

# ACADEMIA DE CIENCIAS DE LA REGIÓN DE MURCIA

## Estructura cerebral: 40 años y un cambio de paradigma

Discurso de ingreso leído por el Académico electo

**Ilmo. Sr. D. Luis Puelles López**

en el acto de la Sesión Solemne de su Toma de Posesión  
como Académico de Número,

celebrada el día 25 de septiembre de 2012 y

Discurso de contestación del Académico de Número

**Ilmo. Sr. D. Manuel Vidal Sanz**





# ACADEMIA DE CIENCIAS DE LA REGION DE MURCIA

## **ESTRUCTURAL CEREBRAL: 40 AÑOS Y UN CAMBIO DE PARADIGMA**

Discurso de ingreso leído por el Académico electo

**Ilmo. Sr. D. Luis Puelles López**

en el acto de la Sesión Solemne de su Toma de Posesión como Académico de  
Número, celebrada el día 25 de septiembre de 2012

y

discurso de contestación del Académico de Número

**Ilmo. Sr. D. Manuel Vidal Sanz**

Murcia, 2012

Todos los derechos reservados.

Queda prohibida, salvo excepción prevista en la Ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización de los titulares de propiedad intelectual. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y ss. del Código Penal).

Con el patrocinio de la Dirección General de Universidades y Política Científica.

© Academia de Ciencias de la Región de Murcia, 2012

© Luis Puelles López

I.S.B.N.: 978-84-616-0552-1

Depósito Legal: MU 802-2012

Imprime: Compobell S. L., Murcia

# ÍNDICE

## PRIMERA PARTE

### DISCURSO DE INGRESO DEL ACADÉMICO ELECTO

**ILMO. SR. D. LUIS PUELLES LÓPEZ**

#### ESTRUCTURA CEREBRAL:

#### 40 AÑOS Y UN CAMBIO DE PARADIGMA

	<b>Págs.</b>
Prólogo	1
Introducción	7
Los orígenes	7
El período histológico	15
El período molecular	32
Referencias	44

## SEGUNDA PARTE

### DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

**ILMO. SR. D. MANUEL VIDAL SANZ**

Discurso de contestación	51
Breve biografía y trazos de su personalidad	52
Trayectoria universitaria	56
Labor científica	61
Labor docente	67
De su discurso	73
Experiencia en la gestión	80
Reconocimientos y distinciones	82
Corolario final	84



**ESTRUCTURA CEREBRAL:  
40 AÑOS Y UN CAMBIO DE PARADIGMA**

**Discurso de ingreso del Académico Electo**

**Ilmo. Sr. D. Luis Puelles López**



## **Prólogo y agradecimientos**

Excelentísimo señor Presidente,

Ilustrísimo señor Secretario,

Ilustrísimas señoras e ilustrísimos señores académicos,

Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,

Señoras y Señores,

Soy hombre parco en palabras en cuanto a la expresión de mis sentimientos, pero éstos me marcan profundamente, y persisten en mí de modo notable: me refiero en particular a los afectos positivos, como la amistad y el reconocimiento. Deseo ahora manifestar mi agradecimiento a todos los ilustres miembros de la Academia por el señalado favor y distinción que me hacen al aceptarme como miembro de esta corporación. Es un signo de benevolente amistad y gratificante percepción de mi actividad científica, la cual, por callada y altamente especializada, podría de otro modo no llegar a ser conocida en nuestro entorno inmediato. Durante bastantes años mi actividad investigadora fue considerada heterodoxa, y, en mi relativo aislamiento (aunque nadie que también se dedica a la docencia está totalmente aislado) me acostumbré a dialogar mentalmente con científicos del pasado que admiraba, a quienes no pude conocer más que a través de sus obras y biografías. Me agradaba pensar que posiblemente hubiesen entendido y compartido mis preocupaciones y problemas. Con el paso del tiempo ha ido creciendo el número de interlocutores científicos vivos con los que puedo departir sobre ciencia, y valoro enormemente tal posibilidad, que ahora se puede ver acrecentada en el seno de esta noble Academia.

Como tantas otras actividades intelectuales, la investigación se hace de modo social, interactivo, aunque los encuentros y discusiones se hagan pausadamente, de tanto en tanto. Siempre necesitamos el espejo de las otras mentes, para concretar nuestra propia aportación. Recuerdo que una vez me dijo un colega americano: Vamos a ver, lo que has presentado, ¿es una hipótesis, un paradigma, o una teoría? En aquel momento me di cuenta de que no sabía responder a esa pregunta, porque nunca había caído en pensar en ello. Ello me motivó, claro está, a aprender más sobre aquellos conceptos, y al final me incliné por el paradigma, para beneficio de todo lo que he pensado después. Una buena pregunta es potente, esté lista la respuesta o no. Por esto es extraordinaria para mí la cálida acogida que ahora dais a mis ideas y mi trabajo, y, de hecho, a mí mismo como un miembro interactivo más de vuestra vibrante corporación, la Academia de Ciencias de la Región de Murcia, lo que considero como un galardón extraordinario. Uno no investiga para obtener galardones, pero es humano apreciar y agradecer el reconocimiento y amistad que se brinda, y yo lo hago sinceramente ante vosotros.

Mi agradecimiento se dirige asimismo de modo expreso a los tres ilustres científicos académicos que propusieron y avalaron mi candidatura, los profesores Pablo Artal Soriano, de Óptica, Manuel Vidal Sanz, de Oftalmología Experimental, y Francisco Murillo Araujo, de Genética. Nos conocemos de muchos años en la Universidad de Murcia, donde siempre nos han unido relaciones amistosas en torno a la ciencia. Yo les respeto y admiro profundamente en su actividad científica y en su calidad intelectual y humana, y soy consciente, a través de mi trato con cada uno de ellos, de que compartimos ideales y criterios críticos en el camino de la ciencia académica, independientemente de la senda característica de cada uno. En su compañía, así como en la de los demás académicos, muchos de los cuales también conozco, será posible llevar adelante mi resolución y deseo de tomar parte activa en las actividades de la Academia que estén a mi alcance. Manolo Vidal, además, ha tenido el gesto de amigo de aceptar redactar y leer el discurso de contestación en este acto, sacando tiempo de su apretada agenda de científico, docente y vicerrector. Espero que sea magnánimo conmigo.

Es habitual referirse, aunque sea brevemente, a las personalidades que arroparon la trayectoria del que habla. En este caso, a nivel académico, os diré que no olvido el apoyo amistoso y desinteresado que me brindó en su día Antonio Soler, profesor de Química, cuando contó conmigo para el vicerrectorado de investigación en su equipo rectoral, en dos ocasiones, antes y después de los Estatutos. Antonio Soler y su amigo y mano derecha, vicerrector de asuntos económicos, José Gálvez (ambos desgraciadamente desaparecidos), confiaron en mi idealismo universitario, que percibieron era afín al suyo, a pesar de conocernos muy poco. Me permitieron desarrollar sin cortapisas varias ideas que propuse para la mejora de la investigación en la universidad de Murcia: permítaseme que mencione la dotación de técnicos laborantes en todos los laboratorios, la creación de la hemeroteca científica y humanística, la reforma del personal de bibliotecas, una importante mejora del servicio de publicaciones (con la inestimable ayuda de José Perona, ‘catedrático de gramática’, también desaparecido), y la creación o mejora de varios servicios de instrumentación científica y el centro de proceso de datos. Obviamente, yo también me beneficié de todo ello, pero me gusta pensar que toda la universidad sintió el empujón. Recuerdo a Paco Murillo actuando a contrapunto de mis maniobras en la Comisión de Investigación, sin necesidad de ponernos de acuerdo.

Debo agradecer a mis compañeros del departamento de Anatomía Humana y Psicobiología su respeto, comprensión y paciencia hacia mi actividad investigadora; en ocasiones he prestado menos atención de la debida a los problemas de diario.

En el campo internacional he contado y cuento aun con el apoyo de Constantino Sotelo (Paris, Francia), John Rubenstein (UCSF, EEUU), Christoph Redies (en sus sucesivos laboratorios en Alemania), Antonio Simeone (Nápoles, Italia) y George Paxinos y Charles Watson (Perth y Sydney, Australia). Algunas figuras señeras de la neuroanatomía comparada, como Bengt Källén (Instituto de Embriología de Lund, Suecia), Glenn Northcutt (Instituto de Neurociencia de San Diego, EEUU) y Rudolf Nieuwenhuys (jubilado, Holanda), y aun un filósofo renombrado, Mario Bunge (McGill University, Canada), me han otorgado su amistad y dado ánimos y

comprensión en diversas ocasiones. Lo mismo puedo decir de Carlos Belmonte, profesor de neurofisiología, fundador del Instituto de Neurociencias de Alicante, en el que figuro orgullosamente como investigador asociado, que pone siempre a mi disposición todos sus medios.

Más lejano, pero muy significativo para mi, fue el apoyo de mi maestro en Granada y Sevilla, el profesor de anatomía humana José M<sup>a</sup> Génis Gálvez, que impulsó de palabra y obra mis primeros pasos en la ciencia. Luego hablaré más de él. En Cádiz conté con el apoyo importante de un gran amigo, el profesor de anatomía humana José M<sup>a</sup> de Castro Romero. Él fue quien me guió en la senda de las oposiciones a adjunto y catedrático. En Murcia, he contado con la amistad y el apoyo de Salvador Martínez y su entrañable familia. Salvador empezó como discípulo, pero rápidamente se convirtió en una especie de hermano menor amigo. Ya desde hace algunos años está ubicado científicamente en su propio laboratorio en el Instituto de Neurociencia de Alicante, donde acoge a mi propio hijo Eduardo, junto a una pléyade de jóvenes promesas. Esto nos permite mantener un contacto continuo.

Más atrás, en el trasfondo, están mis padres, Juan Puelles Luna y María Dolores López Martínez. Mi padre vive aun, y sé que le alegrará sobremanera este evento de hoy. Yo no sería nada sin mis padres, sin su forma de ser y de pensar, dejando aparte sus genes. Pasamos años difíciles en mi primera infancia, cuando trabajosamente ellos se abrían camino en la vida, pero me enseñaron con su ejemplo diario a tener ilusión y optimismo, y a buscar lo bello en la naturaleza y el arte, y mantener viva la curiosidad intelectual. Yo asumí plenamente sus ideales, y siempre me he sentido orgulloso de presentarles mis padres a mis amigos.

Mi trabajo día a día se ha visto arropado por una serie de grupos de trabajo a lo largo de los años, formados por colaboradores (algunos de los cuales citaré después), oficiales de laboratorio y becarios. Me parece altamente oportuno citar en concreto a nuestras oficiales de laboratorio, ya que han sido de larga duración, casi desde el principio en Murcia, y siempre han dado el 100% de su alta capacidad técnica, y además puesto buena cara,

independientemente de sus vicisitudes personales. Se ha trabajado mucho en mi laboratorio. Me refiero, por orden de antigüedad, a Mari Carmen Fernández, Mari Carmen Morga y Tania López Martínez.

Finalmente, en último lugar, al ser lo más importante, he de mencionar mi reconocimiento especial a mi mujer, Margarita Martínez de la Torre. Mucho de lo que tengo se lo debo a ella. No sólo forma el núcleo firme de nuestra unidad familiar (junto con nuestro hijo Eduardo, neuro-científico, investigador en el Instituto de Neurociencia de Alicante, nuestra hija Leonor, artista, y cuatro nietos, dos de cada uno), sino que además ha sido una compañera permanente en el trabajo de laboratorio desde el principio, cuando aun éramos estudiantes de medicina, a la actualidad. Maravilla a propios y extraños cómo se ha ocupado de la familia, empleándose también a fondo en la docencia de la anatomía (tiene entre los alumnos un extenso club de fans que la adoran), y aun encuentra numerosas horas, sin horario fijo, ni vacaciones, para el cuidadoso estudio de los cerebros, día a día, a menudo llevándose faena a casa. A su lado, soy un vago que apenas doy un palo al agua, de vez en cuando.

Llega así el momento de dar por terminada esta ronda de agradecimientos de rigor, renovar una vez más mi alegría por este acto, y mi agradecimiento a la Academia y sus miembros, a la vez que mis votos de participación futura en sus actividades. Voy a proceder al discurso de ingreso.



## **Introducción**

El título que he escogido para este discurso - *Estructura cerebral: 40 años y un cambio de paradigma*- hace alusión al importante cambio conceptual que viene ocurriendo en neuroanatomía desde que los avances en técnicas moleculares y genéticas se han podido aplicar a este campo. Mi actividad como neurohistólogo y neuroembriólogo, desarrollada desde los primeros años 70 del siglo pasado hasta la actualidad (unos 40 años), me ha permitido ser testigo y un modesto participante en el cambio de paradigma científico consecuente. Este cambio incide en cómo visualizamos hoy en día la compleja estructura del cerebro, iluminando con luz nueva tanto su función como su patología. En esta intervención intentaré hacer un breve resumen carente de tecnicismos sobre esta experiencia, centrándome en comentar algunos trabajos representativos, ayudado por algunas imágenes metafóricas y otras reales proyectadas que puedan acercarnos a su significado. El texto está dividido en tres partes: los orígenes, un periodo histológico y un periodo molecular.

## **Los orígenes**

Quizá debo comenzar explicando cómo es que llegué a estudiar la estructura del cerebro. Mis estudios preuniversitarios en Tenerife (donde nací en 1948) podían haber sugerido un futuro en física o matemáticas; ambas materias me atraían mucho, sobre todo en sus aspectos formales. No obstante, el caso es que también resulté sensible a la poesía y la música. Las creaciones del hombre en estos últimos campos son constructos en los cuales forma y estructura acompañan la transmisión social de vivencias que dan sentido a la vida, inexpresables por medio de ecuaciones. Veo ahí un paralelo con el cerebro, ya que su forma y estructura, supuestamente la expresión más

simple posible de su esencia, genera y contiene misteriosamente la cálida, cuando no atormentada, compleja vida mental del hombre. Durante mi adolescencia se desarrolló en mí un fuerte interés por comprender los procesos de la mente humana. En definitiva, me fascinaba la idea de entender la conducta de las personas, incluyéndome a mí mismo.

Mi interés por lo mental me hizo pensar en la Psicología como profesión apetecible. Por aquella época, mis primeros roces con la Filosofía – concretamente con Schopenhauer, Kierkegaard y Zubiri- me resultaron difíciles de digerir, y me hicieron mirar en otra dirección. La única psicología que se estudiaba por los años 60 en la universidad era en Medicina, o eso me pareció entender, y por ello fue éste el camino elegido. El sitio, la universidad de Granada, escogida simplemente porque un primo ya estudiaba allí.

Psicología se cursaba en el tercer curso de la carrera, previa a psiquiatría en cuarto curso. En los dos cursos iniciales las materias estrella eran la anatomía y la fisiología. Si bien las estudié con ahínco, no aportaron gran cosa a mis fines. En el primer caso, la anatomía, por su enfoque predominantemente macroscópico. Esencialmente, se daba nombre a los grandes bultos y paquetes de fibras del cerebro, sin apenas atención a las células, esto es, las neuronas. Sin negar la necesidad de una aproximación grosera al principio del estudio del sistema nervioso, hay que saber que la función cerebral es esencialmente microscópica (celular) y aun submicroscópica (físicoquímica). Lo que nos quedaba tras el estudio anatómico somero de las vías neurales sensitivas y motoras era un esquema de la mente tipo arco reflejo: ante ciertos estímulos se producen ciertas acciones. Es claro que la mente es mucho más que eso. Más placer me produjo la embriología, que se impartía junto con la anatomía, ya que representó una semilla que más tarde creció importantemente, aplicada al cerebro. Me resultó muy interesante aprender que las partes de un organismo no vienen hechas de fábrica, sino que existen instrucciones génicas que las implican, y hay mecanismos del desarrollo embrionario, no necesariamente infalibles (aunque casi), que las tienen que leer, interpretar y hacer realidad, de forma autocontrolada, hasta que resulta o emerge la estructura, y por ende la función potencial, probablemente necesaria desde

un punto de vista biológico. Desde esta perspectiva parecía que la mente debía ser una de esas funciones emergentes –o la suma de varias de ellas-, una vez que los conjuntos de células del cerebro llegan a cierto grado de complejidad estructural y potencia funcional.

En fisiología, que incluía la bioquímica, me resultó revelador conocer la variedad de mecanismos bioquímicos que subyacen a toda función orgánica ligada a un ser vivo. Quedó claro que todo proceso aparentemente mecánico, tisular o celular, ha de ser explicado por microfenómenos bioquímicos que tienen lugar ya sea dentro de las células, en su superficie (la membrana celular), o en sus alrededores, la matriz intercelular, donde interactúan las células unas con otras. A otro nivel está la interacción del sistema con el mundo circundante. Mi sed reduccionista sobre la mente vislumbró cómo había de ser posible llevar lo mental a lo neuronal celular, y considerar este nivel sustentado en la bioquímica, y, en último término, en lo químico y físico, esto es, en la materia/energía, sea ésta lo que sea.

Siempre me pareció necesario huir del dualismo mente-cuerpo o mente-cerebro. Soy un *materialista poético*, con lo cual quiero significar que el reduccionismo que me satisface no es el de “esto sólo es tal cosa ...”, sino que espero poder reducir los fenómenos a otros de rango menor, pero tomando nota de los aspectos emergentes, que suelen resultar de los incrementos de complejidad, y no pueden ser reducidos. Es necesario estudiar la correlación de todo fenómeno con sus antecedentes de menor rango, pero sin olvidar las propiedades emergentes, que nos maravillan ante su insospechada aparición.

No obstante, al menos en el caso de mis estudios fisiológicos, y a pesar de contar con un excelente profesor (el mejor que tuve en la carrera), apenas se rozó la neurofisiología, por lo cual mi sed de conocimientos concretos sobre las neuronas y la mente no fue satisfecha. Yo leía todo lo que caía en mis manos sobre el cerebro, pero puede decirse que no comprendía gran cosa de esas lecturas.

Cuando cursé finalmente psicología, a mediados de los años 60, sufrí un rudo desencanto. Se nos transmitieron nociones especulativas sin base alguna en el cerebro y sus procesos neuronales. La jerga psicológica, los conceptos abstrusos sobre entes invisibles, como el Ego, el Id y el Ello, y la palabrería inmoderada, sin pretensión alguna de explicación mediante mecanismos, me recordaron mis frustrados intentos de entender ciertos textos filosóficos. En esencia, el profesor impartía un dogma cuasi-filosófico basado en la idea de una mente inmaterial independiente del cerebro (no sé si este dogma era original, o copiado de otros, ya que no recuerdo nada de lo estudiado). Además, se pretendía que estos contenidos eran útiles para la medicina, cosa que me pareció más que dudosa. No pretendo afirmar que la psicología sea siempre así, sino que esa fue la versión que se me ofreció, no sé si por el estado del conocimiento en ese momento, o por una formación deficiente de mi profesor.

¿Qué puedo decir de la psiquiatría que nos enseñó el mismo profesor al curso siguiente? Ahí, en la relación personal con algunos pacientes que nos presentó, capté verdaderamente lo lejos que estábamos aun de comprender la mente humana, precisamente por lo dramática y sobrecogedora que es la experiencia de tener ante ti una mente alterada, que funciona sin una conexión adecuada con la situación real. En el trato con personas mentalmente normales estamos habituados a dar por supuestos aspectos fundamentales que fallan en la mente enferma, sobre todo la lógica y el sentido común, así como la conciencia del mundo que te rodea. Es rompedor apreciar que una enfermedad puede destruir tan fácilmente estas funciones, aparentemente lejanas de la materia. Se puede estar vivo, ser humano, y carecer de tales capacidades. Te obliga a preguntarte cómo surgen esas funciones de la fisiología del cerebro, o qué difícil equilibrio mecánico es preciso para que seamos meramente normales; este equilibrio aparentemente se rompe temprano o tarde en las demencias. El contraste fue enorme entre aquella tremenda realidad patológica, absolutamente incomprensible, y la palabrería insulsa con la que se pretendían explicar sus causas, o justificar los tratamientos que se aplicaban por aquel entonces, que en la mayor parte de los casos me parecían ser insuficientes o inadecuados.

Eran tiempos muy al comienzo del desarrollo de la neurofarmacología moderna, la cual, si no cura, al menos permite ejercer un cierto control sintomático.

Sin esperanzas ya de obtener luz de la psicología, y desarbolada de esta manera mi vocación inicial, tuve aun contacto con la neurología en quinto curso. En esta materia clínica se nos apartó de la palabrería psicológica del momento, pero la falta de modelos conceptuales suficientemente precisos limitaba el marco del análisis causal anatomofisiológico y fisiopatológico a la mencionada imagen del cerebro como un centro esencialmente reflejo, quedando muchas otras facetas fuera de consideración.

Al final de quinto curso de la carrera, con el último curso por delante, llegué a la conclusión de que no servía a mis fines el ser médico. Comprendía perfectamente el rol esencial del médico en nuestra sociedad, pero no me veía a mí mismo en ese rol. La medicina clínica aborda fenómenos humanos que es importante conocer y tratar, incluso en ausencia de explicaciones causales y de capacidad predictiva, pero la dedicación personal a la lucha contra el dolor y sufrimiento humanos al parecer no era lo que mi instinto buscaba. Yo carecía de auténtica vocación médica, y mis padres no me presionaban en esa dirección. Debo agradecerles su permanente impulso y apoyo, así como su inteligente percepción de que lo importante para un joven es encontrar una actividad que verdaderamente le satisfaga, acorde con sus capacidades. Mis padres siempre esperaron mucho de mí, pero dejaron el rumbo en mis manos.

Pensé que quizá mi futuro estaba en la investigación básica sobre el cerebro. Visto que se sabía tan poco sobre las neuronas como sustrato de la mente, parecía haber campo para estudiar el cerebro en sí mismo, intentando al menos avanzar su conocimiento hasta niveles que permitiesen en algún momento la conjetura de los mecanismos que debían existir como correlato de la mente, aunque esto beneficiase a otros, y yo no llegase nunca a ver la solución. Era una idea muy vaga, pero por algo había que empezar. Es así que, tras un par de otros ensayos infructuosos, retomé la senda de la embriología

durante el último año de la carrera (1970/1971); creí que al menos debía terminar los estudios de medicina, en atención a mis padres.

Me hablaron de la llegada de un nuevo profesor de anatomía, que se dedicaba a la neuroembriología. Se trataba de D. José M<sup>a</sup> Génis Gálvez (Fig.1), un gaditano alumno de Orts-Llorca (Complutense de Madrid), que había hecho estudios de postgrado en Estados Unidos (sobre desarrollo del ojo), y al poco de volver a España había ganado muy joven la cátedra de anatomía en Salamanca, trasladándose a continuación a Granada. Acababa de publicar un texto de Biología del Desarrollo (Editorial Espaxs, 1970), insólito por su modernidad conceptual, y digno de ser leído aun hoy en día. Génis era un ardiente defensor del enfoque causal embriológico en morfología, y aun del entonces ya incipiente enfoque molecular que había conocido en los Estados Unidos. También defendía la necesidad de que en el mundo académico se hiciese investigación (esto era raro en aquella época, aun convaleciente del desierto intelectual creado por la Guerra Civil y sus consecuencias).



*Fig.1. Génis Gálvez (Don José María para sus discípulos) en su despacho de Sevilla*

A principio del sexto curso de carrera hablé con él de mi situación e intereses, e inmediatamente me reclutó, admitiéndome como interno en su laboratorio (al poco se incorporó asimismo mi entonces novia, y más tarde esposa, Margarita Martínez de la Torre Fox, también estudiante de medicina, con la cual desde entonces he formado tándem en el laboratorio hasta la actualidad; Fig.2).



*Fig.2. Juntos durante una excursión en Sierra Nevada (en torno a 1970, cuando empezamos a trabajar en el laboratorio de Génis).*

Al cuarto de hora de conocer a Génis Gálvez, ya me había enseñado un embrión de pollo vivo dentro del huevo, con sus vesículas cerebrales transparentes, sus grandes ojos, y pequeños movimientos -¡qué maravilla!-, y seguidamente me dio varias publicaciones específicas para leer, recién publicadas. Se puede colegir mi excitación por el hecho de que las leí inmediatamente, sentado delante de su despacho, y entré al rato de nuevo, para pedirle más. Huelga decir que para mí aquello fue como llegar a la tierra prometida. Había encontrado un director que parecía poder orientarme con

un enfoque que yo antes buscaba a ciegas, un laboratorio donde se hacían cosas respecto al cerebro, con embriones en desarrollo en abundancia, con microscopios y con amplia literatura específica. Claro que yo no sabía que los cerebros de pollo no son exactamente iguales que el cerebro humano que yo había estudiado previamente.

Ese contraste, y el consiguiente descubrimiento de los principios de la neuroanatomía comparativa y la evolución de los cerebros, me ocupó intelectualmente durante el resto del año (y en años sucesivos; en realidad, hasta la actualidad), junto con el aprendizaje de determinadas técnicas de tinción cerebral y su aplicación práctica (apenas asistí a clase durante ese curso). Con procedimientos bastante rutinarios, Margaret y yo preparamos una primera colección de embriones de pollo a diferentes edades.

Con estas pinceladas basta para hacerse una idea de mis comienzos en la neurociencia, y mi feliz aterrizaje, puede decirse que casual, en el campo de la neuroembriología y neuroanatomía comparadas. Durante algunos años me bastó para crecer el ambiente del laboratorio de Génis Gálvez, el cual se trasladó en 1972 a Sevilla, y nosotros con él. Si bien las conversaciones con Génis fueron siempre estimulantes (me unía a él también el hecho de que era un amante de la pintura y la música clásica), en realidad él no era fuerte en el sistema nervioso central, habiéndose centrado en la retina y el cristalino en sus propios estudios. No obstante, él deseaba desarrollar una línea de investigación en el cerebro, y me encargó tácitamente dicha tarea, en la que hube de avanzar en modo prácticamente autodidáctico, aunque con su apoyo económico y teórico, y el acceso a la extensa literatura en su poder. Mi avance inicial fue lento en resultados visibles, a pesar de las muchas horas dedicadas. No saqué ningún fruto útil de mi inmadura tesis doctoral (leída en 1973), aparte de algunas bellas imágenes que retengo en mi memoria. Como es de suponer, mi dedicación a la investigación era parcial, al desarrollar a la par tareas docentes durante varias horas cada día. Finalmente hice mi primera publicación, en 1975, a los 4 años de comenzar a trabajar, describiendo una migración neuronal (Puelles et al., 1975). Entonces se sabía poco sobre tales mecanismos, que parecían rarezas, y las migraciones neuronales conocidas se

contaban con los dedos de una mano. Hice otra publicación en 1976, 3 en 1977 y 7 en 1978.

## **El periodo histológico**

Mi perspectiva durante un largo periodo fue histológica, esto es, intentaba comprender qué hacían ciertas neuronas en desarrollo, básicamente irse colocando en su lugar definitivo y adquirir su forma adulta, de acuerdo con observaciones hechas al microscopio. La neurociencia de los años 60 y 70 era esencialmente americana, si bien aun quedaban en Europa y Japón restos de las grandes escuelas previas a las guerras mundiales. No obstante, las principales ideas neuroanatómicas comparadas y embriológicas habían surgido en Europa a finales del siglo XIX y principios del XX, antes de las guerras mundiales (incluyendo, por supuesto, la teoría neuronal magistralmente defendida por Santiago Ramón y Cajal). En el trasiego de la neurociencia allende el Atlántico se descabalgó en gran medida el enfoque *analítico topológico* centroeuropeo representado por His (1893, 1904), Rendahl (1924) y Kuhlenbeck (años 30 y siguientes; revisión en Kuhlenbeck, 1973), entre otros. Este enfoque implicaba hacer un análisis topológico y estructural de la forma y estructura cerebral en sí mismas, sin atender a la función (no por falta de interés, sino por falta de datos). En su lugar prevaleció cada vez más el interés por la *estructura funcional* del cerebro, preconizada por los biólogos americanos. El nuevo enfoque era interesante, pero tenía sus peligros, como veremos.

Se había descubierto a principios del siglo XX que las funciones sensitivas y motoras que vehiculan los nervios poseen en el cerebro estaciones centrales de análisis o programación en la médula espinal y el tronco encefálico, que están dispuestas en columnas longitudinales discretas, paralelas entre sí en un patrón dorsoventral. Rápidamente se quiso extrapolar esta idea –llamada el *modelo columnar* del cerebro– al resto del cerebro, por ejemplo por Herrick (1910) y su escuela, cuyas tesis funcionalistas adquirieron

influencia internacional. Esta concepción sensitivo-motora o refleja del funcionamiento del cerebro tenía un evidente interés, porque fue el primer paso para entender cómo funciona el cerebro, pero es simplista en exceso, ya que no todo lo mental es reflejo. Esto condujo paralelamente al error conductista en psicología, esto es, a la negación de las vivencias mentales subjetivas como fenómeno real accesible al estudio científico. Otro problema paralelo con este enfoque es que se basaba en el cerebro adulto, capaz de funcionar, dejando de lado el problema de cómo es que surge una estructura funcional discriminativa durante el desarrollo, o su trasunto evolutivo. Las funciones las acota e identifica el hombre, según lo que le parece significativo en un momento dado, y es fácil equivocarse al extrapolarlas de partes conocidas a otras menos conocidas, o cuando aparecen aspectos emergentes. En cambio, la estructura está ahí, inmutable, esperando a ser entendida. Aunque en cierto momento no sepamos cual es la función de una estructura, eso no implica que no exista tal función. Posiblemente la reconoceremos en el futuro. Por eso es peligroso en morfología clasificar las estructuras de acuerdo meramente con las funciones conocidas, ya que automáticamente se simplifica en exceso y se excluyen cosas de la atención que no deberían ser excluidas.

Por otra parte, la neurociencia americana desarrolló con algún apoyo europeo sucesivas técnicas para el estudio experimental de las conexiones nerviosas, o sea, del cableado que interconecta los diferentes centros nerviosos. Las décadas de los 70 y 80 ofrecieron grandes avances en ese campo, que yo en gran medida me limité a leer y asimilar, según iban saliendo. Eran datos vitales para una comprensión funcional del cerebro, y aun siguen llegando estos datos 40 años después, tal es la riqueza del cerebro. Por primera vez tuvimos datos sólidos que permitían imaginar circuitos u otros modelos teóricos cercanos al mundo de la cibernética, otro campo cuyo crecimiento era paralelo al de la neurociencia. Sin embargo, los avances en la descripción de las conexiones en animales adultos también dejaron de lado el aspecto de analizar las causas de las mismas, de su evidente enorme especificidad y variedad. De hecho, el modelo columnar al uso se ha mostrado altamente ineficaz para ayudar a encontrar las razones de las subdivisiones

finas, así como del cableado en el cerebro, si bien muchos autores aun no se han apercibido de ello. La neuroanatomía columnar ha contribuido a crear la idea que muchos alumnos tienen del cerebro como algo hipercomplejo y caótico, donde los grupos de neuronas parecen patatas acumuladas desordenadamente en un saco, y los hilos que las conectan parecen no seguir pauta espacial alguna. Bajo esta ilusión conceptual (ya veremos que no es así como son los cerebros), es difícil imaginar cómo es que los embriones de cada especie generalmente consiguen fabricar cerebros similares, una vez tras otra, o cómo es que un cerebro llega a comunicarse efectivamente con otro cerebro. Esto sugiere que tiene que haber mapas cerebrales que establecen dónde se forma cada parte, en todos los cerebros, y que los mapas en distintos individuos deben parecerse entre sí. La respuesta a estas cuestiones debía venir desde la embriología y la genética, no desde la función.

Sin ser aun plenamente consciente de esta problemática, que implica la llegada a su cénit del paradigma sobre estructura neural generado ha finales del siglo XIX y principios del XX, yo seguí intentando comprender ciertos mecanismos del desarrollo neuronal, un campo en el que no había mucha competencia. El primer estudio importante que emprendí, hacia 1975, fue con el método de Golgi, que fue tan productivo para Cajal, particularmente en neuroembriología (ver Puellas, 2009). Esta técnica se comprende si imaginamos que pudiésemos inyectar selectiva y completamente con un marcador visible árboles aislados, distribuidos al azar, en medio de una selva, y al mismo tiempo dejar transparentes todos los demás. Ello permitiría analizar en sus más finos detalles la forma de los árboles marcados al azar, sin que la restante vegetación estorbese. El cerebro adulto, en ese sentido, es aun mucho más tupido que la selva más densa, y las neuronas y las células gliales que las arropan son como árboles y enredaderas. El cerebro embrionario lógicamente es algo más simple (dirigirse a él fue la intuición genial de S. Ramón y Cajal). Usé una variante técnica con elevada tasa de éxito en embriones de pollo, que había aprendido en París de Constantino Sotelo, el principal heredero aun vivo de la escuela de Cajal. Mi interés se centró en estudiar las secuencias de diferenciación y migración de las diferentes neuronas del lóbulo óptico o tectum del pollo, un importante

centro de análisis visual de estructura laminar (cerca de Génis, lo normal era estudiar el sistema visual). Los hermanos Santiago y Pedro Ramón y Cajal habían descrito unos 14 tipos neuronales tectales en el ave adulta, distribuidas en 10 láminas. Mis preguntas eran tres: si cada tipo neuronal nacía independientemente o no de los demás, si había un orden temporoespacial, y si las neuronas migraban libremente o no para incorporarse a sus capas respectivas. El gran tamaño del tectum óptico permite distinguir gradientes de diferenciación en dos dimensiones, al paso que se van formando sus 10 capas en la tercera dimensión. Se había publicado por varios expertos que la supuesta migración libre de neuronas en realidad no existía (en contraste con nuestras observaciones previas en otro sistema). Yo pensaba que probablemente había un sólo tipo inmaduro de neurona, que luego se diferenciaba en los 14 tipos adultos. Se suponía que una neurona joven recién nacida es simple, como una semilla con sus primeros brotes, y debe pasar por varias etapas de diferenciación y ramificación hasta presentar un aspecto maduro (migración, formación del axón o fibra de proyección, formación de dendritas espacialmente características en el contexto laminar del centro). Si se producen varios tipos adultos, debe haber variantes en las secuencias de cambios morfológicos. Yo esperaba asimismo ver células en proceso de migrar libremente desde la profundidad, donde nacen, hacia posiciones más superficiales.

Preparé una extensa colección de impregnaciones de Golgi a varias edades durante el curso, y abordé su análisis en el verano del 1975, totalmente sólo en el laboratorio, en plena canícula sevillana. Fueron muchas horas, con muchos momentos tediosos (14 rollos de fotos sacados y revelados por día) y algunos momentos gloriosos, cuando surgían de repente, como relámpagos, ideas que explicaban lo que estaba viendo. La percepción de que lo que tenía frente a mis ojos era virgen, y que nadie, ni siquiera Cajal, lo había visto ni imaginado antes me electrizaba y empujaba a perseverar. Tras dibujar y fotografiar cientos de neuronas en diferentes grados de madurez, que la técnica empleada me daba mezcladas y al azar, pude catalogarlas por grados de similitud morfológica y posición relativa (en el gradiente global y en las

capas). La ausencia de transiciones graduales entre dos formas diferentes que se repetían era achacable, bien a defecto de la técnica (poco probable, dada la

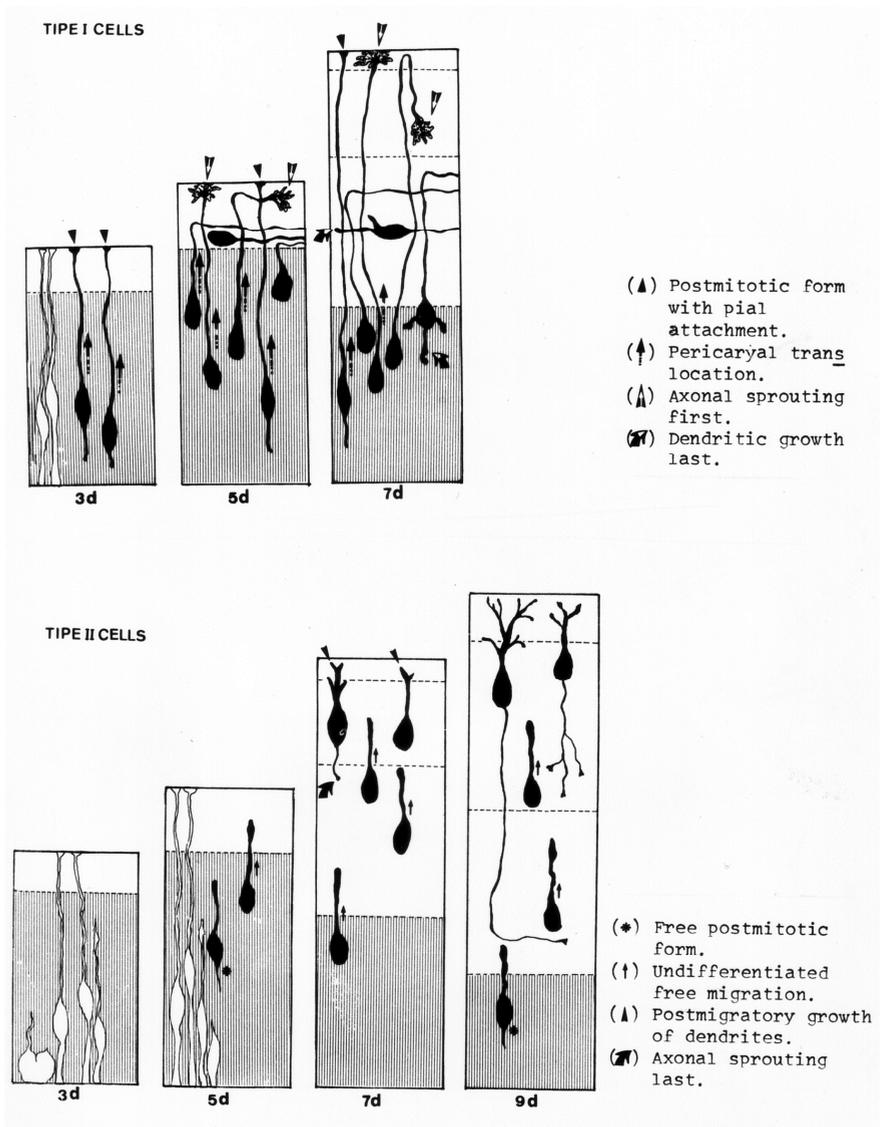


Fig.3. Tipos neuronales inmaduros tectales I y II del pollo (en negro). Obsérvese su tipología diferenciada, particularmente en el modo de crecimiento del axón, precedido de un gran cono axonal de avance en las de tipo I (cabezas de flecha) y muy simple en las de tipo II (ver flecha grande a los 7 días). Las otras flechas indican dirección de migración o desplazamiento del cuerpo celular. Impregnación de Golgi. El territorio en gris está ocupado por células madre (en blanco o transparentes). El territorio blanco contiene otras neuronas postmitóticas (transparentes).

saturación de datos que obtuve), o a una diferencia intrínseca del tipo neuronal. Para mi sorpresa, resultó que no había un solo tipo de neurona recién nacida, tal como había supuesto, sino que había, al menos, dos tipos claramente distintos, y quizá un tercero, variante del segundo en fases más tardías.

Este análisis de la histogénesis neuronal tectal del pollo, al que también contribuyó M<sup>a</sup> Carmen Bendala con su tesis doctoral, se publicó en 1978 (Puelles y Bendala, 1978), tras retrasos debidos a mis sucesivos traslados a Badajoz (1976) y Cádiz (1977). Repetimos este análisis tipológico tectal en embriones de lagarto, más adelante, y aparecieron exactamente los mismos tres tipos fundamentales, a pesar de que en reptiles la estructura laminar es diferente (Báez et al., 2003). Cada tipo comienza y termina su aparición en un periodo característico de varios días, pero estos periodos neurogenéticos en parte se solapan (Figs. 3 y 4). A su vez, cada uno de estos tipos primarios migra de una forma distinta, y, a lo largo de varios días, genera sucesivamente determinadas formas neuronales adultas, claramente derivadas paso a paso del mismo tipo inicial, aunque a menudo en capas distintas del lóbulo óptico (Fig.4).

Por tanto, existen familias de neuronas, que guardan ciertas características comunes. Uno de los tipos neuronales, el tipo II, migra de forma libre, esto es, la célula entera se desplaza, sin cambiar esencialmente de forma, tanto de la profundidad hacia la superficie, como, más tarde, en sentido tangencial (Figs.5A,B,D). En cambio, los otros dos tipos neuronales tectales desarrollan largas prolongaciones citoplásmicas, que luego les sirven para recolocar su cuerpo celular, aunque de dos formas distintas (Fig.4). También algunas de las células tipo I migran tangencialmente (Fig.5C,D).

Aun me siento muy orgulloso de este esfuerzo con el tectum. Puede decirse que culmina el enfoque cajalano, y que con él me hice autodidácticamente discípulo *de facto* de Cajal. Aquellos resultados han sido validados luego por varios enfoques con técnicas más recientes y modernas. Nadie ha hecho algo de pareja complejidad en ese campo desde entonces.

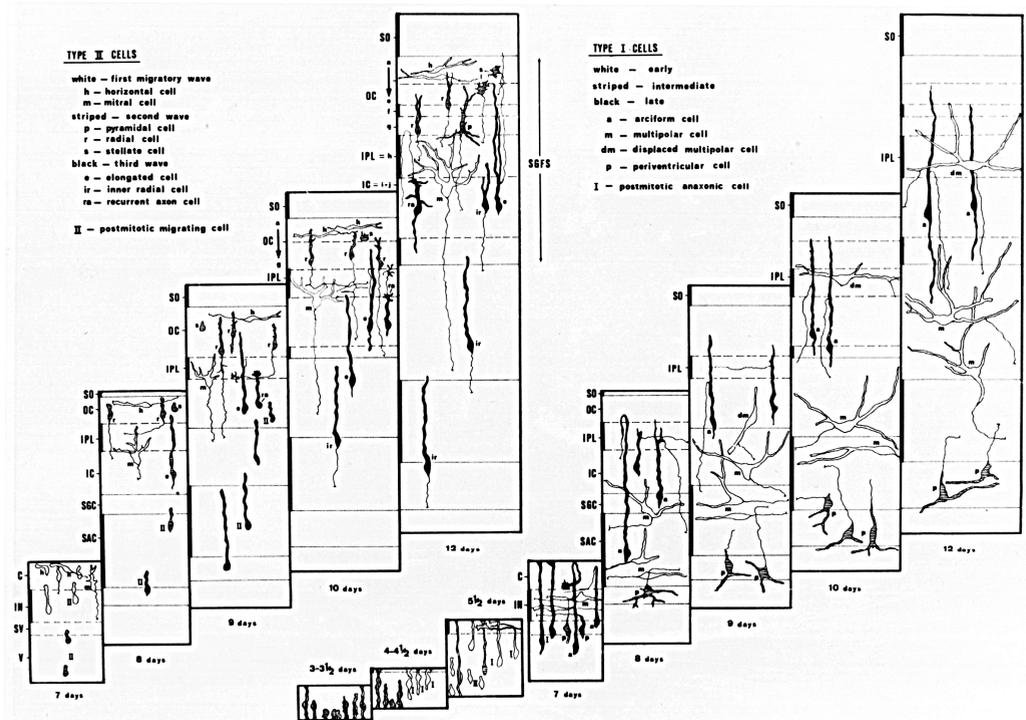


Fig.4. Panorámica esquemática de las familias de neuronas tectales que derivan de los tipos inmaduros I (a la derecha) y II (a la izquierda). Nótese que las células tipo I comienzan a aparecer desde los 4-4.5 días de incubación, mientras que las del tipo II se producen sólo a partir del día 5 (ver Fig.3), y se muestran aquí ya en parte migradas (las más precoces), llegando a la superficie en el día 7 de incubación. A partir de los 8 días vemos esencialmente la maduración de las distintas formas neuronales de cada familia, en distintas capas. Las células parecidas a las tipo II (así marcadas), pero que migran con una forma más alargada (p.ej., día 9, a la izquierda), corresponden al tipo III.

Fue la primera demostración de que una región de neuroepitelio puede formar diversos tipos neuronales al mismo tiempo, y del rol que pueden tener la migración neuronal libre y la menos libre, iluminando así cómo se forman las estructuras corticales, las más complejas del cerebro. En lo sucesivo, nuestro grupo publicó algunos otros estudios aplicando esta misma técnica de análisis tipológico y de migración neuronal a otras regiones cerebrales. Usamos de modo complementario el estudio autoradiográfico de los patrones de nacimiento neuronales, otra técnica que tuvo su auge en los años 70.

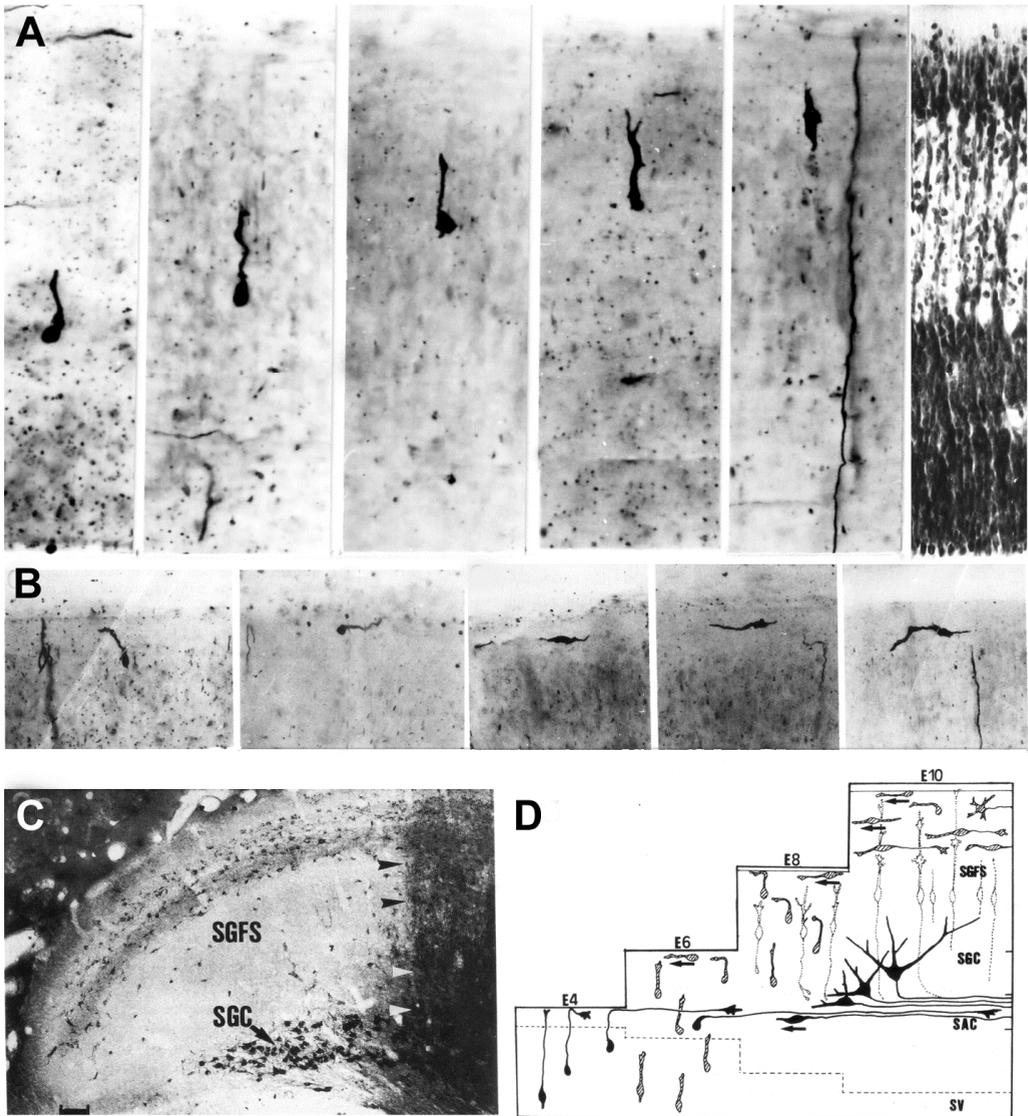


Fig.5. En A, neuronas en migración libre, tipo II, en secuencia de la profundidad a la superficie, impregnadas con el método de Golgi. En la última imagen se compara la textura de población total, viendo todas las células. Las células en migración se incorporan a la capa cortical superficial. En B, vemos neuronas del mismo tipo, que, habiendo llegado a la superficie, siguen migrando, pero ahora tangencialmente; la primera imagen muestra una célula tipo II cambiando su orientación. En C, mostramos otro material, resultante de un trasplante de tectum de codorniz a un pollo, que demuestra experimentalmente la migración tangencial en el tectum; las células de codorniz se reconocen con un anticuerpo, y se ve el trasplante masivamente marcado a la derecha (cabezas de flecha) y muchas células pequeñas superficiales marcadas en el estrato identificado SGFS, que han debido migrar del territorio trasplantado al territorio huésped; estas células se cree son las del tipo II que se

muestran en B. Nótese que en un estrato más profundo, identificado como SGC, aparecen células grandes marcadas, que también han debido migrar; éstas serían del tipo I. En D, se representa esquemáticamente las secuencias de diferenciación y migración de ambos tipos celulares.

Sin embargo, fueron unos experimentos colaterales emprendidos en 1977/1978 con la técnica histoquímica de la acetilcolinesterasa, intentando visualizar selectivamente migraciones de jóvenes neuronas colinérgicas, las que nos abrieron la puerta de una línea de trabajo menos celular y mucho más fundamental, esto es, el estudio de la *regionalización cerebral* durante el desarrollo embrionario.

Ocurrió como sigue. Queriendo ver enteras, por transparencia, poblaciones colinérgicas que migraban, hice preparaciones *in toto* de pequeños cerebros embrionarios con una variante particular en un solo paso de la técnica de acetilcolinesterasa (normalmente ésta se emplea en cortes, con varios pasos). Para ello hacía la reacción en la cabeza del embrión entera, y luego disecaba trabajosamente a mano los pequeños cerebros ya teñidos bajo un microscopio de operaciones, retirando todos los tejidos extraneurales, cortándolos y raspándolos con una microaguja de tungsteno afilada electrolíticamente, mientras sujetaba el preparado con una pinza fina de relojero en la otra mano. Si no se dañaba el delicado cerebro, ya sea con la aguja o con la pinza, finalmente podía transparentizar la pieza y visualizar el resultado al microscopio. Había que tener buen pulso y estar relajado, ya que los movimientos necesarios con ambas manos no son visibles al ojo desnudo.

Para mi sorpresa, en vez de ver selectivamente marcadas las neuronas colinérgicas, tal como esperaba, aparecieron marcadas *todas* las neuronas recién nacidas y en diferenciación (Fig.6).

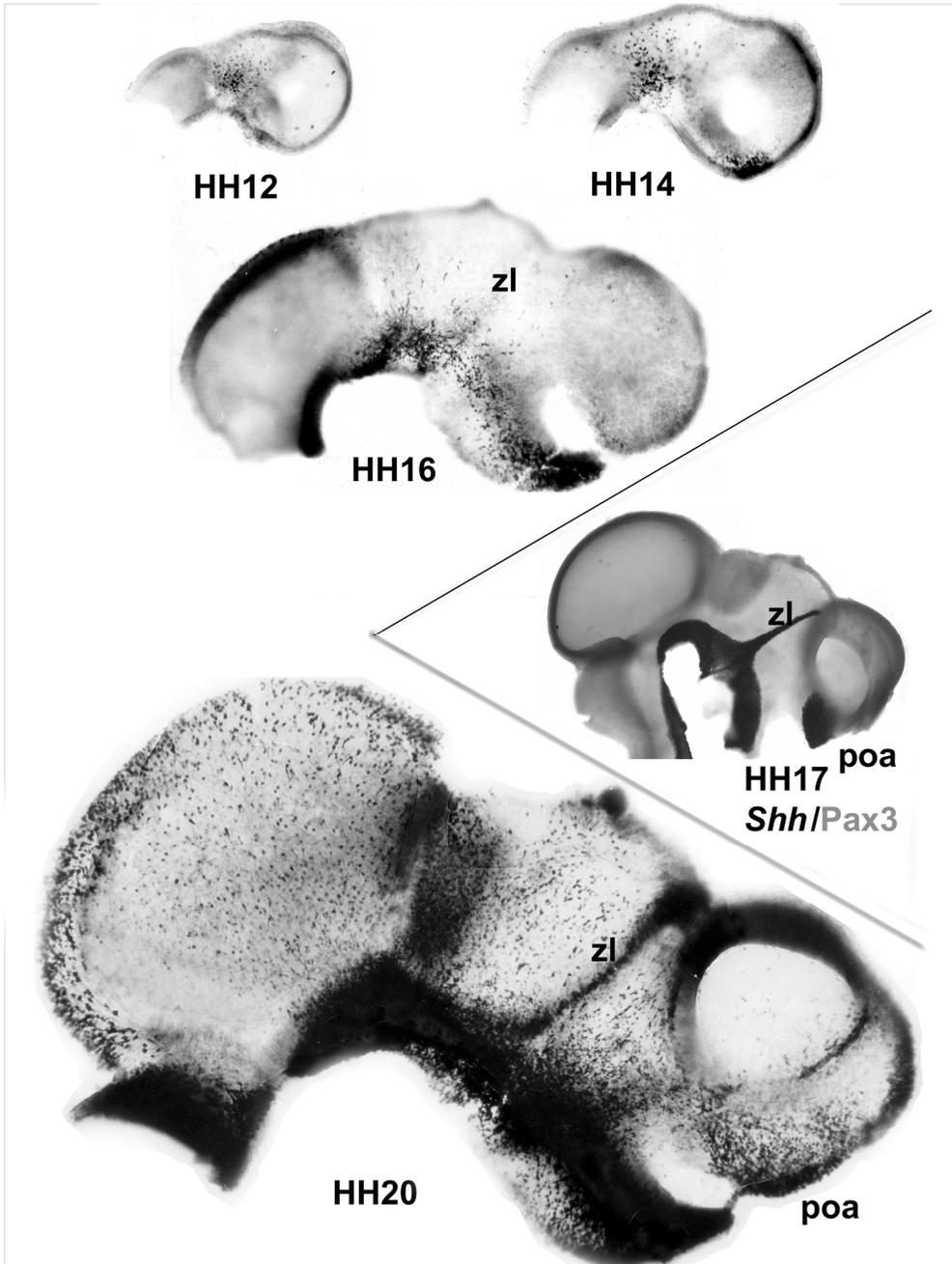
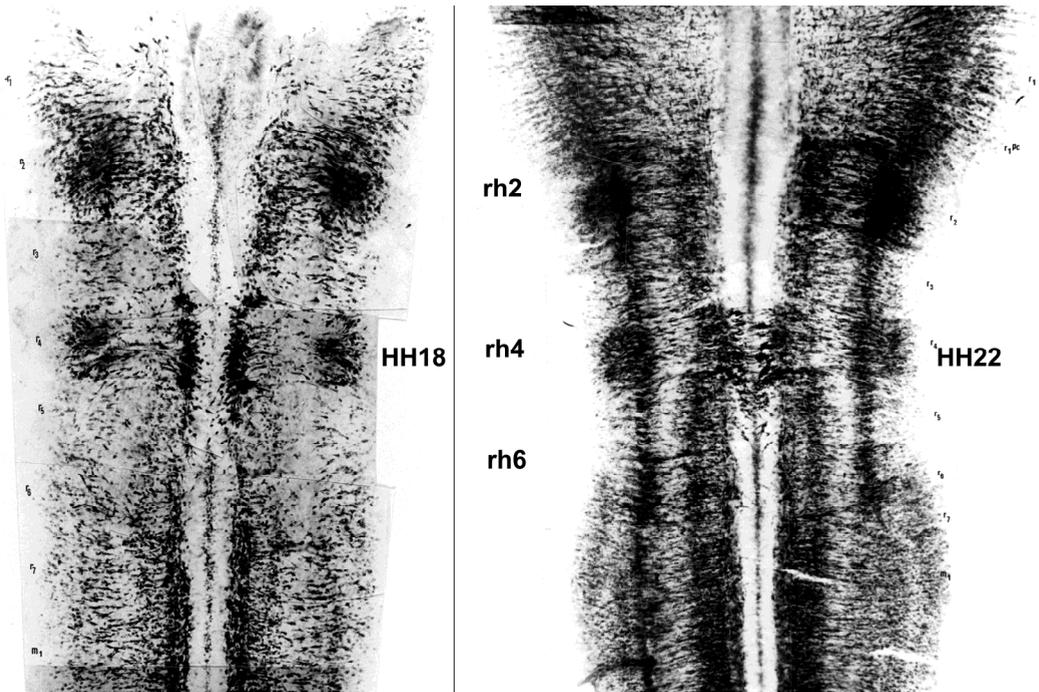


Fig.6. A la izquierda, especímenes de cerebro de embriones de pollo de 4 edades (estadios HH del desarrollo marcados, que se distribuyen aproximadamente entre los 2 y 3 días de incubación; mismo aumento). Se muestra la actividad de AChE in toto, tras el pelado a mano del cerebro y su transparentización; los puntos oscuros son neuronas recién nacidas; donde hay muchas neuronas superpuestas aparece una gran mancha oscura; el agujero redondeado que se aprecia en el centro de los

*cerebros es el que queda al cortar y retirar el ojo, que estorbaría. Nótese los patrones discretos de neurogénesis, y la heterocronía (distinta velocidad del proceso) en distintas partes del tubo neural. En el inserto triangular a la derecha aparece otro preparado similarmente pelado, pero reaccionado en este caso por hibridación in situ e inmunocitoquímica para detectar la expresión de dos genes, Shh y Pax3 (en azul y marrón, originalmente). Obsérvese como estos patrones guardan clara relación con los patrones de AChE, a los que anteceden causalmente. La intensa banda marcada 'zl' es un organizador secundario, que controla lo que ocurre delante y detrás.*

Estudios de otros autores mostraron que, en efecto, la AChE es un marcador general de las neuronas inmaduras, aunque aun sin relación funcional con la acetilcolina (tal función emerge más adelante). Es una proteína compleja con varias unidades y parece tener un rol adhesivo (aparte otros roles como peptidasa), y es secretada a la matriz intercelular. En cambio, las numerosas células madre de tipo neuroepitelial no expresan este marcador, dando una gran transparencia a las preparaciones *in toto*. Aquello era como ver a vista de pájaro la ubicación de todas las neuronas del cerebro incipiente, con evidentes zonas muy pobladas y otras menos pobladas, o totalmente carentes de neuronas (Figs. 6,7). Inmediatamente vimos que la neurogénesis no avanzaba como una ola, tal como se pensaba por aquel entonces, sino que estaba articulada en territorios disjuntos discretos, con diferentes pautas temporales cada uno.

Yo era consciente de que nadie estaba mirando los cerebros embrionarios de esa manera, y pensé que tales panorámicas, obtenidas en horas sucesivas del desarrollo, deberían permitir testar algunas de las clásicas ideas embriológicas sobre la existencia de patrones longitudinales o transversales, o ambos, como subdivisiones naturales de la estructura cerebral. Era una oportunidad para vislumbrar el plano secreto inicial que se suponía resultaba de la lectura de instrucciones genéticas para la construcción progresiva por unidades del complejo edificio cerebral. Durante unos 10 años (cruzándose mi oposición y acceso a la plaza de Murcia en 1979/1980) continué estudiando tales preparados con la ayuda de J. A. Amat, un discípulo



*Fig.7. Otra región del cerebro embrionario de pollo, visualizada a izquierda y derecha de la línea media con AChE in toto tras pelado y transparentización, y aplanada en forma de libro abierto en dos estadios (2.5 y 3.5 días de incubación). De nuevo, cada punto oscuro es una neurona. Obsérvese la clara evidencia de límites transversales y límites longitudinales ortogonales, que dividen la actividad neurogenética en áreas rectangulares discretas. Cada área avanza a su propio ritmo (zonas pares rh2, rh4 y rh6 más pobladas). Obsérvese asimismo la simetría bilateral. Las indicaciones alfanuméricas 'r' o 'rh' identifican los neurómeros (rombómeros).*

que me siguió de Sevilla a Cádiz y de Cádiz a Murcia –ahora en EEUU-, y en combinación con mapas autoradiográficos de la actividad neurogenética (la producción de neuronas). Tal análisis nos condujo a corroborar las antiguas teorías centroeuropeas sobre la existencia de patrones segmentarios con patrones longitudinales superpuestos (p.ej., Rendahl, 1924; Fig.8). Tales ideas habían sido consideradas obsoletas por la neurociencia en los últimos 50 años.

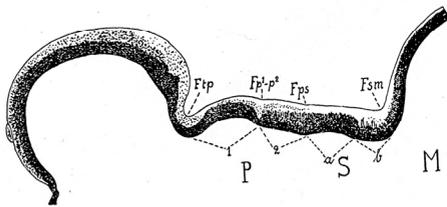


Fig. 11. H u h n. 4-tägiger Embryo. Detail eines Horizontalschnittes. (i, 2, a und b, s. Text.) Vergr. 66 X.

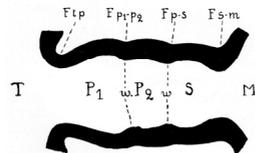


Fig. 39. H u h n. 4-tägiger Embryo (jünger als der auf Fig. 11 abgebildete). Horizontalschnitt durch das Zwischenhirn.

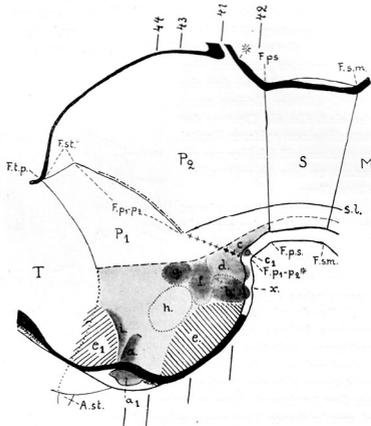


Fig. 38. H u h n. 4-tägiger Embryo. Graphische Rekonstruktion des Zwischenhirns. Die transversalen Ziffern geben die Schnitttiefen der resp. Abbildungen an. Vergr. 50 X.

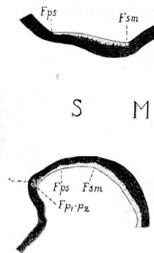


Fig. 10. H u h n. 4-tägiger Embryo. Detail eines Sagittalschnittes. Vergr. 40 X.

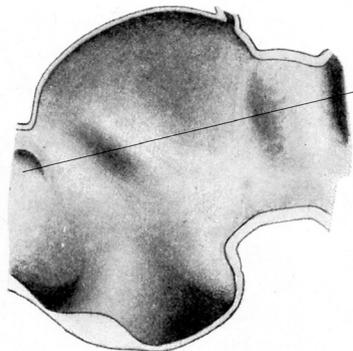


Fig. 40. H u h n. 4-tägiger Embryo. Graphisch-plastische Rekonstruktion des Zwischenhirns.

Fig.8. Varias imágenes extraídas del trabajo seminal de Rendahl (1924), que reconstruyó gráficamente con gran exactitud los patrones neurogenéticos detectables con una técnica más grosera (aquí a los 4 días de incubación, más tarde que en nuestro estudio, en la zona de nuestra Figura 6, pero con inversión de izquierda a derecha). Nótese sus límites transversales y longitudinales. Los dos cortes horizontales que aparecen arriba están trazados en el plano de la línea de la 'Fig.40'.

También, partiendo de esa base, pudimos progresar sensiblemente en el estudio de fases posteriores del desarrollo de la pared neural, aplicando varios métodos de mapeo, particularmente la inmunocitoquímica (ver publicaciones en la web de la Academia; no entraré en detalles aquí). La lógica aplicada es la siguiente. Primero, el cruce de segmentos transversos con columnas longitudinales produce áreas cuadrangulares (o trapezoidales cuando hay deformaciones) del neuroepitelio; éste está constituido por las células madre de las neuronas (Fig.3). Segundo, cada uno de estos cuadrados matrices ulteriormente produce sus propias neuronas, que se van

acumulando encima, en forma de varios estratos aun inmaduros (como en el tectum; Figs.4,5). Finalmente, distintas agrupaciones o capas neuronales definitivas maduran en cada estrato. La complejidad tridimensional final de la pared del cerebro puede así ser descompuesta ordenadamente en estratos y áreas histogenéticas que están dispuestas en tablero de ajedrez (Fig.7). Desde un punto de vista teórico, disponer de este esquema mental es como tener para el cerebro lo que representó la tabla periódica de los elementos para la química. Se puede ubicar lo conocido, estudiando sus propiedades según su posición relativa, y, a la vez, dada la existencia de huecos en la cuadrícula global que aparecen faltos de datos, se puede predecir la existencia de estructuras por conocer, que deben existir con determinadas relaciones de vecindad y posiblemente con ciertas propiedades regionales, en la medida que deduzcamos reglas que se aplican a varios territorios parecidos. Dichas predicciones son eminentemente testables, y de hecho nos condujeron a muchos descubrimientos.

Cabe igualmente comparar entre especies distintas lugares concretos del armazón global, buscando *homologías*, esto es, partes en cada especie que deben ser 'las mismas', aunque no lo parezca (es lo que hacemos en otro orden de cosas al buscar la nariz de una ballena; nos ubicamos en el plano de la cara –ojos, boca, oídos, etc.- y esperamos detectar algún invariante nasal en cierto lugar topológicamente correspondiente, y ¡bingo!, la nariz es donde la ballena emite su chorro de agua al subir a la superficie). Nuestros estudios de este tipo han tocado todos los grupos mayores de vertebrados, desde la lamprea al hombre, validando ampliamente la conclusión de que todos los vertebrados poseen la misma estructura cerebral. Ello se debe probablemente a que la complejidad funcional del cerebro, condicionada por datos en el genoma, debe estar sometida a un control extremo por parte de la selección natural. Ésta aparentemente no deja mucho margen a la variación en todos aquellos aspectos que son fundamentales para mantener la vida del individuo y asegurar su reproducción, lo cual posiblemente incluye casi todo el cerebro. La variación cerebral entre vertebrados es esencialmente cuantitativa (tener más de lo que es bueno para los fines vitales, como la inteligencia y la memoria), pero también varía la conectividad (aparición o pérdida emergente

de conexiones). Ambas categorías de cambios combinadas permiten eventualmente la aparición de nuevas funciones, sin variar el marco estructural.

Llegamos así al año 1987, en el que apareció por fin publicado dicho estudio sobre la segmentación neural, visualizada mapeando *in toto* la AChE (Puelles et al., 1987). Éste representó un importante aldabonazo internacional, muy citado, al indicar que los patrones observados nos obligan a retrotraernos a ideas largo tiempo desdeñadas, las cuales, adecuadamente actualizadas, prometen explicar cómo funcionan direccionalmente en el plano del neuroepitelio los genes que controlan el desarrollo neural (Figs.6,7). Según revelaban nuestros patrones a vista de pájaro de las neuronas que iban naciendo, el plano maestro del cerebro parecía contar con una subdivisión en cuadrícula ortogonal, con fronteras transversales y longitudinales que se entrecruzan, como en un tablero de ajedrez (Fig.7).

Es como si un arquitecto urbanista diseñase una ciudad con las calles perpendiculares entre sí, y asignase instrucciones concretas a cada bloque de casas para irse dotando de sus unidades constitutivas y crecer en altura y habitantes, cuyo desarrollo avanza por separado e independientemente en cada uno de los bloques. Siendo esto así, no sorprende que la estructura que surge de cada bloque sea única y característica, al menos en ciertos aspectos, aunque también puede darse el caso de que ciertos bloques se parezcan entre sí, como en el símil de la ciudad. En realidad, esta ciudad cuadrículada imaginaria formaría sólo un lado del cerebro, y hay que imaginar asimismo otra ciudad construida similarmente, pero en espejo, en la otra mitad del tubo neural (Fig.7). Ambas estructuras derecha e izquierda se ocupan de las dos mitades del cuerpo y, como era de esperar, presentan abundantes intercomunicaciones a través de sus bordes en contacto (uno de ellos cortado en la Fig.7, para abrir en libro el preparado). Esto facilita generar una única mente y una única conducta. Según avanza la maduración de la estructura, varios órdenes de complejidad más arriba, ciertas subregiones adquieren especializaciones no simétricas (especialización hemisférica), separando funciones como el lenguaje y la música, o el análisis y la síntesis, a izquierda y

derecha. No existen aun esos fenómenos en el nivel inicial que estamos comentando aquí.

La pertenencia a un mismo bloque de origen, con determinadas instrucciones genéticas, hace que muchas neuronas cercanas tengan las mismas propiedades y se coaliguen en ciertos lugares del cerebro para hacer cosas conjuntamente (por ejemplo, el mapa visual del mundo externo, o el mapa de ciertos conceptos abstractos, como la estructura de acordes posibles en la música tonal; estas cosas tienen que estar representadas en alguna parte de nuestro cerebro, y aun no sabemos cuantos miles de representaciones distinguibles contiene nuestra mente, más o menos interdigitadas unas con otras). Lo importante es saber que, ya en un nivel básico, los conjuntos de neuronas nacen ordenadamente en una macroestructura cuadriculada, y se diferencian y se ubican según su fecha de nacimiento de manera selectiva para cada subtipo neuronal en cada parte del cerebro (recuérdese nuestro estudio de los catorce subtipos neuronales del lóbulo óptico del pollo, organizados en diez capas; Fig.4). Es muy posible que estos complejos 'cristales' neuronales (digámoslo así, por usar otra metáfora de la constancia de posiciones relativas), puedan ser empleados en miles de funciones a la vez, mediante diversos algoritmos de distribución de la información sobre ellos. Cada neurona individual recibe miles de contactos sinápticos de diferentes orígenes.

Las mismas instrucciones genéticas para la construcción de regiones cerebrales diversas pueden ser utilizadas por las fibras nerviosas que son emitidas por las neuronas de cada bloque para circular por la estructura local y general, y así acceder ordenadamente a los diversos bloques de destino, según su propia idiosincrasia (igual que cada uno de nosotros circula por una ciudad, en general sin estorbar a los otros). El modelo contempla consecuentemente la existencia de señales de tráfico químicas, insertas en las propias células, o liberadas en la matriz intercelular, que permiten, prohíben, atraen y repelen a corta o larga distancia la migración neuronal, el crecimiento axonal, o la sinaptogénesis, esto es, el establecimiento de contactos especializados en la transmisión química o eléctrica de información. Todos ellos son mecanismos cuya existencia ha sido comprobada

recientemente, y que se están estudiando asiduamente. Ya se van conociendo muchas de estas señales de tráfico neurales (p.ej., las cadherinas).

Este concepto topológico de la estructura inicial y de la complejidad mínima del cerebro en forma de tablero de ajedrez y bloques regionalmente diversos (subdivididos en sub-bloques, en pisos, o de otras maneras) ya se había conjeturado por autores previos, dentro de lo que se llamó en su día *teoría neuromérica o segmentaria* de la estructura cerebral, pero nadie había podido mostrar pruebas indiscutibles de su ajuste a la realidad. Los planteamientos de los defensores anteriores de esta teoría, como Rendahl (1924) y Bergquist y Källén (1954), habían estado lastrados por el estudio de patrones diferenciativos muy tardíos tras la neurogénesis, con técnicas poco selectivas, y en momentos en los cuales el engrosamiento correlativo de la pared neural generaba una impresión de fugacidad de los fenómenos descritos (Fig.8). En el mejor de los casos, si se aceptaba una segmentación transversal añadida a la longitudinal en la que todos creían, se daba por ser temprana, y desaparecer sin consecuencias ulteriores. Al contrario, los patrones que nosotros estudiamos con la acetilcolinesterasa *in toto*, técnica muy selectiva para las neuronas, se manifiestan aproximadamente a unas dos horas o menos del nacimiento de las neuronas, muy cerca del control génico de su nacimiento. Los límites observados son indudables. Pudimos además verificar la existencia de patrones comparables en embriones de lagarto y de rata, y otros autores lo hicieron en anfibios y peces, comprobándose así que el modelo neuromérico o segmentario defendido por nosotros aparentemente se acercaba bastante al plan de organización general del encéfalo de los vertebrados. En cierta manera, la técnica de la AChE ya es una técnica molecular, centrada en la expresión específica de una proteína en las jóvenes neuronas. Hoy podemos mapear fácilmente el gen que codifica esa proteína.

## El periodo molecular

Las conclusiones que logramos tan trabajosamente en lo que fue el final de la era histológica pura del estudio neuroembriológico de los cerebros, a finales de los 80, se integraron a continuación a la perfección con los estudios propios de la era molecular. Primero ocurrió que en diversos laboratorios extranjeros se identificaron mediante mutagénesis y análisis genómico molecular varios genes activos durante el desarrollo de la mosca *Drosophila*. Luego se encontraron genes homólogos ('los mismos') que aparecían activos en el esbozo neural del ratón y del pollo. En 1986, un año antes de salir nuestro artículo, aunque ya teníamos las conclusiones, ciertos autores británicos describieron un gen cuyo dominio de expresión embrionario quedaba limitado por una frontera transversal, que ellos no supieron interpretar. No obstante, para nosotros resultó evidente que se trataba de una de las fronteras transversales del modelo neuromérico, lo cual era exactamente el tipo de patrón que estábamos esperando. ¡Gran momento, aquel! Sin embargo, inicialmente nos veíamos incapaces de abordar esa tecnología, que claramente representaba el futuro de la biología en su conjunto, y yo estaba muy ocupado con el vicerrectorado. Los siguientes años los dedicamos a acercarnos y adaptarnos a ella, y dimité del vicerrectorado, explicándole las razones a Soler.

El periodo molecular en embriología se concretó como fruto final de la teoría de la evolución de Darwin, la genética clásica, la bioquímica de ácidos nucleicos y proteínas, el descubrimiento por Watson y Crick de la estructura en doble hélice del DNA, ulteriores hallazgos sobre el código genético universal, la regulación de la transcripción génica a RNA mensajero, y su traducción mediante síntesis proteica, culminando con la disponibilidad actual del contenido del genoma entero del hombre y de diversos animales, así como de numerosos constructos transgénicos diseñados con fines específicos y generalmente disponibles. La técnica de *hibridación in situ*, que nos permite visualizar en un tejido fijado qué células expresan qué genes (con variación en

el espacio y el tiempo), así como muchos otros recursos técnicos complementarios, han hecho que el estudio de las propiedades estructurales y funcionales finas del cerebro no se conciba ya sin ayudarse de enfoques moleculares de un tipo u otro.

En 1992 comencé a colaborar con John L.R. Rubenstein (Fig.9), investigador de la Facultad de Medicina de la Universidad de California en San Francisco, abordando la aplicación de nuestro modelo segmentario al análisis de la expresión de genes en el cerebro embrionario del ratón. Él buscaba por entonces un embriólogo con la mente abierta para los datos moleculares (los que él había conocido, de corte tradicional, le decían que los patrones génicos no tenían sentido), y yo buscaba un biólogo molecular como él, deseoso de nuevas ideas morfológicas. Mi convicción respecto a los genes es que *tienen que tener sentido* (admitiendo que pueda haber alguna excepción). Sólo hay que descubrir cual es el sentido pertinente, no siempre es obvio, y en esa tarea nuestro modelo neurogenético neuromérico ha resultado claramente superior a los otros. Además, si un modelo no aporta sentido, hay que cambiar el modelo; si un gen distingue un límite, ese límite es significativo, aunque habrá que determinar a qué nivel del esquema estructural y de la cadena causal pertenece el dato.

El laboratorio de Rubenstein aportó inicialmente la experiencia molecular que a nosotros nos faltaba, si bien fuimos desarrollándola paulatinamente, gracias a varios miembros colaboradores de mi equipo que se formaron en San Francisco y volvieron a Murcia –entre ellos Salvador Martínez, Loreta Medina, mi hijo Eduardo, y recientemente José Luis Ferrán-, o bien incorporando ya sea al laboratorio o a una red de colaboradores nacionales a otros jóvenes investigadores que aportaron éste u otro tipo de formación, como Manuel Ángel Pombal (Vigo), Salvador Guirado y José Carlos Dávila (Málaga), Lucía Rodríguez y Matías Hidalgo-Sánchez (Badajoz), Oscar Marín (Alicante), Inmaculada Cobos (Murcia y San Francisco), Carmina Díaz (Albacete), Pilar Aroca y Faustino Marín (Murcia). También aprendimos mucho de varios grupos extranjeros con los que tuvimos ocasión de colaborar, particularmente el grupo de Cristoph Redies en Alemania, con el que hemos



*Fig.9. Posando con John Rubenstein durante una de sus visitas a Murcia, en 1994, ya lanzada nuestra colaboración.*

estudiado moléculas de adhesión. Recientemente estamos colaborando con Rafael Peñafiel, del departamento de Bioquímica y Biología Molecular en Medicina, con su ratón mutante para *Azin 2*. No hay muchos neuroanatómicos o neuroembriólogos clásicos que hayan hecho un esfuerzo similar de adaptación a lo molecular. Ello nos ha colocado en una situación de ventaja relativa respecto a muchos colegas. Yo no tuve que vencer ningún prejuicio, ya que mi maestro Génis Gálvez ya preconizaba un futuro molecular de la embriología.

Evidentemente, retrotraer el estudio morfológico al momento previo al nacimiento de neuronas en el que los patrones de genes instruyen a cada territorio para iniciar procesos diferenciales de desarrollo, o para establecer señales de tráfico con consecuencias ulteriores de diverso tipo, nos permitió

ahondar en el modelo estructural, refinándolo y ampliándolo, así como seguir diversas pistas sobre las consecuencias deducibles en el terreno del desarrollo más avanzado, o atender experimentalmente a ciertos *mecanismos morfogenéticos* del desarrollo que son puestos en marcha por los genes, esto es, que contribuyen a crear estructura. Esto se complementó con la capacidad de hacer neuroembriología experimental (operaciones sobre los embriones de pollo en el huevo, o sobre embriones de ratón en cultivo organotípico; p.ej., Fig.5), técnica que nos aportó mi discípulo Salvador Martínez a la vuelta de su estancia postdoctoral en París, con Rosa Magda Alvarado y Constantino Sotelo (Fig.10).



Fig.10. Científicos afines a nuestro modelo cerebral en un curso internacional en Soria. De izquierda a derecha: B.Zalc (París), A.Simeone (Nápoles), C.Sotelo (París), S.Martínez (Murcia y San Juan, Alicante), J.Rubenstein (San Francisco, California). Constantino Sotelo fué discípulo de Fernando de Castro, alumno de Cajal. Mi hijo Eduardo estudió con S.Martínez, J.Rubenstein y A.Simeone.

Salvador Martínez ha sido uno de los pioneros en el estudio de lo que se ha dado en llamar *centros organizadores secundarios*, que son lugares concretos del cerebro embrionario, generalmente en ciertas fronteras moleculares, donde se genera la capacidad de emitir señales difusibles que afectan lo que ocurre alrededor (p.ej., Fig.6; zl en la imagen de *Shh*, a la derecha).

A partir de 1993 publicamos con Rubenstein y diversos otros colegas una importante serie de trabajos que traducían nuestro primitivo modelo neurogenético a una formulación en términos de genes del desarrollo, dando a la luz el nuevo modelo perfeccionado (Fig.11), que denominamos *modelo prosomérico* (Bulfone et al., 1993, 1995; Puelles y Rubenstein, 1994; Rubenstein et al., 1994; Rubenstein y Puelles, 1994; Puelles, 1995; Shimamura et al., 1995, 1997). También lo extrapolamos a la lamprea, que es uno de los vertebrados vivos más primitivos (Pombal y Puelles, 1999).

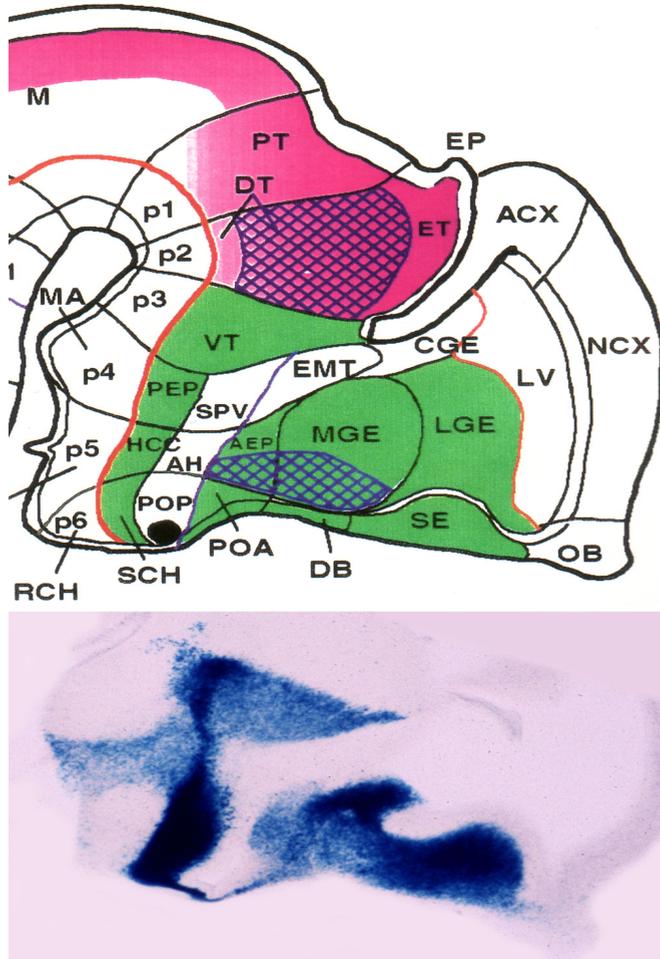


Fig.11. Detalle del primer modelo prosomérico de 1993. Abajo se ve el patrón del gen *Dlx2*, en un corte, representado en el esquema de arriba en verde. Nótese el encaje de diversos límites ortogonales entre sí. La línea roja gruesa indica el eje longitudinal.

En esencia, este modelo redefine y corrige los límites transversales y longitudinales, ya deducidos genéricamente con la AChE, a la luz de su correlación con un número creciente de patrones de expresión génica durante el desarrollo cerebral (varios miles de genes en la actualidad; ver [developingmouse.brain-map.org](http://developingmouse.brain-map.org)). En un principio nos concentramos en la región anterior del encéfalo, más compleja y problemática, mientras que otros grupos, como los de Wilkinson, Krumlauf y Lumsden, trabajaban de forma similar en las partes posteriores. Sin embargo, nuestra ambición siempre fue el disponer de un modelo que contemplase el conjunto del cerebro. En 1994, la revista Science incluyó nuestros estudios en su listado de los 10 temas de mayor futuro en neuroembriología (Rubenstein et al., 1994), contribuyendo a la expansión internacional del modelo y a que muchos otros laboratorios comenzasen a utilizarlo y citasen nuestros trabajos.

Con el paso del tiempo, y la acumulación de más datos, vimos la necesidad de hacer diversos ajustes en el modelo. Ha habido diversas versiones progresivamente actualizadas del modelo (Puelles, 1995, 2001; Bulfone et al., 1995; Shimamura et al., 1995, 1997; Rubenstein et al., 1998; Puelles et al., 2000; Cambrónero y Puelles, 2000; Puelles y Rubenstein, 2003; Puelles et al., 2007; Marín et al., 2008; Pombal y Puelles, 2009), y, más recientemente, una importante reformulación de toda una parte del modelo, la que incluye el hipotálamo en el extremo anterior, en 2012 (Puelles et al., 2012), aunque este cambio se vino fraguando desde el 2007 (Fig.12).

Esta progresión ha hecho que el modelo prosomérico sea cada vez más sólido y eficiente en la interpretación de todo tipo de datos, como por ejemplo el recorrido de los tractos de fibras por el cerebro (Fig.13).

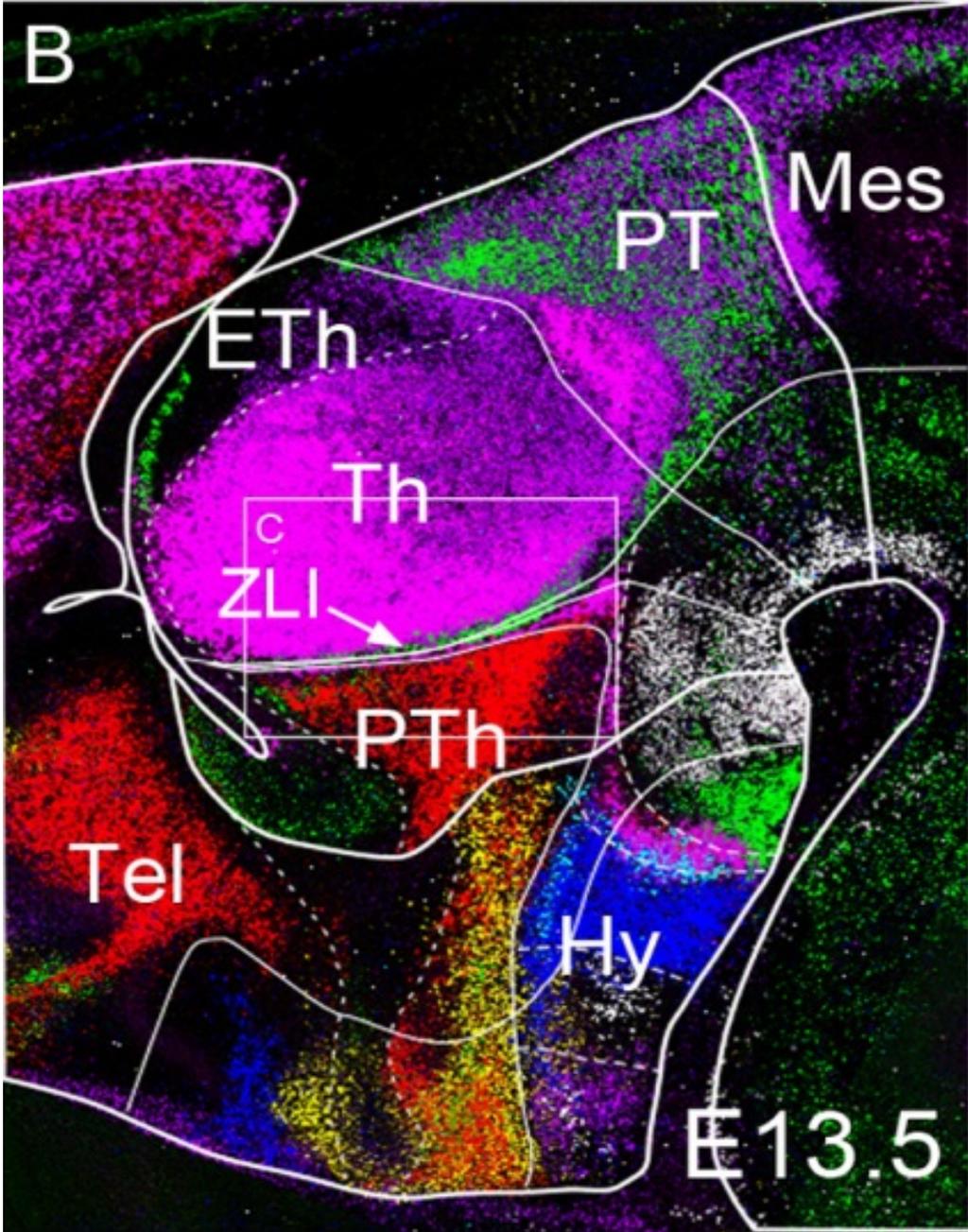
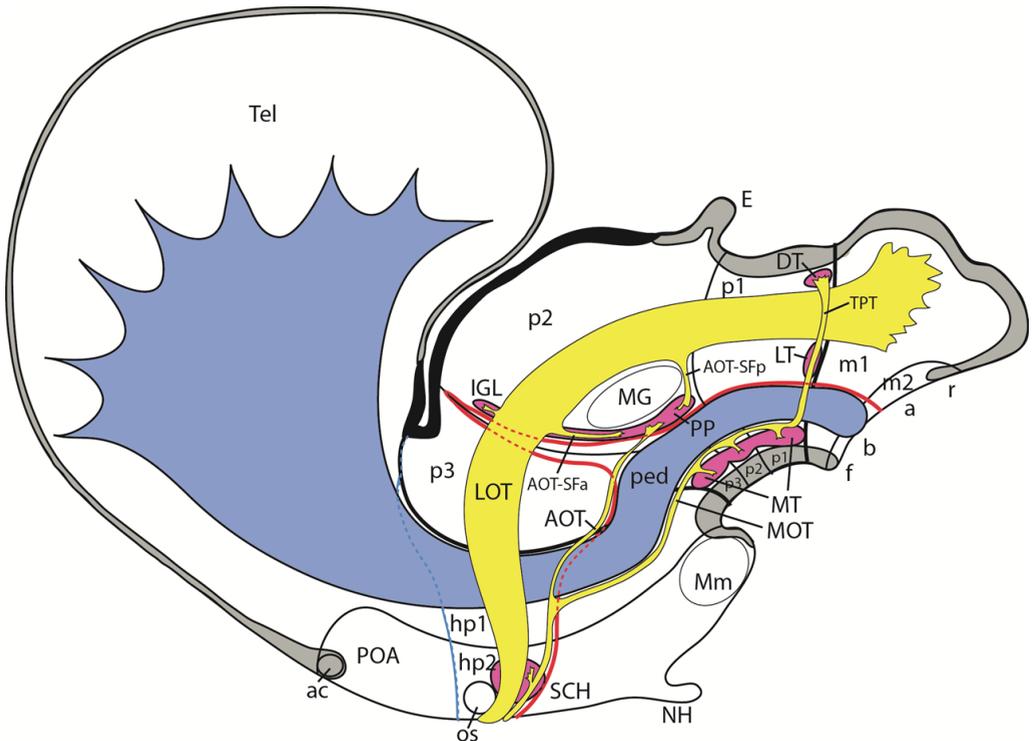


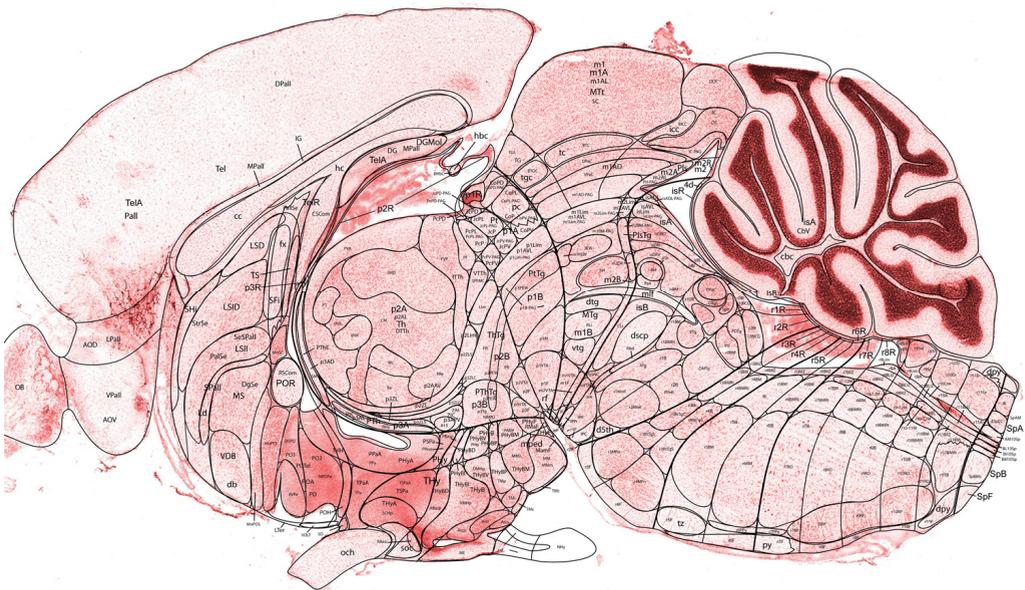
Fig.12. Imagen compuesta resultado de la superposición digital de varios cortes adyacentes de ratón, marcados con distintas sondas de RNA mensajero (en pseudocolor), mostrando su ajuste en el modelo actualizado a principios del 2012.

En la actualidad, el modelo prosomérico más reciente se encuentra implementado y disponible públicamente como atlas de referencia para siete estadios del desarrollo pre- y postnatal del cerebro del ratón, y otro adicional para el cerebro de ratón adulto, accesibles en el Instituto Allen for Brain Science, junto a un banco de datos de unos 4000 genes del desarrollo neural (el Instituto Allen es un instituto privado estadounidense que también capta fondos estatales, dedicado a la producción de bases de datos útiles en neurociencia; [www.developingmouse.brain-map.org](http://www.developingmouse.brain-map.org)). Tuve el honor de ser requerido por este instituto para asesorarles en su mapeo génico del cerebro embrionario y adulto del ratón (Fig.14).



*Fig.13. Interpretación en el modelo prosomérico del recorrido ortogonal de diversos paquetes de fibras, facilitando el estudio experimental de los factores que conducen cada grupo de axones a sus dianas.*

En relación con este proyecto desarrollé una nueva ontología o listado conceptualmente jerárquico de todas las estructuras neurales conocidas (al nivel de detalle de la Fig.14), notando que existen unas 2500 entidades estructurales diferentes en cada mitad del cerebro. El cerebro de mamífero por tanto es un ‘reloj’ que tiene al menos 5000 piezas, cada una compuesta de un grupo genéticamente diferente de neuronas (aquí se insertan las diferencias cuantitativas entre especies, ya que ciertos grupos pueden crecer desmesuradamente, o disminuir respecto a lo ancestral; ver volumen relativo de las partes visibles en Fig.14). Me produce honda satisfacción haber podido llegar a esta conclusión, no necesariamente definitiva o exacta, pero sí



adecuadamente en funciones de esa máquina de relojería neuronal (funciones de 5000 variables; por fortuna nos pueden auxiliar los grandes ordenadores).

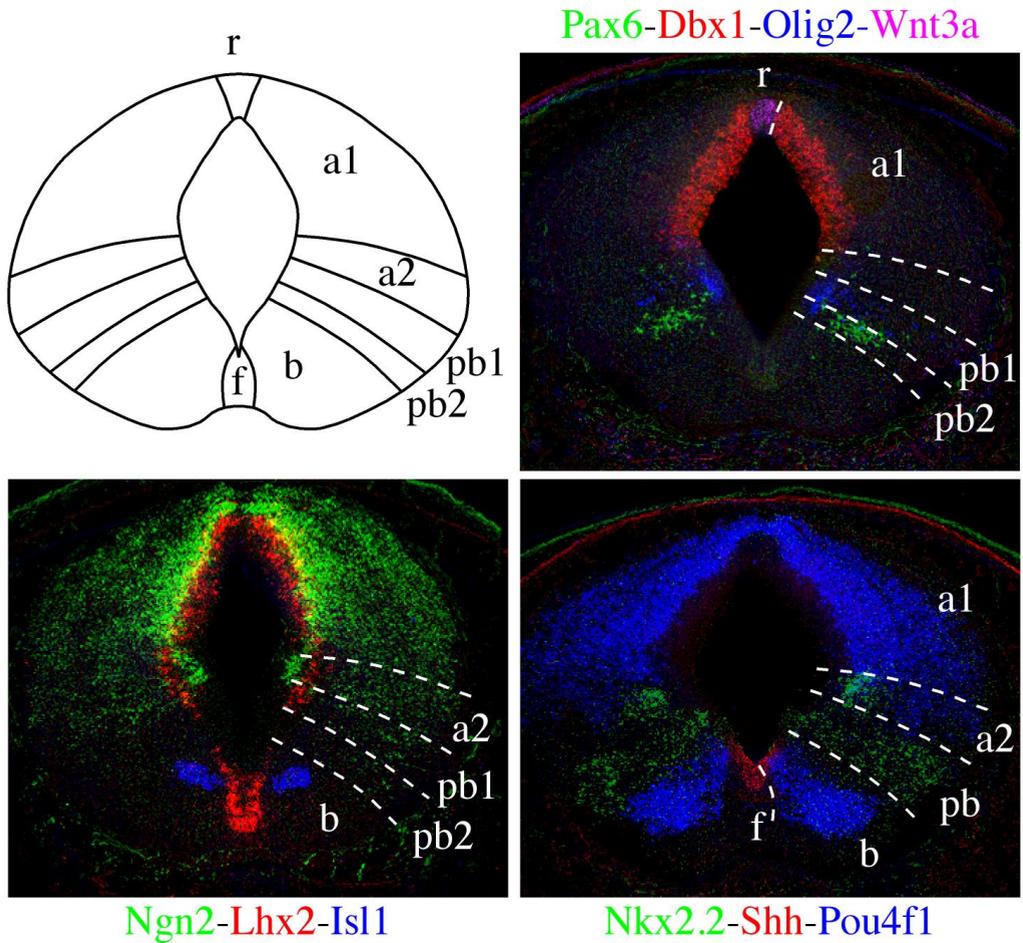


Fig.15. Ejemplo de subdivisión molecular dorsoventral (longitudinal) del mesencéfalo de ratón, tomado de Puellas, E. et al., (2012). Los genes ilustrados aparecen con su código de color.

Hay que añadir que el modelo prosomérico básico se ha visto complementado por avances parciales en determinadas regiones del cerebro examinadas por nosotros y por otros autores. Son relevantes los detallados mapas moleculares topológicos ofrecidos para las regiones corticales y nucleares del palio telencefálico (Puelles et al., 2000; Medina et al., 2004), el subpalio telencefálico (Flames et al., 2007), el pretectum (Ferran et al., 2007,

2008, 2009); el rombencéfalo (Aroca y Puelles, 2005; Marin et al., 2008; Alonso et al., en prensa), el mesencéfalo (E.Puelles et al., 2012; Fig.15) y el hipotálamo (Puelles et al., 2012).

En estos trabajos se definen diversos marcadores moleculares que caracterizan combinatoriamente ciertas áreas progenitoras del neuroepitelio (frecuentemente se trata de subdivisiones de las primitivas cuadrículas), y se persigue a través del desarrollo ulterior las poblaciones neuronales que allí nacen. Digamos que al principio habíamos identificado bloques en nuestra ciudad neural y ahora estamos analizando casa por casa, y piso por piso, dentro de esos bloques. Este esfuerzo ha sido muy productivo en identificar nuevas poblaciones neuronales anteriormente desconocidas, o en la asignación de poblaciones conocidas a sus respectivos orígenes, así como en la descripción de nuevas migraciones neuronales, que resultan ser mucho más comunes de lo que se pensaba 40 años atrás.

Queda por delante, en estas circunstancias, el análisis de la conectividad y la función de los nuevos grupos de neuronas en el contexto general de la mente humana. Ya se verá hasta que punto el nuevo panorama ilumina nuestra comprensión de los fenómenos mentales o de la patología neurológica y psiquiátrica, dado que está sensiblemente más poblado de datos, y mejor ordenado, lo que al menos permite un flujo de hipótesis, deducciones tentativas y tests experimentales. Ese es el fin de un paradigma científico. El anterior paradigma se quedó bloqueado en los reflejos, hace 50 años, y no nos habíamos dado cuenta. Es bueno que la morfología vaya por delante de la función, ya que interesa saber siempre el grado de complejidad al que nos enfrentamos.

Si parecen excesivos los datos de la Fig.14, se pueden aparcarse momentáneamente varios niveles de momento inaplicables de la jerarquía ontológica, hasta que se vuelvan necesarios. Pero, aun en ese caso, usando modelos simplificados, sabremos que esos niveles de complejidad están ahí; no los ignoraremos. Si eres un joven becario a quien su director impulsa a insertar electrodos en un área del cerebro, te interesa saber, para no perder tu tiempo, qué subdivisiones hay por allí. No es científico decir: “prefiero que

sean menos, y haré como si fuesen menos”, a menos que haya buenas razones para pensar que se puede prescindir de cierta complejidad.

Es poco probable, por mi edad y falta de experiencia en fisiología y modelos cognitivos, que yo pueda aportar en el tiempo que me queda grandes intuiciones al complejo problema de la mente, tal como quise de joven. El asunto queda por tanto para las siguientes generaciones, pero yo quizá aun viva para ver surgir grandes nuevas ideas en esta frontera del conocimiento humano. Como veis, sigo siendo optimista. De hecho, me satisface estar colaborando en la actualidad con V.S. Ramachandran, uno de los gurus actuales de la neurofilosofía, y sus colegas Smythies y Edelman (Salk Institute de San Diego) en la producción de un libro sobre el rol en el fenómeno de la consciencia de una misteriosa estructura nuclear palial que ha sido uno de mis caballos de batalla, el *claustrum*, uno de los sitios del cerebro que durante mucho tiempo ha carecido de sentido funcional.

Asimismo, me ilusiona pensar que la nueva era de fusión entre la neurociencia básica y los estudios cognitivos de la mente puede aportar su principal resultado para la humanidad mediante una revolución en nuestra capacidad *educativa*. Es previsible que los avances conceptuales por llegar permitan desarrollar una ‘ingeniería’ o tecnología predictiva del binomio *enseñar/aprender*. Ya se habla de neuropedagogía, tema en el que estoy dirigiendo una tesis doctoral, y en estos últimos años he venido ofreciendo cursos de ‘Mente y Cerebro’ para los maestros, así como de ‘Cerebro y Música’ para los profesionales de la música.

He dicho

## Referencias

- Alonso A, Merchán P, Sandoval JE, Sánchez-Arrones L, Garcia-Cazorla A, Artuch R, Ferrán JL, Martínez-de-la-Torre M, Puelles L. 2012. Development of the serotonergic cells in murine raphe nuclei and their relations with rhombomeric domains. *Brain Structure and Function* (in press).
- Aroca P, Puelles L. 2005. Postulated boundaries and differential fate in the developing rostral hindbrain. *Brain Res.Rev.* 49:179-190.
- Baez J, Monzon-Mayor M, Yanes C, Romero-Aleman MF, Arbelo-Galvan J, Puelles L. 2003. Neuronal differentiation patterns in the optic tectum of the lizard *Gallotia galloti*. *Brain Research* 975:48-65.
- Bergquist H, Kallen B. 1954. Notes on the early histogenesis and morphogenesis of the central nervous system in vertebrates. *Journal of Comparative Neurology* 100:627-659.
- Bulfone A, Puelles L, Porteus MH, Frohman MA, Martin GR, Rubenstein JLR. 1993. Spatially restricted expression of *Dlx-1*, *Dlx-2* (*Tes-1*), *Gbx-2* and *Wnt-3* in the embryonic day 12.5 mouse forebrain defines potential transverse and longitudinal segmental boundaries. *Journal of Neuroscience* 13: 3155-3172.
- Bulfone A, Smiga SM, Shimamura K, Peterson A, Puelles L, Rubenstein JLR. 1995. *T-Brain-1* (*Tbr-1*): A homologue of *Brachyury* whose expression defines molecularly distinct domains within the cerebral cortex. *Neuron* 15:63-78.
- Cambronero F, Puelles L. 2000. Rostrocaudal nuclear relationships in the avian medulla oblongata: Fate-map with quail-chick chimeras. *Journal of Comparative Neurology* 427:522-545.

- Ferran JL, Sánchez-Arrones L, Sandoval JE, Puelles L. 2007. A model of early molecular regionalization in the chicken embryonic pretectum. *Journal of Comparative Neurology* 505:379-403.
- Ferran JL, Sánchez-Arrones L, Bardet SM, Sandoval J, Martínez-de-la-Torre M, Puelles L. 2008. Early pretectal gene expression pattern shows a conserved anteroposterior tripartition in mouse and chicken. *Brain Research Bulletin* 75:295-298.
- Ferrán JL, Dutra de Oliveira E, Sánchez-Arrones L, Sandoval JE, Martínez-de-la-Torre M, Puelles L. 2009. Geno-architectonic analysis of regional histogenesis in the chicken pretectum. *Journal of Comparative Neurology* 517:405-451.
- Flames N, Pla R, Gelman DM, Rubenstein JLR, Puelles L, Marín O. 2007. Delineation of multiple subpallial progenitor domains by the combinatorial expression of transcriptional codes. *Journal of Neuroscience* 27:9682-9695.
- Herrick CJ. 1910. The morphology of the forebrain in amphibia and reptilia. *Journal of Comparative Neurology* 20:413-547.
- His W. 1893. Vorschläge zur Eintheilung des Gehirns. *Arch.Anat.Entwickelungsges.* [Anatomische Abteilung des Arch.f.Anat.u. Physiol.] 3:172-179.
- His W. 1904. Die Entwicklung des menschlichen Gehirns während der ersten Monate. Leipzig: Hirzel.
- Kuhlenbeck H. 1973. The central nervous system of vertebrates. Vol. 3, part II: Overall morphological pattern. Basel, Karger.
- Marín F, Aroca P, Puelles L. 2008. Hox gene colinear expression in the avian medulla oblongata is correlated with pseudorhombomeric domains. *Developmental Biology* 323:230-247.
- Medina L, Legaz I, González G, de Castro F, Rubenstein JLR, Puelles L. 2004. Dbx1, Neurogenin2, Semaphorin 4C, Cadherin 8 and Emx1 distinguish ventral and lateral pallial histogenetic divisions in the developing mouse

claustramygdaloid complex. *Journal of Comparative Neurology* 474: 504-523.

Pombal MA, Puelles L. 1999. A prosomeric map of the lamprey forebrain based on calretinin immunocytochemistry, Nissl stain and ancillary markers. *Journal of Comparative Neurology* 414:391-422.

Pombal MA, Megias M, Bardet SM, Puelles L. 2009. New and old thoughts on the segmental organization of the forebrain in lampreys. *Brain, Behaviour and Evolution* 74:7-19.

Puelles E, Martínez-de-la-Torre M, Watson C, Puelles L. 2012. Midbrain. Chapter 10 in *The Mouse Nervous System*. Watson C, Paxinos G, Puelles L (eds). Elsevier, pp 337-359.

Puelles L, Malagón F, Genis-Gálvez JM. 1975. The migration of oculomotor neuroblasts across the midline in the chick embryo. *Experimental Neurology* 47:459-469.

Puelles L, Bendala MC. 1978. Differentiation of neuroblasts in the chick optic tectum up to the eight day of incubation: a Golgi study. *Neuroscience* 3:207-325.

Puelles L, Amat JA, Martínez de la Torre M. 1987. Segment-related, mosaic neurogenetic pattern in the forebrain and mesencephalon of early chick embryos. I. Topography of AChE-positive neuroblasts up to stage HH18. *Journal of Comparative Neurology* 266:147-268.

Puelles L, Rubenstein JLR. 1993. Expression patterns of homeobox and other putative regulatory genes in the embryonic mouse forebrain suggest a neuromeric organization. *Trends in Neurosciences* 16: 472-479.

Puelles L. 1995. A segmental morphological paradigm for understanding vertebrate forebrains. *Brain, Behavior and Evolution* 46:319-337.

Puelles L, Kuwana E, Puelles E, Keleher J, Bulfone A, Rubenstein JLR. 2000. Pallial and subpallial derivatives in the chick and mouse telencephalon, traced by the embryonic expression profiles of the genes *Dlx-2*, *Emx-1*,

- Nkx-2.1, Pax-6 and Tbr-1. *Journal of Comparative Neurology* 424:409-438.
- Puelles L. 2001. Brain segmentation and forebrain development in amniotes. *Brain Research Bulletin* 55:695-710.
- Puelles L, Rubenstein JLR. 2003. Forebrain gene expression domains and the evolving prosomeric model. *Trends in Neurosciences* 26:469-476.
- Puelles L, Martínez-de-la-Torre M, Paxinos G, Watson C, Martínez S. 2007. *The Chick Brain in Stereotaxic Coordinates: an Atlas featuring Neuromeric Subdivisions and Mammalian Homologies*. San Diego: Elsevier/Academic Press.
- Puelles L. 2009. Contributions to neuroembryology of Santiago Ramón y Cajal. *International Journal of Developmental Biology* 53: 1145-1160.
- Puelles L, Martínez-de-la-Torre M, Bardet S, Rubenstein, JLR. 2012. The Hypothalamus. Chapter 8 in *The Mouse Nervous System*. Watson C, Paxinos G, Puelles L (eds). Elsevier, pp 221-312.
- Rubenstein JLR, Puelles L. 1994. Homeobox gene expression during development of the vertebrate brain. *Current Topics in Developmental Biology* 29: 1-63.
- Rubenstein JLR, Shimamura K, Martínez S, Puelles L. 1998. Regionalization of the prosencephalic neural plate. *Annual Reviews of Neuroscience* 21:445-477.
- Rendahl H. 1924. Embryologische und morphologische Studien über das Zwischenhirn beim Huhn. *Acta Zoologica (Stockh.)* 5:241-344.
- Rubenstein JLR, Puelles L. 1994. Homeobox gene expression during development of the vertebrate brain. *Current Topics in Developmental Biology* 29: 1-63.
- Rubenstein JLR, Martínez S, Shimamura K, Puelles L. 1994. The prosomeric model: A proposal for the organization of the embryonic vertebrate forebrain. *Science* 266: 578-580.

Shimamura K, Hartigan D-J, Martínez S, Puelles L, Rubenstein JLR. 1995. Longitudinal organization of the anterior neural plate and neural tube. *Development* 121:3923-3933.

Shimamura K, Martínez S, Puelles L, Rubenstein JLR. 1997. Patterns of gene expression in the neural plate and neural tube subdivide the embryonic forebrain into transverse and longitudinal domains. *Developmental Neuroscience* 19:88-96.

## **Discurso de Contestación del Académico de Número**

**Ilmo. Sr. D. Manuel Vidal Sanz**

***“...del cerebro y solamente del cerebro surgen nuestros placeres, alegrías, risas y gestos, así como nuestras penas, dolores, sufrimientos y lágrimas. A través de él, en particular, pensamos, vemos, oímos y distinguimos lo feo de lo bonito, lo malo de lo bueno, lo placentero de lo desagradable..”<sup>1</sup>***

<sup>1</sup> Hippocrates. Sacred disease. (1959) Jones W (Translator) Cambridge Mass. Harvard University Press, 1959, pp 139.

## **DISCURSO DE CONTESTACIÓN A CARGO DEL ACADÉMICO DE NÚMERO, ILMO. SR. D. MANUEL VIDAL SANZ**

Excelentísimo señor Presidente,

Ilustrísimo señor Secretario,

Ilustrísimas señoras e ilustrísimos señores académicos,

Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,

Señoras y Señores,

Quisiera comenzar agradeciendo a la Academia de Ciencias de la Región de Murcia y a su Presidente el encargo de redactar el discurso de contestación a nuestro nuevo académico. Soy consciente de que glosar su labor y personalidad es tarea abrumadora y entraña una gran responsabilidad, pero aún es mayor la satisfacción que me produce ser portavoz de esta ilustre corporación en tan solemne acto de ingreso. Asumo, pues, con enorme agrado esta tarea por la ilusión que me hace recibir en nombre de la Academia de Ciencias a un gran profesor y compañero de la facultad, excelente científico, y amigo personal, el Prof. D. Luis Victoriano Puelles López.

Conocí a D. Luis Puelles a finales de los 80 en las reuniones de la Sociedad Española de Neurociencia, ya por entonces su prestigio como neurocientífico le precedía. Posteriormente, desde mi llegada a la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia en 1991 hemos mantenido una gran relación de camaradería, de colaboración y compañerismo universitario, además de forjar una sólida amistad. Durante los años 1997 a 1999 tuve ocasión de trabajar con D. Luis en la junta directiva de la Sociedad Española de Neurociencia, de la que él fue su presidente, y yo su tesorero. Durante los años 2003, 2004 y 2005 formamos parte junto con los grupos de investigación de la Facultad de Medicina liderados por Loreta Medina Hernández, M<sup>a</sup>

Victoria Milanés Maquilón, Rafael Peñafiel García, Jesús del Río García y José A. Lozano Teruel, del nodo 29 (Facultad de Medicina de Murcia) de la Red de Centros de Investigación en Enfermedades Neurológicas (RED CIEN). Este proyecto de investigación de redes temáticas de investigación cooperativa sanitaria fue financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del instituto de Salud Carlos III y su coordinador científico en Murcia fue D. Luis Puelles. Hace más de 20 años que compartimos los gastos del mantenimiento anual de los microscopios Zeiss que tenemos en nuestros respectivos laboratorios de investigación. A lo largo de estos casi veintiún años he podido constatar sus numerosas cualidades y virtudes como profesor universitario, como científico y como persona. He sido testigo directo de la evolución de su grupo de investigación, de la categoría del trabajo realizado, y del impacto que han tenido sus trabajos e investigaciones en la comunidad científica internacional. Es mi convicción personal que en el tremendo bagaje que atesora D. Luis Puelles, tanto de contribuciones científicas como de éxitos en cualquiera de las tareas universitarias y extrauniversitarias a las que se ha dedicado, hay una cualidad que subyace, su devoción al trabajo académico bien hecho. Es éste un don personal del Prof. Puelles que bien puede explicar la excelencia de su investigación y la maestría de su enseñanza.

## **Breve biografía y trazos de su personalidad**

D. Luis nace en Tenerife, en el año 1948. Su vocación investigadora se revela pronto durante los estudios de la licenciatura de Medicina que cursa en la Universidad de Granada desde 1965 hasta 1971. Según sus propias palabras, en sexto de medicina, trabajando como alumno interno del Departamento de Anatomía bajo la tutela del Prof. José M<sup>º</sup> Génis Gálvez, un catedrático de anatomía y especialista en oftalmología que no ejercía de oftalmólogo, casi deja la carrera para dedicarse por completo a la investigación. Decide, pues, bien pronto que sus pasos habrían de seguir el camino de la investigación científica, de la que se confiesa un enamorado y apasionado, renunciando así al ejercicio de la vertiente asistencial de su

profesión como médico. Esta clara predilección hizo que se orientara por la Universidad y así, terminada la carrera, opta por seguir los pasos de su mentor y se traslada en 1972 a la Universidad de Sevilla. Poco antes se había casado con Margaret Martínez de la Torre, a quien había conocido en Tenerife y de quien había sido novio desde que terminaran el pre-universitario hasta finalizar la carrera de medicina que estudiaron juntos. Inicia su vida de recién casado como becario de formación de personal docente e investigador en la universidad de Sevilla bajo la dirección de José María Genis Gálvez, doctorándose en 1973. Durante este período D. Luis Puelles pone a prueba su tremenda capacidad como autodidacta y utiliza su conocimiento del inglés, francés y, sobretodo, del alemán (había cursado el bachillerato en el Colegio Alemán de Sta. Cruz de Tenerife) para iniciarse en los estudios de la embriología de la escuela alemana que le sirvieron para realizar su trabajo de Tesis Doctoral (sobre la diferenciación del núcleo intersticial de Cajal), a la par que realizaba estudios sobre las neuronas del núcleo oculomotor vecino, descubriendo su migración parcial a través de la línea media (su primera publicación en 1975). Sus lecturas le acercaron a las raíces de la teoría neuromérica del desarrollo neural, casi olvidada en la literatura embriológica, y a los estudios de anatomía comparada germánica y anglosajona. Durante esta etapa inicial bohemia de su formación los exiguos emolumentos de su beca apenas les permitían vivir, por lo que tuvieron que utilizar sus propios recursos para subsistir, empleando la dote económica que su padre, D. Juan Amalio de Puelles y Luna les había otorgado como regalo de boda para sufragar los gastos de sus primeros años de matrimonio.

Durante el curso académico 1975-76 se traslada a la Universidad de Badajoz como catedrático contratado. Un curso después, atraído por la amistad que tenía con el Prof. José María de Castro, a quien admiraba como científico y como persona, se traslada a la Universidad de Cádiz, donde obtiene por oposición plaza de profesor adjunto de Anatomía Humana. A sus treinta y un años, en marzo de 1979, obtuvo en reñida oposición nacional (11 candidatos) la Agregaduría de Neuroanatomía de la Universidad de Murcia, universidad a la que se traslada con su esposa y sus dos hijos, Eduardo y Leonor, en 1980. En marzo de 1983 accedió por decreto a la Cátedra.

D. Luis Puelles es actualmente Catedrático de Neuroanatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, adscrito al Departamento de Anatomía y Psicobiología, y dirige el grupo de investigación de Neurobiología (Fig. 16). Este grupo, catalogado como Grupo de Excelencia de la Región de Murcia por la Fundación Séneca – Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia<sup>1</sup>, tiene como segundo investigador responsable a Margaret Martínez de la Torre, y en la actualidad son componentes del grupo Salvador Martínez Pérez, Pilar Aroca Tejedor, Faustino Marín San Leandro, José Luis Eduardo Ferrán, Carmen Robles Moreno, Elena García Calero y Pedro Fernández Garre.



Figura 16. Imágenes de algunos de los componentes del grupo de investigación de Neurobiología (2010), Universidad de Murcia. El Prof. Luis Puelles (director del grupo), Margaret Martínez de la Torre (segundo investigador responsable) y otros componentes del grupo, Faustino Marín, Pilar Aroca, Paloma Merchán Sala, Tania López Martínez, José Luis Eduardo Ferrán, Juan Eugenio Sandoval, Rubén Corral, Luisa Sánchez Arrones, Antonia Alonso e Isabel Piqueras.

<sup>1</sup> <http://www.f-seneca.org/seneca/html/GERM/documentacion/libro-germ/flash.html#/50/>

Es difícil sustraerse de la personalidad de D. Luis, a quien le encanta polemizar, discutir sobre los conceptos, siempre con buen sentido del humor, y como buen científico y gran autodidacta mantiene su mente abierta a nuevas evidencias o descubrimientos y a las interpretaciones de los mismos. Posee una especial sensibilidad por la música. Ha estudiado piano y violín, empleando su capacidad autodidacta, instrumentos que toca para su deleite personal y el de sus amistades, y que le sirven de motivo de distracción y exploración de la literatura musical clásica. Su gran afición por la música es el objeto de sus principales vacaciones pues organiza, junto con otros melómanos, todos los veranos y a veces en primavera, reuniones para interpretar y disfrutar de la música de cámara. Goza también de especial sensibilidad por una buena mesa, y es buen conocedor de los mejores productos naturales y caldos de nuestra geografía. Amigo de sus amigos, con juicio crítico sobre las cosas, trabajador infatigable, siempre en su laboratorio de la facultad, ocupado con una u otra gran empresa, generalmente enciclopédica, sin pereza a la hora de enfrentarse a un nuevo proyecto. Entrar en su despacho es difícil, pues los libros, las separatas de artículos, y las preparaciones histológicas se apilan por doquier dificultando el tránsito. Lo único que aparece expedito es el acceso al microscopio que para su uso personal tiene en su despacho, así como el acceso a su ordenador personal con una doble pantalla de grandes dimensiones en las que puede por un lado escribir y por otro dibujar y esbozar las preparaciones histológicas que analiza y estudia constantemente.

Uno de los legados de nuestro insigne D. Santiago Ramón y Cajal fue el sentido del deber y la responsabilidad que tienen los científicos para desarrollar su trabajo independientemente del medio, poco alentador y estimulador, en el que se mueven, o en el que se mueve la ciencia. D. Santiago vivió una época con pocos alicientes y estímulos para el trabajo científico, y aun así demostró que incluso en un ambiente poco halagüeño y hostil se puede desarrollar una gran labor. Decía D. Santiago Ramón y Cajal que el secreto para llegar lejos en el mundo de la ciencia se reduce a dos palabras: trabajo y perseverancia. Pues bien, son éstas dos cualidades de las que está bien provisto nuestro nuevo académico, el prof. Luis Puelles López.

## Trayectoria universitaria

Todo universitario es fruto del trabajo, experiencia y aprendizaje en el mundo académico en el que se ha desenvuelto. D. Luis inicia sus estudios de Licenciatura en la Facultad de Medicina de Granada en 1965. En el año que termina (1971) se interesa ya por la neuroembriología y neuroanatomía comparada bajo la tutela del Prof. José María Genis Gálvez. Aprende también con el Prof. Ortiz Picón, catedrático de histología, las técnicas neurohistológicas de Ramón y Cajal y de Del Río Hortega. Siguiendo a su mentor el Prof. Genis Gálvez, se traslada a Sevilla donde permanece hasta 1976. Realiza sus estudios del doctorado sobre el núcleo intersticial de Cajal, defendiendo su Tesis Doctoral<sup>2</sup> en 1973. Tras la defensa de su Tesis Doctoral realiza una estancia postdoctoral en París durante la cual aprende técnicas de cultivo organotípico con el Prof. Alain Privat (Inserm U 106) y tiene ocasión de conocer al Prof. Constantino Sotelo (Hopital de la Salpêtrière), uno de nuestros neurocientíficos más distinguidos, quien le introduce a las técnicas de Golgi y de microscopía electrónica. A su regreso de París comienza a estudiar el desarrollo del prosencéfalo y mesencéfalo.

En 1976 obtiene una plaza de catedrático contratado en la Universidad de Badajoz y allí desarrolla unos complejos estudios sobre el desarrollo del lóbulo óptico, el núcleo oculomotor, la retina y núcleos ístmicos. Comienza entonces a preocuparse por los modelos morfogenéticos que explican la regionalización cerebral, y por las ideas que entonces imperaban acerca de cómo interpretar la distribución espacial heterogénea de la neurogénesis neural. En 1977 se traslada como profesor agregado contratado a la universidad de Cádiz. Realizó en este periodo una estancia en el Max Plank Institute für biophysikalische Chemie (Göttingen, Alemania) con G. Rager y

---

<sup>2</sup> Puellas, L. (1973) Aportaciones a la diferenciación del núcleo intersticial de Cajal en el pollo. Universidad de Sevilla (no publicada) Director: José M<sup>a</sup> Génis Gálvez.

aprende las técnicas de transporte axonal por entonces en desarrollo. De vuelta en Cádiz emprende por entonces el estudio de los patrones de diferenciación neuronales utilizando el mapeo con acetilcolinesterasa como marcador neuronal temprano.

En 1978 gana por concurso oposición nacional una plaza de profesor adjunto de anatomía humana en la Universidad de Sevilla (facultad de medicina de Cádiz). En 1979 se presenta y gana por concurso oposición nacional una plaza de profesor agregado de neuroanatomía en la Universidad de Murcia. En esta universidad desarrolla el resto de su carrera, forma su equipo principal de investigación y desarrolla su gran obra en el campo de la neuroanatomía y neuroembriología. Profundiza en sus estudios embriológicos del pollo. Comienza a realizar estudios comparativos de los cerebros de diversas especies, anfibios, reptiles y mamíferos, para validar la generalización de sus conclusiones a todos los vertebrados. Comienza sus estudios de embriología experimental y publica el modelo neuromérico diencefálico en el pollo (1987). En este periodo inicial comienza su formación con él Salvador Martínez Pérez, un alumno interno de tercer curso de licenciatura, quien pronto se convierte en su discípulo más aventajado y adalid de su escuela, y con quien trabaja sobre conectividad segmentaria de vías visuales en embriones y adultos (Fig. 17). Desempeña también durante estos primeros años varios cargos de gestión unipersonal en la Universidad de Murcia como vicedecano de la Facultad de Medicina con Francisco Martín Luengo como decano, y como Vicerrector de Investigación con el rector Antonio Soler.

Desde 1987 a 1993 sigue trabajando en la teoría segmentaria del neuroeje en reptiles, aves y mamíferos, y comienza a trabajar en la biología molecular del desarrollo que surge por aquella época. Simultáneamente y en colaboración con Salvador Martínez, Margaret Martínez de la Torre y Faustino Marín (otro de sus discípulos notables) progresa rápidamente en los estudios de la embriología experimental mediante transplantes en quimeras codorniz-pollo (mapeos de destino prospectivo de los segmentos rombencefálicos y estudios sobre el organizador secundario ístmico).



*Figura 17. Fotografía de Salvador Martínez y Luis Puellas, expectantes ante la apertura de una botella de champagne, celebrando el traslado de Salvador al instituto de neurociencias de Alicante en el año 2000.*

Desde 1993 hasta 2005 el modelo segmentario de desarrollo del tubo neural que D. Luis Puellas había propuesto resulta impulsado a nivel internacional por su marcada consistencia con los patrones de expresión de genes responsables del desarrollo neural, que comienzan a estudiarse desde 1992 con John LR Rubenstein (Universidad de California en San Francisco) (Fig. 18) en el pollo y ratón, y con Loreta M<sup>a</sup> Medina y Manuel A. Pombal, dos de sus más aventajados colaboradores, en la rana xenopus y en la lamprea, respectivamente. A partir de entonces se multiplican las colaboraciones con

otros laboratorios impulsando la originalidad y excelencia en la producción científica de grupos nacionales dispersos por nuestra geografía [Madrid (Instituto Cajal), Galicia (Univ. de Vigo), Extremadura (Univ. Extremadura), Cataluña (Univ. Barcelona y Univ. Lleida), Andalucía (Univ. Málaga), Valencia (Univ. Valencia), Castilla-La Mancha (Univ. Castilla-La Mancha) y Castilla y León (Univ. Salamanca)]. En esta misma época se multiplican también los proyectos internacionales coordinados.



*Figura 18. Fotografía de John LR Rubenstein en su primera visita a Murcia (1994). La colaboración Luis Puelles – John LR Rubenstein ha sido un ejemplo de lo fructífera que puede resultar una cooperación e interacción científica multidisciplinar entre diferentes laboratorios de investigación.*

El Prof. Puelles ha visitado y realizado estancias en muchos laboratorios de investigación de prestigiosas Universidades y Centros de Investigación extranjeros en los que se ha formado o con los que ha mantenido estrechos lazos de colaboración. Entre otros, cabe citar el Max Planck Institute (Göttingen, Alemania), el INSERM U106 y la Ecole Normale (París, Francia), la Facultad de Medicina de Verona (Verona, Italia), el Instituto de Oceanografía de Scripps (La Jolla, California, EEUU) el Instituto de Estudios Avanzados de Berlin o Wissenschaftskolleg Berlin (Berlín, Alemania), el Departamento de Anatomía de la Universidad de Jena (Jena, Thuringia, Alemania), el Laboratorio de Neurobiología del Desarrollo “Nina Ireland” de la Universidad de California en San Francisco (UCSF, California, Estados Unidos), el Centro de la Vida de la Universidad de Newcastle (Newcastle upon Tyne, Reino Unido) y el Allen Institute for Brain Science (Seattle, Washington, Estados Unidos).

Examinar en una de las bases de datos actuales (e.g. BiomedExperts) la dispersión de los colaboradores de D. Luis es realmente impresionante. Destaca el gran número de colaboraciones establecidas a nivel nacional con prácticamente todos los grupos interesados en el desarrollo del sistema nervioso, algunos de los cuales se han citado anteriormente. A nivel europeo destacan las colaboraciones con grupos de investigación alemanes, franceses (Fig. 19), italianos, ingleses y de los países bajos. Fuera de las fronteras europeas son destacables las colaboraciones con grupos norteamericanos particularmente con grupos de investigación de las universidades más importantes tanto en la costa del atlántico como en las universidades californianas de la costa del pacífico, y con grupos de universidades japonesas, australianas y neozelandesas. Entre los grandes neurocientíficos coetáneos con los que ha trabajado D. Luis codo con codo, y aún a riesgo de pecar por defecto, amén de sus discípulos ya mencionados, cabría citar a Paola Bovolenta (Instituto Cajal, CSIC, Madrid), Constantino Sotelo (Inserm y Universidad Pierre and Marie Curie, Paris, Francia), John R.L. Rubinstein (Universidad de California, San Francisco), Nicole Le Douarin (CNRS, en Gif-sur-Yvette, Paris, Francia), G. Rager (MaxPlanck Institute, Göttingen, Alemania), Alain Privat (Inserm U106, Paris, Francia), Rosa-Magda Alvarado-Mallart

(Inserm U106, Paris, Francia), O. Creutzfeldt y J. Eccles (MaxPlank Institute, Göttingen, Alemania), Christoph Redies (Universidad de Essen, luego Univ. de Jena, Alemania), Masatoshi Takeichi (Kyoto University, Japón), J.E. Nicolas (Institute Pasteur, Paris, Francia), Charles Watson (Curtin University, Perth, Australia) y George Paxinos (University of New South Wales, Sydney, Australia).



*Figura 19. Fotografía de Luis Puelles, Rosa Magda Alvarado Mallart, Salvador Martínez y Consantino Sotelo, en la reunión: Neurobiology of the cerebellar systems: a centenary of Ramón y Cajal's description of the cerebellar circuits". Barcelona, octubre de 1988.*

## Labor científica

D. Luis Puelles ha sido investigador principal en más de 35 proyectos financiados en convocatorias públicas competitivas regionales, nacionales e internacionales, de forma ininterrumpida desde 1980. Ha obtenido ayudas del Ministerio de Educación y Ciencia (1980-81), de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT) (1983-1985), de la Dirección General de Investigación Científica y Técnica (DGICYT) (1986-1993), de la

Comisión Europea en sus programas Biomed (1994-1996), Biotech (1993-1995, 1996-1999, 1998-2001) y Training and Mobility of Researchers Programme (1996-1999), del Human Frontiers Science Program (1995-1997), del National Health Institute (NIH) (2006-2011), del Instituto de Salud Carlos III (Centro de Investigación en Enfermedades Neurológicas 2003-2005; CIBER en enfermedades raras 2006-2011), de la Fundación Séneca Agencia de la Región de Murcia (Grupo de excelencia científica de la Región de Murcia, 2008-2012) y del Plan Nacional de Biología Fundamental (Proyectos de Excelencia, 2009-2013).

Parafraseando a D. Santiago Ramón y Cajal, la investigación se ha de juzgar y evaluar por su calidad y no por su cantidad. Decía D. Santiago que ***“Al científico como al artista, no se le juzga por la viveza del producir sino por la excelencia de la producción”***<sup>3</sup>. Pues bien, la producción científica de D. Luis se enmarca en el ámbito de la excelencia. Atendiendo a la repercusión científica de su trabajo, que valora tanto la originalidad como la importancia de sus contribuciones científicas en su campo de especialización, tiene D. Luis múltiples e importantes contribuciones originales publicadas todas ellas en revistas de calidad registradas en el Science Citation Index (SCI). De las aproximadamente ciento ochenta y cuatro publicaciones que aparecen listadas en la ISI WEB OF SCIENCE (Institute for Scientific Information Web of Science, All Databases; Author=Puelles L), 100 aparecen en el campo de la Neurociencia, 37 en el campo de la Biología del Desarrollo, 33 en Zoología, 22 en Anatomía y Morfología y 5 en Ciencias del Comportamiento. Sus trabajos, que en cantidad y calidad han crecido exponencialmente desde 1987 hasta 1995, alcanzando una meseta en 1997 que se ha mantenido hasta la actualidad, se han citado en más de 9.342 ocasiones, y le otorgan un índice de Hirsch de 52, lo que le sitúa entre los cinco mejores neurocientíficos a nivel nacional y le coloca a la cabeza del escalafón en nuestra Región.

---

<sup>3</sup> S. Ramón y Cajal (1954) Reglas y consejos sobre la investigación científica. En: Santiago Ramón y Cajal. Obras literarias completas. Aguilar, S.A. de ediciones. Madrid, pp. 507.

De entre sus múltiples contribuciones científicas, y a modo de ejemplo, quisiera destacar las seis que aparecen más citadas en el momento de escribir esta líneas: i) La publicación de una revisión en *Trends in Neuroscience*<sup>4</sup> con un total de 583 citaciones; ii) La publicación de un artículo en el *J. Comparative Neurology*<sup>5</sup> con un total de 445 citaciones, iii) la publicación en *Journal of Neuroscience*<sup>6</sup> con un total de 429 citaciones; iv) la publicación en *Development*<sup>7</sup> con un total de 415 citaciones; v) la publicación en *Science*<sup>8</sup> con un total de 335 citaciones, y; vi) la publicación en *Annual Review of Neuroscience*<sup>9</sup> con un total de 326 citaciones. De sus publicaciones indexadas en el *Journal Citation Reports (JCR)*, cerca del 60% se sitúan en el primer cuartil, y en el segundo la mayoría de las restantes, lo que refleja una enorme repercusión en su campo de especialización. Todos estos son datos objetivos de un análisis somero de su productividad que en último término refleja la enorme calidad de su trabajo, la trascendencia que ha tenido y tiene en su área de especialización y en la neurociencia en general, y la importante visibilidad internacional de su producción. El análisis de su trabajo nos muestra además el escaso número de coautores en las publicaciones, lo que refleja la dedicación de todos ellos al trabajo, por otra parte la extensión de cada una de sus publicaciones también da una idea de la gran cantidad de material preparado y analizado para realizar el trabajo científico, y por último,

---

<sup>4</sup> Puelles J, Rubenstein JLR. Expression patterns of homeobox and other putative genes in the embryonic mouse forebrain suggest a neuromeric organization. *Trends in Neurosci.* 1993; 16(11):472-479.

<sup>5</sup> Puelles L, Kuwana E, Puelles E, Bulfone A, Shimamura K, Keleher J, Smiga S, Rubenstein JLR. Pallial and subpallial derivatives in the embryonic chick and mouse telencephalon, traced by the expression of the genes *Dlx-2*, *Emx-1*, *Nkx-2.1*, *Pax-6*, and *Tbr-1*. *J. Comp. Neurol.* 2000; 424(3):409-438.

<sup>6</sup> Bulfone A, Puelles L, Porteus MH, Frohman MA, Martin GR, Rubenstein JLR. Spatially restricted expression of *DLX-1*, *DLX-2(TEF-1)*, *GBX-2*, and *WNT-3* in the embryonic day 12.5 mouse forebrain defines potential transverse and longitudinal segmental boundaries. *J. Neurosci.* 1993; 13(7):3155-3172.

<sup>7</sup> Shimamura K, Hartigan DJ, Martínez S, Puelles L, Rubenstein JLR. Longitudinal organization of the anterior neural plate and neural tube. *Development* 1995;121(12):3923-3933.

<sup>8</sup> Rubenstein JLR, Martínez S, Shimamura K, Puelles L. The embryonic vertebrate forebrain –The prosomeric model. *Science* 1994; 266(5185):578-580.

<sup>9</sup> Rubenstein JLR, Shimamura K, Martínez S, Puelles L. Regionalization of the prosencephalic neural plate. *Ann Review Neurosci.* 1998; 21:445-477.

la posición de firma como primer o último autor en la inmensa mayoría de sus trabajos indica su liderazgo en el trabajo realizado.

Ahora está muy en boga el término investigación traslacional o traslativa (traducción del *translacional research*). Se trata de una expresión que nace en departamentos de investigación de hospitales universitarios canadienses que propugnan la integración de los descubrimientos farmacológicos a su desarrollo, es decir del laboratorio a la cabecera del enfermo ("*bench to bedside*"). En esencia la investigación traslativa busca la creación del conocimiento con un propósito en concreto y lo lleva a su desarrollo y aplicación inmediata en estudios clínicos. Como contrapunto a esta visión aplicada de la investigación existe un gran sector que piensa que todavía es muy importante mantener la libertad del investigador en ciencia básica, pues las aplicaciones vienen solas y en muchas ocasiones aparecen como colaterales de observaciones realizadas en la promoción general del conocimiento. La investigación del profesor Puelles se puede encuadrar dentro de los estudios de la promoción general del conocimiento, en el campo del desarrollo cerebral, y para estos estudios también se desarrollarán aplicaciones prácticas como efecto colateral de su fructífero trabajo. La comprensión de algunas malformaciones congénitas relacionadas con el desarrollo cerebral son claros ejemplos de ello.

En la actualidad, D. Luis y su grupo estudian múltiples genes implicados en el desarrollo temprano del cerebro para mejorar nuestra comprensión y conocimiento de los mecanismos de regionalización tempranos y la diferenciación y migración de los tipos neuronales característicos. Recientemente ha estudiado diversas enfermedades congénitas del sistema nervioso central, y ha desarrollado colaboraciones para estudiar con el grupo de la Dra. Paola Bovolenta (Instituto Cajal, CSIC) y otros grupos extranjeros (John LR Rubenstein, Universidad de San Francisco, California, EEUU) la holoprosencefalia, un término que comprende un conjunto de malformaciones del cráneo y de la cara debidas a una anomalía en el desarrollo del prosencéfalo (lóbulo frontal del cerebro embrionario), con el grupo de la Dra. Donna M Martin (Universidad de Michigan, Ann Arbor,

Michigan, EEUU) el síndrome de Rieger vinculado al gen *Pitx2*, que es una enfermedad rara congénita y progresiva del desarrollo ocular, y con el Dr. J.P. Martínez-Barbera (Mill Hill, University College of London, Londres, Reino Unido) la septodisplasia asociada al gen *Hesx1*, también conocida como síndrome de Morsier, una malformación congénita que se caracteriza por una hipoplasia del nervio óptico y ausencia del septo pelúcido que puede cursar con alteraciones importantes de la visión.

Quienes hacen de la investigación su principal objetivo en el desarrollo de su carrera universitaria coinciden en que la investigación se lleva a cabo por la gran afición que se tiene, más que por el reconocimiento que la sociedad o la propia institución puedan hacer de esta actividad. Éste, el de investigador, es oficio harto difícil y tremendamente competitivo, para el que no todos están preparados ni tienen las aptitudes precisas, y para el que cada vez se exige un mayor nivel de competencias, como la capacidad para idear y diseñar un experimento original con significado biológico en un campo concreto del conocimiento, la destreza para desarrollarlo y ejecutarlo, la inteligencia para interpretarlo y obtener conclusiones relevantes, la habilidad para escribirlo de una forma sugerente y atractiva en inglés (mal que nos pese la lengua de difusión científica por antonomasia) y por último la paciencia para obtener fondos, en convocatorias competitivas cada vez más complejas y para las que se utiliza una ingente cantidad de tiempo en rellenar formularios cada vez más hostiles y ariscos, con los que sufragar los gastos de la investigación. Y para qué hablar de la justificación de las ayudas durante o cuando se concluye el proyecto de investigación, eso sí que parece una auténtica carrera de obstáculos cada vez más difíciles de sortear, como si no se tuviera bastante con diseñar, realizar e interpretar los experimentos.

Un estudio somero de la actividad científica española, analizando inversión y producción, enseguida pone de manifiesto la tremenda capacidad productiva española que en los últimos lustros se ha incrementado en cantidad, pero sobre todo en calidad. En su mayoría los científicos convienen en que la satisfacción de los descubrimientos originales, que permiten aportar nuestra propia, aunque modesta, contribución al conocimiento y progreso de la ciencia supera con creces las desventuras que depara la investigación. En la

Universidad española tenemos que reconocer que, hoy por hoy, la dedicación a la investigación no se exige y apenas se prima o contabiliza, por lo que quienes la realizan lo hacen por su enorme afición a la misma. Quizás por ello los científicos siguen trabajando, convencidos de que no hay mayor tesoro que el conocimiento ni mejor legado que una buena formación. Podemos afirmar que la actitud de los científicos españoles denota una gran vocación por la ciencia, entendiendo por vocación<sup>10</sup> aquello por lo que uno es capaz de sacrificar su tiempo y peculio, menospreciando otras distracciones más halagüeñas. Al margen de las consideraciones que tiene la investigación científica en cuanto a que constituye el verdadero motor generador de riqueza y desarrollo de un país, es muy posible que quienes persisten en este oficio de la investigación lo hagan por voluntad, convicción y satisfacción propia, en una palabra, porque es lo que realmente les gusta hacer.

El mundo científico no tiene fronteras y los grupos de investigación pueden establecer relaciones de colaboración libremente con cualquier otro grupo que esté interesado en su trabajo o viceversa. Esto facilita la movilidad, algo que en general complace a todo científico y permite conocer otros grupos de investigación, otros centros de otros países, con muchos de los cuales se acaban desarrollando proyectos conjuntos y colaboraciones que estrechan lazos y relaciones y permiten el intercambio de ideas, métodos, técnicas, estudiantes y en suma, sirven de base para que los científicos también se reciclen periódicamente. En su mayoría se podría decir que el mundo científico es asequible a cualquiera, de balde o mediante una pequeña aportación, para acceder a la revista que ha publicado los hallazgos. Esto hace por ejemplo que dispongamos de una medicina extraordinaria, que incorpora lo último conocido, sin haber tenido que participar sustancialmente en la creación de dicho conocimiento. Si tuviéramos que pagar por los avances que se han producido, seguro que la calidad de nuestra asistencia sanitaria no se parecería, ni de lejos, a la actual.

---

<sup>10</sup> S. Ramón y Cajal (1982) *Los tónicos de la voluntad*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. ISBN 84-00-05169-6 (Imprime Artegraf. Sebastián Gómez, 5. Madrid -26), pp. 132.

Decía D. Santiago Ramón y Cajal: **“Rendimos tributo de veneración a quien añade una obra original a una biblioteca, y se lo negamos a quien lleva una biblioteca en la cabeza”**<sup>11</sup>. En el mundo del conocimiento hay genios y sabios. Los primeros crean, los segundos recopilan y copian. En el campo de la investigación hay que esforzarse por pertenecer al grupo de los que crean nuevos conocimientos, de los que añaden obras a la biblioteca. El científico es creador por naturaleza y en ocasiones un genio. Hoy recibimos aquí en esta casa a uno de estos afortunados con el don de la genialidad, con una capacidad manifiesta para crear nuevos conocimientos con los que agrandar nuestra enciclopedia del saber. Gracias a personalidades de la ciencia como quien hoy ingresa en nuestra comunidad de científicos se engrosan las bibliotecas.

## **Labor docente.**

Si bien D. Luis Puelles es un apasionado de su trabajo en el Laboratorio de investigación, al que le dedica la mayor parte de su tiempo, no es menos cierto que también es un enamorado de la docencia. Es encomiable la ilusión con la que explica la anatomía del sistema nervioso, que enseña a los estudiantes de medicina. A D. Luis le gusta enseñar la neuroanatomía, hablar y discutir sobre ella, incluso con cada uno de sus muchos alumnos a los que examina uno a uno oralmente. Una enseñanza que, como buen universitario, lleva siempre al límite de lo conocido, a la frontera del saber, en la que trabaja a diario. Para quienes hacen de la investigación su *leitmotiv*, ejercer la docencia en el campo en el que uno trabaja convierte las clases en auténticas lecciones magistrales inéditas. Como universitarios, tenemos el compromiso de transmitir a nuestros alumnos la incertidumbre y el trabajo que conlleva la adquisición de nuevos conocimientos. La investigación con sus continuos

---

<sup>11</sup> S. Ramón y Cajal (1954) Reglas y consejos sobre la investigación científica. En: Santiago Ramón y Cajal. Obras literarias completas. Aguilar, S.A. de ediciones. Madrid, pp. 559.

descubrimientos y la comprobación y evaluación de los hechos muestra cómo se adquiere el conocimiento, cuán frágil es, cómo se deben respetar los hechos y cuán crítico hay que ser a la hora de interpretar los resultados. En este sentido, es pertinente citar a *D. Severo Ochoa* quien opinaba que “..**una facultad de medicina destacada, dedicada a la investigación básica y médica y al entrenamiento de médicos, no ocupa lugar secundario a cualquier otra facultad de la Universidad o a cualquier otra institución de investigación en llevar a cabo estas funciones.**”<sup>12</sup>. En su trayectoria universitaria, D. Luis ha hecho suyo el concepto de que enseñanza e investigación son dos tareas primordiales de la Universidad que van estrechamente unidas y ligadas de forma inseparable. Se podría incluso afirmar que sin la investigación no existe universidad y si en la Universidad no se investiga, es difícil que exista buena investigación en un país.

Pero la vida universitaria no solo trata de la docencia y la investigación, obliga también a la formación de nuevos profesores universitarios en nuestra área de conocimiento y especialización que garanticen la continuidad en el tiempo. Es pues, preocupación principal de la Universidad como institución la de seleccionar, acoger y estimular aquellos que tienen aptitudes y capacidades para aprender, enseñar e investigar, en una palabra para ser profesores universitarios. Y, por la misma razón la institución debería ser capaz de desligar de la universidad a aquellos que ya perdieron definitivamente su interés universitario, pero para esto todavía no se ha encontrado la solución<sup>13</sup>. Este problema, el de la selección del profesorado es un tema que se visita cíclicamente y sin embargo no es nuevo. Hace ya un siglo que D. Santiago Ramón y Cajal hiciera una crítica de la autonomía universitaria mal entendida y opinara que se debía tratar de evitar la endogamia que facilita la selección del profesorado por la Universidad contratante. Decía D. Santiago a este respecto “...**pues, como la madre, la**

---

<sup>12</sup> S. Ochoa (1980). The pursuit of a Hobby. *Ann Rev Biochem.* 49, pp12.

<sup>13</sup> Manuel Sánchez Salorio (1996). Los profesores universitarios, ¿víctimas o privilegiados? *Stodium Ophthalmologicum.* Editorial XV (2): pp 121.

**Universidad sólo ama a sus hijos, por entecos y contrahechos que sean...”<sup>14</sup>.**

Es triste comprobar que cien años después seguimos teniendo sin resolver el mismo problema en nuestra querida universidad española, ahora fragmentada por las diecisiete autonomías y atomizada entre cada uno de los municipios sobre los que se sustenta.

La docencia es una actividad honesta y altruista. Honesta porque debe ser hecha sin reservas ni tapujos, y altruista porque sin esperar nada a cambio se entrega lo más íntimo de nosotros, lo que más apreciamos y atesoramos, nuestro único patrimonio, nuestro conocimiento y saber hacer. Como docente, D. Luis ha participado no solamente en la enseñanza de la neuroanatomía a los estudiantes de pregrado, sino que también ha enseñado y adiestrado un buen número de estudiantes de posgrado. D. Luis ha dirigido más de veintiuna Tesis Doctorales en el área de la Medicina, Biología y Veterinaria, las últimas con mención Europea. En relación a la docencia de postgrado, D. Luis tiene una amplia escuela de doctores y postdoctorales que se extiende por gran parte de nuestra geografía y allende nuestras fronteras (Fig. 20). Para el universitario, no hay mayor alegría y satisfacción que los éxitos científicos de sus discípulos, esto es algo que enorgullece en extremo a la vez que anima y tranquiliza pues se ve un atisbo de continuidad en el trabajo iniciado hace tiempo. Quizás sea el momento de mencionar una de sus más fieles, distinguidas y aventajadas colaboradoras, Margaret Martínez de la Torre y Fox, su mujer, quien ha trabajado codo a codo a su lado desde que iniciaran juntos los estudios de medicina en Granada y se trasladaran como matrimonio a Sevilla para iniciar también juntos la vida académica y universitaria, y quien sin duda ha contribuido en gran medida a los logros, hallazgos y éxitos de Luis. Ambos juntos formaron el núcleo del grupo de investigación de Neurobiología de la Universidad de Murcia. A Margaret le corresponde hoy compartir con su marido el fruto de muchos años juntos de trabajo infatigable, de largas horas en el Laboratorio, de interminables fines de semana en la facultad, siempre contenta, alegre, ilusionada y

---

<sup>14</sup> S. Ramón y Cajal, 1916. Sobre la Autonomía Universitaria. El siglo médico, núm 3149, 21 de junio de 1919. En Cajal Escritos Inéditos (G. Durán Muñoz y F. Alonso Burón, eds) Editorial Científico Médica, Vía Layetana 53, Barcelona, España. Pp 52-53.

entusiasmada con el trabajo que realizan, juntos y por separado, pues Margaret tiene su particular línea de trabajo en la neurociencia en la que brilla con luz propia.



*Figura 20. Fotografía tomada en 2011 en Abengibre (Albacete), pueblo natal de Salvador Martínez en el que celebra periódicamente una reunión de neurocientíficos (NeuroAbengibre) y participan los grupos de investigación de Luis Puelles y Salvador Martínez. En la fila superior, de izquierda a derecha Roberto Gallego, Eduardo Puelles, Constantino Sotelo, Luis Puelles y José Luis Eduardo Ferrán. En la fila inferior el tercero por la izquierda es Salvador Martínez.*

D. Luis Puelles tiene la fortuna de haber formado un gran elenco de discípulos, todos ellos muy distinguidos, algunos de los cuales son ya profesores contratados, titulares o catedráticos de universidad y representan la esencia de nuestra neurociencia contemporánea. De entre una larga lista, quizás porque he tenido la suerte de conocerlos y tratarlos personalmente me gustaría citar además de a Margaret, a María Caballero Bleda, Salvador Martínez Pérez, Loreta Medina Hernández, Manuel A. Pombal, Faustino Marín

San Leandro, Eduardo Puelles Martínez de la Torre (Fig. 21), Pilar Aroca, Elena García Calero, Lucía Rodríguez Gallardo, Pedro Fernández Garre, Luisa Sánchez Arrones, Matías Hidalgo Sánchez y José Luis Ferrán. Todos ellos forman parte de lo más granado de nuestra neuroanatomía y justifican que a D. Luis bien se le pueda considerar maestro de maestros de la neuroanatomía.

Nuestro flamante académico, además de genio es también sabio. Autor de verdaderas obras maestras de la neuroanatomía, especialidad en la que debuta como primer catedrático de tal subespecialidad anatómica. Ha publicado un libro de texto sobre Neuroanatomía<sup>15</sup> junto a sus más estrechos colaboradores, los profesores Margarita Martínez de la Torre y Salvador Martínez Pérez, así como el Atlas del Cerebro del Pollo en coordenadas estereotáxicas<sup>16</sup>. Además es coeditor de un libro sobre El Sistema Nervioso del Ratón<sup>17</sup> en el que tiene varios capítulos escritos, y es autor del capítulo dedicado al desarrollo en el libro sobre El Sistema Nervioso de la Rata<sup>18</sup>. En la actualidad se encuentra trabajando en la elaboración de un Atlas digital público del desarrollo del cerebro humano en colaboración con grupos de la Universidad de Newcastle upon Tyne y Edinburgo, y en la edición de un Atlas del cerebro del ratón en desarrollo, en colaboración con el Allen Institute for Brain Science (Seattle, EEUU). La publicación de estos libros ha hecho que su labor docente de la enseñanza de la neuroanatomía en la Facultad de Medicina, haya trascendido y traspasado las fronteras de la Universidad de Murcia alcanzando muchas otras facultades, universidades y centros de investigación en los que se ha hecho accesible el estudio de la neuroanatomía desde un punto de vista moderno, que tiene en cuenta las aportaciones de D. Luis y su equipo a la neuroembriología, y que ha supuesto cambios importantes, en ocasiones novedosos y revolucionarios, adoptando nuevos

---

<sup>15</sup> Neuroanatomía, (Puelles López, Martínez Pérez., Martínez de la Torre) Editorial Médica Panamericana, 2008.

<sup>16</sup> "The Chick Brain in Stereotactic Coordinates: an Atlas Featuring Neuromeric Subdivisions and Mammalian Homologies" (Luis Puelles, Margaret Martinez-de-la-Torre, George Paxinos, Charles Watson, Salvador Martinez) Academic Press, 2007.

<sup>17</sup> The mouse nervous system. (Charles Watson, George Paxinos, Luis Puelles, eds.) Academic Press, 2012.

<sup>18</sup> The rat nervous system. (George Paxinos, ed.) Third Edition, Elsevier Academic Press, 2004.



*Figura 21. Fotografía de Luis Puellas y Eduardo Puellas Martínez de la Torre, próxima a la defensa de la Tesis Doctoral de Eduardo (codirigida por Salvador Martínez y JLR Rubinstein) en el año 2000.*

conceptos y términos neuroanatómicos, con lo difícil que resulta modificar la terminología establecida. En todas estas obras docentes, D. Luis y su equipo defienden y explican con claridad la necesidad de adaptar modelos clásicos (en ocasiones dogmáticos) a la nueva evidencia que provee la biología molecular del desarrollo, a la ingente fuente de nuevas evidencias que muestran de forma preclara una segmentación o regionalización con fronteras y límites diferentes a los preconcebidos. Todo ello ha hecho necesario aceptar y adquirir nuevos conceptos en sintonía con estas evidencias y cambiar términos neuroanatómicos clásicos por unos más acordes con la nueva evidencia en los libros y Atlas de texto de la neuroanatomía y neuroembriología. Todas estas obras mencionadas líneas arriba son tratados enciclopédicos que hacen una puesta al día del conocimiento, para cuya elaboración se ha precisado una enorme dedicación y un inmenso trabajo,

que se han constituido en referentes dentro de su especialidad e imprescindibles para cualquier biblioteca que se precie. Obras maestras todas ellas que ocupan un lugar preferente y engrosan el saber en el campo de la neurociencia, de las que sus compañeros de facultad y universidad nos tenemos que sentir tremendamente orgullosos.

## **De su discurso**

El Prof. Luis Puelles se ha centrado en el estudio de la anatomía del cerebro y desde sus inicios se interesó por los problemas morfológicos y de estructura: “Las partes, cómo están puestas, cómo están relacionadas unas con otras”. En sus estudios ha primado también su interés por la parte funcional del cerebro y se define a sí mismo como “un neurobiólogo, interesado en la función, pero que trabaja con la estructura”. Su principal línea de trabajo ha investigado el desarrollo del mapa del cerebro de los vertebrados, y de los mecanismos y procesos asociados con el desarrollo e implementación del código genético que regula este mapa, y los componentes de éste, es decir el cerebro ¿cuántas partes tiene? Y ¿cómo se articulan espacialmente unas con otras? Esto lo ha hecho estudiando el desarrollo del cerebro en peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos. La hipótesis de partida era que los diferentes componentes del cerebro no existen desde el principio, sino que se van formando progresivamente, para ello había que estudiar cómo está dividido el cerebro embrionario (regionalizado) y cuáles son los genes responsables de la diferenciación de cada una de estas regiones.

En su afán por conocer cómo se desarrolla el cerebro y cuáles son los pasos clave en la determinación de la estructura y la forma, el laboratorio que dirige D. Luis ha utilizado la metodología más moderna en cada momento, adaptándola para incorporarla a su tema de estudio, contribuyendo de este modo con frecuencia al desarrollo de nuevas técnicas muy específicas en su investigación. Así, desde sus estudios iniciales con técnicas clásicas histológicas de fijación, corte y tinción adecuada de los tejidos, las técnicas

han evolucionado a otras mucho más sofisticadas para estudiar embriones de pollo “in vivo” y realizar intervenciones en estos embriones de pollo dentro del huevo (embriología experimental), practicando rotaciones del tubo neural, explantes, trasplantes y xenotrasplantes de una especie a otra (por ejemplo de la codorniz al pollo para poder identificar con facilidad el destino de las células transplantadas). Además, ha sido pionero en el desarrollo de la técnica que permitió observar por primera vez un cerebro embrionario *in toto* por transparencia (sin duda alguna, una de las aportaciones técnicas que más han contribuido a sus éxitos científicos). Esto se consigue tras una meticulosa disección (con la ayuda de una lupa de disección) y extracción del cerebro del resto de la cabeza del embrión. Esta técnica abrió una nueva ventana por la que examinar con una perspectiva diferente e inexplorada hasta entonces, qué ocurría en todo el cerebro a la vez. Como dice D. Luis, esta preparación permitía, de un vistazo, examinar qué ocurría en todo el cerebro y cuándo, dónde y cómo surgían poblaciones neuronales diferentes. Por último, ha sido pionero en desarrollar la metodología que le permite estudiar la expresión temprana de genes implicados en el desarrollo para determinar el papel de los mismos en la morfogénesis neural. Las imágenes de un embrión *in toto*, teñidas para observar la localización de la expresión temprana de genes involucrados en el desarrollo neural son ciertamente espectaculares y únicas (véase por ejemplo la Figura 6).

Los trabajos de D. Luis y su equipo han contribuido decisivamente a la comprensión de la neuroembriología del tubo neural y a la modernización de la neuroanatomía. La neuroembriología, una disciplina que se estudiaba con técnicas clásicas de tinción celular para ver el grado de diferenciación y que se basaba en la descripción de la aparición y evolución temprana de accidentes geomorfológicos tales como vesículas, lóbulos, abombamientos, eminencias, cisuras y circunvoluciones, se ha convertido hoy en una de las áreas más dinámicas de la neurociencia, en la que se definen fronteras y regiones longitudinales y transversales sobre las descripciones clásicas según la expresión temporal precisa de genes (pertenecientes al grupo de genes del desarrollo) que van a determinar la diferenciación de una determinada región embrionaria en determinados núcleos y regiones del cerebro adulto. Los

trabajos del laboratorio de D. Luis han contribuido también decisivamente a acuñar el concepto de subdivisión molecular del cerebro, o genoarquitectura, un término que se refiere a esta nueva y actual versión de la neuroembriología que explica la regionalización y diferenciación cerebral en base a la expresión puntual y temporal de determinados genes, que no solamente ayudan a delimitar con extraordinaria nitidez las fronteras entre las diferentes regiones del cerebro embrionario, pues se expresan con frecuencia mucho antes de que aparezcan los esbozos geomorfológicos y con frecuencia en ausencia de éstos, sino que en ocasiones ayudan a comprender su función.

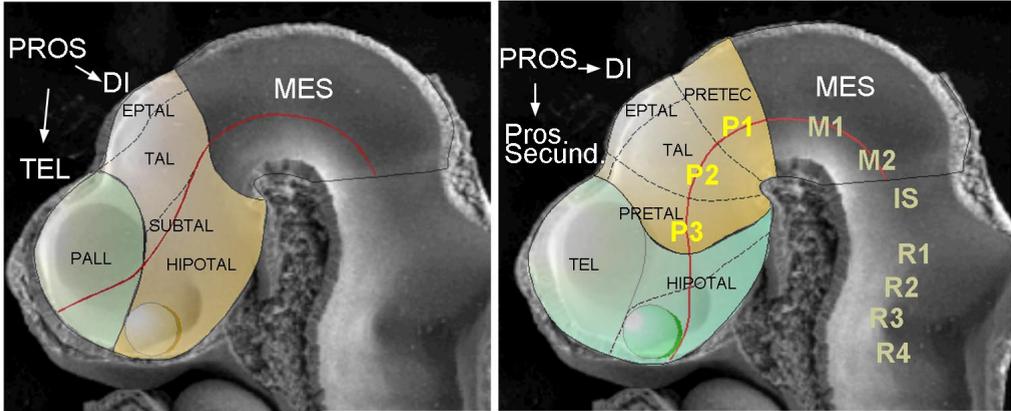
El motivo principal de los trabajos del laboratorio de D. Luis se podría decir que ha sido la descripción y corroboración de un nuevo modelo de segmentación neuromérica del tubo neural durante el desarrollo embrionario. La observación de una marcada incurvación ventral (flexura cefálica) en el extremo más anterior del eje rostro-caudal del tubo neural deforma el cerebro, pero no impide concebir un modelo neuromérico con subdivisiones longitudinales clásicas (la dorso-ventralización da lugar a las placas del suelo, basal, alar y del techo) y subdivisiones segmentarias topológicamente transversales en relación al eje longitudinal incurvado [rombencéfalo (rombómeros e istmo), mesencéfalo (mesómeros) y prosencéfalo (prosómeros del diencefalo y del prosencéfalo secundario anterior, que da origen al hipotálamo y telencéfalo)]. Como resumen de las aportaciones científicas de D. Luis Puelles y su equipo mencionaremos que el concepto del eje longitudinal del tubo neural en su fase trivesicular (prosencefalo, mesencefalo y rombencéfalo) con sus importantes flexuras cefálica, romboidea y cervical, ha supuesto un cambio importante sobre la concepción clásica de un eje longitudinal del tubo neural carente del significado topológico de la flexura cefálica y que terminaba erróneamente en la vesícula telencefálica. Esta nueva concepción del eje del tubo neural ha tenido importantes implicaciones. La región del istmo y pedúnculo-pontina del rombencéfalo se malinterpretaban como derivados mesencefálicos, cuando el mesencéfalo es totalmente rostral a ellos, y algunas áreas diencefálicas (e.g. el pretectum y el tegmento prerrubral) también se atribuían erróneamente al mesencéfalo. Del mismo modo, el concepto clásico de diencefalo interpretaba

como áreas superpuestas longitudinalmente el tálamo dorsal, el tálamo ventral y el hipotálamo, sin atender a las relaciones topológicas derivadas de la curvatura del eje longitudinal (Fig. 22). Se desarrolla un nuevo concepto de subdivisión del prosencéfalo en diencefalo (con sus tres prosómeros que darán lugar respectivamente al pretectum, tálamo y pretálamo) y prosencéfalo secundario anterior que a su vez dará lugar al telencéfalo en la parte dorsal y al hipotálamo en la parte ventral. Por último, los estudios sobre el desarrollo de la corteza cerebral a partir del palio y subpalio, con un nuevo modelo de palio dividido en cuatro partes, facilitan la comprensión de la evolución de la corteza y del complejo claustró-amigdalino. El concepto de tagma como conjunto de regiones vecinas adyacentes que comparten características regionales y muestran la expresión de un mismo gen, es otra de las aportaciones de D. Luis y su grupo.

El modelo de regionalización molecular segmentaria neural propuesto por D. Luis Puellas y colaboradores, describe un mapa subdividido a su vez por un entramado de dominios histogenéticos que se van a desarrollar diferencialmente en el plano longitudinal (columnar) o en el plano transversal (segmentario). La teoría neuromérica o segmentaria de la estructura cerebral ya se había postulado con anterioridad a los trabajos de D. Luis, pero no se había podido demostrar inequívocamente. D. Luis y su grupo aportaron la primera evidencia indiscutible de que el cerebro se formaba a partir de pequeños bloques de tejido que se diferenciaban y crecían de forma segmentaria, pues vieron con la técnica de la acetilcolinesterasa, que marcaba poblaciones neuronales en los estadios incipientes del desarrollo, como aparecían estas poblaciones neuronales en segmentos o neurómeros del tubo neural. Esta teoría neuromérica, que describiera D. Luis al final de su etapa histológica (Puelles y cols., 1987), ha evolucionado a la vez que se han ido implementando técnicas más modernas y precisas (incluidas las modernas técnicas de biología molecular y la utilización de animales transgénicos) y se ha progresado en el conocimiento de los genes del desarrollo que se van expresando en diferentes tiempos y regiones del tubo neural, pasando por modelos transitorios hasta llegar a la actual concepción prosomérica del tubo neural, que se puede apreciar en el Atlas del cerebro de ratón que publica el

Allen Institute y en la figura inédita (Fig. 14) que aporta D. Luis en su discurso. El nuevo modelo prosomérico, refrendado por la presencia de marcadores moleculares que reflejan la expresión génica puntual, es hoy conocido y reconocido a nivel mundial pues permite comprender la regionalización molecular del tubo neural y los pasos iniciales en la especificación molecular y la diferenciación de los centros neurales del mamífero. Además permite realizar estudios comparativos entre las diferentes especies que forman los vertebrados en la normalidad y tras la patología (por ejemplo los mutantes). Indica también cómo se producen posteriormente los fenómenos histológicos y morfogenéticos (esto es la proliferación, diferenciación y migración neuronal) que dan lugar a la compleja estructura que adopta el sistema nervioso maduro. Explica igualmente algunos de los mecanismos que permiten el crecimiento y guía de los axones para llegar a sus territorios de inervación a través de diversas vías. Apunta algunos aspectos de la organización topográfica de las conexiones sinápticas que no dependen de la función para su estabilización, como son la expresión de moléculas que indican el camino a seguir (efrinas, cadherinas). Por último, señala las diferencias funcionales entre distintos componentes de sistemas neuronales. Todos estos hallazgos han sido reconocidos por otros investigadores, pues el modelo es útil para otros científicos, incluidos los que trabajan en el cerebro de otras especies animales. Este modelo ha sido confirmado en multitud de artículos científicos escritos con sus colaboradores John L.R. Rubenstein (Universidad de San Francisco, California USFC), su discípulo y colaborador Salvador Martínez (Universidad Miguel Hernández, Alicante, España) y Christoph Redies (University of Jena School of Medicine, Jena, Alemania).

Tengo para mí que en la génesis de este nuevo esquema tridimensional de cómo se va construyendo el sistema nervioso de los vertebrados se han conjugado una serie de capacidades técnicas, circunstancias, conocimientos y genialidades, a saber: i) en primer lugar una magistral combinación de técnicas de embriología experimental, incluida la preparación del cerebro embrionario *in toto*, con el subsecuente análisis



Prosencéfalo: Teoría columnar

Teoría segmentaria

Expresión del gen *Otx2* en el cerebro de un embrión de ratón (E14.5) mostrando un patrón de distribución fácilmente explicable con la teoría segmentaria. (HIS en sección de criostato).

(La dificultad de interpretarlo de acuerdo con la teoría columnar es evidente).

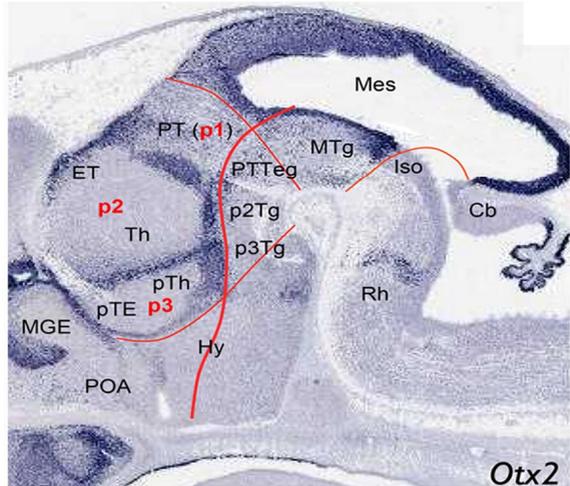


Figura 22.- Imagen preparada expresamente y cedida por el Prof. Salvador Martínez Pérez para ilustrar la teoría neuromérica segmentaria como exponente de las aportaciones científicas de D. Luis Puelles y su equipo. Las imágenes superiores muestran la teoría columnar clásica y la nueva teoría segmentaria. La imagen inferior muestra una sección sagital (a lo largo del eje anteroposterior) de un embrión de ratón en el día 14.5, teñida con la expresión de la proteína *Otx2*, sobre la que se han dibujado con trazos rojos, perpendiculares al eje rostro caudal, de derecha a izquierda el límite entre el rombencéfalo y el mesencéfalo, el límite entre el mesencéfalo y el diencefalo (que contiene los tres prosómeros P1, P2 y P3), y por último el límite entre el diencefalo y el prosencéfalo secundario. El gen *Otx2* (Orthodenticle Homeobox 2) pertenece a la familia de genes homeóticos, que codifican proteínas que actúan durante el desarrollo embrionario para determinar la formación de muchas estructuras corporales, y juega un papel crucial en el desarrollo de los ojos y estructuras relacionadas.

histológico de la expresión génica utilizando técnicas modernas de biología molecular y de histología, diseñadas y ejecutadas todas ellas a la perfección; ii) en segundo lugar un vasto y exhaustivo conocimiento de la neuroanatomía y la neuroembriología del sistema nervioso de los vertebrados, y; iii) por último, una particular capacidad de abstracción espacial para interpretar las imágenes bidimensionales de los cortes histológicos en su verdadera dimensión tridimensional, a la que hay que añadir la dimensión dinámica del transcurso temporal, que en el ámbito de la embriología es como si se viera todo a cámara rápida.

El discurso de ingreso del Prof. Puelles demuestra que es conocedor como pocos de los misterios de la neuroembriología y la neuroanatomía y nos da unas pinceladas de algunas de sus contribuciones más importantes a la neurociencia. Tener la capacidad de vislumbrar tridimensionalmente cómo se va formando el cerebro de los mamíferos a medida que progresa el desarrollo intrauterino no es tarea fácil. D. Luis ha sido capaz de diseñar un modelo que explica cómo se van formando las diferentes partes, qué relación guardan entre sí, cómo se originan unas de otras hasta dar lugar al cerebro tal y como lo conocemos en su estado postnatal. Un estado en el que se parece mucho a la apariencia adulta aunque también en la época postnatal se produzcan importantes fenómenos en la maduración y remodelación del mismo. Precisamente nuestra especie, la humana, es quizás la más desvalida en el momento de nacer, incapaces de poco más que de mantener nuestras funciones vitales y de succionar para alimentarnos. Algo que contrasta con lo que somos capaces de hacer tras unos años de aprendizaje, entrenamiento o formación, como por ejemplo recitar un poema, tocar un instrumento musical, hablar una lengua extranjera o realizar una obra de arte.

## Experiencia en la gestión

En su vida profesional, D. Luis ha ocupado puestos muy relevantes en diferentes estamentos de la administración universitaria y extrauniversitaria. Ha sido investigador principal y administrador de su grupo de investigación así como coordinador de equipos de investigación desde 1980 hasta la actualidad, habiendo obtenido de forma ininterrumpida financiación de fuentes competitivas regionales, nacionales e internacionales. Además de la gestión y organización de su laboratorio de investigación, el Prof. Puelles ha sido director del Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología durante más de diez años (desde febrero de 1993 hasta febrero de 1995, desde el 1 de abril de 1997 hasta junio de 2001 y desde el 1 de septiembre de 2003 hasta diciembre de 2007). Fue vicedecano de la Facultad de Medicina con el Prof. Francisco Martín Luengo desde 1982-1984 y Vicerrector de Investigación de la Universidad de Murcia con el Rector Antonio Soler Andrés desde Julio de 1984 hasta Septiembre de 1988. En su mandato al frente del vicerrectorado de investigación fue responsable de la dotación de personal técnico, es decir de laborantes a los laboratorios universitarios, modernizó el servicio de publicaciones y creó una hemeroteca científica emulando la que había visitado en el Max Plank Institute de Göttingen, a la vez que puso en marcha varios servicios comunes de apoyo a la investigación científica.

D. Luis Puelles es miembro activo de la Sociedad Española de Neurociencia prácticamente desde su fundación a principios de los 80. Una sociedad joven que nace primero en 1980 como “Reunión Española de Neurobiólogos” y se transforma en 1985 en la “Sociedad Española de Neurociencia” para aunar esfuerzos de científicos dedicados al estudio de la estructura y función del sistema nervioso. La Neurociencia, un término que reúne disciplinas que clásicamente han estudiado el sistema nervioso como la anatomía, histología, fisiología, farmacología, psicología, y otras que se han sumado más recientemente como la neurobiología del desarrollo, neurobiología molecular, neuroetología, psicofísica y neurociencia

computacional, todas ellas dedicadas a comprender el sistema nervioso, el órgano más complejo de la naturaleza y del que todavía es mucho lo que desconocemos. Desde 1995 a 1999 D. Luis formó parte de la junta directiva de la Sociedad Española de Neurociencia, como Presidente-electo durante los años 1995 a 1997 y como Presidente durante los años 1997 a 1999.

El Prof. Puelles es Presidente del Club Pedro Ramón y Cajal, fundado en honor al hermano menor y colaborador de D. Santiago. La veneración de D. Pedro por su hermano se constata incluso dos generaciones más tarde, en su sobrino nieto quien relata en una reciente entrevista en el Mundo que quien vaya a dedicarse a la investigación y quiera saber su futuro debe acercarse al Libro de Cajal, *Los tónicos de la voluntad*, pues incluye máximas que no caducan; como tener fe en uno mismo, una voluntad a fuerza de cualquier contratiempo, constancia en el trabajo y la idea patriótica de colaborar en la progresión científica de tu país. D. Pedro Ramón y Cajal, tras una juventud un tanto azarosa y más díscola aún que la de su hermano mayor Santiago, pues se fugó de casa a los 15 años por suspender el bachiller regresando 7 años después repatriado desde Uruguay donde había sido condenado a muerte, estudia medicina y se especializa como histólogo y anatomopatólogo, trabajando posteriormente como ginecólogo. En 1894 accede a la cátedra de histología de la Facultad Cádiz en la que trabajó sobre los centros olfatorios y ópticos de los vertebrados, además trabajó sobre la polarización neuronal del encéfalo, sobre el fascículo longitudinal posterior y el bulbo olfatorio. Con frecuencia Pedro realizaba en vertebrados inferiores (batracios, reptiles y aves) los descubrimientos de su hermano Santiago en mamíferos, en concreto estudió los centros visuales de diferentes especies. Por ello el Club Pedro Ramón y Cajal agrupa investigadores del desarrollo cerebral<sup>19</sup> interesados en el estudio de la anatomía comparada.

D. Luis colabora con múltiples agencias nacionales e internacionales en el proceso de evaluación de proyectos y otras acciones de investigación, y es miembro del comité editorial de múltiples revistas científicas de ámbito

---

<sup>19</sup> J.A. de Carlos Segovia, S. Ramón y Cajal Agüeras, 2002. Pedro Ramón y Cajal, Médico, histólogo y docente. *Rev Esp Patol* 2002. Vol 35, nº 4. Pp 465-474.

internacional como Brain Behaviour and Evolution, Journal of Comparative Neurology, Journal of Neurocytology, Gene Expression Patterns, European Journal of Anatomy, Zoological Science, Neuroscience y Frontiers in Neuroanatomy, entre otras.

## **Reconocimientos y distinciones**

Desde el año 2006, D. Luis es miembro de la prestigiosa Academia Europaea (The Academy of Europe) en la sección de Biología y Evolución de Organismos. La idea de una academia europea de ciencias surge en 1985 en París, en el transcurso de una reunión que mantienen los respectivos ministros de ciencia de los países de la unión europea, se madura en otra reunión que organiza la Royal Society (Reino Unido) en Junio de 1986 y se cristaliza en una reunión fundacional en Cambridge (UK) en septiembre de 1988 bajo la dirección de su primer presidente, Arnold Burgen. La primera reunión plenaria se organiza en Londres en junio de 1989 y por entonces contaba con 627 miembros. Hoy esta prestigiosa institución reúne más de dos mil miembros de 35 países europeos especialistas en todos los campos del saber, de los cuales un total de 72 son españoles. La candidatura del Prof. Puelles fue presentada por un grupo de profesores alemanes, país en el que sus trabajos son muy reconocidos.

El Allen Institute for Brain Science, con sede en la ciudad de Seattle (Washington, EEUU), se constituye en 2003 como una institución de investigación biomédica sin ánimo de lucro e independiente, dedicada al progreso del conocimiento sobre el funcionamiento del cerebro humano. Sustentado por la contribución del filántropo Paul G. Allen, el Instituto Allen desarrolla proyectos en la frontera del conocimiento, que conjugan biología y tecnología, para potenciar descubrimientos que interesen a la comunidad científica mundial. El Instituto Allen cuenta entre sus miembros con los neurocientíficos mundiales más distinguidos. D. Luis Puelles forma parte del

comité consultivo del proyecto “Atlas del desarrollo del cerebro de ratón Allen” (Allen Developing Mouse Brain Atlas), un reducido grupo de expertos mundiales encargados de la elaboración de esta obra de libre acceso para toda la comunidad científica internacional. Este Atlas<sup>20</sup> permitirá estudiar en detalle la expresión de genes responsables del desarrollo cerebral en un contexto espacial tridimensional al que se añade la evolución temporal. Un Atlas que a buen seguro mejorará nuestra comprensión de las enfermedades cerebrales congénitas y posibilitará el descubrimiento de nuevos tratamientos. La identificación de genes responsables del desarrollo normal del cerebro es importante para tratar enfermedades neurodegenerativas, mitigar las secuelas de los accidentes cerebrovasculares o reparar tejido cerebral dañado tanto por lesiones traumáticas como por enfermedades.

Entre los reconocimientos, premios y distinciones de D. Luis, me gustaría destacar el Premio: “Nominación como mejor investigador del Año en Murcia, La Verdad, Octubre de 1996”. Se trata de un galardón que otorga el medio de difusión más importante de la Región de Murcia, La Verdad Grupo Multimedia, y con el que se quiere reconocer la labor realizada por personas, colectivos o empresas de la Región que se han distinguido por su trabajo, esfuerzo, talento y creatividad. Un premio que se entrega en el decurso de una Gala, a la que acuden personas de todos los sectores de la sociedad murciana, y en la que se rinde homenaje y se aplaude la excelencia de quienes se han hecho merecedores de llamarse “Los Mejores”. Destaco esta distinción, pues me parece a mí que ésta consagra de algún modo la murcianía y arraigo en estas tierras del Prof. Puellas, tierras que aunque no le vieron nacer, le han visto trabajar, enseñar, formar una escuela de neuroanatómicos y hacer patria chica con sus descubrimientos y contribuciones científicas. Pues, como dice el proverbio español, que uno no es de donde nace sino de donde desarrolla su vida personal y profesional, y D. Luis, que llegó a Murcia con 32 años, ha vivido ya otros tantos en esta Región durante los cuales ha sido embajador distinguido de esta provincia allende

---

<sup>20</sup> [http://www.alleninstitute.org/science/public\\_resources/atlas/dev\\_mouse\\_atlas.html](http://www.alleninstitute.org/science/public_resources/atlas/dev_mouse_atlas.html)

nuestras fronteras llevando con sus hallazgos y descubrimientos el nombre de la Región por todas partes.

## **Corolario final**

Esta larga y productiva vida académica no habría sido posible sin el ánimo, respaldo y sustento que le ha prestado su infatigable y leal colaboradora científica, inseparable compañera y esposa, Margarita Martínez de la Torre. Margaret, con la prudencia y sencillez que la caracteriza, ha sabido transmitir el sosiego y tranquilidad que se requieren para el trabajo. Al apoyo incondicional y entusiasmo de Margaret hay que añadir el de sus hijos Eduardo y Leonor, este primero ha optado por seguir los pasos de sus padres en la neurociencia, con quienes ha colaborado estrechamente en importantes contribuciones científicas, aunque camina ya exitosamente por senderos independientes. A todos ellos hay que felicitarles hoy también como parte del núcleo familiar del Prof. Luis Puelles.

Los progresos de la ciencia contemporánea son fruto, con gran frecuencia, del trabajo en equipo. El caso de D. Luis no es una excepción a esta regla general, y por ello sería también importante reconocer la contribución de sus múltiples colaboradores y felicitarles también a todos ellos. Aunque ya he citado la mayoría de estos colaboradores, quizás merezca señalar por su importancia a Margaret Martínez de la Torre, José Amat, Salvador Martínez, John LR Rubinstein, Loreta María Medina Hernández, José Luis Ferrán, Lucía Rodríguez-Gallardo, María Caballero Bleda, Faustino Marín y Eduardo Puelles Martínez de la Torre.

En nuestro deambular evolutivo la razón aparece más tarde y puede llegar a controlar la emoción. La emoción nos hace percibir sensaciones muy personales, potentes y difíciles de controlar. Glosar la personalidad de nuestro flamante académico ha hecho que me sienta particularmente embargado por

una de estas emociones, quizás la más genuinamente humana de las emociones, la admiración hacia la figura del Profesor Luis Victoriano Puelles López, su labor académica y universitaria, y su obra científica.

Sras. y Sres. Académicos, hoy es un día muy dichoso para esta Docta institución pues festejamos la incorporación de un nuevo miembro. La Academia de las Ciencias de la Región de Murcia se viste de gala y celebra un acto solemne para acoger a D. Luis Puelles López como nuevo académico en el sillón número 30 de la que a partir de hoy es su casa. Este acto de ingreso sirve también como muestra de reconocimiento, homenaje y cariño que rinden los académicos a su nuevo compañero, a quien le hacen partícipe de la Academia. Presentar al Profesor Puelles ha constituido un motivo de deleite pues creo firmemente que engrandecemos nuestra institución con la incorporación de un auténtico genio y sabio de la neurociencia, un científico consumado, un docente muy reconocido y en suma un universitario de convicción. Enhorabuena a la Academia por tan acertada decisión. Gracias D. Luis por unirse a nosotros, y que sea muy feliz en ésta, su nueva casa de discusión y raciocinio. Que la razón, la tolerancia, la comprensión y la discusión, todas ellas características del buen científico, imperen siempre en el seno de esta institución, en la que se reúnen expertos de diferentes campos del conocimiento para intercambiar saber e ignorancia.

Antes de terminar querría pedir disculpas por cuantos errores hubiere cometido en la redacción de este discurso que espero haya estado a la altura que merece nuestro nuevo académico. Concluyo agradeciendo a todos Vdes., en nombre de esta institución de la que hoy soy portavoz, en nombre de nuestro nuevo académico y en el mío propio, su presencia en este acto.

Ilmas. Sras. y Sres. Académicos, Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades, Señoras y Señores,

He dicho.

Manuel Vidal Sanz

Académico numerario de la Academia de Ciencias de la Región de Murcia.

