

**REFLEXIONS I VIVÈNCIES  
ENTORN DEL NAIXEMENT DE LA  
PSICOFARMACOLOGIA I EL PREMI  
NOBEL DE MEDICINA DE L'ANY 2000**



**REIAL ACADEMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA**

**REFLEXIONS I VIVÈNCIES  
ENTORN DEL NAIXEMENT DE LA  
PSICOFARMACOLOGIA I EL PREMI  
NOBEL DE MEDICINA DE L'ANY 2000**

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic Electe

XAVIER FORN I DALMAU  
el dia 25 de maig de 2008

Discurs de resposta de l'Acadèmic Numerari

CARLES BALLÚS I PASCUAL

Barcelona  
2008



Discurs d'ingrès llegit per l' Acadèmic Electe

XAVIER FORN I DALMAU



Excel·lentíssim Sr. President,

Molt il·lustres senyores i senyors Acadèmics,

Senyores i senyors,

El significat i la solemnitat d'aquest acte de recepció em susciten sentiments molt intensos i profunds. Sentiments d'agraïment als eminents Acadèmics que m'heu donat generosament el suport i confiança per ocupar un lloc al vostre costat. De responsabilitat per el repte que suposa acceptar el compromís de contribuir al desenvolupament de les funcions d'aquesta digníssima Corporació. De respecte i admiració per una Institució que des de la seva creació fa quasi 250 anys ha fet història incorporant successivament una notable representació de les personalitats més rellevants de la medicina catalana.

Admiració que es perd en la memòria de la meva infantesa. El Professor Jaume Peyrí i Rocamora, un dels molts preclars Presidents que ha tingut aquesta Acadèmia, era oncle de la meva mare. Va succeir a August Pi i Sunyer l'any 1935 i va presidir aquesta Corporació en temps molt difícils amb honestedat i valentia. Em queda el record esvaït del seu somriure amable i de la veneració que sentien els meus pares per un home reconegut per la seva amplíssima cultura i coneixements, que fou el primer Catedràtic de Dermatologia de la nova Facultat de Medicina de Barcelona. Posteriorment també va ésser Acadèmic un dels seus deixebles i gendre, el prestigiós dermatòleg Josep Mercadal i Peyrí, exemple de bonhomia i sempre recordat en el caliu d'unes relacions familiars entranyables amb els seus fills.

Aquestes reminiscències difuminades d'una Institució que se'm presentava envoltada d'un gran ascendent social, però també d'un cert caire misteriós, s'il·luminen de sobte amb les imatges molt vives de la primera vegada que vaig entrar en aquest esplèndid amfiteatre. Era l'any 1966, en una sessió en

que va ingressar com Acadèmic el Professor Francisco García Valdecasas, l'estimat mestre que més decisivament ha influït en la meua vocació i formació professional. L'acte, d'una gran brillantor, estava presidit per una de les més grans figures de la medicina catalana de la segona meitat del segle passat, el Professor Agustí Pedro i Pons.

Quan uns anys abans jo havia començat a treballar en el seu laboratori, García Valdecasas estava ja envoltat per un grup de brillants col·laboradors que donarien lloc a una reconeguda escola de Farmacologia. Amb la seva personalitat i dedicació, i l'excel·lent formació rebuda a l'escola del Prof. Juan Negrín, García Valdecasas havia sabut crear un ambient excepcional d'il·lusió i entusiasme per la recerca experimental que em va fascinar i va determinar la meua trajectòria professional. Seria molt llarga la llista de deixebles que s'han format al voltant del Professor García Valdecasas, i l'abreujaré esmentant ara només els que al llarg dels anys han estat elegits membres numeraris d'aquesta Reial Acadèmia. El primer en ingressar va ésser el Professor Josep Antoni Salvà, també el primer col·laborador que va tenir García Valdecasas quan, molt jove, va arribar a Barcelona. Després, en ordre cronològic, varen ésser elegits Josep Laporte i Salas, Pere Puig i Musset, Josep María Massons i Esplugues i per últim Ricard Castillo i Cofiño. Amb tots he coincidit en algun temps a la Càtedra de Farmacologia, i de tots he après i m'han distingit amb la seva amistat. Tots han tingut també una activitat professional molt brillant, però sens dubte destaca entre tots ells el Professor Josep Laporte per la seva àmplia projecció en el món universitari, cultural i social del nostre país. Les emocions que sento pel meu ingrés a la Reial Acadèmia són encara més punyents perquè el destí ha volgut que em correspongui avui ocupar el setial que ha quedat vacant a la Secció de Farmacologia i Terapèutica per causa de la seva recent desaparició. La grandària de la seva obra i la seva personalitat exigiria una glossa molt més extensa del que ara és possible. Però el seu record està encara molt viu entre tots nosaltres i omplirà la necessària breuetat de les meves paraules.

Josep Laporte va néixer a Reus l'any 1922 i es va llicenciar a la Facultat de Medicina l'any 1945. Inicialment es va orientar cap a l'endocrinologia, però Laporte tenia vocació investigadora i aconsellat pel seu amic Antoni Oriol Anguera va decidir fer una tesi experimental a la Càtedra de García Valdecasas, començant així una llarga i fructífera tasca dins la seva escola. Des-



prés de guanyar per oposició l'any 1967 la Càtedra de Farmacologia de Cadis, l'any 1970 es va traslladar a la Facultat de Medicina de la nova Universitat Autònoma de Barcelona. En aquells moments era Catedràtic de Farmacologia i Degà de la Facultat el Professor Josep Antoni Salvà, qui amb una actitud molt generosa va facilitar l'adscripció d'un altre Catedràtic de Farmacologia a la mateixa Facultat. Potser per la seva formació clínica, tot i que Laporte va publicar nombrosos i meritoris treballs de farmacologia experimental, sempre va tenir un marcat interès per la vessant Terapèutica de la Farmacologia. En el nou pla d'estudis de l'Autònoma s'ensenyava Terapèutica en el segon cicle, i en Laporte va ser nomenat Catedràtic de Farmacologia Clínica, el primer que hi va haver amb aquesta denominació en tot l'Estat espanyol.

L'any 1976, acabada feia poc la dictadura, i després de moltes vicissituds, es va constituir un claustre per elegir nou Rector i en Laporte va resultar-ne el primer Rector d'Universitat elegit per un procés democràtic, càrrec que ocupà del 1976 al 1980. Ferm defensor de la cultura catalana, Laporte va fer una gran contribució a la normalització lingüística essent l'impulsor i un dels redactors del «Vocabulari Mèdic», la primera obra d'actualització terminològica que es publicava, l'any 1974, després del conegut «Diccionari de Medicina», de l'any 1936, dirigit per l'il·lustre Acadèmic i cirurgià Manuel Corachan.

L'any 1980 el President de la Generalitat Jordi Pujol el va nomenar Conseller de Sanitat i va iniciar una segona etapa de la seva vida marcada per la responsabilitat en funcions executives en l'àmbit polític i cultural del país i una total dedicació al procés de reconstrucció nacional de Catalunya. Laporte va ocupar aquest càrrec durant un llarg període de vuit anys i va definir l'orientació de la sanitat catalana. Va ser l'impulsor del que després es coneixeria a tot l'Estat com model sanitari català, basat fonamentalment en la reforma de l'assistència primària, la creació d'una xarxa d'hospitals comarcals i la concertació entre el sector públic i el privat. Va continuar en el govern català primer com Conseller d'Ensenyament i després com Comissionat d'Universitats i de Recerca. Laporte, amb una gran experiència universitària va deixar una forta empremta en aquests darrers anys de govern. Va promoure l'equitat en el sistema educatiu, defensant l'autonomia de la Universitat i potenciant nous centres universitaris per aconseguir un major equilibri territorial.

Laporte, tot i les moltes ocupacions d'aquest llarg període no perdé mai el contacte amb el món que havia viscut com universitari i va continuar participant en les activitats de les acadèmies i societats científiques a què pertanyia. La seva figura alta i elegant, la seva fina intel·ligència i la seva gran capacitat de treball varen presidir entre 1993 i 2002 les activitats d'aquesta Reial Acadèmia, càrrec al que va renunciar quan la seva passió per la cultura i per Catalunya el va portar a la Presidència de l'Institut d'Estudis Catalans. La mort el va anar a buscar el febrer de 2005 quan, en plena activitat, es trobava en el Palau de la Generalitat en un acte en que representava a l'Institut d'Estudis Catalans. Jordi Pujol va dir d'ell en el seu comiat que havia sigut un home espiritual i moralment distingit que se'n anava amb les mans plenes pel molt que havia fet per Catalunya.

Si recordo els anys d'estudiant a la Facultat, contemplo amb orgull i nostàlgia la promoció de 1960, una de les més brillants d'aquella època si la mesurem per el nombre inusualment elevat de catedràtics i professionals destacats en moltes branques de la medicina que en varen sortir. Es també motiu d'alegria trobar-me ara a la Acadèmia amb tres antics companys d'aquella promoció. Em refereixo al nostre actual President, el Professor Jacint Corbella, a la Professora Edelmira Domènech i al Doctor Josep Carrière. I és just també reconèixer que l'entusiasme i profit d'aquella promoció va ésser el resultat de l'ensenyament i facilitats que molts professors ens varen oferir. Recordo amb especial afecte un període de formació a la Clínica Mèdica A, on el Prof. Pedro i Pons dirigia una famosa escola amb col·laboradors d'una gran categoria científica i humana, dels que faré esment només del Prof. Ciril Rozman, aleshores un jove metge al que tothom ja respectava pels seus coneixements i rigor científic, que va dirigir els meus primers passos a la clínica.

Però aquest període clínic va ésser curt, doncs des de la meitat de la llicenciatura havia començat a freqüentar el laboratori de García Valdecasas, i l'any 1958 vaig aconseguir la plaça d'alumne intern per oposició, dedicant totes les tardes a la Càtedra de Farmacologia, on donava classes pràctiques i seminaris als estudiants de tercer curs, al mateix temps que començava els treballs de la tesi doctoral. La meva afició per la Farmacologia, fomentada per l'ambient estimulant que es vivia al costat del Professor García Valdecasas, es va convertir en una vocació. Per altra banda la farmacologia moderna tenia una orientació cada vegada més bioquímica, i vaig decidir cursar la llicencia-

tura de Química, activitat que m'obligava a assistir a moltes classes i pràctiques els matins. Vaig iniciar una nova etapa de formació com estudiant a la Facultat de Química i com Professor Ajudant a la Càtedra de Farmacologia. L'any 1968 va ésser un dels més plens de la meua biografia, doncs vaig acabar la llicenciatura en Ciències Químiques, vaig presentar la tesi doctoral a la Facultat de Medicina, que va ésser guardonada amb Premi Extraordinari, i me'n vaig anar a treballar als Estats Units amb una beca postdoctoral.

En aquest ràpid recorregut del meu currículum he d'esmentar també a l'il·lustre Acadèmic Dr. Joan Uriach i Marsal. Els meus primers contactes amb el Dr. Uriach, poc després d'acabar la llicenciatura, varen ésser fruit de l'actitud oberta de col·laboració que sempre va mantenir Garcia Valdecasas envers la indústria farmacèutica. Aquesta relació es va fer molt més propera quan al tornar jo definitivament dels Estats Units, el Dr. Uriach em va oferir la direcció del Departament d'Investigació del seu laboratori. Vaig acceptar una oportunitat tan atractiva, compatible a més amb la meua dedicació a la Universitat. El Dr. Joan Uriach ha contribuït de forma destacada al lideratge de la indústria farmacèutica catalana en l'Estat espanyol i al reconeixement d'aquesta indústria com a pilar fonamental del progrés sanitari. Crec que és just que ara agreixi el seu suport a la recerca i la confiança i amistat que durant tants anys em va demostrar.

Mirant enrere veig que he estat un home afortunat pels magnífics mestres i excel·lents col·laboradors i companys que he anat trobant al llarg de la meua trajectòria professional. Sense ells no hagués aconseguit res en el difícil i competitiu món de la recerca biomèdica. Persones excepcionals que m'han ensenyat i ajudat a la Facultat de Medicina de Barcelona, al seu Hospital Clínic, als laboratoris dels National Institutes of Health i de la Facultat de Medicina de Yale, i al Centre de Recerca de Uriach. En el meu discurs només podré esmentar algunes d'aquestes persones, i per això d'ací vull manifestar públicament a totes el meu reconeixement i estimació.

No puc cloure aquest preàmbul de records i agraïments sense dirigir-me a la meua estimada esposa, companya i amiga, que com sempre en tots els moments importants està avui al meu costat. Anna, gràcies per la teua alegria, optimisme, generositat i amor, i per la teua dedicació, plena i sense reserves, a fer feliç la meua vida i la dels nostres fills.

La Farmacologia ha fet durant els últims cent anys avenços espectaculars que han modificat profundament la pràctica de la medicina i la cirurgia i a la vegada han contribuït molt sovint a profunditzar els nostres coneixements bàsics. El meu discurs il·lustrarà la doble vessant clínica i fonamental que moltes vegades ha tingut el progrés farmacològic. Faré referència a un grup de fàrmacs que van aparèixer entre els anys 1950 i 1960 que per primera vegada tenien eficàcia en trastorns mentals greus. Això va tenir conseqüències mèdiques i socials importants, al mateix temps que la recerca en el seu mecanisme d'acció va portar a descobriments molt significatius en el camp de la neurociència, en part reconeguts pel Premi Nobel que l'any 2000 es va concedir a Arvid Carlsson, Paul Greengard i Eric Kandel. Aquests investigadors varen fer contribucions capdavanteres al mecanisme d'acció d'alguns d'aquests fàrmacs i els varen utilitzar per avançar en el coneixement dels mecanismes de transmissió de senyals en el sistema nerviós i en els mecanismes bàsics de l'aprenentatge i la memòria. També m'he decidit a escollir aquest tema per les relacions que he tingut amb alguns dels personatges i fets que descriuré. Espero que aquesta visió més personal i propera faci més interessant l'exposició.

## REFLEXIONS I VIVÈNCIES ENTORN DEL NAIXEMENT DE LA PSICOFARMACOLOGIA I EL PREMI NOBEL DE MEDICINA DE L'ANY 2000

### 1. Introducció

En el sistema de classificació i diagnòstic dels trastorns mentals més acceptat internacionalment, el manual DMS-IV de l'Associació Americana de Psiquiatria (1), es defineixen dos grans grups de malalties mentals que per la seva gravetat i elevada incidència tenen una gran repercussió social i sanitària. Són l'esquizofrènia i els trastorns de l'estat d'ànim. Aquests últims inclouen la depressió major i la psicosi maniacodepressiva, més coneguda actualment com trastorn bipolar. En el trastorn bipolar alternen períodes de mania amb períodes de depressió major. Cal esmentar també un tercer grup, definit com trastorns d'ansietat, en que s'inclouen una sèrie de trastorns amb simptomatologia molt diversa, com atacs de pànic, fòbies i trastorns obsessivocompulsius, que tenen com característica comuna la presentació d'ansietat. Aquest sistema nosològic, basat estrictament en criteris objectius i descriptius, fuig deliberadament de qualsevol interpretació etiològica d'aquests trastorns, i té les seves arrels en Kraepelin, un famós psiquiatra alemany que va publicar l'any 1893 els seus resultats, basats en les observacions continuades de molts pacients fetes per ell i els seus col·laboradors (2). En època de Kraepelin s'havien identificat dos trastorns mentals greus, de tipus psicòtic, que tenien una causa orgànica, la sífilis cerebral i la carència de vitamina B6, però tots els esforços de molts anatomopatòlegs per associar lesions orgàniques amb altres trastorns mentals com l'esquizofrènia o la psicosi maniacodepressiva varen fracassar. Així i tot molts psiquiatres creien que les psicosis devien tenir una base orgànica i en el curs del segle XIX i primera meitat del segle XX es varen assajar tot tipus de remeis farmacològics, biològics, físics i fins i tot quirúrgics per tractar als malalts mentals més agitats i amb símptomes més invalidants. Aquest enfocament terapèutic correspon a una psiquiatria d'orientació biològica, enfrontada a una corrent més psicològica, que en la primera meitat del segle XX va estar representada principalment per les teories psicodinàmiques de Freud i que dubtava sistemàticament de qualsevol tractament que no anés dirigit a resoldre els conflictes interns del pacient.

Fàrmacs d'origen natural com els extractes d'opi, la morfina i la cocaina varen ésser molt utilitzats al llarg del segle XIX i inicis del segle XX pel tractament de malalts mentals, fins que es va fer palesa la seva poca eficàcia per millorar la simptomatologia i els perills que comportaven les seves propietats addictives. Els barbitúrics es varen descobrir l'any 1903 (3). Tenien propietats hipnòtiques i anestèsiques que superaven les d'altres fàrmacs anteriors com els bromurs i l'hidrat de cloral. Tots ells els podem classificar com sedants i hipnòtics. Són fàrmacs que a mida que augmentem la dosi produeixen una gradació de respostes que comença per la sedació i segueix amb la hipnosi, anestèsia, coma i mort per paràlisi bulbar. El seu efecte inicial depressor pot produir una millora subjectiva de la tensió produïda pels estats d'ansietat, però sovint resulten molt nocius pels seus efectes depressors i fortament addictius, i en cap cas es poden considerar com fàrmacs que disminueixin selectivament l'ansietat. Els sedants tenien un lloc en el tractament de malalts agitats i agressius, i podien evitar l'ús de mesures de contenció. La narcosi mantinguda alguns dies amb barbitúrics va ésser àmpliament utilitzada en malalts psicòtics hospitalitzats. Era un procediment perillós, els malalts podien morir per pneumònia aspirativa o col·lapse circulatori. La narcosi de curta durada també fou utilitzada per reduir els mecanismes de defensa del pacient i fer-lo més assequible al diàleg psicoterapèutic.

L'observació de que el coma insulínic semblava millorar a malalts agitats amb síndrome d'abstinència morfínica va induir a provar l'efecte de la inducció de coma per administració creixent d'insulina en malalts psicòtics. Semblava menys perillós que la narcosis barbitúrica, tot i que es registraven mortalitats elevades, i va ésser molt utilitzat en malalts esquizofrènics fins l'adveniment dels primers fàrmacs antipsicòtics (4).

L'any 1929 es va descriure una disminució de les convulsions en malalts epilèptics que desenvolupaven esquizofrènia. Meduna, un psiquiatra hongarès, es va preguntar si a l'inrevés, les convulsions millorarien l'esquizofrènia, i va desenvolupar un mètode per la inducció de convulsions per injecció intramuscular d'alcanfor, que després va substituir pel cardiazol. Els dos mètodes eren desagradables i dolorosos, i els pacients es negaven a ésser tractats. Molt aviat aquests mètodes varen ésser arraconats per una altra forma de teràpia convulsivament, l'electroxoc, que va ser emprat per primera vegada per Ugo

Cerletti, professor de psiquiatria a Roma, l'any 1938. L'electroxoc és l'única teràpia convulsivant que ha arribat fins els nostres dies (5), i ha demostrat la seva eficàcia en nombrosos assajos clínics controlats, encara que desconeixem el seu mecanisme d'acció. Té la seva indicació principal en les depressions greus, on es considera tan eficaç com el tractament farmacològic, al que supera quan hi ha un alt risc de suïcidi i és necessari un ràpid efecte terapèutic. La introducció de la succinilcolina en 1952, un curaritzant d'acció curta, va fer el tractament més segur a l'eliminar el risc de fractures a conseqüència de les violentes contraccions musculars.

Després que John Fulton hagués descrit l'any 1935 que l'extirpació parcial del lòbul frontal en mones disminuïa les seves respostes agressives en situacions experimentals de frustració, Egas Moniz, un neuròleg portuguès famós per haver practicat la primera angiografia cerebral, va fer las primeres intervencions, que ell denominava leucotomia, en que seccionava la substancia blanca que connecta el còrtex frontal amb la resta del cervell.

Per comprendre que Moniz experimentés amb una terapèutica tan radical cal recordar que en aquella època no hi havia cap tractament eficaç per les psicosis i que els malalts més agressius eren reduïts per contenció física o per sedació farmacològica profunda. Per altra banda els hospitals psiquiàtrics estaven saturats i la mortalitat de la població ingressada era molt alta. La psicocirurgia tornava als malalts més cooperatius i molts podien ser donats d'alta. Inicialment s'utilitzà en malalts agitats i agressius. Després es va aplicar també a malalts esquizofrènics crònics, i en definitiva el criteri de selecció era més la intensitat dels símptomes que el diagnòstic. Es varen introduir moltes variants tècniques del procediment original de Moniz, i milers de pacients varen ser operats, sobre tot a Anglaterra i Estats Units. La psicocirurgia es practicava amb poca precisió, i els resultats podien ser molt variables, però aviat es va començar a descriure que els pacients operats, si bé aparentment estaven tranquils i menys afectats per els seus conflictes mentals, tenien seriosos trastorns de la personalitat. Las seves respostes emocionals estaven apagades, tenien conductes infantils i egoistes, sense iniciativa ni espontaneïtat, i estaven socialment inadaptats. Però encara que es varen aixecar veus crítiques sobre la utilitat i l'ètica de la psicocirurgia, la veritat és que no va trobar una seria oposició i no es va deixar de practicar fins la irrupció de la moderna psicofarmacologia (6).

## 2. La revolució psicofarmacològica

Amb aquesta ràpida visió dels mitjans terapèutics de la psiquiatria a la primera meitat del segle XX arribem a l'any 1952. L'esquizofrènia és una malaltia mental devastadora per l'aparició de signes i símptomes que afecten greument les relacions socials i laborals del malalt. Des del punt de vista pronòstic i terapèutic és útil classificar els símptomes en positius i negatius. Els símptomes positius reflecteixen un augment o distorsió de funcions normals, i inclouen deliris, sovint de persecució, al·lucinacions, especialment auditives, llenguatge desorganitzat i conducta alterada. Els símptomes negatius corresponen a dèficits o pèrdues de funcions, i es manifesten per indifferència afectiva, llenguatge i pensament empobrit o bloquejat, falta d'interès i d'atenció. Té una prevalença elevada, del 1%, i un fort component genètic, encara que no és una malaltia monogènica i deuen haver-hi factors ambientals o tòxics que determinen la seva aparició en individus predisposats. El tractament d'aquesta greu malaltia era molt poc satisfactori. En malalts més agitats i violents s'utilitzava la sedació farmacològica, en malalts ingressats s'utilitzava molt el coma insulínic i si es volia una solució més definitiva es recorria a la psicocirurgia. Tots ells eren mitjans terapèutics insuficients i en molts casos nocius.

I de sobte, i de forma quasi simultània, es varen descobrir dos fàrmacs que produïen efectes sorprenents, fins aleshores mai vistos, en els malalts esquizofrènics: la clorpromazina primer i poc després la reserpina. El descobriment de la clorpromazina està molt lligat a la recerca anterior sobre histamina. Investigacions iniciades l'any 1927 varen demostrar que l'alliberació de histamina és responsable de molts dels símptomes de les reaccions al·lèrgiques. Els primers antihistamínics capaços de prevenir la mort per xoc induït per histamina en el cobai havien estat sintetitzats per Bovet l'any 1937, però els primers antihistamínics de baixa toxicitat utilitzables en clínica varen ser descrits per Halpern l'any 1942 a França (7). Varen ser acollits de forma entusiàstica pels clínics, encara que l'experiència posterior no confirmés totes les expectatives.

Un derivat fenotiazínic amb propietats antihistamíniques i sedants, la prometazina, va ésser utilitzat per Laborit, un cirurgià francès, per allargar el temps d'anestèsia dels barbitúrics. Els resultats favorables van motivar que es sinte-



titzessin nombrosos derivats fenotiazínics, en busca de compostos amb accions sedants més intenses, i així es va obtenir la clorpromazina. Els estudis amb animals van evidenciar que era molt potent i que tenia un ampli ventall d'activitats farmacològiques sobre el sistema nerviós. Laborit va ésser el primer en utilitzar-la en anestèsia per aconseguir el que ell va denominar hibernació artificial, que consistia bàsicament en potenciar l'acció dels anestèsics produint al mateix temps un extens bloqueig vegetatiu. La primera comunicació sobre els efectes de la clorpromazina en malalts psicòtics va ser feta pels psiquiatres francesos Jean Delay i Pierre Deniker l'any 1952 (8). Immediatament van reconèixer les propietats realment innovadores d'aquest compost, que reduïa l'agitació psicòtica sense produir la confusió mental que apareix quan s'administren barbitúrics. Sota l'efecte de la clorpromazina l'individu segueix atent i conserva les seves capacitats intel·lectuals, però es produeix una disminució de les respostes psicomotores als estímuls externs, una indiferència afectiva i una tranquil·litat emocional que Delay va qualificar amb el nom de síndrome neurolèptic. Els efectes més dramàtics s'observen en psicosis esquizofrèniques agudes, en les que disminueix o suprimeix sobre tot els símptomes positius com al·lucinacions, deliris, hostilitat i agitació, encara que milloren també alguns símptomes negatius com la falta de motivació i sociabilitat. La clorpromazina, així com molts altres derivats que s'han introduït posteriorment, no té una acció específica sobre l'esquizofrènia, i és també activa en front d'alguns altres quadres psicòtics.

L'any 1953 es va purificar un alcaloide, la reserpina, a partir d'una planta que tenia certa tradició medicinal a l'Índia, la *Rawolfia serpentina*. L'administració de petites dosis de reserpina a animals d'experimentació produïa una disminució de l'agressivitat i un marcat efecte sedant sense que es presentés la incoordinació motora típica dels barbitúrics i altres sedants. A l'any següent Kline va comunicar que la reserpina era eficaç en el tractament dels malalts psicòtics (9). Produïa uns efectes terapèutics similars als de la clorpromazina, i de forma sorprenent també coincidia amb la clorpromazina en la producció del mateix efecte advers principal, una síndrome extrapiramidal, semblant a la malaltia de Parkinson, amb rigidesa muscular i tremolors.

La introducció dels primers antipsicòtics va despertar un interès enorme dins de la indústria farmacèutica, que veia que s'havia obert tot un nou camp terapèutic, i molts laboratoris, principalment alemanys i suïssos, varen iniciar

programes de síntesi i cribratge de noves sèries de compostos. Roland Kuhn, un jove psiquiatra suís, va assajar en un petit grup de malalts esquizofrènics un compost d'una nova sèrie antihistamínica amb una cadena lateral igual a la de la clorpromazina. Els resultats varen ésser decebedors, però inesperadament va observar que en alguns malalts s'obtenia l'efecte paradoxal de produir un estat visible d'excitació. Sorpresos per a aquesta reacció varen decidir provar el compost en malalts depressius greus. Hem de recordar que en aquella època, anterior al desastre de la talidomida, hi havia poques regulacions per l'ús experimental en clínica de nous fàrmacs. La resposta, en paraules del propi Kuhn, fou absolutament increïble. Els malalts es tornaven comunicatius, participaven en les activitats del hospital, el to de la seva veu canviava, s'interessaven per la seva família, desapareixien la irritabilitat i tendències suïcides i tornaven a sentir la il·lusió de viure. La primera comunicació dels resultats en una revista internacional va aparèixer l'any 1958 (10). La nova substància es va anomenar imipramina, i el grup ràpidament es va conèixer com el d'antidepressius tricíclics per l'existència de tres anells cíclics en la seva molècula. Donada la gran prevalença dels trastorns depressius, més de deu vegades superior a la de les psicosis esquizofrèniques, és comprensible l'extraordinari interès que es va despertar tant en la comunitat científica com en la indústria farmacèutica.

Un segon grup de fàrmacs antidepressius es varen introduir quasi al mateix temps que els tricíclics com a conseqüència d'una observació clínica casual. L'any 1951 dos compostos sintètics, l'isoniazida, i un derivat isopropilat, la iproniazida, es varen introduir en el tractament de la tuberculosi. Aviat es va descriure que la iproniazida millorava l'estat d'ànim dels pacients tractats. Però és discutia si això era degut a un efecte directe sobre el sistema nerviós central o secundari a la millora de la malaltia tuberculosa. Poc després Zeller va descriure que la iproniazida, però no la isoniazida, inhibia la monoaminoxidasa (MAO). Degut als seus efectes centrals la iproniazida es va retirar com tractament de la tuberculosi. Aleshores el grup de Brodie va demostrar que la iproniazida antagonitzava l'efecte depressor de la reserpina. Estimulat per aquesta interacció, Kline va provar l'iproniazida en malalts depressius hospitalitzats i va descriure els primers resultats favorables, i l'any 1958 es va introduir amb aquesta indicació. Posteriorment molts altres compostos, també inhibidors de la MAO es van comercialitzar. Però molts inhibidors de la MAO són hepatotòxics, i produeixen interaccions greus amb aliments rics en

amines biògenes. Per aquest motiu han quedat en un segon terme en relació als antidepressius tricíclics.

John Cade, un metge de 37 anys d'un hospital psiquiàtric a Bundoora, Austràlia, es va preguntar si l'estat d'excitació que presentaven els seus malalts maníacs podia ésser produït per la formació endògena d'alguna substància tòxica. Amb aquesta hipòtesi de treball Cade va començar a recollir l'orina de malalts psicòtics per injectar-la per via intraperitoneal a cobais. En un grup d'animals controls va injectar àcid úric solubilitzat amb liti. El cobai és un animal molt espantadís i nerviós, i Cade va descobrir que la injecció de liti produïa una sedació molt evident. Això li va suggerir immediatament que el liti podia ser un bon tractament per als seus malalts maníacs.

Si és admirable la curiositat científica de Cade, encara ho és més la perseverança que va tenir en continuar la seva línia de recerca. Després d'injectar-se ell mateix dosis repetides de carbonat de liti per comprovar la seguretat i tolerància, Cade va administrar liti a deu malalts maníacs internats. El resultat va ésser espectacular. Malalts agitats, amb fuga d'idees, que no podien conviure amb la resta, que necessitaven estar aïllats i sedats amb fàrmacs per la nit, després de dues setmanes de tractament tornaven a la normalitat, estaven tranquils, racionals i conscients del trastorn que havien patit.

Va publicar els primers resultats per primera vegada l'any 1949 en una revista australiana de poca difusió (11). A més no era un bon moment per promoure l'ús terapèutic del liti, dons en aquella mateixa època a Estats Units, de forma imprudent, s'havia emprat el clorur de liti com substitut del clorur de sodi en règims de restricció de sal i en va resultar la mort d'alguns pacients cardíacs.

Inicialment doncs els resultats de Cade no varen transcendir. Però després de pocs anys Mogens Schou, un jove psiquiatra danès que treballava a l'hospital psiquiàtric de la Universitat de Aarhus es va interessar per l'article de Cade. El tema tenia a més a més un atractiu personal per Schou, doncs en varis membres de la seva família s'havien donat casos de psicosi maniaco-depressiva. Schou va dissenyar un assaig clínic doble cec controlat amb placebo, un dels primers que es varen realitzar en psiquiatria amb aquesta metodologia, i va confirmar els efectes del liti en la mania. També va comprovar que era un

tractament simptomàtic, doncs la mania reapareixia en molts casos si es suspenia l'administració massa aviat. Els resultats d'aquest assaig clínic es varen publicar l'any 1954 (12), i el liti es va començar a introduir a Europa com tractament específic dels estats maníacs, indicació en la que encara és utilitzat avui dia.

Els trastorns d'ansietat afecten a una gran part de la població, doncs la prevalença arriba al 25%. Un fàrmac ansiolític deu millorar o suprimir la sensació d'ansietat sense produir altres efectes centrals com sedació o son. Els primers fàrmacs utilitzats pel tractament de l'ansietat pertanyien al grup de fàrmacs sedants-hipnòtics, com els barbitúrics, substàncies que ja hem comentat que no tenen una acció específica. Els primers fàrmacs amb una acció ansiolítica no lligada a l'efecte sedant foren les benzodiazepines. Les proves en animals havien demostrat que tenien propietats diferents dels hipnòtics-sedants, per exemple disminuïen l'agressivitat a dosis que no modificaven l'estat d'alerta ni la coordinació motora dels animals. Els assajos clínics varen confirmar els efectes ansiolítics, i es va comprovar que disminueixen l'ansietat, el nerviosisme i la irritabilitat de forma notable, sense afectar l'atenció ni produir sedació (13). Roche va comercialitzar la primera benzodiazepina, amb el nom de clordiacepòxid, l'any 1960, i va ésser un dels majors èxits comercials de la història de la indústria farmacèutica. No és d'estranyar si tenim en compte la seva activitat i especificitat, i la gran prevalença dels trastorns d'ansietat.

Els avenços que es varen fer en menys de deu anys en el tractament de les malalties mentals varen ser tan imprevistos com espectaculars. L'inici d'aquesta dècada té una data molt precisa, la introducció de la clorpromazina com antipsicòtic l'any 1952, seguit de la reserpina l'any 1954. Les propietats antimaníacques del liti s'havien descobert l'any 1949, però la seva introducció clínica es produeix l'any 1954. El primer antidepressiu, la imipramina, apareix l'any 1958, seguit poc després per la iproniazida. El primer fàrmac ansiolític, el clordiacepòxid, s'introdueix l'any 1960. Hi ha motius sobrats per que molts autors al referir-se als esdeveniments d'aquests deu anys parlin d'una "revolució psicofarmacològica".

De sobte, els tres principals grups de malalties mentals, l'esquizofrènia, els trastorns de l'estat d'ànim i els trastorns d'ansietat tenien un tractament farmacològic eficaç. És cert que són tractaments simptomàtics, que no tots els

malalts responen favorablement i que tenen reaccions adverses importants, però són fàrmacs d'eficàcia comprovada en nombrosos assajos clínics en unes indicacions en les que abans no hi havia pràcticament res. Que hagués ocorregut en un espai tan curt de temps és molt sorprenent, i encara ho és més ara que sabem que cadascun dels fàrmacs que acaben d'enumerar actuen per un mecanisme diferent. Però tampoc varen aparèixer per generació espontània. Els fàrmacs anestèsics, sedants i hipnòtics havien tingut un gran impacte mèdic i havien reportat grans beneficis a la indústria farmacèutica. Les grans firmes farmacèutiques, i especialment els laboratoris suïssos i alemanys, varen desenvolupar programes per trobar fàrmacs amb accions més específiques sobre el sistema nerviós central i es varen posar a punt sofisticats mètodes de cribratge en animals. Els resultats varen superar les expectatives més optimistes, però certament s'hi havien esmerçat molts recursos.

La introducció d'aquests fàrmacs a la clínica va tenir notables conseqüències d'ordre mèdic i social. Es va produir un canvi radical en la pràctica de la Psiquiatria en disposar de nous mitjans terapèutics. Varen acabar amb tractaments tan dubtosos des del punt de vista ètic i científic com la psicocirurgia i el coma insulínic. Es va propiciar la davallada de la psicoanàlisi i la introducció de noves psicoteràpies basades en tècniques conductuals i cognitives validades clínicament. Va facilitar la reinserció familiar, laboral i social de molts malalts esquizofrènics i va disminuir dràsticament el nombre de malalts internats en hospitals psiquiàtrics. Però paral·lelament a aquesta vessant clínica ha tingut també una altra conseqüència molt important en ajudar a aprofundir en el coneixement de les bases bioquímiques i moleculars de les malalties mentals i de les funcions cerebrals.

Els fàrmacs introduïts a la dècada de la revolució psicofarmacològica tenien efectes molt específics sobre determinats símptomes, com per exemple les al·lucinacions dels esquizofrènics, els deliris dels maníacs o l'angoixa d'un atac de pànic. Però no se sabia absolutament res sobre el seu possible mecanisme d'acció. No ens ha de sorprendre, doncs tampoc se sabia gaire sobre el funcionament del sistema nerviós central. I així com en el sistema nerviós perifèric s'havia demostrat que la transmissió de l'impuls a les terminacions nervioses es fa mitjançant l'alliberació de neurotransmissors químics, en el sistema nerviós central la majoria d'investigadors creia erròniament que la neurotransmissió era elèctrica i no química. Un farmacòleg excepcional, Ber-

nard B. Brodie, al descobrir que els efectes d'un fàrmac antipsicòtic es podien correlacionar amb un efecte bioquímic a nivell de neurotransmissors, va estendre la revolució psicofarmacològica de la clínica al laboratori. El descobriment de Brodie va produir un gran impacte i va iniciar un nou camp de recerca. No hi ha cap dubte de que les contribucions inicials més importants en aquest camp les va fer Carlsson, seguides després per les de Greengard i Kandel. És just que el nom de tots tres hagi quedat unit a la Història de la Ciència al ésser guardonats conjuntament amb el Premi Nobel de Medicina de l'any 2000.

### **3. Bernard B. Brodie i el Laboratory of Chemical Pharmacology**

James A. Shannon va ésser un personatge llegendari en el desenvolupament de la medicina als Estats Units. El definiré per tres fets notables de la seva extensa biografia. Molt jove era ja reconegut com un gran fisiòleg renal que va introduir conceptes tan importants com l'aclariment d'inulina i el transport màxim de glucosa. En segon lloc va ésser el principal impulsor del desenvolupament dels National Institutes of Health (NIH), i responsable per tan de la preeminència aconseguida per Estats Units en la recerca biomèdica mundial (14). I en tercer lloc va descobrir el talent de Bernard B. Brodie.

Quan tenia 37 anys i una gran reputació com a fisiòleg, James Shannon va acceptar la direcció d'una de les divisions de recerca clínica del nou Goldwater Memorial Hospital a Nova York amb la intenció d'ampliar les seves investigacions experimentals en animals a la fisiopatologia dels malalts renals. Però poc després de l'entrada d'Estats Units a la Segona Guerra Mundial els japonesos varen envair el sud-est asiàtic i van tallar el subministrament de quinina als aliats. De sobte el paludisme es va convertir en el principal enemic de les tropes nord-americanes en el Pacífic. El govern dels Estats Units va iniciar un programa massiu amb la participació de nombroses universitats, hospitals i indústria farmacèutica per trobar substituïts de la quinina. Shannon va participar en aquest programa des del seu principi, i va contractar a Bernard B. Brodie, un jove que havia completat brillantment un doctorat en Química Orgànica a la Universitat de Nova York. El compost que s'utilitzava com substituït de la quinina era la quinacrina, substància activa «in vitro» contra el paràsit, però que en la pràctica sovint no suprimia els atacs, actuava

molt lentament, i tenia tants efectes indesitjables que els soldats rebutjaven prendre la medicació.

Brodie va desenvolupar un mètode per separar la quinacrina dels seus metabòlits més polars i valorar la seva concentració plasmàtica per fluorescència. Una vegada va poder mesurar concentracions plasmàtiques, va trobar amb rapidesa la solució. Primer va demostrar que la quinacrina es fixa en els teixits, per exemple en el fetge es troben concentracions dos mil vegades superiors a les del plasma. A continuació es va iniciar una intensa investigació clínica en la que es va demostrar que l'eficàcia depenia de les concentracions plasmàtiques. La quinacrina, per la seva similitud amb la quinina, es dosificava igual que aquesta sense tenir en compte les seves diferents propietats farmacocinètiques. Calia canviar la pauta de dosificació, donar una dosi de carga inicial per saturar els teixits, després dosis baixes per mantenir les concentracions plasmàtiques (15). Un any després d'iniciar el projecte s'havia resolt el problema de la toxicitat i la falta d'eficàcia de la quinacrina. El treball del grup dirigit per Shannon sens dubte va contribuir a la victòria dels americans en el Pacífic.

A Washington hi havia un antic laboratori d'Higiene, responsable de qüestions de Salut Pública, que l'any 1930 es va transformar per llei en National Institute of Health. Després el govern va decidir construir un nou campus, d'enormes dimensions, en uns extensos terrenys en part adquirits i en part producte de donacions, unes 150 hectàrees suaument ondulades i amb una vegetació exuberant, a uns vint kilòmetres del centre de Washington, al costat del petit poble de Bethesda. El primer edifici, per ús administratiu, es va començar a edificar l'any 1938. James Shannon, amb el seu prestigi encara més reforçat després de l'èxit del programa antimalària, va acceptar l'any 1950 el càrrec de director de recerca del National Heart Institute, un dels primers instituts dels NIH. L'objectiu era crear un nucli destacat de recerca dins dels NIH, tasca més aviat difícil doncs els laboratoris governamentals no tenien gaire bona fama. Però Shannon tenia una personalitat carismàtica, i va aplegar un grup de talent excepcional amb noms que després serien cèlebres com Donald Frederickson, Christian Anfinsen, Robert Berliner, Sidney Udenfriend i el mateix Brodie. Aquest grup va treballar en un edifici relativament petit, el Building 3, fins que l'any 1953 es va inaugurar el colossal Clinical Center, també conegut com Building 10, on Brodie va ocupar la 7a i 8a planta de l'ala est, un ampli espai

amb un nom molt adient al tipus de recerca que en Brodie havia fet i que ben aviat seria famós, el Laboratory of Chemical Pharmacology, centre d'atracció per becaris i professors visitants d'arreu del món. Dos anys després Shannon va ser anomenat director dels NIH, càrrec que va ocupar fins a la seva jubilació l'any 1967. Gràcies a la seva gestió davant del Congrés i a les seves connexions i prestigi, els pressupostos varen créixer de forma exponencial any darrera any, i els NIH varen gestionar els enormes recursos econòmics que van impulsar la recerca biomèdica a tot el país. Al mateix temps la seva recerca intramural atreia investigadors d'arreu del món i els NIH varen esdevenir uns dels millors centres de formació. Quan Shannon va acabar el seu mandat, els NIH havien catapultat als Estats Units al capdamunt de la recerca biomèdica mundial. En reconeixement, el Building 1, el principal edifici administratiu del campus del NIH, porta avui el nom de Shannon.

Brodie havia continuat desenvolupant mètodes originals per extreure fàrmacs i separar-los dels seus metabòlits, i en els NIH va anar consolidant les bases d'una nova farmacologia. La influència de factors fisicoquímics com el pH, el grau d'ionització i la liposolubilitat en el pas de fàrmacs a través de membranes, els factors que regulen els processos d'absorció, fixació a proteïnes plasmàtiques i teixits, la distribució, les característiques de la barrera hemato-encefàlica, les diferències d'espècie en el metabolisme de fàrmacs, el concepte de profàrmac, tot això ho va anar establint en nombrosos articles on es reflectia la seva gran imaginació, rigor metodològic i claredat expositiva (16). I va fer també nombroses aportacions puntuals. Així va descobrir el paracetamol, l'analgèsic encara més utilitzats avui dia, com metabòlit més actiu i menys tòxic de l'acetanilida. Va introduir la procainamida com antiarítmic de vida mitjana més llarga que la procaïna. Va demostrar que l'acció curta del tiopental es deu a la seva elevada liposolubilitat i redistribució en teixit gras.

Brodie ja era molt conegut per tots aquests treballs, però encara, abans de fer el descobriment que seria el tret de sortida de l'estudi experimental dels psicofàrmacs, va fer una aportació que per ella mateixa ja li hagués assegurat un lloc preeminent en la història de la farmacologia. L'opinió prevalent aleshores era que fàrmacs d'estructura química diferent devien ésser metabolitzats per enzims diferents. Però atès el caràcter específic de l'acció enzimàtica, era difícil d'explicar que l'organisme fos capaç de metabolitzar fàrmacs d'estructures químiques molt diverses amb les que prèviament no havia estat



mai en contacte. Brodie i els seus col·laboradors varen fer un descobriment de transcendental importància. Utilitzant una nova tècnica que s'havia introduït feia poc, la ultracentrifugació diferencial, i comparant les característiques del metabolisme de diversos fàrmacs, varen descobrir en el fetge un sistema enzimàtic únic que metabolitzava tota classe de molècules de caràcter liposoluble estranyes a l'organisme. Aquest sistema estava localitzat en el reticle endoplasmàtic de les cèl·lules hepàtiques i convertia les substàncies liposolubles que penetraven a l'interior de la cèl·lula en substàncies més polars i més fàcilment eliminables. En poques paraules, varen descobrir el sistema d'oxidació microsomal del citocrom P-450 (17), tema que encara avui s'investiga intensament i és un objectiu primari d'importància cabdal en farmacologia clínica.

Som a l'any 1955. En els dos anys anteriors s'han publicat els primers resultats clínics que descriuen la sorprenent eficàcia antipsicòtica de la clorpromazina i la reserpina, particularment reduint els símptomes positius com les al·lucinacions. Ningú no sap quin pot ser el seu mecanisme d'acció. Però un farmacòleg anglès havia trobat que en teixits perifèrics el LSD-25, un potent al·lucinogen que produeix també trastorns del pensament i de l'estat d'ànim, i que el moviment hippy dels anys 50 i 60 faria famosos, antagonitzava l'efecte estimulador de la serotonina sobre el múscle llis. Brodie observa que la reserpina, dins d'una estructura química molt complexa, té també un nucli indòlic que recorda l'heterocicle bàsic de la serotonina. Portat per aquesta intuïció, Brodie es planteja si pot existir alguna relació entre la serotonina i la reserpina, i ataca el problema com tant sovint havia fet, mesurant concentracions, en aquest cas de serotonina al cervell.

Des del temps del programa antipalúdic Brodie havia utilitzat molt la fluorescència per mesurar concentracions de fàrmacs. La fluorescència és més sensible que la fotometria d'absorció i té menys interferències, i en el seu laboratori s'havia desenvolupat el primer espectrofotofluorímetre, aparell que permetia seleccionar de forma contínua les longituds d'ona de la llum d'excitació i d'emissió. Aquest aparell i la seva experiència els va permetre posar a punt un nou mètode, molt sensible, per valorar la serotonina, després de separar-la dels seus metabòlits més polars. Els resultats farien història. Dosis baixes de reserpina produïen una ràpida disminució de la concentració de serotonina cerebral, fins a nivells indetectables. Aquest efecte sobre la serotonina es mantenia per més de dos o tres dies, mentre que la

reserpina desapareixia del cervell abans de les dotze hores següents a l'administració. El més notable era que la sedació que la reserpina produïa en els animals d'experimentació es correlacionava estretament amb la desaparició de la serotonina, de manera que la sedació començava a minvar dos o tres dies després de l'última dosi de reserpina coincidint amb la recuperació dels nivells de serotonina. Era la primera vegada que es relacionava l'efecte d'un psicofàrmac amb una acció a nivell bioquímic. El primer article es va publicar a la revista *Science* l'any 1955 (18). Durant els anys següents Brodie va concentrar la seva recerca en la neurofarmacologia, publicant molts treballs sobre els mecanismes pels que els fàrmacs modificaven la síntesis, transport i emmagatzemant de serotonina i de noradrenalina en el sistema nerviós central (19). Cal destacar la seva observació de que els inhibidors de la monoaminooxidasa, un enzim que oxida la serotonina i las catecolamines, antagonitzen la sedació que produeix la reserpina (20). Aquest resultat va induir a Kline a provar aquests compostos en malalts amb depressions greus i a la seva posterior introducció com antidepressius.

#### **4. Una experiència de dos anys en el Laboratory of Chemical Pharmacology**

L'any 1968, havent aconseguit una beca postdoctoral internacional dels NIH vaig arribar al Laboratory of Chemical Pharmacology. Brodie acabava de fer 60 anys i era conegut mundialment. El seu laboratori ocupava dos plantes d'una ala del Clinical Center, i reflectint el seu interès creixent per la neurofarmacologia des de l'any 1955, estava dividit funcionalment en dos seccions. Brodie havia delegat la direcció dels laboratoris de la planta superior a James R. Gillette, on es continuava la recerca sobre metabolisme de fàrmacs. La planta inferior la dirigia ell personalment i estava molt centrada en la neurofarmacologia.

La meva estada de dos anys als NIH va ésser molt profitosa i fructífera, però en un escenari diferent del que havia imaginat, doncs em va tocar viure els últims anys d'activitat professional d'en Brodie. Pocs mesos després de la meva arribada, en Brodie, a l'inici de la seixantena, va patir el seu primer infart de miocardi, del que no es va recuperar mai del tot, i després d'algunes llargues absències, es va retirar dels NIH l'any 1971.

Brodie seguia estant molt interessat en la serotonina, i em va assignar a un grup de treball que estudiava el metabolisme de la serotonina estimant concentracions del seu principal metabòlit, l'àcid 5-hidroxiindolacètic. Aquest metabòlit es forma per oxidació catalítica de la serotonina mitjançant un enzim, la monoaminooxidasa (MAO). Per un mecanisme similar es forma àcid homovanílic a partir de la dopamina. Mesurant l'acumulació d'aquests dos metabòlits en líquid cefaloraquídi de gossos lleugerament anestesiats, després d'inhibir la MAO amb pargilina, vaig observar que aquesta última tenia un efecte més intens sobre el metabolisme de la dopamina que de la serotonina (21). D'aquests resultats «in vivo» varem deduir la possible existència de dues formes de MAO, A i B, amb diferent afinitat per la dopamina i la serotonina, fet que ha estat posteriorment confirmat «in vitro» i que va portar al desenvolupament d'inhibidors selectius de la MAO amb diferents indicacions. Però el tema de la regulació del metabolisme de la serotonina semblava una mica esgotat, i el grup d'investigadors que s'hi dedicava es va disgregar quan Brodie va caure malalt. Va esser aleshores quan vaig començar a col·laborar amb Gopal Krishna, un investigador molt capaç i imaginatiu que havia emigrat pocs anys abans de l'Índia, el seu país natal. Però per fer més entenedora la nova orientació que anava a seguir la meva recerca cal fer ara un breu incís.

Sutherland, l'any 1958, havia demostrat que l'adrenalina produeix la hidròlisi del glucogen, amb producció de glucosa, mitjançant la formació d'un nucleòtid termostable, l'AMP cíclic. Aquest nucleòtid, que es forma a la membrana cel·lular a partir d'ATP per l'acció d'un enzim, l'adenilil ciclase, transmet la senyal de l'activació del receptor per l'adrenalina a l'interior de la cèl·lula. A aquest nou nucleòtid Sutherland el va anomenar segon missatger, doncs és la molècula que transmet a l'interior de la cèl·lula el senyal del primer missatger, en aquest cas l'hormona adrenalina. Fins aleshores les accions hormonals només s'havien pogut demostrar en teixits i cèl·lules intactes, fins que el treball de Sutherland va reproduir els efectes en fraccions de membranes. Després es va veure que nombroses hormones actuaven estimulants la formació d'AMP cíclic, i el descobriment de Sutherland va adquirir la categoria d'un nou mecanisme general d'activació biològica (22).

Feia pocs mesos que Krishna havia publicat un mètode molt original (23) per mesurar de forma molt senzilla i sensible l'activitat de la adenilil ciclase, l'enzim responsable de la formació d'AMP cíclic. El mètode de Krishna,

basat en una purificació senzilla i molt enginyosa de l'AMP cíclic format a partir de ATP tritiada, va suscitar un gran interès, doncs tots els mètodes anteriors eren complicats, lents i permetien processar poques mostres. Hi havia una intensíssima activitat investigadora al voltant de l'AMP cíclic, i Krishna de repent es va fer molt conegut. Krishna, que estava treballant amb cèl·lules grasses, es va interessar per la meua proposta d'aplicar el seu mètode a investigar possibles funcions del sistema de l'AMP cíclic en el sistema nerviós. La col·laboració que varem iniciar va resultar molt productiva i va condicionar durant molts anys la meua activitat investigadora.

Els primers intents d'activar la adenilil ciclase en preparacions de membranes neuronals per diversos neurotransmissors varen fracassar, fins i tot fent servir per aquest propòsit teixits d'àrees cerebrals riques en un determinat neurotransmissor, com la dopamina o la serotonina. Però un dels atractius del mètode de Krishna era que permetia treballar amb teixits intactes, doncs encara que l'ATP no entra dins de les cèl·lules, es podien incubar prèviament amb adeni-na radioactiva, que sí que entra dins de les cèl·lules, i serveix de substrat per la formació d'ATP marcat. Si aquestes cèl·lules s'estimulen i s'activa l'adenilil ciclase es formarà AMP cíclic marcat. Seguint aquesta tècnica varem assajar una sèrie de neurotransmissors en talls de cervells incubats «in vitro» de sis espècies animals, i varem trobar que de tots ells els més actius eren la noradrenalina i la histamina, però amb notables diferències d'espècie. També varem trobar diferències dins de cada espècie segons l'àrea cerebral (24).

En una línia de recerca paral·lela varem procedir a injectar mitjançant tècniques estereotàxiques derivats liposolubles de l'AMP cíclic, capaços de travessar les membranes cel·lulars, a diverses àrees cerebrals. Varem observar molts efectes específics sobre la conducta i activitat motora dels animals, efectes que no eren bloquejats per la clorpromazina ni per la reserpina, el que suggeria que estàvem observant efectes postsinàptics de l'AMP cíclic (25). També varem demostrar que la injecció intraventricular de dibutiril-AMP cíclic produïa un augment de la velocitat de síntesi de la serotonina cerebral. Aquests resultats els varem poder confirmar a talls d'escorça cerebral de rata incubats «in vitro» i foren acceptats per la revista *Nature* (26).

Després d'uns mesos Brodie va tornar al laboratori. El seu interès per la neurofarmacologia havia minvat i va intentar dirigir tots els esforços del labora-

tori cap a l'estudi dels mecanismes de les accions tòxiques dels fàrmacs. Però el destí no va ésser generós amb ell i a l'any següent, per repetits problemes de salut, es va haver de retirar. A mi se'm varen acabar els dos anys de beca i vaig tornar a Barcelona.

A la meua tornada de Bethesda, el Professor García Valdecasas, que aleshores dirigia també a Barcelona una secció del CSIC, em va facilitar que pogués continuar treballant en la mateixa línia de recerca. M'havia cridat l'atenció un article aparegut al *Lancet* en el què es descrivien canvis en l'excreció urinària d'AMP cíclic durant el tractament amb liti de malalts maníacs. Aquest resultat no ha estat posteriorment confirmat, però em va induir a provar el liti en la preparació de talls d'escorça cerebral que havia desenvolupat als NIH, i va propiciar que descobríssim que el liti es un potent inhibidor de l'activació de la adenilil ciclase cerebral induïda per noradrenalina (27). La publicació d'aquest resultat va tenir una ampla ressonància, i durant alguns anys aquest semblava el més probable mecanisme d'acció del liti en la malaltia bipolar (28), ja que per altra banda encaixava perfectament amb els coneguts efectes psicoestimulants d'alguns fàrmacs adrenèrgics i amb la teoria monoaminèrgica de la depressió (29). Uns quants anys després es va descobrir que el liti també inhibeix un altre sistema de transmissió intracel·lular, el del fosfatidilinositol, i la preferència per un o altre mecanisme ha vingut sovint determinada per l'apreciació de la potència relativa del liti com inhibidor en un o altre sistema. En col·laboració amb Frederic Màrmol, Lourdes Carbonell i Laura Cuffí l'any 1992 observàrem que el bloqueig alfa-adrenèrgic potencia molt l'acció inhibidora del liti sobre l'adenilil ciclase (30). Aquesta troballa afavoriria la teoria de la inhibició de l'adenilil ciclase, però en els últims anys s'han descobert altres possibles mecanismes a nivell de proteïnes G i de transcripció genètica. Aquesta història del liti és un exemple més de la dificultat d'identificar amb seguretat el mecanisme d'acció d'un psicofàrmac en una malaltia mental mentre no es coneguin millor els substrats moleculars d'aquesta malaltia.

Aquests anys de recerca sobre possibles funcions de l'AMP cíclic en teixit nerviós em varen portar a conèixer a Paul Greengard i a treballar després durant més de quatre anys al seu laboratori. Però per mantenir l'ordre cronològic que he seguit fins ara, correspon parlar aquí del primer dels guardonats amb el Premi Nobel de l'any 2000, Arvid Carlsson

## **5. Carlsson i el descobriment de la dopamina com neurotransmissor cerebral**

Arvid Carlsson havia nascut a Uppsala l'any 1923 i va arribar al laboratori del Dr. Brodie l'agost de 1955, pocs mesos després del descobriment de la depleció de serotonina cerebral induïda per la reserpina. Fins aleshores havia treballat en el metabolisme del calci, un tema poc atractiu en aquells dies, i per continuar amb èxit la seva carrera acadèmica volia entrar en el camp més innovador de la bioquímica farmacològica, del que Brodie n'era el màxim exponent. Al cap de poc temps, segons explica a la seva autobiografia, li va proposar a Brodie que estudiessin l'efecte de la reserpina sobre les catecolamines, donat que hi havia certa semblança estructural i funcional entre elles i la serotonina. Brodie estava dedicat amb cos i ànima a l'estudi de les interaccions de la reserpina i molts altres neurofàrmacs amb la serotonina, i li va contestar que seria una pèrdua de temps. Tan convençut estava de que l'efecte de la reserpina sobre la serotonina era únic. Dubto que Brodie mai s'hagi penedit més d'una decisió.

Quan Carlsson va tornar a Suècia, després d'una curta estada de sis mesos, va tindre la sort de que a la Universitat de Lund hi treballava un gran expert en histoquímica i catecolamines, Hillarp, i ben aviat varen fer l'important descobriment de que la reserpina produïa també una profunda depleció de noradrenalina i adrenalina tant a nivell perifèric com central, amb unes característiques cinètiques iguals a les de la serotonina (31). Com a conseqüència de la depleció de noradrenalina els nervis simpàtics deixaven de respondre a l'estimulació presinàptica, i es produïa una autèntica denervació química. La 3,4-dihidroxi fenilalanina (DOPA), el precursor fisiològic de les catecolamines, es transforma en dopamina per descarboxilació, i en un pas següent la dopamina, per hidroxilació, en noradrenalina. Carlsson va fer un altre descobriment de gran transcendència: l'administració de DOPA revertia totalment la sedació produïda per la reserpina (32). En canvi l'administració de 5-hidroxitriptòfan, el precursor metabòlic de la serotonina, no produïa cap efecte. Aquest últim resultat va ésser molt important i decisiu en la pugna científica que es va establir amb el laboratori de Brodie, qui va publicar molts articles donant arguments per correlacionar els efectes de la reserpina amb els nivells de serotonina (33). Carlsson va creure inicialment que l'efecte de la DOPA es produïa per una restauració dels nivells normals de noradrenalina cerebral.

Però sorprenentment els nivells de noradrenalina no es restauraven per l'administració de DOPA i això els va portar a investigar sobre la dopamina, la catecolamina precursora de la noradrenalina. L'espectrofotofluorímetre que s'havia desenvolupat en el laboratori de Brodie s'havia comercialitzat, i amb ell Carlsson va posar a punt un mètode específic per mesurar dopamina. A nivell perifèric la dopamina és molt menys activa que la noradrenalina, i se la considerava només un precursor metabòlic de la noradrenalina sense significació fisiològica. Carlsson i els seus col·laboradors varen demostrar que la dopamina es troba en el cervell a concentracions superiors a la noradrenalina i amb una diferent distribució. Varen comprovar que la dopamina també desapareix pel tractament amb reserpina, i que l'efecte antagonista de la DOPA envers la reserpina es correlaciona perfectament amb un augment dels nivells de dopamina (34).

L'acceptació de les idees de Carlsson per part de l'estament científic no va ésser immediat. Tot i que l'any 1928 Otto Loewi, en un experiment famós, havia demostrat que la transmissió nerviosa en el sistema nerviós vegetatiu es produïa per l'alliberament d'un neurotransmissor, la majoria de científics creien que en el sistema nerviós central, amb una gran densitat i proximitat de les neurones, la transmissió química era impensable i havia de ser forçosament elèctrica. Els estudis farmacològics i histoquímics del grup de Carlsson sobre la dopamina varen produir un ràpid canvi d'opinió, i avui sabem que la majoria de neurones del sistema nerviós central es comuniquen per l'alliberament d'una gran varietat de neurotransmissors.

Carlsson i Hillarp es varen traslladar l'any 1960 a la Universitat de Göteborg. Amb la col·laboració d'un grup de joves neuroanatomistes varen desenvolupar un mètode de fluorescència histoquímica que els permetia visualitzar la localització neuronal de catecolamines i serotonina i l'estudi dels seus circuits cerebrals (35). El sistema dopaminèrgic central és més ric i complex que els sistemes de la noradrenalina i serotonina, encara que tots tenen en comú estar formats per un nombre relativament petit de neurones localitzades en uns quants nuclis centrals amb connexions i projeccions a altres nuclis i zones cerebrals. En el cas de la dopamina varen trobar dos sistemes ben diferenciats. Un s'origina en el nucli de la substància negra, amb projeccions als nuclis estriats (caudat i putamen), nucli subtalàmic i escorça cerebral, i té una funció essencial en la regulació de l'activitat motora extrapiramidal. L'altre sis-

tema s'origina en l'àrea tegmental ventral del mesencèfal amb projeccions cap a l'escorça i el sistema límbic (sistema mesocortical i mesolímbic) i està implicat en funcions pròpies del sistema límbic com l'atenció, les emocions, la conducta i els sistemes d'autoestimulació i recompensa relacionats amb fenòmens addictius.

La localització de la dopamina en els nuclis basals, dels que es coneixia la seva relació en funcions motores, la inducció en els humans, per l'administració de reserpina, d'una síndrome de paràlisi i tremolors semblant a la malaltia de Parkinson, i la reproducció experimental d'un quadre similar per la injecció de reserpina en animals que es revertia per l'administració de DOPA, va portar a Carlsson a suggerir que el tractament amb L-DOPA, l'isòmer actiu de la DOPA, podia ser beneficiós en la malaltia de Parkinson. Aquesta hipòtesi va tenir un gran suport al descobrir Hornykiewicz una marcada reducció de la concentració de dopamina en els ganglis basals del cervell de malalts morts amb malaltia de Parkinson. Els primers intents de tractar la malaltia amb L-DOPA varen fracassar, fins que Cotzias l'any 1967 (36) va trobar el regim posològic adequat. El nou tractament va tenir una gran ressonància mediàtica, i va donar lloc per exemple a una excel·lent pel·lícula, basada en fets reals i nominada per l'Oscar, en que Robert De Niro protagonitzava un malalt amb un quadre clínic parkinsonià conseqüència d'una encefalitis que havia patit durant la gran epidèmia de grip de 1918, i en la que els beneficis i limitacions del tractament amb L-DOPA estaven dramàticament representats. (Awakenings, 1990).

Carlsson també va demostrar per primera vegada que els antipsicòtics del grup de la clorpromazina produeixen un efecte sobre el metabolisme de la dopamina secundari a un bloqueig dels receptors dopaminèrgics (37). Això explicava satisfactòriament el Parkinson farmacològic induït per la clorpromazina, per bloqueig de les vies nigroestrials, i els efectes antipsicòtics, per bloqueig del sistema mesolímbic. També explicava que l'amfetamina, una substància capaç d'activar les vies dopaminèrgiques, pogués produir una simptomatologia de tipus psicòtic que responia favorablement al tractament amb clorpromazina.

La pugna científica que es va establir entre Brodie i Carlsson per relacionar les accions farmacològiques de la reserpina amb la serotonina o la dopamina



va ser clarament guanyada per Carlsson. I a la fi ha sigut una mica irònic que fos el propi Carlsson qui va tornar a posar la serotonina en primera línia de la recerca psicofarmacològica al descobrir que molts antidepressius, a més de bloquejar la recaptació de noradrenalina, com va descobrir Axelrod, també bloquegen la recaptació de serotonina (38). Carlsson va iniciar la recerca d'inhibidors més selectius de la recaptació de serotonina, i els seus estudis van portar més endavant a la introducció en terapèutica de la fluoxetina i a la definició d'un nou grup de fàrmacs antidepressius, els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina.

## **6. Greengard i la demostració de la importància de la fosforilació de proteïnes en la transmissió neuronal**

Paul Greengard va ésser el segon recipiendari del Premi Nobel de Medicina de l'any 2000. Ha estat el principal continuador, a nivell molecular, dels descobriments de Carlsson. I ha anat molt més enllà al descobrir mecanismes bioquímics intracel·lulars de la transmissió neuronal, tan a nivell presinàptic, regulació de l'alliberament dels neurotransmissors, com postsinàptic. En particular ha demostrat que molts dels canvis funcionals que es produeixen a les neurones per l'estimulació dels receptors son produïts per la formació d'un segon missatger, l'AMP cíclic i per la conseqüent fosforilització de proteïnes específiques.

Paul Greengard va néixer a Nova York l'any 1925. Es va graduar en neurofisiologia a la Johns Hopkins University i va fer estudis postdoctorals a Europa. Després va treballar un any en els NIH sota la direcció de Sidney Udenfriend, un dels més antics col·laboradors de Brodie, va ser Professor Visitant en el departament d'Alfred Gilman primer, d'Earl Sutherland després, i l'any 1968 va ésser nomenat Professor del Departament de Farmacologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Yale. Va romandre a Yale fins l'any 1983, en que va ser nomenat Vincent Astor Professor de la Universitat Rockefeller de Nova York. Des deleshores dirigeix el Laboratori de Neurociència Molecular i Cel·lular, i està encara plenament actiu.

Quan Greengard va arribar a Yale va decidir iniciar una nova línia de recerca fàcil de definir, però que va exigir una gran constància per consolidar-la.

El paper de l'AMP cíclic com segon missatger intracel·lular de moltes hormones ja estava ben establert per Sutherland. Posteriorment Krebs havia completat el treball de Sutherland al descobrir que l'AMP cíclic activa una proteïna-cinasa que a la seva vegada activa per fosforilació l'enzim que produeix la hidròlisi del glucogen. La hipòtesi que ha orientat tota l'activitat investigadora de Greengard des de la seva arribada a Yale ha estat que la formació de l'AMP cíclic, l'activació de les cinases i la posterior fosforilació de proteïnes fos també part integral del mecanisme de comunicació neuronal (39).

Sabem que hi ha dos classes de transmissió química entre les neurones del sistema nerviós central, la que s'anomena transmissió sinàptica ràpida i la transmissió sinàptica lenta. La meitat de les sinapsis ràpides cerebrals utilitzen glutamat com transmissor i obren canals que permeten l'entrada de sodi i despolaritzen la membrana post-sinàptica. L'altra meitat aproximadament són sinapsis inhibidores que utilitzen GABA com a transmissor, el qual obre uns altres canals que permeten l'entrada d'ions clorur amb carga negativa que hiperpolaritzen la membrana post-sinàptica i l'estabilitzen. Aquesta transmissió té lloc en una escala temporal de mil·lèsimes de segon i requereix una resposta immediata. Això és factible perquè el canal iònic, que forma part del mateix receptor, modifica la seva conformació a l'instant que el neurotransmissor interacciona amb el receptor. La transmissió sinàptica lenta és molt més complexa, es mou en una escala de segons, i té importantíssimes funcions moduladores. Molt sovint s'ha comparat el cervell a una computadora en la que el hardware estigués format pels circuits de sinapsis ràpides i el software per les sinapsis lentes. Les característiques d'aquesta transmissió lenta són les que feien possible pensar que tingués lloc mitjançant la producció de segons missatgers intraneuronals i fosforilació de proteïnes substrats. Aquest era part del suport teòric de la hipòtesi del projecte de treball de Greengard. Una gran majoria de neurotransmissors cerebrals actuen per mecanismes de transmissió lenta, i entre ells les amines biògenes com la dopamina, la noradrenalina i la serotonina.

Tota la recerca de Greengard per la que va ésser guardonat amb el Premi Nobel la va fer a partir de la seva arribada a Yale l'any 1968, i la podríem agrupar en tres grans capítols, diferents però íntimament relacionats. En primer lloc la identificació i caracterització dels enzims involucrats en la via de

senyalització de l'AMP cíclic: adenilil ciclases, fosfodiesterases, proteïna cinases i proteïna fosfatases. En segon lloc la identificació i purificació de fosfoproteïnes de localització presinàptica relacionades amb mecanismes d'alliberació dels neurotransmissors, i per últim la identificació i aïllament de fosfoproteïnes de localització postsinàptica que regulen i transmeten la senyal generada per estimulació dels receptors.

Greengard, per a demostrar el paper dels segons missatgers i la fosforilació de proteïnes en la transmissió neuronal va tenir l'encert de concentrar una gran part del seu treball en les vies dopaminèrgiques descobertes per Carlsson. Tenia varies raons per fer-ho. Per un costat el neostriat, a on projecten les fibres dopaminèrgiques del nucli de la substància negra, és una estructura relativament gran, homogènia i fàcil d'aïllar, que permet la realització d'estudis electrofisiològics i bioquímics. Per altra banda els circuits neuronals dopaminèrgics són molt més senzills i ben coneguts que molts altres circuits cerebrals, i disposem de fàrmacs que permeten estimular o inhibir selectivament els diferents receptors dopaminèrgics.

Vaig conèixer a Paul Greengard en un Congrés a Milano en que jo presentava una comunicació oral sobre la regulació de la síntesi de serotonina. La comunicació va atreure l'atenció de Greengard, i la conversa que varem mantenir va donar lloc a una correspondència i finalment a una invitació per anar treballar al seu laboratori al Departament de Farmacologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Yale. A la darrera de 1973 vaig anar a Yale amb la meua dona i dos fills de pocs anys per a una col·laboració que anava a durar quasi cinc anys.

L'any anterior (40) Keabian i Greengard havien demostrat l'existència d'una adenilil ciclase en homogeneïtzats de nucli caudat sensible a baixes concentracions de dopamina que era bloquejada específicament per fàrmacs antipsicòtics de manera similar a la que havia observat Carlsson en experiments «in vivo». Molts autors, entre ells Krishna i jo mateix, havíem intentat activacions específiques de l'adenilil ciclase neuronal en preparacions de membranes sense èxit. Keabian ho va aconseguir perquè va tenir la intuïció de que el calci, inclús a molt baixes concentracions, és un inhibidor de la reacció, i va utilitzar condicions en que el calci fos totalment absent. L'experiència ensenya que en recerca la diferència entre l'èxit i la frustració està sovint en

els detalls, i que tot nou mètode és com una cadena que es trenca per l'anella més dèbil. Per cert que aquesta tècnica va resultar una eina molt valuosa per a la indústria farmacèutica pel cribratge d'agonistes i antagonistes dopaminèrgics. Fins aleshores tampoc s'havia pogut demostrar un efecte específic de la dopamina sobre la formació d'AMP cíclic en teixits intactes. En col·laboració amb Krueger, i utilitzant talls de nucli caudat incubats «in vitro», vaig poder demostrar en un treball publicat a Science, la presència de receptors dopaminèrgics, que es blocaven per un antipsicòtic com la flufenazina i no ho feien per la presència de blocadors adrenèrgics (41). Continuant en aquesta línia també vaig veure que les lesions a les vies nigro-estriades produeixen una sensibilització a l'efecte de la dopamina en talls de nucli caudat del costat lesionat (42). Aquests resultats donaven raó a nivell bioquímic del moviment circular contralateral induït per agonistes dopaminèrgics en rates amb lesions unilaterals de les vies nigro-estriades.

Quan Keabian va fer la seva important contribució al coneixement dels receptors dopaminèrgics era un jove estudiant graduat. Una de les conseqüències més interessants d'aquell primer treball va ser l'excel·lent correlació que varen trobar entre l'acció antipsicòtica i el efectes extrapiramidals per una banda, i la inhibició de l'adenilil ciclase sensible a la dopamina per l'altra, per tot una sèrie de fàrmacs antipsicòtics de diferents grups estructurals com les fenotiazines i les butirofenones. Però hi havien algunes excepcions importants, com el cas del haloperidol, molt potent en clínica, però que resultava poc inhibidor de l'enzim. Aquestes excepcions es varen intentar explicar per la poca solubilitat dels compostos i les seves propietats farmacocinètiques. Keabian, un home molt intel·ligent i crític, no devia haver quedat del tot convençut. Pocs anys després d'haver marxat de Yale, va escriure un article extraordinàriament lúcid fonamentat en criteris farmacològics i bioquímics en el que defensava l'existència de dos tipus de receptors dopaminèrgics. La hipòtesi s'avançava molt sobre les teories del moment, i explicava molt bé algunes de les discrepàncies en quant a la potencia d'alguns antipsicòtics, així com l'activitat antiparkinsoniana de la bromocriptina i alguns efectes de la dopamina a altres nivells. Com anècdota que ell mateix ha explicat recordaré que l'article el va enviar primer a la revista Science i va esser totalment rebutjat, fins l'extrem que un dels revisors exagerava la seva crítica dient que l'article no tenia cap interès i que no hauria de ser publicat a cap revista. Passat el desencís inicial, i amb lleugeres correccions, la més

important canviar el nom que havia donat als dos receptors dopaminèrgics, alfa i beta, pel més modern i definitiu de receptors D1 i D2, el va enviar a la revista Nature i va ser acceptat (43). L'article va figurar durant molts anys al capdamunt de les llistes d'articles més citats. L'existència dels receptors dopaminèrgics D1 i D2 està fora de dubte, han sigut clonats, i són fonamentals per comprendre les accions dels fàrmacs antipsicòtics. Keabian tenia emmarcada la carta de refús de la revista Science en el seu despatx, deia que per recordar que les bones idees no són sempre ben rebudes.

Des de la seva arribada a Yale, i en paral·lel als seus treballs sobre els receptors dopaminèrgics, Greengard havia iniciat una àmplia recerca sistemàtica per identificar, caracteritzar i purificar en teixit cerebral les proteïnes-cinases dependents de l'AMP cíclic, i va veure que aquests enzims no es diferenciaven gaire en les seves propietats fonamentals d'enzims similars que es troben a altres òrgans i teixits. Però va ésser encoratjador trobar que el cervell, i en especial les regions sinàptiques, tenen una concentració de proteïnes-cinases dependents d'AMP cíclic molt més alta que altres òrgans com per exemple el fetge (44).

Aviat es va fer palès que per descobrir processos específicament neuronals regulats per mecanismes de fosforilació seria necessari conèixer les propietats bioquímiques, fisiològiques i estructurals de les fosfoproteïnes neuronals que són els substrats naturals de cinases i fosfatases. Aquestes proteïnes es distingirien precisament perquè la seva activitat funcional dependria del seu estat de fosforilació/desfosforilació. Una de les fosfoproteïnes més interessants descoberta per Greengard ha estat la sinapsina, una proteïna formada per dos subunitats, anomenades en els primers treballs Proteïnes I i II, que es va identificar per primera vegada l'any 1971 com un substrat de la proteïna-cinasa dependent de l'AMP cíclic en fraccions sinàptiques de cervell (45). Només es troba en teixit nerviós, i els primers estudis citoquímics la varen localitzar a la regió sinàptica. Quan vaig arribar a Yale aquesta proteïna s'havia aïllat i purificat, i es coneixien les seves propietats moleculars. El fet que és trobat exclusivament a la regió sinàptica i pogués ésser fosforilada per una cinasa dependent de l'AMP cíclic la feia candidata a tenir alguna funció en el procés de neurotransmissió. Però en condicions en que la dopamina estimulava la adenilil ciclase i es formava AMP cíclic no s'havia aconseguit cap modificació del estat de fosforilació de la sinapsina.

L'objectiu prioritari que em va marcar Greengard als pocs mesos d'arribar va ésser determinar si, en les condicions en que havíem demostrat l'existència de receptors dopaminèrgics en talls de nucli caudat incubats «in vitro», aconseguíem trobar variacions en l'estat de fosforilació de la sinapsina. Per aquesta tasca vaig comptar durant dos anys amb l'entusiasta i eficient col·laboració d'un estudiant graduat, Bruce Krueger. Tots els nostres intents per demostrar variacions en el estat de fosforilació de la sinapsina en teixit intacte varen fracassar. El processament de cada experiment durava quasi una setmana, i això ens permetia treballar simultàniament en la línia dels receptors dopaminèrgics.

Krueger va poder reunir suficients resultats per a defensar la seva tesi al cap de dos anys i va acceptar una posició acadèmica al departament de fisiologia de la Universitat de Baltimore. Però seguia sense solucionar el problema de la fosforilació de la sinapsina en teixit neuronal intacte. Aleshores vaig recordar-me de Keibarian i de la importància dels detalls en una nova metodologia. També em va ajudar recordar que Sutherland, quan va descobrir l'AMP cíclic, va tenir la fortuna de que el seu mitjà d'incubació contingué imidazol com a regulador del pH, sense saber aleshores que l'imidazol és un inhibidor de la fosfodiesterasa, l'enzim que hidrolitza l'AMP cíclic. Per aturar les reaccions enzimàtiques i processar el teixit utilitzàvem un mètode àmpliament reconegut i del que ningú no en dubtava. Però donat que no podíem detectar augments de la fosforilació de sinapsina em vaig plantejar la possibilitat de que no estiguéssim inhibint suficientment les fosfatases. Dins d'una sèrie d'assajos en que incorporava al mètode diversos inhibidors de les fosfatases vaig provar l'acetat de zinc. El resultat, després de tants intents fallits, semblava màgic. Quan la reacció s'aturava en presència de zinc, la despolarització per concentracions elevades de potassi i altres agents produïa increments superiors al 70% en l'estat de fosforilació de la sinapsina. L'efecte requeria la presència de calci en el líquid d'incubació. Un efecte similar es produïa amb derivats liposolubles d'AMP cíclic, i aquest no requeria la presència de calci. També vaig demostrar que cicles successius i ràpids de despolarització i repolarització s'acompanyaven, sense esgotament, de la corresponent fosforilació i desfosforilació de la sinapsina. Per altra banda no vaig trobar cap neurotransmissor que afectés la fosforilació de la sinapsina. Tots aquests resultats suggerien una funció presinàptica de la sinapsina, probablement relacionada amb el mecanisme d'alliberació del neurotransmissor. Aquests resultats els varem publicar

l'any 1978 (46). Greengard estava fent plans per acceptar una oferta de la Rockefeller University a Nova York i les possibilitats que se m'obrien a Barcelona em varen decidir a tornar-hi a finals d'aquell mateix any.

Estudis posteriors de Greengard i altres col·laboradors van evidenciar que la sinapsina té una localització exclusivament presinàptica, associada a la paret externa de les vesícules sinàptiques. La demostració de que l'afinitat de la sinapsina per les vesícules sinàptiques depèn del seu estat de fosforilació també indicava que la seva funció estava lligada a l'alliberament del neurotransmissor. Experiments de Greengard en col·laboració amb Rodolfo Llinás van aportar una demostració directa d'aquesta hipòtesi, a l'observar que la injecció de sinapsina desfosforilada disminueix l'alliberació del neurotransmissor en l'axó gegant de calamar (47). La sinapsina interactua amb diverses proteïnes del citosquelet neuronal, i regula la disponibilitat de vesícules sinàptiques per el procés d'exocitosi (48). És un procés complex en el que intervenen també altres fosfoproteïnes i proteïnes contràctils. També hi ha dades que suggereixen que la sinapsina té un paper important en el desenvolupament de les sinapsis. Així, en ratolins deficientes en sinapsina, obtinguts per tècniques recombinants, s'ha demostrat un retard important en el creixement de dendrites i d'axons i una disminució de la formació de sinapsis (49).

De manera sistemàtica Greengard va anar acumulant dades experimentals que evidenciaven que la fosforilació de proteïnes és un dels principals mecanismes de regulació de la funció neuronal (50). En experiments realitzats principalment amb Eric Kandel a neurones d'*Aplysia*, Greengard ha obtingut molts exemples en els que la injecció intracel·lular de segons missatgers, proteïnes cinases (51), fosfatases o inhibidors d'aquests enzims (52), reproduïen o antagonitzen la capacitat dels neurotransmissors de produir respostes fisiològiques. També ha demostrat que molts receptors i canals iònics modifiquen la seva resposta segons el grau de fosforilació.

Un dels seus descobriments més rellevants i que ha concentrat una gran part dels seus esforços durant els últims anys ha estat una proteïna que va descobrir en las neurones del neocòrtex i que en teixit intacte és fosforilada per la dopamina mitjançant la formació d'AMP cíclic i la conseqüent activació d'una proteïna cinasa (53). Per aquestes propietats i el seu pes molecular la va anomenar DARP-32 (Dopamine and cyclic AMP Regulated Protein). Aques-

ta proteïna té un paper clau en la transmissió de la senyal dopaminèrgica a l'interior de la neurona. La dopamina, mitjançant l'AMP cíclic activa una proteïna cinasa que fosforila DARP-32 en la posició 36, i això converteix la DARP-32 en un potent inhibidor de la proteïna fosfatasa-1(PP1) (54). Aquest enzim controla el grau de fosforilació, i consegüentment l'activitat, de molts substrats fisiològicament importants com receptors, canals iònics i factors de transcripció (55).

El neostriat té dos vies aferents principals. Unes són les ja conegudes projeccions dopaminèrgiques de la substància negra. Però rep també importants projeccions glutamatèrgiques de diverses àrees corticals que regulen l'activitat motora, les emocions i la conducta. Les neurones del neostriat tenen una funció integradora de tots els estímuls aferents i transmeten el resultat de la seva activitat per projeccions eferents de tipus GABAèrgic. Greengard va descobrir que el glutamat té una acció oposada a la dopamina sobre la fosforilació de la DARP-32. Quan s'estimulen els receptors glutamatèrgics entra calci dins de la neurona, i aquest calci activa una fosfatasa calci/calmodulin dependent que desfosforila la DARP-32. El grau de fosforilació de la DARP-32 depèn doncs del balanç entre el sistema dopaminèrgic i el glutamatèrgic (56).

Greengard va demostrar també que la resposta dels receptors glutamatèrgics és més intensa quan estan fosforilats. La dopamina regula la fosforilació de la DARP-32 i així controla l'activitat de la PP1, i s'ha vist per mètodes histològics que la PP1 es troba especialment concentrada en les proximitats dels receptors glutamatèrgics. Quan augmenta l'activitat dopaminèrgica s'inhibeix la PP1 i augmenta la fosforilació dels receptors al glutamat. És un interessant mecanisme de servocontrol entre les vies dopaminèrgiques i glutamatèrgiques.

DARP-32 ha resultat ésser una proteïna amb una regulació molt complexa ja que s'ha vist que pot ésser fosforilada per diferents cinases en varis llocs amb diferents respostes funcionals. El mecanisme més interessant descobert per Greengard és una proteïna cinasa activada pel glutamat i que fosforila DARP-32 en posició 75. En aquestes condicions DARP-32 es converteix en un inhibidor de la proteïna cinasa dependent de l'AMP cíclic, un efecte oposat al que produeix l'activació per dopamina. DARP-32 ha estat la primera proteïna en que s'ha descobert una activitat bifuncional, ja que, depenent del lloc en que



està fosforilada, pot ésser un inhibidor de la PP1 o un inhibidor de la proteïna cinasa (57).

La regulació dels receptors del glutamat per via dopaminèrgica és un fet molt important perquè és un exemple en el que un neurotransmissor lent, en aquest cas la dopamina, modula la resposta d'un neurotransmissor ràpid, el glutamat. Aquesta interacció entre la transmissió sinàptica ràpida i lenta pot tenir una gran transcendència en molts altres nivells del sistema nerviós.

Tots els resultats obtinguts indiquen que l'activació de la proteïna DARP-32 és un pas obligat en la senyalització dopaminèrgica intracel·lular. Són molt notables els resultats dels estudis en ratolins knockout amb deleció del gen de DARP-32. En aquests ratolins, aparentment normals, han desaparegut les respostes bioquímiques, fisiològiques i farmacològiques a la dopamina, les drogues d'abús i els fàrmacs antipsicòtics (58).

Tots aquests mecanismes moleculars de senyalització ofereixen noves dianes intracel·lulars que són òbviament molt prometedores pel desenvolupament de nous agents terapèutics .

## **7. Kandel i els mecanismes de la memòria i l'aprenentatge**

El tercer recipiendari del Premi Nobel de Medicina de l'any 2000, Eric Kandel, és una figura molt destacada dins d'una generació de científics que han demostrat que els processos mentals que semblaven domini exclusiu de la psicologia també es poden investigar i explicar amb els mètodes de la biologia molecular. Greengard i Kandel han seguit línies de recerca independents i han treballat sempre en diferents laboratoris, però la seva relació s'ha materialitzat en alguns treballs, pocs però importants, que han publicat conjuntament. Els estudis de Kandel, utilitzant models senzills d'organització neuronal, han fet possible conèixer a nivell cel·lular mecanismes bioquímics que determinen els processos de la memòria i l'aprenentatge.

Eric Kandel va néixer a Viena l'any 1929 en el si d'una família jueva que va emigrar als Estats Units l'any 1939. Va estudiar medicina a la Universitat de Nova York i entre 1957 i 1960 va treballar al laboratori de neurofisiologia

dels NIH dirigit per Wade Marshall, molt conegut per haver descrit feia anys la representació topogràfica en el còrtex cerebral de les àrees sensibles corporals. Després d'una residència en neuropsiquiatria a Harvard va passar a la Universitat de Nova York, i l'any 1974 va ser contractat per la Universitat de Columbia per fundar i dirigir un Centre de Neurobiologia.

Per l'observació de malalts amb lesions neurològiques, se sabia que l'hipocamp, una zona cerebral del sistema límbic, té una funció crucial en la formació de la memòria immediata. Durant la seva estada als NIH Kandel va iniciar estudis electrofisiològics en neurones piramidals del hipocamp de rates, però es va trobar amb moltes dificultats tècniques. Molts neurobiòlegs creien que l'aprenentatge i la memòria eren el resultat de formes superiors d'organització neuronal que no es trobaven en invertebrats. Tot i així Kandel va tenir la visió i la valentia d'escollir un model més senzill, un mol·lusc, un cargol de mar anomenat *Aplysia*. Aquest animal invertebrat té un sistema nerviós central molt simple, format per unes 20.000 neurones agrupades en 10 ganglis. Cada gangli té unes 2.000 neurones que poden controlar diverses activitats. Així una determinada conducta reflexa pot ésser controlada per menys de 100 neurones. Algunes d'aquestes neurones són gegants, fins a un mil·límetre de diàmetre, i poden ser fàcilment utilitzades per estudis electrofisiològics, bioquímics, farmacològics i genètics. Els axons de determinats circuits poden ser estimulats i es poden estudiar les propietats de la transmissió sinàptica.

Kandel va escollir un reflex senzill de defensa, el de retracció de les brànquies en resposta a l'estimulació del sífo. Va observar que aquest reflex es pot modificar per dos formes elementals d'aprenentatge: l'habitució (59) i la sensibilització (60). El grup de Kandel va demostrar que els models de sensibilització de curta i llarga durada poden servir com models de memòria immediata i memòria a llarg termini. Varen definir el circuit neuronal d'aquest reflex identificant les neurones motores, les neurones sensibles i les interneurons (61). Combinant tècniques electrofisiològiques amb mètodes farmacològics varen poder determinar els neurotransmissors involucrats, glutamat a les neurones motores i serotonina a les interneurons. Els coneixements detallats dels circuits van permetre iniciar els estudis dels mecanismes moleculars.

La sensibilització de curta durada es deu a canvis en la força i eficàcia de la transmissió sinàptica en el terminal nerviós de la neurona sensorial. Aquests

canvis, promoguts per les interneurons que alliberen serotonina, provoquen un augment de l'alliberació del neurotransmissor a la terminal sensorial i es tradueixen finalment en un augment de retracció de les brànquies (62). Van veure que l'estimulació de les vies relacionades amb la sensibilització, i també la aplicació de serotonina, augmenten les concentracions d'AMP cíclic en les neurones del gangli corresponent. Els receptors serotoninèrgics estan acoblats a l'adenilil ciclasa i per la via de l'AMP cíclic desencadenen reaccions de fosforilació proteica que modifiquen l'alliberament del neurotransmissor (63).

En experiments en col·laboració amb Greengard varen demostrar que la injecció de la subunitat catalítica de la proteïna cinasa dependent de l'AMP cíclic reproduïx els efectes de la serotonina (51), i que els efectes de la serotonina i de l'AMP cíclic es bloquegen per la injecció d'un pèptid amb propietats inhibidores específiques de la proteïna cinasa (52).

Després varen estudiar els mecanismes lligats a la memòria a llarg termini. Es coneixia, d'estudis en mamífers, que la memòria a llarg termini, a diferència de la de curt termini, s'altera per inhibició de la síntesi proteica. Kandel va confirmar que en l'*Aplysia* succeeix el mateix, i va estudiar els mecanismes moleculars responsables de les diferències entre la memòria a curt i llarg termini (64). Inicialment el mecanisme és similar en els dos tipus de memòria, l'activació d'una proteïna-cinasa. Però amb l'activació repetida per serotonina, situació que dona lloc a la formació de memòria a llarg termini, la cinasa es transposa al nucli de la neurona i activa un factor de transcripció anomenat CREB-1 (Cyclic AMP Response Element Binding protein) i s'origina una cascada de fosforilacions i activacions de gens que determina la síntesi proteica necessària per el creixement de noves connexions sinàptiques. És la formació d'aquestes noves sinapsis, fenomen conegut com plasticitat neuronal, el substrat que manté la memòria a llarg termini (65).

La creació de ratolins transgènics amb alteracions en l'expressió gènica de les vies de formació d'AMP cíclic, de cinases i de CREBS, ha permès des dels anys noranta a Kandel i altres estendre les investigacions sobre mecanismes de la memòria i aprenentatge a mamífers. És particularment interessant que els resultats d'aquestes recerques indiquen que tant els mecanismes per la formació de la memòria a curt termini, basats en modificacions en sinapsis pre-existents, com per la memòria a llarg termini, basats en una nova síntesi pro-

teica i el creixement de noves connexions sinàptiques, són similars a nivell molecular en els invertebrats i en els mamífers (66).

Les investigacions de Kandel han confirmat les hipòtesis de Greengard sobre la rellevància de la fosforilació de proteïnes en la funció neuronal, han construït un pont entre la biologia molecular i les neurociències, i han obert noves dianes i perspectives per a la psicofarmacologia.

Kandel és també reconegut com un gran docent i comunicador, i és autor d'un llibre de text, *Principles of Neural Science*, ara a la seva quarta edició, sense cap dubte l'intent més complet i reeixit de donar una visió global de la neurociència actual des de la biologia molecular fins a la clínica.

## **8. Epíleg. Cent anys de progrés: de Cajal a Kandel.**

He comentat al principi d'aquest discurs que els avenços farmacològics sovint transcendeixen en una doble vessant clínica i bàsica. Els resultats de la recerca de Carlsson, un farmacòleg inicialment interessat en el mecanisme d'acció de la reserpina, són un excel·lent paradigma d'aquesta dualitat. L'impacta més immediat dels seus descobriments sobre la funció neurotransmissora de la dopamina fou la introducció de la levodopa en el tractament de la malaltia de Parkinson. La recerca de Carlsson no hauria arribat tan ràpidament a la clínica si Hornykiewicz no hagués evidenciat en el cervell de malalts que havien patit la malaltia de Parkinson una gran depleció de dopamina, i si Cotzias no hagués trobat el règim posològic adequat. El Comitè Nobel hagués pogut premiar el desenvolupament d'una nova terapèutica que beneficiava espectacularment a milions de pacients. Però per una banda alteracions en la senyalització dopaminèrgica estan directament relacionades no sols amb la malaltia de Parkinson, sinó també amb l'esquizofrènia i el trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat. En els tres casos es poden obtenir efectes simptomàtics beneficiosos utilitzant fàrmacs que augmentin o disminueixin convenientment l'activitat dopaminèrgica en els circuits neuronals implicats. També els fàrmacs d'abús són capaços de crear addicció induint modificacions permanents en els circuits neuronals de recompensa en els que la dopamina és un dels principals neurotransmissors implicats. És evident doncs que el descobriment de la funció neurotransmissora de la dopamina ha

tingut una transcendència que ha anat molt més enllà del tractament de la malaltia de Parkinson. És probable que la implicació de la dopamina en la regulació de diverses funcions motores i cognitives hagués decidit al Comitè Nobel a premiar la vessant bàsica de la recerca de Carlsson, dirigint la seva atenció cap als nous horitzons oberts per investigadors com Greengard i Kandel, que continuant l'obra de Carlsson han aprofundit en els mecanismes cel·lulars i moleculars de la transmissió neuronal i dels processos de formació de la memòria i del aprenentatge.

El cervell és l'estructura més complexa que l'home ha trobat en l'univers. Està format per més de cent mil milions de neurones, i cada neurona pot formar de mitjana entre mil i deu mil contactes, anomenats sinapsis, amb altres neurones i en un espai tridimensional. El nombre de neurones diferents és variable segons els criteris de classificació, però per a molts autors és superior a mil. Es coneixen més de 150 neurotransmissors, i diversos tipus de receptors per cadascun d'ells. Els treballs que hem comentat en aquest discurs ens han permès conèixer les funcions d'alguns circuits relativament senzills i els fonaments dels mecanismes cel·lulars de la transmissió de les senyals i de la formació de la memòria. És tan sols el principi d'una aventura científica que ens portarà a un millor coneixement i domini del substrat biològic de l'activitat mental.

Aquesta complexitat del cervell humà encara resulta més sorprenent per quan al néixer el nostre cervell es molt immadur i està en ple creixement. El desenvolupament està en part programat i condueix a l'establiment de noves connexions nervioses que formen circuits molt precisos dirigits per factors tròfics genèticament determinats. Però una altra part important del desenvolupament cerebral depèn dels estímuls externs, d'un procés d'aprenentatge imprescindible per un desenvolupament morfològic i funcional normal del sistema nerviós. És conegut que la manca d'estímuls externs adequats durant els primers anys de vida dona lloc a greus trastorns sensorials, cognitius i del llenguatge que són irreversibles. En trastorns com l'esquizofrènia o la psicosis maníaco-depressiva, en que el factor genètic és important però no determinant, caldrà buscar altres factors desencadenants relacionats amb el desenvolupament. Per això són tan significatius els descobriments de Kandel sobre els mecanismes de formació de la memòria a curt i llarg termini. Kandel ens ha demostrat que aquests processos impliquen canvis a nivell sinàptic. El coneixement

de les bases moleculars d'aquests processos ens fa pensar que podem arribar a conèixer el substrat cel·lular i bioquímic dels trastorns mentals i ens obre noves perspectives de modificació farmacològica.

Eric Kandel, en el seu discurs de recepció del Premi Nobel, fa referències molt extenses a Santiago Ramón y Cajal, en les que relaciona alguns dels seus propis descobriments amb treballs realitzats per Cajal cent anys abans. Cajal va realitzar una part important de la seva obra a la nostra Universitat de Barcelona, i m'ha semblat molt adient acabar el meu discurs aprofundint en aquestes referències de Kandel.

Poc abans d'ocupar la Càtedra d'Histologia i Anatomia Patològica de la Facultat de Medicina de Barcelona, Cajal havia perfeccionat el mètode d'impregnació argèntica que permetia la visualització de les cèl·lules nervioses i les seves prolongacions amb una qualitat que fins aleshores ningú no havia aconseguit. La frondositat de les expansions i ramificacions cel·lulars era tan exuberant que dificultava l'observació i Cajal molt aviat va decidir utilitzar una aproximació reduccionista fent estudis en embrions i animals joves. Cajal no va ésser tan sols un històleg amb una capacitat excepcional d'observació. Tenia una visió dinàmica i buscava sempre relacionar les estructures amb la seva possible funció. L'observació de les neurones en etapes inicials del seu desenvolupament i el seguiment del creixement de les seves prolongacions li va permetre treure un seguit de conclusions que varen establir les bases de l'estudi del sistema nerviós central durant tot el segle següent.

Abans de Cajal l'observació d'un conjunt aparentment desorganitzat i dens de cossos cel·lulars i filaments havia portat a l'acceptació general de que les cèl·lules del sistema nerviós central estaven connectades entre elles sense solució de continuïtat formant una enorme xarxa difusa. Era la teoria reticularista, en front de la que Cajal va proposar que entre les neurones s'establien relacions de contigüitat però no de continuïtat, defensant amb proves i arguments que la neurona era la unitat estructural i funcional del sistema nerviós. Com ell mateix deia en el seu discurs d'acceptació del Premi Nobel de l'any 1906, el complicat sistema de ramificacions pericel·lulars és incompreensible amb una hipòtesis de continuïtat. La seva concepció es va conèixer aviat com la teoria de la neurona, i és el principi bàsic modern de l'organització estructural i funcional del sistema nerviós.

Però la visió de Cajal no es va limitar a la teoria de la neurona. La disposició dels circuits neuronals en òrgans sensorials com la retina o el bulb olfatori li va fer intuir que l'impuls nerviós es propaga en direcció de les dendrites cap al cos neuronal i d'aquest envers l'axó. Ho va anomenar teoria de la polarització dinàmica i ha sigut plenament confirmat pels estudis electrofisiològics.

També va observar que les connexions entre diferents neurones es formen seguin uns patrons invariables i predeterminats, fenomen que va anomenar connectivitat específica. I quan va ésser convidat a donar la prestigiosa conferència Croonian a la Royal Society de Londres, l'any 1894, basant-se en les seves observacions sobre el desenvolupament del sistema nerviós, va ésser el primer en proposar que la memòria s'emmagatzema mitjançant la formació de noves sinapsis, el mecanisme que avui coneixem com plasticitat sinàptica.

Kandel, en els seus estudis inicials sobre els circuits neuronals del gangli implicat en el reflex de retracció de les brànquies de l'*Aplysia* va veure que les connexions entre neurones sensitives, interneurones i neurones motores seguien un esquema invariable que es repetia en totes les preparacions. Kandel ens recorda que Cajal havia descobert aquesta característica del sistema nerviós, i que l'havia anomenat connectivitat específica. I a l'estudiar la sensibilització per estimulació repetida Kandel va veure en una sèrie d'experiments que el nombre de connexions sinàptiques fetes per un axó passava de 1.200 a 2.600, i que quan s'extingeix la sensibilització, i la resposta reflexa es normalitza, el nombre de sinapsis torna a la xifra inicial. Kandel també ens recorda aquí que aquesta observació és una demostració de la plasticitat sinàptica, postulada per Cajal quasi cent anys abans en la Croonian Lecture (67), i de la que els treballs posteriors de Kandel en demostrarien la base molecular.

Kandel no ha sigut ni el primer ni l'únic Premi Nobel que ha relacionat una part de la seva obra amb els treballs de Cajal. Recordem que Sherrington, amic de Cajal i Premi Nobel l'any 1932 pels seus estudis sobre la integració neuronal dels reflexes espinals, va dir que els seus estudis inicialment varen estar inspirats pels dibuixos de Cajal sobre la citoarquitectura de la medulla espinal en els que unes fletxes indicaven la direcció que Cajal havia deduït que seguien els impulsos nerviosos.

En els estudis de desenvolupament neuronal Cajal va quedar meravellat al veure com els axons anaven creixent i avançant, fent moltes vegades recorreguts enormes en comparació al volum del cos neuronal, i superaven tota classe d'obstacles, fins arribar a connectar amb la seva diana específica. Cajal va dir que semblava que l'axó olorés l'objectiu de la seva migració, i va postular que la seva marxa devia estar guiada per un tropisme químic. Doncs bé, Rita Levi-Montalcini va rebre el Premi Nobel de l'any 1986 pel seu descobriment d'un factor de creixement neuronal que no sols estimula la formació d'expansions neuronals sinó que també orienta el seu creixement. Recordem de passada que Levi-Montalcini va ésser nomenada membre d'honor de la nostra Reial Acadèmia l'any 2005.

Wiesel, Premi Nobel de l'any 1981 pels seus estudis sobre els mecanismes de processament dels senyals que per les vies òptiques arriben al còrtex cerebral, va afirmar que els seus estudis no haurien estat possibles sense el treball previ de Cajal sobre la citoarquitectura de la retina i les seves projeccions fins el còrtex. Aquests són només alguns dels molts exemples que podríem trobar per fer patent com la neurociència moderna segueix avançant dins del marc que Cajal va bastir.

Entre 1887 i 1892 Santiago Ramón y Cajal fou Catedràtic de la Facultat de Medicina de Barcelona, i en aquell temps la Facultat estava ubicada en l'edifici en que ara ens trobem. Aquí va viure la seva etapa científicament més productiva doncs l'any 1888 va ésser, segons les seves pròpies paraules, el seu any de fortuna i culminació, en que va descobrir les bases de la teoria de la neurona, i la seva obra a l'any següent va ésser reconeguda internacionalment. Les parets d'aquest amfiteatre, aleshores molt utilitzat per classes magistrals, deuen haver vibrat moltes vegades per la seva veu, i devia haver passat també moltes hores en el laboratori de que disposava a les golfes d'aquest mateix edifici. Cajal fou un científic únic i genial que ha estat lligat a la nostra ciutat i a la nostra Universitat, i per això m'ha semblat just acabar el meu discurs fent-me ressò del reconeixement que a l'any 2000 Eric Kandel va fer a Estocolm de la seva obra.

Molt agraït per la seva atenció.



## Bibliografia

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000
2. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein kurzes Lehrbuch für Studierende und Aertze. 1893; Leipzig: Abel
3. Fischer E, von Mering J. Über eineneue Klasse von Schlafmitteln. Therapie der Gegenwart 1903; 44:97-101
4. Sakel M. Schizophreniebehandlung mittels Insulin-Hypoglykämie sowie hypoglykämischer Shocks. Wiener Medizinische Wochenschrift 1934; 84:1211-1213
5. Bernardo M, Arrufat F, Pintor L, Catarineu S, Buisán E, Ballús C. Patronos de uso de la terapéutica electroconvulsiva en Barcelona. Medicina Clínica 1996; 106:201-204
6. Swayze VW. Frontal leukotomy and related psychosurgical procedures in the era before antipsychotics (1935-1954): a historical overview. Am J Psychiat 1995; 152: 505-515
7. Halpern BN. Les antihistaminiques de synthèse: essai de chimiothérapie des états allergiques. Arch Int Pharmacodyn Théor 1942; 68:399-408
8. Delay J, Deniker P. Trente-huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. Le Congrès de Al et Neurol de Langue Fr 1952; Compte rendu du Congrès. Masson et Cie, Paris
9. Kline NS. Use of Rawolfia Serpentina Benth in neuropsychiatric conditions. Ann NY Acad Sci 1954; 59:107-132
10. Kuhn R. The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). Am J Psychiatr 1958; 115: 450-464
11. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Medical J Australia 1949; 2: 349-352
12. Schou M, Juel-Nielsen N, Strömngren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. J Neurol Neurosurg Psychiat 1954; 17:250-260
13. Randall LO. Pharmacology of chordiazepoxide. Dis nerv Syst 1961; 22: 7-15
14. Shannon JA. The National Institutes of Health: some critical years, 1955-1957. Science 1987; 237:865-868
15. Shannon JA, Earle DP, Brodie BB, Taggart JV, Berliner RW. The pharmacological basis for the rational use of Atabrine in the treatment of malaria. J Pharmacol Exp Therap 1944; 81:307-330
16. Brodie BB. Physicochemical and biochemical aspects of pharmacology. JAMA 1967; 202: 600-609
17. Brodie BB, Axelrod J, Coope JR, Gaudette L, La Du BN, Mitoma C, Udenfriend S. Detoxication of drugs and other foreign compounds by liver microsomes. Science 1955; 121: 603-604
18. Pletscher A, Shore PA, Brodie BB. Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action. Science 1955; 122: 374-375
19. Costa E, Boullin DJ, Hammer W, Vogel W, Brodie BB. Interactions of drugs with adrenergic neurons. Pharmacol Rev 1966; 18:577-597

20. Spector S, Shore PA, Brodie BB. Biochemical and pharmacological effects of the monoamine oxidase inhibitors. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 1960; 128: 15-21
21. Forn J, Maling HM, Gessa GL. Homovanillic and 5-hydroxyindoleacetic acids in cerebrospinal fluid after probenecid: measurement of brain monoaminooxidase activity «in vivo». *Proc Soc Exper Biol Med* 1970; 133: 1310-1313
22. Sutherland EW, Rall TW. The relation of adenosine-3',5'-phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones. *Pharmacol Rev* 1960; 12:265-299
23. Krishna G, Weiss B, Brodie BB. A simple, sensitive method for the assay of adenylyl cyclase. *J Pharmacol Exp Therap* 1968; 163: 379-385
24. Forn J, Krishna G. Effects of norepinephrine, histamine and other drugs on cyclic 3',5'-AMP formation in brain slices of various animal species. *Pharmacology* 1971; 5: 193-204
25. Gessa GL, Krishna G, Forn J, Tagliamonte A, Brodie BB. Behavioral and vegetative effects produced by dibutyl-cyclic-AMP injected into different areas of the brain. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, Raven Press, New York, 1970; 3: 371-380
26. Forn J, Tagliamonte A, Tagliamonte P, Gessa GL. Stimulation by dibutyl-cyclic AMP of serotonin synthesis and tryptophan transport in brain slices. *Nature (New Biology)* 1972; 237: 245-247
27. Forn J, Valdecasas FG. Effects of lithium on brain adenylyl cyclase activity. *Biochem Pharmacology* 1971; 20: 2773-2779
28. Forn J. Lithium and cyclic AMP. In «Lithium Research and Therapy» Johnson FN editor. Academic Press, London 1975; 485-497
29. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Amer J Psychiatry* 1965; 122: 509-522
30. Mármol F, Carbonell ML, Cuffi ML, Forn J. Demonstration of inhibition of cyclic AMP accumulation in brain by very low concentrations of lithium in the presence of alfa-adrenergic blockade. *Europ J Pharmacology. Molecular Pharmacology Section*. 1992; 226: 93-96
31. Carlsson A, Hillarp NA. Release of adrenaline from the adrenal medulla of rabbits produced by reserpine. *Kungl Fysiogr Sällsk I Lund Förhandl* 1956; 26:8
32. Carlsson A, Lindquist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 1957; 180: 1200
33. Brodie BB, Finger KF, Orlans FB, Quinn GP, Sulser F. Evidence that tranquilizing action of reserpine is associated with change in brain serotonin and not in brain norepinephrine. *J Pharmacol Exp Therap* 1960; 129: 250-256
34. Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 1959; 11: 490-493
35. Dahlström A, Carlsson A. Making visible the invisible. *Discoveries in Pharmacology*. Parnham MJ, Bruinvels J eds. Elsevier 1986; 3:97-128
36. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. *New Eng J Med* 1967; 276: 374-379
37. Carlsson A, Lindquist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol (Kbh)* 1963; 20: 140-144

38. Carlsson A, Fuxe K, Ungerstedt U. The effect of imipramine on central 5-hydroxytryptamine neurons. *J Pharm Pharmacol* 1968; 20:150-151
39. Greengard P. Possible role for cyclic nucleotides and phosphorylated membrane proteins in postsynaptic actions of neurotransmitters. *Nature* 1976; 260:101-108
40. Keibadian JW, Petzold G, Greengard P. Dopamine sensitive adenylate cyclase in the caudate nucleus of the rat brain and its similarity to the «dopamine receptor». *Proc Nat Acad Sci USA* 1972; 69: 2145-2149
41. Forn J, Krueger BK, Greengard P. Adenosine 3',5'-monophosphate content in rat caudate nucleus: demonstration of dopaminergic and adrenergic receptors. *Science* 1974; 186: 1118-1120
42. Krueger BK, Forn J, Walters JR, Roth RH, Greengard P. Stimulation by dopamine of adenosine 3',5'-monophosphate formation in rat caudate nucleus: effect of lesions of the nigro-neostriatal pathway. *Mol Pharmacology* 1976; 12: 639-648
43. Keibadian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979; 277: 93-96
44. Miyamoto, E, Kuo JF, Greengard P. Adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase from brain. *Science* 1969; 165: 63-65
45. Johnson EM, Maeno H, Greengard P. Phosphorylation of endogenous protein of rat brain by cyclic adenosine 3',5' monophosphate-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 1971; 246: 7731-7739
46. Forn J, Greengard P. Depolarizing agents and cyclic nucleotides regulate the phosphorylation of specific neuronal proteins in rat cerebral cortex slices. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1978; 75: 5195-5199
47. Llinás R, Mc Guinness TL, Leonard CS, Sugimori M, Greengard P. Intraterminal injection of Synapsin I or calcium/calmodulin protein kinase II alters neurotransmitter release at the squid giant axon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 3035-3039
48. Valtorta F, Benfenati F, Greengard P. Structure and function of the synapsins. *J Biol Chem* 1992; 267: 7195-7198
49. Chin LS, Li L, Ferreira A, Kosik KS, Greengard P. Impairment of axonal development and of synaptogenesis in hippocampal neurons of synapsin I-deficient mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 1995; 92: 9230-9234
50. Walaas SI, Greengard P. Protein phosphorylation and neuronal function. *Pharmacol Reviews* 1991; 43:299-349
51. Castellucci VF, Kandel ER, Schwartz JH, Wilson FD, Nairn AC, Greengard P. Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase simulates facilitation of transmitter release underlying behavioural sensitization in *Aplysia*. *Proc Nat Acad Sci USA* 1980; 77: 7492-7496
52. Castellucci VF, Nairn A, Greengard P, Schwartz JH, Kandel ER. Inhibitor of adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase blocks presynaptic facilitation in *Aplysia*. *J Neurosci* 1982; 2:1673-1681
53. Walaas SI, Aswad DW, Greengard P. Adopamine- and cyclic AMP-regulated phosphoprotein enriched in dopamine-innervated brain regions. *Nature* 1983; 301: 69-71
54. Hemmings HC Jr, Greengard P, Tung HYL, Cohen P. DARP-32, a dopamine-regulated neuronal phosphoprotein, is a potent inhibitor of protein phosphatase-1. *Nature* 1984; 310: 503-505

55. Greengard P, Allen PB, Nairn AC. Beyond the dopamine receptor: the DARP-32/protein phosphatase-1 cascade. *Neuron* 1999; 23: 435-447
56. Greengard P. The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science* 2001; 294:1024-1030
57. Svenningsson P, Nishi A, Fisone A, Gitault JA, Nairn AC, Greengard P. DARP-32: An integrator of neurotransmission. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44:269-296
58. Fienberg AA, Greengard P. The DARP-32 knockout mouse. *Brain Res Reviews* 2000; 31:313-319
59. Pinsker H, Kupfermann I, Castellucci V, Kandel ER. Habituation and deshabituation of the gill withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 1970; 167:1740-1742
60. Pinsker HM, Hening WA, Carew TJ, Kandel ER. Long-term sensitization of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 1973; 167:1039-1042
61. Hawkins RD, Castellucci VF, Kandel ER. Interneurons involved in mediation and modulation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. I. Identifications and characterization. *J Neurophysiol* 1981; 45:304-314
62. Kandel ER, Schwartz JH. Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. *Science* 1982; 218: 433-443
63. Brunelli M, Castellucci V, Kandel ER. Synaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*: Possible role of serotonin and cyclic AMP. *Science* 1976; 194:1178-1181
64. Schacher S, Castellucci VF, Kandel ER. cAMP evokes long-term facilitation in *Aplysia* sensory neurons that requires new protein synthesis. *Science* 1988; 240:1667-1669
65. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 2001; 294:1030-1038
66. Barco A, Bailey CH, Kandel ER. Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory. *J of Neurochemistry* 2006; 97: 1520-1533
67. Ramón y Cajal S. The Croonian Lecture: La Fine Structure des Centres Nerveux. *Proc. Royal Soc London B* 1894; 56:444-467

55. Greengard P, Allen PB, Nairn AC. Beyond the dopamine receptor: the DARP-32/protein phosphatase-1 cascade. *Neuron* 1999; 23: 435-447
56. Greengard P. The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science* 2001; 294:1024-1030
57. Svenningsson P, Nishi A, Fisone A, Gitault JA, Nairn AC, Greengard P. DARP-32: An integrator of neurotransmission. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44:269-296
58. Fienberg AA, Greengard P. The DARP-32 knockout mouse. *Brain Res Reviews* 2000; 31:313-319
59. Pinsker H, Kupfermann I, Castellucci V, Kandel ER. Habituation and deshabituation of the gill withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 1970; 167:1740-1742
60. Pinsker HM, Hening WA, Carew TJ, Kandel ER. Long-term sensitization of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 1973; 167:1039-1042
61. Hawkins RD, Castellucci VF, Kandel ER. Interneurons involved in mediation and modulation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. I. Identifications and characterization. *J Neurophysiol* 1981; 45:304-314
62. Kandel ER, Schwartz JH. Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. *Science* 1982; 218: 433-443
63. Brunelli M, Castellucci V, Kandel ER. Synaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*: Possible role of serotonin and cyclic AMP. *Science* 1976; 194:1178-1181
64. Schacher S, Castellucci VF, Kandel ER. cAMP evokes long-term facilitation in *Aplysia* sensory neurons that requires new protein synthesis. *Science* 1988; 240:1667-1669
65. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 2001; 294:1030-1038
66. Barco A, Bailey CH, Kandel ER. Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory. *J of Neurochemistry* 2006; 97: 1520-1533
67. Ramón y Cajal S. The Croonian Lecture: La Fine Structure des Centres Nerveux. *Proc. Royal Soc London B* 1894; 56:444-467



Excel·lentíssim Sr. President,  
Molt Il·lustres senyores i senyors Acadèmics,  
Benvolgut Prof. Xavier Forn i Dalmau,  
Senyores i senyors,

En iniciar aquestes paraules vull manifestar la satisfacció personal i l'honor que vaig sentir en ser proposat per fer aquest Discurs de resposta per a l' Acadèmic Electe Professor Xavier Forn i Dalmau, a la vegada que, perquè no dir-ho, la invitació em produïa una certa ansietat per la responsabilitat i per les previsibles dificultats que podia comportar, presentar i resumir, en un Acte com aquest, la tasca investigadora i docent d'una persona tan significativa en el camp de la Farmacologia, tenint cura de deixar clars i definits els seus interessos i el nivell de les seves investigacions en l'àmbit de la Farmacologia, així com les seves contribucions, transferides del laboratori a la clínica, aplicades a diverses àrees de la Medicina, endinsant-se sovint i cabdalment en el coneixement de les complexes bases i mecanismes bioquímics del SNC i de les seves relacions amb el comportament normal i patològic de l' home, amb els processos etiopatogènics del seu emmalaltir i amb les seves implicacions terapèutiques.

No endebades escrigué Francis Bacon (1602), en el seu conegut *Novum Organum*, que «tota la veritable i fructífera filosofia natural té una doble escala o un doble camí, ascendent i descendent pujant dels experiments a la invenció de les causes i baixant des de les causes a la invenció de nous experiments», camí sovint seguit i resseguit , com anirem veient, pel Professor Xavier Forn al llarg de les seves tasques d'investigador.

I donat que he esmentat l'obra de Bacon, un dels pensadors més compromesos en la seva època amb l' objectivitat, recordarem el símil que va establir entre les actituds dels homes per un costat i, per l'altre, els comportaments de les formigues, les aranyes i les abelles: «els homes d'experiment, -digué Bacon- s'assemblen a les formigues que recullen i utilitzen després els materials, però són les abelles les que...prenen els materials de les flors del jardí...i

els transformen i digereixen...fins a convertir-los en substància pròpia», procés que sovint ha realitzat i ha aconseguit el Professor Forn en l'àmbit del coneixement científic i de la recerca. Heus aquí, doncs, una abella (que no ens picarà), de la qual tan sols llegint el seu Currículum universitari ja podem entreveure fins a quin límit les seves recerques han contribuït a posar en evidència nous i significatius mecanismes neuroquímics i neurofisiològics del nostre comportament.

Deixem, però, de moment aquests comentaris inicials per centrar-nos, encara que sigui a vol d'ocell i de manera abreujada, en certs aspectes personals, ensems que en alguns determinants i resultats de les seves activitats i de les seves línies d'investigació.

El Professor Xavier Forn i Dalmau nasqué a Barcelona, en quina Universitat es llicencià en Medicina i també en Ciències Químiques, preveient que la Farmacologia Experimental «anava cada vegada més cap a la Bioquímica i la Biologia molecular», acabant ambdues llicenciatures amb els qualificatius d'Excel·lent. Prèviament, fou alumne intern de la Càtedra de Farmacologia de la Facultat de Medicina i l'any 1966 es doctorà en Medicina, amb una Tesi que va merèixer el Cum Laude i el Premi Extraordinari.

Després d'una estada a la Facultat de Medicina de Paris, el trobem novament com a Professor de classes pràctiques a la Càtedra de Farmacologia de la UB, com a becari del CSIC i, en el transcurs d'uns pocs anys arribant, successivament, a Prof. Ajudant, Prof. Agregat i, finalment des de 1983, a Catedràtic de Farmacologia de la nostra Universitat. En aquells anys se'l nomenà, també, Director d'investigació del Centre de Recerca del Grup Uriach que presideix l'il·lustre Membre d'aquesta Acadèmia doctor Joan Uriach i Marsal.

Aquestes breus referències són ja una mostra de la capacitat de treball i la vàlua personal i científica del Professor Xavier Forn, quins interessos en el camp de l'experimentació el porten a col·laborar primerament entre 1968 i 1970 com a *Postdoctoral Fellow* en els National Institutes of Health de Estats Units, i després entre 1973 i 1978 com a *Research Associate* en el Departament de Farmacologia de la Facultat de Medicina de la Yale University d'aquell país. Òbviamment, al llarg del seu periple, entrà en relació amb per-



sonalitats tan senyeres de la Farmacologia com foren, a casa nostra, el Prof. F. García Valdecasas, Il·lustre Membre que fou d'aquesta Acadèmia i, als Estats Units, amb els Profs. Bernard B. Brodie i Paul Greengard pioners, com és sabut, en l'estudi de les bases bioquímiques del sistema nerviós i, en certa manera, en les orientacions i desenvolupament de la Psiquiatria Biològica.

I, donat que venim fent referència a les seves investigacions, crec mereixen ser esmentades pel seu interès, entre moltes altres, les que demostraren l'acció de diversos neurotransmissors cerebrals sobre l'adenilil ciclase, així com aquelles sobre la regulació neurohormonal de la síntesi de l'AMP cíclic, la seva distribució regional en el cervell i la seva participació en la síntesi de la serotonina. Dit neurotransmissor és sabut que juga un fonamental paper en la patogènesi de les síndromes d'ansietat i de depressió, entre altres funcions.

No menys interessants han estat els seus estudis, iniciats als National Institutes of Health i continuats posteriorment amb el seu mestre, l'esmentat Prof. García Valdecasas, en els quals es demostrà, per primera vegada, que el liti – un dels principals fàrmacs emprats avui dia com estabilitzador del estat d'ànim - inhibeix, a concentracions terapèutiques, l'estimulació de l'adenilil ciclase per l'adrenalina, aportacions que pensem han estat, tal volta, poc conegudes i aprofitades pels psiquiatres clínics que tan sovint manegem el liti en el tractament dels Trastorns bipolars. Una altra investigació, que mereix ser comentada, fou la seva aportació – treballant al Laboratori de Farmacologia de la Facultat de Medicina de Yale amb el Prof. Greengard- que contribuï a demostrar la regulació dels nivells d'AMP cíclic per receptors dopaminèrgics i adrenèrgics en el nucli caudat i, posteriorment, la seva contribució al desenvolupament d'un mètode que, per primera vegada, permeté demostrar en el teixit neuronal la regulació de l'estat de fosforilització d'una proteïna neuronal específica, que el Prof. Greengard estudià posteriorment a fons i anomenà *sinapsina*.

Fruit de les esmentades investigacions, entre d'altres que, com ja hem anticipat no citem per raons de brevetat, han estat les més de 130 publicacions científiques, signades pel Professor Forn, al llarg dels anys, en les més prestigioses revistes de la seva especialitat. Si, a tot el que fins aquí hem exposat, hi afegim la seva activa participació en les activitats de les principals Societats Científiques, així com en Congressos- com el Nacional de Farmacologia que

se celebrà a Barcelona l'any 1997, sota la seva Presidència-, en simposis, reunions, cursos, etc. se'ns fa palesa l'extensa tasca científica, docent i investigadora del nostre recipiendari. Cal avaluar també, que una de les seves característiques han estat la continuïtat i una certa polarització de les seves línies i dels seus interessos de treball- cosa que ha redundat, sens dubte, en una més profunda especialització en l'estudi de les bases bioquímiques del SNC, línies de recerca que ens han apropat i ens apropen a un millor coneixement de certes patologies psiquiàtriques i neurològiques i que, a la vegada, han contribuït al desenvolupament de certes àrees de l'actual Psicofarmacologia.

Després d'aquesta breu referència a les investigacions del Professor Xavier Forn, dels seus interessos farmacològics i fins i tot, en molts casos, de la importància i significació que han tingut en diversos camps de la investigació i de la clínica, em sembla adient dedicar unes línies –tirant l'aigua al meu molí de la Psiquiatria (especialitat que en certs moments li havia despertat al Professor Forn una certa inquietud vocacional !)- a l'impacte i significació de molts dels seus estudis experimentals en els plantejaments teòrics i, fins i tot, en aspectes clínics de la meua especialitat.

Per començar recordarem que el concepte de Psiquiatria es pot considerar des de distints angles i des de diferents nivells del coneixement -clínic, fenomenològic, biològic, social, antropològic, assistencial, etc., etc.- complexa panoràmica que no ens ha de sorprendre si tenim en compte la naturalesa i les funcions de l'ésser humà. Hem de fer esment, també, a les dificultats que ha comportat i comporta encara la investigació del SNC sense menysprear, per altra banda, el fet històric d'haver transcorregut relativament pocs anys- poc més d'un segle- des de l'inici d'aquesta especialitat per aconseguir un nivell de coneixements científics més ampli de l'home i, no cal dir, de les seves conductes i trastorns psicopatològics. Cal acceptar, doncs, que estem parlant, per un costat, d'una especialitat jove, i per l'altre, d'una especialitat de complexa naturalesa i sovint dificultós estudi.

En aquest sentit la Psiquiatria, quin objectiu pròxim és l'ésser humà i quina finalitat està en l'estudi, diagnòstic i tractament de les seves anomalies i alteracions psíquiques, conductuals i psicossomàtiques és una especialitat que, per les característiques somàtiques i psíquiques de la persona, així com pels determinants patogenètics tan diversos que l'influencien, esdevé en l'ampli

camp de la Medicina peculiar i bicèfala, en el sentit que ha de comptar, per una banda, amb principis i plantejaments de les Ciències Naturals - en tant que s'ha de referir al cos, de manera especial al seu sistema nerviós- i per l'altra, quan ens centrem en les seves patologies psíquiques i en les conductes psicopatològiques, se'ns fa precís plantejar-les i comprendre-les atenent múltiples i possibles factors i determinants, molts dels quals pertanyen al món de les anomenades Ciències Humanes o, clàssicament, Ciències de l'Esperit.

En certa manera, aquest dualisme estructural té les seves vinculacions, s'inicià i s'establí amb la coneguda i tantes vegades repetida distinció cartesiana entre cos i esperit (*res extensa* i *res cogitans*). Aquesta distinció, en alguns trams del desenvolupament del pensament psiquiàtric (i tal volta del filosòfic) fou útil i fecunda –recordem, per exemple, com algunes escoles de Medicina Psicosomàtica ens conduïren i familiaritzaren, fa ja uns decennis, en la comprensió dels mecanismes psicogenètics, si bé sota uns esquemes lineals i deterministes un xic simplistes. Però, per altra banda, dit dualisme ens allunyà de la comprensió antropològica, unitària i verdaderament psicosomàtica de les malalties en general i fins i tot, en alguns aspectes, dels trastorns psiquiàtrics en particular, en establir una certa línia divisòria i d'oposició entre soma i psique, apartant-nos del pensament, vigent cada cop més avui dia, segons el qual en l'home, com ha expressat X. Zubiri, «tot allò psíquic és somàtic i tot allò somàtic és psíquic».

Aquestes consideracions ens porten, a la vegada, a repensar aquí els conceptes *explicar* i *comprendre*, magistralment definits en el nostre camp per Karl Jaspers, psiquiatra i filòsof, en la seva *Psicopatología general* (1913) i objecte d'estudi per altres pensadors i filòsofs anteriors i posteriors (Leibniz, Dilthey, Popper, Hempel, entre molts d'altres), conceptes debatuts i discutits amb certa freqüència, encara en l'actualitat, però dels quals ens seguim plantejant, majorment a mesura que han anat progressant els coneixements científics, quins són veritablement i fins a on arriben els límits que els diferencien.

El fet és que mantenim i que emprem els conceptes d'*explicació* com a mètode més propi de les Ciències de la Naturalesa, dirigides especialment a l'estudi de les *causes* dels fenòmens, a trobar el seu *perquè* i capaces de fer-nos a mà, tot sovint, la possibilitat de pronosticar la seva aparició, i el concepte de *comprensió* com a mètode més propi de les Ciències Humanes i de l'Espe-

rit, que es dirigeixen vers l'estudi del *sentit* i que responen més aviat al *com* dels fenòmens estudiats. Paral·lelament, en el camp de la Psiquiatria, seguim trobant, entre les distintes escoles i línies d'estudi, per un costat les que es mantenen, quan no les que s'aferren, a les orientacions biologistes (explicatives) de les símptomes psicopatològiques i, per altre, les que se centren, a voltes, també, de manera una mica excloent, en els determinants predominantment psicològics, socials, culturals- quan no, en alguns moments, polítics i econòmics entre d'altres de l'emmalaltir (orientacions comprensives), sense menyscar d'aquelles escoles clíniques que han procurat valorar degudament ambdues vessants, adoptant postures integradores i holístiques que han esdevingut pensem, els fonaments i continguts de l'actual Patologia Psicosomàtica i d'una Psiquiatria més pròpiament antropològica.

Sota aquestes perspectives resulta evident que si és cert que les importants aportacions experimentals que el Professor Xavier Forn ens ha exposat pertanyen al món de les Ciències Naturals i, per extensió, enriqueixen i en bona part s'inclouen entre els coneixements bàsics i entre els principis de l'orientació, actualment dominant, de la Psiquiatria Biològica, no dubtem ni un moment en subratllar que, gràcies a les mateixes, podem comptar i comença a ser una realitat l'establiment d'un nucli estructural pròpiament científic de la nostra especialitat, de forma que si ens en allunyéssim ens allunyaríem, també, de l'home malalt en la seva totalitat.

Amb evidents analogies amb allò que venim dient, cal considerar com tantes vegades s'ha mantingut, que els conceptes i els mètodes *comprensiu* i *explicatiu* no s'exclouen, sinó que poden i deuen complementar-se i que la postura desitjable està en acceptar que, molt especialment, els fenòmens psicopatològics, sense excloure sovint altres patologies, s'han de considerar i d'interpretar no «entre», sinó «dins» i «sota» les dues perspectives citades.

Això significa, per una banda, que l'estudi i el coneixement científic de les bases i dels mecanismes cerebrals de la conducta, així com, per altra banda el procés clínic -predominantment subjectiu- que seguim al fer la valoració i la interpretació de les símptomes que els pacients ens comuniquen, de llur sofriment i de les seves repercussions en la persona, en altres paraules: del seu *sentit* i de la seva *significació* personal, no tan sols no s'exclouen sinó que necessàriament es complementen. En aquesta mateixa línia de pensament

integrador havia dit Claude Bernard (1865) que «el mètode experimental, en sí, no és altra cosa que un *raonament* pel qual sotmetem periòdicament les nostres idees a l'experiència dels *fets*» i, amb diferents termes però amb certes analogies, havia escrit Dilthey :«expliquemos la naturaleza pero comprendamos la mente», cita que hem recollit a les pàgines del Professor D. Barcia Salorio el qual la interpreta en el sentit que «el hombre como tal sólo puede ser comprendido», per acabar afirmant aquest autor: «expliquemos la naturaleza pero comprendamos al hombre».

I, no volem acabar aquestes línies, de néta significació integradora i antropològica, sense referir-nos a les valuoses aportacions, en aquesta direcció, del neuròleg i Membre Il·lustre d'aquesta Acadèmia Prof. Lluís Barraquer i Bordas, el qual en repetides ocasions ha professat els seus sabers i criteris en torn de les concepcions «unicistes», en termes d' un pensament proper al zubirià al qual ja n' hem fet breu referència.

Òbviament, es fa palès amb tals consideracions entorn de l'estructura de l' ésser humà i de la significació «personal» del seu emmalaltir, que dintre d'aquestes línies de pensament hem de partir i prendre en consideració les aportacions bàsiques de les ciències «biològiques», -siguin provinents de la neuroquímica, com les que ens ha exposat el Professor Forn o bé, d'altres camps experimentals i científics- degudament relacionades però, amb els determinants personals i biogràfics del pacient. Ara bé; cal reconèixer tanmateix, que no sempre és fàcil arribar a la síntesi conceptual idònia d'aquestes perspectives, però és evident que s'imposa des de la nostra posició de clínics, els quals una vegada «explicada» la presència, l'origen i el valor d'unes símptomes o d'una síndrome, hem de procurar «comprendre», fins allà on sigui assequible, la *significació* que poden tenir pel pacient i pel seu esdevenir biogràfic. Cal insistir en que tan sols la consideració integrada dels coneixements biològics amb els sabers psicològics i humanistes permetrà sovint, apropar-nos a un diagnòstic satisfactori i a una fonamentada terapèutica dels trastorns dels nostres pacients.

Afegirem a allò dit, deixant de banda els arguments exposats en favor dels plantejaments holístic i integral en la patologia i, de forma especial, en la psicopatologia, que altres raonaments, propiciats pel propi concepte i per l'anàlisi de la psicopatologia i de la seva *fiabilitat*, ens porten a considerar les

que podríem dir-ne les seves limitacions, cosa que adquireix un major relleu des de la definició que en dóna G.E. Berrios, actual Professor d'Història de la Psiquiatria a la Universitat de Cambridge, segons la qual la psicopatologia «es la lengua y es el lenguaje de la Psiquiatría».

Des de tals consideracions hem de reconèixer la relativa *fiabilitat* d'aquest llenguatge, la qual cosa és evident, per exemple, en la forma com es modifica en les successives edicions la Classificació DSM de les malalties mentals, classificació establerta per l' *American Psychiatric Association*, i es fa també palès en la manera com canvien, en les seves pàgines, els conceptes i els termes definidors d'algunes entitats clíniques, en funció de diversos factors, entre els quals poden citar-se les variacions semàntiques del propi llenguatge psicopatològic.

En front d'allò dit, hem de reconèixer la continuïtat i la fiabilitat, en termes generals, de moltes de les aportacions i dades que provenen dels camps experimentals, sense negar que també aquestes pateixen canvis, a tenor de nous coneixements o de noves i successives modificacions tècniques, entre altres factors. Cal, doncs, considerar amb prudència, sobretot, les esmentades característiques de *sentit* i de *significació* sota les que interpretar els signes i símptomes que els pacients exposen i cal saber-les relligar amb les dades que ens aporten les investigacions que provenen del món de les ciències i de la recerca biològica.

Seguint aquesta mateixa perspectiva escriu Héctor Pelegrina: «al sufrimiento humano contribuyen *todas* las dimensiones de la vida humana, desde alteraciones de las estructuras biológico-moleculares hasta los conflictos espirituales y religiosos. No es bueno subestimar cualquiera de los niveles, ni absolutizar reductivamente alguno de ellos... La enfermedad de la persona, no del órgano, es siempre una perturbación de la libertad comportamental. Y esto es así porque la vida de la persona- que claro está, tiene su fundamento en lo físico, en lo químico y en lo fisiológico- la vida personal, es una estructura de comportamiento, de interrelación con el entorno, donde y con el cuál la persona intenta realizar sus propias intenciones y realizarse a sí mismo».

Per acabar: és sabut i evident que estem en un moment prometedor del progrés científic i del coneixement de l' ésser humà, de tal manera que si sabem

valorar degudament, com a clínics, les aportacions i coneixements de les investigacions neuroquímiques, neurofisiològiques, moleculars – juntament amb moltes altres del món científic- relligant-les i incloent-les en una concepció *antropològica integral* de l'home i de les seves malalties, donarem dia a dia nous passos endavant vers els nostres objectius sanitaris i vers un major benestar dels nostres pacients.

Arribant aquí, considerant els valors personals i la brillant trajectòria científica, amb les seves aportacions a la Farmacologia experimental, al coneixement de les bases biològiques del SNC , així com a la psicofarmacologia i a la clínica en general, sols em falta demanar-vos, Sr. President d'aquesta Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, que us digneu lliurar al Professor Xavier Forn i Dalmau la medalla i el Diploma que l'acreditaran com a Membre Numerari de la nostra Corporació.

Gràcies per la seva atenció.

## **Bibliografia**

- Barcia D. *Psiquiatria y humanismo*, Quaderna Editorial – Interlibro, Fundación Universitaria San Antonio, Murcia, 2003.
- Barraquer Bordas, Ll. *El sistema nervioso como un todo. La persona y su enfermedad*, Editorial Paidós, Fundació Vidal i Barraquer, Barcelona, 1995.
- Bernard, Claude. *Introducció a l'estudi de la Medicina Experimental. 2 vols.* (Trad. J. Pi-Sunyer i Bayo), Edit. Arnau de Vilanova, Barcelona, 1930
- Berrios, German E. *Psicopatología: pasado, presente y futuro. Informaciones Psiquiátricas* 2007;189(3):223-237.
- Ferrater Mora, J. *Diccionario de Filosofía. 2 vols.* Editorial Sudamericana, Buenos Aires, 1965.
- Pelegriña, Héctor. *Fundamentos antropológicos de la Psicopatología*. Edic. Polifemo, Madrid, 2006.

