

# ¿Qué debemos los neurólogos a los Premios Nobel?

J. M. Trejo-Gabriel-Galán

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España.

## RESUMEN

**Introducción.** Se ha querido averiguar qué aspectos de la práctica diaria de la neurología han cambiado gracias a los descubrimientos de los Premios Nobel de Fisiología o Medicina.

**Métodos.** Revisión de los premiados con el Nobel que realizaron descubrimientos sobre el sistema nervioso central y periférico, desde su inicio hasta hoy. Se ha elegido el de mayor importancia para las neurociencias de cada década.

**Resultados.** Se han seleccionado los 17 premios nobeles cuyos trabajos han tenido mayor repercusión en las neurociencias, casi siempre con más de un premiado. En cada Premio Nobel se ha descrito brevemente el descubrimiento y su repercusión clínica.

**Conclusiones.** La mayor parte de los descubrimientos ha versado sobre la transmisión de la información en el sistema nervioso, se han apoyado en descubrimientos de premios nobeles anteriores y ha cambiado la manera en la que se practica hoy día la neurología clínica.

## PALABRAS CLAVE

Historia de la neurología, historia de las neurociencias, neurociencias, Premio Nobel, transmisión sináptica

## Introducción

Alfred Nobel creó premios en cinco disciplinas que se conceden cada año a los descubrimientos “que más hayan beneficiado a la humanidad”<sup>1</sup> y, a lo largo de sus 120 años de historia, han sido concedidos 609 veces y a 975 personas y organizaciones. Dentro de la disciplina “fisiología o medicina”, una parte importante ha correspondido a trabajos que han avanzado las neurociencias. Además de por altruismo, Alfred Nobel tuvo problemas de salud suficientes como para pensar que la medicina necesitaba avanzar. Entre sus padecimientos neurológicos sufrió cefaleas, episodios depresivos y un ictus que le dejó secuelas motoras.

## Métodos

Revisión de todos los Premios Nobel de Fisiología o Medicina y selección de los que más repercusión han tenido en la práctica clínica de la neurología. Se ha utilizado el material que hace público la fundación Nobel<sup>2</sup>, artículos de revisión sobre los premios Nobel en neurociencias<sup>3-5</sup>, y búsqueda en PubMed y Google Scholar utilizando el nombre de los premiados y los Premios de cada año. Se ha limitado la selección a uno por década, excepto cuando la importancia de los descubrimientos obligaba a reseñar dos. De cada premiado se han registrado en la bibliografía las principales publicaciones que les hicieron merecedores del Premio Nobel.

**Tabla 1.** Año, investigadores y descubrimientos en neurociencias premiados con el Nobel.

Año	Premiados	Descubrimiento
1906	C. Golgi, S. Ramón y Cajal	Microestructura del sistema nervioso
1914	R. Bárány	Aparato vestibular
1929	C. Eijkman, F.G. Hopkins	Vitaminas antineuríticas
1932	C.S. Sherrington, E.D. Adrian	Funciones de las neuronas
1936	H.H. Dale, O. Loewi	Transmisión de impulsos nerviosos
1944	J. Erlanger, H.S. Gasser	Funciones de diferentes fibras nerviosas
1949	W.R. Hess, E. Moniz	Funciones viscerales del mesencéfalo, leucotomía frontal
1954	J.F. Enders, T.H. Weller, F.C. Robbins	Cultivo del virus de la poliomielitis
1963	J.C. Eccles, A.L. Hodgkin, A.F. Huxley	Mecanismos iónicos de la membrana neuronal
1970	B. Katz, U. von Euler, J. Axelrod	Transmisores en terminaciones nerviosas
1979	A.M. Cormack, G.N. Hounsfield	Tomografía axial computarizada
1981	R.W. Sperry, D.H. Hubel, T.N. Wiesel	Especialización de los hemisferios cerebrales
1991	E. Neher, B. Sakmann	Canales iónicos celulares
1997	S.B. Prusiner	Priones
2000	A. Carlsson, P. Greengard, E.R. Kandel	Transducción de señales en el sistema nervioso
2003	P.C. Lauterbur, P. Mansfield	Imagen por resonancia magnética
2004	L.B. Buck, R. Axel	Los receptores y la organización del sistema olfatorio
2014	J. O'Keefe, M.B. Moser, E.I. Moser	Sistema posicional cerebral
2017	J.C. Hall, M. Rosbash, M.W. Young	Control molecular del ritmo circadiano
2021	D. Julius, A. Patapoutian	Receptores de temperatura y dolor

## Resultados

Los siguientes premios nobeles han aportado conocimientos esenciales a las neurociencias (Tabla 1).

1906 – Camillo Golgi, Santiago Ramón y Cajal: estructura del sistema nervioso

Golgi vivió y trabajó toda su vida en Pavía (Italia) y en el pabellón de incurables del hospital de Abbiategrasso convirtió la cocina en laboratorio. Fue quien vio por primera vez neuronas individuales, pues antes eran indistinguibles al teñirse todo el tejido cerebral a la vez. Aparecieron teñidas de negro por la *reazione nera* que descubrió, y que consistía en endurecer el tejido nervioso con bicromato potásico e impregnarlo a continuación con sales de plata<sup>6</sup>. Lleva su nombre el aparato de Golgi<sup>7</sup> (órgano intracelular que fue considerado un artefacto hasta su redescubrimiento 50 años más tarde por el microscopio electrónico), el órgano tendinoso de Golgi<sup>8</sup>, que mide

la tensión muscular, y en la capa granular del cerebelo las células de Golgi tipo I (neuronas de proyección con axón largo) y tipo II (interneuronas locales cuyo axón no sale de la sustancia gris). Golgi siguió defendiendo hasta en su conferencia al recibir el Premio Nobel que lo que veía era una red. Fueron otros, y destacando entre ellos Santiago Ramón y Cajal (figura 1), los que interpretaron correctamente aquellas imágenes, en las que no había una red sino células individuales, lo que dio paso a la doctrina neuronal en la que se basan los descubrimientos de las décadas siguientes.

Cajal había acompañado a su padre médico en sesiones de disección anatómica y, tras licenciarse en medicina, fue enviado a Cuba, en cuya guerra contrajo la malaria. Volvió a Valencia y fue contratado como profesor de anatomía, y allí el neurólogo Luis Simarro le enseñó preparaciones para microscopio de neuronas teñidas con el método de Golgi, que Cajal mejoró y utilizó intensivamente<sup>9</sup>. Dibujó miles de láminas de la estructura



Figura 1. Santiago Ramón y Cajal (CC BY-SA 2.0).

del sistema nervioso, especialmente en embriones de animales, donde las neuronas, menos numerosas y no mielinizadas, se individualizaban mejor<sup>10</sup>. Describió el cono de crecimiento del axón y las espinas dendríticas (que creyó artefactos). Cajal no solo se interesó por la estructura de las neuronas sino que propuso la dirección en la que conducen sus impulsos:

El soma y las dendritas poseen conducción axípeta, es decir transmiten las ondas nerviosas hacia el axon. Inversamente el axon o cilindro-eje goza de conducción somatófuga ó dendrífuga, propagando los impulsos recibidos por el soma ó por las dendritas, hacia las arborizaciones terminales nerviosas<sup>11(p.198-199)</sup>.

Dio su nombre al núcleo intersticial del mesencéfalo, próximo al fascículo longitudinal, y a los cuerpos de Cajal que se ven en las neuronas y en células de metabolismo activo. A pesar de no interpretar igual lo que veían en sus microscopios, Golgi y Cajal fueron los primeros que

compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina, en una tensa ceremonia.

1914 – Robert Bárány: aparato vestibular

Este médico austriaco, que trabajó en el Hospital General de Viena, dedicó casi todas sus investigaciones al oído, más concretamente al aparato vestibular, donde describió en detalle e interpretó el efecto de la irrigación calórica<sup>12,13</sup>. Cuando lo hacía con agua fría, la endolinfa del conducto semicircular aumentaba de densidad y se desplazaba hacia abajo provocando vértigo y nistagmo con fase rápida hacia el oído contrario, y lo opuesto sucedía al irrigar con agua caliente. Cuando le concedieron el Premio Nobel era prisionero del ejército ruso pues se había alistado como cirujano del ejército austriaco durante la Gran Guerra. Describió el vértigo posicional benigno y lo atribuyó al desprendimiento de otolitos<sup>14</sup>, y dio su nombre a la maniobra de los dedos alineados que se desvían hacia el vestíbulo enfermo hipoactivo. También se llama maniobra

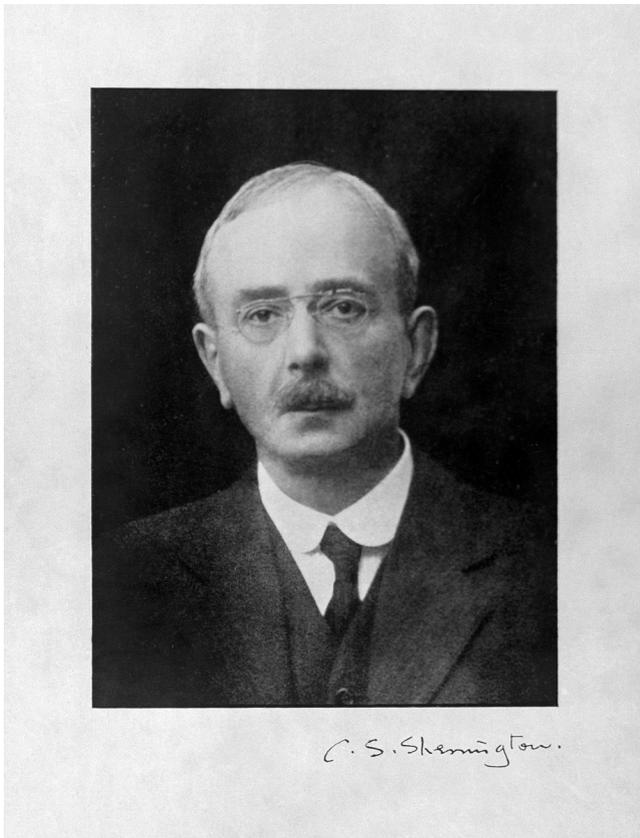


Figura 2. Charles S. Sherrington (© Wellcome Collection Gallery. CC BY-4.0).

de Nylen-Bárány (o de Dix-Hallpike) a la provocación del vértigo posicional que utilizamos en la práctica clínica para, observando el nistagmo, averiguar si la causa del vértigo es periférica o central.

1929 – Christiaan Eijkman, Frederick G. Hopkins: vitaminas antineuríticas

El beriberi seco es una neuropatía carencial por déficit de tiamina (vitamina B<sub>1</sub>). Sus manifestaciones ya se conocían hacia el año 1300 a. C. en China, y, como llegaba en olas, se pensaba que tenía causa infecciosa. El médico militar holandés Eijkman descubrió en Java que las gallinas que se alimentaban solo con arroz sin cáscara sufrían una parálisis similar a la del beriberi humano, y que revertía al darles el arroz con cáscara<sup>15</sup>. Trabajos posteriores en su laboratorio aislaron en el arroz con cáscara la tiamina<sup>16</sup>.

El inglés Hopkins trabajó en Cambridge, donde encontró que si alimentaba a ratones solo con las proteínas, grasas e hidratos de carbono de la leche purificados, dejaban de

crecer, pero volvían a hacerlo al añadir muy pequeñas cantidades de leche entera. Estas sustancias que son necesarias en muy pequeña cantidad se llamaron vitaminas. Hopkins también descubrió el triptófano, aminoácido esencial que debe ser ingerido, al no sintetizarlo nuestro organismo<sup>17</sup>, y la reacción de oxidación-reducción del glutatión<sup>18</sup>. En los años siguientes se encontró la causa de otros déficits vitamínicos como el raquitismo (déficit de vitamina D) y la pelagra (déficit de niacina).

1932 – Charles S. Sherrington, Edgar D. Adrian: funciones de las neuronas

El arco reflejo espinal que exploramos los neurólogos percutiendo el tendón patelar y otros fue estudiado en miles de gatos por el fisiólogo inglés Sherrington, que remó para Cambridge de estudiante pero luego fue profesor de Oxford (figura 2). Así averiguó que los reflejos de estiramiento muscular son el resultado de activar el músculo agonista e inhibir simultáneamente el antagonista del movimiento<sup>19</sup>. Acuñó los términos “sinapsis” y “propriocepción”<sup>20,21</sup> cuando descubrió que en el arco reflejo espinal participan nervios sensitivos que proceden del músculo. Gracias a él los neurólogos conocemos los dermatomas, que el haz piramidal es la conexión motora entre el cerebro y la médula espinal y la rigidez de descerebración que se producía en los gatos a los que separaba el encéfalo de la médula espinal para estudiar los reflejos espinales sin influencia cerebral.

En su laboratorio de Cambridge, Adrian comprobó la propiocepción que había descrito Sherrington, encontrando descargas en nervios al mover la pata de la rana<sup>22</sup>. También aisló un único axón que inervaba el diafragma de la rana y, estimulando a diferentes intensidades, encontró que los potenciales tenían siempre el mismo voltaje y conducían a la misma velocidad. Dedujo que las fibras nerviosas deben de tener una respuesta de todo o nada, y solo si la señal eléctrica que recibe alcanza un umbral, la fibra nerviosa transmitirá el impulso<sup>23</sup>. Propuso que las neuronas codifican las sensaciones en frecuencia de descarga por lo que cuando percibimos que una sensación es más intensa no es porque la neurona sensitiva haya descargado con mayor voltaje, sino con mayor frecuencia<sup>24</sup>.

1936 – Henry H. Dale, Otto Loewi: transmisión de impulsos nerviosos

En las primeras décadas del siglo XX la comunidad científica estaba dividida entre los que, como Eccles

(futuro premio nobel por otros descubrimientos), pensaban que la transmisión del impulso de una neurona a otra neurona o al músculo es solo eléctrica y los que, como el inglés Dale, pensaban que hay además una mediación química. Dale lo defendía porque, trabajando en el Instituto Wellcome de Londres, había descubierto que la muscarina y la nicotina tenían el mismo efecto que estimular nervios del sistema parasimpático<sup>25,26</sup>, y que el efecto de la primera era bloqueado por la atropina.

Sin embargo, el experimento definitivo lo realizó el alemán Otto Loewi, que acabó trabajando en la universidad de Nueva York tras huir de la Alemania nazi. Se conocía que cuando se estimulaban las fibras del nervio vago conectadas a un corazón aislado de rana se amortiguaba la fuerza y la frecuencia de los latidos. Loewi descubrió que en ese experimento se liberaba un líquido que, aplicado a un segundo corazón de rana con los nervios seccionados, también enlentecía su latido como cuando se estimulaba el vago íntegro<sup>27</sup>. Así estableció que las neuronas se comunican no por medios eléctricos sino por sustancias químicas. La sustancia química del experimento era la acetilcolina; Dale continuó estudiándola en tejidos diferentes al corazón y encontraría que es liberada por terminales nerviosas<sup>28</sup>, y averiguó su función y que tras su liberación en la sinapsis es destruida por otra sustancia química (la acetilcolinesterasa). Estos hallazgos permitieron que D. Bovet sintetizara sustancias antagonistas de la acetilcolina, como los curarizantes, que se usan en anestesia, o de receptores del sistema simpático en los vasos, como algunos antihipertensivos. Por ello Bovet recibió el Premio Nobel en 1957.

1944 – Joseph Erlanger, Henry S. Gasser: funciones de diferentes fibras nerviosas

El norteamericano Erlanger comenzó estudiando la neurofisiología del corazón<sup>29</sup>, pero más adelante él y su discípulo Gasser (no confundir con el anatomista austriaco del siglo XVIII que descubrió el ganglio del V par craneal) orientaron su atención al sistema nervioso. Trabajando en la universidad de Wisconsin, modificaron el osciloscopio que había inventado K.F. Braun (Premio Nobel de Física de 1909), y registraron la corriente eléctrica que recorre diferentes axones del sistema nervioso periférico que habían estimulado eléctricamente<sup>30</sup>, algo parecido a lo que se hace hoy en los estudios clínicos de neurografía. Así descubrieron las fibras nerviosas mielínicas de grueso diámetro de las motoneuronas y de las sensibilidades táctil y propioceptiva, y las amielínicas y finas que conducen

el dolor y la temperatura, así como las que conectan el sistema nervioso autónomo<sup>31,32</sup>.

1949 – Walter R. Hess, António C.A.F. Egas Moniz: organización del mesencéfalo y leucotomía frontal

El suizo Hess dejó la oftalmología para pasar al departamento de fisiología de la Universidad de Zúrich, donde se interesó por el control que ejerce el sistema nervioso central sobre algunas funciones del organismo. Introduciendo un electrodo en varios puntos del diencefalo, mesencéfalo o bulbo raquídeo de un gato conseguía que se durmiera o se volviera agresivo, orinara, cambiara su presión arterial o su frecuencia respiratoria<sup>33,34</sup>.

Egas Moniz comprobó que mediante una leucotomía frontal bilateral disminuían manifestaciones emocionales disruptivas de esquizofrénicos, depresivos u obsesivos<sup>35</sup> y que los dolores intratables, aunque no dejaban de percibirse, dejaban de importarle al paciente. Este Premio ha sido controvertido pues en las décadas de 1930 y 1940, en las que había pocas alternativas terapéuticas, se practicaron muchas leucotomías en enfermos psiquiátricos, para descubrir más adelante las secuelas neuropsicológicas que quedaban. En la década de 1950, el descubrimiento de la clorpromacina y otros psicofármacos eficaces hizo que esta técnica cayera en desuso. Moniz también hizo la primera arteriografía cerebral<sup>36</sup>.

1954 – John F. Enders, Thomas H. Weller, Frederick C. Robbins: cultivo del virus de la poliomielitis

En 1954 el público se extrañó de que el Premio Nobel relacionado con la poliomielitis no fuera para quienes desarrollaron las vacunas (J. Salk y A. Sabin), sino para quienes habían conseguido cultivar el virus en células<sup>37</sup>. Para ello tuvieron que descubrir primero cómo cultivar las propias células, para que en ellas se reprodujera el virus de la polio y otros, como ya se había conseguido con las bacterias. Gracias a ello se elaboraron las vacunas de la polio y otras enfermedades, y se pudieron diagnosticar mejor las infecciones por virus.

1963 – John C. Eccles, Alan L. Hodgkin, Andrew F. Huxley: mecanismos iónicos de la membrana neuronal

A.L. Hodgkin y su estudiante A.F. Huxley midieron la despolarización y repolarización en el axón del calamar, que es mil veces más grueso que los axones humanos<sup>38</sup>. Propusieron que la despolarización se debe a una entrada

de sodio y la repolarización a una salida de potasio a través de la membrana<sup>39,40</sup>.

Como vimos anteriormente, Eccles defendía que la transmisión entre neuronas era solo eléctrica. Más tarde conoció al filósofo Karl Popper, que proponía que las hipótesis científicas deben soportar los intentos de falsabilidad: encontrar un solo cisne negro es suficiente para descartar la hipótesis de que todos los cisnes son blancos, aunque se hayan encontrado millones de cisnes blancos. Cuando Eccles introdujo electrodos en la sinapsis y registró potenciales postsinápticos a veces excitatorios y otras inhibitorios<sup>41</sup> comprendió que había encontrado el cisne negro que hacía incompatible una transmisión eléctrica. Explicó además cómo a través de la sinapsis una neurona puede excitar o inhibir a otra postsináptica, dependiendo del balance de sinapsis excitatorias e inhibitorias que reciba la última<sup>42</sup>. Aceptando su error... ganó el Premio Nobel. Posteriormente describió con detalle la organización funcional del cerebelo<sup>43</sup>.

1970 – Bernard Katz, Ulf von Euler, Julius Axelrod: transmisores en terminaciones nerviosas

Recibieron el Premio Nobel por sus trabajos sobre el almacenamiento, liberación e inactivación de los neurotransmisores.

Katz trabajó con la acetilcolina<sup>44</sup> y descubrió cómo se libera tanto en las terminales sinápticas entre dos neuronas como en la unión neuromuscular, donde su liberación en “cuantos” por vaciamiento de vesículas produce minipotenciales de placa motora<sup>45</sup>.

Von Euler, hijo del Premio Nobel de Química de 1929 y antiguo alumno de Eccles, descubrió que el sistema simpático utiliza como neurotransmisor la noradrenalina<sup>46,47</sup>, y observó niveles bajos de noradrenalina en pacientes con hipotensión postural y su aumento en controles al pasar de decúbito a supino. También descubrió la sustancia P<sup>48</sup>, trabajando en el laboratorio de Dale, y las prostaglandinas, a las que dio ese nombre al encontrarlas en el líquido seminal y que fueron motivo del Premio Nobel de 1982.

Axelrod tuvo unos comienzos opuestos al aristocrático von Euler: era hijo de un fabricante de cestas, estudió con becas y no fue aceptado por ninguna facultad de medicina, por lo que se empleó como técnico de laboratorio. En los Institutos Nacionales de la Salud en Bethesda descubrió las enzimas catecol O-metiltransferasa (COMT)<sup>49</sup>, cuya

inhibición se utilizaría más tarde en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Aunque parte de la noradrenalina es destruida por la COMT en el espacio sináptico, inyectando noradrenalina radioactiva encontró que la mayoría es recaptada por los terminales presinápticos y que la cocaína y anfetaminas impedían esta recaptación<sup>50</sup>. Estos hallazgos nos han ayudado a entender el funcionamiento del sistema nervioso autónomo, de la unión neuromuscular, de drogas como la cocaína y las anfetaminas y de antidepresivos con diferente mecanismo de acción<sup>51</sup> (inhibidores de la MAO e inhibidores de la recaptación de serotonina). Axelrod también trabajó con el paracetamol y la melatonina.

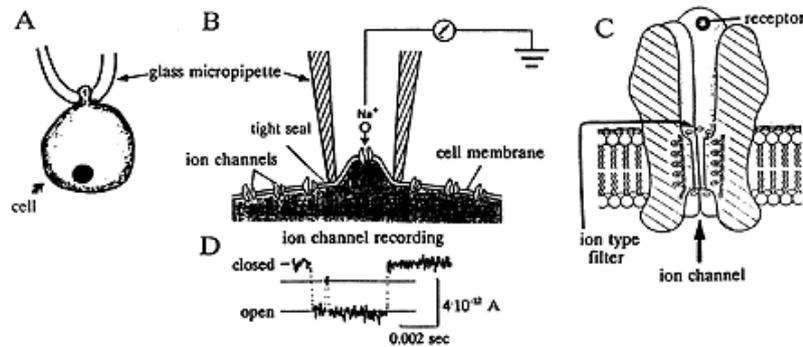
1979 – Allan M. Cormack, Godfrey N. Hounsfield: tomografía axial computarizada

Aunque W.C. Röntgen había recibido el primer Premio Nobel de Física por el descubrimiento de los rayos X y, con ello, el desarrollo de las radiografías simples, hubieron de pasar 60 años para el siguiente gran avance de la radiología. Cormack hizo los cálculos matemáticos que permiten obtener, a partir de una serie de rayos X paralelos que atraviesan una sección de un órgano y que se cruzan con otros en ángulo recto, la cantidad de absorción de radiación por el tejido de cada punto de intersección<sup>52</sup>, lo que más tarde se mostraría como una escala de grises.

Varios años más tarde y sin conocer la publicación de Cormack, Hounsfield realizó de nuevo los cálculos y fabricó el primer aparato de tomografía axial computarizada<sup>53</sup>, por lo que la escala de grises que se utiliza se mide en unidades Hounsfield. La primera aplicación de la nueva técnica fue el diagnóstico de enfermedades neurológicas, inaugurando una nueva era y jubilando la neumoencefalografía y la ecoencefalografía.

1981 – Roger W. Sperry, David H. Hubel, Torsten N. Wiesel: especialización y conexiones de los hemisferios cerebrales

El norteamericano Sperry estudió en el Instituto Tecnológico de California a pacientes a los que se les había practicado una callosotomía por epilepsia refractaria<sup>54</sup> y encontró funciones cerebrales diferentes en el hemisferio izquierdo (pensamiento abstracto, relaciones simbólicas y análisis lógico, relaciones temporales, cálculo) y en el derecho (pensamiento concreto, relaciones espaciales y comprensión de relaciones complejas, interpretación de



**Figura 3.** Flujo a través de canales iónicos individuales utilizando la técnica de *patch clamp* de Neher y Sakmann. A) La micropipeta de vidrio se pone en contacto con la célula. B) A mayor aumento, se muestran los canales iónicos y la punta de la pipeta, cuyo interior está conectado a un amplificador de voltaje. C) Un canal en mayor aumento, con su receptor hacia el exterior de la célula y su filtro de iones. D) Cambio de corriente detectado por el amplificador cuando se abre el canal y pasa un ion a través (Copyright: The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Ilustrado por: Annika Röhl).

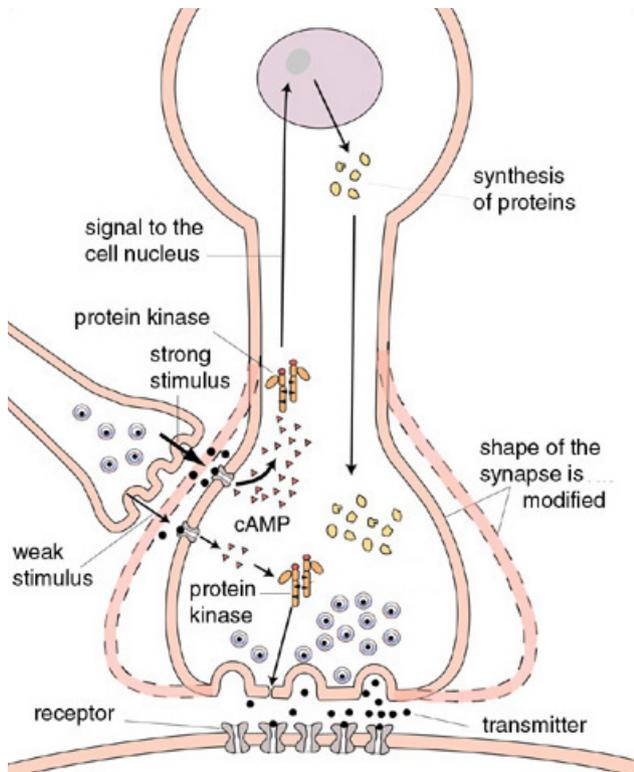
la música, entonación de la voz y de sonidos distintos al lenguaje verbal). Pero Sperry también hizo experimentos cortando el nervio óptico de peces y anfibios y comprobando que, cuando regeneraban en ausencia de luz, hacían las mismas conexiones tectales que habían tenido previamente<sup>55</sup>. Así, descartó la opinión prevalente en su tiempo de que durante el desarrollo las neuronas hacían sus conexiones solo en función de su actividad, dependiente de las experiencias y aprendizaje del organismo. Confirmó en cambio lo que Ramón y Cajal había predicho: las conexiones de las neuronas están en gran parte predeterminadas genéticamente y siguen señales químicas por las que una neurona reconoce a otra con la que va a hacer sinapsis. Pero las experiencias también eran necesarias para que se desarrollaran bien las conexiones, pues gatos y chimpancés recién nacidos criados en la oscuridad y expuestos tardíamente a la luz tenían defectos visuales permanentes.

Hubel y Wiesel mostraron con sus experimentos que ambos, genes y experiencias, son determinantes, pues aunque en el sistema nervioso inmaduro las conexiones sinápticas visuales siguen patrones muy específicos<sup>56</sup>, los estímulos en estos periodos pueden modificar algunas conexiones. Mostraron también que la imagen recogida por la retina, cuando llega a la corteza occipital hace sinapsis sucesivas en neuronas dispuestas en columnas<sup>57</sup>, y que cada neurona incorpora a la imagen percibida finalmente un elemento específico que es siempre el mismo (contraste, movimiento...). La distribución

preferentemente columnar de las conexiones también la había propuesto Sperry en áreas motoras al comprobar que los cortes verticales en la corteza, que por tanto respetaban las columnas, no interferían con la función.

1991 – Erwin Neher, Bert Sakmann: canales iónicos en las células

Desde los trabajos de Hodgkin y Huxley en el axón gigante del calamar se sabía que, cuando se despolariza, entra en el mismo sodio y sale potasio. Pero los alemanes Neher y Sakmann fueron los primeros que demostraron, en el Instituto Max Planck, que hay canales específicos para cada ion. Lo hicieron utilizando la técnica de *patch clamp*<sup>58</sup>: una micropipeta de cristal de una milésima de milímetro que, contactando con una célula, aísla en su luz un solo canal iónico y, actuando como electrodo, es capaz de registrar el cambio de potencial correspondiente a la entrada de un solo ion en la célula<sup>59</sup> (figura 3). Los canales iónicos son la base para la transmisión del potencial de acción neuronal y su caracterización ha permitido encontrar fármacos para cuando dichos canales funcionan mal (por ejemplo, canales de sodio en la epilepsia, de calcio en el síndrome de Lambert-Eaton y de potasio en la ataxia episódica tipo 1, entre muchas otras enfermedades neurológicas y sistémicas). También fueron capaces de medir la unión de una sola vesícula (por ejemplo, de neurotransmisor) a la membrana para su vertido al espacio extracelular<sup>60</sup>. Estos estudios fueron complementados por los de R. MacKinnon y P. Agre, que recibieron en 2003 el Premio



**Figura 4.** Cambios moleculares en la sinapsis de la babosa marina *Aplysia*. Un estímulo débil (flecha fina en la parte inferior izquierda de la figura) produce “memoria a corto plazo”, fosforilando proteínas de los canales iónicos, lo que lleva a que se libere más neurotransmisor. La “memoria a largo plazo” se produce cuando el estímulo aversivo es más fuerte (flecha gruesa) y, aumentando el segundo mensajero (AMPC), activa las proteínas quinasa, que fosforilarán proteínas, las cuales entrarán en el núcleo y harán que ordene la síntesis de nuevas proteínas. De esta manera puede cambiar la forma de la sinapsis y mantenerse los cambios de liberación de neurotransmisores (Copyright: The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Ilustrado por: Annika Röhl).

Nobel de Química por sus trabajos sobre la estructura y función de los canales iónicos y sobre los canales de agua, respectivamente.

1997 – Stanley B. Prusiner: priones

Desde el Premio Nobel de 1976<sup>61</sup> sabíamos que el kuru puede transmitirse por extractos de cerebro, como también la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y el *scrapie* (encefalopatía espongiiforme en ovejas), pero no se conocía el agente infeccioso. Cuando el norteamericano Prusiner descubrió, en la Universidad de San Francisco, que se trataba de una proteína, no le creyeron, y todavía

surgieron más dudas al encontrar que el gen que la codifica existe también en personas sanas<sup>62</sup>. Estas contradicciones se resolvieron cuando se descubrió que, aunque todos tenemos la proteína priónica inocua (PrPc), solo cuando esta se pliega de una forma que la hace insoluble (PrPsc) se acumula formando partículas dañinas; estas son contagiosas, al inducir un plegamiento anormal en las proteínas priónicas inocuas<sup>63</sup>. Los ratones knockout a los que se les suprimía el gen no podían ser infectados. Desde entonces, los neurólogos diagnosticamos varias enfermedades priónicas y conocemos los medios de desinfección específicos, diferentes de los que se utilizan para los agentes infecciosos convencionales.

2000 – Arvid Carlsson, Paul Greengard, Eric R. Kandel: transducción de señales en el sistema nervioso

Las acciones de la acetilcolina y noradrenalina eran conocidas, pero no la de la dopamina, hasta que el sueco Carlsson, trabajando en la Universidad de Gotemburgo observó que este neurotransmisor abunda en los ganglios basales y participa en el control de los movimientos<sup>64</sup>. Pronto se descubrió que la producción de dopamina está disminuida en la enfermedad del Parkinson, y que las lesiones que disminuyen la dopamina lo hacen porque dañan la vía nigroestriada<sup>65</sup>. Esto tuvo como consecuencia la síntesis de L-dopa para el tratamiento la enfermedad de Parkinson. Carlsson además averiguó que los neurolépticos funcionan bloqueando los receptores de dopamina<sup>66</sup>.

El norteamericano Greengard, trabajando en la Universidad de Yale descubrió que el receptor activado por la dopamina aumenta el AMPc intracelular y así se fosforilan proteínas que abren canales iónicos en la membrana postsináptica e inducen la transmisión del impulso neuronal<sup>67</sup>, lo que ha permitido conocer el mecanismo de acción de algunas medicinas en las neuronas<sup>68</sup>.

El norteamericano Kandel estudió en la Universidad de Columbia el reflejo de protección branquial de la babosa marina *Aplysia* y su recuerdo. Descubrió los cambios sinápticos que subyacen a la memoria a corto plazo de estímulos suaves (fosforilación sináptica) y a largo plazo de estímulos intensos (síntesis proteica)<sup>69</sup> (figura 4). Así sabemos que la base de la memoria son cambios en la función sináptica<sup>70</sup>. Su libro sobre fisiología del sistema nervioso es básico para la formación neurológica<sup>71</sup>.

2003 – Paul C. Lauterbur, Peter Mansfield: imagen por resonancia magnética

Se conocía desde el Premio Nobel de Física de 1952 que los núcleos atómicos en un campo magnético fuerte giran con una frecuencia que depende de la fuerza del campo magnético y que su energía puede incrementarse si absorben ondas de radio con la misma frecuencia (resonancia). Cuando los núcleos atómicos vuelven a su nivel de energía anterior, se emiten ondas de radio. El norteamericano Lauterbur descubrió en la Universidad de Stony Brook que, aplicando gradientes en el campo magnético, se podía analizar las características de las ondas de radio emitidas y determinar el origen de la emisión<sup>72</sup>. Así se crea una imagen bidimensional que permite explorar estructuras profundas y esto ha hecho mucho más preciso el diagnóstico anatómico en neurología.

El inglés Peter Mansfield trabajó en la Universidad de Nottingham, donde analizó matemáticamente las señales, posibilitando que se trasladaran a una imagen útil para el diagnóstico<sup>73</sup>.

2004 – Linda B. Buck, Richard Axel: los receptores y la organización del sistema olfatorio

Estos dos premiados norteamericanos trabajaron en la Universidad de Columbia. Encontraron que cada célula del epitelio olfatorio tiene un solo receptor al olor (que se activa con diferente intensidad por varios olores) que es codificado por un gen (tenemos mil diferentes, el 3% de nuestro genoma)<sup>74,75</sup>, y que los receptores mandan sus axones al mismo tipo de glomérulo en el bulbo olfatorio, el cual contacta con un tipo específico de célula mitral, que por tanto mantiene la especificidad del receptor. La célula mitral envía proyecciones a varias zonas del área olfatoria<sup>76</sup>, donde se combinan en patrones que corresponden a los 10 000 olores que podemos identificar. También descubrieron por separado los receptores para las feromonas<sup>77</sup> y el funcionamiento de las papilas gustativas. Estos tres tipos de receptores están acoplados a una proteína G intracelular.

2014 – John O’Keefe, May-Britt Moser, Edvard I. Moser: sistema posicional cerebral

O’Keefe es un psicólogo norteamericano que ha trabajado siempre en el University College de Londres, donde ha descubierto que en el hipocampo hay células “de lugar” que se activan cuando estamos en un sitio del espacio<sup>78,79</sup>. El matrimonio Moser trabajó en su laboratorio y, tras

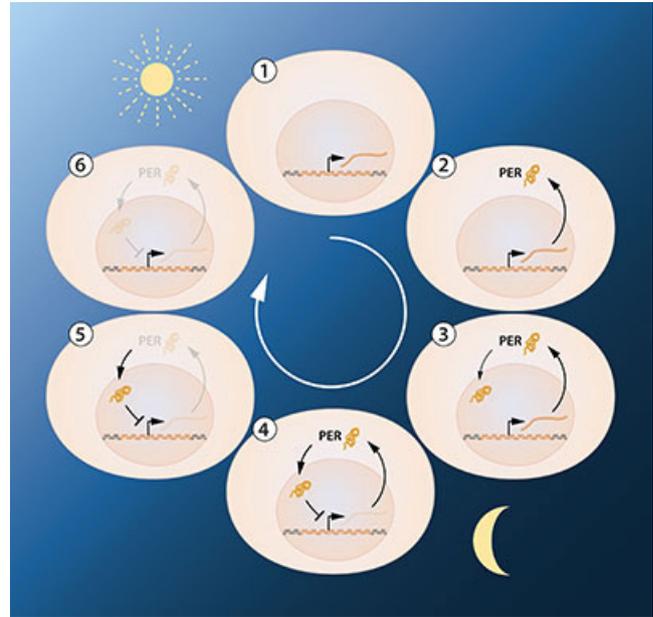
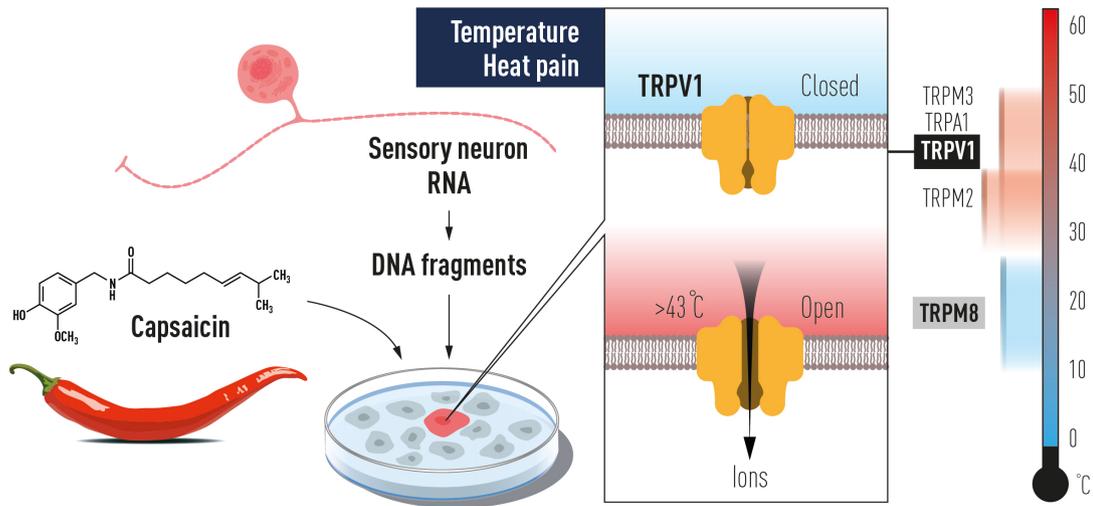


Figura 5. Regulación mediante retroalimentación del gen “período” (PER), que oscila durante las 24 horas. Cuando está activado se sintetiza su ARNm, que pasa al citoplasma para sintetizar la proteína PER (dibujos 1 y 2). La proteína PER se va acumulando en el núcleo hasta bloquear el gen “período”, y así su producción (dibujos 3-6), en una retroalimentación inhibitoria que es la base del ritmo circadiano (Copyright: The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Ilustrado por: Mattias Karlén).

volver a su Noruega natal, descubrió que además hay otras células relacionadas en una estructura vecina del hipocampo: la corteza entorrinal. Las llamaron “células de rejilla”<sup>80-82</sup>, que actúan como coordenadas y, conjuntamente con las células de lugar, funcionan como un GPS para ubicar un lugar respecto a otros, orientarnos y memorizar recorridos. Estas células también existen en humanos y nos ayudan a entender los problemas de orientación y memoria espacial cuando hay un daño en el hipocampo, como sucede en la enfermedad de Alzheimer.

2017 – Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash, Michael W. Young: control molecular del ritmo circadiano

Los norteamericanos —Hall trabajando en la Universidad de Maine, Rosbach en la Universidad Brandeis y Young en la Rockefeller— han explicado cómo plantas y animales adaptamos nuestro reloj biológico al giro de la tierra durante las 24 horas. Lo hacemos mediante un gen que codifica la proteína PER, que se acumula durante la noche y se degrada durante el día, y esas oscilaciones son la base del ritmo circadiano de cada célula del cuerpo (figura 5),



**Figura 6.** David Julius usó capsaicina para identificar TRPV1, un canal iónico activado por el calor que produce dolor, y TRPM8, que detecta temperaturas frías (Copyright: The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Ilustrado por: Mattias Karlén).

no solo del sistema nervioso<sup>83-85</sup>. Se añade al conocimiento previo de la regulación del ritmo circadiano por el núcleo supraquiasmático (que controla la secreción de melatonina por la pineal) cuando recibe luz, exposición lumínica que utilizamos para tratar los trastornos de fase adelantada o retrasada del sueño.

2021 – David Julius, Ardem Patapoutian: receptores de temperatura y dolor

¿Cómo se convierten la temperatura y los estímulos mecánicos en impulsos eléctricos en el sistema nervioso? Es lo que resolvieron el norteamericano Julius trabajando en la Universidad California, cuando encontró los receptores de calor y de frío (TRPV1<sup>86</sup> y TRPM8<sup>87</sup>), y el norteamericano de origen libanés Patapoutian que, trabajando en el Instituto Médico Howard Hughes de California, encontró los receptores de presión (Piezo1 y Piezo2<sup>88</sup>). Los primeros, además de permitirnos percibir la temperatura en la piel, regulan nuestra temperatura interna y median los dolores neuropático y visceral. El receptor de la temperatura es bloqueado por la capsaicina (figura 6), extracto irritante de la guindilla que utilizamos en la práctica clínica para tratar dolores neuropáticos periféricos como la neuralgia postherpética. Los

receptores de presión no solo los utilizamos para el tacto (pues se encuentran en los corpúsculos de Merkel<sup>89</sup>), sino que nos permiten notar cuándo tenemos llena la vejiga y se encuentran en el nervio vago, permitiendo mantener la presión arterial por el barorreflejo que describió el belga C. Heymans, Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1938<sup>90</sup>.

### Discusión

De los 112 Premios Nobel de Fisiología o Medicina (concedidos a 224 científicos), hemos considerado que 35 (31,3%) lo son en el campo de las neurociencias o han tenido una repercusión directa sobre la práctica de la neurología. No hemos incluido los correspondientes a los sentidos de la visión o la audición ni el Premio Nobel de 1927 por el tratamiento de la demencia sifilítica inoculando malaria, bastante equivocado a la luz del conocimiento actual. La mayoría de estos descubrimientos en neurociencias han profundizado en el conocimiento de la transmisión de la información en el sistema nervioso, y existe un hilo conductor entre ellos que ha permitido a los más recientes apoyarse en los anteriores para avanzar el conocimiento. En una época en la que las publicaciones existían pero no eran accesibles

como ahora, muchos premios nobeles estuvieron en contacto y “pasaron el testigo” de sus conocimientos, que otros ampliaron: Sherrington conoció a Cajal en un viaje a España, Eccles fue alumno predilecto de Sherrington, Katz y von Euler fueron discípulos de Dale, y Sakmann de Katz. Inauguraron este camino Golgi y Cajal, autodidactas que mostraron la microestructura del sistema nervioso con las arborizaciones axonales que transmitían la información. Sherrington y Adrian lo continuaron mostrando que las neuronas pueden tener una función diferente, excitatoria o inhibitoria y Erlanger y Gasser descubrieron que también hay fibras nerviosas diferentes según su función motora, sensitiva o autonómica. En 1963, Hodgkin y Huxley fueron premiados por explicar el potencial de acción neuronal por el paso de iones a través de la membrana y en 1991 Neher y Sakmann lo fueron por detallar cómo pasan los iones aislando un único canal iónico. El descubrimiento de las prostaglandinas por von Euler motivó otros estudios que fueron el objeto del Premio de 1982. Prusiner recibió el Premio en 2006 por el descubrimiento de los priones después de que Gajdusek lo hubiera recibido en 1976 por describir la transmisión del kuru. La transmisión de información entre neuronas en la sinapsis ha merecido varios Premios Nobel: Dale y Loewi aclararon que es una comunicación química, Eccles estudió propiedades de la sinapsis, Katz, von Euler y Axelrod aclararon que en la sinapsis, las vesículas liberan “cuantos” de neurotransmisores que luego son recaptados, Neher pudo medir cuándo se libera una sola vesícula y Carlsson, Greengard y Kandel explicaron la transducción de las señales neuronales. Siguiendo el consejo de Descartes en *El discurso del método* de estudiar elementos individuales para comprender procesos complejos, los descubrimientos se han basado en medir unidades aisladas del sistema nervioso. Cajal pudo verlas porque tiñó solo unas pocas neuronas, Erlanger y Gasser registraron axones aislados del sistema nervioso periférico y Adrian del vago, Eccles neuronas únicas en la médula espinal, Hodgkin y Huxley el axón del calamar, Neher y Sakmann un solo canal iónico... Esto lo consiguieron con frecuencia por la introducción de una novedad técnica, bien una tecnología o un modelo experimental nuevo, con frecuencia por otro Premio Nobel. Cajal no habría hecho sus descubrimientos si Golgi no hubiera descubierto previamente la tinción de plata. Los descubrimientos de Sherrington sobre el arco reflejo fueron posibles en el modelo de médula espinal aislada en el gato. Adrian descubrió el tipo de transmisión “todo o nada” de los axones gracias a poder aislar uno

solo. Erlanger y Gasser pudieron medir la conducción de axones modificando el osciloscopio que había construido el Premio Nobel de Física de 1909, Ferdinand Braun. Hodgkin y Huxley hicieron sus descubrimientos en el axón gigante del calamar y Kandel en la babosa marina *Aplysia*. Neher y Sakmann demostraron canales iónicos específicos gracias a la micropipeta.

### Conclusiones

En una gran proporción los trabajos en neurociencias premiados con el Nobel han descubierto mecanismos de transmisión de información entre neuronas, función principal del sistema nervioso. La mayoría se han apoyado en trabajos previamente premiados. Sus descubrimientos han cambiado la forma en la que los neurólogos clínicos hacemos cada día la anamnesis, exploración y pruebas complementarias.

### Conflictos de interés

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

No ha sido enviada para publicación a ninguna otra revista ni presentada en ningún congreso o reunión científica.

### Bibliografía

1. The Nobel Prize [Internet]. Estocolmo: Nobel Prize Outreach; © 2022. Alfred Nobel's will; [consultado 12 nov 2021]. Accesible en: <https://www.nobelprize.org/alfred-nobel/alfred-nobels-will/>
2. The Nobel Prize [Internet]. Estocolmo: Nobel Prize Outreach; © 2022. All Nobel Prizes in Physiology or Medicine; [consultado 12 nov 2021]. Accesible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine>
3. Berlucchi G. Revisiting the 1981 Nobel Prize to Roger Sperry, David Hubel, and Torsten Wiesel on the occasion of the centennial of the Prize to Golgi and Cajal. *J Hist Neurosci*. 2006;15:369-75.
4. Langmoen IA, Apuzzo ML. The brain on itself: Nobel laureates and the history of fundamental nervous system function. *Neurosurgery*. 2007;61:891-907.
5. Sourkes TL. Introduction: neuroscience in the Nobel perspective. *J Hist Neurosci*. 2006;15:306-17.
6. Golgi C. Sulla struttura della sostanza grigia del cervello (comunicazione preventiva). *Gaz Med Ital Lombardia*. 1873;33:244-6.
7. Golgi C. On the structure of nerve cells. *J Microsc*. 1989;155:3-7.

8. Golgi C. Della terminazione dei nervi nei tendini e di Nuovo apparato nervosa terminale musculo-tendineo. Atti della settima riunione straordinaria della Societa Italiana di Scienze Naturali in Varese. Milán: Tipografia di Giuseppe Bernardoni; 1878.
9. Ramón y Cajal S, de Castro y Pascual F. Elementos de técnica micrográfica del sistema nervioso. Madrid: Tipografía Artística; 1933.
10. Ramón y Cajal S. The Croonian Lecture: la fine structure des centres nerveux. Proc R Soc London. 1894;55:444-68.
11. Ramón y Cajal S. Recuerdos de mi vida: historia de mi labor científica. Tomo II. Madrid: Imprenta y Librería de Nicolás Moya; 1917.
12. Bárány R. Physiologie und Pathologie (Funktions-Prüfung) des Bogengang-Apparates beim Menschen. Klinische Studien. Leipzig: Franz Deuticke; 1907.
13. Bárány R. Untersuchungen über den vom Vestibularapparat des Ohres reflektorisch ausgelösten rhythmischen Nystagmus und seine Begleiterscheinungen: ein Beitrag zur Physiologie und Pathologie des Bogengangapparates. Monatsschr Ohrenheilkd. 1907;41:477-526.
14. Bárány R. Diagnose von Krankheitserscheinungen im Bereiche des Otolithenapparates. Acta Otolaryngol (Stockholm). 1921;2:434-7.
15. Eijkman C. Verslag over de onderzoekingen verricht in het Laboratorium voor pathologische anatomie en bacteriologie te Weltevreden gedurende het jaar 1888. Geneesk T Ned-Ind. 1890;32:329-470.
16. Jansen BCP, Donath WF. On the isolation of antiberiberi vitamin. Proc Kongel-Acad Wetensch Amsterdam. 1926;35:923.
17. Hopkins FG. Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. J Physiol. 1912;44:425-60.
18. Hopkins FG, Dixon M. On glutathione. II. A thermostable oxidation-reduction system. J Biol Chem. 1922;54:527-63.
19. Sherrington CS. Note on the knee-jerk and the correlation of action of antagonistic muscles. Proc Roy Soc. 1893;52:556-64.
20. Sherrington CS. IX. Experiments in examination of the peripheral distribution of fibres of the posterior roots of some spinal nerves. Phil Trans R Soc Lond B. 1893;184:641-763.
21. Sherrington CS. The integrative action of the nervous system. New Haven (US): Yale University Press; 1906.
22. Adrian ED. Memorable experiences in research. Diabetes. 1954;3:17-27.
23. Adrian ED, Bronk DW. The discharge of impulses in motor nerve fibres: part I. Impulses of single fibres of the phrenic nerve. J Physiol. 1928;66:81-101.
24. Adrian ED. The mechanism of nervous action: electrical studies of the neurone. Filadelfia: University of Pennsylvania Press; 1932.
25. Dale HH. On some physiological actions of ergot. J Physiol. 1906;34:163-206.
26. Dale HH. The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. J Pharmacol Exp Ther. 1914;6:147-90.
27. Loewi O. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. Pflügers Arch. 1921;189:239-42.
28. Dale HH. Chemical transmission of the effects of nerve impulses. Br Med J. 1934;1:835-41.
29. Erlanger J. On the physiology of heart-block in mammals, with special reference to the causation of Stokes-Adams disease. Part I: observations on an instance of heart-block in man. J Exp Med. 1905;7:676-724.
30. Erlanger J, Gasser HS. The compound nature of the action current of nerve as disclosed by the cathode ray oscillograph. Am J Physiol. 1924;70:624-66.
31. Gasser HS, Erlanger J. The rôle played by the sizes of the constituent fibers of a nerve trunk in determining the form of its action potential wave. Am J Physiol. 1927;80:522-47.
32. Erlanger J, Gasser HS. The action potential in fibers of slow conduction in spinal roots and somatic nerves. Am J Physiol. 1930;92:43-82.
33. Hess WR. Das Zwischenhirn und die Regulation von Kreislauf und Atmung. Leipzig: Thieme; 1932.
34. Hess WR. Hypothalamus und Thalamus: Experimental-Dokumente. Stuttgart: Thieme; 1956.
35. Moniz E. Essai d'un traitement chirurgical de certaines psychoses. Bulletin de l'Académie de Médecine (Paris). 1936;115:385-92.
36. Moniz E. L'encéphalographie artérielle: son importance dans la localisation des tumeurs cérébrales. Rev Neurol. 1927;34:72-89.
37. Enders JE, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. Science. 1949;109:85-7.
38. Hodgkin AL, Huxley AF, Katz B. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo. J Physiol. 1952;116:424-48.
39. Hodgkin AL, Huxley AF. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo. J Physiol. 1952;116:449-72.
40. Hodgkin AL, Huxley AF. The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo. J Physiol. 1952;116:473-96.
41. Eccles JC. The ionic mechanism of postsynaptic inhibition. En: Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1963-1970. Ámsterdam: Elsevier; 1972. p. 6-27.
42. Eccles JC. The physiology of synapses. Berlin: Springer-Verlag; 1964.
43. Eccles JC, Ito M, Szentágothai J. The cerebellum as a neuronal machine. Berlin: Springer; 1967.
44. Del Castillo J, Katz B. On the localization of acetylcholine receptors. J Physiol. 1955;128:157-81.
45. Fatt P, Katz B. An analysis of the end-plate potential recorded with an intra-cellular electrode. J Physiol. 1951;115:320-70.

46. Von Euler US. The presence of a substance with simpathin E properties in spleen extracts. *Acta Physiol Scand*. 1946;11:168-85.
47. Von Euler US, Hillarp NA. Evidence for the presence of noradrenaline in submicroscopic structures of adrenergic axons. *Nature*. 1956;177:44-5.
48. Von Euler US, Gaddum JH. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J Physiol*. 1931;72:74-87.
49. Axelrod J, Inscoc JK, Senoh S, Witkop B. O-methylation, the principal pathway for the metabolism of epinephrine and norepinephrine in the rat. *Biochim Biophys Acta*. 1958;27:210-1.
50. Axelrod J, Whitby LG, Hertting G. Effect of psychotropic drugs on the uptake of H3-norepinephrine by tissues. *Science*. 1967;133:383-4.
51. Glowinski J, Axelrod J. Inhibition of uptake of tritiated-noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds. *Nature*. 1964;204:1318-9.
52. Cormack AM. Representation of a function by its line integrals, with some radiological applications. *J Appl Phys*. 1963;34:2722-7.
53. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol*. 1973;46:1016-22.
54. Sperry RW, Gazzaniga MS, Bogen JE. Interhemispheric relationships: the neocortical commissures; syndromes of hemisphere disconnection. En: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology: disorders of speech, perception and symbolic behavior*. Amsterdam: North-Holland Publishing Co.; 1969. p. 273-290.
55. Sperry RW. Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1963;50:703-10.
56. Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol*. 1962;160:106-54.
57. Hubel DH, Wiesel TN. Anatomical demonstration of columns in the monkey striate cortex. *Nature*. 1969;221:747-50.
58. Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Arch*. 1981;391:85-100.
59. Neher E, Sakmann B. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature*. 1976;260:799-801.
60. Neher E. Vesicle pools and Ca<sup>2+</sup> microdomains: new tools for understanding their roles in neurotransmitter release. *Neuron*. 1998;20:389-99.
61. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. *N Engl J Med*. 1957;257:974-8.
62. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982;216:136-44.
63. Cohen FE, Prusiner SB. Pathologic conformations of prion proteins. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:793-819.
64. Carlsson A. Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. *Annu Rev Neurosci*. 1987;10:19-40.
65. Carlsson A. Basic concepts underlying recent developments in the field of Parkinson's disease. *Contemp Neurol Ser*. 1971;8:1-31.
66. Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1978;135:165-73.
67. Keibadian JW, Greengard P. Dopamine-sensitive adenylyl cyclase: possible role in synaptic transmission. *Science*. 1971;174:1346-9.
68. Greengard P, Allen PB, Nairn AC. Beyond the dopamine receptor: the DARPP-32/protein phosphatase-1 cascade. *Neuron*. 1999;23:435-47.
69. Abel T, Nguyen PV, Barad M, Deuel TA, Kandel ER, Bourtochouladze R. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampal-based long-term memory. *Cell*. 1997;88:615-26.
70. Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. *Cell*. 2014;157:163-86.
71. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neural Science*. 4<sup>a</sup> ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2000.
72. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*. 1973;242:190-1.
73. Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C: Solid State Phys*. 1977;10:L55-8.
74. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*. 1991;65:175-87.
75. Buck LB. Unraveling chemosensory diversity. *Cell*. 1995;83:349-52.
76. Stettler DD, Axel R. Representations of odor in the piriform cortex. *Neuron*. 2009;63:854-64. Erratum en: *Neuron*. 2009;64:292.
77. Demir E, Li K, Bobrowski-Khoury N, Sanders JI, Beynon RJ, Hurst JL, et al. The pheromone darcin drives a circuit for innate and reinforced behaviours. *Nature*. 2020;578:137-41.
78. O'Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol*. 1976;51:78-109.
79. O'Keefe J, Burgess N. Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons. *Nature*. 1996;381:425-8.
80. Moser EI, Kropff E, Moser MB. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:69-89.
81. Bjerknes TL, Moser EI, Moser MB. Representation of geometric borders in the developing rat. *Neuron*. 2014;82:71-8.
82. Sargolini F, Fyhn M, Hafting T, McNaughton BL, Witter MP, Moser MB, Moser EI. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in the entorhinal cortex. *Science*. 2006;312:758-62.

83. Zehring WA, Wheeler DA, Reddy P, Konopka RJ, Kyriacou CP, Rosbash M, Hall JC. P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. *Cell*. 1984;39:369-76.
84. Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature*. 1984;312:752-4.
85. Price JL, Blau J, Rothenfluh A, Abodeely M, Kloss B, Young MW. Double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell*. 1998;94:83-95.
86. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997;389:816-24.
87. Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, et al. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*. 2007;448:204-8.
88. Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*. 2010;330:55-60.
89. Woo SH, Ranade S, Weyer AD, Dubin AE, Baba Y, Qiu Z, Petrus M, Miyamoto T, et al. Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature*. 2014;509:622-6.
90. Heymans C, Panhier R, De Backer J. Sur le rôle des centres vasomoteurs bulbaires dans le maintien et la régulation de la pression artérielle générale. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1945;139:46-8.