Kranion. 2012;9:17-25

Kranion NEUROHUMANIDADES

Cajal y el vuelo de las «mariposas del alma»: los orígenes de la neurociencia moderna

P.J. Serrano Castro

Resumen

Santiago Ramón y Cajal protagonizó una de las historias de investigación científica más apasionantes que la humanidad ha conocido. De manera insospechada dentro de su entorno científico, fue capaz de elaborar y demostrar la veracidad de la teoría de la neurona y, posteriormente, desarrollar proféticas teorías acerca de su desarrollo, funcionalidad y plasticidad, muchas de las cuales han sido comprobadas por la neurociencia actual. Proponemos un rastreo minucioso por la biografía de Cajal en busca de los orígenes de esa singular intuición científica que lo proyectó a la cumbre de la investigación biomédica. El azar dispuso que Cajal, durante sus estudios de doctorado, tuviera su primer contacto con la histología y se viera obligado a profundizar en las teorías vigentes sobre la patogenia de la inflamación. Así, tuvo conocimiento de la hipótesis vascular de Julius Cohnheim, que, en contra de la opinión de su maestro, Virchow, convertía en protagonistas de la inflamación a los leucocitos gracias a su capacidad para desarrollar movimientos ameboides dirigidos por señales químicas. La teoría quimiotáctica de Cohnheim marcó de forma indeleble la concepción de la biología de Cajal, y la resolución empírica del dilema planteado que él mismo acometió determinó la forja de su carácter científico. Los postulados básicos del quimiotactismo son reconocibles en diferentes momentos de la trayectoria investigadora de Cajal, desde la descripción del «cono de crecimiento» en los neuroblastos embrionarios, origen de la teoría neurotrópica, hasta la genial propuesta de los mecanismos fisiopatológicos de la plasticidad neuronal.

Palabras clave: Cajal. Quimiotactismo. Cono de crecimiento. Tesis doctoral. Teoría neurotrópica. Inflamación. Cohnheim. Plasticidad neuronal. Espinas dendríticas.

Abstract

Santiago Ramon y Cajal relayed one of the more exciting stories of scientific research that humankind has ever known. In the absence of scientific stimuli, he was able to develop and demonstrate the veracity of the theory of neurons and, subsequently, develop prophetic theories about their development, functionality, and plasticity, many of which have been tested by current neuroscience. We undertook a meticulous examination of Cajal's biography in search of the origins of his singular scientific intuition that projected him to the summit of biomedical research. Destiny determined that Cajal, during his doctorate studies, had his first contact with histology and was forced to look deeper into the theories on the pathogenesis of inflammation. Through this, he came to knew of the vascular hypothesis, by Julius Cohnheim, that in opposition to the opinion of his master, Rudolf Virchow, converted leukocytes into protagonists of inflammation thanks to their aptitude to develop amoeboid movements directed by chemical signs. The chemotactic theory of Cohnheim influenced Cajal's conception of biology and determined the forging of his scientific character. So, the basic postulates of chemotaxis are recognizable in different moments of Cajal's investigative path, from the description of the "growth cone" in embryonic neuroblasts, and the origin of neurotropic theory, up to the physiopathological mechanisms of neuronal plasticity.
(Kranion. 2012;9:17-25)

Corresponding autor: *Pedro J. Serrano Castro, pedro.serrano.c@gmail.com*

Key words: *Cajal. Chemotaxis. Growth cone. Doctoral thesis. Neurotrophic theory. Inflammation. Cohnheim. Neuronal plasticity. Dendritic spines.*

Unidad de Neurología y Neurofisiología
Complejo Hospitalario Torrecárdenas
Almería

Dirección para correspondencia:
Pedro J. Serrano Castro
E-mail: pedro.serrano.c@gmail.com

Como el entomólogo a la caza de mariposas de vistosos matices, mi atención perseguía, en el vergel de la sustancia gris, células de formas delicadas y elegantes, las misteriosas mariposas del alma*, cuyo batir de alas quién sabe si esclarecería algún día el secreto de la vida mental.*

Santiago Ramón y Cajal[1]

INTRODUCCIÓN

Santiago Ramón y Cajal (Petilla de Aragón, 1852) dedicó casi medio siglo de su vida, el periodo comprendido entre 1887 y 1934, a la realización de un inmenso, solitario, apasionante y meticuloso trabajo que le llevó a demostrar que el sistema nervioso del hombre y los vertebrados está constituido por billones de elementos independientes extensamente interconectados entre sí y organizados en redes neuronales, así como a elaborar proféticas teorías acerca de su desarrollo, funcionalidad y plasticidad, muchas de las cuales han sido comprobadas gracias a las modernas técnicas de la neurociencia actual. Todos estos descubrimientos le encumbraron como uno de los investigadores más relevantes en biomedicina de la historia de la humanidad. Tal vez lo más sorprendente sea que todo ello se desarrolló en un entorno tan carente de recursos y de estímulo científico como fue el ambiente universitario de la España de la segunda mitad del siglo XIX.

Mucho se ha escrito sobre la magnitud de la proeza realizada por Cajal, y no es nuestro objetivo insistir en ello. Baste decir que hay consenso actual en que su monumental trabajo sobre cuestiones estructurales y, probablemente aún más, sus predicciones sobre cuestiones fisiológicas relacionadas con el sistema nervioso constituyen hoy día la base de disciplinas como la neuroanatomía, la neurofisiología, la neuropatología y la neuroembriología, y lo identifican como el verdadero fundador de la moderna neurociencia[2].

Es este un hecho tan excepcional en la historia científica de España que podemos afirmar que la impronta de la obra de Cajal en la memoria colectiva de todo un pueblo ha tenido traducción en aspectos científicos, sin duda, condicionando una personalidad propia en la ciencia española, pero también en aspectos filosóficos, sociales e incluso políticos en casi igual medida. Así lo han reconocido de manera explícita y precoz grandes personalidades de la ciencia y la sociedad españolas y mundiales. Gregorio Marañón, por poner un ejemplo, afirmaba ya en 1947 que «la obra de Cajal, además de su importancia directamente histológica, tuvo una enorme, honda y difusa trascendencia en la mentalidad de los científicos españoles»[3].

Nuestro objetivo en este trabajo es el análisis de los orígenes de algunas de sus ideas más geniales: la hipótesis quimiotáctica o teoría neurotrófica, hoy consistentemente defendida como el origen de la moderna neuroembriología, así como el concepto de plasticidad cerebral.

Pero todo gran edificio tiene unos cimientos y las hipótesis de Cajal no escapan a ese postulado. Aunque hemos señalado que el inicio de su verdadero interés en el estudio del sistema nervioso puede fecharse en el año 1887, momento en el que se produjo su primer contacto con las técnicas de impregnación argéntica, es lógico suponer que una revisión de su actividad científica de los años previos nos permitirá encontrar algunas claves que marcarían su posterior evolución.

Proponemos un viaje con mirada curiosa a los orígenes de la vocación investigadora de Cajal y sus implicaciones en la posterior trayectoria científica. Rastrearemos después la huella de estas primeras experiencias siguiendo el hilo conductor de su biografía hasta el momento de la formulación de sus teorías sobre el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso, entre los años 1892 y 1895. Todo empezó en un momento clave en la vida de Cajal: su regreso de la Guerra de Cuba.

CAJAL TRAS SU REGRESO DE CUBA: EL INICIO DE SU TRAYECTORIA CIENTÍFICA

Tras permanecer dos años en Cuba como médico militar, Cajal fue repatriado a España en junio de 1875 gravemente afectado por las secuelas del paludismo. Para aquel entonces parecía ya evidente, en la mentalidad del joven Cajal, que la práctica médica no era su destino vocacional, lo cual, junto con la férrea voluntad paterna, lo condujo de lleno al camino del profesorado universitario.

No en vano, Don Justo, padre de Cajal, era buen amigo del Dr. Jenaro Casas, catedrático de Patología médica de la recién inaugurada Facultad de Medicina de Zaragoza y, a la sazón, decano de la misma. Gracias a dicho contacto, el joven Cajal consiguió en 1875 el cargo de ayudante interino de Anatomía y en abril de 1877 accedió a una plaza de profesor auxiliar interino en la misma facultad. Sin embargo, su progresión en la carrera universitaria se encontró de frente con la dificultad que suponía la obligatoriedad de ostentar el título de doctor. Cajal vivió con angustia aquella situación y los sufrimientos de ella derivados. Los estudios para acceder al grado de doctor estaban regulados por un Real Decreto promulgado en julio de 1875 que declaraba la obligatoriedad para estos estudios de la inclusión de la asignatura de Histología normal y patológica. En concreto, se establecía la necesidad de superar un examen de dicha disciplina, junto a otros dos de Análisis químico e Historia de la Medicina, respectivamente. El grado de doctor sólo se concedería tras culminar este periodo de formación con la lectura y defensa de un discurso de doctorado sobre un tema elegido por el doctorando referente a alguna de esas asignaturas. Nos da idea esta legislación del auge que la asignatura de Histología había alcanzado en los años previos. Buena parte del mérito de dicho posicionamiento debe ser atribuido al Dr. Aureliano Maestre de San Juan, catedrático propietario de dicha asignatura en la Facultad de Medicina de Madrid desde el año 1873 y que tanta influencia posterior tuvo en la formación de Cajal.

Con esta perspectiva, Cajal se matriculó como alumno libre en las tres asignaturas citadas. En más de una ocasión, con posterioridad, Cajal se lamentó de no haber podido desplazarse a Madrid para cursar los estudios, como el resto de los doctorandos, y hacía responsable a su padre de esta circunstancia. Don Justo, por supuesto, era consciente de las tendencias artísticas de su hijo y por ello temió enviarlo a Madrid, lejos de su vigilancia.

La asignatura de Análisis químico la preparó bajo la dirección de Don Ramón Ríos, farmacéutico de Zaragoza, y las otras dos asignaturas las preparó de forma autodidacta.

Su llegada a Madrid le ocasionó una gran decepción. Se dio cuenta de que todos los esfuerzos realizados en la preparación de las asignaturas de Análisis químico e Historia de la Medicina habían sido baldíos. En el primer caso, el examen constaba de unas cuantas preguntas y la memorización de unos cuadros analíticos que se obligó a «encasquetarse en tres o cuatro días de trabajo febril», según sus propias palabras. El resultado, un aprobado. En el segundo caso, se encontró con que el Dr. Santero, responsable de la asignatura de Historia de la Medicina, se regía exclusivamente por un «librito» (nuevamente utilizando palabras de Cajal) cuya existencia desconocía hasta ese momento. No obstante, también consiguió, no sin esfuerzo, un aprobado raspado en esa asignatura.

Pero todo lo compensó su contacto con la asignatura de Histología normal y patológica. Cajal quedó perplejo tras la visualización de las preparaciones microscópicas a las que tuvo acceso en el laboratorio del Dr. Maestre de San Juan, probablemente teñidas con carmín o hematoxilina. Fue aquel un momento de revelación, crucial en el porvenir de Cajal, que vio nítida la necesidad, como parte de su formación, de penetrar en las entrañas de aquellos tejidos, llegar a verlos con la mayor claridad, aunque para ello tuviese que montar su propio laboratorio.

Superó esta asignatura con una calificación de notable y se sumió en la preparación de la defensa de su memoria de doctorado. El tema elegido, como no podía ser de otra manera, estaba encuadrado en esa asignatura que lo había fascinado. En concreto, Cajal se decidió por estudiar la patogenia de la inflamación.

EL DEBATE SOBRE LA INFLAMACIÓN Y LA MIGRACIÓN LEUCOCITARIA EN LA ÉPOCA DE CAJAL

El debate científico encarnizado que sobre la génesis de la inflamación existía en el último cuarto del siglo XIX estaba protagonizado por la coexistencia de dos teorías enfrentadas y lideradas, respectivamente, por dos de las figuras científicas más relevantes de la época: Rudolf Virchow y Julius Cohnheim.

La primera de ellas había dominado casi sin oposición en las escuelas médicas hasta pocos años antes. La hipótesis de Virchow postulaba el origen de los glóbulos purulentos en virtud de un acto de génesis acaecido en el seno de las células fijas del tejido afecto, sobre todo las pertenecientes al tejido conectivo. Por tanto, esas células inflamatorias no eran células sanguíneas, sino propias del tejido inflamado[4]. Era una teoría intrínsecamente ligada a la tradición de los grandes patólogos alemanes, que enjuiciaban el tejido conectivo como el teatro casi exclusivo de cualquier proceso morboso.

La segunda teoría era, como veremos, un canto a la oposición a lo establecido como germen de idea científica. Su principal valedor, Julius Cohnheim, también alemán, fue discípulo de Virchow y bajo su tutela leyó una tesis doctoral que versó precisamente sobre la inflamación de las serosas y en la que, como no podía ser de otra manera, defendía las ideas tisulares de su maestro. Sin embargo, la curiosidad científica de Cohnheim hizo que en los años siguientes siguiera analizando de manera experimental este problema. En una primera etapa, se dedicó a teñir con azul de anilina el humor acuoso de la cámara ocular anterior de la rana y observó que los leucocitos que allí se observaban también estaban teñidos de ese color. Todo concordaba con las teorías de Virchow. Sin embargo, después Cohnheim irritó la córnea y comprobó que los nuevos leucocitos que después podía observar en la zona irritada no estaban teñidos. Se preguntó por qué esos leucocitos no se habían teñido. ¿Es que no estaban allí antes? ¿Habían venido de fuera? Sumido en el fragor de la investigación, inyectó colorantes en el saco linfático dorsal de la rana y consiguió teñir gran número de leucocitos circulantes en el torrente sanguíneo. Finalmente comprobó que estos aparecían ya teñidos en la córnea irritada. Publicó todos estos resultados en 1867[5].

Pero Cohnheim continuó investigando el tema. El siguiente experimento consistió en irritar con cantaridina el mesenterio de la rana. Observó la vasodilatación y el enlentecimiento del flujo sanguíneo, y cómo los leucocitos atravesaban la pared de los capilares y se acumulaban en la zona irritada. Todos estos trabajos supusieron una revisión de las ideas de Virchow, y Cohnheim pudo afirmar que «sin vasos no hay inflamación», originando la denominada teoría vascular de la inflamación. Recuperando los trabajos previos de Waller[6], que había sugerido la posibilidad de la salida de los glóbulos blancos a través de las paredes de los vasos, y de Von Recklinhausen, que había descrito por primera vez los movimientos ameboides de los leucocitos, Cohnheim terminó por delimitar su teoría. El material purulento tiene su origen en los glóbulos blancos de la sangre, que, atendiendo a algún tipo de llamada biológica, acuden, gracias a su capacidad para generar movimientos ameboides, al sitio de la inflamación. El pus, por tanto, tiene una génesis externa al propio tejido inflamado.

Este fue el debate que Cajal encontró cuando se enfrentó a la realización de su memoria de doctorado. Las posturas se habían vuelto de alguna manera encarnizadas. La escuela de patólogos franceses, entre los que destacaban Duval, Picot y Morel, se mostró opuesta a la teoría de Cohnheim, afirmando que la supuesta extravasación no era más que el producto de una ilusión óptica[7]. Otros patólogos de prestigio, fundamentalmente alemanes, como Hayem y Vulpian, creían que la emigración de leucocitos era un hecho incontrovertible.

LA POSTURA DE CAJAL EN EL DISCURSO DE DOCTORADO

La pretensión de Cajal cuando se enfrentó al tema de la inflamación para la redacción obligada de su memoria de doctorado no fue terciar en esta discusión. Esta posibilidad, en ese momento, por razones obvias, estaba fuera de su capacidad. Se limitó, por tanto, a resumir las diferentes posiciones y emitir un breve juicio crítico acerca de las mismas[8]. Lo hizo, conforme a las costumbres de la época, a través de un documento manuscrito de unas 50 páginas que en la actualidad está disponible digitalizado por la Colección Digital Cajal de la Biblioteca Complutense[9].

Cajal se mostró decididamente ecléctico. Así, se atrevió a criticar la teoría de Virchow porque, desde su punto de vista, no era aplicable a tejidos vasculares, donde el fenómeno de la migración leucocitaria no le parecía discutible.

Sin embargo, tampoco aceptó de forma completa la hipótesis de Cohnheim. Adujo que, aun siendo perfectamente aceptable en el caso de tejidos vasculares, la consideraba excesivamente «exclusiva» e insuficiente en el resto de tejidos[9].

Pero, en lo que interesa a los objetivos de esta monografía, no es difícil imaginar que el contacto de Cajal con las irreverentes teorías de Cohnheim cambió tal vez de forma definitiva su concepción de la naturaleza de los tejidos. La teoría de Cohnheim presentaba una biología dinámica, en la que sus componentes celulares eran capaces de cambiar de localización utilizando sus propios movimientos dirigidos de manera propositiva por fuerzas internas o externas. Estarían por llegar los trabajos realizados en la escuela de Pasteur en París sobre este tema durante el decenio de 1882 a 1892, en el que se desarrolló el concepto de «ameboidismo quimiotáctico» de los leucocitos[10]. Cajal, ya catedrático en Valencia en esos años, probablemente tuvo conocimiento de estas teorías y terminó de encajar en ese momento el puzle de la inflamación.

Cajal ya no abandonaría esta concepción de la biología, y probablemente este concepto impregnaría en el futuro toda su obra científica, incluyendo, por supuesto, su concepción del sistema nervioso central. Fue tal vez en ese momento cuando, de manera inconsciente, comenzó a gestarse la hipótesis quimiotáctica o, como a él le gustaba llamar, su teoría del neurotropismo, genial contribución posterior de Cajal y origen de los actuales conceptos de regeneración y plasticidad neuronal. Pero no anticipemos acontecimientos.

CAJAL, INVESTIGADOR EXPERIMENTAL

A su regreso a Zaragoza, ya con la borla de doctor, se aprestó a cumplir su designio, fijado tras la admiración de las preparaciones de Maestre de San Juan, de aumentar su formación en histología. En marzo de 1879 obtuvo por oposición, nuevamente en contra de la voluntad paterna, la plaza de Director de los Museos Anatómicos de Zaragoza. Pero el panorama con el que se encontró en la Facultad de Medicina de Zaragoza no era nada alentador.

«Sólo en el Laboratorio de Fisiología existía un microscopio bastante bueno. Con este veterano instrumento, y gracias a la buena amistad con que me distinguía el doctor Borao, por entonces ayudante de Fisiología, admiré por primera vez el sorprendente espectáculo de la circulación de la sangre. Tan sugerente demostración contribuyó sobremanera a desarrollar en mí la afición a los estudios micrográficos»[1].

No tuvo más remedio que empeñar su corto patrimonio, procedente de su sueldo como médico militar, y adquirir su primer microscopio, marca Verick, un micrótomo y algunos otros instrumentos de técnica micrográfica[8]. Con todo este instrumental instauró en su casa su primer laboratorio.

Cumpliendo los criterios de actuación que posteriormente constató en sus obras escritas y, probablemente, insatisfecho con la resolución ecléctica del dilema de la patogenia de la inflamación que había dado en su tesis doctoral, dedicó los tres años siguientes a intentar resolver de manera experimental esta cuestión.

Esos tres años culminaron con la publicación de lo que puede ser considerado su primer trabajo de investigación, en 1880, que lleva por título *Investigaciones experimentales sobre la génesis inflamatoria y especialmente sobre la migración de los leucocitos*[11]. Es esta una interesantísima monografía en la que resume esos tres años de arduo trabajo en busca de la verdad sobre la patogenia de la inflamación. Analiza en ella de manera escrupulosa el estado de la cuestión, con las diferentes teorías en liza que ya hemos comentado, y después realiza una minuciosa descripción de sus propias observaciones sobre la inflamación en tejidos vasculares, pulmón, córnea y cartílago. Debieron ser años de dedicación plena, rayana en la obsesión, a la tarea de la observación del fenómeno inflamatorio. De ello puede dar idea lo que escribió en su libro *Recuerdos de mi vida*:

«Asomado ansiosamente al ocular, transcurrían rápidas las veladas invernales, sin echar de menos teatros y tertulias. Recuerdo que una vez me pasé sobre el microscopio 20 h seguidas, avizorando los gestos de un leucocito moroso, en sus laboriosos forcejeos por evadirse de un capilar sanguíneo»[1].

Conforme a su costumbre, dibujó de manera magistral sus observaciones. La figura 1 es un dibujo de Cajal extraído de dicha monografía en la que representa las vénulas inflamadas del mesenterio de la rana.

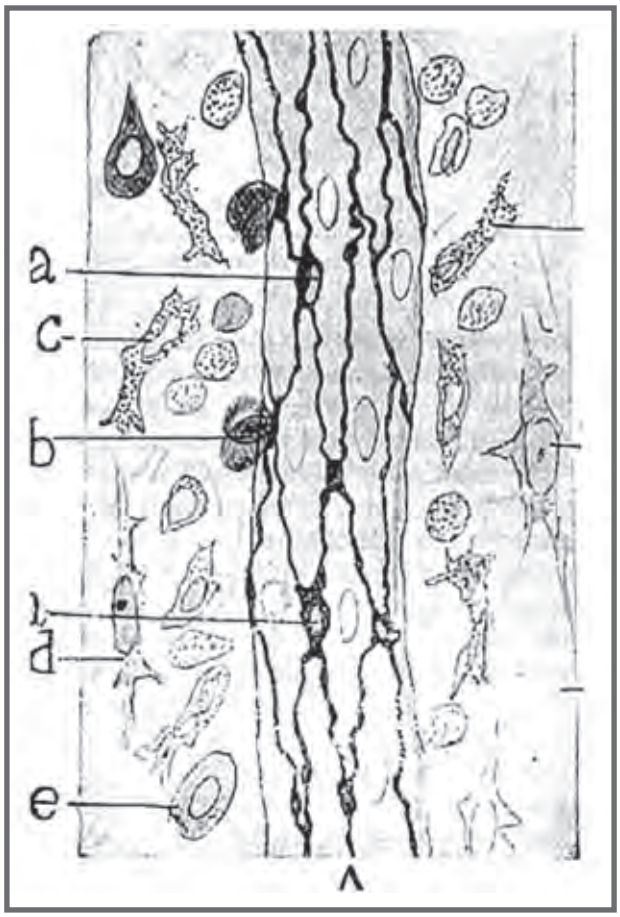

Figura 1. Venilla del mesenterio de la rana impregnada por nitrato de plata. **A:** Células endoteliales. **B:** Hematíes perforando la pared. **C:** Corpúsculos transmigrados. **D:** Leucocitos en posición intersticial y extremadamente pálidos. © Herederos de D. Santiago Ramón y Cajal. Con permiso.

Sin embargo, Cajal, a pesar de este denodado esfuerzo, no resolvió el dilema planteado y persistió en su posición ecléctica. No logró desembarazarse del excesivo influjo de la opinión de la autoridad, representada en ese momento por Virchow, y, aunque abrió un resquicio a las teorías de Cohnheim en tejidos vasculares, siguió inclinándose por las de Virchow en los demás tejidos.

Muchos años después se lamentó de esa ausencia de independencia con palabras suficientemente elocuentes:

«Por desgracia, estaba yo harto influido por las ideas de Duval, Hayem y otros histólogos franceses (que negaban la diapédesis de los glóbulos blancos) y fui arrastrado a una solución sincrética o de transacción, errónea conforme suelen ser en ciencia casi todas las opiniones diagonales»[1].

La dedicación de este párrafo a este detalle aparentemente nimio da idea del impacto que probablemente supuso esa precipitación en la forja del carácter científico de Cajal en aquellos momentos de iniciación en la investigación científica. Es evidente que a Cajal no le gustaba equivocarse y la constatación posterior, no sólo de su error, sino de su perseverancia en el mismo, supuso para él un punto de inflexión en su mentalidad científica.

Esa monografía no fue, en opinión de Cajal, un trabajo menor, como lo demuestra el hecho de que cuando en 1924 publicó su libro *Trabajos escogidos*, en el que trató de resumir su trayectoria científica, le otorgó un puesto de relevancia[12].

Otra prueba de que esta mala experiencia inicial, derivada de la excesiva idolatría por figuras que a la vista de Cajal aparecían en aquel momento como de irrefutable autoridad, condicionó la mentalidad de Cajal es lo que escribió en el libro *Los tónicos de la voluntad*, veinte años después:

«Rasgo dominante en los investigadores eminentes es la altiva independencia de criterio. Ante la obra de sus predecesores y maestros no permanecen suspensos y anonadados, sino recelosos y escudriñadores»[13].

Desde ese momento, parece evidente que Cajal abdicó de los prejuicios emanados de una supuesta autoridad científica más allá de lo que la propia evidencia podía aportarle. Y así actuaría el resto de su vida.

CAJAL, HISTÓLOGO Y BACTERIÓLOGO

A partir de 1880, Cajal se alejó del tema de la inflamación, aunque, como tratamos de demostrar en esta monografía, el poso de estas primeras investigaciones permanecería siempre y modularía su concepción del sistema nervioso. En los años posteriores desarrolló una ardua labor investigadora en otros asuntos relacionados con la histología y también con otras disciplinas, como la bacteriología. En esos primeros años alternó su dedicación a la investigación con otra de sus grandes aficiones: la fotografía. De hecho, entre 1880 y 1883, Cajal, con la ayuda de Silveria, con la que había contraído matrimonio en 1879, se dedicó a la manufacturación de emulsiones fotográficas ultrarrápidas, que entonces eran una auténtica novedad en España[14]. Según reconoció el propio Cajal, esta actividad le otorgó la preparación y la fe suficiente en su capacidad para el manejo de reactivos químicos que, a la postre, fue fundamental para el desarrollo de técnicas de impresión argéntica[1].

En enero de 1880 participó en unas oposiciones a la cátedra de Anatomía de la Facultad de Medicina de Granada, junto con Federico Olóriz, otra de las grandes personalidades de la morfología española y posterior amigo personal de Cajal. Como era de esperar, la plaza no fue para ninguno de los dos, sino para el candidato oficial, Julián Calleja[15]. Estas primeras experiencias en oposiciones a cátedra supusieron para Cajal un momento adecuado para la autocrítica. Al margen de los obvios manejos políticos que determinaron su fracaso en las oposiciones, Cajal reconoció en ese momento que, si bien en anatomía descriptiva clásica y en disección «rayaba tan alto como el que más», en otras disciplinas como la anatomía comparada, la ontogenia o la filogenia, así como en el conocimiento de detalles adquiridos en la técnica histológica, mostraba «deplorables deficiencias»[16].

El éxito final de Cajal en su carrera universitaria llegó, por fin, en sus terceras oposiciones, esta vez a la cátedra de Anatomía de la Facultad de Medicina de Valencia. Se trasladó a Valencia en enero de 1884, junto con su familia, integrada ya por Silveria, dos hijos y un tercero en camino. Su sueldo, de 3.500 pesetas anuales, no era suficiente para mantener a su familia y sostener su laboratorio de histología. Por este motivo, Cajal se decidió a impartir de manera privada un curso práctico de histología normal y patológica en su recién instalado laboratorio, que obtuvo gran predicamento entre estudiantes de doctorado y algunos doctores ávidos de adquirir nuevas competencias en técnicas micrográficas.

En 1885 sobrevino una terrible epidemia de cólera en Valencia. Este escenario constituyó un acontecimiento médico internacional, pues supuso el mejor banco de pruebas para la aplicación de la vacuna anticolérica elaborada por el Dr. Jaime Ferrán, la primera que se utilizó en el mundo para inmunizar a una población humana (más de 50.000 personas) frente a una enfermedad bacteriana[15]. En este ambiente, Cajal se vio impelido a la dedicación coyuntural a la microbiología, abandonando de forma transitoria sus investigaciones histológicas. Así lo expresó en *Recuerdos de mi vida*:

«Cedí durante unos meses a las seducciones del mundo de los infinitamente pequeños. Fabriqué caldos, teñí microbios y mandé construir estufas y esterilizadoras para cultivarlos»[1].

No viene al caso analizar la polémica que rodeó al asunto de la vacunación anticolérica promovida por el Dr. Ferrán y el papel que, de manera involuntaria, jugó Cajal en la misma. Simplemente queremos destacar al respecto que, nuevamente, la biología apareció ante los ojos de Cajal repleta de dinamismo, y probablemente sus observaciones de estos tiempos asentaron este concepto en la mente de Cajal.

Transcurrido ese periodo de su vida, Cajal volvió a la rutina de sus investigaciones histológicas en la soledad de su laboratorio. Cercana estaba ya la época gloriosa en la que se produjo su consagración como investigador de talla universal.

CAJAL DESCUBRE LA *REAZIONE NERA*

En el año 1886 se produjo una reforma del plan académico universitario como resultas de la cual la asignatura de Histología e Histoquimia Normal dejó de ser una asignatura restringida a los estudios de doctorado y quedó incorporada dentro del periodo de licenciatura en Medicina. Ello conllevó la creación de nuevas cátedras de dicha

materia que, además, fueron consideradas como análogas, en lo referente a concursos y traslados, a la de Anatomía que Cajal ostentaba en Valencia. Esto abrió las puertas de Cajal para optar a un traslado a una universidad con mayor proyección y, además, para ejercer la docencia e investigación en su verdadera pasión: la histología. Después de un periodo de reflexión, Cajal decidió concursar por la Cátedra de Histología de la Facultad de Medicina de Barcelona, trasladándose junto con su familia a la capital condal a finales de 1887. Este traslado sería el preludio de la época más fascinantemente prolífica en cuanto a producción científica de Ramón y Cajal. Un nombre propio tendría especial relevancia en que esto fuera así: el Dr. Luis Simarro.

Luis Simarro fue un distinguido psiquiatra valenciano y gran aficionado a la histología. Por aquel entonces, Simarro acababa de regresar de una estancia en París y había instalado un laboratorio de histología en su casa de Madrid. Durante la estancia en París, Simarro había adquirido nociones básicas sobre un nuevo método de tinción del sistema nervioso basado en el nitrato de plata que permitía la visualización de sus estructuras microscópicas tiñéndolas de negro *(reazione nera)*. Este método fue descrito por primera vez por Camilo Golgi, profesor de la Universidad de Pavía y científico cuyo nombre quedaría ligado de forma indeleble al de Cajal de cara a la historia.

Cajal, aprovechando un fugaz paso por Madrid, pudo ver una tinción con el método Golgi por vez primera en el laboratorio de Simarro, sito en la calle del Arco de Santa María. Cajal quedó fascinado por segunda vez en su vida por lo que pudo observar a través del microscopio hasta el punto de que tuvo el convencimiento de que esa era la vía regia para desentrañar los secretos, hasta ese momento elusivos, de la estructura íntima del sistema nervioso. En *Recuerdos de mi vida* describió este momento con las siguientes palabras:

«Debo a Luis Simarro el inolvidable favor de haberme mostrado las primeras buenas preparaciones efectuadas con el proceder de cromato de plata (método de Golgi) y de haber llamado mi atención sobre la excepcional importancia del libro del sabio italiano»[1].

Tal y como había pasado previamente, se aprestó a poner en práctica de forma directa esta técnica en su propio laboratorio, ya en Barcelona. Y lo hizo a lo largo de los años 1887 y 1888 con la misma fruición investigadora, meticulosidad y paciencia que siempre le caracterizaron.

Se podría decir que gran parte de la magistral aportación de Cajal a la historia de la medicina se cuajó en esos dos años, hasta el punto de que 1888 fue considerado por el propio Cajal como el año de su triunfo. No en vano, durante dicho año Cajal realizó investigaciones decisivas sobre la textura del sistema nervioso, gracias al perfeccionamiento del método de tinción de Golgi y una acertada elección del material de estudio. Además, como casi siempre pasó en la vida de Cajal, estas contribuciones fueron realizadas no precisamente en el mejor ambiente de trabajo.

Los grandes histólogos y neurólogos europeos, liderados por Gerlach y el propio Golgi, defendían en ese momento que las ramificaciones terminales del cilindro-eje de las células nerviosas acababan en una red difusa de manera que no era posible establecer una individualidad celular. Esta es la base de la denominada «teoría reticularista».

Sin embargo, las preparaciones de Cajal sobre tejido embrionario fueron elocuentes en sentido contrario, mostrando de manera nítida que las ramificaciones terminales acababan en arborizaciones que se yuxtaponían al cuerpo y las dendritas de otras neuronas sin establecer continuidad con ellas, en lo que llamó «ley de contacto pluricelular». El trabajo titulado «Estructura de los centros nerviosos de las aves», publicado el 1 de mayo de 1888 en la *Revista Trimestral de Histología Normal y Patológica*[17], puede ser considerado el trabajo fundacional de la «teoría de la neurona». Entre 1888 y 1892, inaccesible al desaliento y haciendo de la perseverancia su estandarte, Cajal publicó más de 30 trabajos que corroboraron de forma indiscutible la teoría neuronal y lo encumbraron a la elite de la investigación científica internacional.

Sobrevinieron a partir de ese momento honores y reconocimientos, que comenzaron con la ya famosa frase de Kölliker en el Congreso de la Sociedad Anatómica de Berlín de 1889 cuando, tras examinar las preparaciones de Cajal, dijo: «Yo he descubierto a Cajal y quiero mostrarlo a toda Alemania», y no terminaron hasta la concesión del Premio Nobel de Medicina y Fisiología en el año 1906.

LA TEORÍA NEUROTRÓFICA DE CAJAL

En el año 1890, Cajal hizo uno de sus más fascinantes descubrimientos sobre la estructura y el desarrollo de las neuronas: el «cono de crecimiento».

En los meses previos a dicho evento, la atención de Cajal se había centrado en el análisis de los tejidos embrionarios, convencido de que en dichos tejidos las imágenes histológicas podrían tener mejor calidad. Pronto se vio atraído por las características arborizaciones que las células nerviosas embrionarias presentan y sus diferencias según el estadio evolutivo. Centrado en la manera en que esto se produce y siguiendo su ya conocido y minucioso método de trabajo, Cajal diseñó un experimento sobre la médula espinal embrionaria del pollo, tiñéndola con el método de Golgi en los días 3, 4, 4 y medio, 5, 6 y 7 desde la incubación.

Resulta sorprendente la lectura de su monografía sobre este experimento, publicada en agosto de 1890 en la *Gaceta Sanitaria de Barcelona*[18] y posteriormente publicada en francés en la revista *Anatomischer Anzeiger*[19]. En ambas describe de una manera sencilla sus observaciones sobre el desarrollo y aumento en complejidad de los neuroblastos de la médula espinal del embrión de pollo, plasma sus propias impresiones sobre este hecho dinámico que le parece escrupulosamente dirigido por una «fuerza inteligente», dibuja con detalle sus preparaciones (Fig. 2) y traslada de manera eficiente al lector la misma inquietud que probablemente él sintió por encontrar una explicación a todas estas observaciones. Cajal rememora en sus *Recuerdos* dicho experimento con estas palabras:

«Tuve la fortuna de contemplar por primera vez ese fantástico cabo del axón en crecimiento. En mis cortes de la médula espinal del embrión de pollo de tres días, mostrábase este cabo a modo de conglomerado protoplásmico de forma cónica, dotado de movimientos ameboides. Pudiera compararse a ariete vivo, blando y maleable, que avanza, empujando mecánicamente los obstáculos hallados en su camino, hasta asaltar su distrito de terminación periférica.

Figura 2. Dibujos de Cajal que representan los «conos de crecimiento». A partir de estas imágenes, Cajal elaboró su teoría del ameboidismo neuronal. Publicación original: Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados, Volumen I, fig. 186, p. 515, 1899. © Herederos de D. Santiago Ramón y Cajal. Con permiso.

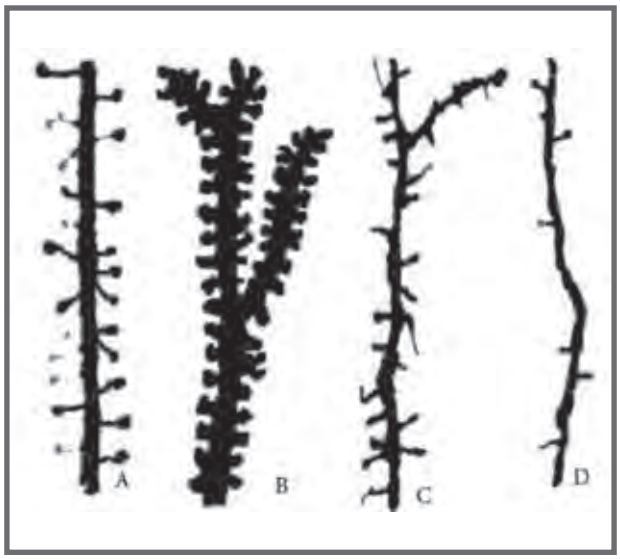

Figura 3. Dibujo de las espinas dendríticas del córtex frontal del hombre. © Herederos de D. Santiago Ramón y Cajal. Con permiso.

Esta curiosa maza terminal fue bautizada por mí: cono de crecimiento»[1].

Cajal quedó tan impresionado por la conducta de crecimiento de los axones y por su precisa orientación durante dicho proceso que dedicó los años posteriores a tratar de elucidar sus mecanismos íntimos.

La genialidad de Cajal fue que realizó las hipótesis sobre el desarrollo de los neuroblastos partiendo de las imágenes estáticas que sus métodos histológicos podían proporcionarle. Así lo destacaron personalidades como Sherrington, cuando comentaba refiriéndose a Cajal:

«Una característica muy notable de él era que cuando describía lo que el microscopio le mostraba, hablaba habitualmente como si pensara que estaba en una escena viva»[20].

¿Qué condujo a Cajal a esta interpretación dinámica tan revolucionaria? Nuestra hipótesis es que, con bastante probabilidad, en ese momento Cajal aplicó todo el conocimiento que había atesorado durante sus primeros años de investigación sobre la patogenia de la inflamación. Como hemos visto, Cajal adquirió entonces conciencia del carácter dinámico de las células, con elementos en perpetuo movimiento dirigidos por «fuerzas externas» con un objetivo predeterminado. Así se comportaban fuera de cualquier duda las células inflamatorias que él había observado directamente de la mano de la reproducción de los experimentos de Cohnheim. Cajal, además, había aprendido posteriormente, a partir de los experimentos de Metchnikoff en París, que esas «fuerzas externas» debían corresponder a señales químicas para las que los leucocitos eran sensibles. Y si Cajal estaba firmemente convencido de la identidad celular de las neuronas, ¿por qué las neuronas debían ser diferentes en este aspecto del resto de las células del organismo?

Siguiendo esta línea argumental, en el año 1892 Cajal formuló su teoría neurotrópica, según la cual las células diana (aquellas que iban a establecer conexiones directas con los neuroblastos estudiados) serían capaces de segregar sustancias con capacidad quimiotáctica, mientras que los «conos de crecimiento» estarían asimismo provistos de sensibilidad para dichas sustancias y de capacidad de ameboidismo, de forma similar a los leucocitos[21]. En el año 1994, tal y como predijo Cajal, Serafini, et al.[22] descubrieron las primeras sustancias con capacidad quimiotáctica secretadas durante el desarrollo embrionario que bautizaron con el nombre de netrinas.

Es necesario insistir en el carácter revolucionario de esta teoría. La única diferencia en la mente de Cajal entre el movimiento dirigido de un leucocito y las expansiones de un neuroblasto radicaba en las limitaciones que las técnicas de tinción imponían en el caso del sistema nervioso, que obligaban a imágenes estrictamente estáticas. Era necesario imaginar un movimiento que no se podía ver de forma directa. Toda la moderna neuroembriología es heredera de este concepto genial de Cajal.

LAS MARIPOSAS DEL ALMA BATEN SUS ALAS

Pero la genialidad no quedó ahí. Firmemente convencido de que esta teoría es aplicable de forma universal, sugirió que los mecanismos quimiotácticos también pueden estar involucrados en los misteriosos procesos de migración de cuerpos neuronales, tanto en sentido positivo (atracción) como negativo (repulsión)[21]. Los modernos descubrimientos sobre los procesos que regulan la migración neuronal han confirmado las teorías de Cajal en este punto. Así, sólo recientemente se ha podido demostrar la existencia de una migración tangencial que ya fue intuida por Cajal[23].

Y aún dio un paso más. Cajal utilizó por primera vez el término *plasticidad* aplicado al tejido nervioso, tal y como recordó Javier de Felipe en las actas del Congreso Internacional Médico de Roma al que Cajal fue invitado como ponente en 1894[24]. Fue entonces cuando Cajal empleó las palabras *dinamismo* o *adaptación al medio* para referirse a

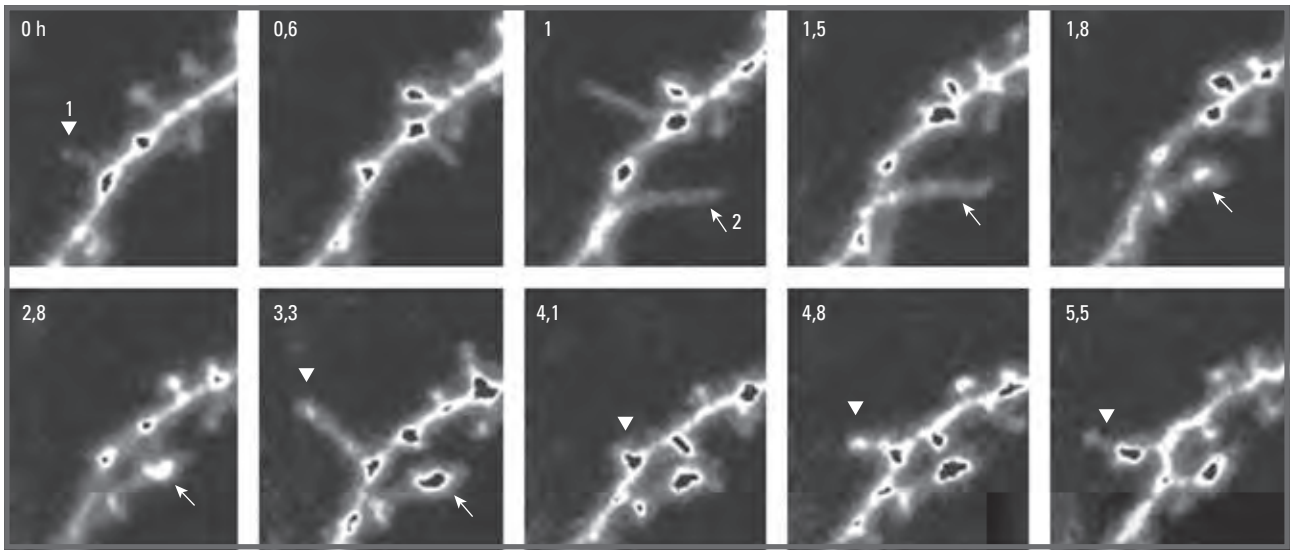

Figura 4. Secuencia de microscopia electrónica que muestra el desarrollo de espinas dendríticas (filopodios) a lo largo del tiempo. Se muestran imágenes hasta las 5,5 h y puede visualizarse el desarrollo de dos espinas bien diferenciadas. Compárese con los dibujos estáticos de Cajal (Fig. 3) *(Fuente: García-López, et al.[26]).* Con permiso de los autores.

los cambios estructurales de las neuronas. A estas alturas de su vida, Cajal sólo entendía un cerebro en perpetuo movimiento y unas estructuras cerebrales permanentemente cambiantes a través de sus espinas dendríticas, elementos que consideraba como prototipo de esa adaptabilidad al medio (Fig. 3).

Podríamos decir que las «mariposas del alma» (expresión con que Cajal se refería a las células piramidales) estaban siempre batiendo sus alas. Habla Cajal entonces de la «gimnasia cerebral» como un mecanismo útil para multiplicar las conexiones nerviosas y mejorar así la funcionalidad del cerebro[25]. Estamos, pues, ante un precedente de la estimulación cognitiva a la que la moderna neuropsicología atribuye evidentes propiedades preventivas del deterioro cognitivo. Más de 100 años después de que Cajal hablara de gimnasia cerebral y propusiera la motilidad de las espinas dendríticas como base anatómica de sus efectos sobre la cognición, la introducción de complejas técnicas de imagen ha hecho posible observar el comportamiento predicho por Cajal en las espinas dendríticas de las neuronas de la corteza cerebral[26] (Fig. 4).

Más adelante, en 1895, Cajal propuso la teoría del «ameboidismo glial»[27] según la cual los cambios de actividad del cerebro se correlacionaban no sólo con cambios estructurales en las espinas dendríticas, sino también con cambios estructurales de la glía, capaz de «desconectar» las conexiones sinápticas neuronales durante sus expansiones. La moderna neurociencia corrobora la existencia de cambios en las ramificaciones astrogliales transitorias moduladas por la actividad cerebral.

Visto con la distancia que otorgan los años, existe un nexo común en el conjunto de teorías revolucionarias que Cajal propuso para el funcionamiento del sistema nervioso: el movimiento. El cerebro se mueve al nacer, al desarrollarse y también para adaptarse al medio. Y ese movimiento, que se puede estimular, no difiere en sus elementos esenciales del movimiento de otros elementos biológicos como los leucocitos durante el proceso de la inflamación.

EPÍLOGO

Como no podría ser de otra manera, existe una alta dosis de conjetura en las opiniones vertidas en este ensayo. De hecho, jamás sabremos cuánto de verdad se esconde detrás de estas líneas. Sin embargo, sí estamos en condiciones de afirmar que Santiago Ramón y Cajal, al igual que nosotros, estaría satisfecho de pensar que las mariposas del alma desplegaron por primera vez sus alas espoleadas por la observación pertinaz de los movimientos ameboides de un leucocito afanándose por salir de un capilar sanguíneo a través del ocular de aquel microscopio marca Verick cuya compra tanto sacrificio le supuso. El aire removido por ese batir de alas aún se percibe en la ciencia universal.

Agradecimientos

A los Dres. Juan Manuel García Torrecillas y Pedro Serrano Castillo, por actuar como revisores del trabajo y realizar enriquecedores comentarios al mismo. A los Dres. Virginia García-Marín, Fernando de Castro y Jacopo Meldolesi, por el apoyo bibliográfico. A los Herederos de Don Santiago Ramón y Cajal, por su amabilidad al conceder el permiso de publicación de las figuras 1-3. Al Dr. Don Santiago Ramón y Cajal, por demostrar al mundo que nada es imposible si se dispone de perseverancia y talento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramón y Cajal S. Recuerdos de mi vida. Historia de mi labor científica. Madrid; Alianza Editorial; 1981. Disponible en línea en el Centro Virtual Cervantes: http://cvc.cervantes.es/ciencia/cajal/cajal_recuerdos/recuerdos/default.htm. Con acceso el 29 de octubre de 2011.
2. Sotelo C. The chemotactic hypothesis of Cajal: a century behind. Prog Brain Res. 2002;136:11-20.

3. Marañón G. Cajal, su tiempo y el nuestro. Santander: Espasa-Calpe; 1947.
4. Ramón y Cajal Junquera S. Contribución de S. Ramón y Cajal a la patología. Rev Esp Patol. 2002;35:77-88.
5. Cohnheim J. Über Entzündung und Eiterung. Path Anat Physiol Klin Med. 1867;40:1.
6. Waller AV. Microscopic Observations on the Perforation of the Capillaries by the Corpuscles of the Blood and on the origin of mucus and pus globules. Philosophical Magazine. 1846;29:397-405.
7. Picot J. Nouvelles recherches experimentales sur l'inflammation et le mode de production des leucocytes du pus. Revue des sociétés savantes. Académie des sciences. Séances des 6 et 13 juillet 1874. Disponible en línea en la Bibliothèque numérique Medic@: http://www.biusante.parisdescartes.fr/. Con acceso el 29 de octubre de 2011.
8. Rodríguez Quiroga A. El aprendizaje histológico inicial de Ramón y Cajal: Notas acerca de sus investigaciones sobre la inflamación. Asclepio. 2002;14:129-48.
9. Ramón y Cajal S. Patogenia de la inflamación. Discurso para los ejercicios del grado de Doctor. Universidad Central de Madrid, Facultad de Medicina. Legajo 25, n.º 9, 1877. Disponible en línea en la Biblioteca Digital Complutense: http://cisne.sim.ucm.es/articles/1699131.9737/1.PDF. Con acceso el 29 de octubre de 2011.
10. Metchnikoff E. Leçons sur la Pathologie Comparée de l'inflamation (faites à l'Institut Pasteur en avril et mai 1891). París: Masson; 1892.
11. Ramón y Cajal S. Investigaciones experimentales sobre la génesis inflamatoria y especialmente sobre la migración de los leucocitos. Zaragoza: Imprenta de *El Diario Católico*; 1880. Disponible en línea en la Biblioteca Digital Complutense: http://cisne.sim.ucm.es/articles/1513685.7371/1.PDF. Con acceso el 29 de octubre de 2011.
12. Ramón y Cajal S. Trabajos escogidos. Madrid: Editorial Antoni Bosch; 2006.
13. Ramón y Cajal S. Los tónicos de la voluntad. Madrid; 1898. Disponible en línea en el Centro Virtual Cervantes: http://cvc.cervantes.es/ciencia/cajal/cajal_reglas/default.htm. Con acceso el 29 de octubre de 2011.
14. Berciano J. Ramón y Cajal: breve reseña histórica. Conmemoración año Cajal: 150 años después. En: Morales Asín F, García de Yebenes J, eds. Madrid; 2003.
15. López-Piñero JM. Cajal. Madrid: Debate; 2000.
16. Gallego A. Ramón y Cajal, opositor a cátedras. Santander: Publicaciones de la UIMP; 1964.
17. Ramón y Cajal S. Estructura de los centros nerviosos de las aves. Revista Trimestral de Histología Normal y Patológica. Barcelona, 1.º de mayo de 1888.
18. Ramón y Cajal S. Notas anatómicas. I. Sobre la aparición de las expansiones celulares en la médula embrionaria. Gaceta Sanitaria de Barcelona. 1890;2:413-8.
19. Ramón y Cajal S. Sur l'origine et les ramifications des fibres nerveuses de la moelle embryonnaire. Anatomischer Anzeiger. 1890;5:85-95.
20. Sherrington C. En: Explorer of the human brain: The life of S. Ramón y Cajal. Nueva York: DF Canon; 1949.
21. Ramón y Cajal S. La rétine des vertébrés. La Cellule. 1892;9:121-33.
22. Serafini T, Kennedy TE, Galko MJ, Mirzayan C, Jessell TM, Tessier-Lavigne M. The netrins define a family of axon outgrowth-promoting proteins homologous to C. elegans UNC-6. Cell. 1994;78:409-24.
23. De Carlos JA, López-Mascaraque L, Valverde F. Dynamics of cell migration from the lateral ganglionic eminence in the rat. J Neurosci. 1996;16 6146-56.
24. De Felipe J. Brain plasticity and mental processes: Cajal again. Nat Rev Neurosci. 2006;7:811-17.
25. De Felipe J. Cajal y la neurociencia del siglo XXI. En: De Felipe, Marckram y Wagensberg, eds. Paisajes neuronales. Homenaje a Santiago Ramón y Cajal. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2007.
26. García-López P, García-Marín V, Freire M. Dendritic spines and development: towards a unifying model of spinogenesis - A present day review of Cajal's histological slides and drawings. Neural Plast. 2010;2010:769207.
27. Ramón y Cajal S. Algunas conjeturas sobre el mecanismo anatómico de la ideación, asociación y atención. Rev Med Cirug Prac. 1895;36:497-508.