



# El legado de Cajal en la neurobiología del siglo XXI

Paola Bovolenta

*De la «reazione nera» de Golgi, perfeccionada por Cajal, a las técnicas más modernas de microscopía electrónica y de biología molecular, la tecnología ha evolucionado de manera abismal. A pesar de todo ello, el legado y las observaciones del sistema nervioso realizadas por Cajal hace más de un siglo continúan siendo completamente vigentes y casi visionarias si las circunscribimos a las limitaciones de su tiempo.*

El mundo de la ciencia es un mundo internacional, sin fronteras y su lenguaje hoy es el inglés. No fue así siempre. En la época de Cajal era el alemán o el francés. Mi propia relación con el legado científico de Cajal tiene este contexto internacional. Yo misma, siendo italiana de nacimiento y española de adopción, he desarrollado en el Instituto Cajal de Madrid la mayor parte de mi actividad investigadora, pero descubrí a Cajal a mi llegada a Estados Unidos, después de terminar mis estudios en la Universidad de Florencia.

Me sorprendió y luego me fascinó que el trabajo de un neurobiólogo español desarrollado a finales del siglo XIX y escrito en francés fuera una especie de Biblia científica, ocupando un lugar de privilegio y siempre al alcance de la mano en el despacho de mi tutora en aquellos años, la neurobióloga de origen armenio, Carol Mason. Cajal proporcionó las bases para entender la estructura del sistema nervioso. Pero no fue sólo eso. Cajal se interesó muy pronto en conocer cómo se formaba la red de interconexiones que constituyen el sistema nervioso.

Este texto está basado en la intervención de la autora en la sesión, que tuvo lugar el día 22 de marzo de 2006 en el Senado, en conmemoración de la concesión del premio Nobel a Santiago Ramón y Cajal.

Hoy en día, cuando la embriología tiene una particular relevancia por las expectativas que ofrece la medicina regenerativa, parece importante subrayar que Cajal, hace 100 años ya se interesó por entender cómo se desarrolla el sistema nervioso. De hecho, muchos consideran a Cajal como un pionero en estudios tan importantes en la neurobiología del desarrollo como son los encaminados a entender los mecanismos mediante los cuales las distintas neuronas se conectan entre ellas de forma ordenada y organizada.

Fue en esos libros de Cajal que la Dra. Mason tenía en su despacho de la Universidad de Nueva York, donde vi por primera vez la descripción de una estructura que Cajal llamó *cono de crecimiento*, que a modo de guía parecía dirigir el destino de las prolongaciones que se proyectan desde el soma neuronal. Cajal asignó a esta estructura un papel fundamental en el establecimiento de las interconexiones nerviosas.

No se trata únicamente de tener muchas neuronas sino de que éstas establezcan las conexiones adecuadas de forma precisa. Ponemos como ejemplo el sistema visual a cuyo entendimiento el profesor Torsten Wiesel, ha contribuido de forma tan significativa. Es el caso del dibujo de Cajal representado en la figura 1, que simplemente quiere ilustrar cómo nuestra capacidad de ver lo que nos circunda depende de la capacidad de las neuronas de la retina de esta-

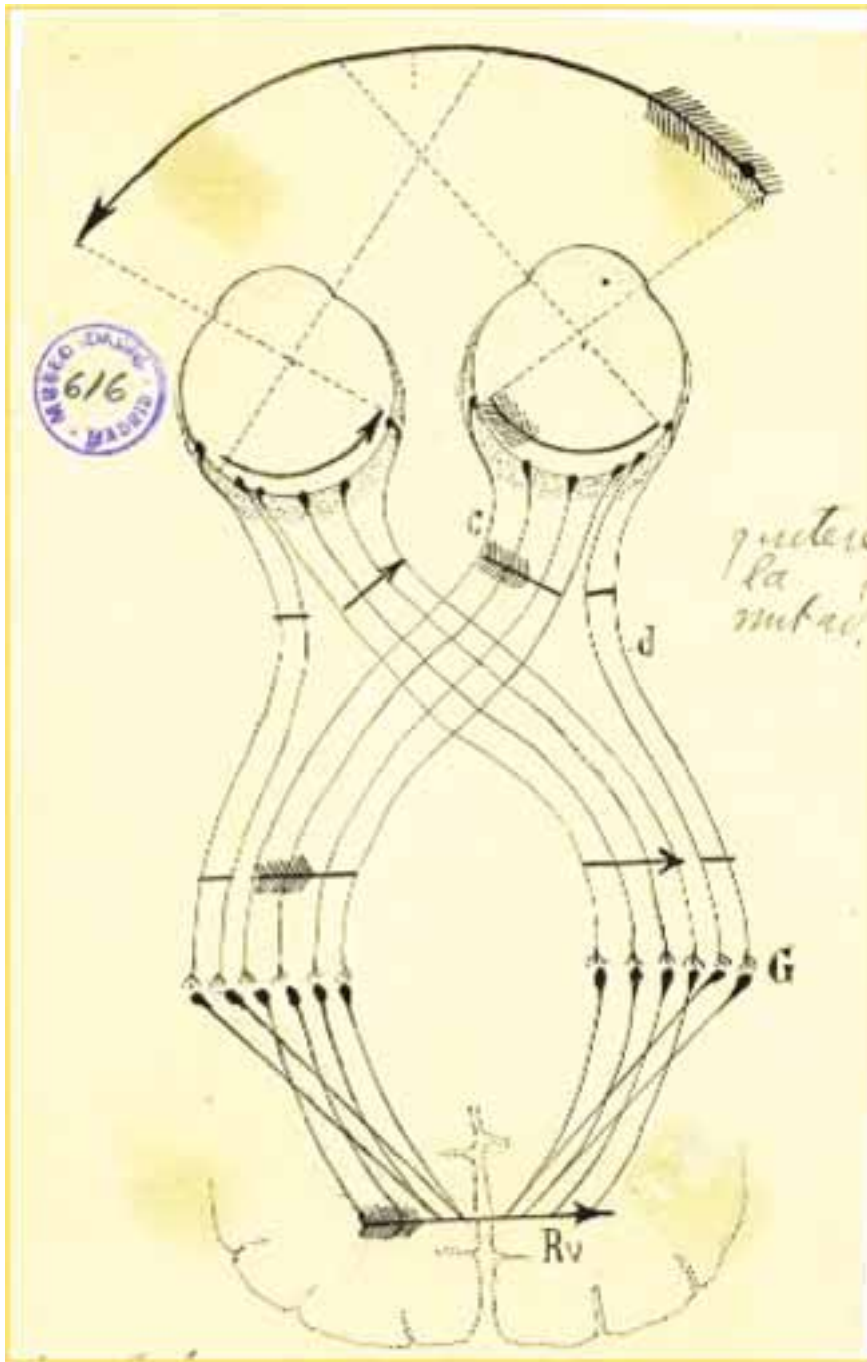
blecer conexiones adecuadas con estructuras talámicas intermedias en el cerebro y que más tarde, neuronas de estas estructuras se conecten con la corteza cerebral adecuada, la visual. Si estas conexiones no se producen de forma correcta no veremos nada.

Descifrar cómo se producen estas conexiones nerviosas ha sido el trabajo de numerosos laboratorios en los últimos 100 años, pero sin duda Cajal fue el primero en este campo descubriendo y describiendo la estructura necesaria para que estas conexiones ocurran de forma precisa: el *cono de crecimiento*.

En su libro *Recuerdo de mi vida: Historia de mi labor científica*, Cajal relata así ese descubrimiento (fig. 2):

*«Yo 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.»*

Termina así Cajal su descripción: *«Esta curiosa maza terminal fue bautizada por mí: cono de crecimiento.»*



**Figura 1 Estructura del sistema visual en humanos.**  
[Ramón y Cajal, S.: *Archivos de Oftalmología Hispano-Americanos*, 1901.]

Es absolutamente impresionante ver cómo esta descripción de Cajal del cono de crecimiento se ha confirmado con el uso de las tecnologías actuales. Hoy disponemos de técnicas ópticas muy avanzadas que nos permiten visualizar estructuras en relieve, y de programas informáticos que nos permiten hacer reconstrucciones tridimensionales y rotaciones. Y podemos teñir, resaltando los detalles estructurales de los conos de crecimiento, con métodos más sencillos, más rápidos y tal vez más vistosos que la «*reazione nera*» o impregnación argéntica que Golgi desarrolló y Cajal optimizó.

Y aunque, como dijo Cajal algunos años después del descubrimiento del cono de crecimiento, «*su existencia, constituye hoy hecho vulgar de la ontogenia nerviosa*», al observar estas imágenes actuales de conos de crecimiento no deja de asombrar el detalle y la precisión de los dibujos con que Cajal ilustró sus observaciones hace más de un siglo (fig. 3).

Investigar no es sólo hacer experimentos y observar, sino interpretar, generar hipótesis e imaginar posibles explicaciones para lo que observamos. Así, Cajal no se limitó a

constatar la existencia del cono de crecimiento, también propuso una hipótesis para explicar su función: la *teoría quimiotáctica o neurotrópica*. Él mismo la definía como «... una hipótesis encaminada a explicar, o al menos a hacer imaginable, el establecimiento en el adulto de conexiones interneuronales específicas». Y continuaba:

«...según la referida hipótesis se asigna al cono de crecimiento del axón embrionario la misma propiedad ameboidea atribuida a los leucocitos. A semejanza de estos elementos, que avanzan hacia los microbios orientándose en la dirección de la corriente de la difusión de las toxinas, el cono de crecimiento, impresionado por ciertas sustancias estimulantes derramadas en el plasma intersticial, marcha también, crece y se orienta hacia los elementos productores de las mismas... como si atraídos por fuerzas inteligentes... acabando por establecer con ellos conexiones íntimas y estables. El hecho sorprendente es que semejantes alianzas dinámicas se establezcan sin errores... no dándose jamás el caso de que... una arborización terminal axónica esté privada de conexión celular específica.»

Estas ideas fueron tan avanzadas a su época que no encontraron mucho apoyo experimental en sus días y de alguna forma cayeron en el olvido. Hoy en día, sin embargo son de lo más novedoso. La capacidad de seguir el comportamiento de las células en tiempo real, permite constatar que el cono de crecimiento tiene una gran capacidad de movimiento y avanza explorando su entorno.

La llegada de la genética molecular y el desciframiento del código genético nos han permitido avanzar a pasos de gigantes, aislar y caracterizar las moléculas responsables de guiar al cono de crecimiento y demostrar que éstas se corresponden con «*aquellas fuerzas inteligentes*» que Cajal describió, capaces de encauzar el crecimiento, de otra forma desordenado, de los axones.

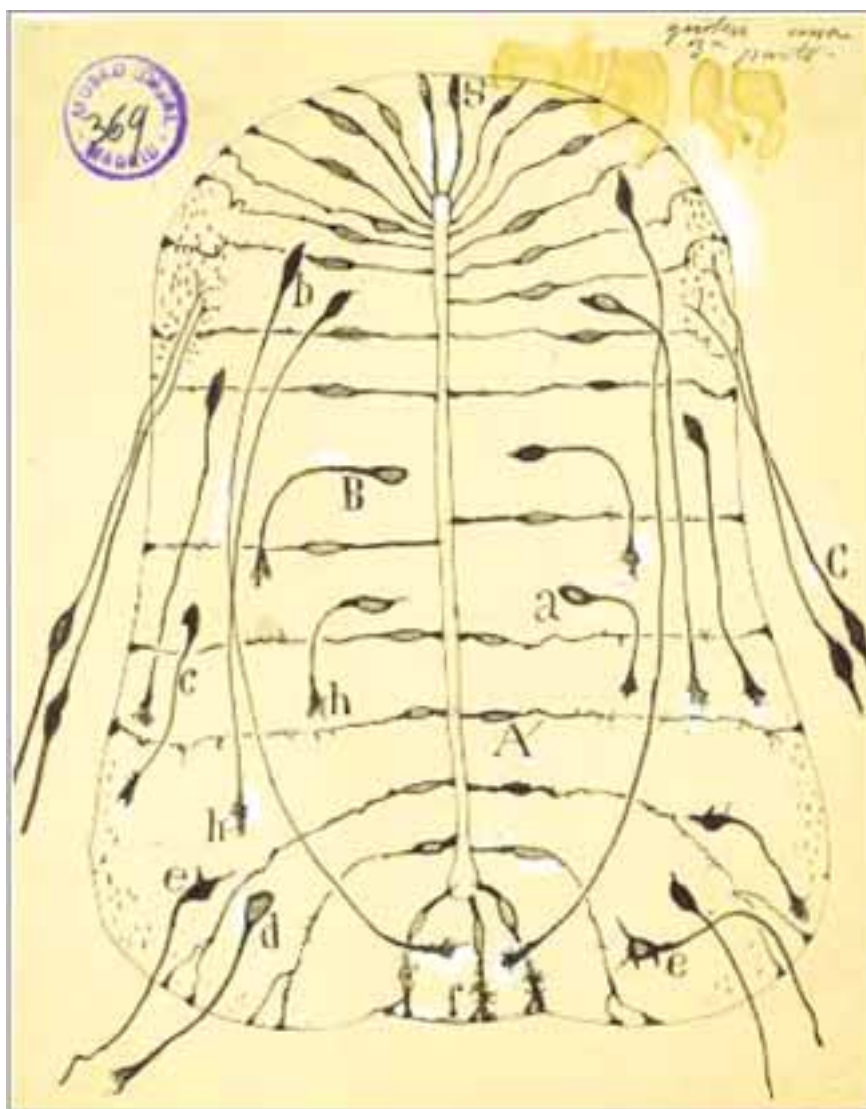
Cajal fue un personaje genial y seguramente único, pues él solo fue capaz de cambiar el rumbo de la investigación científica. Su trabajo es sin duda uno de los pilares sobre los que se cimienta el edificio de la neurobiología. Todos celebramos en este aniversario la genialidad de Cajal, pero hay que seguir construyendo el edificio de la neurobiología, pues queda mucho por hacer y entender. Y además queremos que los resultados de la investigación sirvan para mejorar nuestra calidad de vida. Queremos, por ejemplo, poder aplicar nuestro conocimiento de cómo se forman las conexiones

nerviosas para prevenir, y si es posible curar, las muchas enfermedades del sistema nervioso donde estas conexiones se han dañado.

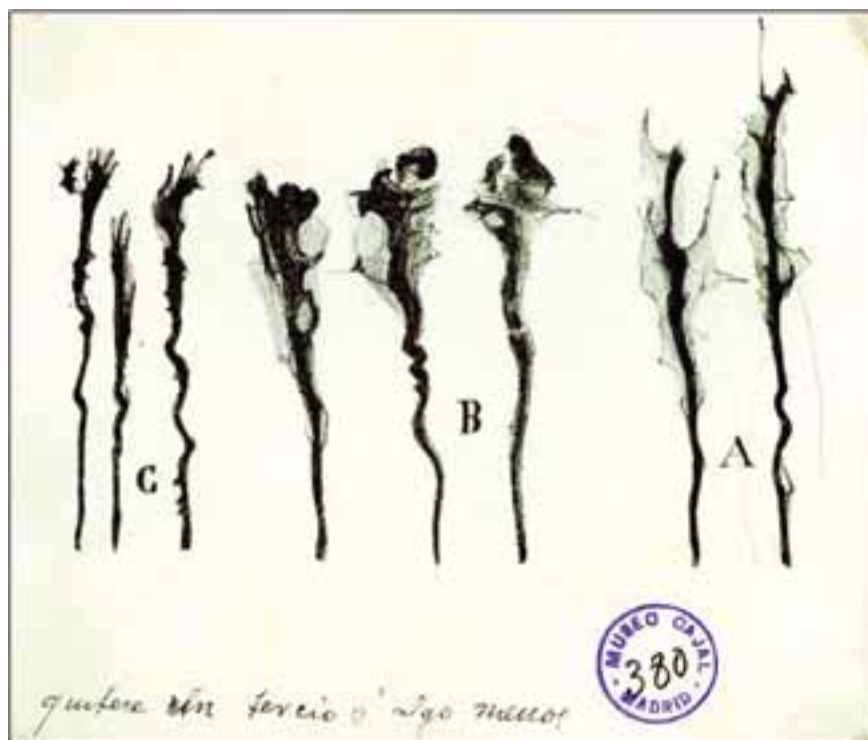
En este nuevo siglo, donde descifrar el enigma del cerebro será uno de los grandes desafíos científicos, el panorama de la investigación es muy diferente del de la época de Cajal. Ya no se concibe el progreso de la ciencia como resultado del trabajo titánico de una sola persona. El esfuerzo y la dedicación individual, siempre necesarios en investigación, ya no lo son todo. Hoy en día el progreso científico depende cada vez más de equipos de investigadores con distintas especialidades y de desarrollos tecnológicos cada vez más sofisticados. El cambio es también notable en el contexto de la competencia entre los distintos grupos de investigación por la primicia en el descubrimiento.

Hoy más que nunca es evidente que los resultados de la investigación son rentables económicamente y socialmente.

Cajal fue muy crítico con las políticas científicas y el casi nulo aprecio por la ciencia de la sociedad de su tiempo. España ha hecho un esfuerzo considerable en los últimos años para acercar su nivel de investigación al de su desarrollo económico, pero es todavía insuficiente si queremos integrar-



**Figura 2 Médula espinal del embrión de pollo.**  
[Dibujo del Legado Cajal, Instituto Cajal, CSIC.]



**Figura 3 Dibujos de conos de crecimiento realizados por Ramón y Cajal en 1890.**

nos de pleno derecho en el espacio europeo de investigación y competir en igualdad de condiciones con Estados Unidos o Japón.

Los neurocientíficos españoles debemos seguir trabajando con esfuerzo para mantener nuestro nivel científico, pero deben promoverse desde las instituciones políticas científicas coherentes y estables que generen los recursos necesarios y la planificación adecuada para desarrollar la investigación científica española hasta el nivel que nos corresponde y que le hubiera gustado a Cajal. #

.....  
**Paola Bovolenta**  
INSTITUTO CAJAL  
CSIC, MADRID