

————— *Mesa Redonda* —————

Homenaje a Ramón y Cajal en el centenario de la concesión del Premio Nobel

Mesa redonda celebrada en la Real Academia Nacional de Farmacia el día 23 de noviembre de 2006

Coordinadora:

Excma. Sra. Doña M.^a Teresa Miras Portugal.
Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Ponentes:

Excmo. Sr. Don Jesús Ávila de Grado.
Académico de Número de la Real Academia de Ciencias Exactas,
Físicas y Naturales: «*La visión de futuro de Cajal*»

Doña Ángela Nieto. Profesora de Investigación del CSIC:
«*De cómo los embriones ayudaron a Cajal y nos ayudan hoy a
entender la salud y la enfermedad*»

En octubre de 1906 la Academia de Ciencias Sueca comunicó telegráficamente a Don Santiago Ramón y Cajal la concesión del Premio Nobel de Fisiología y Medicina, leyendo su discurso el 12 de diciembre de 1906 ante la Academia de Ciencias en Estocolmo. El texto disponible en versión electrónica en la Fundación Nobel sigue siendo, a pesar del tiempo transcurrido, una pieza maestra de claridad y conocimiento profundo del sistema nervioso. Selecciona en su presenta-

ción los aspectos, a su juicio, más relevantes de su labor científica, muchos de los cuales de modo más amplio habían sido previamente publicados en el excepcional tratado titulado «*TEXTURA DEL SISTEMA NERVIOSO DEL HOMBRE Y DE LOS VERTEBRADOS*». La primera edición, costada por el propio Cajal, se editó en cuadernillos de modo muy modesto en 1904 y con una tirada muy corta. Cinco años más tarde, en 1909, es la Editorial Maloine de París, siendo ya Cajal Premio Nobel, la que editaría la segunda edición del tratado «*HISTOLOGIE DU SYSTÈME NERVEUX DE L'HOMME ET DES VERTEBRÉS*». Edición que ha servido de vehículo difusor de su trabajo y que por miopía de las instituciones ministeriales de la época los propios españoles tenían que consultar en francés hasta que en 1992 se hace una reedición del primer tratado en castellano y gracias al esfuerzo y empeño de dos grandes neurocientíficos, los doctores Carlos Belmonte, del Instituto de Neurociencias de Alicante, y Jaime Merchán, coordinador de la edición. Esto trae a mi memoria que después de la concesión del Premio Nobel a Cajal se creó un edificio grande y muy costoso para él y su grupo de investigación en el Recinto del Jardín del Retiro de Madrid. Centro cuya ocupación y utilidad para la investigación fue nula, pero no hubo dinero para editar sus obras. Pienso, y la historia me da la razón, que los libros excepcionales perduran más que los edificios, recordemos a Homero con los libros clásicos de la Iliada y la Odisea, que siguen vivos, mientras que de los edificios de la época queda poca cosa en Troya.

Todos los biógrafos de Ramón y Cajal destacan su naturaleza rebelde e inconformista, tanto fuera como dentro de las aulas, en sus primeros años escolares, e incluso como él mismo comenta en sus años de presencia en las aulas de la facultad de Medicina: «*Sólo dos cualidades había en mí anteriormente, quizá algo más desarrolladas que en mis condiscípulos, cualidades que acaso hubieran atraído la atención de los profesores, si mi nada envidiable reputación de alumno perezoso y descuidado no me hubieran condenado de antemano a la indiferencia de todos. Eran éstas una petulante independencia de juicio que me arrastró alguna vez hasta la discusión de las opiniones científicas de un querido sabio y dignísimo maestro, con escándalo bien justificado de mis condiscípulos, y un sentimiento profundo de nuestra decadencia científica...*» (Prólogo de la segunda edición de «Reglas y consejos sobre investigación científica»). Es

posible que en la universidad actual, sin expediente adecuado, y su fama de litigante, nunca hubiera obtenido una beca ni hubiese sido aceptado en un laboratorio con medios suficientes. Tampoco habría podido instalar el microscopio Zeiss que compró con sus ahorros como médico del ejército en Cuba, en otro lugar que la cocina de su casa. Pero me concedo el beneficio de la duda, ya que en universidades jóvenes de reciente creación, necesitadas de personal docente y con laboratorios hay huecos para gente más «iconoclasta» y no sometida totalmente a las leyes de los números para ejercer su pasión. ¿Será de esos reductos de libertad de donde surjan nuestras futuras mentes con ideas originales?

Me voy a permitir una visión y análisis diferente de la tan traída y llevada historia de Cajal. Nace en el seno de una familia de clase media, modesta, pero instruida, donde se valoraba el estudio y los bienes «incluidos los materiales» que de él se derivan. Su padre y seguro que su madre, no eran precisamente tolerantes con la falta de aplicación de su hijo, y lo hacen pasar por experiencias laborales manuales, que le hacen ver los valores añadidos del estudio y el trabajo intelectual. Sin el control familiar el espíritu libre de Cajal podría haber derivado en cualquier otra trayectoria vital, seguramente no tan loable. Ser médico no era una mala opción a mediados del siglo XIX y Cajal lo supo comprender muy bien, eso sí, haciendo gala de lo que da su tierra de origen, sin perder un ápice de su carácter de aragonés indomable.

Sus dotes para el dibujo eran innatas, aspectos que hoy día están olvidados en los inmensos programas de estudio de nuestros escolares, la mayoría carecen de esa cualidad, pero los que la tengan no deben de ser descuidados, y él las ejercitó. Era un artista capaz de extraer lo esencial de lo que veía e imaginar en tres dimensiones lo que eran las imágenes planas de las preparaciones para microscopio. Cómo pudo entrever los planos de las diferentes capas del cerebelo y sus células específicas, es todavía motivo de admiración. Cómo imaginar la necesidad de un cono de crecimiento para que los axones crecieran y pudieran conectar con otras neuronas fue otra de sus grandes intuiciones. Lo mismo que las grandes vías y caminos cerebrales, todas ellas formadas por elementos discontinuos de células neuronales que necesitarían comunicarse mediante señales químicas, la gran teoría neuronal.

Es fácil decir que Cajal fue un espejismo en el panorama científico español de la época, un fruto inesperado, cuajado y sabroso en medio del desierto, pero lo cierto es que cuando Cajal inicia sus estudios había muchas facultades de medicina en España y la justa economía familiar pudo permitirse el enviarlo a la de Zaragoza, que en aquella época no era supuestamente de las consideradas más prestigiosas. Quizá su profesorado era más joven y estaría esperando continuar su periplo en otras universidades supuestamente de «más nivel», como el propio Cajal hizo años más tarde, cuando vuelve de Cuba y lo contratan como profesor auxiliar de anatomía en Zaragoza (1875), donde compra su propio microscopio (1877) con sus ahorros, claro está que en esa época no estaba todavía casado y no necesitaba los ahorros para su familia. Sigue luego la ronda hacia Valencia, como catedrático en 1884, Barcelona en 1887, y al final Madrid en 1892. Hasta aquí Cajal sería un profesor más con el comportamiento genuino de los profesores de las universidades españolas hasta la Ley de Reforma Universitaria en la que se trata de potenciar los grupos de trabajo y la continuidad en las escuelas científicas, muchas de ellas excelentes. Desgraciadamente la ley trajo también el anclaje y consolidación de grupos de bajo perfil, auténticos tapones del conocimiento, que son inamovibles.

En la España del último cuarto del siglo XIX Cajal no estaba tan sólo y de echo uno de sus grandes encuentros fue con el gran histólogo español Maestre de San Juan, a quien visitó en Madrid en 1877, quedando tan entusiasmado que toma la decisión de comprarse su propio microscopio. No era tanto el desierto, algo había, y Maestre de San Juan debería de ser reconocido y admirado, fue un eslabón de la cadena del conocimiento absolutamente necesario. Otro encuentro de gran trascendencia tuvo lugar en 1887, cuando tenía treinta y cinco años y siendo catedrático en Valencia, a punto de trasladarse a Barcelona, se trata del neuropsiquiatra valenciano Luis Simarro, quien recién llegado de París, traía la nueva metodología de técnicas de tinción del sistema nervioso, la técnica del cromato de plata, la impregnación de plata o *reazione nera*, ideada por Camilo Golgi. Vemos aquí la importancia que tiene la actualización permanente de la metodología para poder seguir el diálogo universal de la ciencia y competir en igualdad con los grupos de otros países desarrollados, pero no todo es metodología y es necesario que exista una

idea original para ser desarrollada. Esta era la virtud de Cajal, quien inicia un trabajo frenético durante sus años en Barcelona, ideando modelos y compilando datos.

En 1889 realiza Cajal su primer viaje fuera de España, si exceptuamos la estancia en los territorios de ultramar, Cuba, el viaje a Berlín al congreso de la Sociedad Alemana de Anatomía. Este viaje supone su bautismo científico y el apoyo a su teoría neuronal por parte de uno de los más eminentes histólogos de la época, Rudolf Albert von Kölliker. Cuando llega a la cátedra de Madrid en 1892, las grandes ideas ya habían sido gestadas y desarrolladas en gran medida. Años más tarde, cuando insta a los más jóvenes a dedicar tiempo y aplicar la voluntad a los problemas que apasionan el espíritu del conocimiento, seguramente que echaba en falta su propio sosiego y el tiempo de dedicación necesario. Otro de nuestros clásicos, Baltasar Gracián, lo definió diciendo: «*Hay ocupaciones que son polillas del tiempo precioso*» y ser Premio Nobel tenía contraprestaciones que llevaban a interminables pérdidas de tiempo.

Nada dentro del sistema nervioso e incluso otros tejidos escaparon a la curiosidad sistemática de Cajal, su capacidad de comprender lo más grande, de interpretar sus preparaciones en términos de unidades discontinuas, lo neuronal frente a lo glial, la polarización dinámica de las propias neuronas para su funcionamiento, y las reacciones a las lesiones de nervios y tejidos neuronales entraron dentro de su capacidad de estudio y análisis. Creó una gran escuela de la que son deudores todos los neurocientíficos del mundo; por desgracia nuestro país no pudo obtener todos los beneficios deseados y por esas tragedias demasiado frecuentes en el solar de Iberia, se desmembró su escuela y se centrifugó y exilió al mejor grupo y escuela científica que jamás existió en nuestro país.

En 1959, cincuenta y tres años más tarde, Severo Ochoa, formado en el espíritu de aquella facultad de Medicina de finales de los años veinte y comienzos de la década de los años treinta del siglo XX, recibía el Premio Nobel en Fisiología y Medicina, pero esta vez entregado a los Estados Unidos. Faltan tres años para cumplir otros cincuenta y tres años y uno se pregunta si el periodo de frecuencia entre las ondas será el mismo, o si todavía será más dilatado. Tenemos buenas instalaciones en los centros del Consejo Superior de Investigaciones Cien-

tíficas, tenemos grandes grupos, tenemos magníficas individualidades, tenemos en contrapartida una situación deplorable en alguna de las universidades históricas, tenemos a nuestros jóvenes en sus años más creativos demasiado encorsetados. Tenemos a los profesores rodeados de burocracia asfixiante a todas horas y no olvidemos que son ellos, que somos, el eslabón que debería de sembrar la ilusión y difundir el conocimiento certero y actual. No sé cuando vendrá ese nuevo Premio Nobel, tenemos investigadores que se lo merecen, y es de esperar que no tarde mucho más. La desdichada frase de Don Miguel de Unamuno sacada de contexto de «*¡Qué inventen ellos!*» tiene que ser definitivamente borrada. Necesitamos creer en nosotros mismos y cuando se vislumbra la llama de la voluntad y creatividad en algún joven ayudar en lo posible para que crezca. Necesitamos generosidad y grandeza para reconocer lo que vale y escuchar y fomentar la iniciativa de los que ponen voluntad y empeño. Necesitamos responder a la cuestión que plantea Cajal en sus memorias: «*¿Cómo se crea la vocación irresistible hacia la Ciencia?*»

Esta mesa redonda en homenaje al centenario de la concesión del Premio Nobel a Don Santiago Felipe Ramón y Cajal, sirve para constatar el excelente momento que vive la neurociencia en España, con desarrollo notable de todas sus facetas y supone un honor para mí el poder presentar ante esta corporación a dos científicos de renombre que han realizado contribuciones pioneras en sus respectivos campos: El Doctor Jesús Ávila, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, conocido por sus trabajos en neurodegeneración, y la Doctora Ángela Nieto, del Instituto de Neurociencias de Alicante, por sus contribuciones a comprender el desarrollo embrionario neural.

Madrid, 23 de noviembre de 2006
M.^a Teresa Miras Portugal

La visión de futuro de Cajal

JESÚS ÁVILA DE GRADO*

*Académico de Número de la Real Academia de Ciencias
Exactas, Físicas y Naturales.*

*Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa»,
CSIC-UAM, Madrid*

En este acto en la Real Academia Nacional de Farmacia, conmemoramos el centenario de la concesión del Premio Nobel a Don Santiago Ramón y Cajal, un científico de talla excepcional del nivel de Pasteur o Darwin. Ramón y Cajal es el padre de la Neurociencia, y uno de los pioneros de lo que hoy conocemos como Biología Celular. Muchos de sus trabajos y profecías han sido y siguen siendo motivo de inspiración para la realización de nuevos experimentos cuyos resultados coinciden con lo postulado por Ramón y Cajal. En este escrito daré algunos ejemplos.

La grandeza de Don Santiago no sólo se debe a sus descubrimientos, en los que describió con gran rigurosidad la estructura del sistema nervioso, sino, fundamentalmente, a que profetizó cómo era el funcionamiento de dichas estructuras. Es curioso ver en sus dibujos no sólo los esquemas de conexiones y circuitos, sino las flechas indicando direcciones de posibles transmisiones neuronales.

Posiblemente, el hallazgo de Ramón y Cajal con más resonancia es el relacionado con la teoría neuronal (1), pero no sólo indicó que la neurona era el componente básico del sistema nervioso, sino que describió su desarrollo, estudió su degeneración y discutió sobre su posible regeneración.

Actualmente se conoce cómo tienen lugar los cambios morfológicos que se producen en la célula precursora de la neurona, el

* Dirección de contacto: Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa». Facultad de Ciencias. Campus de Cantoblanco. Universidad Autónoma de Madrid. 28049 - Madrid (Spain). Telf.: 34 91 497 84 40. Fax: 34 91 497 47 99. e-mail: javila@cbm.uam.es

neuroblasto, para dar lugar a la neurona madura, con una morfología tal que le pueda permitir interactuar con otras neuronas para formar las redes neuronales que son la base del funcionamiento del sistema nervioso. Cajal (2, 3) describió cómo de la forma esférica del neuroblasto iban surgiendo diferentes proyecciones que iban a dar lugar al axón (que él llamó cilindro-eje), la más larga y fina de estas proyecciones; y las dendritas, que son el resto de dichas proyecciones (Fig. 1). En la actualidad conocemos que los elementos mayoritarios del armazón (citoesqueleto) neuronal son los microtúbulos, fibras que polimerizan y despolimerizan de un modo muy dinámico.

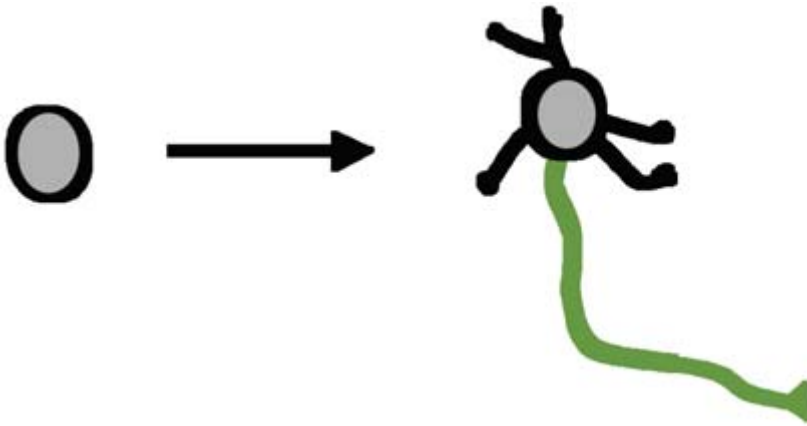


FIGURA 1. *A partir del neuroblasto, una célula esférica, se van extendiendo proyecciones que forman el axón (la de mayor longitud) y las dendritas de una neurona madura.*

Si la probabilidad de polimerización-despolimerización de estas estructuras es similar en cualquier dirección, la forma de la célula será esférica, como es la del neuroblasto. Pero, si debido a algún tipo de señal se produce una estabilización de dichas estructuras (los microtúbulos) en una dirección específica, en esa dirección los microtúbulos seguirán polimerizando, pero no despolimerizando, y, como consecuencia, se producirá una extensión del citoplasma en esa dirección, que dará lugar a las proyecciones descritas por Cajal. Es pues importante saber cuáles son los elementos que estabilizan a los microtúbulos, y ya se conocen muchos de ellos, entre los que desta-

can las proteínas asociadas a los microtúbulos. Cajal describió (4) que esta extensión se facilitaba por la presencia, en el exterior de la neurona, de factores tróficos. Por el descubrimiento de uno de estos factores, sugeridos por Cajal, le fue concedido el Premio Nobel a Doña Rita Levi-Montalcini y a Don Stephen Cohen en 1986.

Por otra parte, Don Santiago sugirió que las proyecciones de los neuroblastos se podían orientar, y cambiar de dirección, por estimulación química (quimiotropismo o neurotropismo) (5). Para estos cambios, Cajal sugirió la existencia de un sensor en el extremo distal del axón, al que llamó cono de crecimiento (6). Hoy conocemos la existencia de proteínas atrayentes o repulsoras para el axón y, es posible, que sus descubridores puedan recibir el Premio Nobel en el futuro.

Una vez desarrollado, el axón de una neurona puede contactar (generalmente con una dendrita), con otra neurona, en lo que Cajal describió como el ósculo protoplasmático, y que hoy conocemos como sinapsis (Fig. 2).

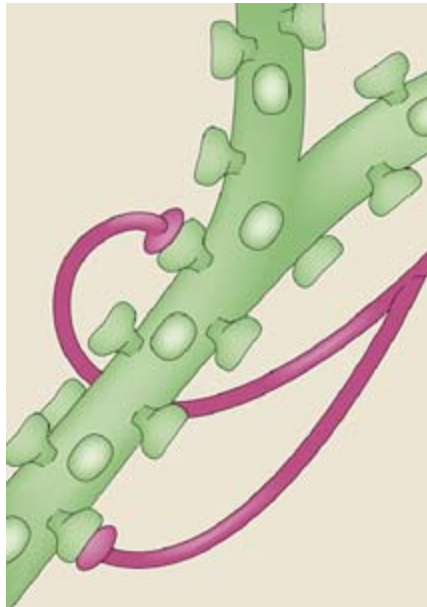


FIGURA 2. *La interacción axón-dendrita que Don Santiago calificó como ósculo protoplasmático.*

Adicionalmente, Cajal sugirió que los lugares de recepción en la dendrita eran, en muchas ocasiones, unas protuberancias que él denominó como espinas dendríticas (7), y sugirió que estas espinas dendríticas podrían estar implicadas en procesos de aprendizaje y memoria, una hipótesis que fue posteriormente sugerida por el también Premio Nobel, Francis Crick. Cajal también describió los circuitos neuronales que hoy conocemos están implicados en procesos de memoria (8).

Pero Cajal estudió no sólo la función sino la disfunción del sistema nervioso. Una de las preocupaciones de Don Santiago fue conocer cómo funcionaba correctamente el sistema nervioso para detectar posibles fallos que podrían conducir a la degeneración neuronal. Buscaba, en sus propias palabras, que el *órgano del alma funcionara correctamente*, y que cuando el sistema nervioso por motivos como, por ejemplo, la edad, dejara de funcionar, *los ancianos no quedarán atrapados por la demencia* (9). Sin embargo, llegó a la conclusión de que la regeneración de axones y dendritas era difícil una vez dañados (9), indicando que *«una vez terminado el desarrollo, las fuentes de crecimiento y regeneración de los axones y dendritas se secan irrevocablemente. En los cerebros adultos las vías nerviosas son algo fijo, terminado, inmutable. Todo puede morir, nada puede regenerarse. Corresponde a la ciencia del futuro cambiar, si es posible, este cruel decreto»*.

Esta última frase de Ramón y Cajal indica su gran sabiduría pues, hoy conocemos que hay una zona del sistema nervioso central en la que los axones pueden crecer. Esta zona es la que conecta el epitelio olfatorio (zona periférica) con el bulbo olfatorio (sistema nervioso central), posibilitándose ese crecimiento axonal por la existencia, en esa zona, de un tipo especial de glía, la glía envolvente del bulbo olfatorio. De este modo se ha probado si la presencia de dicho tipo de glía en otras zonas del sistema nervioso que pudieran estar dañadas, como la médula espinal, podría facilitar el crecimiento axonal. Para ello se han realizado trasplantes de dicha glía a zonas dañadas, en modelo de rata lesionada y se ha visto recuperación funcional (10, 11).

Como corolario, se puede indicar que Don Santiago se anticipó a muchos de los descubrimientos en Neurociencias. Es de esperar que los científicos sigan pues leyendo con detalle las obras de Cajal como

fuente de inspiración para el planteamiento de futuros experimentos, y de esta manera poder ir conociendo las claves de la Neurociencia.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) HAMBURGUER, V. (1980): *Perspectives in Biology and Medicine*. 23: 600-616.
- (2) RAMÓN Y CAJAL, S. (1906): The structure and connexions of neurons. *Nobel lecture*.
- (3) RAMÓN Y CAJAL, S. (1894): *Consideraciones generales sobre la morfología de la célula nerviosa*. Imprenta Moya, Madrid.
- (4) RAMÓN Y CAJAL, S. (1894): Consideraciones sobre la morfología de la célula nerviosa. *La Veterinaria Española*. 37: 257-291.
- (5) RAMÓN Y CAJAL, S. (1894): The croonian Lecture: la fine structure des centres nerveux. *Proc. Royal Soc. London*. 55: 444-468.
- (6) RAMÓN Y CAJAL, S. (1972): *The structure of the retina*. *Trans. Thorpe and Glink*. Springfield Ill. Thomas p. 146.
- (7) RAMÓN Y CAJAL, S. (1890): A quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épicière du poulet. *Anat. Anzerger*. 5: 609-613.
- (8) TESSIER-LAVIGNE, M. and GOODMAN, C. S. (1996): The molecular biology of axon guidance. *Science*. 274: 1123-1133.
- (9) RAMÓN Y CAJAL, S. (1888): Estructura de los centros nerviosos de las aves. *Rev. Trim. Histol. Norm. Pato*: 1, 1-10.
- (10) RAMÓN Y CAJAL, S. (1899): *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Imprenta Moya, Madrid.
- (11) RAMÓN Y CAJAL, S. (1914): *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*. Imprenta Moya, Madrid.
- (12) RAMÓN-CUETO, A.; CORDERO, M. I.; SANTOS-BENITO, F. F. and ÁVILA, J. (2000): Functional recovery of paraplegia rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron*. 25: 425-435.
- (13) MORENO-FLORES, M. T.; BRADBURY, E. J.; MARTÍN-BERMEJO, M. J.; AGUDO, M.; LIM, F.; PASTRANA, E.; ÁVILA, J.; DÍAZ-NIDO, J.; McMAHON, S. B. and WANDOSELL, F. (2006): A clonal cell line from immortalized olfactory ensheathing glia promotes functional recovery in the injured spinal cord. *Molecular Therapy*. 13: 598-608.

De cómo los embriones ayudaron a Cajal y nos ayudan hoy a entender la salud y la enfermedad

M. ÁNGELA NIETO *

*Instituto de Neurociencias de Alicante CSIC-UMH
San Juan de Alicante, 03550 Alicante*

La Real Academia de Farmacia se ha sumado con esta Mesa Redonda a las celebraciones que han conmemorado el centenario de la concesión del Premio Nobel de Medicina a Santiago Ramón y Cajal en 1906. Cajal trabajó incansablemente y nos donó un legado de una magnitud difícil de asimilar. Los descubrimientos de Cajal que más repercusión han tenido a lo largo de estos cien años están relacionados con la anatomía del sistema nervioso del adulto desde una concepción tan abierta y por delante de su tiempo que le permitió incluso predecir los flujos de información de la transmisión nerviosa. Sin embargo, fueron los embriones los que ayudaron a Cajal a elaborar al menos dos de sus doctrinas más importantes: la teoría neuronal y la teoría neurotrópica.

LOS EMBRIONES Y LA TEORÍA NEURONAL

Cajal defendió que las células nerviosas eran estructuras individuales en contra de la visión de su tiempo que proponía al sistema nervioso como una red continua. Una de las razones por las que Cajal pudo afirmar la naturaleza individual de los «neuroblastos» fue su estudio de cortes de médula espinal de embriones de pollo de tres a cinco días de desarrollo. En estos estadios, los axones (prolon-

* Dirección de contacto: Instituto de Neurociencias de Alicante. CSIC-UMH. Apartado de Correos 18. 03550 San Juan de Alicante (Spain). Telf.: 34 96 591 92 43. Fax: 34 96 591 95 61. e-mail: anieto@umh.es

gación larga de las neuronas que transmite la información) están creciendo y presentan unas terminaciones muy evidentes. A estas terminaciones Cajal las denominó conos de crecimiento, en un trabajo que publicó en julio de 1890 en la *Gaceta Sanitaria de Barcelona* (1) y que con algunas adiciones e ilustraciones publicó más tarde traducido al francés en *Anatomischer Anzeiger* (2). Cajal describió esta estructura de la siguiente forma: «*Esta fibra termina... por un engrosamiento ya simplemente redondeado y poco aparente, ya por un grumo cónico de base periférica. Este grumo terminal, que llamaremos cono de crecimiento, presenta finas extensiones ... que parecen insinuarse entre los demás elementos, fraguándose a viva fuerza un camino por el cemento intersticial*». La Figura 1 muestra la ampliación de uno de estos conos de crecimiento procedente de una preparación original de Cajal (3). Cajal comenta en su obra magistral *Textura del Sistema Nervioso del Hombre y los Vertebrados* (4), la fortuna que tuvo de descubrir el cono de crecimiento en los embriones para defender que las células nerviosas son estructuras independientes. Considera que con ese descubrimiento quedó zanjada la crítica de Hensen, quien alegaba que el hecho de que nadie había podido ver el cabo de una fibra en crecimiento, apoyaba que el sistema nervioso estaría formado por puentes entre dos células del mismo origen que se iban alejando sin haber sido nunca entidades separadas (5).

LOS EMBRIONES Y LA TEORÍA NEUROTROPICA

La simple observación del cono de crecimiento y su descripción como la estructura que se fragua su camino hacia su destino tiene ya implicaciones que Cajal elabora poco después basándose en la *Teoría Quimotóxica* de Pfeffer (6). En su trabajo seminal del desarrollo de la retina (7), Cajal refiere a esta teoría para lanzar su doctrina de la *Teoría Neurotrópica* de la siguiente forma: «*Estudiando la evolución de la retina y la de los centros nerviosos, nos hemos hecho la siguiente pregunta: ¿Cuáles son las causas mecánicas del crecimiento de las fibras nerviosas... y de la capacidad de las expansiones de conectar sin errores con ciertos corpúsculos? Sin negar la importancia de las influencias mecánicas, creemos que se podrían admitir condiciones análogas a las de la quimiotaxis propuesta por Pfeffer para los leuco-*

citos. Las expansiones de los neuroblastos se orientarían en el seno de corrientes químicas e irían al encuentro de los corpúsculos secretores».

En el párrafo anterior se elabora un principio general que, aunque descrito en el estudio de la retina, Cajal consideró aplicable a la migración de los axones de las distintas estructuras del sistema nervioso en desarrollo. Es inmediato extrapolarlo a la guía del cono de crecimiento del axón de la médula espinal del embrión en su camino hacia la placa del suelo (Figura 1). La placa del suelo es una estructura en la línea media de la médula a la que se dirigen los axones de las neuronas comisurales como estación intermedia antes de cruzar al otro lado. Con su teoría neurotrópica, Cajal sentó las bases de los mecanismos que guían a los axones hacia sus dianas. Sin embargo, hemos tenido que esperar más de cien años para conocer las moléculas implicadas. No fue hasta 1994 que se describió la primera molécula, denominada netrina, que se secreta desde la placa del suelo y actúa como una sustancia atrayente para el cono de crecimiento (8). Posteriormente se descubrió cuáles son los receptores del cono que se sienten atraídos por la netrina (9) y este mes de noviembre de 2006 se ha publicado el descubrimiento de otros receptores distintos, llamados Boc, que se sienten atraídos por una molécula distinta de la netrina también secretada por la placa del suelo (10).

LOS EMBRIONES, EL CÁNCER Y LA SORPRENDENTE VISIÓN DE CAJAL

Además de su ingente trabajo en la descripción del sistema nervioso, Cajal prestó atención a otras muchas disciplinas, y de hecho, su *Manual de Anatomía Patológica* es una obra magna que describe con detalle «*degeneraciones, flegmasías infecciosas, neoplasias e histopatología de los órganos*», como menciona en el prólogo de una de sus diversas ediciones. Es muy destacable el estudio que realizó en la Anatomía Patológica de los carcinomas, y en este sentido tuvo de nuevo una visión muy por delante de su tiempo cuando describe las células que encuentra en los tumores de mama. Esta descripción tiene implicaciones muy importantes en relación con el conocimiento actual de la malignización tumoral (11).

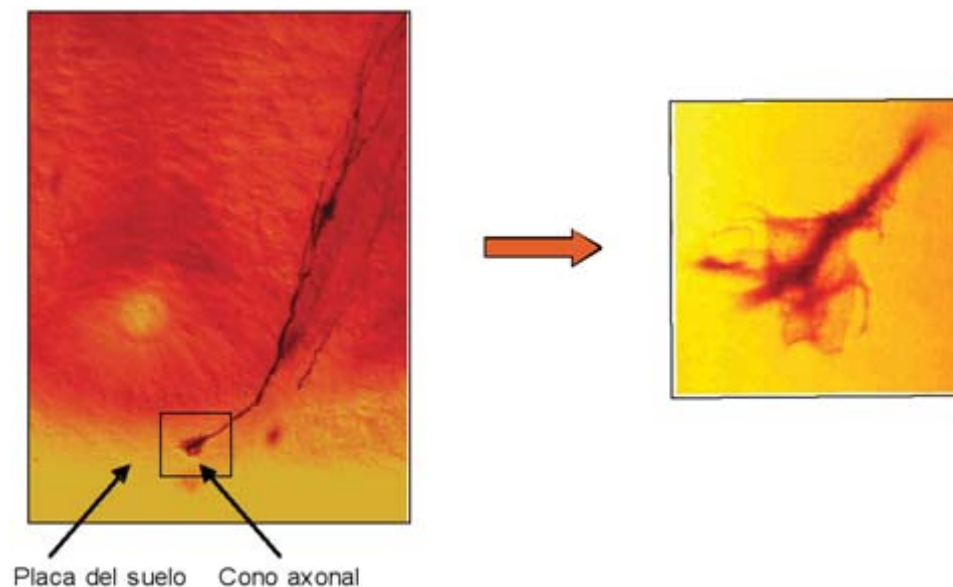


FIGURA 1. **Fotografía tomada de una preparación original de Cajal.** Se muestra el cono de crecimiento de un axón en su camino hacia la placa del suelo. Adaptado de Nieto (3).

La primera etapa en la formación de las metástasis de los carcinomas consiste en el desprendimiento de células del tumor primario para invadir territorios cercanos o entrar en el torrente linfático o circulatorio. Este proceso de migración celular ocurre de forma natural durante el desarrollo embrionario para la formación de tejidos cuyas células progenitoras nacen muy alejadas de su destino final. Hasta muy recientemente no se conocían las moléculas implicadas en estos procesos, pero ahora sabemos que son las mismas durante el desarrollo embrionario y la malignización tumoral. Por lo tanto, los embriones aún nos ayudan a entender cómo funcionan los procesos fisiológicos y nos dan las claves para entender la enfermedad. Es extraordinario leer cómo Cajal decía en 1900, refiriéndose a células del carcinoma de mama: «Las células están perfectamente sueltas... Explica la tendencia invasora de éstas, que, libres de... cementos de soldadura, pueden fácilmente emigrar por las lagunas conectivas» (11). Ahora sabemos que esas células tienen capacidad de separarse de sus vecinas, entre otras razones porque expresan una

molécula denominada Snail que las libera de «esos cementos de soldadura» y es fundamental para el desarrollo del embrión (12). Sin embargo, su activación en la vida adulta produce distintas patologías, como la fibrosis y la progresión de los tumores hacia la formación de las metástasis (13, 14).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) RAMÓN Y CAJAL, S. (1980a): Sobre la aparición de las expansiones celulares en la médula embrionaria. *Gaceta Sanitaria de Barcelona*, 12: 413-419.
- (2) RAMÓN Y CAJAL, S. (1890b): À quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière du poulet. *Anatomischer Anzeiger*. 5: 609-613.
- (3) NIETO, M. A. (1996): Molecular Biology of axon guidance. *Neuron*. 17: 1039-1048.
- (4) RAMÓN Y CAJAL, S. (1899): *Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados*, p. 514. Imprenta y Librería de Nicolás Moya. Madrid.
- (5) HENSEN (1864): Die Entwicklung des Nervensystems. *Virchow's Archiv*. Bd. XXX.
- (6) PFEFFER, W. (1884): *Untersuch. Bot. Inst. Tübingen*. 1, 363.
- (7) RAMÓN Y CAJAL, S. (1893): *La rétine des vertébrés. La cellule*, vol. IX, 119-258.
- (8) KENNEDY, T. E.; SERAFINI, T.; DE LA TORRE, J. R. and TESSIER-LAVIGNE, M. (1994): Netrins are diffusible chemotropic factors for commissural axons in the embryonic spinal cord. *Cell*. 78: 425-435.
- (9) KEINO-MASU, K.; MASU, M.; HINCK, L.; LEONARDO, E. D.; CHAN, S. S.; CULOTTI, J. G. and TESSIER-LAVIGNE, M. (1996): Deleted in Colorectal Cancer (DCC) encodes a netrin receptor *Cell*. 87: 175-185.
- (10) OKADA, A.; CHARRON, F.; MORIN, S.; SHIN, D. S.; WONG, K.; FABRE, P. J.; TESSIER-LAVIGNE, M. and McCONNELL, S. K. (2006): Boc is a receptor for sonic hedgehog in the guidance of commissural axons. *Nature*. 444: 369-373.
- (11) RAMÓN Y CAJAL, S. (1900): *Manual de Anatomía Patológica*. 3.^a Ed. Madrid.
- (12) CANO, A.; PÉREZ, M. A.; RODRIGO, I.; LOCASCIO, A.; BLANCO, M. J.; DEL BARRIO, M. G.; PORTILLO, F. and NIETO, M. A. (2000): The transcription factor Snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nature Cell Biol*. 2: 76-83.
- (13) BARRALLO-GIMENO, A. and NIETO, M. A. (2005): The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer. *Development*. 132: 3151-3161.
- (14) BOUTET, A.; DE FRUTOS, C. A.; MAXWELL, P. H.; MAYOL, M. J.; ROMERO, J. and NIETO, M. A. (2006): Snail activation disrupts tissue homeostasis and induces fibrosis in the adult kidney. *EMBO J*. 25: 5603-5613.