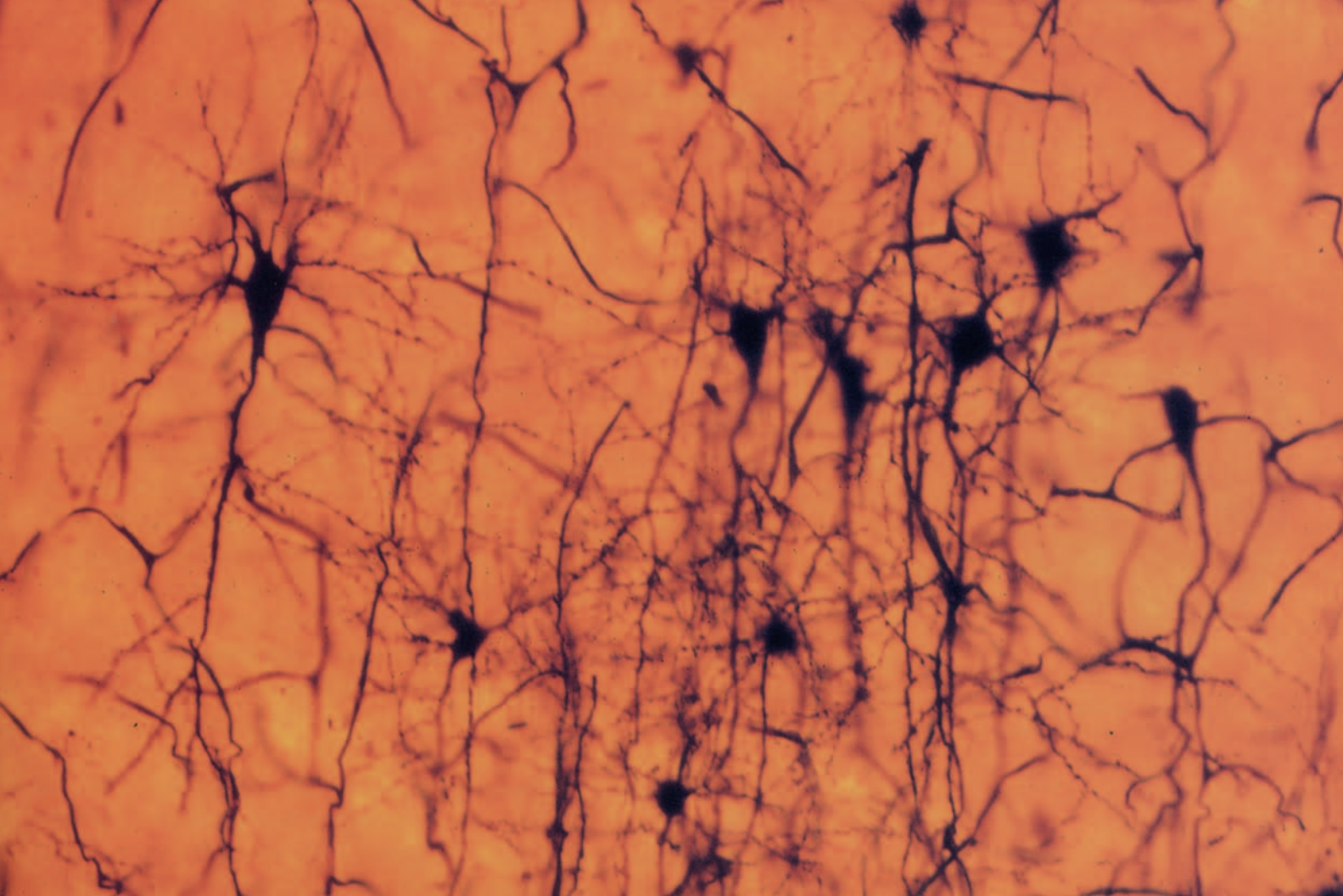


Ramón y Cajal y la neurociencia del siglo XXI

Luis Miguel García Segura

Instituto Cajal, CSIC, Madrid

La teoría neuronal de Cajal supuso la mayor revolución en el campo de la neurociencia de todos los tiempos. Esta teoría sigue siendo el marco conceptual utilizado para interpretar el funcionamiento del sistema nervioso y estamos tan acostumbrados a ella que nos es sumamente difícil imaginar otra alternativa. Sin embargo, llegar a su formulación no fue una tarea fácil, ni tampoco lo fueron las numerosas observaciones que Cajal realizó para sustentarla. Aquí se presentan pinceladas sobre algunas de estas observaciones que aún se sitúan en las fronteras del conocimiento.



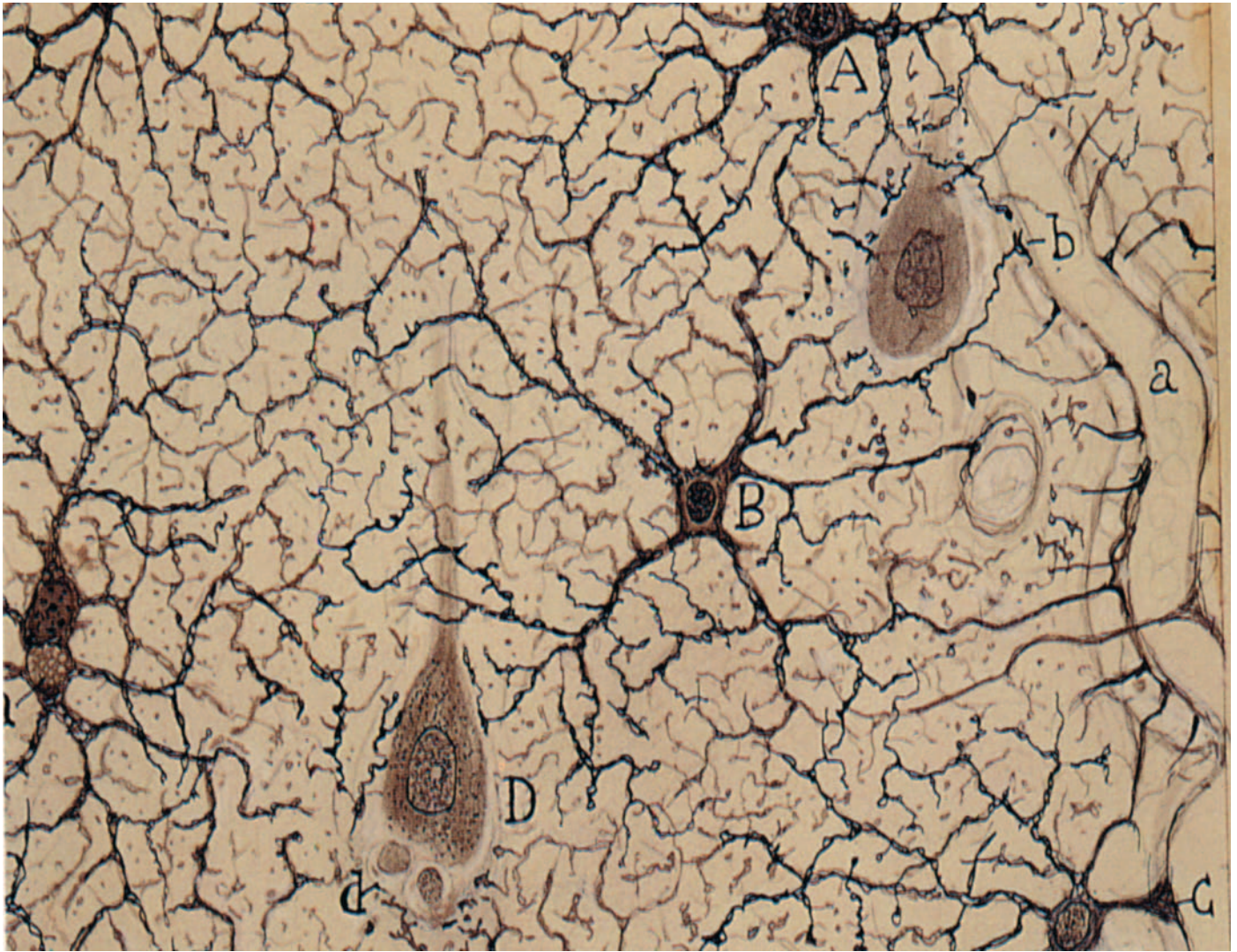
Microfotografía realizada por Cajal que muestra una sección de corteza cerebral en la que pueden apreciarse las células nerviosas.

La organización funcional del sistema nervioso

Una de las aportaciones fundamentales de Cajal a la neurociencia fue el descubrimiento de las sinapsis. El bello lenguaje poético de Cajal al hablar de las conexiones entre las neuronas no tuvo el éxito del término sinapsis acuñado por Sherrington. Pero fue Cajal quien descubrió la estructura e interpretó, correctamente, su función. Las sinapsis ejercen un papel fundamental en la teoría neuronal. Cajal describió la organización topográfica básica de circuitos neuronales completos y esta descripción anatómica iba siempre acompañada de una interpretación. Recordemos las famosas flechas cajalinas que acompañan a sus dibujos de circuitos y nos guían por el camino que sigue el impulso nervioso. Con sus leyes de la polarización dinámica de las neuronas, Cajal realizó la primera interpretación predictiva sobre el funcionamiento del sistema nervioso, interpretación que no ha hecho más que confirmar posteriormente la electrofisiología. Cajal describió la existencia de colaterales axónicas, introduciendo los conceptos de convergencia y divergencia y la existencia de estructuras de integración, como los glomérulos del cerebelo y del bulbo olfativo. Interpretó las relaciones locales entre las neuronas integradas en núcleos y en estructuras corticales, considerándolos como ensamblajes neuronales dinámicas, siendo así precursor del reciente concepto de estructura modular en la organización del sistema nervioso. Es interesante notar que Cajal no consideraba los circuitos neuronales como lineales. Por el contrario, mantenía que existía una influencia entre cadenas neuronales separadas espacialmente, concepto que comienza a ser ahora explorado por la electrofisiología.

El cerebro es maleable

Un tema de indiscutible actualidad es el de la plasticidad sináptica. A Cajal se le cita unas veces para decir que creía en la plasticidad del sistema nervioso y en otras ocasiones para mantener que opinaba todo lo contrario. Probablemente la razón de esta aparente discrepancia estriba en que Cajal mantenía que hay circuitos que por razones evolutivas debían mantenerse inamovibles y otros circuitos que por su función específica serían muy plásticos. Así que, dependiendo de la publicación de Cajal que se lea, se pueden obtener visiones diferentes sobre sus opiniones. Ejemplos de circuitos inamovibles serían los que sustentan los reflejos de la médula espinal. Por el contrario, los circuitos corticales encargados de las funciones cognitivas serían altamente maleables. Así, en la Croonian Lecture de 1894, Cajal postulaba que en las zonas del cerebro más utilizadas se produciría un aumento en la complejidad de las arborizaciones dendríticas y axonales que sería compensada por una disminución paralela en zonas menos utilizadas. Hoy sabemos que efectivamente esto es lo que ocurre, ya que los campos receptores de las neuronas se expanden o se retraen, dependiendo de su uso. Para que no quepa duda de que Cajal creía en la plasticidad sináptica, citemos sus palabras publicadas en la *Revista de Ciencias Médicas* en 1894: "...la corteza cerebral semeja un jardín poblado de innumerables árboles, las células piramidales, que gracias a un cultivo inteligente pueden multiplicar sus ramas, hundir más lejos sus raíces y producir flores y frutos cada día más exquisitos". Probablemente nadie ha definido con un lenguaje tan evocador la plasticidad del sistema nervioso. Hoy en día el concepto de plasticidad sináptica está firmemente establecido y una de las estructuras que está siendo más utilizada para estudiar este fenómeno son las espinas dendríticas, descritas por vez primera por Cajal en 1888.



Trozo de un corte de la sustancia gris del cerebro según un dibujo de Ramón y Cajal.

La generación del cerebro

Con sus estudios sobre el sistema nervioso en desarrollo, Cajal sentó las bases de lo que hoy es un activo y potente campo de estudio. El proceso de neurogénesis, la proliferación en la zona subependimaria, la migración de neuroblastos y glioblastos, el proceso de diferenciación neuronal y glial fueron ya descritos por Cajal. La neurobiología del desarrollo moderna parte, pues, de su obra. Un hito esencial fue el descubrimiento del cono de crecimiento axonal, descrito por Cajal en 1890. El cono de crecimiento ha ido recibiendo una atención creciente en los últimos años, en la medida en la que ha ido progresando el conocimiento del citoesqueleto neuronal, los factores neurotróficos y las moléculas de señalización y adhesión. El cono de crecimiento es la estructura que debe decidir el camino para dirigir el crecimiento de las neuritas y la formación de conexiones apropiadas entre las neuronas. En 1892, en un artículo publicado en la revista *La Cellule*, Cajal propuso la teoría neurotrófica, según la cual los conos de crecimiento se orientan hacia sus dianas atraídos por sustancias específicas. Cajal no tenía aún elaborado el concepto preciso de lo que hoy conocemos como neurotrofina, que tardaría algunos años en desarrollar en su forma más perfeccionada. En 1892 Cajal hablaba –no olvidemos aquí su formación microbiológica– de factores quimiotáxicos que atraían o repelían. Así, él consideraba que la migración neuronal y el

crecimiento axonal estaban regulados por una quimiotaxis positiva y negativa. El factor trófico positivo era un factor atrayente, según el concepto microbiológico. Pero en sus estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso de 1913-1914, Cajal ya considera a los factores tróficos como fermentos o agentes catalíticos para los que las neuronas tienen receptores y que estimulan el crecimiento y ramificación del protoplasma nervioso. Este revolucionario concepto fue el resultado de la observación de que los trasplantes de células de Schwann, en cerebros lesionados, promovían la regeneración axonal. Para aquel entonces es obvio que Cajal ya había elaborado, a partir de la idea de la quimiotaxis, un concepto totalmente original: el de lo que hoy conocemos como factor trófico. Es decir, que Cajal dio el gran salto intelectual para completar el mecanismo de atracción, heredado de la microbiología, por una nueva idea fascinante e innovadora: la estimulación del crecimiento. Este mecanismo, que hoy resulta tan familiar y aparentemente elemental para explicar cómo actúan los factores tróficos, fue uno de los mayores logros intelectuales de la historia de la neurociencia. Hoy sabemos que tanto la atracción-repulsión como la estimulación del crecimiento ejercen un papel esencial en el sistema nervioso y aún se están identificando moléculas con estas propiedades. En todo caso, hay que hacer notar que Cajal, en 1914, tenía ya elaborado el concepto de neurotrofina y de receptores para neurotrofinas, mucho antes de su identificación molecular.

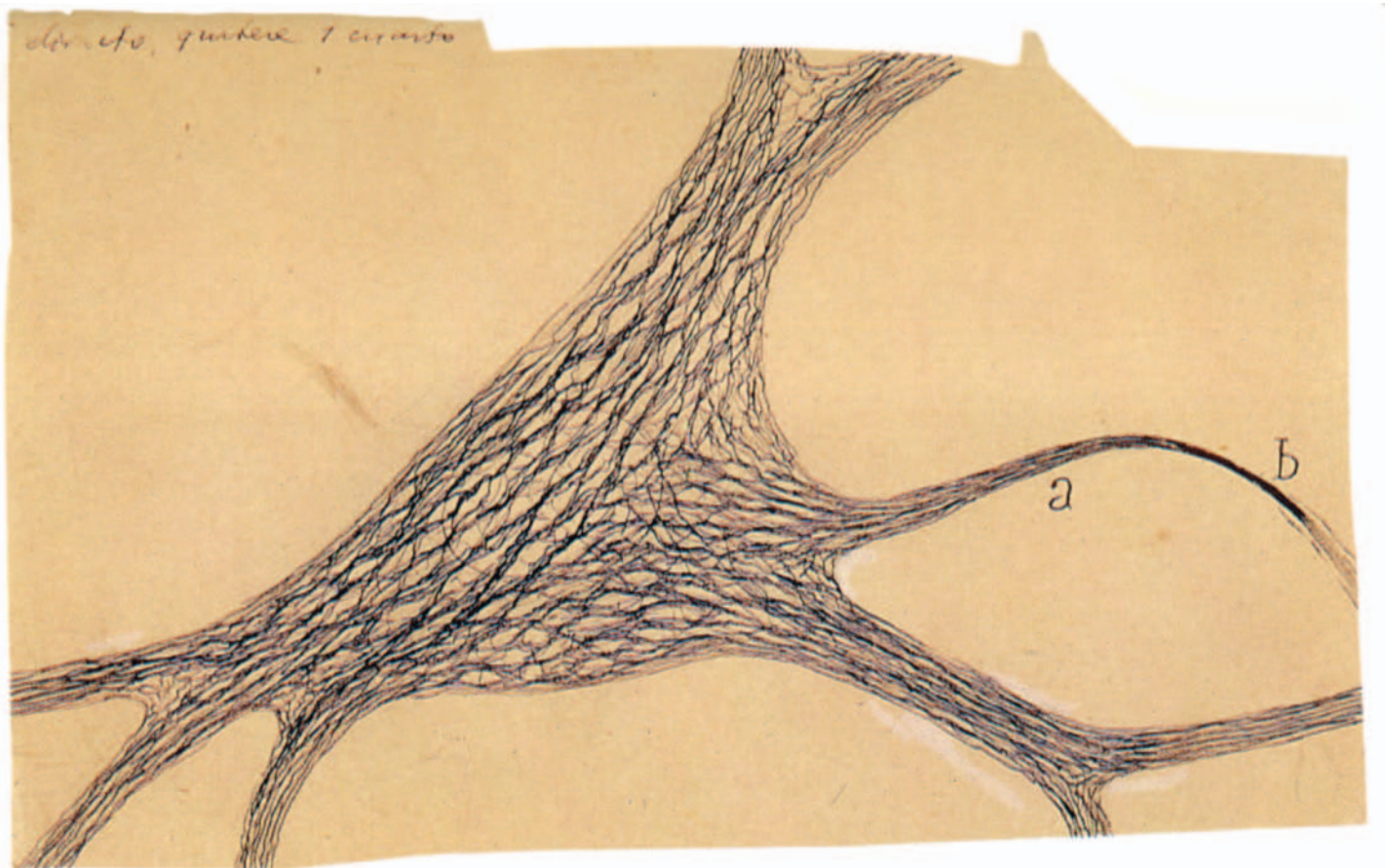


Dibujo original de Cajal que muestra una laminilla cerebelosa y distintos tipos de células nerviosas, de acuerdo a los descubrimientos que realizó en 1888.

Degeneración y regeneración del sistema nervioso

Los estudios de Cajal y Tello sobre la degeneración y regeneración cerebral sentaron las bases para comprender los fenómenos neurodegenerativos. Es una experiencia recomendable leer ahora estos estudios para darse cuenta de lo sorprendentemente ac-

tuales que resultan. Cajal ya observó que la regeneración axonal no ocurría de una forma natural en el sistema nervioso central, a diferencia de lo que sucede en el sistema nervioso periférico. Propuso que las células de Schwann, presentes en el sistema nervioso periférico pero no en el central, estaban relacionadas con esta diferencia y fue el precursor del uso terapéutico de trasplantes de estas células para promover la regeneración axonal central. Este tipo de estudios, abandonados durante muchos años, han vuelto a resurgir con una gran fuerza en tiempos recientes.



Célula motriz de la médula espinal según un dibujo de Ramón y Cajal.

La glía

Nuestro conocimiento actual sobre los tipos de glía que existen en el sistema nervioso debe mucho a Cajal y a sus directos colaboradores, que partieron de una falta prácticamente absoluta de conocimientos previos sobre estas células. Distinguir los oligodendrocitos de la microglía o relacionar a los oligodendrocitos con la mielina fue una tarea muy difícil que supuso mucho trabajo, mucha reflexión y también muchas controversias incluso dentro del mismo laboratorio de Cajal. El interés de Cajal por la glía comenzó muy pronto y se mantuvo durante toda su vida científica. Pero quizás fue en los últimos años en los que su laboratorio dedicó un mayor esfuerzo al estudio de estas células. A Cajal y su escuela debemos las primeras descripciones detalladas de la astrogλία y las primeras hipótesis sobre su función. También, el descubrimiento de la glía reactiva y la correcta identificación de la microglía y los oligodendrocitos.

Neurobiología celular

Las aportaciones de Cajal a la biología celular han quedado ensombrecidas por sus otros estudios, pero no por eso son menos relevantes y actuales. Pensemos por ejemplo que Cajal ya observó que el citoesqueleto neuronal sufría modificaciones dependiendo del estado funcional de la célula. Pensaba que era una estructura inestable y dinámica que sufría alteraciones funcionales rápidas. De nuevo Cajal se adelantaba en muchos años a los modernos descubrimientos de la biología celular y a la identificación de los componentes moleculares del citoesqueleto. Además Cajal observó que el citoesqueleto se modificaba en condiciones patológicas, tema que es hoy el objeto de

importantes investigaciones. Otros importantes estudios de biología celular de Cajal son los relacionados con el núcleo, puesto que son uno de los mejores ejemplos de la actualidad de su obra. Las descripciones muy detalladas del núcleo celular neuronal realizadas por Cajal incluyen toda una serie de estructuras cuyo significado permanecía oculto hasta que en los últimos años han ido siendo redescubiertas. Según se ha ido identificando la localización de nuevos componentes moleculares en el núcleo celular, con modernas técnicas de hibridación *in situ* o microscopía confocal, las estructuras nucleares cajalianas han ido reapareciendo. Tal es el caso de unas estructuras que en 1903 Cajal describió con el nombre de cuerpos accesorios del nucléolo. Estas estructuras, redescubiertas en 1969 con el microscopio electrónico, han resultado ser centros clave para el procesamiento del ARN y hoy son conocidas como cuerpos de Cajal.

¿Superar a Cajal?

No cabe ninguna duda de que la obra científica de Cajal sigue plenamente viva y de que su figura es la más importante en toda la historia de la neurociencia. Como se ha mencionado al principio, el paradigma científico establecido por Cajal sigue siendo el marco conceptual que se utiliza hoy para abordar todos los estudios del sistema nervioso. Hasta ahora ha servido para interpretar la estructura y el funcionamiento del cerebro y tanto la neuropatología como la neurología se basan en él. Pero aún quedan muchas fronteras por cruzar en el estudio del cerebro. Una de ellas es la interpretación de los fenómenos mentales. Sin duda la neurobiología cognitiva tiene aún mucho camino por recorrer y es muy probable que sufra un gran desarrollo en las próximas décadas. ¿Seguirá siendo válido el paradigma cajaliano para explorar las relaciones entre mente y cerebro?]