

# *A*ULAS DE VERANO

Instituto  
Superior de  
Formación del  
Profesorado

## RAMÓN Y CAJAL Y LA CIENCIA ESPAÑOLA



MINISTERIO  
DE EDUCACIÓN  
Y CIENCIA

H/ 7520

M.A. 22838  
(N.C.)





H/7520



# RAMÓN Y CAJAL Y LA CIENCIA ESPAÑOLA



R. 169805



MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y CIENCIA  
SECRETARÍA GENERAL DE EDUCACIÓN  
Instituto Superior de Formación del Profesorado

Edita:

© SECRETARÍA GENERAL TÉCNICA  
Subdirección General de Información y Publicaciones

N.I.P.O.: 651-05-323-3

I.S.B.N.: 84-369-4138-1

Depósito Legal: M-47947-2005

Imprime: ESTILO ESTUGRAF IMPRESORES, S.L.

**Colección:** AULAS DE VERANO

**Serie:** Ciencias

## RAMÓN Y CAJAL Y LA CIENCIA ESPAÑOLA

Este volumen pretende, a través de sus autores, dar a conocer algunos aspectos, todos sería imposible, de la gigantesca figura científica de Don Santiago Ramón y Cajal. Entre ellos se encuentran Catedráticos de Universidad, Profesores de Investigación, Neuropatólogos, Historiadores...

La presente publicación recoge ocho artículos, cuyo fin es dejar un documento escrito del que puedan beneficiarse tanto profesores de enseñanza secundaria como personas interesadas en el conocimiento de nuestro sabio universal.

Don Santiago Ramón y Cajal (1850 – 1934), Premio Nobel de Medicina en 1906, debe ser un ejemplo a seguir por todos aquellos que nos dedicamos a la ciencia en general y a las neurociencias en particular. Sus trabajos, sus aportaciones, siguen siendo de incalculable valor en la actualidad, pese a los años transcurridos. Por ello, parecía aconsejable que los profesores de enseñanza secundaria recibieran la mejor información acerca de su obra para poderla difundir en las aulas a sus alumnos y hacer de Cajal un modelo a seguir por su patriotismo, su capacidad de trabajo, su voluntad férrea, y el haber proporcionado a sus sucesivas generaciones un mejor conocimiento de la estructura del sistema nervioso.

**Dirección editorial del volumen *Ramón y Cajal y la Ciencia Española*:** BENJAMÍN FERNÁNDEZ RUIZ

**Coordinación:** CARMEN MERINO

**Autores:**

BARATAS DÍAZ, Alfredo

DeFELIPE, Javier

DURFORT COLL, Mercedes

FRESQUET FEBRER, José Luis

LAFARGA COSCOJUELA, Miguel

MARTÍNEZ MURILLO, Ricardo

PÉREZ BATISTA, Miguel Ángel

RAMÓN Y CAJAL JUNQUERA, Santiago





## ÍNDICE

<i>Santiago Ramón y Cajal y el nacimiento de la neurociencia moderna</i> .....	9
Javier DeFelipe	
<i>Santiago Ramón y Cajal como profesor universitario y gestor de política científica</i> .....	33
Alfredo Baratas Díaz	
<i>Santiago Ramón y Cajal y la patología</i> .....	45
Santiago Ramón y Cajal Junquera	
<i>La Teoría Neuronal, refrendo de la Teoría Celular</i> .....	61
Miguel Ángel Pérez Batista	
<i>El cuerpo accesorio de Cajal y otras inclusiones nucleares: cien años después</i> .....	79
Miguel Lafarga Coscojuela	
<i>Cajal en Valencia. Sus inquietudes por la anatomía y la bacteriología (1884-1887)</i> .....	85
José L. Fresquet Febrer	
<i>Inicio de los estudios neurohistológicos de Ramón y Cajal: su estancia en Barcelona</i> .....	101
Mercedes Durfort Coll	
<i>La escuela de Cajal y su Instituto hoy</i> .....	117
Ricardo Martínez Murillo	
Bibliografía del volumen.....	133
Ediciones del Instituto Superior de Formación del Profesorado .....	153



## SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL Y EL NACIMIENTO DE LA NEUROCIENCIA MODERNA

Javier DeFelipe  
Instituto Cajal (CSIC)  
Madrid

### 1. INTRODUCCIÓN

- 1.1. Anatomía microscópica del sistema nervioso antes del descubrimiento de la *reazione nera*.
- 1.2. Inicio del estudio sistemático del sistema nervioso: la *reazione nera*.
- 1.3. Golgi y la teoría reticular.

### 2. INFLUENCIA DE LOS ESTUDIOS DE CAJAL EN LOS CIENTÍFICOS DE SU TIEMPO

- 2.1. Cajal y la teoría neuronal.
- 2.2. Cajal y la degeneración y regeneración del sistema nervioso.

### 3. INFLUENCIA DE LOS ESTUDIOS DE CAJAL EN LA ACTUALIDAD: LAS ESPINAS DENDRÍTICAS DE LAS CÉLULAS PIRAMIDALES

- 3.1. Cajal y el descubrimiento de las espinas dendríticas.
- 3.2. Estudios modernos sobre las espinas dendríticas.

## 1. INTRODUCCIÓN

La entrada en escena de Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) en el mundo de la neurociencia provocó un cambio radical en el curso de la historia de esta disciplina. A diferencia de otros grandes investigadores, Cajal no hizo un solo gran descubrimiento, sino que realizó numerosas e importantes contribuciones al conocimiento de la estructura y función del sistema nervioso. Esto fue posible gracias a la correcta interpretación de Cajal de las imágenes microscópicas obtenidas con el método de la *reazione nera* (reacción negra), de Camillo Golgi (1843-1926). El comienzo de Cajal en la investigación científica no fue fácil, pues no se inició trabajando en las tareas del laboratorio dirigido por otro científico, como es habitual, sino que fue un autodidacta. El ingenio de Cajal consistió en ser un extraordinario observador e intérprete de las imágenes microscópicas. Aunque los científicos de su era tenían los mismos microscopios y producían las mismas preparaciones histológicas que Cajal, él “veía” de forma clara detalles que para otros

---

## Ramón y Cajal y la ciencia española

---

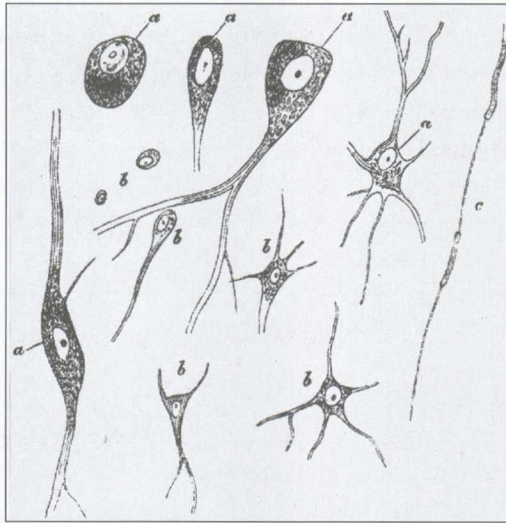
científicos pasaban desapercibidos o que interpretaban de forma errónea (DeFelipe y Jones, 1992). Por supuesto, antes de Cajal y en su época, hubo otros autores que realizaron importantes contribuciones al conocimiento del sistema nervioso, pero las investigaciones de Cajal contribuyeron de forma mucho más decisiva a la creación de la atmósfera científica necesaria para el nacimiento de la neurociencia moderna (DeFelipe, 2002a). Los estudios de Cajal sobre la microanatomía de virtualmente todo el sistema nervioso, sus observaciones sobre la degeneración y regeneración, junto con sus teorías sobre la función, desarrollo y plasticidad del sistema nervioso, tuvieron una profunda influencia en los científicos de su época. Numerosos investigadores siguieron el ejemplo establecido por Cajal, comprobando y ampliando sus teorías en prácticamente todos los campos de la neurociencia. Estos estudios representan las raíces de los descubrimientos actuales en algunas de las áreas más apasionantes sobre la estructura y función del cerebro en condiciones normales y patológicas. En la carrera científica de Cajal se pueden distinguir tres grandes periodos: en el primero —antes de conocer el método de Golgi—, que abarca desde 1877 a 1887, realizó una serie de estudios histológicos y de microbiología de carácter general; el segundo periodo comprende desde 1887 a 1903, y se caracterizó por una intensa actividad investigadora, aplicando el método de Golgi al estudio de prácticamente todo el sistema nervioso. Su obra cumbre en este periodo es *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados* (Cajal, 1899b, 1904; 1909, 1911), una obra clásica de la neurociencia, en donde Cajal resume sus trabajos de investigación que supusieron el nacimiento de la neurociencia moderna; el tercer periodo cubre desde 1903 hasta su muerte, acaecida en 1934. Esta etapa fue igualmente muy activa y se caracterizó especialmente por sus estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso, utilizando principalmente un método de impregnación argéntica desarrollado por él mismo. Durante este periodo publicó una serie de artículos de extraordinaria importancia que fueron resumidos en otra obra clásica de la neurociencia titulada *Degeneración y regeneración del sistema nervioso* (Cajal, 1913, 1914).

En este capítulo se resumen algunos de los descubrimientos de Cajal que tuvieron una gran influencia en los científicos de la época. Asimismo, como ejemplo de la influencia de su obra científica en el momento presente, se ha seleccionado el tema de las espinas dendríticas de las células piramidales de la corteza cerebral, por ser una línea de investigación que actualmente se desarrolla en gran número de laboratorios. Este capítulo se basa principalmente en un ensayo publicado previamente sobre la historia de la neurona, el ambiente científico en los tiempos de Cajal y la importancia de sus investigaciones (DeFelipe, 2005a).

---

### 1.1. Anatomía microscópica del sistema nervioso antes del descubrimiento de la *reazione nera*.

El conocimiento de la estructura y función del sistema nervioso antes de los estudios de Cajal era realmente muy rudimentario. Por ejemplo, en el clásico libro del prestigioso anatomista, histólogo y embriólogo Rudolf Albert von Kölliker (1817-1905) publicado en 1852, justamente cuando nació Cajal, se describe la estructura del sistema nervioso de manera muy simple, como se puede observar en la **Figura 1**. La razón principal de esta falta de información se debía al hecho de que, con las técnicas histológicas disponibles, la visualización de las neuronas era incompleta, pues a menudo sólo se podía observar el soma y las partes proximales de las dendritas y el axón. De este modo, no era posible seguir la trayectoria de los axones finos ni visualizar las arborizaciones axónicas terminales, por lo que no era factible técnicamente abordar uno de los temas fundamentales de la organización del sistema nervioso: el trazado de las conexiones entre neuronas o circuitos neuronales. Como veremos a continuación, este vacío técnico se resolvió principalmente con el descubrimiento de la *reazione nera* (reacción negra) de Camillo Golgi (1843-1926).



**Fig. 1.** Tipos morfológicos de células nerviosas en la corteza cerebral.  
Tomada de Kölliker (1852).

### 1.2. Inicio del estudio sistemático del sistema nervioso: la *reazione nera*

El método Golgi fue publicado en la *Gazzeta Medica Italiani* el 2 de agosto de 1873 (Golgi, 1873): *Sulla struttura della sostanza grigia del cervello* (Sobre la estructura de la sustancia gris del cerebro). Por primera vez se pudieron observar en una preparación histológica (**Figura 2**) las células nerviosas y las células neurogliales con todas sus partes (cuerpo celular, dendri-

tas y axón, en el caso de las neuronas; cuerpo celular y prolongaciones, en el caso de la neuroglia). Otra ventaja del método de Golgi era que en una misma preparación se teñían varias células a la vez, pero en un número relativamente pequeño, de tal forma que permitía examinar las células nerviosas individualmente y estudiar sus posibles conexiones. Por otra parte, la tinción era de gran calidad, lo que hizo posible la caracterización e identificación de diversos tipos de células nerviosas y el análisis morfológico detallado (como por ejemplo, el descubrimiento de las espinas dendríticas).

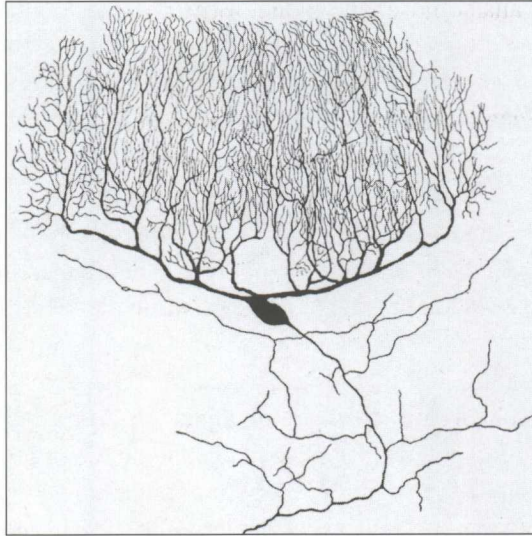


Fig. 2. Dibujo realizado por Golgi de una célula de Purkinje del cerebelo impregnada con el método de Golgi. Tomada de Golgi (1929).

Golgi completó el conocimiento de la estructura de las células nerviosas con las siguientes observaciones (Golgi, 1873, 1886):

1. Confirmó los hallazgos de Deiters en la médula espinal de que, de todas las prolongaciones de las células nerviosas, solamente una es el axón. Además, a diferencia de la creencia general de que el axón permanece *simple* a lo largo de su trayectoria, Golgi añadió que emite colaterales que dan lugar a un plexo axónico local.
2. Describió que las dendritas en vez de ramificarse indefinidamente hasta *disolverse* en una sustancia amorfa fundamental —como proponía Rindfleisch (citado por Golgi, 1873)— o formando una red —como proponía Gerlach—, terminan libremente, o como decía Cajal, por cabos libres (sin anastomosis).
3. Sugirió que existen dos clases principales de células nerviosas: *tipo I* o células cuyo axón, después de emitir colaterales, entran en la sustancia blanca (células de proyección); *tipo II* o células cuyo axón permanece dentro de la corteza (interneuronas).

### 1.3. Golgi y la teoría reticular.

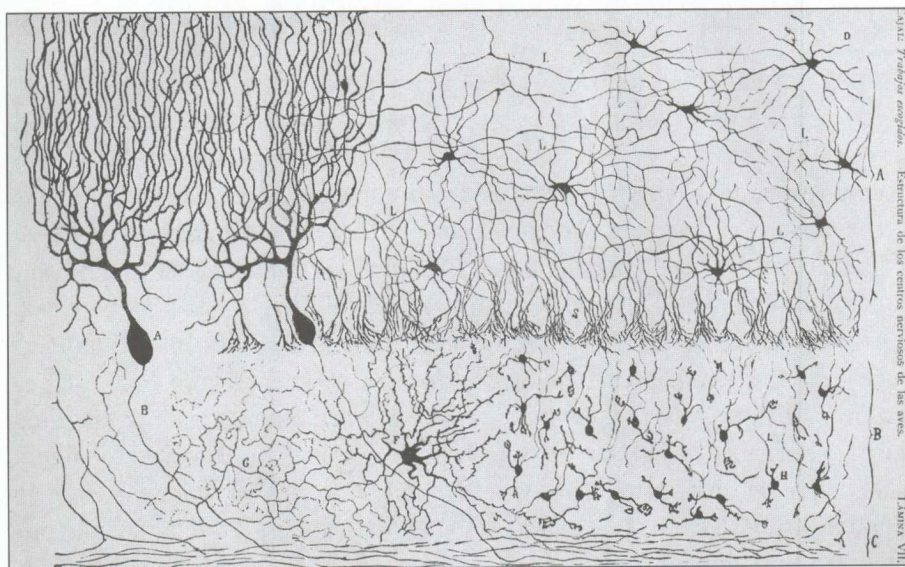
En aquel tiempo, la hipótesis que prevalecía sobre la organización del sistema nervioso era la teoría reticular, que propugnaba que los elementos del sistema nervioso formaban un continuo, a modo de red. Aunque parezca sorprendente, a pesar de la excelente tinción obtenida con el método de Golgi, el propio Golgi fue el defensor más destacado de la teoría reticular. Golgi proponía que las dendritas terminaban libremente, mientras que las colaterales axónicas se anastomosaban y que formaban una red muy extendida (Golgi, 1873). Por tanto, sugirió que el sistema nervioso consistía en una *rete nervosa diffusa* (red nerviosa difusa), confirmando en parte la teoría reticular de Gerlach, una idea que siempre mantuvo y que defendió incluso en su conferencia del premio Nobel.

Fue en este escenario cuando Cajal comenzó su carrera científica en 1877, con su tesis doctoral *Patogenia de la inflamación*. Aureliano Maestre de San Juan, profesor de Histología de la Facultad de Medicina de Madrid, fue quien introdujo a Cajal en el campo de la microscopía óptica. Según Cajal, cuando Maestre de San Juan le mostró unas preparaciones histológicas, se quedó tan impresionado por la belleza de algunas de estas preparaciones que decidió montar un laboratorio de microscopía como complemento indispensable para la anatomía descriptiva. Durante los siguientes 10 años, Cajal publicó diversos artículos muy variados sobre microbiología e histología (Merchán-Pérez, 2001), hasta que le fue presentado el método de Golgi en 1887 durante una visita al laboratorio privado de Luis Simarro (1851-1921), un conocido psiquiatra y neurólogo aficionado a la histología. Como veremos más adelante, este método representó la herramienta principal que hizo posible cambiar el curso de la historia de la neurociencia y significó el nacimiento de la neurociencia moderna. En las manos de Cajal, el método de Golgi mostraba una organización diferente a la propuesta por Golgi y otros científicos, es decir, la interpretación de las imágenes microscópicas era diferente:

*“Como el fondo no teñido se muestra totalmente, transparente, y como de ordinario los corpúsculos impregnados son pocos, desaparece ó se aminora notablemente aquella dificultad extraordinaria de interpretación ofrecida por el plexo nervioso intersticial de la substancia gris, examinado en los cortes finos coloreados con carmín ó con hematoxilina. Ante la clarísima imagen que nos ofrecen los corpúsculos nerviosos impregnados, se desvanecen, tanto la famosa red de Gerlach, como los brazos protoplásmicos de Valentin y Wagner.”* (Cajal, 1899b).

Después del encuentro con Simarro, Cajal comenzó inmediatamente a usar el método de Golgi para estudiar prácticamente todo el sistema nervioso.

Tan solo un año más tarde publicó su primer artículo importante (**Figura 3**) titulado *Estructura de los centros nerviosos de las aves* (Cajal, 1888). Fue en esta publicación donde Cajal hizo la observación trascendental de que todas las prolongaciones de las células nerviosas terminan libremente y se comunican entre sí por contacto, no por continuidad (*vid. § Cajal y la teoría neuronal*). Además, en este artículo Cajal dio cuenta por primera vez de la existencia de espinas dendríticas, las cuales, desde entonces hasta nuestros días, han sido objeto de una intensa investigación (*vid. § Influencia de los estudios de Cajal en la actualidad: las espinas dendríticas de las células piramidales*).



**Fig. 3.** Primera ilustración realizada por Cajal de una preparación histológica (cerebelo de gallina) teñida con el método de Golgi, en donde hizo la observación trascendental de que todas las prolongaciones de la célula nerviosa terminan libremente y que las células nerviosas se comunican entre sí por contacto, no por continuidad (*vid. § Cajal y la teoría neuronal*). Además, en este artículo, describió por primera vez la existencia de espinas dendríticas, las cuales, desde entonces hasta nuestros días, han sido objeto de una intensa investigación (*vid. § Influencia de los estudios de Cajal en la actualidad: las espinas dendríticas de las células piramidales*). Tomada de Cajal (1888). Derechos de reproducción: Herederos de Santiago Ramón y Cajal.

## 2. INFLUENCIA DE LOS ESTUDIOS DE CAJAL EN LOS CIENTÍFICOS DE SU TIEMPO

Cajal comenzó a ser conocido y admirado por la comunidad científica internacional después del Congreso de la Sociedad de Anatomía Alemana, celebrado en la Universidad de Berlín en octubre de 1889. Según Cajal (1917), en este congreso había una sala de demostraciones con varios microscopios, en donde utilizó “*dos o tres instrumentos amplificantes, además de mi excelente*



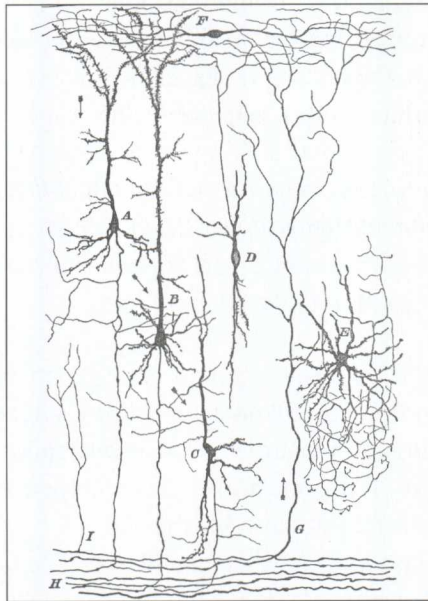
*modelo Zeiss, traído por si acaso*”, para mostrar sus preparaciones de cerebelo, retina y médula espinal. Entre los histólogos y anatomistas más distinguidos del momento que manifestaron un gran interés por sus preparaciones se encontraban His, Schwalbe, Retzius, Waldeyer y, especialmente, Kölliker, uno de los científicos más influyentes de la época. Kölliker se quedó tan impresionado con los descubrimientos de Cajal que le dijo (Cajal, 1917):

“*Los resultados obtenidos por usted son tan bellos que pienso emprender inmediatamente, ajustándome a la técnica de usted, una serie de trabajos de confirmación. Le he descubierto a usted, y deseo divulgar en Alemania mi descubrimiento*”.

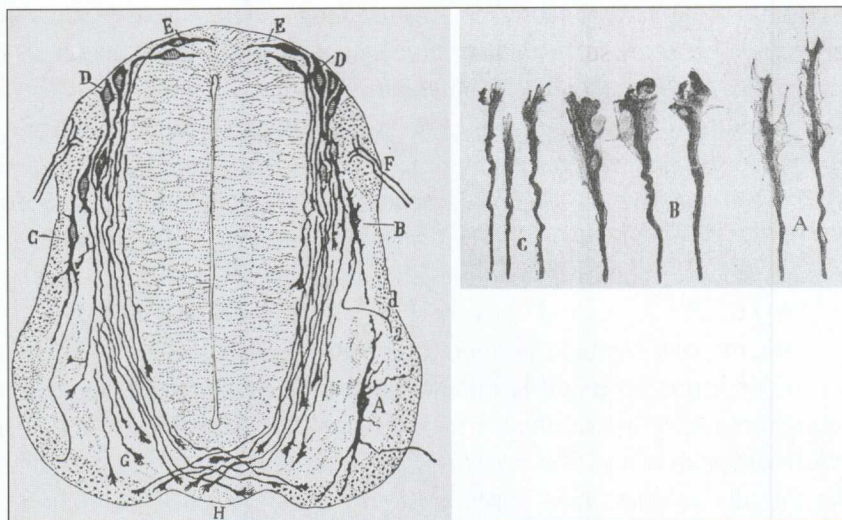
Kölliker difundió las observaciones, conceptos y teorías de Cajal, que pronto tuvieron una profunda influencia en los investigadores de su tiempo. Como resultado, distinguidas instituciones e investigadores invitaron a Cajal a exponer sus hallazgos. Entre sus primeras conferencias más importantes se encuentran las pronunciadas durante los días 14, 18 y 19 de marzo de 1892 en la Academia y Laboratorio de Ciencias Médicas de Cataluña, publicadas en la *Revista de Ciencias Médicas*, de Barcelona (Cajal, 1892a), y la *Croonian Lecture*, leída el 8 de marzo en la Royal Society (Burlington House) de Londres en 1894 (Cajal 1894). En las conferencias de Barcelona se puede observar, tanto en el texto como en los dibujos, el germen de lo que luego sería la obra clásica *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados* (Cajal, 1899b, 1904). En la *Croonian Lecture*, Cajal no sólo presentó los resultados de sus estudios microanatómicos realizados en pequeños mamíferos, sino que también hizo hincapié en las implicaciones funcionales de los circuitos neuronales que descubrió, sugiriendo las rutas seguidas por los impulsos nerviosos en regiones complejas como la corteza cerebral (Jones, 1984b) (**Figura 4**). Además, expuso su hipótesis histológica del *trabajo mental* o *gimnasia cerebral*, que sorprendentemente parece extraída de una publicación actual, utilizando métodos altamente sofisticados.

Durante este segundo periodo, que abarca desde 1887 a 1903, Cajal describió de forma magistral la microorganización de prácticamente todo el sistema nervioso, y los resultados fueron resumidos en *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados* (Cajal, 1899b, 1904), considerada como una de las obras más importantes en la historia de la neurociencia. Además, desde el comienzo de sus estudios con el método de Golgi, Cajal realizó descubrimientos importantes y formuló teorías fundamentales con respecto al desarrollo del sistema nervioso. Por ejemplo, Cajal descubrió y bautizó el *cono de crecimiento* axónico (Cajal, 1890b) (**Figura 5**). También, ideó la hipótesis de la quimiotaxis o quimiotactismo (Cajal, 1892b), más tarde conocida como neurotropismo. Estas observaciones y teorías de Cajal

constituyen en nuestros días dos de los temas de investigación más interesantes sobre el desarrollo del sistema nervioso (Sotelo, 2002).



**Fig. 4.** Representación esquemática de los tipos principales de neuronas de la corteza cerebral de pequeños mamíferos. Las flechas indican las posibles rutas seguidas por los impulsos nerviosos. Tomada de Cajal (1894). Derechos de reproducción: Herederos de Santiago Ramón y Cajal.



**Fig. 5.** Dibujos realizados por Cajal para ilustrar el cono de crecimiento axonal impregnados con el método de Golgi. Izquierda. Primera publicación en donde se describen los conos de crecimiento (médula espinal del embrión de pollo). Derecha. Conos de crecimiento en diversas regiones de la médula espinal del embrión de pollo. Tomadas de Cajal (izquierda, 1890b; derecha, Cajal 1899, 1904). Derechos de reproducción: Herederos de Santiago Ramón y Cajal.

## 2.1. Cajal y la teoría neuronal.

A pesar de una lista casi interminable de descubrimientos y teorías que han sido recogidas en una obra reciente en su honor con motivo del sesquicentenario de su nacimiento (Azmitia *et al.*, 2002; *vid.* también Changeux, 2001; Sotelo, 2003; Llinás, 2003), Cajal es quizás más popular por la vivacidad de sus discusiones en apoyo de la teoría neuronal y por ser el científico que más datos aportó para su demostración. Esta teoría representa los principios fundamentales de la organización y función del sistema nervioso, estableciendo que las neuronas son las unidades anatómicas, fisiológicas, genéticas y metabólicas del sistema nervioso (Shepherd, 1991; Jones, 1994a).

Cajal, en el primer artículo que escribió sirviéndose del método de Golgi —que fue publicado el 1 de mayo de 1888 y que trataba sobre los centros nerviosos de las aves (Cajal, 1888)—, confirmó la observación de Golgi de que las dendritas terminan libremente, pero añadió la observación crucial de que esto también ocurría con las colaterales axónicas, las cuales formaban una arborización *libre* (sin anastomosis) y *varicosa* (dilatación o ensanchamiento axónico), afirmando que:

*“cada [célula nerviosa] es un cantón fisiológico absolutamente autónomo”.*

Desde el principio, para Cajal, las células nerviosas constituían claramente una unidad anatómica y funcional, que se comunicaban entre sí por contacto o contigüidad, no por continuidad. Así, Cajal escribió en 1889 (Cajal, 1889a):

*“[...] nunca hemos podido ver una malla de semejante red [axónica de Golgi], ni en el cerebro, ni en la médula, ni en el cerebelo, ni en la retina, ni en el bulbo olfatorio, etc., creemos que es hora ya de desligar a la histología de todo compromiso fisiológico, y adoptar sencillamente la única opinión que está en armonía con los hechos, a saber: que las células nerviosas son elementos independientes jamás anastomosados ni por sus expansiones protoplasmáticas [dendritas] ni por las ramas de su prolongación de Deiters [axón], y que la propagación de la acción nerviosa se verifica por contactos al nivel de ciertos aparatos o disposiciones de engranaje, cuyo objeto es fijar la conexión, multiplicando considerablemente las superficies de influencia.”*

Cajal continuó aportando numerosas observaciones que confirmaban la teoría neuronal en diversas partes del sistema nervioso de diferentes espe-

cies. Entre 1888 y 1892 publicó más de 30 artículos que fueron resumidos en su primera revisión sobre la estructura del sistema nervioso (Cajal, 1892a), estableciéndose claramente la teoría neuronal. De hecho, los resultados de estos primeros estudios fueron tan decisivos que formaron el núcleo principal del clásico e influyente artículo de revisión en apoyo de la teoría neuronal publicado en 1891 por Wilhelm von Waldeyer-Hartz (1836-1921), en donde este científico acuñó el nombre de *neurona* (Waldeyer, 1891). Las aportaciones de Cajal a la teoría neuronal fueron resumidas en varios artículos y libros por él mismo, y, especialmente, en su artículo *¿Neuronismo o reticularismo? Las pruebas objetivas de la unidad anatómica de las células nerviosas* (Cajal, 1933).

### 2.2. Cajal y la degeneración y regeneración del sistema nervioso.

Cajal se sentía muy orgulloso de ser reconocido como el científico que más había contribuido a la victoria de la teoría neuronal en su batalla contra la teoría reticular. De este modo, a finales del siglo XIX, la teoría neuronal era la más aceptada para explicar la organización del sistema nervioso. No obstante, algunos prestigiosos científicos seguían siendo reticularistas. Entre éstos se encontraban, además de Golgi, Franz Nissl (1860-1919), Stephen von Apáthy (1863-1922) y Hans Held (1866-1942). Después de los estudios iniciales de Cajal, la influencia de los científicos reticularistas fue relativamente escasa, hasta que a principios del siglo XX resurgió con fuerza la teoría reticular, principalmente tras los estudios de Albrecht Bethe (1872-1954). Bethe comenzó a publicar en 1901 una serie de artículos experimentales sobre la regeneración de los nervios (Bethe, 1901) que tuvieron una gran influencia en la comunidad científica, en los que afirmaba que los axones se regeneraban a partir de la anastomosis de múltiples células.

Un hecho bien conocido por los patólogos y fisiólogos de la primera mitad del siglo XIX era que cuando se seccionaba un nervio en un mamífero joven, el extremo distal (cabo periférico) del nervio degeneraba rápidamente y se reabsorbía. Transcurridos unos meses, aparecían nuevas fibras, tanto en la cicatriz (formada entre el cabo central y el periférico) como en el cabo periférico, coincidiendo con el restablecimiento total o parcial de la sensibilidad y motilidad del miembro afectado. ¿Cuál era el mecanismo que permitía la regeneración de las terminaciones nerviosas? Existían dos teorías principales: la teoría de la continuidad o *monogenista* y la teoría de la discontinuidad o *poligenista*. Los monogenistas proponían que las fibras neoformadas del cabo periférico representan simplemente el crecimiento de los axones del cabo central, gracias a su continuidad con la neurona de origen o cen-

tro trófico. Por el contrario, los poligenistas consideraban que las fibras regeneradas eran el resultado de la fusión de numerosos segmentos axónicos producidos por la diferenciación y transformación de las células de revestimiento de las fibras nerviosas primitivas, y que, al final del proceso, se reunían con los extremos axónicos libres del cabo central. Bethe trató de resolver este problema con el siguiente experimento: seccionó el nervio ciático en mamíferos de pocos días de edad y recubrió ambos extremos (cabo central y periférico) de tal forma que su unión era aparentemente imposible. Según Bethe, el examen microscópico de la cicatriz revelaba una interrupción absoluta de los dos segmentos, al mismo tiempo que una regeneración del cabo periférico, como lo demostraba el hecho de la restauración de su excitabilidad fisiológica. De este modo, concluyó que los nervios separados de sus neuronas de origen o centros tróficos eran capaces de autorregeneración (Bethe 1903). Estos estudios fueron tan influyentes que Cajal comentó:

*“Tan fulminante y difusivo llegó a ser en 1903 el contagio del reticularismo, gracias, sobre todo, a los sugestivos alegados de A. Bethe, que titubeó en su fe neuronista el ilustre Waldeyer, se pasó temporalmente al bando contrario el profesor Marinesco, y flaqueó, ¡quién lo dijera!, hasta el ilustre van Gehuchten, una de las columnas del neuronismo; el cual, sin renunciar enteramente a la doctrina ortodoxa, hizo a los disidentes la siguiente humillante concesión: En el adulto la célula nerviosa representa individualidad perfecta, producto de un solo neuroblasto; mas en el estado patológico, por ejemplo durante la regeneración nerviosa, los nuevos cilindros-ejes [axones] resultan de la fusión y diferenciación de una cadena de neuroblastos periféricos [...]. Lo expuesto hará ver al lector hasta que punto arreciaba el peligro [...] la quimera reticularista mostróse tan invasora y empleó en sus objeciones inconsistentes lenguaje tan arrogante y descomedido, que la paciencia de los neuronistas tocó a su límite. Era preciso poner un correctivo a la general aberración. Algunos sabios, extrañados de mi silencio y considerándome acaso como el más obligado a volver por los fueros de la verdad, escribí-anme en son de reproche: ¿Qué hace usted? ¿Cómo no se defiende?”* (Cajal, 1917).

Otro ejemplo importante sobre el ambiente científico de comienzos de 1900 fue la conferencia pronunciada por Golgi cuando recibió el premio Nobel de Fisiología o Medicina que compartió con Cajal en 1906. En esta conferencia, Golgi comenzó diciendo (Golgi, 1929):

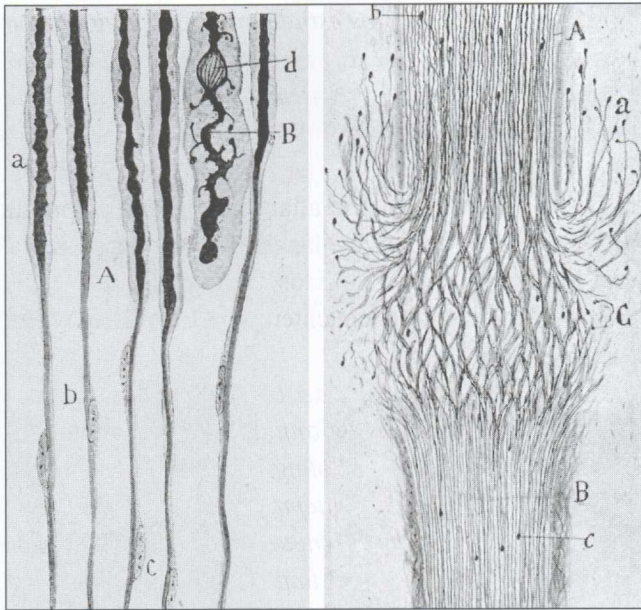
*“Parece un hecho extraño que yo que siempre he sido contrario a la doctrina neuronal —aunque reconozca que el punto de partida hay*

*que buscarlo en mis propios estudios—, haya elegido como tema de esta conferencia justamente la cuestión de la neurona, más aún cuando en estos momentos se afirma por varias fuentes que esta teoría está en su atardecer.”*

Cajal se sintió disgustado por la altanera conferencia pronunciada por Golgi, en la que no sólo no mencionó las contribuciones de Cajal, sino que tampoco la de otros muchos científicos importantes, como Forel, His, Retzius, Waldeyer, Kölliker, van Gehuchten, von Lenhossék y Edinger:

*“[...] ni siquiera su compatriota Lugaro, habíamos añadido nada interesante á sus hallazgos de antaño [...]. El noble y discretísimo Retzius estaba consternado; Holmgren, Henschen y todos los neurólogos e histólogos suecos contemplaban al orador con estupefacción. Y yo temblaba de impaciencia al ver que el más elemental respeto á las conveniencias me impedía poner oportuna y rotunda corrección á tantos [odiosos] errores y á tantos intencionados olvidos.” (Cajal, 1917).*

Por estos motivos, Cajal inició en 1905 otro gran proyecto de investigación (DeFelipe y Jones, 1991): el estudio de la degeneración y regeneración del sistema nervioso (**Figura 6**), utilizando principalmente el método del nitrato de plata reducido, una técnica nueva que él había desarrollado en 1903 (Cajal 1903 a,b), inspirándose en un método publicado por Simarro (1900) para estudiar la estructura neurofibrilar del citoplasma de las neuronas (Cajal, 1917). Cajal publicó numerosos artículos de gran importancia sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso que fueron resumidos en otro libro clásico: *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso* (Cajal, 1913, 1914). Desde el principio de estos estudios (Cajal, 1905, 1906), demostró rotundamente que las fibras neoformadas que aparecían en el cabo periférico del nervio seccionado se originaban por la proliferación de los axones del cabo central, y con estas evidencias, una vez más la teoría neuronal fue ampliamente aceptada (Cajal, 1933). Gracias a la introducción del microscopio electrónico, junto con el desarrollo de métodos para preparar el tejido nervioso para su análisis ultraestructural en la década de 1950, se pudo examinar la ultraestructura de las sinapsis y confirmar uno de los puntos centrales de la teoría neuronal: el elemento presináptico y el elemento postsináptico están separados físicamente por un espacio de aproximadamente 10-20 nm de anchura, conocido como hendidura sináptica (Robertson, 1953; Palade y Palay, 1954; De Robertis y Bennett, 1955; Palay, 1956; De Robertis, 1959; Gray, 1959a,b; revisado en Peters *et al.*, 1991; Bennett, 1999).



**Fig. 6.** Dibujos realizados por Cajal para mostrar algunos aspectos de la degeneración y regeneración de los nervios. Izquierda. “A, Tubos nerviosos del cabo central en vías de crecimiento; B, axón con formas degenerativas; a, porción vieja de la fibra provista de mielina; b, porción joven y desnuda de aquella.” Derecha. “Esquema de la regeneración de un nervio cortado cuando se efectúa la reunión de los fragmentos: A, cabo central; B, cabo periférico; C, segmento cicatricial; a, fibras superiores extraviadas.” Tomada de Cajal (1906). Instituto Cajal, Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Derechos de reproducción: Herederos de Santiago Ramón y Cajal.

### 3. INFLUENCIA DE LOS ESTUDIOS DE CAJAL EN LA ACTUALIDAD: LAS ESPINAS DENDRÍTICAS DE LAS CÉLULAS PIRAMIDALES

Como ejemplo de la influencia de la obra científica de Cajal en el momento actual, a continuación se desarrolla el tema de las espinas dendríticas de las neuronas más típicas y abundantes de la corteza cerebral, las células piramidales, o como Cajal a menudo describía “*la noble y enigmática célula del pensamiento*”. Las células piramidales constituyen la principal fuente de sinapsis excitadoras corticales y son virtualmente las únicas células de proyección de la corteza cerebral. Es decir, la información que se procesa en una región dada de la corteza sale de ella a través de los axones de las células piramidales para alcanzar otras áreas corticales o núcleos subcorticales. Además, son elementos clave en la organización columnar de la corteza cerebral y en el mecanismo del enlace global de la percepción sensorial, que es el fenómeno mediante el cual el cerebro integra simultáneamente la informa-

ción procesada en distintas áreas corticales para producir una percepción unificada, continua y coherente (revisado en Hubel y Wiesel, 1977; Mountcastle, 1978, 1998; Jones, 1981, 1983, 1984; Lund, 1988; White, 1989; Felleman y Van Essen, 1991; DeFelipe y Fariñas, 1992; Lund *et al.*, 1994; Dehaene *et al.*, 2003; DeFelipe, 2005b). Estas características son la causa de que el estudio de la microanatomía de la célula piramidal sea un tema del máximo interés. Como veremos a continuación, las espinas dendríticas de las células piramidales representan un componente crucial en la estructura y función de estas células y, por consiguiente, su estudio constituye una de las líneas principales de investigación actuales.

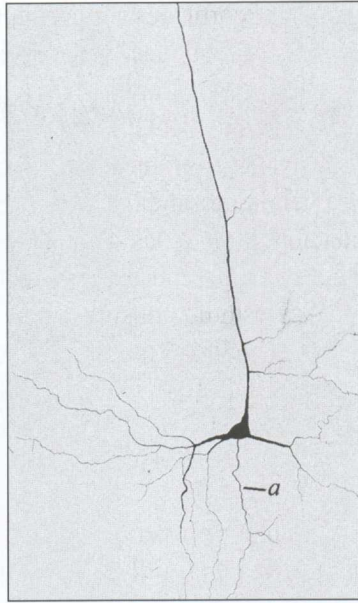
### 3.1. Cajal y el descubrimiento de las espinas dendríticas

Cajal bautizó y describió por primera vez la existencia de espinas dendríticas en su primer artículo en el que utilizó el método de Golgi para estudiar el cerebelo de las aves (Cajal, 1888):

*“[...] la superficie de [las dendritas de las células de Purkinje] aparece erizada de puntas o espinas cortas [...]. (Al principio creíamos que estas eminencias eran resultado de una precipitación tumultuosa de la plata; pero la constancia de su existencia y su presencia, hasta en las preparaciones en que la reacción aparece con gran delicadeza en los demás elementos, nos inclina a estimarlas como disposición normal)”*.

Dos años más tarde, Cajal describió las espinas dendríticas también en la corteza cerebral (Cajal, 1890a). Tras estos estudios, numerosos científicos confirmaron este hallazgo (e. g. Retzius, 1891; Schaffer, 1892; Edinger, 1893; Demoor, 1896; Stefanowska, 1897, 1901). No obstante, durante cierto tiempo, algunos autores de gran prestigio como Kölliker (1896) o incluso el propio Golgi, consideraban que las espinas eran artefactos producidos por el método de Golgi, como una cristalización en forma de agujas sobre la superficie de las neuronas y, por tanto, en sus dibujos las dendritas aparecían lisas, sin espinas (**Figura 7**). Este escepticismo también se debía a que en aquel tiempo las espinas dendríticas sólo se habían visualizado con este método. Sin embargo, Cajal propuso que las espinas dendríticas servían para conectar los axones con las dendritas y que representaban un aspecto morfológico fundamental que “*conviene conocer porque acaso andando el tiempo alcancen trascendencia fisiológica*” (Cajal, 1890a; 1891; 1896; 1899b). Puesto que para Cajal las espinas dendríticas eran elementos clave en la estructura y función de las neuronas, utilizó otros métodos de tinción, principalmente el método del azul de metileno, para demostrar que las espinas no eran artefactos, sino disposiciones anatómicas reales (Cajal, 1896).





**Fig. 7.** Dibujo realizado por Golgi de una célula piramidal impregnada con el método de Golgi. Nótese que las dendritas son lisas, sin espinas. *a*, axón. Tomada de Golgi (1886).

### 3.2. Estudios modernos sobre las espinas dendríticas

Durante las siguientes cinco décadas posteriores a los estudios de Cajal y sus coetáneos, las espinas dendríticas permanecieron prácticamente olvidadas hasta la introducción de la microscopía electrónica y la publicación de varios artículos clave sobre patología cerebral y plasticidad, y evolución de la corteza cerebral.

#### Análisis ultraestructural de las espinas dendríticas: principales elementos postsinápticos de las sinapsis excitadoras.

El primer estudio que promovió el interés por las espinas dendríticas fue el artículo de Gray (1959a), que demostraba que las espinas eran elementos postsinápticos (Gray, 1959a), confirmando de esta manera la idea de Cajal de que una de las funciones de las espinas era establecer contactos sinápticos. Además, Gray propuso que existían dos tipos morfológicos de sinapsis que denominó tipo I y tipo II, y que las sinapsis de tipo I se establecían principalmente con espinas, mientras que las de tipo II se formaban con los somas neuronales y tallos dendríticos (Gray, 1959b). Estas sinapsis corresponden, respectivamente, a las sinapsis asimétricas y simétricas descritas por Colonnier (1968). La principal diferencia morfológica entre una sinapsis asimétrica (o de tipo I) y una simétrica (o de tipo II) es la densidad

postsináptica, que es relativamente gruesa en las asimétricas (40-50 nm de grosor) y delgada en las simétricas (20 nm). Estas observaciones fueron confirmadas por diversos autores (*e. g.* Jones y Powell, 1969; Peters y Kaiserman-Abramof, 1969, 1970; revisado en Peters *et al.*, 1991). La importancia de la distinción morfológica entre sinapsis asimétricas y simétricas radica en su correlato funcional. Actualmente, se conoce —mediante estudios anatómicos, fisiológicos y bioquímicos realizados por numerosos investigadores durante las últimas dos décadas— que, en general, las sinapsis asimétricas son excitadoras (glutamatérgicas) y representan el 75-90% del total de sinapsis, mientras que las simétricas son inhibitoras (GABAérgicas) y constituyen el 25-10% del total (revisado en Colonnier, 1981; Houser *et al.*, 1984; Peters, 1987; White, 1989; Peters *et al.*, 1991; DeFelipe y Fariñas, 1992; Somogyi *et al.*, 1998; Cherubini y Conti, 2001; DeFelipe *et al.*, 2002). Por otra parte, se considera que cada espina forma al menos una sinapsis excitadora, y que la gran mayoría de las sinapsis excitadoras se forman con las espinas dendríticas de las células piramidales (revisado en Feldman, 1984; Peters, 1987; White, 1989; DeFelipe y Fariñas, 1992). De este modo, el número de espinas que presenta una célula piramidal refleja en gran medida el número de aferencias excitadoras que recibe y, por tanto, su capacidad para integrar y procesar información excitadora. Como veremos en la sección *Espinas dendríticas y evolución: estudios comparativos*, la regla “1 espina  $\cong$  1 sinapsis excitadora” es de suma importancia para el análisis comparativo de las células piramidales y así poder analizar la complejidad de los circuitos corticales y su evolución.

#### Plasticidad de las espinas dendríticas.

A finales de la década de 1960 y principios de la de 1970, varios estudios indicaban que las espinas dendríticas eran elementos clave en la plasticidad del cerebro, y que sus alteraciones constituían el correlato anatomopatológico más consistente en diversos tipos de deficiencias mentales. Entre las investigaciones más elegantes sobre plasticidad de las espinas dendríticas se encuentran los estudios de Valverde, realizados con el método de Golgi, que revelaban que la privación de luz en el ratón (tras la enucleación unilateral o en animales criados en la oscuridad) durante un periodo determinado, producía una reducción en el número de espinas en la corteza visual que era más acusada en los animales más jóvenes (Valverde, 1967, 1968). Además, Valverde (1971) observó en los experimentos realizados con animales criados en la oscuridad, que los cambios podían ser reversibles dependiendo de la edad (periodo crítico). Es decir, que la formación y mantenimiento de las espinas dendríticas dependía de la actividad sináptica y que estos procesos eran dependientes de la edad y se podían modular (cambios reversibles) con la experiencia sensorial (Valverde, 1967, 1968, 1971;

Globus y Scheibel, 1967). Además, se observó que la exposición temprana a un ambiente enriquecido (estimulación ambiental) daba lugar a un incremento en la arborización dendrítica y en el número de espinas dendríticas (Rosenzweig *et al.*, 1972; Volkmar y Greenough, 1972; Globus *et al.*, 1973; Greenough *et al.*, 1973). Al mismo tiempo, Bliss y Lømo (1973) realizaron la primera descripción de la potenciación de la eficacia sináptica a largo plazo —LTP, abreviatura anglosajona para *long term potentiation*— utilizando como paradigma experimental la conexión monosináptica entre la vía perforante y las células granulares del giro dentado del hipocampo. Dos años después, Van Harrefeld y Fifková (1975) estudiaron las consecuencias morfológicas de la LTP en las espinas dendríticas de las células granulares del giro dentado del ratón y descubrieron un incremento en el volumen de la cabeza de las espinas (Fifková y Van Harrefeld, 1977). También, encontraron que existían cambios en la longitud del cuello de las espinas (Fifková y Anderson, 1981). Puesto que la LTP es ampliamente considerada como un buen modelo para examinar los mecanismos celulares de la memoria y el aprendizaje, estos trabajos fueron continuados por una gran número de investigadores, confirmándose y ampliándose los estudios morfológicos liderados por el laboratorio de Fifková (revisado en Yuste y Bonhoeffer, 2001; Nimchisky *et al.*, 2002; Yuste, 2005).

Posteriormente, los estudios realizados en el laboratorio de Kasai (Matsuzaki *et al.*, 2001, 2004; Kasai *et al.*, 2003) han permitido avanzar notablemente en el conocimiento de las bases estructurales de la LTP a nivel de las espinas dendríticas. Este equipo utilizó un método de liberación local de glutamato mediante fotólisis de glutamato encapsulado inducida con dos fotones, de tal forma que la activación de los receptores de glutamato se limitaba a una región de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  dentro de la zona de acción del rayo láser que inducía la fotólisis. Esto les permitió obtener un mapa funcional de los receptores de glutamato y estimar el número de receptores presentes en cada espina, sin necesidad de estudios ultraestructurales. Los mapas así creados revelaron que existe una gran variabilidad en el número de receptores de glutamato tipo AMPA en diferentes espinas dendríticas y que esta variabilidad está relacionada con el tamaño de las espinas (Matsuzaki *et al.*, 2001; Kasai *et al.*, 2003), de tal forma que el número de receptores es mayor en las espinas grandes que en las pequeñas, confirmándose los estudios ultraestructurales. Recientemente, este equipo de investigadores ha mostrado, mediante la liberación repetitiva de glutamato encapsulado, que se puede inducir plasticidad estructural y funcional a nivel de las espinas individuales en las células piramidales de CA1 del hipocampo (Matsuzaki *et al.*, 2004). En esta última publicación muestran que los sitios en donde preferentemente se induce LTP son las espinas pequeñas que expresan un número reducido de receptores AMPA, mientras que las espinas grandes —que tienen un gran número de

---

## Ramón y Cajal y la ciencia española

receptores AMPA— son resistentes a la LTP. Puesto que estos autores han observado además que las espinas pequeñas se pueden convertir en espinas grandes, y dado que estudios previos *in vivo* realizados en la corteza cerebral del ratón habían mostrado que las espinas grandes son estables durante meses —Trachtenberg *et al.*, 2002; Grutzendler *et al.*, 2002; Matsuzaki *et al.*, 2001, 2004; Kasai *et al.*, 2003)— han propuesto que las espinas dendríticas actúan como unidades de memoria, de tal forma que las espinas grandes son estables y representan las trazas físicas de la memoria a largo plazo, contribuyendo a las conexiones sinápticas estables (*memory spines*, espinas de memoria), mientras que las espinas pequeñas son móviles e inestables y contribuyen a las conexiones débiles (*learning spines*, espinas de aprendizaje).

### Espinas dendríticas y deficiencia mental

Los primeros estudios sistemáticos sobre la posible relación entre las alteraciones de las espinas dendríticas y la deficiencia mental fueron realizados por Marín-Padilla (1972, 1974, 1976). Este autor utilizó el método de Golgi para analizar la corteza motora de niños que presentaban el síndrome de Patau y el síndrome de Down, dos tipos de anomalías genéticas relacionadas con la deficiencia mental. Marín-Padilla observó que las alteraciones de las espinas dendríticas consistían en una reducción o aumento en el número de espinas y cambios en la forma y tamaño de las mismas. En 1974, Purpura observó que existía una reducción en el número de espinas y alteraciones en su morfología —presencia de espinas con cuellos anormalmente largos o con cabezas excesivamente grandes— en niños con un cariotipo normal pero con profunda deficiencia mental de etiología desconocida (Purpura, 1974). Tras estas observaciones iniciales, se llevaron a cabo un gran número de investigaciones con el método de Golgi lideradas principalmente por Marín-Padilla, Purpura, los Scheibel, Caviness y Williams, para analizar las posibles alteraciones de las dendritas en diversos tipos de deficiencia mental, alteraciones psiquiátricas y patologías cerebrales, como la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, infecciones y malformaciones corticales (revisado en Scheibel y Scheibel, 1973; Scheibel, 1978, 1979; Purpura, 1979; Caviness y Williams, 1979; Braak y Braak, 1985; Williams y Matthyse, 1986; Ferrer, 2000). Por otra parte, gracias a la introducción de modelos murinos de anomalías genéticas para estudiar diversos aspectos de las deficiencias mentales (revisado en Dierssen *et al.*, 2000; Irwin *et al.*, 2000; Kaufmann y Moser 2000; Benavides-Piccione *et al.*, 2004), así como la utilización de diversos paradigmas experimentales para analizar la posible relación entre las modificaciones cognitivo/conductuales inducidas por diversos factores (enriquecimiento ambiental, estrés, malnutrición, hipoxia, alcohol, drogas de abuso, etc.) y las alteraciones en la microorganización de la corteza cerebral, se ha

puesto de manifiesto que existen cambios significativos en la morfología y número de las espinas (revisado en Calverley y Jones, 1990; Horner, 1993; Kintsova y Greenough, 1999; Harris, 1999; Segal, 2002; Fiala *et al.*, 2002; Nimchinsky *et al.*, 2002; Chandler, 2003; Blanpied y Ehlers, 2004; Benavides-Piccione *et al.*, 2004).

Los cambios en el número de espinas dendríticas sugieren modificaciones en el número de sinapsis excitadoras, mientras que, como veremos a continuación, los cambios en la morfología de las espinas sugieren modificaciones funcionales en los mecanismos de procesamiento de la información a nivel de la espina. Por ejemplo, diversos estudios indican que el volumen de la cabeza de la espina es directamente proporcional al tamaño de la densidad postsináptica, al número de receptores postsinápticos, al número de vesículas presinápticas ancladas a la membrana y a la cantidad de neurotransmisor disponible para ser liberado (špaček y Hartmann, 1983; Harris y Stevens, 1989; Nusser *et al.*, 1998; Schikorski y Stevens, 2001). Por otro lado, el tamaño de la cabeza y del cuello son factores que influyen notablemente en el intercambio bioquímico entre la espina y el tallo dendrítico. De hecho, se ha propuesto que una de las funciones de las espinas es la compartimentalización bioquímica (Wickens, 1988; Shepherd, 1990; Koch y Zador, 1993). Dada la estrechez del cuello de la espina, éste supone una barrera contra la difusión de metabolitos, aislando bioquímicamente a la espina del tallo dendrítico (Svoboda *et al.*, 1996; Majewska *et al.*, 2000a). Diversos laboratorios han estudiado detalladamente la compartimentalización del calcio en las espinas dendríticas, ya que el calcio desencadena una serie de reacciones bioquímicas, algunas de las cuales podrían estar implicadas en fenómenos de plasticidad relacionados con la memoria y el aprendizaje (Yuste y Denk, 1995; Korkotian y Segal, 1999; Majewska *et al.*, 2000a,b; Yuste *et al.*, 1999, 2000; revisado en Yuste y Bonhoeffer, 2001, 2004; Yuste, 2005). Estos estudios indican que existe una relación directa entre la morfología de la espina y la regulación de la concentración del calcio, por lo que la morfología de las espinas dendríticas tiene una extraordinaria relevancia funcional.

### Espinias dendríticas y evolución: estudios comparativos.

Una de las principales preguntas de la neurociencia es: *¿cuál es el substrato neuronal que hace al hombre ser humano?* En otras palabras, que tiene de especial la neocorteza humana y cómo se diferencia de otras especies (DeFelipe *et al.*, 2002). Cajal en su libro autobiográfico *Recuerdos de mi vida* (Cajal, 1917) comenta:

*“Parecíame improbable y hasta un poco atentatoria a la dignidad humana, la opinión generalmente aceptada de que entre el cerebro*

---

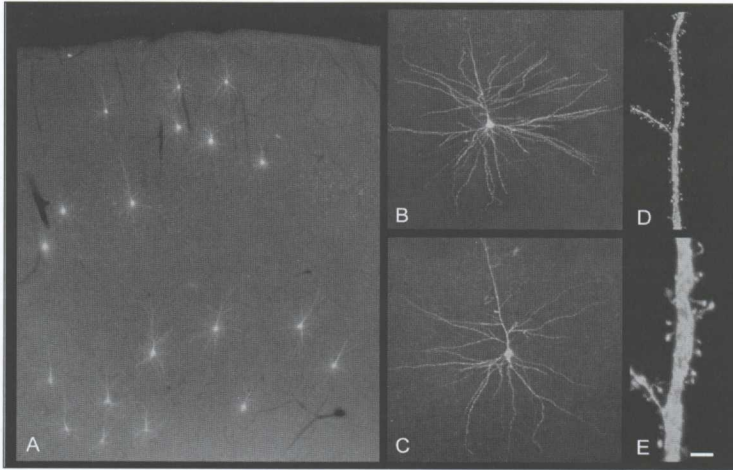
## Ramón y Cajal y la ciencia española

*de los mamíferos (gato, perro, mono, etc.) y el del hombre median solamente diferencias cuantitativas [...]. Pero el lenguaje articulado, la capacidad de abstracción, la aptitud de forjar conceptos y, en fin, el arte de inventar instrumentos ingeniosos...¿no parecen anunciar la existencia de resortes originales, de algo, en fin, cualitativamente nuevo y justificativo de la nobleza psicológica del homo sapiens?"*

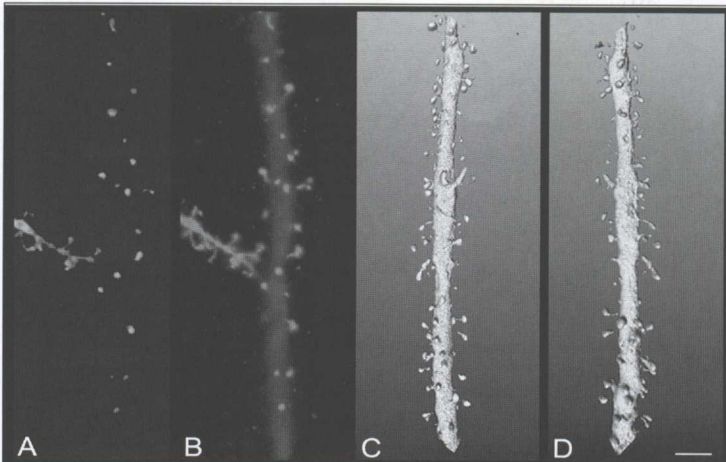
Aunque parezca sorprendente, a pesar del gran número de estudios de histología comparada realizados desde los estudios de Cajal hasta nuestros días, todavía no sabemos cuáles son las características funcionales y microanatómicas fundamentales que distinguen al cerebro humano del cerebro del resto de los mamíferos. Esta carencia de información se debe principalmente a la dificultad de utilizar técnicas anatómicas apropiadas para el estudio del cerebro humano, ya que en muchos casos se requiere una manipulación técnica que, por razones éticas obvias, es imposible de aplicar al cerebro humano. Por ello, la mayoría de las investigaciones sobre la estructura del cerebro se realiza en mamíferos no humanos.

Cajal en numerosas ocasiones hablaba de la mayor complejidad de la arborización dendrítica de las células piramidales en el cerebro humano en comparación con otras especies, pero como no realizó estudios cuantitativos, estas ideas permanecieron prácticamente olvidadas hasta la introducción en tiempos recientes de nuevas técnicas. Por ejemplo, actualmente, se ha desarrollado un método de análisis microanatómico muy útil que consiste en la inyección intracelular de neuronas en tejido fijado con agentes químicos (Buhl y Schlote, 1987; Einstein, 1988; Elston *et al.*, 1996). Esta técnica, tiene la ventaja de que no es necesario mantener vivo el tejido para realizar el experimento y, por tanto, se puede utilizar en cerebros humanos obtenidos a partir de autopsias. Mediante una micropipeta de menos de 2 mm de diámetro, se penetra en el interior del cuerpo de la neurona para inyectar una sustancia fluorescente (Lucifer Yellow) que se difunde a lo largo de sus prolongaciones dendríticas, lo que permite la visualización de su arborización dendrítica completa (**Figura 8**) y sus posibles conexiones con otras neuronas mediante doble tinción inmunocitoquímica, utilizando anticuerpos para diversos neurotransmisores (o sus enzimas de síntesis) o proteínas fijadoras de calcio (*e. g.* Elston *et al.*, 1999; Benavides-Piccione *et al.*, 2005). Además, estas neuronas se pueden examinar utilizando métodos morfométricos u otras técnicas de análisis morfológicos (**Figura 9**). Por ejemplo, el número total de espinas dendríticas que presentan las células piramidales se encuentra determinado por la longitud de los árboles dendríticos y densidad de las espinas a lo largo de las dendritas. Por otra parte, el número de espinas que tiene una célula piramidal refleja en buena medida el número de aferencias excitadoras que recibe y, por tanto, su capacidad para procesar esta información. (*vid.* § *Análisis ultraestructural de las espinas dendríticas*).

---

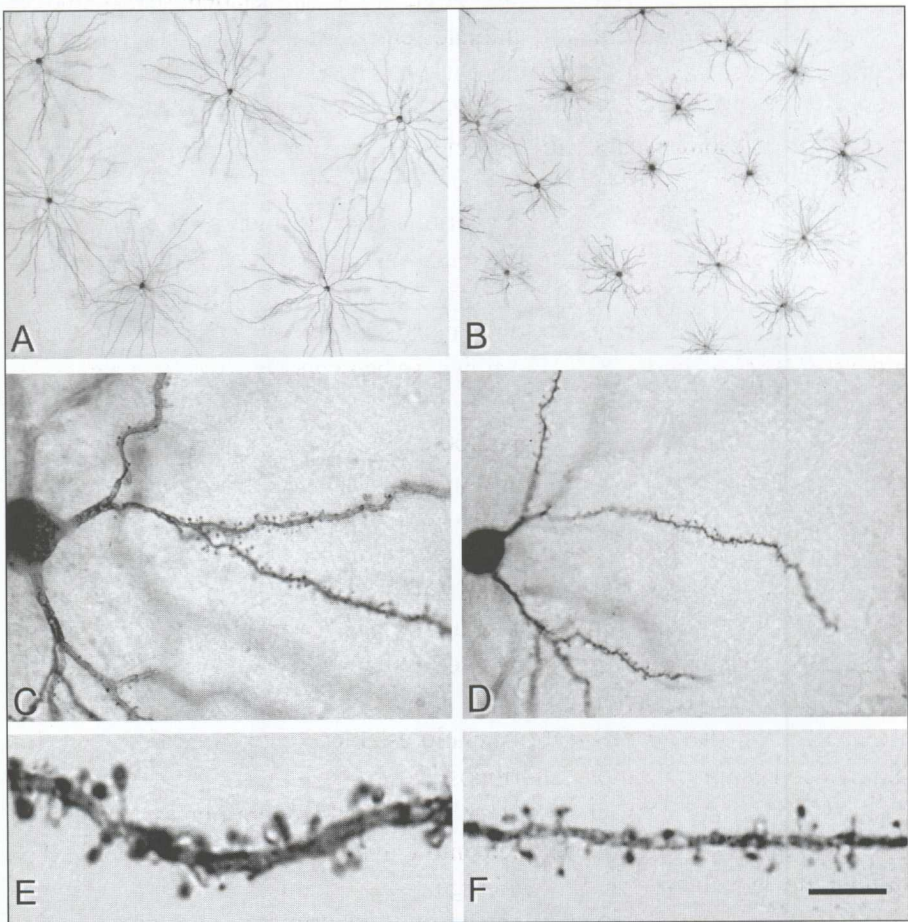


**Fig. 8.** Imágenes tomadas con el microscopio confocal de células piramidales en la corteza temporal humana. Estas células fueron inyectadas intracelularmente con Lucifer Yellow (un marcado fluorescente) en material fijado. El Lucifer Yellow difunde por el interior de la neurona mediante el paso de una corriente negativa continua, permitiendo visualizar la morfología completa de la célula, incluyendo las espinas dendríticas. *A*, células piramidales en las capas II, IIIa, IIIb, V y VI. *B*, *C*: Ejemplos a mayor aumento de células piramidales en la capa IIIa (*B*) y IIIb (*C*). *D*, *E*, detalle de la misma dendrita apical a mediano (*D*) y gran (*E*) aumento para ilustrar la presencia de espinas dendríticas. Barra de calibración: 135  $\mu\text{m}$  en *A*; 55  $\mu\text{m}$  en *B*, *C*; 11  $\mu\text{m}$  en *D*; 3.5  $\mu\text{m}$  en *E*. Inyecciones realizadas por Ruth Benavides-Piccione (Instituto Cajal, CSIC).



**Fig 9.** Reconstrucción de una dendrita apical a partir de imágenes tomadas con el microscopio confocal de una célula piramidal de la corteza temporal humana inyectada con Lucifer Yellow. *A*, *B*, imágenes obtenidas de la parte más superficial (*A*) hasta la visualización de la superficie del tallo dendrítico (*B*). *C*, *D*, representación grafica (*isosurface*) realizada con el programa Amira 3.1 (TGS, Europe) de la superficie de la dendrita (*C*, vista anterior; *D*, vista posterior), obtenida mediante la reconstrucción tridimensional de todas las imágenes de la serie. Barra de calibración: 4,7  $\mu\text{m}$ .

Utilizando este método hemos realizado estudios comparativos entre diferentes áreas corticales y especies. Por ejemplo, se ha encontrado que las células piramidales de la corteza temporal humana exhiben aproximadamente el doble de espinas dendríticas que en la corteza temporal del macaco y el tití, y unas 5 veces más que en la corteza somatosensorial del ratón (**Figura 10**). Además, las células piramidales de la corteza prefrontal humana tienen el 72% más espinas que en la corteza prefrontal del macaco, y aproximadamente 4 veces más espinas que en la corteza prefrontal del tití o la corteza frontal del ratón (Elston *et al.*, 2001; Elston, 2003; Benavides-Piccione *et al.*, 2002; Ballesteros-Yáñez, Benavides-Piccione, Elston, Yuste y DeFelipe, en preparación). Estos datos indican que las células piramidales de la corteza cerebral humana son capaces de integrar un mayor número de aferencias que las células piramidales de cualquiera de las otras especies estudiadas y que existen diferencias notables entre áreas corticales y especies, confirmando la idea de Cajal sobre la mayor complejidad de las células piramidales en el humano (Elston, 2003).



**Fig. 10.** Microfotografías de células piramidales en la neocorteza humana y del ratón, en secciones paralelas a la superficie cortical.



Por otra parte, se ha comparado el tamaño de las espinas dendríticas de la corteza temporal humana con el de las espinas de la corteza somatosensorial y corteza visual secundaria/temporal de asociación (Benavides-Piccione *et al.*, 2002; Benavides-Piccione, Ballesteros-Yáñez, Elston, Yuste y DeFelipe, en preparación). Así, se ha encontrado que las cabezas de las espinas en el humano tienen el 100% más de volumen que en la corteza somatosensorial del ratón (**Figura 10**), y éstas a su vez presentan el 30% más de volumen que en la corteza visual/ temporal de este animal. También, se ha descubierto que la longitud del cuello de las espinas es significativamente más larga (aproximadamente el 30%) en el humano que en el ratón. Estas diferencias en el tamaño de la cabeza de las espinas y en la longitud del cuello son importantes, puesto que como hemos visto en la sección *Espinas dendríticas y deficiencia mental*, existe una clara relación entre la morfología y la función de las espinas.

En resumen: el estudio comparativo de las espinas dendríticas sugiere que no solamente las células piramidales de la corteza cerebral humana son capaces de integrar un mayor número de aferencias que las células piramidales de cualquiera de las otras especies estudiadas, sino que, además, la morfología de las espinas varía entre especies, lo que indica la existencia de diferencias en las propiedades biofísicas y en los mecanismos de neurotransmisión a nivel de las mismas. Por otra parte, a nivel de microscopía electrónica se ha observado que el número de sinapsis asimétricas (excitadoras) y simétricas (inhibidoras) por neurona es mayor en el humano que en el ratón y la rata, lo que indica una mayor complejidad de los circuitos excitadores e inhibidores (DeFelipe *et al.*, 2002). También, se han encontrado diferencias notables entre especies con respecto a la proporción y tipos de interneuronas GABAérgicas (revisado en Preuss, 2000; Hof *et al.*, 2000; DeFelipe *et al.*, 2002; DeFelipe, 2002b). Uno de los ejemplos más importantes es la presencia en ciertas especies de un tipo especial de interneurona GABAérgica, llamada célula de *double bouquet*. Estas interneuronas fueron descubiertas por Cajal en la corteza cerebral humana (Cajal, 1899a), y se caracterizan por presentar colaterales axonales largas —que forman haces verticales densamente agrupados (*cola de caballo*)— y por ser muy numerosas, de manera que forman una estructura microcolumnar con una distribución muy regular. Además, puesto que cada cola de caballo establece cientos de sinapsis inhibitoras con espinas y tallos dendríticos, dentro del estrecho campo de distribución vertical de su arborización axónica, se considera que las células de *double bouquet* representan un elemento clave en la organización microcolumnar de la neocorteza. Sin embargo, esta organización microcolumnar solamente se ha observado en el humano y otros primates, pero no en roedores (ratón, rata), lagomorfos (conejo), artiodáctilos (cabra) y carnívoros (gato, león, perro), lo que sugiere una diferencia fundamental en la organización de

la corteza cerebral entre estas especies (Ballesteros-Yáñez *et al.*, 2005). Probablemente, a medida que se realicen más estudios detallados sobre la microanatomía cortical humana, se descubran muchas más diferencias entre especies. Por supuesto, no sabemos cuál puede ser el significado de todas estas variaciones estructurales a la hora de tratar de correlacionarlos con las cualidades humanas o de otras especies, pero creemos que estas observaciones representan un paso más para abordar el apasionante tema del estudio del substrato neuronal que hace al hombre ser humano.

## SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL COMO PROFESOR UNIVERSITARIO Y GESTOR DE POLÍTICA CIENTÍFICA

Alfredo Baratas Díaz  
Departamento de Biología Celular, Facultad de Biología  
Universidad Complutense  
Madrid

### 1. INTRODUCCIÓN

#### 2. ACTIVIDAD DOCENTE DE CAJAL

- 2.1. Cajal como profesor universitario
- 2.2. Autor de manuales especializados

#### 3. REFLEXIONES SOBRE LA SITUACIÓN CIENTÍFICA ESPAÑOLA

- 3.1. El conocimiento de la ciencia y universidad extranjera en Cajal
- 3.2. Cristalización del ideal reformista científico y universitario: la Junta para Ampliación de Estudios
- 3.3. El Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII.
- 3.4. La Escuela Española de Neurohistología

### 1. INTRODUCCIÓN

En alguna obra anterior hemos considerado que la labor de Cajal se vertebra en torno a tres ejes: la actividad científica, la actividad docente y la actividad que podríamos llamar 'académica'<sup>1</sup>. La labor científica es de tal trascendencia que en ocasiones se tiene la sensación de que ensombrece las otras facetas. No hemos de ocuparnos de esta faceta del trabajo cajaliano, que va a ser examinada en este volumen con detenimiento (y más sabiduría) y nos centraremos en las otras dos (docente y académica), pero antes hagamos una pequeña reflexión previa. Tradicionalmente se ha presentado a Cajal como un investigador 'puro', alguien ensimismado en sus trabajos de investigación, con poco contacto con la realidad intelectual, social y hasta política de su tiempo. Esta es una imagen errónea. Nuestro catedrático estuvo en estrecho contacto con los más activos intelectuales de su época, participó activamen-

<sup>1</sup> BARATAS DÍAZ, A.; SANTESMASES, M<sup>a</sup> J. *Nobeles españoles: Cajal, Ochoa: de la neurona al ADN*. Editorial Nívola. Madrid, 2001.

te en foros de discusión y reflexión sobre la situación sociopolítica española –por ejemplo, fue uno de los ponentes en la encuesta de Joaquín Costa sobre ‘Oligarquía y caciquismo’–, etc.

Cajal fue, por tanto, investigador, maestro y académico, y es precisamente este triple perfil del personaje lo que hace de él una figura singular en nuestro panorama científico; un hombre centrado en cualquiera de las facetas, y haciéndolo bien, hubiera sido un buen profesional, alguien capaz de asumir las tres tareas simultáneamente y desarrollarlas con brío y sabiduría se eleva sobre la categoría del mero profesional.

## **2. ACTIVIDAD DOCENTE DE CAJAL**

### **2.1. Cajal como profesor universitario**

La actividad docente de Cajal está indisolublemente ligada a la cátedra, primero en Valencia, después en Barcelona y, finalmente, en Madrid fue profesor de Anatomía, Histología y Anatomía Patológica. Cajal fue un catedrático ‘serio’, con un temario bien estructurado y actualizado, y cuyas clases se preparaban bien y se presentaban mejor. Los alumnos universitarios de principios de siglo eran poco más que adolescentes, muy dados al alboroto y la indisciplina. Cajal no parece haber sufrido estos males en sus clases. Contaba Gregorio Marañón dos anécdotas que reviven bien al ‘maestro’. La primera, afirma que asistir a la primera clase de Cajal era ceremonia iniciática entre los alumnos del preparatorio de Medicina, que acudían a las explicaciones con devoción y respeto. La otra anécdota alude a las exposiciones. Cuenta Marañón que Cajal hilaba su discurso al tiempo que dibujaba sobre el encerado, con tizas de colores, las estructuras histológicas de las que hablaba –y hay que recordar que era un magnífico dibujante–; recordaba, también Marañón, la lástima que le producía cuando, acabada la clase, entraba el bedel a borrar el encerado.

### **2.2. Autor de manuales especializados**

Paralelamente, una faceta fundamental en la labor docente de Cajal es la elaboración de manuales de asignatura. Siendo catedrático en Valencia, en 1884, publicó el primer fascículo de lo que habría de ser su *Manual de Histología Normal y Técnica Micrográfica*; este libro alcanzó ocho ediciones (la última de 1926), más otras seis (la última de 1956) elaboradas junto con Francisco Tello. Cuando tras su llegada a Barcelona, Cajal asumió las enseñanzas de Anatomía Patológica abordó la publicación de un *Manual de*

---

*Anatomía Patológica*, cuya primera edición es de 1890 y que alcanzó su séptima edición en 1922. Posteriormente, y con la firma conjunta de Tello, llegó hasta la decimosegunda edición en 1953.

Esta dedicación a lo que algún autor irónicamente ha denominado la ‘industria textil’ –y que tan frecuente fue entre los catedráticos del siglo XIX y XX– tenía un interés crematístico obvio, había que completar el magro sueldo oficial, pero también era una obligación autoimpuesta de sistematizar el conjunto de enseñanzas impartidas y asumir un esfuerzo continuo de actualización. Carecemos de un estudio pormenorizado de los ‘manuales de asignatura’ cajalinos, pero sin duda sería de interés ir comprobando a lo largo de las diversas ediciones cómo se incorporan las novedades científicas de cada momento. Sería de interés analizar cómo se recogen, por ejemplo, en los diversos volúmenes, la teoría cromosómica de la herencia o las interpretaciones funcionales del sistema nervioso de Pavlov o Sherrington.

Pero junto a esta labor didáctica, que podríamos llamar ‘genérica’ o inespecífica, dirigida a alumnos de licenciatura, Cajal desarrolló una inmensa labor docente especializada, dirigida a aquellos histólogos ya formados y específicamente dedicados a la histología del sistema nervioso.

En 1892, la etapa barcelonesa de Cajal se cerró con una conferencia en la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña, en la que resumió sus investigaciones y explicó el plan estructural de los centros nerviosos estudiados. La conferencia y los grabados que la ilustraron fueron publicados en la *Revista de Ciencias Médicas* bajo el título “*Nuevo concepto de la histología de los centros nerviosos*”, que constituía un pequeño manual de casi cien páginas profusamente ilustradas. Esta obra fue traducida al alemán por un discípulo de W. His y publicada en la revista *Archiv für Anatomie und Physiologie*; una edición en francés fue editada como libro en 1895, traducida del castellano por L. Azoulay, revisada y ampliada por el propio Cajal. Más adelante, en 1894 Cajal fue invitado por la *Royal Society* a dictar la *Croonian Lecture*, discurso anual de síntesis de una determinada disciplina que se encargaba a un destacado especialista. La conferencia, leída en francés, fue publicada en esa misma lengua con el título “*La fine structure des centres nerveux*” en los *Proceedings of the Royal Society*. Cajal afirma que por consejo de Kölliker (que había también impartido dicha lección) hizo un resumen de sus principales descubrimientos, pero orientó su exposición hacia las consecuencias fisiológicas de los mismos. Este comportamiento, acorde con la formación e intereses científicos de los promotores de la invitación (los fisiólogos Michael Foster y Charles S. Sherrington), es coherente también con el interés permanente de Cajal por extraer explicaciones funcionales de sus observaciones microscópicas. El texto de la *Croonian Lecture* con-

solida una tendencia apuntada en la conferencia dictada en la Academia de Ciencias Médicas de Barcelona en 1892: la elaboración de compendios que resumen numerosas investigaciones puntuales en una visión enciclopédica de la morfología y funcionamiento del sistema nervioso. En esta misma línea cabe entender la comunicación “*Consideraciones generales sobre la morfología de la célula nerviosa*” presentada al Congreso Internacional de Medicina, celebrado en Roma en 1894. Esta secuencia de trabajos de ‘síntesis’ se completa, a partir de 1897, con la redacción de un tratado: *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*, editado en fascículos que vieron la luz entre 1897 y 1904. El resultado final fueron dos gruesos volúmenes (el segundo dividido en dos tomos), que han sido acertadamente considerados como el texto científico en castellano más importante de nuestra historia. Una versión, ampliada, de este manual sería editada en francés en 1909, bajo el título *Histologie du Systeme nerveux de l’home et des vertébrés*.

El último manual ‘profesional’ de Cajal es un magnífico resumen de técnica histológica, firmado conjuntamente con Fernando de Castro, *Elementos de técnica micrográfica del sistema nervioso*, que vio la luz en 1933 (hay una segunda edición de 1972).

Si nos hemos extendido en esta faceta ‘docente’ de Cajal, es porque nos interesa enfatizar la ingente labor desarrollada y la estrecha imbricación de esta tarea con la actividad investigadora desarrollada. Asimismo, esta labor docente está estrechamente relacionada con el papel que Cajal jugó en la formación de una auténtica escuela de neurohistología y con sus constantes reflexiones sobre el desarrollo científico español.

Cuando Cajal inicia la redacción del *Manual de Histología*, uno de los estímulos que lo mueven es la carencia de textos científicos en castellano, y el sentimiento de vergüenza y dolor que afirma tener respecto de la pobreza de las obras españolas sobre Histología, que eran mera traducción, cuando no copia, de originales extranjeros. Hay, por tanto, desde los inicios de su trabajo científico una conciencia crítica respecto de la situación de la ciencia española.

### 3. REFLEXIONES SOBRE LA SITUACIÓN CIENTÍFICA ESPAÑOLA

#### 3.1. El conocimiento de la ciencia y universidad extranjera en Cajal

En su primer viaje a Alemania, en 1889 –aquel en el que osó tomar del brazo a Kölliker y llevarlo ante su microscopio– Cajal visitó diversas univer-

---

sidades europeas y reflexionó sobre su organización científica y régimen académico. Una parte importante de ese viaje transcurrió en Göttingen, junto al profesor de Histología de la Universidad W. Krause, que actuó como anfitrión del español mostrándole los laboratorios, museos y aulas. En su autobiografía diría: *“En nuestras conversaciones de sobremesa cambiamos noticias acerca de la organización de nuestras respectivas Universidades. Llenóme de asombro el saber que los profesores eran escogidos casi libremente, sin oposición ni concurso. Me chocó también la ausencia de plan uniforme de enseñanza, y algo así como el abandono sistemático de ese espíritu de unidad y centralización, tan gratos en España, por imitación servil de la organización universitaria francesa. Cada ciencia tenía su hogar propio, que recibía el nombre del Instituto, comprensivo de la cátedra, laboratorio para el profesor y sus discípulos, la biblioteca, etcétera. Nada de exámenes, si no es al final de la carrera. En fin, los profesores, distinguidos en categorías de docente privado, profesor extraordinario y profesor numerario, en vez de ajustarse a nómina equitativa, eran remunerados por el Estado y la ciudad, según sus meritos, amén de recibir también honorarios de sus alumnos.”*<sup>2</sup>

A su regreso a España, Cajal meditó sobre el tipo de universidad que había conocido: *“De esta rápida excursión por las Universidades extranjeras saqué la convicción profunda de que la superioridad cultural de Alemania, Francia e Italia no estriba en las instituciones docentes, sino en los hombres. Lo he dicho ya: los recursos materiales de que disponían sabios insignes parecieronme poco superiores a los nuestros, y en algún caso notoriamente inferiores. Encuéntrense a menudo en Alemania Privat docent, ilustrado con grandes descubrimientos y, sin embargo, atenido durante muchos años a retribuciones que desdeñarían nuestros auxiliares. Pero hay otro hecho todavía más significativo: con relativa frecuencia (este fenómeno se da también en Inglaterra) la Universidad llama a su seno a investigadores geniales, que se formaron solos, en localidades apartadas, teniendo por laboratorio un desván y sin más recursos que las modestas economías del médico de aldea. /.../ La cultura superior parecióme fruto complejo de la educación individual y social. En la Universidad se enseña a trabajar; pero el ambiente social, obra del Estado, enseña algo mejor: el respeto y la admiración hacia el hombre de ciencia. De nada servirá que el universitario reciba una cultura técnica eficiente y con ella el ansia noble y patriótica de colaborar en la obra común de la civilización, si, al mismo tiempo, no contempla en torno suyo menospreciada la pereza, aborrecidas la farsa y la intriga, galardonado el mérito superior y reverenciado el genio.*

<sup>2</sup> RAMÓN Y CAJAL, S. *Recuerdos de mi vida. Tomo II. Historia de mi labor científica*. Imp. Nicolás Moya. Madrid, 1917, p. 151. (Hay una reedición más reciente, publicada por Alianza Editorial en 1981).

*¡Educación y justicia, en fin!...He aquí el secreto”<sup>3</sup>*

Como se comprueba, nace en Cajal una admiración por el sistema universitario alemán, que considera inaplicable a España; pero su reflexión se inclina rápidamente hacia el papel del ser humano, del investigador, por encima del entramado institucional que lo alberga. En todo caso Cajal no propone ningún mecanismo concreto para fomentar y consolidar la investigación científica en nuestro país, ni para mejorar el panorama universitario.

Cuando unos años después viaje a Inglaterra, con motivo de la invitación a dictar la *Croonian Lecture*, analizará el sistema universitario británico, la conclusión es equiparable: una cierta admiración —claramente matizada en el caso inglés—, un reforzamiento en el papel de la personalidad individual frente a las iniciativas corporativas y, en ningún caso, el diseño de instituciones paralelas para la mejora de la ciencia y universidad españolas.

*“En Inglaterra las instituciones docentes hállanse admirablemente organizadas para fabricar hombres, pero no para forjar sabios. Y, sin embargo, el sabio abunda y alcanza a menudo las más altas cimas de la originalidad genial. Pero en dicha nación, los científicos y pensadores más eminentes deben poco a la Universidad: son temperamentos privilegiados que se abren camino, a pesar de la deficiente e incompleta organización de los Centros docentes. Porque el investigador no representa allí como en Alemania, el producto directo de la Escuela, sino el fruto indirecto del cultivo de la personalidad y del robustecimiento de todas las energías del espíritu. Con algunas restricciones, cabría afirmar que en el país teutón la organización docente sule al hombre, mientras que en Inglaterra el hombre sule a la organización”<sup>4</sup>*

Cinco años más tarde, en 1899, como resultado de una invitación a viajar a los Estados Unidos, Cajal presentó ante el Ministerio de Fomento una memoria titulada *Apuntes para un plan de reforma de la enseñanza en las Facultades de Medicina*<sup>5</sup>, en la que se manifestaba contrario a la introducción de cambios drásticos en el régimen universitario y a favor de la lenta introducción de reformas puntuales en la Universidad: en opinión de Cajal la creación de laboratorios, la dotación de bibliotecas, la creación de ‘pensiones’ para investigadores en el extranjero, eran el procedimiento para mejorar el estado de la ciencia española.

<sup>3</sup> *Ibidem*. P 153 -154

<sup>4</sup> *Ibidem*, p. 271-272

<sup>5</sup> Esta *Memoria*, está reproducida en: *Ramón y Cajal. 1852-1934*. Ministerio de Educación y Ciencia, Madrid, 1987. Libro en dos volúmenes que reproduce los documentos más importantes del expediente administrativo del histólogo, conservado en el Archivo General de la Administración.



Hay dos aspectos de esta memoria especialmente reseñables: Cajal analiza el régimen interno de la universidad española respecto de su homólogo extranjero y acusa alguna inflexibilidad (especialmente en la selección del profesorado) pero considera que nuestra universidad –en lo relativo a su organización– es equiparable a la internacional, inmediatamente después se ocupa del porqué del atraso científico español, lamentando la ausencia de un medio social receptivo intelectualmente y generoso económicamente, junto a la necesidad de estimular las vocaciones personales. Otro aspecto notable es la falta de mención a procedimientos concretos o los mecanismos institucionales que han de desarrollar esta reforma, o en todo caso se alude al concepto demasiado genérico de ‘la universidad’, ‘el Estado’, pero no se formula una institución concreta que deba poner en marcha esa línea reformista.

### **3.2. Cristalización del ideal reformista científico y universitario: la Junta para Ampliación de Estudios**

En 1876 un grupo de profesores universitarios e intelectuales vinculados a la fracción más liberal de la sociedad española (la que había fracasado políticamente durante el Sexenio Revolucionario) constituyó la Institución Libre de Enseñanza. La Institución nació como un proyecto universitario paralelo a la universidad pública, pero pronto derivó hacia un colegio de enseñanza primaria y secundaria. No obstante, muchos de sus integrantes, críticos con la universidad, la investigación y el conjunto de la sociedad española, utilizaron esa plataforma para ir exponiendo medidas concretas de reforma de la universidad española y fomentar la ciencia en nuestro país. Desde los años 80 del siglo XIX los institucionistas fueron constituyendo una serie de propuestas basadas en la salida de becados al extranjero, la mejora de dotaciones materiales para los centros de estudio e investigación, la selección de profesorado por procedimientos especiales,... etc. Formularon, también, claramente el modelo institucional que debería llevar a cabo esas medidas: una ‘Escuela de Altos Estudios’, creada según el modelo de una institución homónima francesa.

Los institucionistas fueron poniendo en marcha algunas de las propuestas en pequeños organismos e instituciones creadas a la sombra de la administración (en el área de las ciencias, el mejor ejemplo es la Estación de Biología Marina de Santander, establecida en 1886). Por tanto, al llegar el cambio de siglo tenían un programa meditado, bien estructurado y, parcialmente, rodado para la reforma de la investigación y la universidad. Cuando tras el Desastre de 1898 se puso en marcha una reforma del sistema científico y universitario esas propuestas alcanzan un cierto reconocimiento social, que se tradujo finalmente en la creación de la Junta para Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas, en 1907. La Junta era un organismo

---

## Ramón y Cajal y la ciencia española

autónomo, formado por veinte consejeros y un secretario ejecutivo. Los objetivos de la Junta eran conceder becas –‘pensiones’– en el extranjero, establecer y dotar laboratorios y gabinetes de estudio y establecer mecanismos que permitieran incorporar a los laboratorios españoles a los becados en el extranjero. En la primera reunión de la Junta, Cajal –recién concedido el premio Nobel de Medicina– sería nombrado Presidente de este organismo.

Hecho este pequeño relato de la evolución institucional de la ciencia española en las últimas décadas del siglo XIX y primeras del XX, es necesario afinar mucho el análisis, y ser precisos en las interpretaciones. La Junta para Ampliación de Estudios no es una creación ‘cajaliana’, es un organismo creado por inspiración institucionista, pero su espíritu coincide con los planteamientos que Cajal y otros muchos científicos habían estado haciendo durante la última década del siglo XIX (Ignacio Bolívar, José Rodríguez Carracido, la Sociedad Española de Historia Natural); por tanto, existe una conjunción de intereses, objetivos y propuestas entre un grupo de intelectuales (muchos de ellos con interesantes facetas políticas) y el creciente colectivo de investigadores españoles, en el que Cajal es la cabeza más visible. Esta coalescencia coincide, además, con un interés en la clase política derivada del clima de ‘regeneración’. Este hecho es muy excepcional, sólo se ha dado dos veces en nuestra historia científica, a finales del siglo XVIII y en el primer tercio del siglo XX.

Cajal comparte puntos de vista con otros investigadores sobre el desarrollo científico del país y asume propuestas de otros colectivos (los institucionistas). Esta evolución es evidente al comparar la Memoria citada, o el texto del discurso de ingreso de Cajal ante la Real Academia de Ciencias en 1897 (*Fundamentos racionales y condiciones técnicas de la investigación biológica*), –en estos textos no se hacía mención al marco institucional concreto que debería desarrollar la reforma científica y universitaria–, con el texto de las ‘Reglas y consejos sobre la investigación científica’, publicado en 1913, que es edición ampliada del discurso ante la Academia, en la que se hace referencia expresa y elogiosa a la Junta<sup>6</sup>.

La participación de Cajal en la actividad de la Junta fue más que notable; más de la que cabría esperar con la presencia de un secretario ejecutivo, que podría parecer relegaba la presidencia de Cajal a algo meramente representativo. Por un lado, Cajal era ‘evaluador’ de las solicitudes de becas en biomedicina. Gracias a su dictamen favorable salieron al extranjero un número importante de médicos y licenciados en ciencias naturales, y la práctica totalidad de jóvenes investigadores vinculados a su laboratorio o a su espe-

---

<sup>6</sup> Este último libro se popularizó después, editado en la Colección Austral de Espasa Calpe, bajo el título *Los tónicos de la voluntad*.

cialidad (Tello, Achúcarro, Lafora, Río Hortega, Costero,...); con su aval se establecieron laboratorios específicos como el de Histología Normal y Patológica, que encabezó primero Achúcarro y después Río Hortega, el de Fisiología General de Negrín o el Fisiología Cerebral de Lafora. Además, como figura de prestigio y honestidad probada, se erigió en escudo contra la injerencia en la actividad de la Junta. La Junta se había creado por el Ministerio de Instrucción Pública como un organismo totalmente autónomo, al que se dotaba de una partida presupuestaria, que se gastaba como se consideraba oportuno y rindiéndose cuentas a posteriori. Pero evidentemente los ministros cambian –en el caso de la Instrucción Pública a principios de siglo a un ritmo enloquecedor (un ministro cada seis meses)– y sus políticas también. En determinados momentos, por ejemplo durante la dictadura primumriverista, hubo intentos de limitar la autonomía de la Junta, Cajal actuó entonces como ‘valedor’ incontestable de la bondad de la Junta. En otras ocasiones las protestas venían del ámbito universitario, que se consideraba agraviado ante un organismo ‘parauniversitario’, razonablemente bien dotado de dinero y que podía parecer invadía competencias universitarias, de nuevo Cajal –universitario sin tacha– era el apagafuegos de estas críticas. Incluso tuvo que hacer frente a algunas reticencias por el excesivo centralismo de la Junta –el grueso de los laboratorios y dotaciones se establecían en Madrid–, Cajal limó asperezas con la Universidad de Barcelona y el *Institut d’Estudis Catalans*.

### 3.3. El Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII.

Hasta ahora hemos hablado de la participación –bastante conocida– de Cajal en la Junta para la Ampliación de Estudios. Ahora hemos de dedicar unas líneas a otra empresa de hondo calado científico y sanitario, el Instituto de Higiene Alfonso XIII.

Al acabar el siglo XIX la situación sanitaria española distaba de ser óptima. La trazón legislativa sanitaria era obsoleta y la red de control y asistencia casi inexistente. En palabras de Víctor Cortezo, una Sanidad: *“formularia y dormida, dictada por una ley arcaica, sin más organismo ejecutor que un grupo de médicos de puertos, constituido, en su mayoría, por personal de aluvión, ni más organismo directivo que un negociado en el ministerio de la Gobernación, regido por un funcionario administrativo. Durante esta época de letargo sanitario se atienden formularialmente las relaciones internacionales, enviando a los Congresos a los más eminentes clínicos de su tiempo”*.

<sup>7</sup> CORTEZO Y COLLANTES, V. M<sup>a</sup>. *El momento sanitario*. Discurso leído ante la Academia Nacional de Medicina en su recepción pública por el Excmo. Sr. D. Bolaños y Aguilar. Talleres Gráficos. Madrid, 1935, pp. 14-15.

---

## Ramón y Cajal y la ciencia española

Este estado de ‘letargo’ era periódicamente alterado por la irrupción de brotes epidémicos, y cuando “*surgió en 1899 –dice Cortezo– con la aparición de la peste en Portugal, y con ella, del pánico, bendito impulsor de actividades sanitarias*”<sup>8</sup>.

Gracias a la labor de Carlos Cortezo, médico y diputado conservador, que ocupó en 1899 –durante un breve periodo de tiempo– la Dirección General de Sanidad, se estableció el Instituto de Bacteriología, Vacunación y Sueroterapia de Alfonso XIII (posteriormente llamado Instituto Nacional de Higiene de Alfonso XIII).

Como todo nuevo establecimiento el Instituto tuvo que hacer frente a carencias materiales y presupuestarias, agravadas además por su precipitada creación debido a la súbita aparición de brotes de peste en Portugal. Por decisión de Cortezo la dirección del centro se encomendó a Ramón y Cajal. En su autobiografía, con continuas palabras de afecto para Cortezo, Cajal afirma que contó con una considerable libertad para la elección de personal, redacción de reglamentos, estructura del Instituto,... etc. Otros testimonios inciden en las dificultades y estrecheces económicas a las que el Instituto tuvo que hacer frente: su primera sede (en la calle Ferraz, 98) no parece haber sido otra cosa que un caserón destartado, con un patio para animales y ganado; la cortedad presupuestaria era tal que se autorizó a la junta administrativa del centro para utilizar todos los ingresos obtenidos por la venta de sueros y vacunas, por la realización de análisis y por las matrículas de enseñanza como mecanismo para completar la dotación y sanear sus cuentas.

El centro se organizó en secciones (Microbiología general, Análisis químico, Vacunación antivariólica, Epidemiología, Sueroterapia, Veterinaria, Parque Sanitario), cada una de ellas con su responsable y personal auxiliar. La ‘mano’ de Cajal se aprecia en la selección de personal y la flexibilidad mostrada en el proceso, coherente con las afirmaciones cajalianas que ya hemos visto: se entiende así la incorporación de Gustavo Pittaluga, notable epidemiólogo y malariólogo italiano, que se asentó definitivamente en España en los primeros años del siglo XX, como responsable de la sección de epidemiología; también es clara la influencia cajaliana en la publicación, a partir de 1905, del *Boletín*, modesta publicación trimestral de no mucha calidad tipográfica, que pretendía recoger los trabajos de investigación desarrollados por los profesores del Instituto y recopilar informaciones técnicas de bacteriología, diagnóstico, noticias o resúmenes de artículos aparecidos en publicaciones internacionales, etc.

---

<sup>8</sup> *Ibidem*.

A lo largo de los años 1900-1920 la consolidación del centro fue grande: las estadísticas muestran números crecientes de vacunaciones, de sueros, de trabajos de investigación,... etc. Incluso, hacia 1914 se abandonó el viejo caserón de la calle Ferraz para pasar a un edificio de nueva planta en el recinto de la actual Ciudad Universitaria.

Cajal fue director del Instituto hasta 1919, cuando fue sustituido por J. F. Tello, su discípulo. A partir de ahí, la deriva ‘sanitaria’ del centro es abrumadora, especialmente por la activa presencia de Pittaluga y sus discípulos y el centro evolucionará hasta constituir, junto con el Hospital del Rey, la Escuela Nacional de Sanidad, que es el antecedente remoto del actual Instituto de Salud Carlos III.

### 3. 4. La Escuela Española de Neurohistología

Hasta ahora hemos hablado de grandes actuaciones de política científica en las que estuvo involucrado Cajal, pero no podemos dejar de mencionar una ‘pequeña’ actuación: la creación de una ‘Escuela Española de Neurohistología’. Cajal había desarrollado su trabajo de investigación en pequeños laboratorios domésticos. Sus progresivos saltos universitarios (de Zaragoza a Valencia, de allí a Barcelona, y finalmente a Madrid) se iban saldando con una mejora de la infraestructura docente, pero no de una mejora en los laboratorios de investigación. La situación cambió en 1900 cuando Cajal fue galardonado con el Premio del Congreso Internacional de Medicina. La reacción periodística y popular a la concesión fue inmediata, y promovió la mejora de las condiciones en las que se desarrollaba el trabajo de Cajal. Las autoridades políticas se mostraron receptivas y acordaron la concesión de una subvención nominal, directa a Ramón y Cajal, para afrontar los gastos de establecimiento del laboratorio y, en años sucesivos, su mantenimiento.

La primera sede del flamante “Laboratorio de Investigaciones Biológicas” fue un pequeño ‘hotel’ en la calle Ventura de la Vega, desde donde rápidamente se trasladó al Museo de Antropología. Allí se constituyó un modesto laboratorio, con una sala para Cajal, otra con mesas de trabajo para auxiliares y estudiosos, una pequeña biblioteca, un animalario y salas de fotografía, estufas, etc. El establecimiento era modesto, casi cartujo, pero era sin duda mucho mejor que el laboratorio doméstico en que había trabajado hasta entonces. La partida presupuestaria permitió, también, transformar la antigua *Revista Trimestral de Micrografía* (pagada por Cajal a sus expensas) en una publicación de más calidad, los *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas*. Pero el Laboratorio, a pesar de la modestia, tuvo

dos consecuencias fundamentales en la carrera de Cajal: de un lado le permitió abordar un rango de trabajos experimentales (trabajos de degeneración y regeneración nerviosa), que hubieran sido imposibles en un laboratorio doméstico y, por otra parte, le permitió acoger a estudiantes o licenciados con interés en la investigación biológica. Se iniciaron así en el trabajo científico, bajo la dirección estrecha de Cajal, hombres como Tello, Fernando de Castro, Villaverde; otros como Achúcarro, Río Hortega, Domingo Sánchez, que se habían formado en otros centros, encontraron acomodo bajo la protección de Cajal, en una situación institucional un tanto ambigua y que en ocasiones produjo algún malentendido serio. En resumen, se formó un grupo de investigación neurohistológica, que compartía edificio, técnicas, intereses científicos,... etc. Con el paso del tiempo ese grupo haría aportaciones notables al conocimiento neurobiológico y corresponde a los historiadores evaluar los muchos aciertos que alcanzaron y las lagunas –que también hubo- que dejaron. Ese análisis debe partir siempre de la admiración que produce la titánica labor científica y académica de Cajal, que partiendo, en la práctica, de un páramo científico fue capaz de promover y encabezar una auténtica renovación de la ciencia española en el primer tercio del siglo XX.

## SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL Y LA PATOLOGÍA

Santiago Ramón y Cajal Junquera.  
Catedrático y Jefe del Departamento de Anatomía Patológica.  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.  
Zaragoza.

1. CAJAL Y LA BACTERIOLOGÍA
2. CAJAL HISTÓLOGO
3. CAJAL PATÓLOGO
4. SU MEJOR APORTACIÓN A LA PATOLOGÍA
5. REGENERACIÓN DE LAS VÍAS CENTRALES
6. REGENERACIÓN Y PLASTICIDAD

Es bien conocida, la contribución de D. Santiago Ramón y Cajal al conocimiento de la estructura del sistema nervioso. Su Teoría Neuronal, demostrando la individualidad de la célula nerviosa, la Ley de la polarización axípeta, para explicar el camino que sigue el impulso nervioso, y su Teoría del neurotropismo, han contribuido decisivamente a sentar las bases de la Neurobiología actual.

Cuando Cajal se inició en la investigación micrográfica, lo hizo con un trabajo de patología experimental: *Investigaciones experimentales sobre la génesis inflamatoria y en especial sobre la emigración leucocitaria* (1880).

Hacia pocos años que Cohnheim había descrito por primera vez (1867) el fenómeno de la diapédesis leucocitaria en la inflamación aguda, que era negada por Virchow y los patólogos franceses, quienes defendían la idea de que las células presentes en la inflamación aguda procedían de células fijas del tejido conjuntivo y no de la sangre. Para tener una opinión propia sobre este tema tan discutido, Cajal reprodujo el mismo modelo experimental de Cohnheim, provocando inflamación aguda flegmonosa en el mesenterio de la rana. Así pudo comprobar el fenómeno de la adherencia leucocitaria a la pared vascular, demostró la existencia de orificios situados entre las células endoteliales por donde se producía la diapédesis de las células inflamatorias (**fig.1**). Para Cajal estos orificios no eran aber-

turas preformadas ni permanentes, sino que se producen ante una respuesta inflamatoria aguda. Completaba esta primera publicación con el estudio de la inflamación aguda experimental en tejidos carentes de vasos como la córnea y el cartílago. Estos estudios los realizó en su humilde laboratorio particular, cuando preparaba oposiciones a cátedras de anatomía descriptiva, si bien su interés se iba decantando, cada vez más, a los estudios micrográficos.

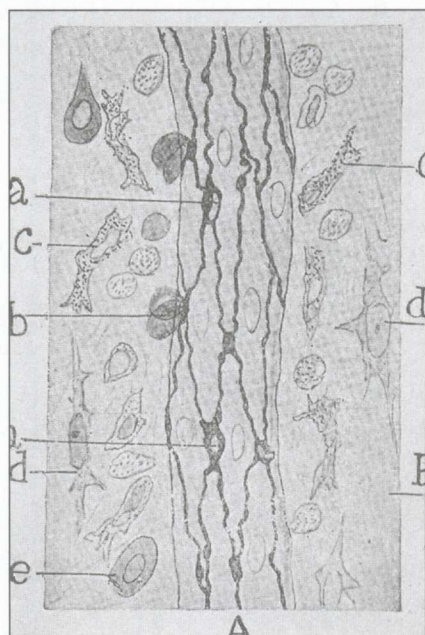


Fig. 1. Orificios entre las células endoteliales en la inflamación aguda.  
Del libro *Anatomía Patológica General*.

## 1. CAJAL Y LA BACTERIOLOGÍA

En enero de 1884, Ramón y Cajal se trasladó a la Universidad de Valencia como catedrático de anatomía, reanudando sus observaciones microscópicas en un pequeño laboratorio –también particular– en el que impartía clases de histología normal y patológica y bacteriología para médicos que preparaban el doctorado.

En 1885 se desencadenó una epidemia de cólera en la región valenciana que más tarde se extendió a gran parte de España, causando grandes estragos en la población. Los hospitales estaban abarrotados de enfermos y no había acuerdo entre los médicos valencianos sobre qué medidas había que tomar. “Eran días de intensa emoción –narra Cajal en *Recuerdos de mi vida*–, y la población, diezmada por el azote, vivía en la zozobra, aunque no perdió nunca la serenidad.



Pronto llegó a Valencia el conocido bacteriólogo Jaime Ferrán, propugnando el empleo de una vacuna que, según él, inmunizaba tras una inyección subcutánea de vibriones coléricos vivos. Su propuesta de vacunación masiva fue objeto de gran debate, ya que muchos dudaban de su eficacia. Como la epidemia se extendió a Aragón, La Diputación Provincial de Zaragoza pidió a Cajal que hiciese un dictamen sobre las causas de la epidemia y sobre la validez de la vacuna propuesta por Ferrán. Recluido en solitario a las afueras de Zaragoza, Cajal se pasó aquel verano de 1885 estudiando la enfermedad, comprobando que, tras repetidas inyecciones subcutáneas de cultivos vivos en el cobaya, solo se obtenía cierta resistencia ante nuevas inoculaciones cada vez más ricas en gérmenes, pero solo en el lugar de las inyecciones, ya que en estos animales no se producía una infección intestinal similar a la que padecen los humanos. Estas observaciones le llevaron a la conclusión de que la vacuna propugnada por Ferrán carecía de la eficacia deseable. Con todas estas experiencias, Cajal redactó una memoria titulada *Estudios sobre el microbio vírgula del cólera y las inoculaciones profilácticas*, publicada por la Diputación Provincial de Zaragoza, 1885 (fig.2).

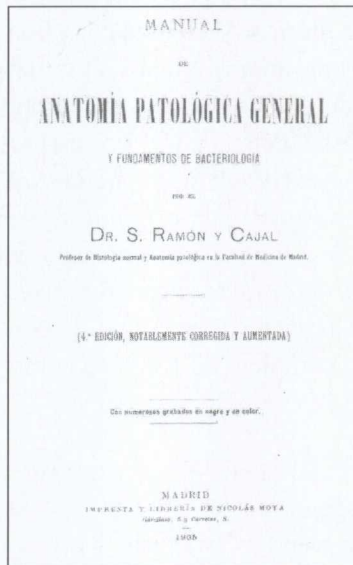


Fig. 2. Monografía sobre el cólera (1885).

Su principal aportación en este estudio fue el demostrar la posibilidad de vacunar eficazmente empleando inoculaciones hipodérmicas de cultivos del vírgula muertos por el calor. De esta forma, Cajal introducía por vez primera en la historia de la Medicina, el concepto de vacuna química al no emplear gérmenes vivos. Sin embargo la prioridad de la vacunación química ha sido adjudicada a los bacteriólogos norteamericanos Salmon y Smith quienes la describieron un año más tarde, en 1886. Sobre sus hallazgos bacterio-

lógicos comenta Cajal *“Excusado es decir que todas estas modestas contribuciones teórico-experimentales pasaron inadvertidas en los laboratorios de París y Berlín. Eran aquellos tiempos harto difíciles para los españoles afincados a la investigación.”*

A su regreso a Valencia, en octubre de 1885, tentado estuvo Cajal de dedicarse a la bacteriología. Eran los años de los deslumbrantes logros en el conocimiento de las enfermedades infecciosas obtenidos por los microbiólogos franceses y alemanes dirigidos por Pasteur y Koch. *“Muchas veces me he preguntado –dice Cajal–, si no habría sido mejor para mi porvenir moral y económico haber cedido, a ejemplo de muchos, la célula por el microbio.”* Pero tras aquél paréntesis bacteriológico obligado por las circunstancias, ya había tomado la decisión de seguir el camino de la histología *“la de los goces tranquilos.”*

## 2. CAJAL HISTÓLOGO

Cajal estudió todos los tejidos confirmando lo que ya se conocía y agregando observaciones propias. Pretendía con ello hacer un texto de histología normal que fuese una obra original con descripciones propias y con ilustraciones obtenidas de sus preparados microscópicos. *“Sentíame avergonzado y dolorido –escribe en Recuerdos de mi vida– al comprobar que los pocos libros anatómicos e histológicos, publicados hasta entonces por autores españoles, carecían de grabados originales y ofrecían exclusivamente descripciones copiadas de las obras extranjeras.”* Este fue el origen de su *Manual de Histología normal y de técnica micrográfica*, cuya publicación se inició en 1884 mediante fascículos, cada uno de ellos dedicados a los diferentes tejidos. La obra se completó en 1889, ya como un texto unificado que incluía el tejido nervioso.

## 3. CAJAL PATÓLOGO

Al reformarse en España los estudios de medicina en 1887, se crearon cátedras de histología normal y anatomía patológica en las diversas facultades de medicina. Cajal escogió la de Barcelona y sería en la Ciudad Condal el lugar en el que, aplicando tenazmente el método de Golgi perfeccionado por él mismo, realizó sus brillantes investigaciones cuyo fruto fue la introducción de su teoría neuronal y la ley de la polarización dinámica de la corriente nerviosa (1888), que sentaron las bases de la neurociencia actual y que representa la mayor aportación que hemos hecho los españoles al progreso del conocimiento científico.

---

Pero Cajal además de profesor de histología normal lo era también de anatomía patológica, lo que le llevó a iniciar su actividad práctica en el campo de la patología. “*Novato todavía en los estudios de anatomía patológica, tomé empeño en adquirir conocimientos positivos de esta rama de la medicina, practicando autopsias e iniciándome en los secretos de la patología experimental. Por fortuna los cadáveres abundaban en el Hospital de Santa Cruz. Pasábame diariamente algunas horas en la sala de disección: recogía tumores, exploraba infecciones y cultivaba microbios.*” No satisfecho con los métodos de tinción utilizados hasta entonces en el estudio de los tumores, ideó un método tricómico que combinaba la fuchina básica con el ácido prúrico y el carmín de índigo, lo que le permitió hacer detallados estudios sobre el estroma de diversos tumores, particularmente los carcinomas y sarcomas.

La experiencia obtenida con el estudio del material procedente de las autopsias clínicas y de los análisis procedente de las clínicas del hospital le fueron muy útiles para publicar el libro de texto *Manual de Anatomía patológica general* (1890), tratado de histopatología que incluía nociones de bacteriología patológica (**fig.3**). Era la primera vez que se publicaba en España un texto de anatomía patológica en el que el autor aportaba una revisión actualizada, con ideas e ilustraciones propias, sobre todos los capítulos de la patología incluyendo la inflamación, regeneración, la tuberculosis, lepra, sífilis, los tumores y la inmunidad. En el apartado dedicado a la lepra, Cajal describe con detalle las células gigantes multinucleadas del nódulo leproso, cuya existencia había sido negada por muchos autores (**fig.4**). Fue también en esta primera edición de 1890, en la que Cajal hacía la primera descripción de las células plasmáticas –que él llamó células cianófilas– en la lesión sífilítica y en el estroma de los tumores (**fig.5**). El nombre de célula plasmática fue introducido por Unna, dermatólogo de Hamburgo, que reconoció la prioridad del descubrimiento a Cajal durante el XIV Congreso Internacional de Medicina celebrado en Madrid (1903), y en su *Atlas Histopatológico de la piel*. *La Anatomía patológica general* de Cajal ha sido el libro de texto de patología más importante publicado en nuestro país, siendo utilizado por los estudiantes de medicina españoles durante más de cincuenta años en sus más de diez ediciones, actualizadas por Francisco Tello, que sucedió a Cajal en la cátedra.

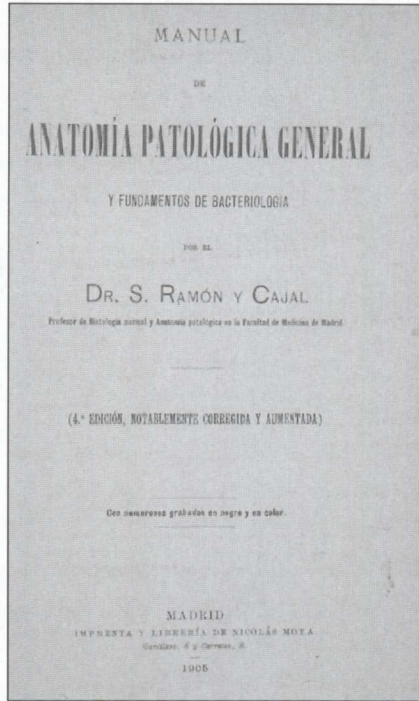


Fig. 3. Anatomía Patológica General, 4ª edición 1905.

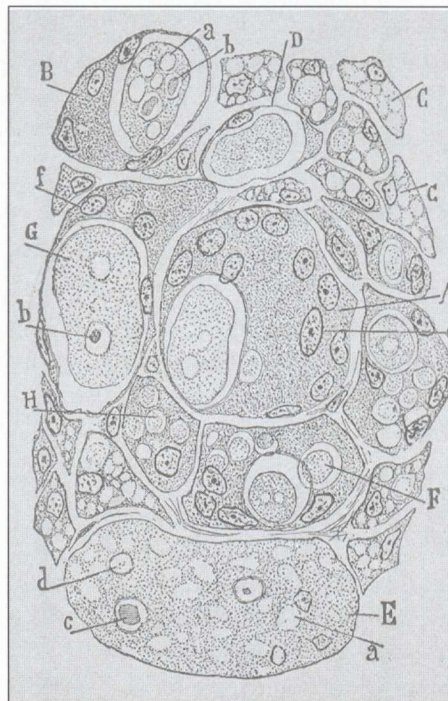
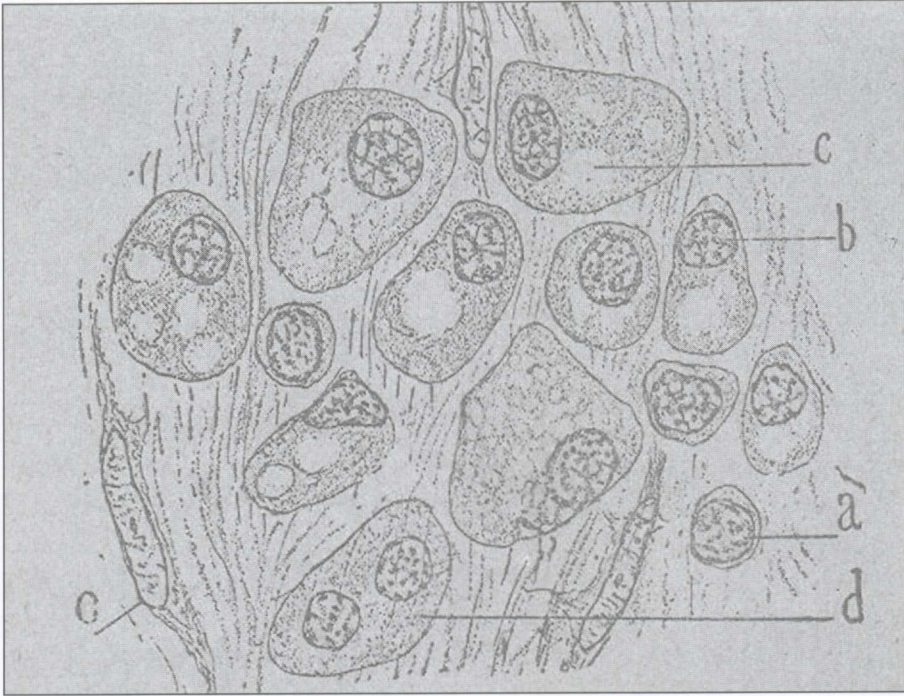


Fig. 4. Células gigantes multinucleadas del nódulo leproso. Del libro Anatomía Patológica General.

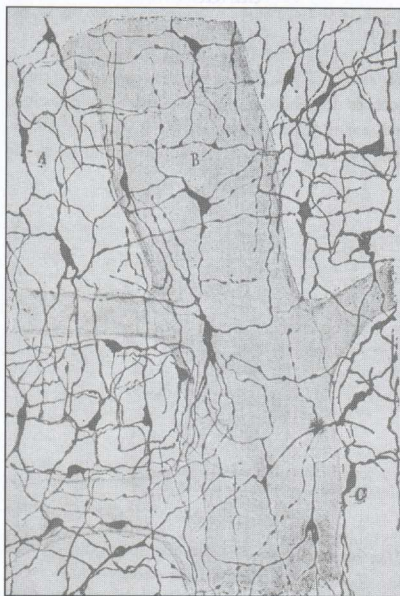


**Fig. 5.** Células plasmáticas de la lesión sífilítica, descritas por primera vez por Cajal, con el nombre de células cianófilas. Del libro *Anatomía Patológica General*.

En 1892 consigue la cátedra de histología e histoquímica normales y anatomía patológica de la Universidad de Madrid, vacante por el fallecimiento de Maestre de San Juan. Tiene 40 años y su mente rebosa proyectos a realizar. Pronto reanuda su actividad, explorando todo el sistema nervioso con el método cromoargéntico introducido por Golgi, pero también continúa con sus estudios histopatológicos. Describe nuevos detalles del estroma de los carcinomas como la presencia de las células gigantes y células cianófilas, destacando la labor de defensa que hace el organismo ante una neoplasia por medio de los leucocitos presentes en el estroma, atraídos por la acción quimiotáctica de sustancias elaboradas por el epitelio tumoral.

En su revisión de la histología del sistema nervioso autónomo, describe, en las mallas del plexo nervioso de Auerbach del intestino de la rana y de los mamíferos, un tipo de células nerviosas que llamó neuronas simpáticas intersticiales, y que Dogiel denominó células intersticiales de Cajal en honor de nuestro histólogo. Cajal las describió como células con cuerpos fusiformes dotados con largas prolongaciones fibrilares ramificadas en ángulos agudos o rectos y dispuestas en plexos de aspecto nervioso, con la función de intervenir en la motilidad intestinal (**fig.6**). Actualmente, las células intersticiales de Cajal se las considera generadoras de una actividad de marcapasos espontáneo para la musculatura intestinal, siendo bien reconocibles por su inmu-

notinción positiva con c-Kit. Este tipo celular se encuentra disminuido o ausente en diversos trastornos intestinales, como la enfermedad de Hirschsprung, la estenosis pilórica hipertrófica infantil y la obstrucción intestinal crónica idiopática. Su similitud ultraestructural e inmunofenotípica con las células de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), ha puesto de actualidad las células intersticiales de Cajal por ser consideradas como las células origen de estas neoplasias.

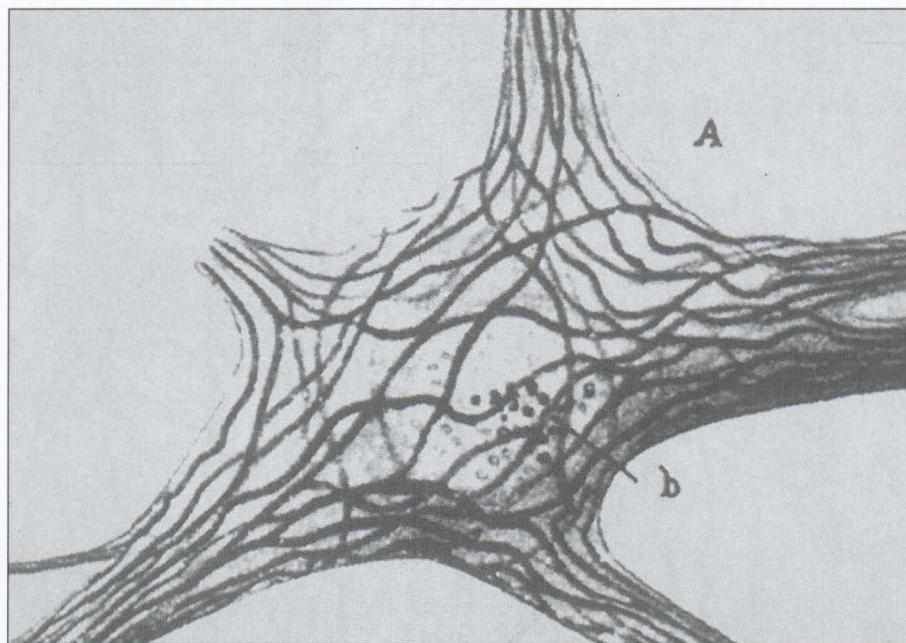


**Fig. 6.** Células intersticiales de Cajal en la pared intestinal. Del libro *Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados*. 1889-1904.

Fue especialmente importante para la sanidad española la creación por el Gobierno, del Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII (1900). Para su dirección, fue propuesto Cajal, que inicialmente no quiso aceptar el cargo. Pero en aquellas fechas, la peste que asolaba Portugal amenazaba con extenderse a España, sintiéndose obligado a desempeñar el cargo, organizando las diversas secciones del Instituto, eligiendo a competentes especialistas para dirigir las secciones de sueroterapia, bacteriología, análisis químico, veterinaria, epidemiología y parasitología. Pronto este centro, bien dotado de medios, adquirió un merecido prestigio. Cajal se mantuvo en la dirección hasta que en 1920 fue sustituido por Francisco Tello.

En 1903 introdujo el método del nitrato de plata reducido, técnica que permitía visualizar el cuerpo neuronal con sus prolongaciones fibrilares y su textura interna, lo que posibilitaba conocer detalles de la red neurofibrilar. Con este método de tinción, Cajal demostró que las neurofibrillas no constituyen un sistema fijo sino un armazón contráctil y transformable, bajo situaciones

fisiológicas y patológicas. Estudió las neurofibrillas neuronales en lagartos en estado de hibernación sometidos al frío y al calor, comprobando como una temperatura baja producía coalescencia de la trama neurofibrilar. Más interés para la patología humana tuvieron sus estudios sobre las alteraciones de las neurofibrillas en la rabia. Examinando neuronas de los ganglios raquídeos, médula y cerebro de perros y conejos con rabia, describió una lesión que denominó hipertrofia neurofibrilar, consistente en la condensación de las neurofibrillas en fascículos apretados quedando entre ellos grandes espacios con lateralización nuclear (**fig7.**). El valor de esta lesión radica en su precocidad y en ser diagnóstica de la rabia, tanto en animales como en los humanos.



**Fig. 7.** Hipertrofia de las neurofibrillas en la rabia.  
Del libro *Historia de mi labor científica*.

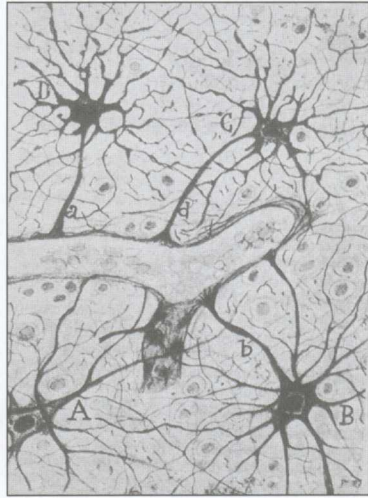
En trabajos de 1910, Cajal demostró por primera vez que las células nerviosas son capaces de sobrevivir fuera del organismo, cultivadas “in vitro.” Lo estudió en neuronas jóvenes de ganglios espinales empleando como medio de cultivo líquido cefalorraquídeo a 37°C. A las dieciséis horas las células presentaban señales de vida al mostrar la aparición de expansiones fibrilares ramificadas.

Otra técnica ideada por Cajal habría de tener amplia utilización en neuropatología: El método del oro sublimado para la tinción de células gliales humanas (1913). Este método permitía identificar los dos tipos de células neurogliales de la corteza cerebral, especialmente, los astrocitos protoplásmicos rebeldes a la tinción con otros métodos. Esta técnica le permitió describir detalles como los pies chupadores de las células de la astrogliá en la

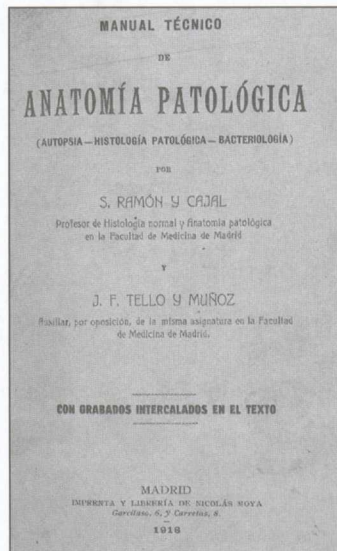
## Ramón y Cajal y la ciencia española

sustancia blanca de cerebros humanos (**fig.8**). También fue utilizada por P. del Río-Hortega, para el estudio del infarto cerebral y por Gonzalo Lafora en sus investigaciones sobre el envejecimiento cerebral en perros.

A Cajal no sólo le interesaba la histopatología, sino la anatomía patológica en general, creando el primer Servicio de autopsias clínicas en el hospital de San Carlos de la Facultad de medicina, encargando a Tello su dirección. En 1918, publicó el libro *Manual técnico de Anatomía Patológica*, en colaboración con Tello, en el que se describen las técnicas de la autopsia anatomopatológica, de la histopatología y de la bacteriología (**fig.9**).



**Fig. 8.** Astroglía teñida con el método del oro sublimado.



**Fig. 9.** *Manual técnico de Anatomía Patológica*. De Cajal y Tello.1918.

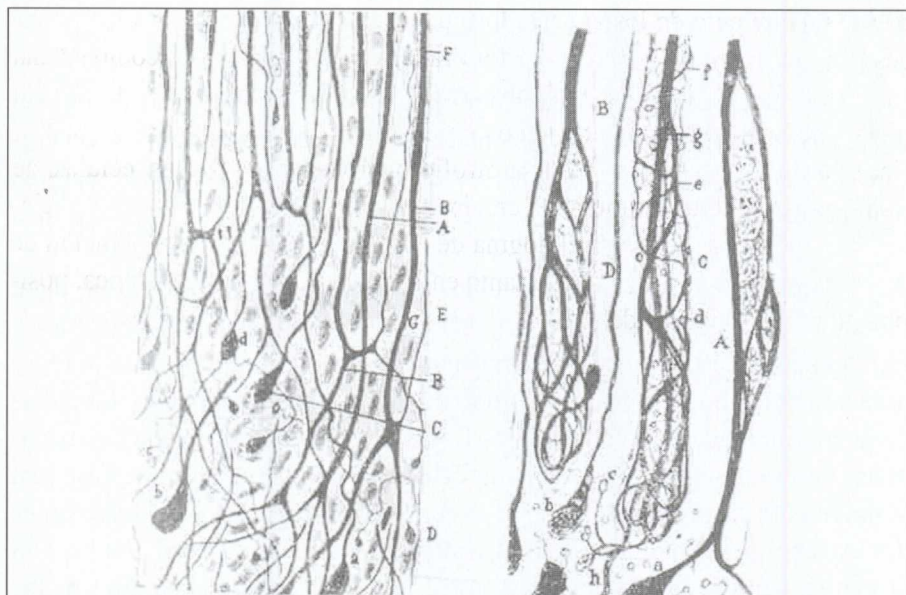


#### 4. SU MEJOR APORTACIÓN A LA PATOLOGÍA

La mayor contribución de Cajal a la anatomía patológica fueron, sin duda, sus investigaciones experimentales sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso, iniciadas entre 1905 y 1906, en el cenit de su prestigio científico.

Inició estos trabajos estudiando, con su método del nitrato de plata reducido, la degeneración y regeneración de los nervios periféricos. Existían en aquellos años dos teorías para explicar cómo se realiza la regeneración del cabo periférico destruido en un nervio traumatizado. La teoría de la continuidad, postulaba que las fibras nerviosas neoformadas que aparecen en el cabo periférico, cuando éste se está regenerando, representan simplemente la prolongación, por crecimiento progresivo, de los axones del extremo proximal, al conservar éstos su vitalidad por estar unidos con el centro trófico de las neuronas correspondientes. Por el contrario, los defensores de la teoría de la discontinuidad, afirmaban que los axones del extremo periférico se regeneraban a partir de la transformación y diferenciación en axones de las células de Schwann residentes en la zona del nervio dañado.

Tras dos años de investigación experimental, Cajal pudo demostrar cómo a los pocos días de la sección de un nervio, muchos axones del cabo proximal, emiten retoños, a modo de brotes, carentes de envoltura mielínica, que van invadiendo el exudado interpuesto entre los dos extremos del nervio, emitiendo ramas con abultamientos terminales en forma de maza o botones terminales que, actuando como arietes, empujan a las células mesenquimales para establecer una ruta. En las fases iniciales las fibras neoformadas y sus botones terminales carecen de células de Schwann, que aparecen días más tarde. Posteriormente algunos botones terminales detienen su avance y regresan, extraviándose tanto en el extremo proximal como en el distal, formando grandes ovillos con enormes mazas terminales. A los diez días los axones jóvenes que no han abortado, penetran en los estuches del cabo distal, apartando de su camino los restos mielínicos que aún permanecen. El progresivo crecimiento de los axones jóvenes es estimulado por sustancias producidas por las células de Schwann del extremo distal. De esta forma, Cajal pudo demostrar de manera definitiva la validez de la teoría de la continuidad (fig.10).



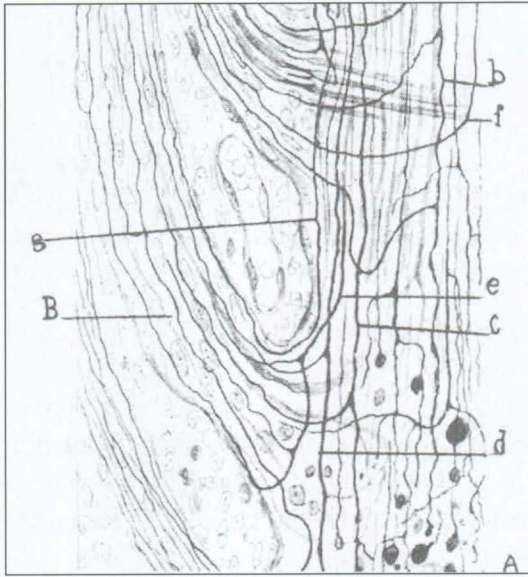
**Fig. 10.** Regeneración del nervio periférico. Fibras del cabo central con botones de crecimiento. Algunas ramas no aciertan a penetrar en la cicatriz y forman ovillos complicados. Del libro *Degeneración y Regeneración del sistema nervioso*. 1913-1914.

## 5. REGENERACIÓN DE LAS VÍAS CENTRALES

En sus estudios, Cajal confirmó la imposibilidad que tienen las fibras nerviosas para regenerarse dentro de la sustancia blanca de la médula espinal, cerebro y cerebelo, debido a la ausencia de células de Schwann. Pero también demostró que esta falta de regeneración no es una ley fatal e inamovible, sino que es el resultado de un desfavorable ambiente físico o químico para el crecimiento de retoños axonales. Cajal, comprobó, cómo en los extremos proximales de los axones seccionados en la sustancia blanca, surgen brotes o retoños con sus correspondientes botones de crecimiento en los extremos que van proporcionando ramificaciones que acaban reabsorbiéndose poco después sin llegar a atravesar la zona de la cicatriz.

Estudiando la regeneración de la médula espinal (1910), demostró que el origen de los retoños axonales y su posterior orientación, se encuentra condicionado por la acción de sustancias, que Cajal llamó neurotróficas, elaboradas por las células de Schwann y por el tejido conectivo embrionario. Esto lo pudo comprobar desarrollando un modelo experimental basado en seccionar, al mismo tiempo, la sustancia blanca y las raíces sensitivas y motoras de la médula espinal. De esta manera, se liberaban sustancias neurotróficas procedentes de las células de Schwann de las raíces seccionadas, sustancias que al difundirse hacia el territorio de los cordones medulares dañados estimula-

ban el crecimiento de los axones, los cuales crecían en el interior de las raíces (**fig.11**). Junto con su colaborador Francisco Tello, demostró cómo en una herida cerebral, los axones dañados crecen en largos tramos si en el interior de la herida se coloca un segmento de nervio degenerado a modo de injerto. En este caso las sustancias neurotróficas procedentes de las células de Schwann del injerto estimulan el crecimiento axonal. Con estas investigaciones, Cajal echaba por tierra el dogma de la imposibilidad de regeneración de las vías centrales ya que existen, tanto en la sustancia gris como blanca, posibles fuentes secretoras de agentes catalíticos orientadores.



**Fig. 11.** Regeneración de las raíces anteriores de la médula espinal al ser invadidas por axones neoformados. Del libro *Degeneración y Regeneración del sistema nervioso*. 1913-1914.

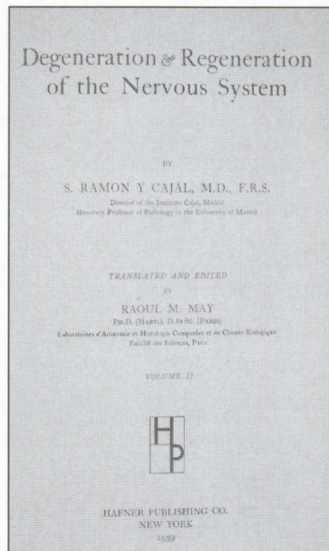
## 6. REGENERACIÓN Y PLASTICIDAD

En sus experiencias sobre la regeneración del cerebro y cerebelo, Cajal describe fenómenos de adaptación morfológica de las neuronas ante diversos estímulos. En el cerebelo, al amputar un segmento de los axones de las células de Purkinje, estas neuronas no sufren necrosis, sino que tratan de regenerar sus fibras nerviosas reforzando las colaterales a nivel del segmento proximal, convirtiendo una de ellas en rama terminal. Similares hallazgos observó en el cerebro. Al quedar interrumpidos los axones de las neuronas piramidales cerca de la frontera entre la sustancia gris y blanca, algunas ramas colaterales próximas a la herida se reabsorben y desaparecen, pero ramas nuevas, procedentes de la porción inicial de los axones dañados, se hipertrofian, adoptando una disposición arciforme (**fig.12**).



**Fig. 12.** Neuronas piramidales del cerebro con colaterales arciformes hipertróficas de los axones seccionados. Del libro *Degeneración y Regeneración del sistema nervioso*. 1913-1914.

Todas estas investigaciones fueron recopiladas en el libro *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso* (1913-1914), obra en dos volúmenes cuya publicación fue sufragada por la generosidad de los médicos españoles residentes en la República Argentina. Traducido al inglés en 1928 (fig.13), es hoy una obra de referencia en las actuales investigaciones sobre la plasticidad y regeneración del tejido nervioso, como lo demuestra su reedición en 1991.



**Fig. 13.** Traducción inglesa del libro *Degeneración y Regeneración del sistema nervioso*. Reedición de 1959.

La contribución de Cajal a la patología no es comparable con sus logros en el campo de la histología normal. Sin embargo, sus publicaciones histopatológicas y, sobre todo, las relacionadas con la patología experimental de la regeneración del tejido nervioso, pueden ser consideradas como la mayor aportación de ciencia original que ha hecho la anatomía patológica española hasta el momento presente.



# LA TEORÍA NEURONAL, REFRENDO DE LA TEORÍA CELULAR

M. A. Pérez Batista  
Facultad de Biología  
Universidad de La Laguna  
Tenerife

## 1. INTRODUCCIÓN

## 2. LA TEORÍA CELULAR

Antecedentes  
Postulados de la Teoría Celular  
La Teoría Celular en España

## 3. LA TEORÍA NEURONAL

Las etapas de la obra de Cajal  
Síntesis de la obra de Cajal

## 4. LA BIOLOGÍA CELULAR EN ESTOS ÚLTIMOS 50 AÑOS

## 1. INTRODUCCIÓN

- Quiero agradecer de una forma especial al Director de este volumen Profesor Benjamín Fernández, mi maestro y mentor y que ha tenido a bien proponerme para participar en la elaboración de este volumen junto a profesores, investigadores e ilustres especialistas en temas cajalianos, mucho más autorizados que yo y exponer mi punto de vista sobre el eminente sabio D. Santiago Ramón y Cajal, acerca de lo que ha supuesto para la Biología Celular las investigaciones de nuestro más insigne científico y que supusieron para la Teoría Celular su ratificación definitiva.

Sería una pretensión por mi parte y a la vez tremendamente difícil, hacer en este capítulo siquiera, una síntesis de los más de 200 trabajos de la obra científica de Cajal sobre el Sistema Nervioso y que lo llevaron a desarrollar la Teoría Neuronal. Por otra parte, no quisiera cansar a los lectores con datos técnicos que sin estar de más, sin embargo, haría tediosa la exposición; en este sentido trataré de seleccionar algunas de las aportaciones,

---

## Ramón y Cajal y la ciencia española

más ilustrativas, sobre la “**Teoría Neuronal**”, que transformó la concepción reticularista del SN (conocida como “**Teoría reticular**”) imperante en el XIX, promulgada inicialmente por **J. Gerlach** y defendida arduosamente entre otros científicos del momento, por el sabio italiano **C. Golgi**, con quien **Ramón y Cajal** compartiría en 1906 el Premio Nobel de Medicina.

Para situar el tema me permitirán que les muestre el siguiente patrón esquemático (**Figura 1**) en el que incluiré una serie de imágenes digitalizadas de las originales, y extraídas de los textos de Cajal y de alguno de sus discípulos como **J.F. Tello**.

- **La Teoría Celular**
  - Antecedentes
  - Postulados de la T. Celular
  - La T. Celular en España
- **La Teoría Neuronal**
  - Antecedentes
  - Las etapas de la obra de Cajal
  - Algunos modelos gráficos
- **La Biología Celular en el s. XX**

Figura 1.

## 2. LA TEORÍA CELULAR

### 2.1. Los antecedentes

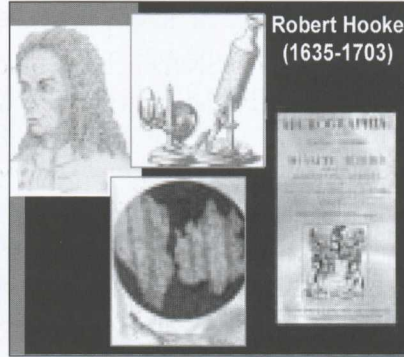
La Citología como rama de la Biología, no nace como una ciencia, sino que se va haciendo progresivamente gracias al aporte de otras ciencias establecidas como la Física o Matemáticas. Este aporte se concreta en un avance instrumental y técnico en el perfeccionamiento metodológico.

Algunos hechos que conviene recordar son:

- **1590** – Los hermanos **Janssen** fabrican el primer microscopio aunque otros autores citan a **Galileo** como el primer inventor del microscopio (1610).



- **1664 – R. Hooke** – Describe en una lámina de corcho unas estructuras que se repiten, e introduce el término “célula”. El término desaparece durante algún tiempo en el que diversos autores utilizan otros nombres para designarlas como “utrículo o sáculos” (M.Malpighi en vegetales); “vesículas” (N.Grew,)



Robert Hooke  
(1635-1703)

- **1674 – Antón Van Leeuwenhoeck**, mejora el sistema de lentes y hace las primeras descripciones de espermatozoides, bacterias y protozoos. Descubre por primera vez las fibras musculares estriadas, pero sin embargo sabemos poco de su forma de trabajar, así como la de otros pioneros de la microscopía.

En un principio las muestras biológicas sólo se podían observar por transparencia. En el siglo XVII se sabía cortar fragmentos de muestras, pero la posibilidad de obtener cortes finos de una muestra sólida, se admite generalmente que no apareció hasta la segunda mitad del XIX.

El microscopio era un artículo de adorno y no tuvo utilización como instrumento científico hasta comienzos del XIX con el auge de la denominada “**Citología descriptiva**”. Durante este siglo hay una verdadera obsesión por el elemento fundamental de la materia viva, sin embargo tuvieron que transcurrir casi 150 años para empezar a hablar de una Biología Celular. Así, antes del asentamiento en el mundo científico de la Teoría Celular, se postularon algunas otras teorías que merecen, desde el punto de vista histórico, ser destacadas:

- **1757 – La Teoría Fibrilar – A. Von Haller (1708-1777)**

La **fibra** se considera como la unidad fundamental en la composición del organismo pero es imperceptible visualmente. La fibra es un material que ya no puede descomponerse en otra más fina.

- **1800 – Nace la noción de “tejido” (MF.X Bichat 1771-1802)**. Obtiene fragmentos homogéneos a partir de órganos disecados comprobando que los tejidos, aun procediendo de distintas partes del organismo, tenían el mismo comportamiento frente a distintas situaciones experimentales.



... Von Haller (1708-1777)

Ramón y Cajal y la ciencia española

En resumen, lo que hizo **Bichat** fue demostrar que los organismos se hallan constituidos por partes elementales que se repiten y que se combinan de modo diferente para dar lugar a los órganos y en último extremo al organismo.



Francois Xavier Bichat

El tejido para **Bichat**, es la “**unidad estructural y funcional del ser vivo**” clasificando los tejidos animales en 21 sin usar, paradójicamente, el microscopio.

• **1824- H. Duttrochet**, postula sin embargo, que “**la célula es la pieza fundamental de los organismos**” señalando que: “...*todos los organismos animales y vegetales son agregados de células de diversos tipos y el crecimiento es el resultado de un incremento en el número y tamaño de sus células*”

2.2. Postulados de La Teoría Celular



Mathias Schleide

El mérito del botánico **Mathias Jacob Schleiden (1838)** y del zoólogo **Theodor Schwann, (1839)** residió en proponer de manera precisa que la célula es la unidad morfofuncional de los seres vivos; dicho de otro modo, establecieron la naturaleza unitaria de la estructura básica de ambos tipos de organismos vegetales y animales. Los postulados de dicha Teoría se resumen en que:

1. Todos los seres vivos animales y vegetales están compuestos por una o varias unidades morfológicas denominadas células = **Unidad anatómica.**
2. Cada célula esta dotada de una cierta autonomía vital = **Unidad Fisiológica.**

Sin embargo, tanto uno como otro, propusieron ideas equivocadas acerca del origen de las células. Mientras que para **Schleiden**, la reducía a la gemación del núcleo de una célula preexistente (**citoblasto**), **Schwann** admitía que se formara fuera de la célula, a partir de un humor orgánico (**citoblastema**) y que **Purkinje** denominaría “**protoplasma**”. La siguiente aportación significativa a la Teoría Celular proviene del medico alemán **Rudolph Virchow**, quien dos décadas más tarde esclareció el problema del origen celular, al comprobar que los tejidos enfermos procedían de los tejidos normales y que le permitiría concluir en que:



Theodor Schwann

Toda célula proviene de una preexistente = **Unidad genética (Virchow 1858)**.

### 2.3. La Teoría Celular en España

Por los años en que fue formulada la Teoría Celular (primer tercio del XIX), la investigación microscópica en España se encontraba en una etapa incipiente, por lo que la asunción (asimilación) de esta nueva teoría que vino a sustituir a la “**Teoría globularista**” y a la “**Teoría fibrilarista**”, se produjo con cierto retraso. Nuestro país estaba arruinado económicamente después de la guerra de la independencia y ésta fue una de las etapas de la historia de España donde la educación y la investigación estuvieron mas postergadas. En síntesis el planteamiento conceptual sobre el tema se basaba en que:

1. La mayoría de los científicos de la época consideraba a las células como “**espacios vacíos**” constituyentes del tejido celular que está limitado por membranas.
2. Los elementos constitutivos de animales y vegetales **no están unificados**, ya que mientras en animales se puede separar el tejido celular del nervioso y muscular, en los vegetales se reconocen 2 partes: una **sólida** y otra **fluida**, y en la parte sólida se reconocen tres tejidos: **celular, vascular y fibroso**.

En esta situación de la ciencia española, cabe citar a **Miguel Colmeiro y Penido (1816-1901)**, figura central de la botánica española (**Figura 2**) como el primero que asimila la Teoría celular según la formulación de **Schleiden**.

A partir de este momento se produce un auge de la “**citología descriptiva**” gracias al apoyo instrumental y metodológico.

La Teoría Celular fue asumida por gran parte de los científicos europeos a pesar de que para algunos de ellos, las formas mas sencillas de vida con inclusión de la célula, podrían surgir por generación espontánea.

Finalmente, la noción bichatiana de “tejido” quedaría integrada con la Teoría Celular en la obra de **Henle (1841)**. Los tejidos básicos cumplían con los postulados de la Teoría Celular, pero la excepción a esta teoría era **el tejido nervioso**.

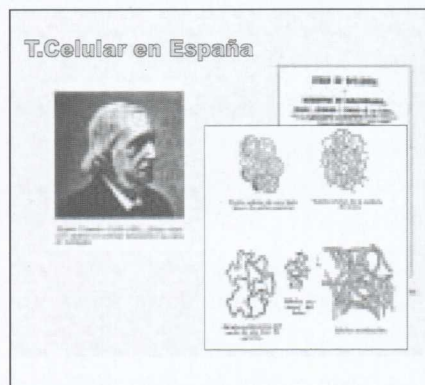
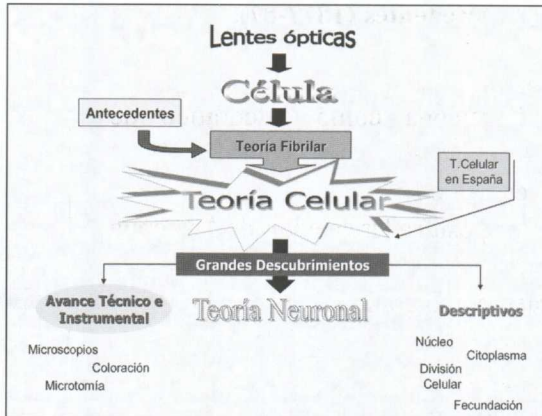


Figura 2.



### 3. LA TEORÍA NEURONAL

En la primera mitad del s.XIX (Stilling, 1843 y Wagnwe,1847) se pensaba que las células nerviosas se hallaban **unidas** entre ellas, ya sea por sus cuerpos o a través de sus prolongaciones.

El conocimiento acerca del SNC en el último / del s.XIX se encontraba, por tanto, con los siguientes interrogantes aún sin contestación:

- ¿Cómo estaba constituido el SNC?
- ¿Cuáles eran sus componentes?
- ¿Se podía considerar el SNC como una red extensa y única (Sist. Reticular) o por el contrario estaba constituido por pequeñas unidades individualizadas interrelacionadas (Ter. Neuronal)?
- ¿Era un sistema continuo o contiguo?

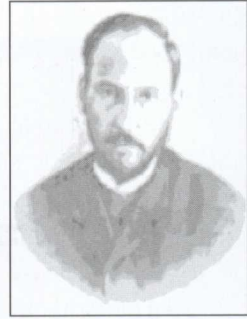
Las técnicas de tinción específicas para el SNC utilizadas, no eran las más adecuadas para visualizar las estructuras nerviosas. Hasta ese momento, todos los métodos de coloración conocidos sólo teñían los cuerpos celulares y sus núcleos, de forma que era imposible seguir los orígenes y las terminaciones de las prolongaciones nerviosas y poder vislumbrar las conexiones entre las neuronas. Para comprender el funcionamiento del cerebro era necesario conocer su estructura. Surgen en este campo dos grandes figuras de la investigación científica: **Camilo Golgi y S. Ramón y Cajal**.

#### 3.1. Las etapas de la obra de Cajal.

Me permitirán Vds., que exponga esta apartado siguiendo un esquema muy simple:

### Primera Etapa. Antecedentes (1877-87).

Esta etapa comprende desde su doctorado hasta su traslado a Barcelona como catedrático de Histología Normal y Patológica e incluyendo los 4 años que pasó en Valencia como catedrático de Anatomía. En 1878 opositó a las cátedras de Anatomía de Granada y Zaragoza con resultados negativos pero donde pudo extraer, como comenta el científico, provechosas enseñanzas de los “lunares de su preparación”. En 1879 fue nombrado Director del Museo Anatómico de Zaragoza y contrajo matrimonio.



Con motivo de la epidemia de cólera que se desató en Valencia, abandonó temporalmente sus investigaciones histológicas. Esta etapa, durante la cual publicó 9 trabajos de histología, se encuentra influenciada por dos grandes figuras para **Cajal: D. Aureliano Maestre de San Juan y D. Luis Simarro Lacabra.**

- La influencia de **A. Maestre de San Juan (1828-1890).**

Con motivo del desplazamiento a Madrid para la lectura de su Tesis Doctoral en julio de 1877, **S. Ramón y Cajal** inició una relación con el catedrático de Histología de la Facultad de Medicina de Madrid, **Dr. Aureliano Maestre de San Juan** que condicionó toda su trayectoria científica. En este laboratorio Cajal pudo observar por primera vez las primeras preparaciones micrográficas, siendo el **Dr. Maestre** su padrino de doctorado.



A. Maestre de San Juan (1828-1890)

- La influencia del **Dr. L. Simarro Lacabra (1851-1921).**



Luis Simarro (1851-1921)

Asimismo, con ocasión de unas oposiciones a Cátedra de Anatomía, formando parte del tribunal (1887) visitó el Instituto Llorente, laboratorio privado donde el **Dr. Luis Simarro** que había estado trabajando con **Louis Ranvier** y **Martin Charcot** en París, tuvo la gentileza de mostrarle las primeras preparaciones teñidas con el método de **Weigert-Pall** para mielina, pero sobre todo las preparaciones de cerebro impregnado con un método a base de cromato de plata desarrollado por **Golgi**.

El científico italiano **C. Golgi** había dado a conocer en “*Archivio italiano de neurología*” su método para el teñido de las células nerviosas, con-

sistente en fijar las piezas en una mezcla de disoluciones de bicromato y ácido ósmico durante varios días, y luego sumergirlos en Nitrato de plata para que se produzca un precipitado cromo-argéntico, que se deposita preferentemente sobre las células nerviosas haciéndolas aparecer negras.

Se desconoce el camino que siguió **Golgi** hasta dar con la reacción. Sólo se conoce de sus escritos que había llegado a este método estudiando impregnaciones metálicas en muestras fijadas de distintas maneras. La “**reacción negra**” se componía de:

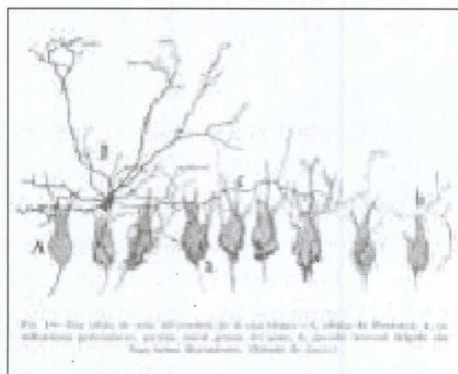
- Una primera fase de fijación y endurecimiento de los tejidos con bicromato potásico que dura un periodo variable entre 15 días y 1 mes.
- Paso por el Nitrato de plata un mínimo de 24h a 48h.

Como resultado se obtiene la precipitación de una sal, el cromato de Plata, que tiñe de color negro (un precipitado de color rojo-ladrillo, opaco de cromato argéntico) la célula nerviosa, con todas sus prolongaciones. La ventaja del método reside en que por motivos que se desconocen, el precipitado colorea sólo un pequeño porcentaje de las células (1-5%). De esta manera, en la complejidad laberíntica del SN surge la silueta de una sola célula que aparece como un árbol sacado con todas sus ramas de un intrincado bosque. Durante gran parte de este siglo, el método de **Golgi** utilizado en los laboratorios de todo el mundo, ha sido el único que ha permitido observar la célula nerviosa en toda su integridad. Sin embargo la importancia de este descubrimiento sólo se empezó a reconocer cuando fue utilizado por **Albert V. Kölliker**, **Cajal** y el suizo **Retzius**. **D. Santiago** quedó tan impresionado del método que dedicó los siguientes años a la puesta a punto y a su mejora.

### Segunda Etapa. (Exploración del SN con el método de Golgi) (1888-1895-1903).

El año **1888** es un año clave en la trayectoria científica de Cajal.

Cajal se dedicó “*no con ahínco sino con furia*” a desentrañar la composición histológica de la sustancia gris. Desde su llegada a Barcelona, Cajal insiste en perfeccionar el método de forma que mediante una doble impregnación de los fragmentos de órgano del



SN, le permitió mostrar un mayor número de células en la que las expansiones aparecían impregnadas hasta sus ramificaciones terminales más delicadas.

En 1888 y 1889 publica una serie de trabajos algunas en la “**Revista Trimestral de Histología Normal y Patológica**”, costeadas por él mismo y el resto en la “**Gaceta Médica Catalana**”, encaminados a mostrar como se organizaban las terminaciones en la sustancia gris. En el primer trabajo, titulado “**Estructura de los centros nerviosos de las aves**”, muestra por primera vez que las terminaciones de las neuritas no acaban en la sustancia gris, en una red difusa, sino en arborizaciones libres.

Después de mejorar el método del cromato de plata, tuvo la idea de aplicarlo al estudio del cerebro de embriones debido a su menor complejidad, a su morfología más sencilla y las ramificaciones menos complejas. Para ello escogió cuidadosamente la fase de estudio en el embrión con el fin de teñir y estudiar el tejido, antes de que los axones de las células nerviosas se mielinizaran. De esta forma lograría una coloración perfecta de cada elemento de la sustancia gris del cerebro.

Eligió el cerebelo de aves y mamíferos y descubrió la forma de las terminaciones de los axones de las llamadas **células de cesta (y las fibras del cerebelo)**. (Figura 3).

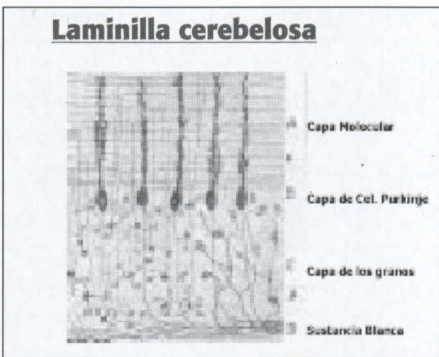


Figura 3.

Posteriormente observaría el axón con sus largas “fibras paralelas” siguiendo el curso de las fibras que ascienden a la capa molecular donde se dividen en ángulo recto. (Figura 3).

Cajal cita 11 grupos de contactos sinápticos en su opúsculo “**Neuronismo o Reticularismo**”.

1. Contactos **axo-somáticos** por nidos nerviosos ricos en fibras (**axón de las células estrelladas de la capa molecular y soma de células Purkinje, cerebelo**).
2. Contactos **axo-somáticos** por cálices o cestas pobres en fibras (**terminaciones en las amacrinas de asociación**).
3. Contactos **axo-somáticos** por tubérculos nerviosos terminales con o sin proyecciones pericelulares (**terminación inferior de las células bipolares para bastón en la retina**).

4. Contactos (conexiones) **axo-somáticos** individuales o colectivas mediante un búcaro nervioso pericelular o la incrustación de un penacho o pincel de neurofibrillas (**terminaciones periféricas del nervio coclear en el Órgano de Corti y nervio vestibular**).
5. Contactos **axo-somáticos** por nidos amplios de los cuales se destacan bulbos terminales (**medula espinal y bulbo raquídeo**).
6. Contactos **axo-dendríticos** longitudinales (**fibras trepadoras, cerebelo**).
7. Contactos (conexiones) **axo-dendríticas** por engranajes (**glomérulos cerebelosos, retina de insectos y crustáceos**).
8. Contactos **axo-dendríticos** por ramas cruciales u oblicuas de gran longitud (**cerebro, capa molecular del cerebelo**).
9. Contactos **axo-dendríticos** mediante plexos planos y paralelos yuxtapuestos (**capas plexiformes de la retina**).
10. Conexiones **axo-dendríticas** por arborizaciones difusas.
11. Conexiones y disposición terminal de algunas arborizaciones nerviosas periféricas (**placas motrices**).

Las conexiones **dendro-dendríticas** y **axo-axónicas** no pudieron ser detectadas con los métodos de Golgi, aunque **Cajal** no niega la posibilidad de su existencia. En definitiva, estaba en condiciones de demostrar lo que acabaría siendo un postulado incuestionable de la anatomía del SN: “...**son las células nerviosas y no las fibras, el elemento principal del tejido nervioso**”.

En aquellos momentos había **dos teorías ó hipótesis** opuestas sobre la estructura de la sustancia gris. La mayoría de los científicos eran partidarios de la “**Teoría reticular**” formulada por **J. von Gerlach** y con defensores como **Golgi**. Según éstos, todas las fibras del sistema nervioso se unían en la sustancia gris formando una red. La hipótesis opuesta tenía pocos partidarios (**Wilhelm His y Auguste Henri Forel**) y suponían que las prolongaciones de las células nerviosas terminaban **libremente** y no se entrelazaban para constituir una red, si bien no aportaban pruebas definitivas.

La lucha que emprenden **W. His, A.H. Forel** y fundamentalmente **Cajal** consistirá en demostrar la falsedad de esta red axonal de Golgi que implica una pérdida total de la individualidad de las células nerviosas.

- Pero si los nervios no se entrelazan, **¿cómo se transmiten los impulsos nerviosos de uno a otro?**

Si bien **W. His, y A.H. Forel** tuvieron la intuición, **Cajal** usando precisamente el método de Golgi, proporcionaría la prueba experimental. Pero



había que dilucidar un problema: **¿cuál era la relación entre células y fibra nerviosa?**

En la etapa anterior a Cajal, el tejido nervioso se clasificaba entre los tejidos compuestos y se distinguían en él un sistema de fibras primitivas y células nerviosas o corpúsculos ganglionares alojados en una trama de unión. Las **células** se describían como formaciones vesiculares redondeadas u ova-les, en general, estrelladas, en tanto que a las **fibras** se les atribuía una capa-cidad de **transmisión**.

Desde **Otto Deiters** se había distinguido en las células nerviosas dos tipos de expansiones, unas generalmente múltiples y mas gruesas, de contor-no áspero y denominadas por **His** como “**protoplásmicas o dendríticas**” y otra única y mas delicada, lisa, dicotomizada en ángulo recto y llamada “**pro-longación nerviosa**” (**Joseph von Gerlach**) o **cilindro-eje (Otto Deiters)** o **axón (Lenhossek)**. Mas tarde **Golgi** generalizó la presencia de axón a todas las células nerviosas.

Para **Gerlach**, entre las células nerviosas, y a expensas de sus dendri-tas y de sus axones, se formaría una tupida red intercelular común que esta-blecería una verdadera continuidad entre todos los elementos de los centros.

Para **Golgi**, en la sustancia gris concurren todas las fibras aferentes y eferentes así como los axones propios de ellas, fundiéndose en una **red común**, bien entendido que a este retículo sólo contribuyen axones o cilindroejes de las células unidos en sus expansiones terminales entre las que se establece una verdadera conti-nuidad. Las expansiones dendríticas serian ajenas a este retículo difuso y terminarían libremente. (**Figura 4**).

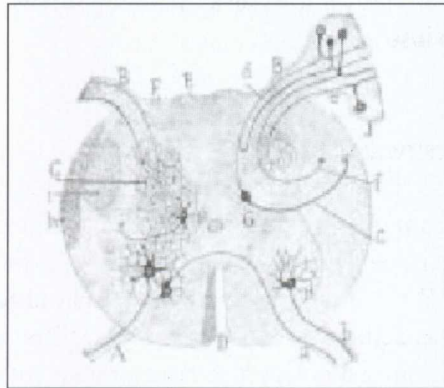


Figura 4.

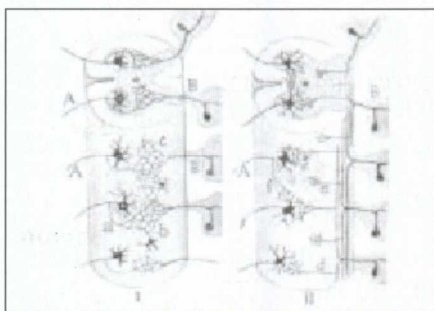
Los conceptos fundamentales que aportó **Golgi** al tema de la interrela-ción neuronal fueron:

- Que las expansiones **protoplásmicas** acaban en extremidades libres.
- Que toda célula nerviosa posee un **cilindroeje** que durante su tra-yecto emite **fibrillas colaterales ramificadas**.
- Que existen dos tipos de **cilindroejes** en las células nerviosas: unos que emiten colaterales y conservan su individualidad en la

sustancia blanca o en las raíces motoras de la médula –fibras motrices– y otras que pierden pronto su individualidad sin llegar a la sustancia blanca, resolviéndose en la sustancia gris en una arborización terminal.

- No existe, por tanto, ninguna clase de anastomosis entre las dendritas. Estas tienen función nutritiva y no conductora.
- Existe una red anastomosada entre los axones, una verdadera red axonal.

En esos momentos el concepto imperante atribuía a las células el rol de la nutrición de las fibras.



**Figura 5.** Comparación entre la concepción de GOLGI (I) acerca de la comunicación sensitivo-motora de la médula espinal con las investigaciones de CAJAL

Cierta mañana, según relata F. Castro, resplandeció el esbozo de una idea que en el curso de los meses formuló con precisión: “Cada célula nerviosa es un cantón fisiológico absolutamente autónomo”.

Las leyes que rigen la morfología y las conexiones de las células nerviosas en la sustancia gris, patentes primeramente en los trabajos en cerebelo, se fueron confirmando sucesivamente en todos los demás órganos explorados.

Éstas son:

- Las ramificaciones colaterales y terminales de los cilindroejes acaban en la sustancia gris, no mediante **red difusa** según defendían Gerlach y Golgi con la mayoría de los neurólogos, sino mediante **arborizaciones libres**, dispuestas en variedades de formas (cestas ó nidos pericelulares, ramas trepadoras, etc.)(Figura 5).
- Estas ramificaciones se asocian íntimamente al cuerpo y dendritas de las células nerviosas, estableciendo un **contacto** o articulación entre el protoplasma receptor y las últimas ramificaciones axónicas (“**Ley del contacto pericelular**”).

De estas leyes anatómicas se deducen dos corolarios fisiológicos:

- Puesto que el cuerpo y dendritas de las células nerviosas se aplican estrechamente a las últimas raicillas de los cilindroejes, es preciso admi-

tir que el soma y las expansiones protoplásmicas participan en la cadena de conducción, es decir, que reciben y propagan el impulso nervioso, contrariamente a la opinión de **Golgi**, para quien dichos segmentos celulares desempeñan un papel meramente nutritivo.

- Descartada la continuidad sustancial entre célula y célula, se impone la opinión de que el impulso nervioso se transmite por contacto, como en las articulaciones de los conductos eléctricos.

**Cajal** vino a demostrar, por tanto, que la **célula** es la parte fundamental del SN y las **fibras** meras prolongaciones de aquéllas. Cada célula nerviosa (a la que **Waldeyer** denominó “**neurona**”) es, por tanto, una entidad distinta y separada, que se vale de sus prolongaciones para establecer contacto con las otras células sin que se produzca entrelazamiento. A este fenómeno lo bautizo como “**Ley de transmisión del impulso por contacto**”.

En años posteriores, la **Teoría Neuronal** se vería refrendada con la descripción mediante estudios fisiológicos de la **sinapsis** (**Sherrington, 1897**), cuyos experimentos demostraron que la transmisión de una célula a otra era química (**1920**) y que los cambios químicos originaban la electricidad, que es la base del impulso nervioso. Mas tarde, el Microscopio electrónico permitió identificar las **vesículas sinápticas** (**De Robertis y Bennet, 1954**).

Sentado el hecho de que la neurona era el **elemento constitutivo del SN**, quedaban algunas cuestiones por resolver (**1890**):

- ¿Cómo se forman los nervios?
- ¿Cómo se unen los axones a las neuronas motoras de los músculos y las glándulas a los órganos sensoriales?

Las investigaciones de Cajal con embriones de pollo mostraron que entre el 2º y 4º día de incubación, la célula nerviosa emite primero el axón y bastante más tarde produce las dendritas, pero éstas y el axón forman un todo con el cuerpo celular creciendo hasta alcanzar su longitud definitiva, poniéndose en contacto con distintos elementos con los que establecen la conexión nerviosa. Cajal observó cómo a los 3 días el axón crecía con firmeza y lo denominó “**cono de crecimiento**”.

Pero, ¿qué fuerza impulsa al axón a abrirse camino entre tal maraña de elementos? ¿Por qué las células y fibras siguen unas direcciones prefijadas?

---

## Ramón y Cajal y la ciencia española

La explicación a estas cuestiones la propuso **Cajal** señalando que los cuerpos celulares del órgano vierten en el plasma intersticial, unos fermentos químicos que provocan la expansión de la fibra, orientándola hacia su destino. A estas sustancias las llamó **neurotrópicas** y supuso que eran producidas por el tejido conectivo del embrión, concretamente por las células de Schwann que envuelven las fibras nerviosas mielinizadas. Según este supuesto las sustancias neurotrópicas entrarían en acción cuando un nervio lesionado intenta regenerarse.

Esta hipótesis sería corroborada por el propio Cajal al abordar el estudio de la regeneración nerviosa (“**Teoría neurotrópica**”).

Ahora bien, las investigaciones en retina, bulbo olfatorio, cerebelo y médula, le permitieron establecer un principio general:

- **¿Qué dirección adopta el impulso nervioso dentro de la neurona?**
- **¿Se propaga en todas las direcciones o siempre en un sentido?**

**Cajal** demuestra con pruebas concluyentes que el impulso nervioso va siempre desde las ramas protoplásmicas (**dendritas**) al cuerpo celular y de éste a la expansión nerviosa (**axón**), que a su vez lo transmite a las dendritas de una neurona vecina. La comunicación de **Cajal** sobre este particular fue realizada y esquematizada en los “empalmes de la mucosa olfatorio, bulbo olfatorio, tractus y lóbulo olfatorio” y presentada al **Primer Congreso Médico-Farmacéutico Valenciano (Julio, 1891)** y cuyo título fue “**Comunicación acerca de la significación fisiológica de las expansiones protoplásmicas y nerviosas de las células de la sustancia gris**”. El soma y las dendritas representan pues, un aparato de recepción mientras que el axón constituye el órgano de emisión y repartición. Así pues, el impulso a través del protoplasma lleva un sentido fijo, por esta razón denominó a este principio “**Ley de la polarización dinámica**”. La síntesis de estas aportaciones fue expuesta por **Cajal** en una serie de conferencias en 1892 en Barcelona.

### Tercera etapa (1903-1934)

Impulsado notablemente el conocimiento de la morfología neuronal y del comportamiento de los apéndices dendríticos y axónicos, la corriente científica de gran parte de los neurólogos se dirigió hacia el conocimiento de la estructura interna de las células nerviosas, y es en esta etapa cuando inicia su andadura como investigador en el laboratorio de **Cajal** otro insigne discípulo y colaborador como **J.F. Tello**, quien logró sacar máximo partido de la técnica originaria de **L. Simarro**, primer autor que logró teñir neurofibrillas usando sales de plata.

---

Con esta misma técnica Cajal logró ver la red intraprotoplásmica de Golgi, y cuyas descripciones fueron sustancialmente mejoradas utilizando como fijador el formol-urano, publicando en 1914 una completa revisión del aparato de Golgi en los “**Trabajos de Laboratorio**”, donde trata cuestiones de tipo genético, fisiológicas y patológicas relacionadas con este retículo. (Figura 6)

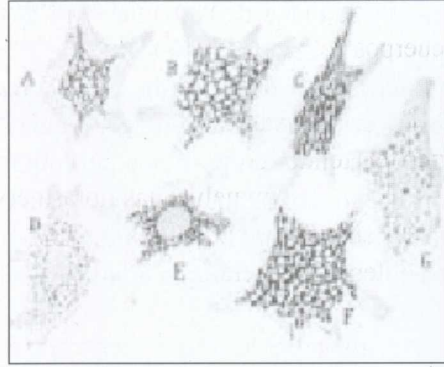


Figura 6.

Asimismo, el método de plata reducido usando la fijación formol-urano, le sirvió para estudiar la neuroglía, estudios recreados por **J.F. Tello** en su monografía sobre la labor histológica de Cajal.

El estudio del sistema nervioso periférico es otra de sus aportaciones. El uso de la doble y triple impregnación en el método de Golgi le permitió también obtener resultados importantes sobre los ganglios raquídeos y craneales. Sin embargo, la contribución de **Cajal** al conocimiento de los ganglios simpáticos fue aún más importante y a él se debe el conocimiento de dendritas y axón de las neuronas simpáticas así como diversos tipos morfológicos de las mismas. También cabe destacar en esta etapa, sus estudios sobre nervios y terminaciones iniciados en 1881 y confirmados y ampliados por aportaciones realizadas con las nuevas variantes de los métodos por su discípulo, **J.F. Tello**.

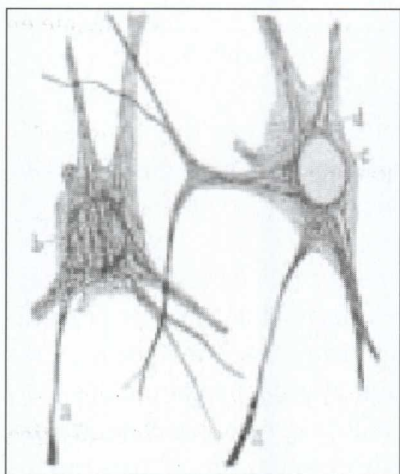
Como ya citamos con anterioridad, uno de los éxitos más notables de la investigación de Cajal, se debe a la excelente intuición de utilizar para su estudio, animales embrionarios. Ello le condujo a numerosos estudios neurogenéticos sobre la médula, cerebelo, retina, nervios, bulbo y mesencéfalo reunidos en un tomo publicado en 1929 y financiado por un grupo de corporaciones científicas de Uruguay. En definitiva una **unidad neurogenética**, como una prueba más de la doctrina neuronal.

Finalmente en esta etapa hay que señalar los trabajos que sobre degeneración y regeneración en nervios y centros nerviosos llevaron a cabo **Cajal** y **Tello**.

### 3.2. Síntesis de la obra de Cajal.

La **ley del contacto pericelular**, junto a la **ley de la polarización dinámica** y la **teoría neurotrópica** contribuyeron a la difusión y reconoci-

miento mundial de la magna obra de Cajal. Las críticas frontales a la **teoría neuronal**, reformulando la teoría fibrilar basadas en que las neurofibrillas (descritas por **Max Schülze, 1871**) que existían en el interior de las células nerviosas formaban una red continua interneuronal (**A. Bethe y H. Held**) responsable de la propagación del impulso nervioso, le hizo necesario desarrollar y aplicar una nueva técnica para conocer la estructura interna de la célula nerviosa. Cajal buscaba un nuevo método de coloración que le proporcionara una visión transparente de las células.



**Figura 7.**

Células grandes de la corteza del  
tubérculo cuadrigémino anterior.  
Método de Nitrato de Ag  
reducido de Cajal.

Con el cromato de plata, la neurona aparece al microscopio teñida, pero opaca, con lo que se le escapaba su estructura íntima. Tras numerosos ensayos, muchos infructuosos y partiendo del proceder fotográfico de L. Simarro (que había sido publicado unos años antes, 1900), encontró la técnica apropiada consistente en la inmersión del tejido nervioso en nitrato de plata manteniéndolo en estufa durante 4 días, y la reducción en bloque y en la oscuridad de la sal de plata, mediante un baño con ácido pirogálico. Lavó las piezas en alcohol y las sumergió en celoidina. Las cortó y las puso en el microscopio. Pudo observar las neurofibrillas que atraviesan la célula desde las dendritas

hasta el origen del axón. Las neurofibrillas forman un retículo que cambia de aspecto según sean estimuladas. (**Figura 7**) Este método que permite **conocer la disposición de las neurofibrillas** en el protoplasma nervioso y arborizaciones pericelulares, fue aplicado posteriormente (entre 1905-1907) al estudio de la **degeneración y regeneración del SN**, otra de sus grandes aportaciones científicas.

En síntesis, la aportación de Cajal al conocimiento de la estructura y función del Sistema Nervioso ha quedado plasmada a lo largo de los 243 trabajos de investigación y en su obra "**Histología del Sistema Nervioso del hombre y los vertebrados**". La 3ª edición actualizada de esta magna obra, la más completa que se ha escrito sobre la anatomía microscópica del tejido nervioso, fue una ilusión que no llegó a ver concluida al final de su vida y sólo pudo finalizar un año antes de su muerte (1934) un primer capítulo sobre la teoría neuronal y publicado con el título de "**Neuronismo ó Reticularismo**", como un abierto desafío a la teoría reticular. Su aportación, por tanto, queda

sintetizada en estas 4 leyes que luego han sido comprobadas y ratificadas con nuevas técnicas, pero que hace 100 años, la intuición y el genio del gran científico español, cambió la concepción de la organización del SN, lo que supuso para la **Teoría Celular** el espaldarazo y ratificación definitivos.

#### 4. LA BIOLOGÍA CELULAR EN ESTOS ÚLTIMOS 50 AÑOS

No quisiera concluir este capítulo sin repasar siquiera someramente los sucesos de la segunda mitad del siglo XX que han influido decisivamente en la Biología Celular.

Son muchos y muy importantes los adelantos y descubrimientos en los últimos 50 años, pero quisiera seleccionar los que a mi juicio han supuesto un mayor impacto para el desarrollo de este área de la Biología, y que son cronológicamente:

##### A. Uso del ME. Descubrimiento y descripción de orgánulos.

La ME, después de las investigaciones de principio de siglo, ha acentuado la idea de una **estructura fundamental de la materia viva idéntica** para animales y vegetales.

Las estructuras celulares y por tanto las funciones esenciales para la vida como son: reproducción, respiración, síntesis, especificidad etc., son **comunes para animales y vegetales**.

Esta unidad estructural de la materia viva que hace que pueda existir una citología general que conocemos hoy como **Biología Celular**, que no sea animal ni vegetal, es una conquista de la Biología moderna. El avance de la misma, a partir de este periodo, estará condicionado por:

- El **Poder resolutivo** de los instrumentos ópticos
- La **confluencia** con otros campos de la Biología: Fisiología, Genética y Bioquímica.

##### B. El descubrimiento de la estructura del DNA (Watson y Crack, 1953).

Estos autores basados en las propiedades físico-químicas de los componentes submoleculares de los Ácidos Nucleicos, construyeron un modelo molecular formado por una **doble hélice de DNA**. Cada cadena que forma la doble hélice de DNA, se desenrosca y sirve como modelo en la síntesis de la otra complementaria.

---

### C. El conocimiento de los mecanismos de expresión génica (Jacob y Monod, 1961).

El DNA es el componente esencial de los genes. Como lo único variable entre los distintos nucleótidos eran las **bases**, se supuso que la secuencia de las mismas, sería la **determinante genética**.

Pero ¿Cómo se transcribe la información contenida en el DNA? El núcleo era el lugar primordial donde se encuentra el DNA y el citoplasma el lugar donde se realiza la síntesis proteica. El problema consistía, en definitiva, en averiguar la relación entre el DNA y el RNA.

**Jacob y Monod, 1961**, expusieron los resultados que permitieron relacionar genes con la producción de proteínas, esto es, el mecanismo de expresión génica.

### D. El conocimiento de los procesos que conducen a la Diferenciación celular.

Es otro de los procesos cruciales en el conocimiento de la Biología del Desarrollo. El **cómo** y el **por qué** se diferencia una célula. En los seres vivos:

- Existen células en **permanente capacidad de división** (gonias, estrato basal del epitelio germinativo, meristemos apicales de raíces y tallos).
- Células que **una vez diferenciadas no se dividen** (neuronas y cel. Musculares).
- Células que una vez diferenciadas **adquieren súbitamente la capacidad de división** (meristemos laterales).

¿Cómo es posible que **células que provienen de una sola célula sean tan diferentes?** ¿Cuál es la base molecular de la diferenciación?

Los trabajos de **Gurdon, Beerman y Clever**, dieron con la clave que nos ha permitido desarrollar este apasionante campo que es la Biología del Desarrollo: “**Sólo se expresan determinados genes en las células especializadas**”, es decir, la base de la diferenciación es la expresión génica en las células especializadas.



## EL CUERPO ACCESORIO DE CAJAL Y OTRAS INCLUSIONES NUCLEARES: CIEN AÑOS DESPUÉS<sup>1</sup>

Miguel Lafarga

Departamento de Anatomía y Biología Celular  
Universidad de Cantabria. Santander

### 1. LOS ÚLTIMOS AVANCES EN INVESTIGACIÓN

### 2. ANTECEDENTES

### 3. EVOLUCIÓN EN EL CONOCIMIENTO DEL CUERPO ACCESORIO

## 1. LOS ÚLTIMOS AVANCES EN INVESTIGACIÓN

En los últimos 15 años se han logrado importantes avances en el conocimiento de la organización del núcleo celular. La generación de nuevos anticuerpos y sondas para hibridación *in situ* ha permitido analizar la distribución y dinámica de una gran variedad de proteínas y RNAs que juegan un papel esencial en la fisiología nuclear. Fruto de estos avances es nuestra concepción actual de que el núcleo está organizado en compartimentos estructurales y funcionales, que tienen un gran dinamismo y están implicados en la replicación y transcripción del DNA, así como en el procesamiento y transporte de los RNAs nucleares (Misteli, 2005).

Los compartimentos nucleares pueden visualizarse con gran precisión utilizando métodos de microscopía confocal láser. El primer nivel de compartimentalización nuclear incluye los territorios cromosómicos, el subvolumen nuclear ocupado por cada cromosoma en la interfase, y, entre ellos, el dominio intercromosómico o intercromatínico, donde se localizan diferentes compartimentos con una clara identidad estructural, molecular y funcional, tales como el nucleolo, cuerpo accesorio de Cajal, áreas de factores de “splicing” de los pre-mRNAs y otros cuerpos nucleares (Lamond y Earnshaw, 1998; Cremer y Cremer, 2001; Misteli, 2005).

<sup>1</sup> Agradecemos la participación de todos los colaboradores del laboratorio de Neurobiología Celular, cuyo trabajo ha sido fundamental para lograr nuestras aportaciones al conocimiento del cuerpo de Cajal. También expresamos nuestro reconocimiento a la Red CIEN (C03-C06), Ministerio de Sanidad y Consumo, por su apoyo a la financiación de los estudios sobre el cuerpo de Cajal.

El nucleolo concentra los genes ribosomales activos y está esencialmente implicado en la biogénesis y procesamiento de los pre-rRNAs, aunque también interviene en el procesamiento de varios tipos de RNAs de pequeño tamaño (snRNAs) incluyendo el RNA de la telomerasa (Olson y Dundr, 2005). Por su parte, el cuerpo accesorio de Cajal, como se analizará más adelante, interviene en la biogénesis de RNAs pequeños nucleares (snRNAs) y nucleolares (snoRNAs), necesarios para el procesamiento de pre-mRNAs y pre-rRNAs, respectivamente (Carvalho y cols., 1999; Gall, 2000; Cioce y Lamond, 2005). Las áreas de factores de “splicing”, “nuclear speckles” en la literatura internacional, son acúmulos dinámicos de factores de “splicing” que deben transportarse a través del nucleoplasma a los sitios activos de transcripción (Lamond y Spector, 2003). Finalmente, existen una variedad de cuerpos nucleares, entre los que cabe destacar el cuerpo PML (“promyelocytic leukemia”), que concentra la proteína del mismo nombre, un factor de transcripción, y complejos macromoleculares de otros factores de transcripción modificados mediante conjugación con SUMO-1 (Maul y cols., 2000).

## 2. ANTECEDENTES

La primera referencia estructural de la organización nuclear en compartimentos la encontramos en el trabajo de Cajal (1910) sobre el núcleo de las neuronas piramidales de la corteza cerebral. Este trabajo representa una pieza maestra de la citología nuclear. Mediante la utilización de una gran variedad de métodos de coloración, incluyendo diversas técnicas de impregnación argéntica, Cajal consigue visualizar con gran precisión diferentes estructuras reconocidas en la actualidad como compartimentos fundamentales del núcleo celular. En particular, Cajal define las siguientes estructuras, cuya denominación actual figura entre paréntesis: a) las esférulas argirófilas del nucleolo (centros fibrilares del nucleolo), b) el cuerpo basófilo de Levi (heterocromatina centromérica perinucleolar), c) el cuerpo accesorio (cuerpo de Cajal, “Cajal body”), d) los grumos hialinos (áreas de factores de “splicing”, “nuclear speckles”), e) las granulaciones neutrófilas (focos de transcripción), f) el armazón nuclear (filamentos de la matriz nuclear) y g) los bastoncitos nucleares de Roncoroni (inclusiones intranucleares neuronales). Finalmente, Cajal completa su modelo de organización nuclear en neuronas, ilustrado en la última figura de su trabajo de 1910, con el dibujo de la doble membrana de la envoltura nuclear. El modelo de organización estructural del núcleo celular propuesto por Cajal fue básicamente confirmado, a nivel de microscopía electrónica, por Monneron y Bernhard (1969) en un estudio sobre el núcleo de los hepatocitos. Aunque estos autores ignoran los trabajos de Cajal (1903, 1910), su aportación sigue representando en la actualidad la referencia más importante sobre la ultraestructura del núcleo celular.

Cajal en su libro *“Historia de mi labor científica”* (1923) se atribuye como descubrimientos propios el cuerpo accesorio, los grumos hialinos y el armazón nuclear.

### 3. EVOLUCIÓN EN EL CONOCIMIENTO DEL CUERPO ACCESORIO

Seguidamente, analizaré la evolución histórica e importancia actual del cuerpo accesorio, una organela fascinante del núcleo celular. En 1903, Cajal, utilizando una de sus variantes del método del nitrato de plata reducido, observa una inclusión nuclear redondeada, muy bien definida e intensamente argirófila que aparece en una gran variedad de poblaciones neuronales. Cajal bautiza esta nueva estructura con el nombre de “cuerpo accesorio” del nucleolo. Con la incorporación del análisis ultraestructural al estudio del núcleo celular, Monneron y Bernhard (1969) descubren en hepatocitos un cuerpo nuclear, formado por hebras densas arrolladas de material fibrilar, que denominan “coiled body”, nombre que fue aceptado y utilizado hasta 1999. En 1983, en nuestro laboratorio adaptamos el método del nitrato de plata reducido a la microscopia electrónica y demostramos en varios tipos neuronales que el cuerpo accesorio de Cajal y el “coiled body” de Monneron y Bernhard (1969) eran la misma estructura (Lafarga y cols., 1983). La reacción argéntica se producía específicamente sobre las hebras densas arrolladas del “coiled body”. Sin embargo, fue necesario esperar hasta 1999 para que la comunidad científica reconociese formalmente el descubrimiento de Cajal. Así, en un “EMBO Workshop” celebrado en Praga en 1999, el Profesor J. Gall, sobre la base de las observaciones realizadas en nuestro laboratorio, propuso la adopción del nombre de “Cajal body” en sustitución de “coiled body”, como homenaje a Cajal y reconocimiento al descubrimiento del cuerpo accesorio (Carvalho y cols., 1999; Gall, 2000). Desde esa fecha, el nombre de “Cajal body” ha sido universalmente aceptado en la literatura internacional, incluyendo las versiones más recientes de los textos de Biología Celular.

Respecto a la caracterización molecular del cuerpo de Cajal, además de su argirofilia, los clásicos estudios histoquímicos demostraron la presencia de ribonucleoproteínas (Monneron y Bernhard, 1969; Lafarga et al., 1983). La era moderna en el conocimiento del cuerpo de Cajal se inicia a comienzos de la década de los noventa, con el descubrimiento de que el suero de un paciente con una patología autoinmune marcaba específicamente los cuerpos de Cajal, entonces “coiled bodies”, en una gran diversidad de tipos celulares de plantas, invertebrados y vertebrados (Gall, 2000). La proteína responsable de la tinción tiene un peso molecular de 80 kD y fue bautizada

---

## Ramón y Cajal y la ciencia española

como coilina (para revisión, ver Lamond y Carmo-Fonseca, 1993; Gall 2000, Cioce y Lamond, 2005). A partir de este descubrimiento, se consiguió clonar el cDNA de la coilina y obtener proteína recombinante para producir anticuerpos específicos. En la década de los noventa, también se identificaron otros componentes moleculares esenciales del cuerpo de Cajal, particularmente las ribonucleoproteínas nucleares de pequeño tamaño enriquecidas en uridina (U1, U2, U4, U5 y U6 snRNPs), implicadas en el “splicing” de los pre-mRNAs; la U7 snRNAs, necesaria para el procesamiento de los pre-mRNAs de las histonas; las proteínas nucleolares fibrilarina y Nopp140; la DNA topoisomerasa I, y las ribonucleoproteínas nucleolares de pequeño tamaño U3, U8 y U14 snoRNPs, requeridas para el procesamiento de los pre-mRNAs (Gall 2000, Cioce y Lamond 2005).

Otra aportación muy importante al conocimiento de la organización molecular del cuerpo de Cajal fue el descubrimiento por el grupo de Dreyfuss, en 1996, de un nuevo complejo multiproteico formado por la proteína de supervivencia de las neuronas motoras (SMN) y varias proteínas asociadas, identificadas como Gemin 2, 3,4,5 y 6. Este complejo se localiza en el citoplasma y se concentra en cuerpos nucleares, Géminis (Liu y Dreyfuss, 1996), que normalmente corresponden a cuerpos de Cajal. El complejo SMN actúa como factor de “splicing” y es necesario también para el ensamblaje en el citoplasma de las snRNPs espliceosomales, una etapa previa a su translocación al cuerpo de Cajal, donde parecen completar su maduración molecular (Carvalho y cols., 1999; Gall, 2000). El descubrimiento del factor SMN ha permitido establecer la primera conexión entre el cuerpo de Cajal y la patología humana. Existen dos copias (centromérica y telomérica) del gen que codifica la proteína SMN. Mutaciones o deleciones de la copia telomérica son responsables del 96% de los casos de atrofia muscular espinal, un cuadro neurodegenerativo que produce la muerte de las motoneuronas espinales y que es una de las principales causas de mortalidad de base hereditaria en la infancia. En la atrofia muscular espinal hay alteraciones en el ensamblaje de los cuerpos de Cajal y el déficit de la forma normal de la proteína SMN conduce a una severa alteración del procesamiento nuclear de los pre-mRNAs, que afecta preferentemente a las motoneuronas espinales. La especial sensibilidad de esta población neuronal puede relacionarse con el elevado nivel de expresión de mRNA y proteína SMN (Lefebvre y cols., 1998).

El cuerpo de Cajal es una organela dependiente de transcripción: su número y tamaño se relacionan positivamente con la actividad transcripcional global de la célula (Lafarga y cols. 1998; Pena y cols., 2001). Desde un punto de vista funcional, el cuerpo de Cajal está implicado en la biogénesis de tres familias de ribonucleoproteínas nucleares de pequeño tamaño, a saber snRNPs espliceosomales, snoRNPs y la U7 snRNP, requeridas para el “spli-

cing” de los pre-mRNAs, procesamiento de los pre-rRNAs y maduración de los mRNA de las histonas, respectivamente (Gall, 2000, Cioce y Lamond, 2005). Estas tres categorías de RNPs son reclutadas en los cuerpos de Cajal, donde experimentan modificaciones esenciales, tales como la metilación de residuos de ribosa y la conversión de uridinas en pseudouridinas. Una vez finalizada esta etapa madurativa en el cuerpo de Cajal, las snRNPs esliceosomales son transportadas inicialmente a las áreas de factores de “splicing”, para su almacenamiento transitorio y posterior destino a los sitios activos de transcripción de genes que codifican proteínas, donde se ensamblan en el esliceosoma que opera en el “splicing” de los pre-mRNAs recién sintetizados. Por su parte, las snoRNPs se transportan al nucleolo, donde intervienen en el procesamiento de los pre-rRNAs y la U7 snRNP se transfiere a los sitios de transcripción de los genes de las histonas para procesar los mRNAs que codifican estas proteínas nucleares (Cioce y Lamond, 2005)..

Sobre la base de los datos comentados anteriormente, el cuerpo de Cajal juega un papel fundamental en el procesamiento de RNAs nucleares. Las alteraciones que afectan al normal ensamblaje y funcionamiento de esta importante estructura nuclear pueden producir una severa perturbación en la maduración nuclear de los mRNAs y en la biogénesis nucleolar de los RNAs ribosomales.

TABLE I  
List of Publications

1. *Journal of the History of Ideas*, 1954, 15, 1, 1-12  
2. *Journal of the History of Ideas*, 1954, 15, 2, 1-12  
3. *Journal of the History of Ideas*, 1954, 15, 3, 1-12  
4. *Journal of the History of Ideas*, 1954, 15, 4, 1-12

5. *Journal of the History of Ideas*, 1955, 16, 1, 1-12  
6. *Journal of the History of Ideas*, 1955, 16, 2, 1-12  
7. *Journal of the History of Ideas*, 1955, 16, 3, 1-12  
8. *Journal of the History of Ideas*, 1955, 16, 4, 1-12

9. *Journal of the History of Ideas*, 1956, 17, 1, 1-12  
10. *Journal of the History of Ideas*, 1956, 17, 2, 1-12  
11. *Journal of the History of Ideas*, 1956, 17, 3, 1-12  
12. *Journal of the History of Ideas*, 1956, 17, 4, 1-12

13. *Journal of the History of Ideas*, 1957, 18, 1, 1-12  
14. *Journal of the History of Ideas*, 1957, 18, 2, 1-12  
15. *Journal of the History of Ideas*, 1957, 18, 3, 1-12  
16. *Journal of the History of Ideas*, 1957, 18, 4, 1-12

17. *Journal of the History of Ideas*, 1958, 19, 1, 1-12  
18. *Journal of the History of Ideas*, 1958, 19, 2, 1-12  
19. *Journal of the History of Ideas*, 1958, 19, 3, 1-12  
20. *Journal of the History of Ideas*, 1958, 19, 4, 1-12

21. *Journal of the History of Ideas*, 1959, 20, 1, 1-12  
22. *Journal of the History of Ideas*, 1959, 20, 2, 1-12  
23. *Journal of the History of Ideas*, 1959, 20, 3, 1-12  
24. *Journal of the History of Ideas*, 1959, 20, 4, 1-12

25. *Journal of the History of Ideas*, 1960, 21, 1, 1-12  
26. *Journal of the History of Ideas*, 1960, 21, 2, 1-12  
27. *Journal of the History of Ideas*, 1960, 21, 3, 1-12  
28. *Journal of the History of Ideas*, 1960, 21, 4, 1-12

## CAJAL EN VALENCIA. SUS INQUIETUDES POR LA ANATOMÍA Y LA BACTERIOLOGÍA (1884-1887)

José L. Fresquet Febrer  
Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación  
CSIC-Universidad de Valencia

1. SU FORMACIÓN
2. CAJAL EN VALENCIA
3. LA VIDA COTIDIANA
4. EL INSTITUTO MÉDICO VALENCIANO
5. VALENCIA, CENTRO EDITOR DE LIBROS Y REVISTAS MÉDICAS
6. LA EPIDEMIA DE CÓLERA DE 1885 Y EL INTERÉS DE CAJAL EN LA BACTERIOLOGÍA
7. EN VALENCIA CAJAL SE INTERESÓ TAMBIÉN POR LA PSICOTERAPIA HIPNÓTICA
8. LA LABOR HISTOLÓGICA DE CAJAL EN VALENCIA
9. SU ESTANCIA EN MADRID EN 1887
10. A MODO DE CONCLUSIÓN

Antes de abordar el tema de la estancia de Cajal en Valencia, que nos permitirá acercarnos a su contacto con la anatomía y la bacteriología, me gustaría precisar una serie de cosas. Hoy los estudios biográficos están de moda. Es un género complicado en el que se pueden encontrar acercamientos muy diversos. Los resultados pueden variar siendo un único personaje el que se estudie. Posiblemente la biografía que construya un biólogo será distinta de la biografía que elabore un historiador, pero ambos deberán tener muy presente que la vida y la obra de una persona se inserta siempre en una sociedad y cultura determinados, en un momento histórico concreto. En este sentido mi labor como historiador no es la de presentar un estudio hagio-

gráfico sobre la figura de Cajal. Sus años en Valencia nos muestran claramente a una persona “muy normal”, con sus habilidades y sus lagunas, sus preocupaciones, sus dudas y su vida cotidiana. Consciente de eso, con las ideas muy claras, con las oportunidades que se le iban presentando y con su tenacidad, supo encontrar su camino que, de alguna manera, se afianzó en la ciudad del Turia.

Existen bastantes buenos estudios biográficos sobre la figura de Santiago Ramón y Cajal. Sin pretender ser originales, nuestro objetivo será presentar aquí, como hemos dicho, la actividad de Cajal en Valencia. No obstante, para encontrar sentido a esa etapa, nos remontaremos al momento de su formación como médico. De esta manera podremos hablar de algo que tenga cierto sentido: “El punto de partida de una obra científica (1883-1887)”.

### 1. SU FORMACIÓN

Es indudable que la formación de una persona influye en su trayectoria posterior. Cajal se matriculó en el curso preparatorio que integraba el plan de medicina en septiembre de 1869. Durante el verano, con su padre, estuvo estudiando anatomía. Como recursos utilizó huesos recogidos en la fosa común del cementerio y el *Curso completo de anatomía del cuerpo humano* (1796-1800), de Ignacio Lacaba y Jaime Bonells, obra en la que culminó la anatomía española de la Ilustración. Durante el curso debió consultar también la obra francesa *Traité d'anatomie descriptive* (1834-36) de Jean Cruveilhier. El resto de asignaturas como química, física, e historia natural, parece que no le resultaron interesantes.

No existía Facultad de Medicina en Zaragoza. El vacío que había provocado su supresión fue cubierto, con mayor o menor fortuna, por un grupo de clínicos que aprovecharon las reformas consecutivas a la revolución de 1868 que permitían fundar y sostener establecimientos para la enseñanza con fondos municipales o de las diputaciones. Si esta posibilidad supuso en algunos lugares una enseñanza renovada, de altura, en Zaragoza no fue así.

En 1870 su familia se trasladó a Zaragoza; su padre había ganado unas oposiciones a médico de la beneficencia provincial y también fue nombrado profesor interino de disección. Durante tres años Cajal trabajó ayudando a su padre en la sala de disecciones del Hospital de Nuestra Señora de Gracia. Fue una etapa en la que la relación padre e hijo tuvo los mejores momentos. A la consulta de los mencionados tratados añadieron el *Tratado de anatomía descriptiva* de Sappey, en cuya traducción al castellano (1854-58) participó el anatomista Rafael Martínez Molina que pesaría después en la biografía de Cajal.



Esta materia fue la que realmente interesó a Cajal, y sus recuerdos de esta época giran en torno a ella. El resto de materias, debido quizás a cómo se impartían, no llegaron a “emocionarle”. Faltaba a muchas clases, lo que le creó no pocos problemas con los profesores. En 1872 ganó por oposición el puesto de “ayudante director”, lo que le proporcionó la posibilidad de realizar las preparaciones anatómicas hasta finalizar la carrera.

Durante esos años siguió practicando el dibujo y la pintura y se aficionó, además, a la lectura de literatura y filosofía. En 1873 finalizaba sus estudios de medicina. La intención de su padre era que se preparara para presentarse a oposiciones a cátedra de anatomía, pero la situación política del país le obligó a retrasar los planes tres años. La primera guerra de Cuba, la tercera guerra carlista y la insurrección cantonal condujeron a que la Primera República movilizara a los mozos útiles de aquel reemplazo, en el que se encontraba Cajal. Mientras tanto se convocaron plazas a “médicos segundos” de sanidad militar, con la graduación de teniente. Cajal obtuvo una de las treinta y dos que se convocaron. Se incorporó al Regimiento de Burgos, cuyo cuartel estaba en Lérida, con la misión de defender las poblaciones del llano de Urgel de los ataques carlistas. En 1874 se recrudeció la guerra con Cuba y, por sorteo, Cajal tuvo que trasladarse al Nuevo Mundo con la categoría de “médico primero” y grado de capitán. Como sabemos, en 1875 regresó a España tras ser declarado “inutilizado en campaña” por una “caquexia palúdica grave”.

Recuperándose poco a poco se convenció de que lo suyo no era el ejercicio clínico y que debía seguir los deseos de su padre. Regresó así a los libros de anatomía y a la sala de disección. Cuando la Escuela de Medicina de Zaragoza se convirtió en Facultad de Medicina oficial en 1877, fue nombrado profesor auxiliar interino. El sueldo escaso lo completaba con clases particulares de anatomía, práctica que desarrolló buena parte de su vida, incluso siendo catedrático.

Para acceder a una cátedra tenía que obtener primero el grado de doctor. Entonces sólo se podía cursar en la Universidad de Madrid y constaba de tres asignaturas: “Historia de la medicina”, “Análisis químico aplicado a las ciencias médicas”, e “Histología normal y patológica”, además de leer y defender un discurso sobre un tema. Cajal se preparó en Zaragoza y cuando fue a Madrid para examinarse, de poco le sirvió el esfuerzo realizado. Santero, profesor de historia de la medicina, era un vitalista en contra de la nueva medicina experimental y exigía un resumen de sus exposiciones sobre filosofía médica neohipocrista; Cajal, por el contrario, estudió el texto que entonces se utilizaba, la *Histoire de la médecine*, de Pierre Victor Renouard. Manuel Río y Pedraja, farmacéutico y uno de los introductores de la bioquímica en España, sentía cierto desdén por los médicos y apenas exigía unas

lecciones básicas. Para lo único que le sirvió su preparación fue para afrontar el examen de histología con Aureliano Maestre de San Juan, con el que inició una fecunda relación de amistad. Visitó el laboratorio de histología de la Facultad donde vio por primera vez preparaciones histológicas. Maestre apadrinó su ejercicio de doctorado que dedicó a la *Patogenia de la inflamación* y que leyó el 3 de julio de 1877. El tribunal estaba presidido por Julián Calleja, una especie de cacique universitario a cuyos caprichos estuvo sometida la carrera de Cajal unos cuantos años.

La estancia en Madrid dejó huella en Cajal, quien regresó a Zaragoza decidido a montarse un laboratorio micrográfico. En Madrid había descubierto la labor que un grupo de médicos y biólogos desarrollaban en el terreno histológico. Esto nos lleva a preguntarnos: ¿Cuál era la situación de la micrografía en España en ese momento?

En Madrid Rafael Martínez Molina (1816-1888), uno de los que apoyó a Cajal desde el principio, fundó un Instituto Biológico privado que completaba la enseñanza oficial estrecha de miras en estos campos. Invertió en él los cuantiosos ingresos que obtenía como cirujano, llegando a crear una excelente biblioteca y laboratorio. Tradujo y presentó el manual de anatomía microscópica de un discípulo de Theodor Schwann, E. Van Kempen y fue afín a las teorías de Charles Robin frente a las de Virchow.

También en Madrid, Pedro González de Velasco (1815-1882) invirtió su fortuna creando el Museo Antropológico y una Escuela Práctica Libre de Medicina, que tuvo un laboratorio micrográfico donde se impartió histología e histoquímica. Entre los profesores podemos mencionar a Federico Rubio, Rafael Ariza, Eugenio Gutiérrez, Leopoldo López y Luis Simarro. Creó la revista *El Anfiteatro Anatómico español* (1873-1880) que recogió interesantes trabajos de anatomía y micrografía.

En Sevilla, la Escuela Libre de Medicina y Cirugía también contó con un laboratorio y una cátedra de histología, cuyo primer profesor fue Rafael Ariza. Allí estuvieron también José Roquero Martínez y José Moreno Fernández. El fundador de la Escuela, Federico Rubio Gali, creó más tarde en Madrid otra institución significativa en torno a la cual cristalizaron diversas disciplinas quirúrgicas en España: el Instituto de Terapéutica Operatoria. Contó éste con un laboratorio histopatológico que reforzó la situación de la capital en este campo de la medicina.

No es este el lugar para detenerse en otras iniciativas parecidas en algunas ciudades españolas, tanto en el ámbito extraoficial como en el oficial; existe abundante literatura al respecto. Señalar, únicamente, que existía

una buena base, que se estaba al día en lo que en esos momentos se hacía en Europa, y que se había entablado contacto con sus protagonistas.

Volvamos a Cajal. En el desván de su casa de Zaragoza instaló su primer laboratorio histológico, entusiasmado por lo que Maestre y López García le habían mostrado en Madrid. Gastó sus ahorros en comprar un microscopio Verick, un microtomo y varios instrumentos. Como él mismo nos cuenta, empezó sin método a curiosear esto y aquello, utilizando como libros de referencia el de Maestre, el de Charles Robin, el de Henle y el de Van Kempen. Se convocaron cátedras para ocupar las plazas de Zaragoza y Granada. Su padre, deseoso de verlo catedrático, le indujo a que se presentara, siendo él consciente de que todavía no estaba lo suficientemente preparado.

Las oposiciones se celebraron en mayo de 1878. La concesión de cátedras en esta rama estaba bajo el control de Julián Calleja (1836-1913), a quien ya nos hemos referido. La plaza de Zaragoza la ganó el cuñado de éste último, Salustiano Fernández de la Vega. Cajal sólo obtuvo un voto, precisamente el que procedía de Rafael Martínez Molina, fundador del Instituto Biológico. Sin embargo, Cajal reconoció que si bien dominaba bien muchos temas, en otros presentaba “deplorables deficiencias” como la anatomía comparada, la ontogenia o la filogenia, igual que desconocía algunas publicaciones.

Durante los años que siguieron Cajal llenó las lagunas que tenía. Se familiarizó con las teorías de la evolución, que tan importantes serían después en su obra, y se preparó en lo relativo a técnicas histológicas, apoyándose, sobre todo, en el *Manuel technique* y en la obra de Louis Antonie Ranvier, maestro de histólogos españoles como Luis Simarro y López García. Durante este periodo también tuvo que hacer frente a la tuberculosis. Se temía lo peor, pero fue mejorando de la enfermedad y acabó de recuperarse en Panticosa y en San Juan de la Peña. A su regreso tuvo problemas con su padre, quien pensaba que las puertas de la medicina se le habían cerrado en Zaragoza al igual que las del resto de España, pensando que lo más útil que podía hacer era dedicarse al ejercicio clínico. Para ello le buscó una plaza de médico en Castejón de Valdecasas. Cajal no estaba satisfecho y renunció a otra plaza que su padre también le había gestionado, y decidió presentarse a la oposición para plaza de director de los museos anatómicos de la Facultad de Medicina de Zaragoza. Las ganó y en éstas conoció a otro candidato, Peregrín Casanova, del que después sería compañero en Valencia. A Cajal le votaron los tres “forasteros” del tribunal, mientras que los dos de Zaragoza votaron al otro candidato.

En julio de ese año, 1879, contradiciendo igualmente a su padre, contrajo matrimonio con Silveria Fañanás García, natural de Huesca e hija

---

de un modesto empleado del estado. Durante los cuatro años siguientes Cajal continuó formándose, amplió su laboratorio, aprendió alemán, prosiguió su afición al dibujo y la fotografía y se inició en la litografía. Publicó sus dos primeras obras: *Investigaciones experimentales sobre la inflamación en el mesenterio, la córnea y el cartilago* (1880) y *Observaciones microscópicas sobre las terminaciones nerviosas en los músculos voluntarios* (1881). Se trata de dos folletos editados a su cargo que contienen dos láminas litografiadas e iluminadas a mano por él. Uno de los hechos que hay que retener sobre estas dos obras es que demuestra su gran capacidad de observación y que domina ya técnicas de tinción que se utilizaban en neurohistología.

En enero de 1880 se convocó la cátedra de Granada. La obtuvo el candidato de Calleja, apoyado por su cuñado Fernández de la Vega, que desplazó no sólo a Cajal sino también a Federico Olóriz. Estos dos últimos comenzaron, desde entonces, una fructífera amistad.

En 1882 se convocaron las cátedras de Madrid y de Valencia. La actitud de Calleja produjo tal escándalo que se tuvo que nombrar a un tribunal independiente que otorgó a Olóriz la cátedra de Madrid y a Cajal la de Valencia.

## 2. CAJAL EN VALENCIA

Para presentarse a los ejercicios de la cátedra Cajal redactó la memoria *Concepto, método y programa de anatomía descriptiva y general*, que para los historiadores constituye una fuente de gran valor para conocer qué ideas le sirvieron de base para iniciar su obra. Se trata de una exposición de conjunto de la histología y de los saberes morfológicos. El borrador de la misma se encuentra en la Biblioteca y Museo Historicomédicos de Valencia, y un segundo manuscrito (lo que llamaríamos familiarmente “versión en limpio”) se halla en los Archivos del Ministerio de Educación y Ciencia. Para las cuestiones de tipo epistemológico Cajal utilizó manuales dedicados a la segunda enseñanza: el del evolucionista filosófico Herbert Spencer, el del escolástico español Jaime Balmes y el del kantiano José María Rey Heredia. En lo que se refiere a la anatomía, se basó fundamentalmente en los *Prolegómenos de Anatomía humana* (1869) de Julián Calleja, especialmente en lo relativo a la estructura general, y en el *Tratado de anatomía general* (1872) de Maestre de San Juan, en lo que hace referencia, sobre todo, a la histología. También hay citas a obras de autores franceses, alemanes e ingleses. En este momento se apoyó más en Robin que en el alemán Kölliker, quien años más tarde le ayudaría a difundir su obra por Europa.

En la *Memoria* Cajal se pregunta por los fundamentos que regían entonces las ciencias biológicas y en este sentido se muestra en contra del “principio vital” como hipótesis, y también del mecanicismo, porque no era capaz de explicar la mayor parte de los fenómenos que tenían lugar en los seres vivos. Tampoco confía en las ideas evolucionistas, concluyendo que a la biología le faltaban principios básicos que la convertían en una ciencia inmadura. En la *Memoria* notamos el distanciamiento de lo que entonces era lo “oficialmente correcto” en una memoria de este tipo, se vislumbra el interés en los saberes renovados y llama poderosamente la atención el hecho de hacerse preguntas que proporcionen un marco general en el que desenvolver su actividad. También es el momento en el que Cajal se da cuenta de que la anatomía descriptiva tiene poco que aportar y que es la histología, con más futuro, el campo en el que debía centrarse.

El nombramiento de Cajal como catedrático de la Universidad de Valencia se produjo el 5 de diciembre de 1883. Tomó posesión a los pocos días, el 13 de diciembre. Cajal ingresó en una Universidad cuyo rector era el cirujano Enrique Ferrer Viñerta. Los estudios de medicina en Valencia alcanzaron a lo largo del siglo XVI su máxima altura y la Facultad de Medicina a la que se incorporaba Cajal se encontraba en esos momentos viviendo un nuevo periodo de esplendor científico que había comenzado con la Restauración borbónica y que se iría extinguiendo con la crisis del 98.

El mencionado rector Ferrer Viñerta, catedrático de Clínica quirúrgica, introdujo el estudio microscópico de las piezas operatorias para el diagnóstico, utilizó la anestesia clorofórmica y también introdujo, junto con su amigo Juan Aguilar y Lara, la cirugía antiséptica. La otra cátedra de anatomía se encontraba en manos de Peregrín Casanova, que había competido con Cajal en la plaza de director de los museos anatómicos de Zaragoza. Casanova era un ferviente seguidor del darwinismo y publicó varias obras sobre el tema, como *La biología general* (1877), que podemos considerar como la más significativa. Los responsables de las cátedras de patología médica y de clínica médica eran José Crous Casellas y Julio Magraner. Ambos habían asimilado las novedades técnicas y doctrinales de la llamada “medicina de laboratorio”. Crous llegó a publicar un *Tratado de neurofisiología normal y patológica* (1878) y Magraner fue autor de una de las primeras exposiciones sistemáticas españolas sobre microbiología médica. Otros profesores que fueron compañeros de claustro de Cajal también se adscribieron a la medicina experimental, como Constantino Gómez Reig, responsable de la higiene, Francisco de Paula Campá, de obstetricia, Manuel Candela, de ginecología, y Amalio Gimeno, de terapéutica. Consideramos a este último como uno de los que más hizo por introducir en España los cambios que se estaban produciendo entonces en el terreno de la farmacología experimental.

### 3. LA VIDA COTIDIANA

Cuando llegó a la ciudad, Cajal estuvo unos días hospedado en una de las fondas que había en la plaza del Mercado, con su mujer, embarazada ya de nueve meses, y sus dos hijos. Ocupó después una casa de la calle Avellanas (número 11, tercer piso) en la que nació su hija Vicenta. Más tarde se trasladó al número 8 de la calle Pizarro, donde el 2 de julio de 1885 nació su cuarto hijo, Jorge. Su último domicilio en Valencia estuvo en la calle Cavanilles, número 3, hoy desaparecida por una remodelación de la zona, junto a lo que entonces era la sede de la Universidad y hoy es su centro de actividades sociales. En ella nació su hija Pilar Enriqueta.

Cajal se incorporó pronto a la vida de la ciudad. El mismo día que nació su hija Vicenta pidió el ingreso en el Casino de Agricultura. También fue socio del Ateneo Científico, Literario y Artístico y acudía con frecuencia a una tertulia que se celebraba en la Botica de la Morera, que ocupaba el chaflán de la calle de las Barcas, hoy sede central del Banco de Valencia. Allí se debió fraguar el que en sus escritos llama “Gaster club”, una especie de sociedad gastronómico-deportiva de amigos que se dedicaban a hacer excursiones por el campo, recorrer los lugares más pintorescos de la provincia y probar su gastronomía más típica. En Valencia frecuentaba las tertulias del Casino y del Ateneo y continuó cultivando sus aficiones: el dibujo, la fotografía, la literatura y el ajedrez.

Como los sueldos de la Facultad no daban para mucho, los médicos los solían completar con el ejercicio clínico y otros, como Cajal, daban clases particulares.

### 4. EL INSTITUTO MÉDICO VALENCIANO

El Instituto Médico Valenciano era una asociación medicocientífica que había sido fundada en 1841 por un grupo heterogéneo de médicos. A diferencia de otras parecidas que surgieron en el país, el Instituto Médico Valenciano perduró muchos años y desarrolló una actividad más que notable en cuestiones relacionadas con la epidemiología y la higiene, la clínica médica, la terapéutica y la cirugía. También contribuyó a crear un ambiente favorable para la investigación en ciencias básicas. Tuvo una revista propia, el *Boletín del Instituto Médico Valenciano* (1841-1896) que llegó a ser, en las décadas centrales de siglo, una publicación médica importante en el panorama español.

A los pocos meses de llegar Cajal a Valencia, exactamente el 18 de octubre de 1884, la Junta del Instituto, presidida entonces por Julio Magraner,

aprobó por votación el ingreso de Cajal como socio con el número 1967. Debíó participar activamente en los debates y sesiones que el Instituto celebraba. En diciembre de 1885 fue elegido para dirigir la sección de Historia y Filosofía Médica. Al poco tiempo comenzó a sugerir que se ampliaran los temas de la sección a los estudios biológicos y experimentales. Introdujo a personas de su confianza como Vicente Guillén, médico naturalista que conoció en la Sociedad de Agricultura y, posiblemente, a Juan Bartual, discípulo directo de Cajal, amigo suyo y su colaborador en el laboratorio. Más tarde, ya a punto de abandonar Valencia, fueron ambos nombrados para formar parte de una comisión que estudiara la lepra en el Reino de Valencia. Cajal sólo impartió una conferencia en el Instituto, el 7 de marzo de 1887, que tituló “Estudio anatómico de la sangre” y en el que se refirió a los componentes celulares de la sangre y el origen de las células hemáticas. Cuando se marchó a Barcelona, recogió el testigo de la dirección de la sección su compañero y amigo Peregrín Casanova. Ahora ya llevaba el nuevo rótulo de “Estudios Biológicos, Historia y Filosofía Médica”. Cajal continuó vinculado al Instituto como miembro corresponsal.

En julio de 1891 tuvo lugar en Valencia el Primer Congreso Médico-Farmacéutico Regional para conmemorar el cincuenta aniversario de la fundación del Instituto. Concurrieron más de cien comunicaciones entre las que se encontraba la de Cajal: “*Significación fisiológica de las expansiones protoplasmáticas y nerviosas de la sustancia gris*”. No leyó personalmente su trabajo ya que en aquellos días se encontraba preparando las oposiciones a la cátedra de Madrid; lo hizo su amigo Vicente Guillén Marco. Las comunicaciones se publicaron más tarde y el artículo de Cajal apareció, además, en la *Revista de Ciencia Médicas* de Barcelona. Se considera como el texto fundamental de las neurociencias contemporáneas. En él explica por vez primera la ley de la polarización dinámica de las neuronas.

La relación de Cajal con el Instituto debió ir perdiéndose con el tiempo, sobre todo cuando éste se fusionó con la Asociación Médico-Farmacéutica para convertirse, cinco años después, en el Colegio Oficial de Médicos. Al mismo tiempo desaparecía el carácter científico de la asociación.

En el *Boletín del Instituto Médico Valenciano* Cajal publicó cuatro artículos; todos a lo largo de 1887. El primero, en enero, estaba dedicado al tejido óseo; el segundo, en junio, a la textura de la fibra muscular de los mamíferos; el tercero, en julio, a la fibra muscular del ala de los insectos; finalmente el cuarto, en agosto, a los músculos de las patas de los insectos.

## 5. VALENCIA, CENTRO EDITOR DE LIBROS Y REVISTAS MÉDICAS

Durante su estancia en Valencia la ciudad era un importante foco de edición de libros originales y traducidos de medicina. Entre éstos podemos mencionar el *Manual de medicina interna* (1876) y el *Tratado elemental de Anatomía y Fisiología normal y patológica* (1878), de Crous Casellas; la *Biología general* (1877), de Peregrín Casanova; el *Tratado de Obstetricia* (1878) y el *Tratado completo de Obstetricia* (1885) de Francisco de Paula Campá; el *Tratado de Terapéutica* (1877-1881), y el *Tratado de Patología general* (1886), de Amalio Gimeno; la *Nueva cirugía antiséptica* (1882), de Juan Aguilar y Lara; las *Lecciones de clínica* (1882) y las *Lecciones de Microbiología médica* (1887) de Julio Magraner, entre otras. El editor de todas ellas fue Pascual Aguilar, quien publicaría también el *Manual de Histología* de Cajal. Entre las traducciones que vieron la luz en Valencia, títulos tan significativos para la medicina como *La patología celular* (1879) de Virchow, *La nueva cirugía antiséptica* (1882), de Lister, los *Ensayos de psicología celular* (1882) de Haeckel o *El cólera* (1884) de Koch.

En la ciudad se publicaba, además, otra revista de características totalmente modernas, *La Crónica Médica*, revista, cuyos responsables fueron médicos de orientación experimentalista y en la que Cajal incluyó algún trabajo. La vocación de esta publicación fue la de dar cabida a la floreciente vida de la medicina de laboratorio que por entonces vivía Valencia, además de difundir los profundos cambios que la medicina científica estaba experimentando en los principales centros europeos de la época.

## 6. LA EPIDEMIA DE CÓLERA DE 1885 Y EL INTERÉS DE CAJAL EN LA BACTERIOLOGÍA

En 1885 Valencia padeció la última epidemia colérica importante. Produjo casi cinco mil muertes, casi todas ellas concentradas en la segunda quincena de junio y la primera de julio, en las que hubo días que fallecieron más de doscientas personas. Afectó también a otras trescientas cincuenta localidades valencianas, ocasionando cerca de treinta mil muertes.

La celebridad histórica de la epidemia se debe a que en ella se aplicó por primera vez en el mundo la vacuna anticolérica, que el año anterior había sido descubierta por Jaime Ferrán. Además, fue la primera ocasión en la que se empleó una vacuna para inmunizar a seres humanos frente a una enfermedad bacteriana.



En marzo de 1885 Ferrán había presentado en la Academia de Ciencias de París el descubrimiento de la vacuna contra el cólera. Dos meses más tarde viajó a Valencia para iniciar una vacunación masiva de más de cincuenta mil personas. El acontecimiento dio lugar a una dura polémica que pronto trascendió los límites de la ciudad. Acudieron más de una veintena de comisiones nacionales y un buen número de extranjeras, junto con corresponsales de prensa nacional e internacional.

Quizás fue este el motivo de la incursión de Cajal en el terreno de la bacteriología. Se da la circunstancia, además, de que fue comisionado por la Diputación de Zaragoza para que redactara una memoria sobre el tema. Como es lógico, la sociedad entonces era muy sensible al tema de las pandemias coléricas que producían una alta mortandad. Iniciado un foco, la enfermedad se propagaba con toda rapidez por todos los territorios. Prevenirla o establecer barreras y obstáculos a la misma era preocupación de las autoridades médicas y políticas.

A finales de 1884 se publicó en Valencia la versión castellana de la conferencia que Koch pronunció en el Consejo Imperial de Sanidad de Berlín sobre su reciente descubrimiento del vibrión colérico junto con varios añadidos. El tema interesaba y preocupaba en Valencia. Por ejemplo, en la sesión del Instituto en la que se admitió a Cajal como socio, Amalio Gimeno presentó el tema del tratamiento del cólera que en esos momentos había estallado ya en la región de Marsella.

A pesar de las medidas preventivas, la enfermedad penetró en España en agosto de 1884 por Novelda, en la provincia de Alicante. Su evolución fue seguida por la prensa general y la prensa médica, sin perder de vista los acontecimientos que en torno a la enfermedad se producían fuera de nuestras fronteras. El 11 de noviembre aparecieron unos casos sospechosos en Beniopa (Alicante). Amalio Gimeno, entonces catedrático de terapéutica de la Universidad de Valencia, fue llamado por las autoridades de la población. Con la ayuda de otro médico, Pascual Garín, logró encontrar el “bacilocomo” de Koch en las deposiciones de los enfermos que luego cultivó en el laboratorio. Presentó los resultados en una sesión del Instituto Médico Valenciano, que se convirtió en la primera corporación española que dispuso de preparaciones microscópicas del bacilo.

Gimeno y Garín se dirigieron a Tortosa para visitar a Jaume Ferran. En el transcurso de la visita se inocularon con la vacuna anticolérica que acababa de experimentar.

Poco después Gimeno publicó en la revista *La Crónica médica*, un artículo en el que defendía el valor profiláctico de la misma. Él y Manuel

Candela (catedrático de obstetricia) escribieron a Louis Pasteur preguntándole sobre la conducta a seguir en personas expuestas al contagio colérico. Pasteur contestó con fecha 19 de septiembre de 1885.

A mediados de marzo de 1885 el cólera apareció en la provincia de Valencia, concretamente en Xàtiva. Gimeno fue consultado por el Gobernador de la provincia sobre las medidas que debía adoptar. Reclamó la presencia de Ferrán y se declaró partidario de la vacuna. El médico catalán llegó a Valencia, como hemos dicho, el 4 de abril junto con Inocencio Paulí. Se desplazaron a Xàtiva y allí confirmaron la naturaleza de la enfermedad. Unos días después, el 13 de abril se declaró el primer caso de cólera en la ciudad de Valencia, en la plaza de Pellicers, que fallecería más tarde. Algunos pidieron que se silenciara el tema. Las medidas que se tomaron no fueron contundentes y la enfermedad avanzó. La población colaboró poco; seguían vertiendo las aguas residuales a las acequias cuyas aguas regaban las frutas y verduras que se consumían.

Ferrán fue llamado de nuevo a Valencia ante el agravamiento de la epidemia. Instaló su laboratorio en la calle Pascual y Genís, en la casa del catedrático de ginecología Manuel Candela, que se convirtió en centro de vacunación. Paralelamente empezaron las críticas a su vacuna. Ferranistas y antiferranistas mantenían largas discusiones sobre las bondades del tratamiento o sobre el hecho de que éste pudiera aumentar la receptividad a la enfermedad.

Cajal señala en sus *Recuerdos* que en esos días se vio seducido por la bacteriología y realizó cultivos, tiñó microbios, fue en busca del vibrión a los hospitales de coléricos, etc. Ya mantenía relación con Ferrán y estaba al tanto de su labor científica. Incluso menciona que éste le había remitido algunos microbios con los que realizar experimentos. En enero de 1885 en *La Crónica Médica*, Cajal publicó un artículo en el que proponía una modificación del método microbiológico de tinción de Ferrán que ofrecía mejores resultados. Siguió trabajando en el tema y en julio de ese año impartía una conferencia en Zaragoza en la que se declaraba poco favorable al procedimiento de Ferrán, pero sólo en el terreno de la investigación científica. En septiembre redactó "*Estudios sobre el microbio vírgula del cólera y las inoculaciones profilácticas*", en el que comprobaba los descubrimientos de Koch sobre la etiología bacteriana de la enfermedad, así como contribuciones posteriores, y en el que criticaba los fundamentos teóricos y el valor de la vacuna de Ferrán, especialmente lo que se refería a la morfología del vibrión. A final de año, en diciembre, también en *La Crónica Médica*, publicó un último trabajo en el que criticaba las ideas de Ferrán sobre las formaciones bacterianas que éste creía que formaban el ciclo vital del germen, así como las aportaciones de otros científicos, demostrando que, en realidad, se

trataba de lo que denominó “formas involutivas y monstruosas”. En éste aparece un grabado de micrografía en el que Cajal señala que se ha realizado la observación con un objetivo 1/18 y ocular 5 de Zeiss.

A pesar de estas discrepancias Cajal continuó su relación con Ferrán, a quien por las mismas fechas le escribió comunicándole su desilusión con los temas microbiológicos y anunciándole que iba a continuar su obra por otros derroteros. Con el tiempo su amistad fue enfriándose. Coincidió después en Barcelona, pero sus trayectorias se distanciaron completamente. Cajal iba construyendo una obra sólida y original, mientras Ferrán sucumbía a abusos y ligerezas que le llevaron a su destitución del Laboratorio Microbiológico Municipal de Barcelona el mismo año que Cajal recibía el Nobel (1906). A Ferrán hay que reconocerle, sin embargo, una serie de aportaciones en el terreno de la microbiología; su vacuna anticolérica fue la primera aplicación al hombre de la vacunoterapia moderna.

## 7. EN VALENCIA CAJAL SE INTERESÓ TAMBIÉN POR LA PSICOTERAPIA HIPNÓTICA

La psicoterapia hipnótica y sugestiva atrajo la atención de Cajal durante su estancia en Valencia. En 1883 saltaron a la actualidad médica las disputas que mantuvo la escuela de Charcot en la Salpêtrière, de París, con el grupo de la Universidad de Nancy que encabezaba Bernheim. No es de extrañar que la polémica llegara también al inquieto círculo de médicos valencianos. Cajal fundó con algunos amigos un “Comité de investigaciones psicológicas” y recogió en su domicilio varios casos de hipnosis y sugestión en personas sanas y enfermas; uno de ellos era el de su mujer. Sobre el tema publicó un único trabajo: “*Dolores del parto considerablemente atenuados por la sugestión hipnótica*” (1889) en el que expuso las experiencias con su esposa durante el nacimiento de su sexto hijo.

## 8. LA LABOR HISTOLÓGICA DE CAJAL EN VALENCIA

A pesar de las incursiones en los terrenos mencionados, Cajal se dedicó en Valencia a la histología. En 1884 comenzó una revisión sistemática de la citología y la anatomía microscópica en los distintos territorios orgánicos con vistas a la publicación de su *Manual*, que le llevaría varios años. Por una carta que le escribió el 1 de enero de 1885 al jesuita Antonio Vicent, que se encontraba en Lovaina con Carnoy, uno de los principales defensores de la teoría reticularista del protoplasma, Cajal se lamentaba de las limitaciones técnicas con las que tenía que trabajar. “*¡Quién tuviera esos magníficos objetivos a que Fleming, Strassburger y Carnoy deben sus descubrimientos!*”

¡Quién pudiera poseer un Seibert 1/16 o un Zeiss 1/18... Yo tengo que resignarme con un objetivo 8 de inmersión Verick y éste gracias a que es de mi propiedad, que por la Facultad no tendría más que un 5 o un 6 Nachet!". Ese mismo año, sin embargo, la Diputación de Zaragoza le compró un Zeiss con motivo de su informe sobre el cólera al que nos hemos referido. Con este regalo Cajal se puso al mismo nivel técnico que los científicos extranjeros y pudo corregir errores iniciales.

El *Manual* comenzó a aparecer en fascículos en 1884 y se prolongó hasta 1888. A lo largo de los mismos se van reflejando los cambios que Cajal experimentó durante esos años. Mientras en el primero se percibe la influencia de Ranvier, la de los autores alemanes va creciendo en importancia especialmente en los capítulos sobre citología. En los dos últimos, dedicados al sistema nervioso, ya es patente su capacidad y excelente preparación y expone importantes hallazgos de verdadero investigador original.

La redacción del *Manual* le permitió publicar siete notas de laboratorio que aparecieron en revistas médicas valencianas entre 1882 y 1887 (como hemos visto, en el *Boletín del Instituto Médico Valenciano* y en *La Crónica Médica*) y tratan sobre detalles del tejido epitelial, cartilaginoso, óseo y muscular. Tres de ellas fueron traducidas al francés, las relativas a las células epiteliales de algunas mucosas y a las fibras musculares de las patas y alas de los insectos; fueron los primeros trabajos que publicó en el extranjero.

## 9. SU ESTANCIA EN MADRID EN 1887

En 1887 Cajal tuvo que ausentarse de Valencia para formar parte de un tribunal de oposiciones en Madrid. Aprovechó para visitar los principales laboratorios micrográficos: el de Aureliano Maestre de San Juan y su discípulo Leopoldo López García, en la Facultad de Medicina; el laboratorio del Instituto Biológico; el laboratorio de Ignacio Bolívar en el Museo de Historia Natural y el laboratorio de Luís Simarro de la calle Arco de Santa María. En éste último Simarro, recién llegado de París después de estudiar con Mathias Duval, Ranvier, Charcot y Magnan, le mostró sus trabajos sobre neurohistología. El propio Cajal afirmó que Simarro le hizo el inolvidable favor de mostrarle las primeras buenas preparaciones con el procedimiento del cromato de plata y de haber llamado su atención sobre la excepcional importancia del libro del "sabio italiano" (*Sulla fina Anatomia degli organici centrali del sistema nervoso*, de Camillo Golgi).

La biografía de Luís Simarro (1851-1921) es muy interesante. Valenciano de origen, tuvo que acabar sus estudio de medicina en Madrid por

---

los problemas que tuvo con el arriba mencionado Enrique Ferrer Viñerta debido a sus inclinaciones políticas. Cuando contactó con Cajal en 1887, éste ejercía como neurólogo y psiquiatra, compaginando su actividad con la que desarrollaba en su laboratorio particular de neurohistología, que quedó inmortalizada en un lienzo de Sorolla. Ambos se volvieron a encontrar en 1890 cuando compitieron por la cátedra de Histología e Histoquímica Normales y Anatomía Patológica, de Madrid, que había quedado vacante por el fallecimiento de Maestre de San Juan. Por unanimidad de todos los miembros del tribunal la obtuvo Cajal, aunque este señaló en sus *Recuerdos* que *“mi triunfo no fue fácil, pues competía con rivales de mucho mérito, singularmente uno de ellos, a cuyos talentos y cultura siempre rendí ingenua admiración y cordial estima”*. La oposición, sin embargo, –como casi siempre ocurre– les distanció. En 1903 se volvieron a encontrar en el Congreso Médico Internacional que se organizó en Madrid en homenaje a Cajal por concesión en 1900 del Premio Moscú. Simarro, que ya había obtenido la cátedra de psicología experimental de Madrid, presentó unas preparaciones histológicas hechas con un nuevo método de tinción con sales fotográficas de plata, que fueron la base para que Cajal desarrollara ese mismo año su método del nitrato de plata reducido, hallazgo que publicó primero en francés y un año más tarde en alemán, que mostraba las texturas de las neurofibrillas neuronales, demostrando el carácter de independencia de las neuronas, como células diferenciadas, con lo que falsaba así las teorías reticularistas, entre cuyos partidarios se encontraba Golgi.

Cajal no llegó a mantener una amistad profunda con Simarro, posiblemente por sus implicaciones políticas y su pertenencia a la masonería. Aunque nunca desarrolló puesto oficial alguno en la Universidad como histólogo, sí participó como miembro de los tribunales que juzgarían las primeras cátedras de histología fuera de la capital, como la de Santiago, la de Valladolid, la de Sevilla, y también la de Valencia. En ellas participaron, asimismo, Cajal y el omnipresente Calleja.

Volvamos a 1887. A su regreso a Valencia Cajal decidió utilizar el método de forma masiva: *“Decidí emplear en gran escala el método de Golgi y estudiarlo con toda paciencia de que soy capaz. Innumerables probaturas, hechas por Bartual y por mí, en muchos centros nerviosos y especies animales, nos convencieron de que el nuevo recurso analítico tenía ante sí brillante porvenir”*. Aquel mismo año, en diciembre, Cajal se trasladaba a la cátedra de Barcelona, abriendo una nueva etapa científica. En Valencia quedaba su discípulo Juan Bartual Moret.

## 10. A MODO DE CONCLUSIÓN

Para concluir me interesa reseñar la extraordinaria capacidad de Cajal para el trabajo científico, como diría Laín. Comenzaba siempre con la extrañeza y la interrogación ante determinados hechos. Aparecían más tarde las ideas *a priori* o las hipótesis, precedidas, como decía Cajal, por una atenta lectura de lo que sobre la materia en cuestión se sabe y voluntad de revivir los hallazgos de quienes edificaron ese saber; una disposición constante de la mente para descubrir errores y limitaciones en los hallazgos ajenos; contemplar con “emoción y simpatía” las cosas que se observan; cuidado de dar al propio espíritu cierta formación filosófica; cultivo de la capacidad para cambiar de opinión en cuanto los hechos o la realidad lo exijan; extender el propio campo de trabajo hacia otras áreas análogas a él o de él homólogas. Cajal tenía claro que no había cuestiones agotadas sino hombres agotados en las cuestiones.

Tras las hipótesis, la interrogación a la realidad. Así consiguió Cajal centenares de hechos y de ideas con las que incrementó el conocimiento morfológico y funcional del sistema nervioso. Pero ahí no terminaba la tarea de Cajal. A través de la atenta lectura de sus obras podemos comprobar que también trató de dar sentido, o proporcionar explicaciones más generales, si se prefiere, a los hechos por él descubiertos. Invitamos a consultar su discurso de ingreso en la real Academia de Ciencias (1895), que más tarde se transformaría en *Reglas y consejos para la investigación científica*; su discurso en el homenaje que le rindió la Universidad de Madrid, cuando se le otorgó el Premio de Moscú (1900); la conferencia con que contribuyó a la celebración del tercer centenario del *Quijote* (1905); y la redacción de *El mundo visto a los ochenta años* (1932).

De su estancia en Valencia resumir que, en el ambiente científico favorable que encontró en nuestra ciudad, ya tenía claro el camino que iba a seguir, su poca preocupación por la anatomía descriptiva y su breve incursión en el entonces naciente mundo de la microbiología.

## INICIO DE LOS ESTUDIOS NEUROHISTOLÓGICOS DE RAMÓN Y CAJAL: SU ESTANCIA EN BARCELONA

Mercedes Durfort Coll

Dpto. de Biología Celular. Facultad de Biología  
Universidad de Barcelona.

### 1. INTRODUCCIÓN

### 2. LA CÁTEDRA DE HISTOLOGÍA E HISTOQUÍMICA NORMALES Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

### 3. PUBLICACIONES Y PARTICIPACIÓN EN EVENTOS

### 4. LA IMPORTANCIA DE SU TRABAJO

*Cajal es el mejor científico que ha tenido España. El notorio reconocimiento universal de su valor científico, la amplitud y naturaleza de su obra, su personalidad humana e incluso su larga vida contribuyeron a hacer de él una figura señera del patrimonio nacional.*

Alberto Sols, junio de 1980.<sup>1</sup>

### 1. INTRODUCCIÓN

Se ha escrito y se ha hablado tanto de *Don Santiago Ramón y Cajal*, el único Premio Nobel de Medicina de España (1906) que difícilmente se puede aportar algo nuevo sobre su personalidad y sobre su labor científica. Es por ello que en esta nota únicamente se pretende recordar algunos de los acontecimientos que vivió el ilustre científico durante su permanencia en la Universidad de Barcelona, de 1888 al 1892, y la repercusión que tuvo el trabajo que realizó en la ciudad condal en el campo de la neurobiología. Cabe recordar que según el propio Don Santiago, 1888, fue su *año cumbre*. Año en que se gestó la teoría neuronal, cuyo “nacimiento” se sitúa en el número 7 de la calle del Notariado (calle situada muy cerca de la primitiva Facultad de Medicina), como se comentará más adelante.

<sup>1</sup> Prólogo de “*Recuerdos de mi vida: Historia de mi labor científica*” de Santiago Ramón y Cajal.

Nos hemos basado en los datos que aparecen en algunas de las muchas biografías que tenemos sobre el eminente histólogo aragonés, destacando las de Lain Entralgo, Albarracín, López Piñero (1985), Diego Ferrer (1989), entre otras y sobre la propia autobiografía: *Historia de mi labor científica* (1981) así como en su magnífico e inigualable discurso de ingreso a la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (1898): *Reglas y Consejos sobre Investigación Científica*, es decir, *Los tónicos de la Voluntad*. También son interesantes los datos aportados en los artículos de Afzelius (1980) y Fernández Galiano (1985).

## 2. LA CÁTEDRA DE HISTOLOGÍA E HISTOQUÍMICA NORMALES Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Cuando la asignatura de Histología Normal y Patológica que se impartía como curso de doctorado en la Facultad de Medicina de Madrid fue incorporada en el Plan de Estudios, aprobado por *Montero de los Ríos* (1886), se crearon al año siguiente las cátedras correspondientes en las universidades de Madrid, Zaragoza y Barcelona. La cátedra de Madrid fue ocupada por *Maestre de San Juan*, histólogo que influyó mucho sobre el joven *Ramón y Cajal*.

Siendo Ramón y Cajal desde 1883 catedrático de Anatomía de la Universidad de Valencia, se planteó el concurrir a la cátedra de nueva creación y tras sopesar los pros y los contras entre Zaragoza y Barcelona finalmente optó por concursar a la plaza de Barcelona, creyendo que encontraría unas condiciones más óptimas para desarrollar su investigación y más facilidades para poder publicar sus trabajos. En su autobiografía escribe al referirse a Barcelona:

*“Dada la proverbial cortesía catalana, huelga decir que en mis compañeros de facultad hallé sentimientos de consideración y respeto, pasa el catalán por ser un tanto brusco y excesivamente reservado con los forasteros; pero le adornan dos cualidades preciosas: siente y practica fervorosamente la doble virtud del trabajo y de la economía; y acaso por esto mismo evita rencillas y comenerías, y respeta religiosamente el tiempo de los demás”.*

El 2 de noviembre de 1887 salió su nombramiento como catedrático de Histología y Histoquímica normales y Anatomía patológica de la Universidad de Barcelona, y el 12 de diciembre tomó posesión de la cátedra que ocuparía hasta 1892, año que se incorporaría a la cátedra de la misma denominación en la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid y que también ganó por oposiciones. Los documentos constan en los Archivos de la Universidad de Barcelona.



Es interesante hacer un inciso para recordar que en Europa, en aquel tiempo, los estudios citológicos eran numerosos y de elevada calidad, de hecho podríamos considerar que se trata de “*la edad de oro de la citología fotónica*”. Recuerdo este hecho para destacar, aunque no sería necesario dado el reconocimiento mundial que goza nuestro histólogo, el valor científico de Ramón y Cajal.

Una gran concentración de citólogos se hallan en Alemania: O. Deiters, J. Gerlach, J. Henle O. Hertwig, R.A. Kölliker, W. Krause, J.R. Remak, Th. Schwann, M. Schleiden, M. Schultze, W. Waldeye y R. Virchow, entre otros. En Bélgica sobresalen: Van Beneden, von Bandeke y J.B. Carnoy, en Italia destacan: G. Bizzorezo y C. Golgi; en Francia: Ch. Robin, G. Retzius y L. Ranvier; en Inglaterra: W. His y A.H. Forel, entre otros. Merece tener presente esta pléyade de citólogos e histólogos que son científicos de referencia para comprender, todavía más, el valor científico de Santiago Ramón y Cajal.

En España algunos histólogos incorporaron las técnicas creadas por los citólogos europeos y entre otros cabe destacar la figura de Maestre de San Juan, predecesor de Ramón y Cajal en la cátedra de Histología de la Facultad de Medicina de Madrid, así como Simarro que dio a conocer las técnicas de impregnación argéntica de Golgi al ilustre histólogo aragonés, cuando éste cursaba el doctorado en Madrid, quedando prendado de la belleza que le ofrecía la contemplación al microscopio de la textura del tejido nervioso.

Algunos profesores de diversas facultades de medicina aplicaron técnicas de impregnación argéntica con resultados aleatorios, como: Rubió y Galí, Rafael Ariza, José Eugenio de Olavia, Eduardo García Sola, Leopoldo López García, Varela de la Iglesia, entre otros. Algunos de estos profesores lo fueron por escaso periodo de tiempo, los otros fueron de plantilla, pero ninguno de ellos dejó su huella.

Cabe recordar que Don Santiago ensayó y modificó las técnicas de impregnación argéntica de Camilo Golgi y consiguió resultados muy positivos, superando a los obtenidos por el propio Golgi. Los trabajos de Golgi y de Ramón y Cajal fueron reconocidos oficialmente con el Premio Nobel de Medicina de 1906, por su contribución al estudio de los centros nerviosos.

Los resultados obtenidos por Santiago Ramón y Cajal fueron la admiración de Kölliker cuando tuvo ocasión de contemplarlos en el Congreso de Anatomía de Berlín (1889) y los aplicó sobre sus materiales de estudio y, al constatar la bondad de los mismos, los divulgó a sus colegas traduciendo los trabajos de Cajal al alemán.

Cuando Ramón y Cajal se incorporó en la Facultad de Medicina de Barcelona se lo encontró todo por hacer, si bien en el claustro de profesores había algunos profesores de diversas disciplinas que tenían debilidad por la histología y habían realizado algunos trabajos. Entre otros cabe recordar Ramón Coll y Pujol, titular de Fisiología y un gran apasionado de los trabajos histológicos y microbiológicos y que había creado un cierto ambiente para este tipo de estudios. También debemos mencionar a Carlos Siloniz Ortiz que a partir de 1850 había hecho diversos trabajos de histología que le permitieron editar un *Tratado de Histología* (1870), sin embargo cuando llegó Don Santiago estaba a punto de jubilarse y tuvieron poco trato.

José Antonio Barraquer Roviralta, Jefe del Servicio de Oftalmología había alcanzado una buena preparación histopatológica tras su paso por París, en los laboratorios de Robin y Ranvier y, antes de la llegada de Ramón y Cajal, ya había publicado algunos trabajos de tipo histológico, algunos de los cuales eran en colaboración con otro célebre oftalmólogo de la época, el doctor Luís Carreras.

Luís Barraquer y Roviralta, en 1882 había creado el primer Servicio de Neurología de España y era coautor, junto con el carismático Dr. B. Robert, de la traducción al castellano de la *Patología Celular* de *Wirchow*, obra que Cajal había estudiado en profundidad en Valencia y que, junto con las preparaciones que le había mostrado Simarro, le despertaron su interés por los trabajos histológicos.

Ramón y Cajal mantuvo una buena amistad con los hermanos Barraquer y con sus compañeros de claustro. Es interesante subrayar que cuando Ramón y Cajal se incorporó a la Universidad de Barcelona, la Facultad de Medicina estaba viviendo una época de gran reforma conceptual y cada vez más se iban imponiendo más los trabajos de laboratorio o experimentalistas, aunque con cierta dificultad debido al inmovilismo de muchos médicos.

Entre otros destacados profesores del claustro que compartieron sus experiencias con Don Santiago debo recordar a Jaime Pi Suñer, catedrático de Patología general, Ignacio Valentí Pérez, de Cirugía y Rafael Rodríguez Méndez de Higiene, los cuales a pesar de ser políticamente muy tradicionalistas, eran partidarios declarados de los trabajos de laboratorio. También destaca Bartolomé Robert Yarzabal, catedrático de Patología Médica, que durante un corto periodo de tiempo fue alcalde carismático de Barcelona.

Bonet, que con el tiempo sería rector de la Universidad de Barcelona, Juan Giné i Partagàs, profesor muy inquieto y promotor en 1866 de la crea-

ción del Instituto Médico de Barcelona y fundador de la revista de tipo experimentalista: *La Independencia Médica* (1869).

Los doctores Cardenal, Esquerdo y Robert son, en 1878, los miembros fundadores de la Academia y Laboratori de Ciències Mèdiques de Catalunya. Ramón y Cajal frecuenta asiduamente la Academia y es en 1892 que, en una sesión científica, expone su teoría sobre la textura del sistema nervioso (la teoría neuronal).

Ramón y Cajal mantuvo buenas relaciones con sus compañeros de claustro, así como con profesores de otras facultades. Entre otros, cabe destacar la buena relación que mantuvo con Odón de Buen, profesor de Zoología de la Facultad de Ciencias, cuyas ideas sobre el darwinismo le crearon numerosos problemas, hasta el punto que fue expulsado de la Universidad de Barcelona y pasó a ocupar la cátedra de Madrid donde volvería a encontrarse con Don Santiago.

Las relaciones con sus colegas no se limitaban al ámbito académico, proseguían en las tertulias que frecuentaban, primero en el café Pelayo y posteriormente en la Pajarera de la Plaza Cataluña y en el Ateneo Barcelonés. A modo de curiosidad debo indicar que en el Museo de Cera de Barcelona nos encontramos con la figura de don Santiago y otros contertulios ilustres. Hay numerosas anécdotas de las reuniones y charlas mantenidas con la intelectualidad de la época que podemos encontrar en la autobiografía del eminente histólogo (*Historia de mi labor científica*).

Aparte del ambiente cultural, evidentemente favorable a la manera de pensar y hacer de don Santiago, ¿cuáles eran los medios que disponía el neurohistólogo para llevar a cabo su labor investigadora?

Cuando se incorporó a la Facultad de Medicina de Barcelona no había laboratorio de Histología ni nada que se le pareciese. Tras insistir le cedieron un habitáculo en las golfas de la Facultad, por aquel entonces ubicada donde actualmente está la sede de la Real Academia de Medicina de Cataluña. Se dotó de dos buenos microscopios, un Leitz y un Reichert, así como de dos Nachet que junto con el microscopio Zeiss que le había obsequiado la Diputación de Zaragoza como pago del trabajo desarrollado a raíz de la epidemia del cólera, y que le acompañó primero a Valencia y después a Barcelona y a Madrid. También dispuso de un Verick que adquirió en 1877 por el importe de 600 pesetas. Disponía también de micrótomos de congelación y uno de deslizamiento. Esta era la infraestructura que tenía el genio de las técnicas de impregnación con sales de metales pesados.

---

## Ramón y Cajal y la ciencia española

En los autorretratos que encontramos en algunas biografías del insigne neurobiólogo no únicamente podemos ver la evolución fisonómica de Cajal debido al paso del tiempo, podemos también apreciar parte de su equipamiento científico, dándoles a las fotografías un valor añadido de gran interés para los interesados en la historia de la ciencia y de la instrumentación científica. Entre otros elementos quiero destacar la maleta de madera, adaptada para guardar preparaciones y que utilizaba al asistir a congresos. Parece ser que no le faltaron reactivos, muchos de ellos de fabricación alemana y procedentes de las principales casas comerciales de la época.

Santiago Ramón y Cajal a pesar de las deficiencias que pudiera tener para trabajar, guardó un buen recuerdo de su estancia en Barcelona, tal como señaló en la respuesta que mandó al claustro de profesores de la Facultad de Medicina de Barcelona que en 1922, con motivo de su jubilación, le habían enviado una nota de felicitación. Decía así:

*“No olvidaré jamás que allí, en el pequeño laboratorio micrográfico dispuesto en obsequio mío, en el viejo Hospital de la Santa Cruz, efectuáronse los primeros descubrimientos.”*

### 3. PUBLICACIONES Y PARTICIPACIÓN EN EVENTOS

Fue durante su estancia en Barcelona que decidió fundar una revista para dar salida a los resultados que obtenía tras la aplicación de las técnicas tan depuradas que aplicaba, principalmente sobre los centros nerviosos: *Trabajos del Laboratorio de Histología de la Facultad Medicina de Barcelona* (revista trimestral micrográfica) que posteriormente, en 1901, se convertiría en *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas* y finalmente, en 1940, *Trabajos del Instituto Cajal*.

Publicó frecuentemente en la *Gaceta Médica Catalana* (anteriormente *Gaceta Médica de Catalunya*) y en la *Revista de Ciencias Médicas de Barcelona*. En 1889 vio la luz la primera edición de su *Manual de Anatomía Patológica General* y en 1891, impreso en la Casa Provincial de la Caridad de Barcelona, publica *Pequeñas contribuciones al conocimiento del sistema nervioso*, una síntesis de todos los hallazgos logrados hasta el momento.

Relación de trabajos publicados por Santiago Ramón y Cajal durante su estancia en Barcelona de 1888 a 1892 y referenciados por él mismo en su autobiografía (*Historia de mi labor científica*, 1923). Su lectura nos ilustra sobre los temas que trató.

---

1888

*“Observations sur la texture des fibres musculaires des pattes et des ailes des insectes”*. Internationale Monatsschrift f. Anat. u. Physiol. Bd. V. Heft 6 u 7. Con cuatro planchas litografiadas que contienen setenta y siete figuras originales.

*“Estructura de los centros nerviosos de las aves”*. Revista trimestral de Histología normal y patológica (primer número de la revista costeada por el autor y creada especialmente para publicar los trabajos realizados en el laboratorio de Histología de la Universidad de Barcelona).

*“Morfología y conexiones de los elementos de la retina de las aves”*. Revista trimestral de Histología normal y patológica, nº 1. Mayo. Con dos láminas litográficas ejecutadas por el autor.

*“Terminaciones nerviosas de los husos musculares de la rana”*. Revista trimestral de Histología normal y patológica, nº 1. Mayo.

*“Textura de la fibra muscular del corazón”*. Revista trimestral de Histología normal y patológica, nº 1. Mayo. Con una lámina litográfica original del autor.

*“Sobre las fibras nerviosas de la capa molecular del cerebelo”*. Revista trimestral de Histología normal y patológica, nº 1. Agosto. Con una lámina litográfica original del autor.

*“Estructura de la retina de las aves”* (continuación del trabajo publicado en el número 1 del mes de mayo de la Revista trimestral de Histología normal y patológica. Agosto. Con una lámina litográfica original del autor.

*“Nota sobre la estructura de los tubos nerviosos del órgano cerebral eléctrico del pez torpedo”*. Revista trimestral de Histología normal y patológica. Agosto.

*“Estructura del cerebelo”*. Gaceta Médica Catalana, 15 de agosto.

1889

*“Coloración por el método de Golgi de los centros nerviosos de los embriones de pollo”*. Gaceta Médica Catalana, 1 de Enero.



1888

*"Observations sur la texture des fibres musculaires des pattes et des ailes des insectes"*. Internationale Monatsschrift f. Anat. u. Physiol. Bd. V. Heft 6 u 7. Con cuatro planchas litografiadas que contienen setenta y siete figuras originales.

*"Estructura de los centros nerviosos de las aves"*. Revista trimestral de Histología normal y patológica (primer número de la revista costeada por el autor y creada especialmente para publicar los trabajos realizados en el laboratorio de Histología de la Universidad de Barcelona).

*"Morfología y conexiones de los elementos de la retina de las aves"*. Revista trimestral de Histología normal y patológica, nº 1. Mayo. Con dos láminas litográficas ejecutadas por el autor.

*"Terminaciones nerviosas de los husos musculares de la rana"*. Revista trimestral de Histología normal y patológica, nº 1. Mayo.

*"Terminaciones nerviosas de los husos musculares de la rana"*. Revista trimestral de Histología normal y patológica, nº 1. Mayo. Con una lámina litográfica.

*"Terminaciones nerviosas de la capa molecular del cerebelo"*. Revista trimestral de Histología normal y patológica, nº 1. Agosto. Con una lámina litográfica original del autor.

*"Estructura de la retina de las aves"* (continuación del trabajo publicado en el número 1 del mes de mayo de la Revista trimestral de Histología normal y patológica. Agosto. Con una lámina litográfica original del autor.

*"Nota sobre la estructura de los tubos nerviosos del órgano cerebral eléctrico del pez torpedo"*. Revista trimestral de Histología normal y patológica. Agosto.

*"Estructura del cerebelo"*. Gaceta Médica Catalana, 15 de agosto.

1889

*"Coloración por el método de Golgi de los centros nerviosos de los embriones de pollo"*. Gaceta Médica Catalana, 1 de Enero.

*"Nota preventiva sobre la estructura de la médula embrionaria"*. Gaceta Médica Catalana, 15 de Marzo.

*"Nota preventiva sobre la estructura de la médula embrionaria"*. Gaceta Médica Catalana, 31 de Marzo.

*"Dolores del parto considerablemente atenuados por la sugestión hipnótica"*. Gaceta Médica Catalana, 31 de Agosto.

*"Estructura del lóbulo óptico de las aves y origen de los nervios ópticos"*. Revista trimestral de Histología normal y patológica, Marzo. (nº 3 y 4). Con dos litografías originales del autor.

*"Contribución al estudio de la estructura de la médula espinal"*. Revista trimestral de Histología normal y patológica, Marzo.

*"Sobre las fibras nerviosas de la capa granulosa del cerebelo"*. Revista trimestral de Histología normal y patológica, Marzo. Con dos láminas litográficas.

*"Conservación de las preparaciones de microbios por desecación"*. Revista trimestral de Histología normal y patológica, Marzo.

*"Sur l'origine et la direction des prolongations nerveuses de la couche moléculaire du cervelet"*. Intern. Monatsschrft.f.Anat. u Phys. Bd.VI, Heft. 4 u 5. Con tres láminas litografiadas.

*"Sur la morphologie et les conexions des éléments de la rétine des oiseaux"*. Anatomischer Anzeiger, nº 4. Con cuatro figuras originales.

*"Nuevas aplicaciones del método de coloración de Golgi"*. Gaceta Médica Catalana. Con cuatro grabados originales.

*"Conexión general de los elementos nerviosos"*. La Medicina Práctica. Madrid. 2 de Octubre.

## 1890

*"Sur l'origine et les ramifications des fibres nerveuses de la moelle embryonnaire"*. Anatomischer Anzeiger, nº 3. Con ocho figuras.

*"Sobre ciertos elementos bipolares del cerebelo y algunos detalles más sobre el crecimiento y evolución de las fibras cerebelosas"*. Gaceta Sanitaria de Barcelona. Febrero. Con seis grabados.

---



“*Sur les fibres nerveuses de la couche granuleuse du cervelet et sur l'évolution des éléments cérébelleux*”. Internationale Monatschrift für Anat. u Physiol. Bd.VII, H. I. Con dos litografías. Existe la traducción en francés con algunas adiciones.

“*Nuevas observaciones sobre la estructura de la médula espinal de los mamíferos*”. Gaceta Sanitaria de Barcelona. Abril. Con siete grabados.

“*Sobre la terminación de los nervios y tráqueas en los músculos de las alas de los insectos*”. Gaceta Sanitaria de Barcelona. Abril. Con dos grabados.

“*Sobre las células gigantes de la lepra y sus relaciones con las colonias del bacilo leproso*”. Gaceta Sanitaria de Barcelona. Julio. nº 11. Con tres grabados.

“*Sobre la aparición de las expansiones celulares en la médula embriónica*”. Gaceta Sanitaria de Barcelona. Agosto.

“*Sobre las terminaciones nerviosas del corazón en los batracios y reptiles*”. Gaceta Sanitaria de Barcelona. Agosto.

“*Sobre las finas redes terminales de las tráqueas en los músculos de las patas y las alas de los insectos*”. Gaceta Sanitaria de Barcelona. Octubre. Con cuatro figuras originales.

“*Sobre un proceder de coloración de las células y fibras nerviosas por el azul de Turnbull*”. Gaceta Sanitaria de Barcelona. Octubre.

“*Reponse a M.Golgi à propos des fibrilles collatérales de la moelle épinière et la structure générale de la substance grise*”. Anatomischer Anzeiger, nº 21 y 22.

“*A quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière du poulet*”. Anatomischer Anzeiger, nº 21 y 22.

“*Sobre la existencia de células nerviosas especiales en la primera capa de las circunvoluciones cerebrales*”. Gaceta Médica Catalana. Diciembre.

“*A propos de certains éléments bipolaires du cervelet avec quelques détails nouveaux sur l'évolution des fibres cérébelleuses*”. Journal International d'Anatomie et de Physiologie. Bd.VII.,H.II. Con seis figuras.

*"Origen y terminación de las fibras nerviosas olfatorias"*. Con seis grabados.

*"Textura de las circunvoluciones cerebrales de los mamíferos inferiores"*. Con dos grabados.

*"Sobre la existencia de terminaciones nerviosas pericelulares en los nervios raquídeos"*. Pequeñas comunicaciones anatómicas. Con dos grabados.

*"Sobre la existencia de colaterales y bifurcaciones en las fibras de la substancia blanca de la corteza del cerebro"*. Diciembre.

*"Coloration par la méthode de Golgi des terminations des trachées et des nerfs dans les muscles des ailes des insectes"*. Zeitschrift f. wissenschaftliche Microscopie. Bd.VII. Con una lámina litográfica y tres grabados originales.

## 1891

*"Sobre la existencia de bifurcaciones y colaterales en los nervios sensitivos craneales y substancia blanca del cerebro"*. Gaceta Sanitaria de Barcelona. Abril

*"Terminaciones nerviosas en el corazón de los mamíferos"*. Gaceta Sanitaria de Barcelona. Abril.

*"Significación fisiológica de las expansiones protoplasmáticas y nerviosas de las células de la substancia gris"*. Memoria leída en el Congreso Médico de Valencia.

*"Sur la fine structure du lobe optique des oiseaux et sur l'origine réelle des nerfs optiques"*. Journ.internt.d'anatomie et de Physiol, Tomo VIII, fasc.9. Con dos láminas litografiadas.

*"Pequeñas contribuciones al conocimiento del sistema nervioso"* (Varias investigaciones sobre el gran simpático, retina, médula espinal y corteza cerebral). Agosto. Con doce grabados. Primera parte: Estructura y conexiones de los ganglios simpáticos. Segunda parte: Estructura fundamental de la corteza cerebral de los batracios, reptiles y aves. Tercera parte: Estructura de la retina de los reptiles y batracios. Cuarta parte: Estructura de la médula espinal de los reptiles. Quinta parte: La sustancia gelatinosa de Rolando.

“Notas preventivas sobre la retina y gran simpático de los mamíferos”. Gaceta Sanitaria de Barcelona. Diciembre. Con siete grabados originales.

“Terminación de los nervios y tubos glandulares del páncreas de los vertebrados”. En colaboración con CL. SALA. Gaceta Sanitaria de Barcelona. Diciembre. Con cinco grabados originales.

“Sur la structure de l'écorce cérébrale de quelques mammifères. La Cellule.” Tomo VII, 1 fascículo.

## 1892

“Nota sobre el plexo de Auerbach de la rana”. Gaceta Sanitaria de Barcelona. Febrero. Con dos grabados originales.

“Observaciones anatómicas sobre la corteza cerebral y asta de Ammon”. Actas de la Sociedad Española de Historia Natural. Segunda serie, Tomo I. Diciembre.

“La retina de los teleósteos y algunas observaciones sobre la de los vertebrados superiores”. Trabajo leído ante la Sociedad Española de Historia natural del 1 de junio.

“La rétine des vertèbres”. La Cellule. Tomo IX, primer fascículo. Con siete láminas litografiadas que comprenden más de sesenta figuras.

## 1893

“Estructura del asta de Ammon y fascia dentada”. Annales de la Sociedad Española de Historia Natural. Tomo XXII. Con veintidós grabados.

“Estructura de la corteza occipital de los pequeños mamíferos”. Anales de la Sociedad de Historia Natural. Tomo XXII. Con cuatro grabados originales.

“Adenoma primitivo del hígado”. Revista de Ciencias Médicas de Barcelona, Vol.10. Con dos figuras originales.

“Beitrag zur feineren Anatomie des grossen Hirns” traducción alemana dirigida por Kölliker de la memoria, ya citada, del asta de Ammon y fascia dentata.

“*Los ganglios y plexos nerviosos del intestino de mamíferos y pequeñas adiciones a nuestros trabajos sobre la médula y gran simpático en general*”. Madrid. Noviembre. Con 13 grabados.

“*Sur les ganglions nerveux de l'intestin*”, resumen y traducción del trabajo anteriormente citado, redactado por Azoulay y leído en la Sociedad de Biología de París (sesión del 30 de diciembre).

“*Pequeñas adiciones a nuestros trabajos sobre la médula y gran simpático general*”. Noviembre.

## 1894

“*La fine structure des centres nerveux*”. The Croonian lecture. Conferencia pronunciada ante la Real Sociedad de Londres el 8 de marzo de 1894 y publicada en *Proceedings of the Royal Society*. Vol.55.

“*Notas preventivas sobre la estructura del encéfalo de los teleósteos*”. *Anales de la Sociedad Española de Historia Natural*. Tomo 23.

“*Algunas contribuciones al conocimiento de los ganglios del encéfalo*”. *Anales de la Sociedad Española de Historia Natural*. Con doce grabados originales.

“*Le pont de Varole*”. *Bibliographie anatomique* nº 6. Resumen en francés del primer artículo de la monografía nº 87.

“*Estructura del ganglio de la habénula de los mamíferos*”. Trabajo leído en la Sociedad Española de Historia Natural. Sesión del 4 de Julio. Publicado en los *Anales de la Sociedad Española de Historia Natural*. Tomo 2. Con cuatro grabados originales.

“*Consideraciones generales sobre la morfología de la célula nerviosa*”. Texto de la conferencia enviada al Congreso Médico Internacional de Roma de 1894. Publicado en *La Veterinaria Española*, nº 5 y 20.

## 1895

“*Ganglions cérévélleux*”. *Bibliographie anatomique*, nº1. Resumen en francés de la memoria nº 87.

“*Corps striés*”. *Bibliographie anatomique*, nº2. Con dos grabados originales.

---

*“Algunas conjeturas sobre el mecanismo anatómico de la asociación, ideación y atención”*. Revista de Medicina y Cirugía Prácticas. Madrid.

*“L’anatomie fine de la moelle épinière”*. Atlas der pathologischen Histologie des Nervensystems. Berlín.

*“Apuntes para el estudio del bulbo raquídeo, cerebelo y origen de los nervios encefálicos”*. Trabajo leído ante la Sociedad Española de Historia Natural. Con treinta y un grabados.

Leyendo los títulos referenciados podemos apreciar cómo abrió múltiples caminos en la investigación neurobiológica, en cada uno de los cuales aplicó sus depuradas técnicas con insistencia y la mayoría de los temas tratados serán continuamente reconsiderados y referenciados a lo largo de toda su obra.

Según su autobiografía, el año 1888 fue uno de los años más fructíferos de su vida y surgieron una serie de publicaciones que sentaron las bases para trabajos futuros.

Una placa conmemorativa, que con motivo del cincuentenario de su fallecimiento y tras múltiples gestiones llevadas a cabo por el Dr. Diego Ferrer, el Ayuntamiento de Barcelona accedió a colocar en la fachada del inmueble nº 7 de la calle del Notariado, situada cerca del antiguo Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, sede por aquel entonces de la Facultad de Medicina y actualmente sede de la Real Academia de Medicina de Catalunya. En dicha placa se recuerda que fue en aquella casa que en 1888 se concibió la *teoría neuronal*:

***“Las ramificaciones colaterales y terminales de todo cilindro eje acababan en la sustancia gris, no con una red difusa, sino con arborizaciones libres”***.

El año 1888 fue el año de la Exposición Universal y la Facultad de Medicina de Barcelona estuvo presente. Don Santiago colaboró en la misma aportando colecciones de preparaciones que tenemos inventariadas en un escrito que se halla en los archivos de la Universidad de Barcelona.

Siendo catedrático de la Facultad de Medicina de Barcelona asistió a un Congreso de Anatomía en Berlín (1889), que tuvo una gran trascendencia dado que fue su proyección científica hacia el exterior, dándose a conocer sus meticulosas preparaciones con resultados sorprendentes y obtenidas con

depurados métodos, ampliamente ensayados y contrastados, que rápidamente fueron valorados positivamente por Köelliker.

Fue justamente Kölliker quien tomó el compromiso, que cumplió, de dar a conocer la obra de Ramón y Cajal entre los citólogos europeos, llegando incluso a aprender el castellano y traducir al alemán los principales trabajos de Don Santiago, con la finalidad de que sus colegas pudiesen tener acceso a ellos.

#### 4. LA IMPORTANCIA DE SU TRABAJO

El gran mérito de Ramón y Cajal, que desarrolló en Barcelona y que continuó en Madrid, puede resumirse en dos hechos:

1. La perseverancia en el ensayo de los métodos tintoriales e impregnaciones argénticas ideadas por otros citólogos, principalmente el método cromo-argéntico de Golgi, aparte de los creados por él mismo, como el método de la impregnación argéntica aplicada “en bloque”, diseñando tres modalidades de la misma. El tratamiento de la médula espinal de ratones recién nacidos con el “método de la estufa” da imágenes inigualables con una gran información.

En el discurso de ingreso en la Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Madrid (1898): *Reglas y Consejos de la Investigación Científica (Los tónicos de la voluntad)* podemos leer:

*“La maestría de los métodos, particularmente en las ciencias biológicas, es tan trascendental que, sin temor de equivocación, se puede afirmar que los grandes descubrimientos corren a cargo de los técnicos más primorosos: de aquellos sabios que han profundizado, a favor de perseverantes ensayos, todos los secretos de uno o varios recursos analíticos”.*

2. Haber intuido y constatado que en el estudio de la estructura del tejido nervioso de embriones y ejemplares jóvenes encontraría la respuesta que buscaba y que era difícil de apreciar en ejemplares adultos. Al respecto podemos leer en su autobiografía:

*“Puesto que el cromato de plata proporciona en los embriones imágenes más instructivas y constantes que en el adulto, ¿por qué no explorar -me decía- cómo se modela y complica sucesivamente la célula nerviosa, desde su fase germinal, exenta de expansiones,*

*según demostró His, hasta su estado adulto y definitivo? En esta trayectoria evolutiva, ¿no se revelará quizás algo así como un eco o recapitulación de la historia dramática vivida por la neurona en sus milenarias andanzas a través de la serie animal?”.*

*“Con este espíritu puse manos a la obra, primero en los embriones de pollo, después en los de mamífero. Y tuve la satisfacción de sorprender las primeras mutaciones de la neurona, desde los tímidos ensayos de creación de expansiones, frecuentemente rectificadas y hasta reabsorbidas, hasta la organización definitiva del axón y dendritas. Y, en armonía con el principio biogenético fundamental de Haeckel, hallé que la célula nerviosa repite en su evolución individual, con algunas simplificaciones y omisiones, las formas permanentes descubiertas por Retzius y Lenhossék en los ganglios de los invertebrados”.*

El gran mérito de la obra de Cajal es el hecho que la microscopia electrónica ha confirmado todo lo que había interpretado a partir de sus magníficas preparaciones histológicas y sus resultados han podido ser reproducidos siguiendo fielmente los métodos descritos por el eminente neurohistólogo. Merece la pena consultar la obra de DeFelipe y Jones sobre Cajal y la corteza cerebral (1988).

Dejó escritas las bases de los estudios en neurobiología.

En cuanto a crear escuela en Barcelona debemos decir que cuatro años no es tiempo suficiente para constituir un grupo de trabajo, máxime si se tiene en cuenta que comenzó teniendo que montar su propio laboratorio. A pesar de ello, dejó un núcleo reducido de estudiantes motivados por los trabajos histológicos, entre ellos cabe destacar Claudio Sala, que durante el curso 1889-1890 en la asignatura de Anatomía patológica obtuvo Sobresaliente, siendo coautor de uno de los trabajos publicados por Cajal en Barcelona. No llegando, sin embargo, a destacar de manera especial en el campo de la histología.

Al quedar vacante la cátedra de Histología de Madrid, decidió presentarse a las oposiciones y las ganó (1892). Parece ser que lo que le impulsó a dejar Barcelona fue el pensar que en la capital del país encontraría más medios para desarrollar su investigación de los que había encontrado en una capital de “provincias”. Y así fue.

Muchos colegas del eminente histólogo lamentaron sinceramente que gestiones llevadas a cabo con los dirigentes del Laboratori Municipal de

Barcelona, para lograr que Santiago Ramón y Cajal pudiese establecer una relación con el mismo y compatibilizar dicha colaboración con la Facultad de Medicina y suponer un incremento salarial, no llegasen a cristalizar en nada.

Don Santiago siempre guardó un buen recuerdo de su estancia en Barcelona y de su Facultad de Medicina, como hace constar en su autobiografía, aunque en el transcurso de los años y los cambios políticos acontecidos en el país le indujeron a decir y escribir ideas contrarias al desarrollo del pensamiento político catalán.

Mantuvo relaciones epistolares con algunos de sus colegas barceloneses y de vez en cuando mandaba originales para que fuesen publicados en la *Gaceta Médica Catalana*, o en la *Gaceta Sanitaria de Barcelona*. Las buenas relaciones mantenidas con los científicos catalanes quedan evidenciadas cuando en el primer volumen de *Treballs de la Societat Catalana de Biologia*, revista dirigida por August Pi i Suñer, consta como miembro honorífico Ramón y Cajal, en segundo lugar, después de Prat de la Riba, fundador de l'Institut d'Estudis Catalans.

La Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, así como los Archivos de dicha universidad, guardan documentos inéditos de Ramón y Cajal, testimonio de su paso por la Ciudad Condal.



## LA ESCUELA DE CAJAL Y SU INSTITUTO HOY

Ricardo Martínez Murillo

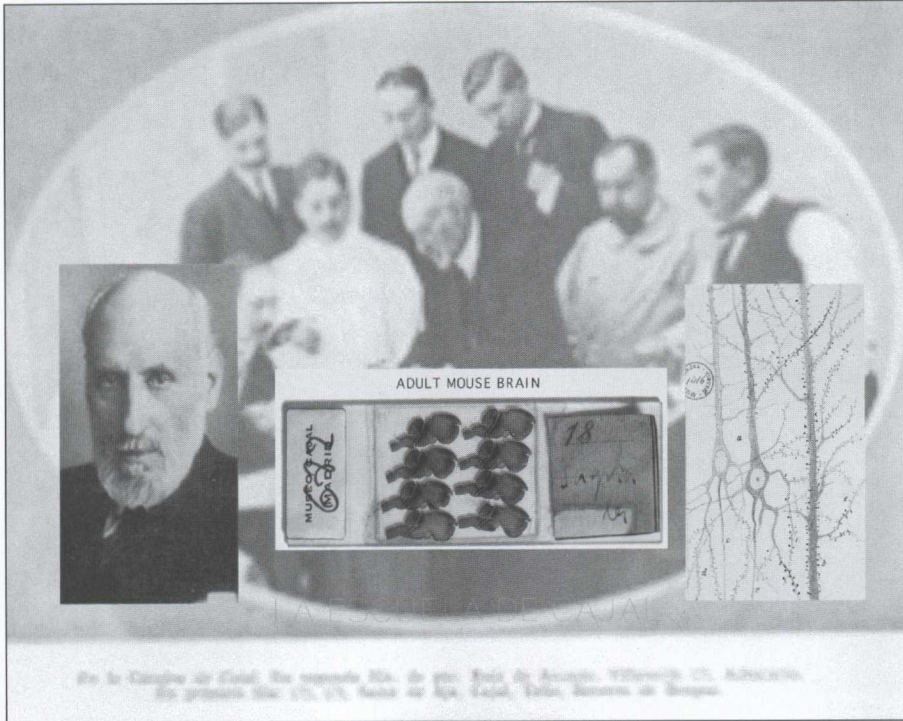
Director del Instituto de Neurobiología “Ramón y Cajal”  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)  
Madrid

### 1. LA ESCUELA DE CAJAL

#### 1.1. Discípulos de Cajal

### 2. PAPEL FUNDAMENTAL DE CAJAL EN EL DESARROLLO DE LA CIENCIA MODERNA EN ESPAÑA

### 3. INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA “RAMÓN Y CAJAL”, CSIC.



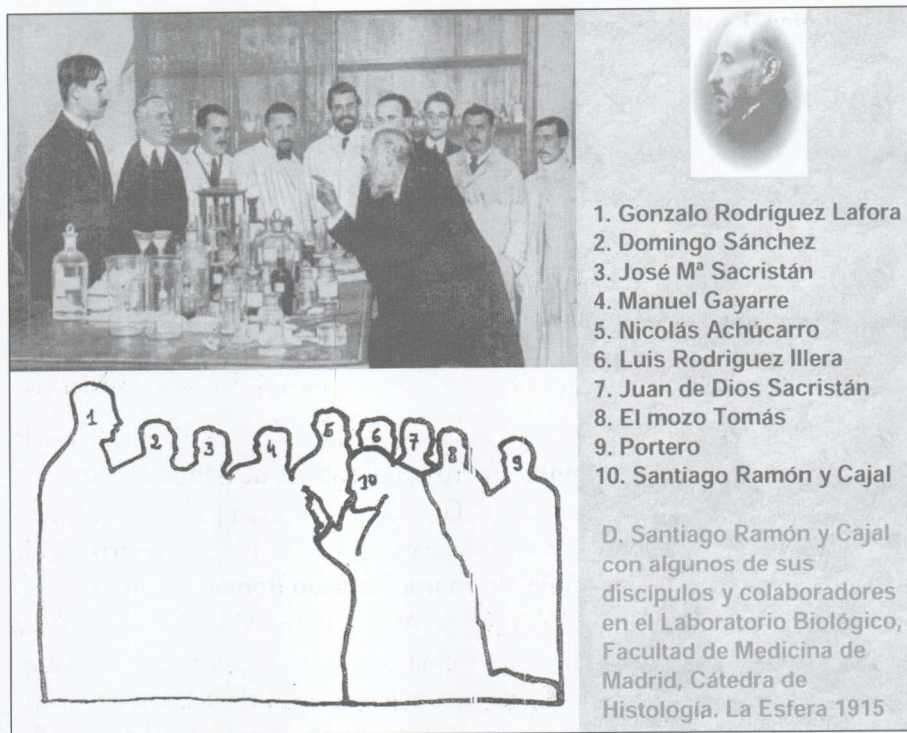
### 1. LA ESCUELA DE CAJAL

Por su amplitud, resulta complicado abordar una descripción detallada del “árbol genealógico” y localización geográfica de la “Escuela

**Histológica Española**” que, desde su origen en la persona del Profesor Maestre de San Juan, se ha conformado por un importante número de investigadores españoles.

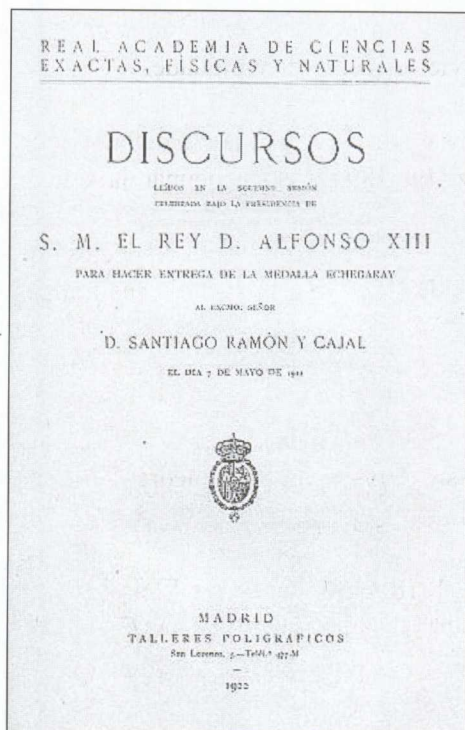
La **“Escuela Histológica Española”** está estructurada por una encadenada existencia de discípulos que siguieron al maestro y que, a su vez, van transformándose en maestros. Por otro lado, la amplia expansión geográfica de la **“Escuela Histológica Española”**, que abarcó prácticamente todo el territorio nacional e Hispanoamérica, provocó una importantísima repercusión científica tanto a nivel nacional como internacional.

Cabe destacar que si bien en la instauración y desarrollo de la **“Escuela Histológica Española”** el Profesor Maestre de San Juan y sus discípulos (Santiago Ramón y Cajal y García Sola) desempeñaron un papel fundamental, el comienzo de lo que caracteriza la línea directriz de la **“Escuela Histológica Española”** lo aporta Santiago Ramón y Cajal hacia el año 1886, cuando siendo catedrático de Anatomía en Valencia se decide a investigar sobre la estructura del sistema nervioso, explorando éste sistemáticamente bajo el dominio de la Anatomía Microscópica. A partir de 1902 la **“Escuela”** comienza a estructurarse de una manera real, aglutinándose y cristalizándose definitivamente alrededor de Cajal, cuando el Estado español monta el Laboratorio de Investigaciones Biológicas. Cajal fundó una importante escuela de investigadores españoles. Cabe destacar los discípulos directos e indirectos de Cajal entre los que se cuentan muchos de los grandes nombres de la investigación biomédica en la España del siglo XX: Francisco Tello (primer discípulo de Cajal), Domingo Sánchez y Sánchez, Jorge Ramón Fañanás (hijo de Cajal), Pedro Ramón y Cajal (hermano de Cajal), Nicolás Achúcarro, Gonzalo Rodríguez Lafora, Pío del Río-Hortega, Fernando de Castro, Rafael Lorente de No y Julián Sanz Ibáñez (último discípulo de Cajal).



Dentro de la llamada “Escuela Histológica Española” debemos distinguir entre dos grupos claramente diferenciados: el de los discípulos directos de Cajal y el encabezado sucesivamente por Nicolás Achúcarro y Pío del Río-Hortega, en quienes Cajal influyó de modo decisivo. Si bien todos reconocieron su magisterio, los integrantes de la segunda nómina no se formaron junto a Cajal y sólo ocasionalmente trabajaron en la Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina y en el Laboratorio de Investigaciones Biológicas de Madrid. Cabe citar como integrantes del segundo grupo a figuras como Felipe Jiménez de Asúa, José Miguel Sacristán, Luis Calandre y Miguel Gayarre.

La Escuela de Cajal queda reflejada en la relación que él mismo dio de sus discípulos y colaboradores al serle entregada la medalla Echegaray en 1922. Entre los componentes destacan: P. Ramón y Cajal, C. Sala Pons, C. Calleja, J. Lavilla, R. Terrazas, T. Blanes, F. Olóriz, J. Havet, E. del Río, Forns, F.J. Tello, D. Sánchez, M. Márquez, G. Lafora, Sánchez y Sánchez, F. de Castro, N. Achúcarro, Calandre, M. Gayarre, Pío del Río-Hortega, J. Ramón Fañanás, Leoz Ortín, Arcaute, L. Forster, R. Lorente de No, M. Serra, M. Górriz y J. M. Villaverde.



Volumen de XLIX + 110 páginas en 4º, publicado por la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Recoge el discurso de Santiago Ramón y Cajal al hacersele entrega de la Medalla Echegaray. Madrid, 1922.

Aunque no citado en esa lista, Juan Bartual Moret fue uno de los primeros discípulos de Cajal en Valencia. Con la ayuda de su primer discípulo valenciano Cajal puso a punto la Técnica de Golgi, llamada “reazione nera” de Camilo Golgi, que aprendió de la mano de Luis Simarro Lacabra, ya mencionado como gran maestro de la escuela histológica española. Gracias a esta técnica, por primera vez se pudieron observar en preparaciones histológicas las células nerviosas con todas sus partes, es decir cuerpo celular, dendritas y axón. En las manos de Cajal esta herramienta le hizo posible cambiar el curso de la historia de la neurociencia iniciándose la era de la neurociencia moderna.

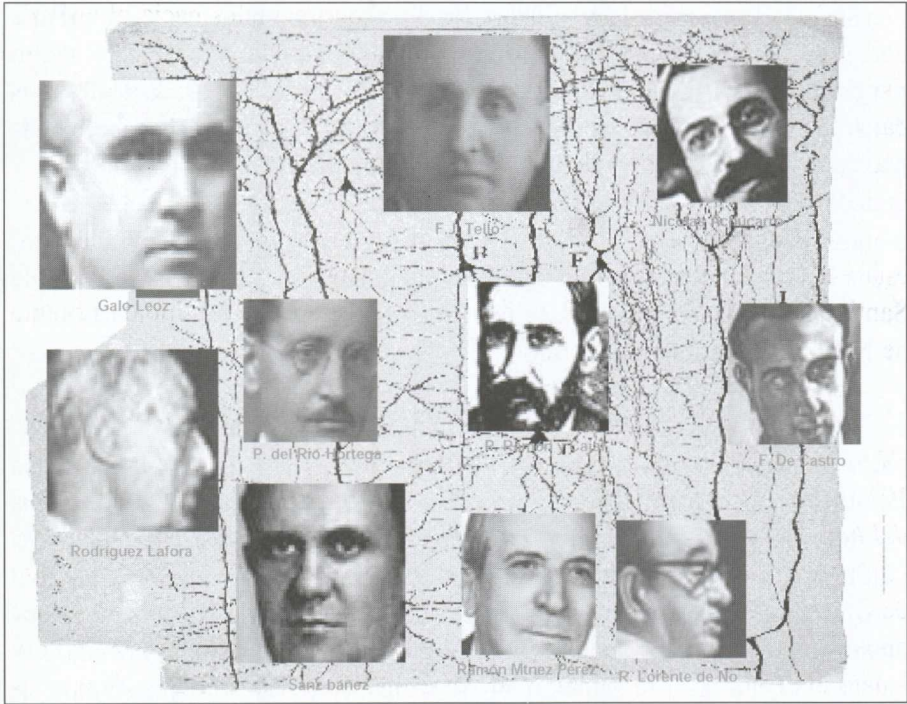
### 1.1. Discípulos de Cajal.

De entre los discípulos de Cajal destacan:

**Pedro Ramón y Cajal (1854-1950).** Hermano menor de Santiago, algunos le consideran su más antiguo discípulo directo mientras que otros

piensan en él más como un colaborador. En todo caso nunca llegó a trabajar a su lado porque vivieron siempre en ciudades diferentes desde 1884. Pedro publicó notables trabajos neurohistológicos sobre los vertebrados inferiores desde su Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Cádiz. En 1894 pasó a ocupar la Cátedra de Obstetricia y Ginecología de Zaragoza, hasta su jubilación en 1924. Colaboró con su hermano investigando en anfibios y reptiles los aspectos que don Santiago estudiaba en mamíferos. Divulgó con frecuencia sus trabajos en las revistas de don Santiago, investigando, siempre un paso por detrás de él, los descubrimientos de su hermano para reforzarlos con nuevos ejemplos.

**Jorge Francisco Tello Muñoz (1880-1958).** Primer y más fiel colaborador de Cajal y su sucesor en la Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de Madrid desde 1926. Creó el primer Servicio de Anatomía Patológica en España. Publicó con Cajal el Manual Técnico de Anatomía Patológica, Madrid, 1918. Se cuidó de los Elementos de Histología Normal y de Técnica Micrográfica desde la novena edición (1928) hasta la decimo-cuarta (1956) y del Manual de Anatomía Patológica, desde la novena edición (1930) hasta la undécima (1946). Considerado el primer discípulo de Ramón y Cajal, se incorpora al laboratorio de Histología en el otoño de 1902. Tempranamente confirma su valía cuando al año siguiente halla neurofibrillas gigantes en las neuronas de la médula espinal de los reptiles, durante el período de letargo invernal. Don Santiago demoró unos días la publicación del segundo tomo de los Trabajos del Laboratorio para incluir una nota sobre este trabajo, que se publicó íntegro en el tercer tomo. Para su tesis doctoral eligió como tema el análisis estructural del cuerpo geniculado externo. Después de unos meses de importante trabajo en este centro nervioso del gato y del perro, usando la técnica de Golgi como herramienta analítica, obtuvo datos determinantes. El más destacado mostraba que no existía independencia entre los núcleos neuronales del cuerpo geniculado externo, sino que había un solo núcleo continuo e incurvado, en forma de coma; que todo el ganglio estaba recorrido por tres estratos de arborizaciones nerviosas y que el axón de estas neuronas se dirigía directamente a la corteza occipital. Con estos resultados elaboró su tesis, solicitando así el grado de doctor y cuyo ejercicio acometió el 30 de junio de 1903.



En 1907 arranca la escuela de Cajal y Tello es nombrado primer ayudante del Laboratorio de Investigaciones Biológicas. El 22 de mayo de 1926 es nombrado catedrático numerario de Histología y Anatomía Patológica, Cátedra que entre 1892 y 1922 había regentado Cajal. Tras la Guerra Civil, Tello fue destituido de la Cátedra y apartado de la dirección del Instituto Cajal. Santiago Ramón y Cajal diría de él: “Don Francisco Tello es el mejor de mis discípulos y el más capacitado y disertado de los bacteriólogos españoles”.

**Domingo Sánchez y Sánchez (1860-1947).** Naturalista y médico, discípulo de Cajal e histólogo centrado en el estudio de neurohistología de los insectos. Publicó fundamentalmente en la revista “Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas”. Su trabajo “*El Método de Cajal en el Sistema Nervioso de los Invertebrados*” fue presentado en 1910 en el Congreso de Zaragoza de la Asociación Española para el Progreso de las Ciencias.

Domingo Sánchez y Sánchez dedicó su artículo “*Estudios sobre la histología de las actinias*”, publicado en los Trabajos del Museo Nacional de Ciencias Naturales, a Nicolás Achúcarro.

**Rafael Lorente de No (1902-1990).** Último discípulo de Ramón y Cajal. Junto a Fernando de Castro iniciaron la orientación fisiológica de la Escuela de Neurología de Madrid, dominada hasta ese momento por la numerosa obra neurohistológica de Cajal.

Tempranamente orientó sus estudios experimentales hacia el análisis de la función del sistema nervioso. Sin embargo, no desarrolló su trabajo en España ya que se exilió a Norteamérica en 1931 debido a la falta de medios para investigar, llegando a adquirir la ciudadanía estadounidense. Llegó a ser una de las figuras cumbres de la Neurofisiología mundial.

A Cajal le dolió profundamente el exilio de este investigador pero establecieron una relación epistolar. Precisamente, la última carta que don Santiago escribió, dos días antes de su fallecimiento, iba remitida a Lorente de No.

**Fernando de Castro (1896-1967).** Entró a trabajar en el laboratorio de Histología y Anatomía Patológica en 1916. Obtuvo su licenciatura en el año 1921 y más tarde realizó su tesis doctoral "*Estudio de los ganglios sensitivos del hombre en estado normal y patológico, formas celulares típicas y atípicas*". Pronto llamó la atención de Cajal quien le nombró profesor ayudante de Clases Prácticas recién salido de la licenciatura. En 1925 logró, mediante oposición, la plaza de profesor auxiliar de la Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Madrid, y en 1929, ayudante tercero del Instituto Cajal. Por último, en 1933 obtuvo la Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla. Sin embargo, don Santiago no quería tener lejos a tan querido discípulo y le nombró ayudante segundo del Instituto.

Entre 1922 y 1936, sus trabajos dedicados a esclarecer la morfofisiología de los ganglios del simpático periférico le convierten, junto al histólogo ruso Lawrentjew, en la máxima autoridad mundial en esta materia. También en estos años aclaró la fisiología del glomus, un órgano bastante desconocido hasta entonces.

Aunque el reconocimiento para el profesor de Castro fue tardío, sus observaciones y experimentos han sido la base de numerosos estudios que, en diferentes países, han tratado de esclarecer el mecanismo último de los quimiorreceptores por él descubiertos.

**Julián Sanz Ibáñez (1904 -1963).** Tras unos brillantes estudios en Zaragoza, trabajó en Berlín en el cultivo de tejidos y al poco regresó a Madrid para realizar su tesis doctoral. Santiago Ramón y Cajal le nombró becario en su Instituto. Es pensionado por la Junta para Ampliación de Estudios con el fin de trabajar en el Instituto neurológico de Viena. Al final de la Guerra Civil gana por concurso-oposición la Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de Santiago de Compostela y en 1944 obtiene la Cátedra de la misma especialidad en Madrid. Fue nombrado director del Instituto Cajal de Madrid y

---

## Ramón y Cajal y la ciencia española

académico de numerosas instituciones, como la Real Academia de Medicina de Zaragoza y de Barcelona. Fue jefe del Departamento de Investigación del Instituto Nacional del Cáncer y director del mismo.

Entre los histólogos españoles no discípulos directos de Cajal podemos citar a:

**Leopoldo López García (1854-1932).** Discípulo de Maestre de San Juan en Madrid y de Ranvier en París, obtuvo en 1888 la Cátedra de histología de Valladolid. Maestro de Pío del Río-Hortega, publicó en esa ciudad sus *"Lecciones de técnica histológica"* (1905).

**Luis Simarro Lacabra (1851-1921).** Relacionado con Pedro González de Velasco desde 1873 y con Maestre de San Juan a través de la Sociedad Histológica Española, impartió cursos en la Institución Libre de Enseñanza. Completó su formación histológica y neuropsiquiátrica en París junto a figuras tales como Duval, Ranvier o Charcot. Sus escasas publicaciones aparecieron en revistas como el Boletín de la Institución libre de Enseñanza o la Revista Trimestral Micrográfica.

**Pío del Río-Hortega (1882-1945).** Licenciado en Medicina por la Universidad de Valladolid en 1905, supo sobreponerse a las condiciones materiales e intelectuales poco favorables que le rodeaban. De este modo, entre 1911 y 1914 fue profesor auxiliar de Histología y Anatomía Patológica en Valladolid. Por la misma época, entre 1913 y 1915, siguió su formación en el extranjero, en París, Berlín y Londres, dispuesto a adquirir gran conocimiento en los asuntos del cáncer. De vuelta a España obtuvo una beca para trabajar en la Sección de Histopatología del Sistema Nervioso, dirigida por Nicolás Achúcarro. En 1920, poco después de la muerte de su maestro, fue nombrado director del Laboratorio de Histología Normal y Patológica, a propuesta de Ramón y Cajal. Desde 1931 fue el director del Instituto Nacional del Cáncer. Tras una serie de avatares, provocados por la Guerra Civil primero y por la Segunda Guerra Mundial después, que le llevaron a Valencia, París y Londres, en 1940 salió de Inglaterra hacia Buenos Aires en donde pasó el resto de su vida.

En sus 34 años de labor investigadora publicó más de un centenar de trabajos sobre histología normal y patológica, dejando como legado una importante obra en la que llevó a cabo estudios citológicos de las neuronas y de la neuroglia, así como en la investigación de los tumores del sistema nervioso.

**Nicolás Achúcarro (1880-1918).** Después de formarse con Luís Simarro, con quien aprendió Neuroanatomía y Anatomía Patológica y ade-

---



más le dirigió hacia la Psiquiatría y Neurología, trabajó en diversas clínicas extranjeras, regresando a España en 1910. En ese año entró en el Laboratorio de Investigaciones Biológicas a cuyo frente se encontraba Ramón y Cajal. Centró sus estudios histopatológicos sobre las células en bastoncito y en las neoformaciones conectivas perivasculares de la parálisis general progresiva, sirviéndose de su método del tanino y la plata amoniacal (ideado por él en 1911).

Profesor extraordinario de Histología en la Facultad de Medicina de Madrid, en la que Ramón y Cajal era el catedrático en propiedad, murió con tan solo 38 años edad por la enfermedad de Hodgkin, viendo así truncada su ya destacada pero ni mucho menos finalizada carrera investigadora.

**Gonzalo Rodríguez Lafora (1886-1971).** Discípulo de Simarro, fue asistente de Cajal en el laboratorio entre 1906 y 1908. Marchó a Estados Unidos para sustituir a Nicolás Achúcarro en la dirección del Manicomio Federal de Washington. A su regreso, Cajal le organizó una sección dentro del laboratorio, dedicada a la fisiología experimental del sistema nervioso.

Tras su exilio a México, después de la guerra civil española, regresó a España en 1947. En el momento en que hubo de cubrirse la plaza vacante en la Academia de Medicina al fallecer Cajal, Lafora devolvió su medalla de académico al no nombrarse miembro a del Río-Hortega.

## 2. PAPEL FUNDAMENTAL DE CAJAL EN EL DESARROLLO DE LA CIENCIA MODERNA EN ESPAÑA

Santiago Ramón y Cajal es considerado históricamente como el máximo representante de la ciencia española, tanto por sus contribuciones fundamentales al conocimiento del sistema nervioso, que le valieron el reconocimiento internacional y la concesión del Premio Nóbel en Medicina y Fisiología (1906), como por su papel en el desarrollo de la investigación científica española que impulsó con su ejemplo y labor institucional.

La “Escuela Histológica Española” impactó de forma decisiva en el progreso de la investigación científica en España. Dos instituciones jugaron un papel significativo en el desarrollo de la “Escuela Histológica Española: la “Institución Libre de Enseñanza” y la “Junta para Ampliación de Estudios”.

Gracias al progreso de la “Institución Libre de Enseñanza” se desarrolló una verdadera red que intervino en la creación de la “Junta para

---

## Ramón y Cajal y la ciencia española

Ampliación de Estudios”. Esta última institución nació como idea para promocionar la investigación científica en España. La “Junta para Ampliación de Estudios” era una institución autónoma dependiente del Ministerio de Instrucción Pública basada en la ideología que inspiraba la “Institución Libre de Enseñanza”. Fue creada en 1907, y como Consejeros se nombraron a 22 personalidades entre los que figuraba Cajal y destacados miembros de la “Escuela Histológica Española”. La creación de la “Junta para Ampliación de Estudios” nace de una necesidad de regeneración por el trabajo y el estudio tras el desastre de Cuba. Cajal afirmó *“hemos perdido Cuba por ser Estados Unidos un país más fuerte, instruido y educado con maquinaria propia inventada”*, en opinión de Cajal nos habían vencido en el laboratorio.

Cajal contribuyó al renacimiento científico que tuvo lugar en la España del primer tercio de siglo, gracias a su labor institucional en la “Junta para Ampliación de Estudios” que presidió hasta su muerte en 1934. La obra de la “Junta” se extendió a la promoción de todas las disciplinas en las ciencias y humanidades, y a la reforma de la educación secundaria y universitaria a través de instituciones pioneras como la “Residencia de Estudiantes” y el “Instituto Escuela”. La estructura institucional de la “Junta para Ampliación de Estudios” dio lugar posteriormente al actual Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). La presidencia de Cajal en la “Junta para Ampliación de Estudios” impulsó la creación de laboratorios de Histología, la dotación de medios materiales y la asignación de pensiones o becas para la formación de estudiantes en el extranjero. El Laboratorio de Investigaciones Biológicas de Cajal, posteriormente denominado “Instituto Cajal” (creado en 1932) en honor a nuestro insigne Premio Nobel, fue el germen de diversos núcleos de investigación biológica, que se prolongan hasta hoy, con centros como el actual Instituto de Neurobiología “Ramón y Cajal” del CSIC.

### 3. INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA “RAMÓN Y CAJAL”, CSIC.

En la actualidad, la neurobiología constituye una de las áreas más activas de la investigación biomédica determinando la proliferación de excelentes centros de investigación en neurociencias en las mejores universidades de EEUU, Europa y Japón. En España, el mejor ejemplo lo constituye el Instituto de Neurobiología “Ramón y Cajal” del CSIC. El Instituto Cajal no solo ha asegurado la continuidad de la ingente labor cajaliana en España, sino que también ha sido catalizador del desarrollo de la neurociencia española moderna.

En las últimas décadas se ha producido un importantísimo desarrollo de la investigación neurocientífica en el Instituto Cajal gracias a la creación y desarrollo de varios grupos de investigación que practican una investigación neurobiológica de excelencia, tanto en sus vertientes molecular como morfológica, electrofisiológica, neuroquímica y neurofarmacológica. Las aportaciones de estos grupos de investigación han permitido situar al Instituto Cajal en un sólido puesto en la neurociencia internacional. En suma, el Instituto de Neurobiología "Ramón y Cajal" define uno de los mayores centros de investigación en neurociencias del país y también constituye un Centro de referencia en neurociencias en el ámbito internacional.



**INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA "Ramón y Cajal". CSIC**

Aspecto exterior de la actual sede del *Instituto Cajal* situada en la Avda. Doctor Arce nº 37, 28002-Madrid (<http://www.cajal.csic.es>)

La actividad científica del Instituto Cajal muestra una clara perspectiva multidisciplinar orientada, en último término, a comprender el funcionamiento de la compleja estructura del sistema nervioso, humano y de animales de experimentación (vertebrados e invertebrados), tanto durante el desarrollo como en la edad adulta. El objetivo que persigue el Instituto es contribuir, a través del estudio de las anomalías que acontecen en la estructura y función del sistema nervioso, a un mejor conocimiento del envejecimiento y de la etiopatogenia de diversas enfermedades neurológicas que producen incapacidad en un amplio sector de la sociedad. Nuestros esfuerzos están igualmente dirigidos a la búsqueda de estrategias terapéuticas que permitan la producción de nuevos medicamentos con una acción más específica.



## ACTIVIDAD CIENTÍFICA



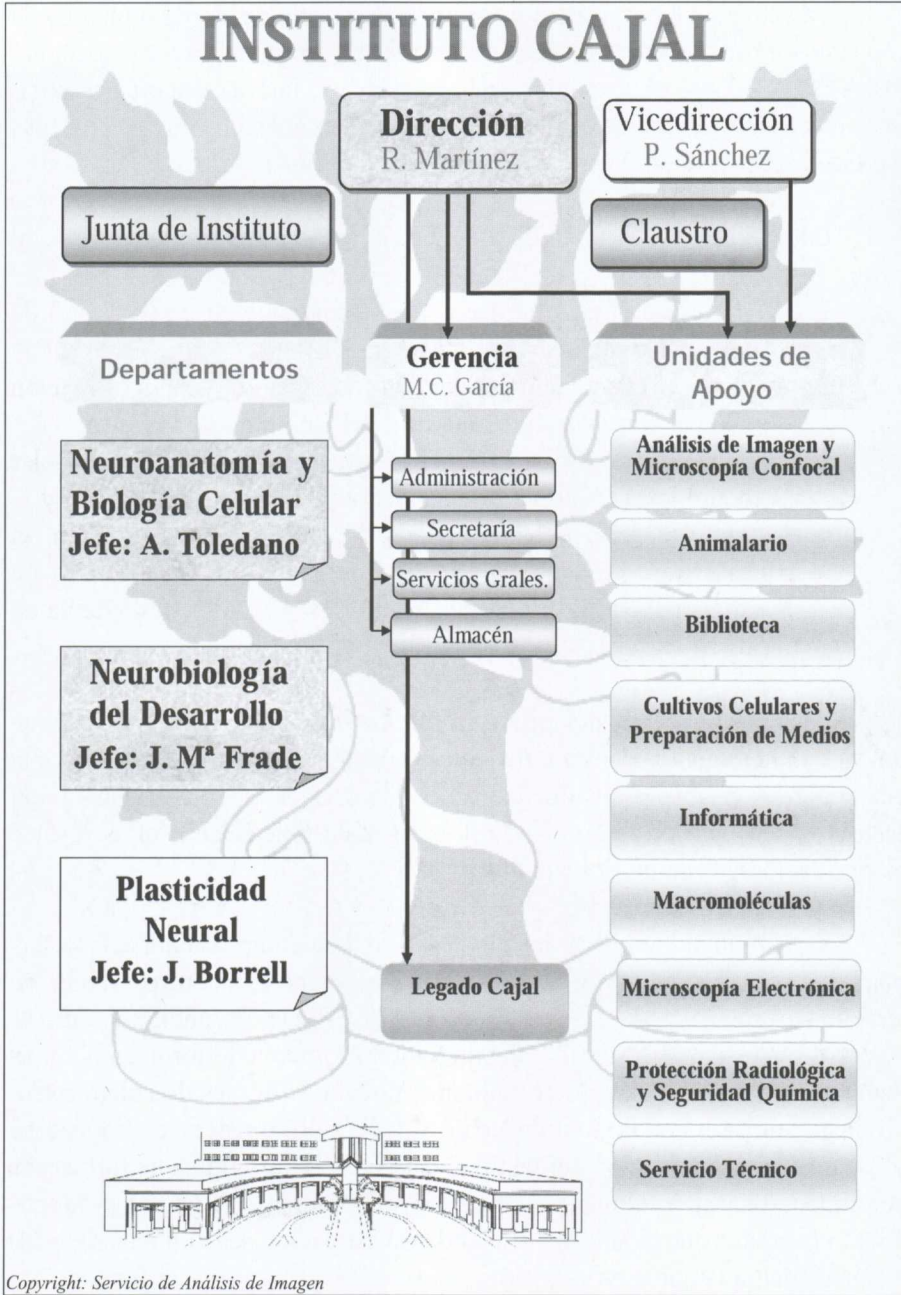
**La actividad científica del Instituto Cajal muestra una clara perspectiva multidisciplinar orientada, en último término, a comprender el funcionamiento de la compleja estructura del sistema nervioso, humano y de animales de experimentación (vertebrados e invertebrados), tanto durante el desarrollo como en el individuo adulto.**

**El objetivo que perseguimos es contribuir a determinar las anomalías que ocurren en su morfología y actividad que son causa del desarrollo de distintas enfermedades que afectan actualmente a la sociedad (epilepsia, enfermedad de Alzheimer, Parkinson, lesiones traumáticas, etc.). Por otro lado, nuestros esfuerzos están dirigidos a la búsqueda de nuevas estrategias para su tratamiento.**

Entre las patologías objeto de estudio, se incluyen la epilepsia y otros desordenes de la excitabilidad neuronal, enfermedades de Parkinson y Alzheimer, esclerosis múltiple, encefalopatías, neurodegeneración asociada a patología cerebrovascular y consecutiva a fenómenos de hipóxia-isquemia, dolor, drogodependencias, lesiones traumáticas del sistema nervioso, esquizofrenia, demencia senil y progresión tumoral. El conocimiento de los factores neuropatológicos desencadenantes y de los agentes reparadores de las distintas lesiones cerebrales, constituyen un ambicioso proyecto que es abordado multidisciplinarmente en el Instituto Cajal usando el gran potencial metodológico y las distintas aproximaciones experimentales disponibles por los diversos grupos de investigación del Instituto Cajal.

La actividad científica del Instituto se materializa en líneas concretas de investigación que son elaboradas y desarrolladas por los diferentes grupos de investigación agrupados en los tres Departamentos que componen el Instituto Cajal:

- Departamento de Neuroanatomía y Biología Celular.
- Departamento de Neurobiología del Desarrollo.
- Departamento de Plasticidad Neural.



El objetivo final de la actividad científica que desarrollamos es comprender, al límite de los conocimientos actuales, el *funcionamiento del cerebro* con la finalidad de *contribuir a un mayor conocimiento de diversos procesos patológicos que afectan al sistema nervioso y la búsqueda de nuevas estrategias para su tratamiento.*

En el *Instituto Cajal* se encuentran un número aproximado de 200 personas distribuidas en 3 *Departamentos y diversos Servicios de Apoyo a la Investigación.*

---

## Ramón y Cajal y la ciencia española

La actividad científica del Instituto se desarrolla dentro de un marco de cooperación con otros centros de investigación tanto nacionales como extranjeros. A partir de 1994, el Instituto Cajal ha iniciado una nueva e importante modificación en su organigrama científico, mediante el establecimiento de Unidades Asociadas (U.A.) de I+D con otras instituciones nacionales de investigación.

En la actualidad el Instituto mantiene operativas las siguientes U.A. al CSIC:

1. Laboratorio de Neurofarmacología (Departamento de Biología) de la Universidad de las Islas Baleares),
2. Grupo de Regeneración Neuronal del Centro de Investigación Biomédica, Departamento de Salud del Gobierno de Navarra,
3. Departamento de Biología Experimental (Áreas de Biología Celular y Bioquímica y Biología Molecular) de la Universidad de Jaén y
4. Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo. Por otro lado, el Instituto Cajal constituye un nodo de la Red CIEN (Centro de Investigación en Enfermedades Neurológicas) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

Esta modificación del organigrama científico del Instituto persigue obtener el incremento necesario del número de neurocientíficos mediante una colaboración estable e institucionalizada de grupos de investigación del Instituto Cajal con otros grupos de investigación ubicados en otras instituciones nacionales de investigación.

La actividad científica del Instituto Cajal se complementa con la formación de estudiantes pre- y post-doctorales así como con el ofrecimiento de tecnología especializada a otros centros de investigación, públicos o privados. Por otro lado, el Instituto colabora en un programa de formación continuada de alta cualificación de estudiantes titulados a través de colaboraciones institucionales con la Comunidad de Madrid y el Ministerio de Educación y Ciencia. La participación del Instituto Cajal en este programa de formación continuada facilitará la integración de especialistas en el "sistema productivo", lo que hace que el sistema oficial de investigación sea aún más rentable a la sociedad a la que sirve.

El coste de mantenimiento de la sede del Instituto, de los gastos de funcionamiento de los equipos generales y los del personal, son cubiertos por el CSIC con una participación creciente de proyectos de investigación en marcha, mediante deducciones administrativas ("overhead"). Los fondos específicos son obtenidos por los investigadores de plantilla a través de proyectos de investigación que son sometidos a evaluación y financiados de forma competitiva por agencias nacionales, extranjeras y privadas.

---

El Instituto Cajal mantiene en la actualidad una sólida situación. Las líneas de investigación que se desarrollan en el Instituto presentan una alta productividad científica y constituyen un referente de calidad tanto a nivel nacional como internacional. El Instituto Cajal ha experimentado a lo largo de estos últimos años un crecimiento intenso, y es de prever que sigamos creciendo de forma sostenida y duradera. Cabe destacar que el índice medio de impacto de las publicaciones científicas producidas en el Instituto Cajal le sitúa como el mayor Centro de producción científica en neurociencias del país. Un estudio comparativo, utilizando datos relativos a los costes de investigación y producción científica de los diversos centros del Área de Biología y Biomedicina, permite concluir que el Instituto Cajal es uno de los más rentables. Estos datos, sumados al número de proyectos y redes de cooperación financiados por agencias europeas, suponen una indiscutible integración continental del Instituto.

The screenshot shows a web browser window displaying the homepage of the Cajal Institute. The browser's address bar shows the URL <http://www.cajal.csic.es/>. The website header features the title "Cajal Institute" and the subtitle "Neuroscience Research Centre". Below the header, there is a navigation menu with options like "Inicio", "Acerca de", "Investigación", "Publicaciones", "Recursos", "Contacto", and "Ayuda". The main content area includes a section for the Director, Ricardo Martínez Murillo, and Deputy Director, Pilar Sánchez Blázquez. A large image of Santiago Ramón y Cajal is featured. The page also contains a "Welcome to the Cajal Institute" message, a list of "Objectives" such as "Understanding the nervous system in physiology and pathology from embryonic development to the adult", and "Experimental Approaches" including "Morphology, Electrophysiology, Neurochemistry, Neuropharmacology and Molecular biology". The footer of the page displays "Visita nº 189910" and "Enter Site" with a mouse cursor.





---

## BIBLIOGRAFÍA

AFZELIUS, B. *Gustav Retzius, Camillo Golgi and Santiago Ramón y Cajal the early day of neurobiology*. Atti Acad. Fisiotrici, serie 14, Vol.12., 870-891. Siena, 1980.

ALBARRACÍN TEULÓN, A. *La teoría celular. Historia de un paradigma*. Alianza. Madrid, 1983.

ALBARRACÍN TEULÓN, A.; LAÍN ENTRALGO, P. *Santiago Ramón y Cajal*. Lábor. Barcelona, 1982.

AZMITIA, E., DEFELIPE, J., JONES, E.G., RAKIC, P., RIBAK, C. (eds.) *Changing Views of Cajal's Neuron*. Prog Brain Res vol. 136. Elsevier, Amsterdam, 2002.

BALLESTEROS-YÁÑEZ, I., MUÑOZ, A., CONTRERAS, J., GONZÁLEZ, J., RODRÍGUEZ-VEIGA, E., DEFELIPE, J. «*The double bouquet cell in the human cerebral cortex and a comparison with other mammals*». J. Comp. Neurol. 486: 344-360. 2005.

BARTUAL, J. *Cajal íntimo. La Crónica Médica, 19*, (segunda época). 1907. Págs. 224-225.

BENAVIDES-PICCIONE, R., BALLESTEROS-YÁÑEZ, I., DEFELIPE, J., YUSTE, R. «*Cortical area and species differences in dendritic spine morphology*», J. Neurocytol, 31: 337-346. 2002.

BENAVIDES-PICCIONE, R., BALLESTEROS-YÁÑEZ, I., MARTÍNEZ DE LAGRÁN, M., ELSTON, G., ESTIVILL, X., FILLAT, C., DEFELIPE, J., DIERSSEN, M. «*On dendrites in Down syndrome and DS murine models: a spiny way to learn*». Prog. Neurobiol, 74: 111-126. 2004.

BENAVIDES-PICCIONE, R., ARELLANO, J.I., DEFELIPE, J. «*Catecholaminergic innervation of pyramidal neurons in the human temporal cortex*». Cereb. Cortex (en prensa). 2005.

BENNETT, M.R. «*The early history of the synapse: from Plato to Sherrington*». Brain Res. Bull, 50:95-118. 1999.

BETHE, A. «*Ueber die Regeneration peripherischen Nerven*». Arch. Psychiatr. Nervenkr, 34: 1066-1073. 1901.

---

- BETHE, A. «Zur Frage von der autogenen Nervenregeneration». *Neurol. Centralbl*, 22:60-62. 1903.
- BLANPIED, T.A., EHLERS, M.D. «Microanatomy of dendritic spines: emerging principles of synaptic pathology in psychiatric and neurological disease». *Biol. Psychiatry*, 55: 1121-1127. 2004.
- BLISS, T.V.P., LØMO, T. «Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path». *J. Physiol.* 232: 331-356. Lond, 1973.
- BRAAK, H., BRAAK, E. «Golgi preparations as a tool in neuropathology with particular reference to investigations of the human telencephalic cortex». *Prog. Neurobiol*, 25: 93-139. 1985.
- BUHL, E.H., SCHLOTE, W. «Intracellular lucifer yellow staining and electron microscopy of neurones in slices of fixed epitumourous human cortical tissue». *Acta Neuropathol.* 75: 140-146. Berl, 1987.
- CALVERLEY, R.K.S., JONES D.G. «Contributions of dendritic spines and perforated synapses to synaptic plasticity». *Brain Res. Rev.*, 15:215-249. 1990.
- CARVALHO, T., ALMEIDA, F., CALAPEZ, A., LAFARGA, M., BERCIANO, M.T., CARMO-FONSECA, M. *The spinal muscular atrophy disease gene product, SMN. A link between snRNP biogenesis and the Cajal (coiled) body.* *J Cell Biol*; 147: 715-728. 1999.
- CAVINESS, V.S., WILLIAMS, R.S. *Cellular pathology of developing human cortex.* En: KATZMAN R (ed). *Congenital and acquired cognitive disorders.* Raven Press. New York, 1979. Págs. 69-89.
- CHANDLER, L.J. «Ethanol and brain plasticity: receptors and molecular networks of the postsynaptic density as targets of ethanol». *Pharmacol. Ther.*, 99:311-326. 2003.
- CHANGEUX, J.P. «Cajal on neurons, molecules, and consciousness». *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 929: 147-151. 2001.
- CHERUBINI, E., CONTI, F. «Generating diversity at GABAergic synapses». *Trends Neurosci*, 24: 155-162. 2001.
- COLONNIER, M. «Synaptic patterns on different cell types in the different laminae of the cat visual cortex». An electron microscope study. *Brain Res.*, 9: 268-287. 1968.
-

---

COLONNIER, M. «*The electron-microscopic analysis of the neuronal organization of the cerebral cortex*». En: Schmitt, F.O., Worden, F.G. y Dennis, S.G. (eds.) *The Organization of the Cerebral Cortex*. MIT Press. Cambridge, 1981. Págs. 125-152.

CORBELLA, J. *Història de la Facultat de Medicina de Barcelona (1843-1985)*. Fundació Uriach 1838. Barcelona, 1996.

CREMER, T., CREMER, C. Chromosome territories, nuclear architecture and gene regulation in mammalian cells. *Nature Rev*; 2: 292-301. 2001.

DEFELIPE, J. «*Pyramidal cell*». *Trends Neurosci*, 17: 119. 1994.

DEFELIPE, J. «*Sesquicentennial of the birthday of Santiago Ramón y Cajal (1852-2002), the father of modern neuroscience*». *Trends Neurosci*, 25:481-484. 2002.

DEFELIPE, J. «*Cortical interneurons: From Cajal to 2001*». En: AZMITIA, E., DEFELIPE, J., JONES, E.G., RAKIC, P. Y RIBAK, C. (eds.) *Changing Views of Cajal's Neuron, Prog Brain Res vol. 136*. Elsevier. Amsterdam, 2002. Págs. 215-238.

DEFELIPE, J. «*Reflections on the structure of the cortical minicolumn*». En: CASANOVA, M.F. (ed.) *Neocortical modularity and the cell minicolumn*, Nova Science Publishers. New York, 2005. Págs. 57-91.

DEFELIPE, J. *Historia de la neurona: influencia de los estudios de Santiago Ramón y Cajal en la neurociencia moderna*. En: *Histología del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. Santiago Ramón y Cajal*. Ministerio de Sanidad y Consumo, Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Boletín Oficial del Estado (en prensa). 2005.

DEFELIPE, J., FARIÑAS, I. «*The pyramidal neuron of the cerebral cortex: Morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs*». *Prog. Neurobiol*, 39: 563-607. 1992.

DEFELIPE, J., JONES, E. G. *Cajal on the Cerebral Cortex*. Oxford University Press. New York, 1988.

DEFELIPE, J., JONES, E.G. «*Santiago Ramón y Cajal and methods in neurohistology*». *Trends Neurosci*, 15: 237-246. 1992.

DEFELIPE, J., JONES, E.G. *Cajal's degeneration and regeneration of the nervous system*. Oxford University Press. New York, 1991.

---

DEFELIPE, J., ALONSO-NANCLARES, L., ARELLANO, J.I. «*Microstructure of the neocortex: Comparative aspects*». J. Neurocytol, 31: 299-316. 2002.

DEHAENE, S., SERGENT, C., CHANGEUX, J.P. «*A neuronal network model linking subjective reports and objective physiological data during conscious perception*». Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 100: 8520-8525. 2003.

DEMOOR, J. «*La plasticité morphologique des neurones cérébraux*». Arch. Biol. Bruxelles, 14: 723-752. 1896.

DE ROBERTIS, E. «*Submicroscopy morphology of the synapse*». Int. Rev. Cytol., 8: 61-96. 1959.

DE ROBERTIS, E., BENNETT, H.S. «*Some features of the submicroscopic morphology of synapses in frog and earthworm*». J. Biophys. Biochem. Cytol., 1: 47-58. 1955.

DIERSSEN, M., FILLAT, C., CRNIC, L., ARBONES, M., FLOREZ, J., ESTIVILL, X. «*Murine models for Down syndrome*». Physiol. Behav, 73: 859-871. 2000.

EDINGER, L. «*Vergleichend-entwicklungsgeschichtliche und anatomische Studien im Bereiche der Hirnanatomie*». Anat. Anz., 8: 305-321. 1893.

EINSTEIN, G. «*Intracellular injection of lucifer yellow into cortical neurons in lightly fixed sections and its application to human autopsy material*». J. Neurosci. Methods, 26: 95-103. 1988.

ELSTON, G.N. «*Cortex, cognition and the cell: new insights into the pyramidal neuron and prefrontal function*». Cereb. Cortex, 13: 1124-1138. 2003.

ELSTON, G.N., ROSA, M.G.P., CALFORD, M.B. «*Comparison of dendritic fields of layer III pyramidal neurones in striate and extrastriate visual areas of the marmoset: a Lucifer Yellow intracellular injection study*», Cereb. Cortex, 6: 807-813. 1996.

ELSTON, G.N., DEFELIPE, J., ARELLANO, J., GONZALEZ-ALBO, M.C., ROSA, M. «*Variation in the spatial relationship between parvalbumin immunoreactive interneurons and pyramidal neurons in rat somatosensory cortex*», Neuroreport, 10: 2975-2979. 1999.

---

---

ELSTON, G.N., BENAVIDES-PICCIONE, R., DEFELIPE, J. «*The pyramidal cell in cognition: a comparative study in man and monkey*», J. Neurosci., 21: RC163: 1-5. 2001.

FELDMAN, M.L. «*Morphology of the neocortical pyramidal neuron*». En Peters, A. y Jones, E.G. (eds.) *Cerebral Cortex, Vol. 1, Cellular Components of the Cerebral Cortex*, Plenum Press, New York, 1984. Págs.123-200.

FELLEMAN, D.J., VAN ESSEN D.C. «*Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex*». Cereb. Cortex , 1: 1-47. 1991.

FERNÁNDEZ GALIANO, D. *Cajal Naturalista*. Academia de Medicina. Madrid, 1987.

FERRER, D. *Santiago Ramón y Cajal y las células nerviosas*. El Cid. Barcelona, 1969.

FERRER, D. *Cajal y Barcelona*. Col·lecció Històrica de Ciències de la Salut. Fundació Uriach 1838. Barcelona, 1989.

FERRER, I. «*El método de Golgi en neuropatología humana*». En: Cruz-Sánchez, F.F (ed.) *Neuropatología*, EDIMSA, Barcelona, 2000. Págs. 113-136.

FIALA, J.C., SPACEK, J., HARRIS, K.M. «*Dendritic spine pathology: cause or consequence of neurological disorders?* ». Brain Res. Rev., 39: 29-54. 2002.

FIFKOVÁ, E., VAN HARREFELD, A. «*Long-lasting morphological changes in dendritic spines of dentate granular cells following stimulation of the neocortical area*». J. Neurocytol., 6: 211-230. 1977.

FIFKOVÁ, E., ANDERSON C.L. «*Stimulation-induced changes in dimensions of stalks of dendritic spines in the dentate molecular layer*». Exp. Neurol., 74: 621-627. 1981.

GALL, J. *Cajal bodies: The First 100 Years*. Annual Review Cell Development Biology, 16, 273-300. 2000.

GLOBUS, A., SCHEIBEL, A. «*The effect of visual deprivation on cortical neurons: a Golgi study*». Exp. Neurol. 19: 331-45. 1967.

GLOBUS, A., ROSENZWEIG, M.R., BENNETT E.L., DIAMOND M.C. «*Effects of differential experience on dendritic spine counts in rat cerebral cortex*». J. Comp. Physiol. Psychol., 82: 175-181. 1973.

---

GOLGI, C. «*Sulla struttura della sostanza grigia del cervello (Comunicazione preventiva)*», *Gaz. Med. Ital. Lombardia*, 33: 244-246. 1873.

GOLGI, C. *Sulla Fina Anatomia delgi Organi Centrali del Sistema Nervoso*. Ulrico Hoepli, Milan, 1886.

GOLGI, C. *Opera Omnia. Vol. IV. Scritti su argomenti varii, 1903-1925* (Capítulo 30). Ulrico Hoepli, Milan, 1929. Págs.1259-1291.

GRAY, E.G. «*Electron microscopy of synaptic contacts on dendrite spines of the cerebral cortex*». *Nature*, 183: 1592-1593. 1959.

GRAY, E.G. «*Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex: An electron microscopic study*». *J. Anat.*, 93: 420-433. 1959b.

GREENOUGH, W., VOLKMAR, F.R., JURASKA, J.M. «*Effects of rearing complexity on dendritic branching in frontolateral and temporal cortex in the rat*». *Exp. Neurol.* 41: 371-378. 1973.

GRUTZENDLER, J., KASTHURI, N., GAN, W.B. «*Long-term dendritic spine stability in the adult cortex*». *Nature*, 420: 812-816. 2002.

HARRIS, K.M. «*Structure, development, and plasticity of dendritic spines*». *Curr. Opin. Neurobiol.*, 9: 343-348. 1999.

HARRIS, K.M., STEVENS, J. K. «*Dendritic spines of CA1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics*». *J. Neurosci.* 9: 2982-2997. 1989.

HOF, P.R., GLEZER, L.I., NIMCHINSKY, E.A., ERWIN, J.M. «*Neurochemical and cellular specializations in the mammalian neocortex reflect phylogenetic relationships: evidence from primates, cetaceans, and artiodactyls*». *Brain Behav. Evol.*, 55: 300-310. 2000.

HORNER, C.H. «*Plasticity of the dendritic spine*». *Prog. Neurobiol.*, 41: 281-321. 1993.

HOUSER, C.R., VAUGHN, J.E., HENDRY, S.H.C., JONES, E.G., PETERS, A. «*GABA neurons in the cerebral cortex*». En: Jones, E. G. y Peters, A. (eds.) *Cerebral Cortex. Vol.2. Functional Properties of Cortical Cells*, Plenum Press, New York, 1984. Págs. 63-89.

---

HUBEL, D. H., WIESEL, T.N. «*Functional architecture of macaque monkey cortex*». Proc. R. Soc. Lond. B., 198: 1-59. 1977.

IRWIN, S.A., GALVEZ, R., GREENOUGH, W.T. «*Dendritic spine structural anomalies in fragile-X mental retardation syndrome*». Cereb. Cortex, 10: 1038-1044. 2000.

JONES, E.G. «*Anatomy of cerebral cortex: columnar input-output organization*». En: Schmitt, F.O., Worden F.G., Adelman G. y Dennis, M. (eds.) *The Cerebral Cortex*, MIT Press. Cambridge, MA, 1981. Págs.199-235.

JONES, E.G. «*The columnar basis of cortical circuitry*». En: Willis, W.D. (ed.) *The clinical neurosciences*. Churchill Livingstone, New York, 1983. Págs. 357-383.

JONES, E.G. «*Laminar distribution of cortical efferent cells*». En: Peters, A. y Jones, E.G. (eds.) *Cerebral Cortex. Cellular Components of the Cerebral Cortex. Vol. 1*. Pleum Press, New York, 1984. Págs. 521-553.

JONES, E.G. «*The neuron doctrine*». J. Hist. Neurosci, 1994a. 3: 3-20.

JONES, E.G. «*Santiago Ramón y Cajal and the Croonian lecture, March 1894*». Trends Neurosci, 17:190-192. 1994b.

JONES, E.G., POWELL, T.P.S. «*Morphological variations in the dendritic spines of the neocortex*». J. Cell Sci., 5: 509-529. 1969.

KASAI, H., MATSUZAKI, M., NOGUCHI, J., YASUMATSU, N., NAKAHARA, H. «*Structure-stability-function relationships of dendritic spines*». Trends Neurosci. 26: 360-368. 2003.

KAUFMANN, W.E., MOSER, H.W. «*Dendritic anomalies in disorders associated with mental retardation*». Cereb. Cortex, 10: 981-991. 2000.

KINTSOVA, A.Y., GREENOUGH, W. «*Synaptic plasticity in cortical systems*». Curr. Opin. Neurobiol, 9: 203-208. 1999.

KOCH, C., ZADOR, A. «*The Function of Dendritic Spines - Devices Subserving Biochemical Rather Than Electrical Compartmentalization*». J. Neurosci., 13: 413-422. 1993.

KÖLLIKER, A. VON *Handbuch der Gewebelehre des Menschen*. Engelmann. Leipzig, 1852.

---

KÖLLIKER, A. VON *Handbuch der Gewebelehre des Menschen, 6th ed, vol II. Nervensystem des Menschen und der Thiere*, Engelmann. Leipzig, 1896.

KORKOTIAN, E., SEGAL, M. «*Release of calcium from stores alters the morphology of dendritic spines in cultured hippocampal neurons*», Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 96: 12068-12072. 1999.

LAFARGA M, HERVAS JP, SANTA-CRUZ MC, VILLEGAS J, CRESPO D. *The accessory body of Cajal in the neuronal nucleus. A light and electron microscopy approach*. Anat Embryol, 166: 19-30. 1983.

LAFARGA M, BERCIANO MT, GARCIA-SEGURA LM. ANDRES MA, CARMO-FONSECA M. *Acute osmotic/stress stimuli induce a transient decrease of transcriptional activity in the neurosecretory neurons of supraoptic nuclei*. J Neurocytol, 27: 205-217. 1998.

LAÍN ENTRALGO, P. *Ciencia técnica y medicina*. Alianza. Madrid, 1986.

LAÍN ENTRALGO, P. ALBARRACÍN, A.: *Santiago Ramón y Cajal*. Ed. Labor. Barcelona, 1982.

LAMOND A.I., CARMO-FONSECA M. *The coiled body*. Trends Cell Biol, 3:198-204. 1993.

LAMOND AI, EARNSHAW WC. *Structure and function in the nucleus*. Science, 280:547-553. 1998.

LAMOND AI, SPECTOR D L. *Nuclear speckles: a model for nuclear organelles*. Nature Reviews Mol Cell Biol., 4:605-612. 2003.

LEFEBVRE S, BÜRGLIN L, FREZAL J, MUNNICH A, MELKI J. *The role of the SMN gene in proximal spinal muscular atrophy*. Hum Mol Genet, 7:1531-1536. 1998.

LIU Q, DREYFUSS G. *A novel nuclear structure containing the survival of motor neuron proteins*. EMBO J., 15:3555-3565. 1996.

LLINÁS, R.R. «*The contribution of Santiago Ramon y Cajal to functional neuroscience*». Nat. Rev. Neurosci, 4:77-80. 2003.

LÓPEZ PIÑERO, J.M.: *Cajal*. Biblioteca Salvat de Grandes Biografías. Ed. Salvat. Barcelona, 1985.

---



---

LÓPEZ PIÑERO, J.M.; MICÓ NAVARRO, J. *Las publicaciones valencianas de Cajal*, Universitat. Valencia, 1983.

LUND, J.S. «*Anatomical organization of macaque monkey striate visual cortex*». *Ann. Rev. Neurosci*, 11:253-258. 1988.

LUND, J.S., YOSHIOKA, T., LEVITT, J.B. *Substrates for interlaminar connections in area VI of the macaque monkey cerebral cortex*. En: Peters, A., Rockland, K.S. (eds.) *Cerebral cortex, vol.10: Primary visual cortex in primates*, Plenum, New York, 1994. Págs. 37-60.

MAJEWSKA, A., BROWN, E., ROSS, J., YUSTE, R. «*Mechanisms of calcium decay kinetics in hippocampal spines: role of spine calcium pumps and calcium diffusion through the spine neck in biochemical compartmentalization*». *J. Neurosci*, 20: 1722-1734. 2000a.

MAJEWSKA, A., TASHIRO, A., YUSTE, R. «*Regulation of spine calcium compartmentalization by rapid spine motility*». *J. Neurosci*, 20: 8262-8268. 2000b.

MARÍN-PADILLA, M. «*Structural abnormalities of the cerebral cortex in human chromosomal aberrations*». A Golgi study. *Brain Res.*, 44: 625-629. 1972.

MARÍN-PADILLA, M. «*Structural organization of the cerebral cortex (motor area) in human chromosomal aberrations. A Golgi study. I. D1 (13-15) trisomy, Patau syndrome*». *Brain Res*, 60 :375-391. 1974.

MARÍN-PADILLA, M. «*Pyramidal cell abnormalities in the motor cortex of a child with Down's syndrome: a Golgi study*», *J. Comp. Neurol.* 167: 63-81. 1976.

MATSUZAKI, M., ELLIS-DAVIES, G.C., NEMOTO, T., MIYASHITA, Y., IINO, M., KASAI, H. «*Dendritic spine geometry is critical for AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons*». *Nat. Neurosci*, 4: 1086-1092. 2001.

MATSUZAKI, M., HONKURA, N., ELLIS-DAVIES, G.C., KASAI H. «*Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines*». *Nature*, 429: 761-766. 2004.

MAUL, G.G., NEGOREV, D., BELL, P., ISHOV, M., *Properties and assembly mechanisms of ND10, PML bodies, or PODs*. *J Struct Biol.*, 129: 278-287. 2000.

---

MERCHÁN-PÉREZ, A. *Santiago Ramón y Cajal. Discurso de doctorado y trabajos de juventud*. Universidad Europea-CEES. Madrid, 2001.

MISTELI T. *Concepts in nuclear architecture*. *BioEssays*. 27:477-487. 2005.

MONNERON A, BERNHARD W. *Fine structural organization of the interphase nucleus in some mammalian cells*. *J Ultrastruct Res.*, 27: 266-288. 1969.

MOUNTCASTLE, V.B. «*An organizing principle for cerebral function: The unit module and the distributed system*». En MOUNTCASTLE, V.B. y EDELMAN, G.M. (eds.) *The mindful brain*, MIT press. Cambridge, 1978. Págs. 7-50.

MOUNTCASTLE, V.B. *Perceptual Neuroscience. The cerebral cortex*. Harvard University Press. Cambridge, 1998.

NIMCHINSKY, E., SABATINI, B. L., SVOBODA, K. «*Structure and function of dendritic spines*». *Annu. Rev. Physiol.*, 64: 313-53. 2002.

NUSSER, Z., LUJAN, R., LAUBE, G., ROBERTS, J., MOLNAR, E., SOMOGYI, P. «*Cell type and pathway dependence of synaptic AMPA receptor number and variability in the hippocampus*». *Neuron*. 21: 545-559. 1998.

OLSON MOJ, DUNDR M. *The moving parts of the nucleolus*. *Histochem Cell Biol.*, 123:203-216. 2005.

PALADE, G.E., PALAY, S.L. «*Electron microscope observations of interneuronal and neuromuscular synapses*». *Anat. Rec.*, 118: 335-336. 1954.

PALAY, S.L. «*Synapses in the central nervous system*». *J. Biophys. Biochem. Cytol., Suppl.*, 2: 193-202. 1956.

PENA, E., BERCIANO, M.T., FERNÁNDEZ, R., OJEDA, J.L., LAFARGA, M. *Neuronal body size correlates with the number of nucleoli and Cajal bodies, and with the organization of the splicing machinery in rat trigeminal ganglion neurons*. *J Comp Neurol*, 430. 2001. Págs.250-263.

PETERS, A. «*Synaptic specificity in the cerebral cortex*». En: EDELMAN, G. M., GALL, W.E. Y COWAN, W.M. (eds.) *Synaptic Fuction*, John Wiley. New York, 1987. Págs. 373-397.

---

—, KAISERMAN-ABRAMOF, I.R. «*The small pyramidal neuron of the rat cerebral cortex. The synapses upon dendritic spines*». Z. Zellforsch., 100: 487-506. 1969.

—, KAISERMAN-ABRAMOF, I.R. «*The small pyramidal neuron of the rat cerebral cortex: The perikaryon, dendrites and spines*». Am. J. Anat., 127: 321-356. 1970.

—, PALAY, S.L., WEBSTER, H. DEF. *The fine structure of the nervous system. Neurons and their Supporting Cells*. Oxford University Press. New York, 1991.

PREUSS, T.M. «*Taking the measure of diversity: Comparative alternatives to the model-animal paradigm in cortical neuroscience*». Brain Behav. Evol., 55: 287-299. 2000.

PURPURA, D. «*Dendritic spine "dysgenesis" and mental retardation*». Science 186: 1126-1128. 1974.

PURPURA, D. «*Pathobiology of cortical neurons in meta-bolic and unclassified amentias*». En: KATZMAN, R. (ed.) *Congenital and acquired cognitive disorders*, Raven Press, New York, 1979. Págs. 43-68.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Concepto, Método y Programa de Anatomía descriptiva y general (1883)*. Introducción de J.M. López Piñero. Hispaniae Scientia. Valencia, 1978.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Manual de Histología normal y técnica micrográfica*. Pascual Aguilar. Valencia, 1884-1888.

RAMÓN Y CAJAL, S. *El más sencillo y seguro de los métodos de coloración de los microbios*. La Crónica Médica, 8. 1885. Pág. 237.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Estudio sobre el microbio vírgula del cólera y las inoculaciones profilácticas...* Tipografía del Hospital Provincial. Zaragoza, 1885.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Contribución al estudio de las formas involutivas y monstruosas del coma-bacilo de Koch*. La Crónica Médica, 9. Págs. 197-204. 1885.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Carta de Cajal a Antonio Vicent*. Valencia 1 de enero de 1885. Conservada en el Archivo-Biblioteca de Teodoro Llorente, de J.T. Corbín Llorente. Valencia.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Carta de Cajal a Jaime Ferrán*. Valencia, noviembre de 1885. Conservada en el Museu d'Història de la Medicina de Catalunya. Ed. Por F. Cid, F. Cruz y T. Pousmas en la revista *Dynamis*, 2 (1982), 372-386. Otra carta anterior, fechada en julio, fue publicada por Angel Pulido en 1921: *¡Vae inventoribus magnis!* Barcelona, La Renaixença. Págs. 414-416.

RAMÓN Y CAJAL, S. Notas de laboratorio. *El tejido óseo*. Boletín del Instituto Médico Valenciano, 20. Pags. 7-11. 1887-88

RAMÓN Y CAJAL, S. Notas de laboratorio. *Textura de la fibra muscular en los mamíferos*. Boletín del Instituto Médico Valenciano, 20. Págs. 129-135. 1887-88,

RAMÓN Y CAJAL, S. Notas de laboratorio II. *Fibra muscular del ala de los insectos*. Boletín del Instituto Médico Valenciano, 20. Págs. 161-168. 1887-88

RAMÓN Y CAJAL, S. Notas de laboratorio III. *Músculos de las patas de los insectos*. Boletín del Instituto Médico Valenciano, 20, Págs. 193-202. 1887-88

RAMÓN Y CAJAL, S.. «*Estructura de los centros nerviosos de las aves*». Rev. Trim. Histol. Norm. Patol, 1: 1-10. 1888.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Dolores de parto considerablemente atenuados por sugestión hipnótica*. Gaceta Médica Catalana, 12. 484-485. 1889.

RAMÓN Y CAJAL, S. «*Conexión general de los elementos nerviosos*», La Medicina Práctica, 88: 341-346. 1889a.

RAMÓN Y CAJAL, S. «*Nuevas aplicaciones del método de coloración de Golgi*». Gac. Méd. Catalana, 12: 613-616; 643-644. 1889b.

RAMÓN Y CAJAL, S. «*Textura de las circunvoluciones cerebrales de los mamíferos inferiores. Nota preventiva*». Gac. Méd. Catalana 1: 22-31. 1890a.

RAMÓN Y CAJAL, S. «*Notas anatómicas. I. Sobre la aparición de las expansiones celulares en la médula embrionaria*». Gac. Sanit. Barcelona, 2: 413-418. 1890b.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Comunicación acerca de la significación fisiológica de las expansiones protoplasmáticas y nerviosas de las células de la sustancia gris*. En: Libro de Actas y Detalles del I Congreso Médico-Farmacéutico Regional celebrado en Valencia del 26 al 31 de julio de 1891 para conmemorar el año 50 de la Fundación del Instituto Médico. Valencia, Imprenta de F. Doménech. Págs. 70-85.

---

RAMÓN Y CAJAL, S. «*Sur la structure de l'écorce cérébrale de quelques mammifères*». La Cellule, 7: 125-176. 1891b.

RAMÓN Y CAJAL, S. «*El nuevo concepto de la histología de los centros nerviosos*». Rev. Ciencias Méd. Barcelona, 18 (números 16, 20, 22 y 28): 361-376, 457-476, 505-520, 529-541. 1892a.

RAMÓN Y CAJAL, S. «*La rétine des vertébrés*». La Cellule, 9: 121-133. 1892b.

RAMÓN Y CAJAL, S. «*The Croonian Lecture: La fine structure des centres nerveux*». Proc. Royal Soc. London, 1894. 55: 444-468.

RAMÓN Y CAJAL, S. «*Las espinas colaterales de las células del cerebro teñidas por el azul de metileno*». Rev. Trim. Micrográf. Madrid, 1896. 1: 123-136.

RAMÓN Y CAJAL, S.: *Reglas y Consejos sobre Investigación Científica (los tónicos de la voluntad)*. Discurso de ingreso a la Real Academia de Ciencias Exactas, Ficciones publicadas en la colección Austral, ed. Espasa Calpe. 1898. En 1982 el CSIC publicó una nueva edición.

RAMÓN Y CAJAL, S. «*Estudios sobre la corteza cerebral humana I: Corteza visual*». Rev. Trim. Micrográf. Madrid, 1899a. 4: 1-63.

RAMÓN Y CAJAL, S. «*Sobre un sencillo proceder de impregnación de las fibrillas interiores del protoplasma nervioso*». Arch. Lat. Med. Biol., 1:1-6. 1903a.

RAMÓN Y CAJAL, S. «*Un sencillo método de coloración del retículo protoplásmico y sus efectos en los diversos centros nerviosos de vertebrados e invertebrados*». Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid, 1903b. 2:129-221.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Moya, Madrid, 1899b. 1904.

RAMÓN Y CAJAL, S. «*Sobre la degeneración y regeneración de los nervios*». Bol. Inst. Suer. Vac. Bacteriol. Alfonso XIII, 1: 49-60, 113-119. 1905.

RAMÓN Y CAJAL, S. «*Mecanismo de la regeneración de los nervios*». Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid, 1906. 4: 119-210.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés (Translated by L. Azoulay)*. Maloine, Paris, 1909, 1911.

RAMÓN Y CAJAL, S. El núcleo de las neuronas piramidales del cerebro humano y de algunos mamíferos. *Trab. Lab. Invest. Biol*, 8:27-62. 1910.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Reglas y consejos sobre investigación biológica (Discurso leído con ocasión de la recepción del autor en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales)*. 3ª edición notablemente corregida y aumentada. Madrid, Imprenta y Librería de Nicolás Moya, 1913.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*. Moya, Madrid, 1913-1914.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Recuerdos de mi vida, Vol.2. Historia de mi labor científica*. Moya, Madrid, 1917.

RAMÓN Y CAJAL, S.: *Recuerdos de mi vida: Historia de mi labor científica*. 1923. Alianza Editorial, tiene diversas ediciones. Es particularmente interesante la de 1981, editada con motivo de la conmemoración del centenario de la publicación del primer trabajo de Cajal, a la edad de 28 años. Madrid. En dicha edición prologada por *Alberto Sols* hay un apéndice bibliográfico que complementa la relación bibliográfica preparada por el propio Cajal en la edición de 1923, así como una relación de los títulos, condecoraciones, premios y cargos honoríficos desempeñados por el ilustre científico.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Recuerdos de mi vida*. 3ª ed., Juan Pueyo. Madrid, 1923.

RAMÓN Y CAJAL, S. «¿Neuronismo o reticularismo? Las pruebas objetivas de la unidad anatómica de las células nerviosas». *Arch. Neurobiol*, 13:1-144. 1933.

RAMÓN Y CAJAL, S. *Reglas y consejos sobre investigación científica. Los tónicos de la voluntad*. Espasa-Calpe. Madrid, 1991.

REAL ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES: *Historia de la Ciencia Española: Santiago Ramón y Cajal*. Magnífica obra coral editada para conmemorar el sesquicentenario del nacimiento del eminente neurobiólogo español. Espasa. Madrid, 2002.

RETZIUS, G. «Ueber den Bau der Oberflächenschicht der Grosshirnrinde beim Menschen und bei den Säugethieren». *Biologiska Föreningens Förhandlingar*, 3: 90-102. 1891.

ROBERTSON, J.D. «Ultrastructure of two invertebrate synapses», *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 82: 219-223. 1953.

---

---

ROSENZWEIG, M.R., BENNETT E.L., DIAMOND M.C. «Brain changes in relation to experience». *Sci. Am.* 226: 22-29. 1972.

SCHAFFER, K. «Beitrag zur Histologie der Ammonshornformation». *Arch. mikrosk. Anat.* 39: 611-632. 1892.

SCHEIBEL, M.E. «Structural aspects of the aging brain: Spine systems and the dendritic arbor». En: KATZMAN, R., TERRY, R.D. Y BICK, K.L. (eds.) *Alzheimer's disease: Senile dementia and related disorders*, Raven Press. New York, 1978. Págs. 353-373.

SCHEIBEL, A.B. «Dendritic changes in senile and presenile dementias». En: Katzman, R. (ed.) *Congenital and acquired cognitive disorders*. Raven Press, New York, 1979. Págs. 107-122.

SCHEIBEL, M.E., SCHEIBEL, A.B. «Hippocampal pathology in temporal lobe epilepsy. A Golgi survey». En: BRAZIER, M.A.B. (ed.) *Epilepsy. Its phenomena in man*, Academic Press, New York, 1973. Págs. 311-337.

SCHIKORSKI, T., STEVENS, C.F. «Morphological correlates of functionally defined synaptic vesicle populations». *Nat. Neurosci.* 4: 391-395. 2001.

SEGAL, M. «Changing views of Cajal's neuron: the case of the dendritic spine». En: AZMITIA, E., DEFELIPE, J., JONES, E.G., RAKIC, P. Y RIBAK, C. (eds.) *Changing Views of Cajal's Neuron*. *Prog Brain Res* vol. 136. Elsevier. Amsterdam, 2002. Págs. 101-107.

SHEPHERD, G.M. *The Synaptic Organization of the Brain*. Oxford University Press. Oxford, 1990.

SHEPHERD, G.M. *Foundations of the neuron doctrine*. Oxford University Press. New York, 1991.

SIMARRO, L. «Nuevo método histológico de impregnación por las sales fotográficas de plata». *Rev. Trim. Micrográf. Madrid*, 1900. 5: 45-71.

SOMOGYI, P., TAMÁS, G., LUJAN, R., BUHL, E.H. *Salient features of synaptic organisation in the cerebral cortex*. *Brain Res. Rev.* 26: 113-135. 1998.

SOTELO, C. «The chemotactic hypothesis of Cajal a century behind. *Changing Views of Cajal's Neuron*». En: AZMITIA, E., DEFELIPE, J., JONES, E.G., RAKIC, P. Y RIBAK, C. (eds.) *Changing Views of Cajal's Neuron*. *Prog Brain Res* vol. 136. Elsevier, Amsterdam, 2002. Págs. 11-20.

---

SOTELO C. «*Viewing the brain through the master hand of Ramon y Cajal*». Nat. Rev. Neurosci. 4: 71-77. 2003.

PAŔEK, J., HARTMANN, M. «*Three-dimensional analysis of dendritic spines. I Quantitative observations related to dendritic spine and synaptic morphology in cerebral and cerebellar cortice*». Anat. Embryol. 167: 289-310. 1983.

STEFANOWSKA, M. «*Les appendices terminaux des dendrites cérébraux et leur différents états physiologiques*». Ann. Soc. Roy. Sc. Méd. Nat. Bruxelles, 1897. 6: 351-407.

—. «*Les appendices terminaux des dendrites cérébraux et leur différents états physiologiques*». Genève:Eggimann. 1901. Págs. 1-25. Reimpresión del artículo publicado en los *Archives des Sciences Physiques et Naturelles* vol., 11.

SVOBODA, K., TANK, D.W., DENK, W. «*Direct measurement of coupling between dendritic spines and shafts*». Science, 272: 716-719. 1996.

TERRADA, M.L.; LÓPEZ PIÑERO, J.M. *La citología y la histología durante la segunda mitad del siglo XIX*, En: LAÍN P. (dir) *Historia Universal de la Medicina*, Salvat, vol. 6, pp. 36-46. Barcelona.

TRACHTENBERG, J.T., CHEN, B.E., KNOTT, G.W., FENG, G., SANES, J.R., WELKER, E., SVOBODA, K. «*Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex*». Nature, 420: 788-794. 2002.

VALVERDE, F. «*Apical dendritic spines of the visual cortex and light deprivation in the mouse*». Exp. Brain Res. 3: 337-352. 1967.

VALVERDE, F. «*Structural changes in the area striata of the mouse after enucleation*». Exp. Brain Res. 5: 274-292. 1968.

VALVERDE, F. «*Rate and extent of recovery from dark rearing in the visual cortex of the mouse*». Brain Res. 33: 1-11. 1971.

VAN HARREFELD A., FIFKOVÁ E. «*Swelling of dendritic spines in the fascia dentata after simulation of the perforant fibers as a mechanisms of post-tetanic potentiation*». Exp. Neurol. 49: 736-749. 1975.

VERA SEMPERE, F. *Santiago Ramón y Cajal en Valencia (1884-1887)*. Denes. Valencia, 2001.

---



---

VOLKMAR, F.R., GREENOUGH, W.T. «Rearing complexity affects branching of dendrites in the visual cortex of the rat». *Science*, 176: 1145-1147. 1972.

WALDEYER-HARTZ, W. VON «Über einige neuere Forschungen im Gebiete der Anatomie des Centralnervensystems», *Dtsch. Med. Wschr.*, 17: 1213-1218, 1244-1246, 1267-1269, 1287-1289, 1331-1332, 1352-1356. 1891.

WHITE, E.L. *Cortical Circuits: Synaptic Organization of the Cerebral Cortex. Structure, Function and Theory*. Birkhäuser. Boston, 1989.

WICKENS, J. «Electrically coupled but chemically isolated synapses: dendritic spines and calcium in a rule for synaptic modification». *Prog. Neurobiol.*, 31: 507-528. 1988.

WILLIAMS, R.S., MATTHYSE, S. «Age-related changes in Down syndrome brain and the cellular pathology of Alzheimer's disease». *Prog. Brain Res.*, 70: 49-67. 1986.

YUSTE, R. *Dendritic Spines*. MIT Press. New York, 2005 (en prensa).

YUSTE, R., DENK, W. «Dendritic spines as basic units of synaptic integration». *Nature*, 375: 682-684. 1995.

YUSTE, R., BONHOEFFER T. «Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity». *Ann. Rev. Neurosci.*, 24: 1071-1089. 2001.

YUSTE, R., BONHOEFFER, T. «Genesis of dendritic spines: insights from ultrastructural and imaging studies». *Nat. Neurosci. Rev.*, 5: 24-34. 2004.

YUSTE, R., MAJEWSKA, A., CASH, S., DENK, W. «Mechanisms of calcium entry by NMDA receptors and optical quantal analysis



**EDICIONES DEL INSTITUTO SUPERIOR DE  
FORMACIÓN DEL PROFESORADO**

**Subdirección General de Información  
y Publicaciones del Ministerio  
de Educación y Ciencia**



---

## EDICIONES DEL INSTITUTO SUPERIOR DE FORMACIÓN DEL PROFESORADO

Subdirección General de Información y Publicaciones  
del Ministerio de Educación y Ciencia

El Instituto Superior de Formación del Profesorado tiene como objetivo impulsar, incentivar, financiar, apoyar y promover acciones formativas realizadas por las instituciones, Universidades y entidades sin ánimo de lucro, de interés para los docentes de todo el Estado Español que ejercen sus funciones en las distintas Comunidades y Ciudades Autónomas. Pero, tan importante como ello, es difundir, extender y dar a conocer, en el mayor número de foros posible, y al mayor número de profesores, el desarrollo de estas acciones. Para cumplir este objetivo, el I.S.F.P. pondrá a disposición del profesorado español, con destino a las bibliotecas de Centros y Departamentos, **dos colecciones**, divididas cada una en cuatro series.

Con estas colecciones, como acabamos de señalar, se pretende difundir los contenidos de los cursos, congresos, investigaciones y actividades que se impulsan desde el Instituto Superior de Formación del Profesorado, con el fin de que su penetración difusora en el mundo educativo llegue al máximo posible, estableciéndose así una fructífera intercomunicación dentro de todo el territorio del Estado.

La primera de nuestras colecciones se denomina **Aulas de Verano**, y pretende que todo el profesorado pueda acceder al conocimiento de las ponencias que se desarrollan durante los veranos en la *Universidad Internacional Menéndez Pelayo de Santander*, en los cursos de la *Universidad Complutense en El Escorial*, en los de la *Universidad Nacional de Educación a Distancia en Ávila* y en los de la *Fundación Universidad de Verano de Castilla y León en Segovia*. En general, esta colección pretende dar a conocer todas aquellas actividades que desarrollamos durante el período estival.

Se divide en cuatro series, dedicadas las tres primeras a la Educación Secundaria (la tercera a F.P.), y la cuarta a Infantil y Primaria.

---

Colección **Aulas de Verano**, que se identifica con el  
color "bermellón Salamanca"

- |                       |                |
|-----------------------|----------------|
| • Serie "Ciencias"    | Color verde    |
| • Serie "Humanidades" | Color azul     |
| • Serie "Técnicas"    | Color naranja  |
| • Serie "Principios"  | Color amarillo |

La segunda colección se denomina **Conocimiento Educativo**. Con ella pretendemos difundir las investigaciones realizadas por el profesorado o grupos de profesores, el contenido de aquellos cursos de verano de carácter más general y dar a conocer aquellas acciones educativas que desarrolla el Instituto Superior de Formación del Profesorado durante del año académico.

La primera serie está dedicada fundamentalmente a investigación didáctica y, en particular, a las didácticas específicas de cada disciplina; la segunda serie se dirige al análisis de la situación educativa y estudios generales, siendo esta serie el lugar donde se darán a conocer nuestros Congresos EN\_CLAVE DE CALIDAD; la tercera serie, "Aula Permanente", da a conocer los distintos cursos que realizamos durante el período docente, y el contenido de los cursos de verano de carácter general, y la cuarta serie, como su nombre indica, se dedica a estudios, siempre desde la perspectiva de la educación, sobre nuestro Patrimonio.

Colección **Conocimiento Educativo**, que se identifica con el  
color amarillo oficial

- |                           |               |
|---------------------------|---------------|
| • Serie "Didáctica"       | Color azul    |
| • Serie "Situación"       | Color verde   |
| • Serie "Aula Permanente" | Color rojo    |
| • Serie "Patrimonio"      | Color violeta |

Estas colecciones, como hemos señalado, tienen un carácter de difusión y extensión educativa, que prestará un servicio a la intercomunicación, como hemos dicho también, entre los docentes que desarrollan sus tareas en las distintas Comunidades y Ciudades Autónomas de nuestro Estado. Pero, también, se pretende con ellas establecer un vehículo del máximo rigor científico y académico en el que encuentren su lugar el trabajo, el estudio, la reflexión y la investigación de todo el profesorado español, de todos los niveles, sobre la problemática educativa

---

---

Esta segunda función es singularmente importante, porque incentiva en los docentes el imprescindible objetivo investigador sobre la propia función, lo que constituye la única vía científica y, por tanto, con garantías de eficacia, para el más positivo desarrollo de la formación personal y los aprendizajes de calidad en los niños y los jóvenes españoles.

### **Índices de calidad de las publicaciones:**

Los programas de publicación son aprobados por una comisión compuesta por el Director del Instituto Superior de Formación del Profesorado, la Directora de Programas y la Directora de Publicaciones del Instituto Superior de Formación del Profesorado y los Directores (o persona en quien deleguen) del Servicio de Publicaciones del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte y del INCE.





---

**NORMAS DE EDICIÓN  
DEL INSTITUTO SUPERIOR DE FORMACIÓN DEL PROFESORADO:**

- Los artículos han de ser inéditos.
- Se entregarán en papel y se añadirá una copia en disquete o CD con formato word.
- Los autores deben dar los datos personales siguientes: referencia profesional, dirección y teléfono personal y del trabajo y correo electrónico.
- Hay que huir de textos corridos y utilizar con la frecuencia adecuada, epígrafes y subepígrafes.
- Debe haber, al principio de cada artículo, un recuadro con un índice de los temas que trata el mismo, y que debe coincidir con los epígrafes y subepígrafes del apartado anterior.
- Cuando se reproduzcan textos de autores, se entrecomillarán y se pondrán en cursiva.
- Al citar un libro, siempre debe aparecer la página de la que se toma la cita, excepto si se trata de un comentario general.
- Se deben adjuntar fotografías, esquemas, trabajos de alumnos,... que ilustren o expliquen el contenido del texto.
- Al final de cada artículo, se adjuntará la lista de la bibliografía utilizada.
- La bibliografía debe ser citada de la siguiente manera: apellidos/s (con mayúsculas), coma; nombre según aparezca en el libro(en letra corriente), punto; título del libro en cursiva, punto; editorial, punto; ciudad de edición, coma y fecha de publicación, punto.

**CENTRAL DE EDICIONES DEL INSTITUTO SUPERIOR  
DE FORMACIÓN DEL PROFESORADO**

- **Dirección y coordinación (I.S.F.P.):**  
Paseo del Prado 28, 6ª planta. 28014. Madrid.  
Teléfono: 91.506.57.17.
- **Suscripciones y distribución:**  
Instituto de Técnicas Educativas.  
C/ Alalpardo s/n. 28806. Alcalá de Henares.  
Teléfono: 91.889.18.54.
- **Puntos de venta:**
  - Ministerio de Educación y Ciencia. C/ Alcalá, 36. Madrid.
  - Subdirección General de Información y Publicaciones del Ministerio de Educación y Ciencia. C/ Juan del Rosal s/n. Madrid.



## TÍTULOS EDITADOS

	<u>COLECCIÓN</u>	<u>SERIE</u>
<i>La Educación Artística, clave para el desarrollo de la creatividad .....</i>	AULAS DE VERANO	Principios
<i>La experimentación en la enseñanza de las Ciencias .....</i>	AULAS DE VERANO	Principios
<i>Metodología en la enseñanza del Inglés .....</i>	AULAS DE VERANO	Principios
<i>Destrezas comunicativas en la Lengua Española.....</i>	AULAS DE VERANO	Principios
<i>Dificultades del aprendizaje de las Matemáticas.....</i>	AULAS DE VERANO	Principios
<i>La Geografía y la Historia, elementos del Medio .....</i>	AULAS DE VERANO	Principios
<i>La enseñanza de las Matemáticas a debate: referentes europeos .....</i>	AULAS DE VERANO	Ciencias
<i>El lenguaje de las Matemáticas en sus aplicaciones .....</i>	AULAS DE VERANO	Ciencias
<i>La iconografía en la enseñanza de la Historia del Arte .....</i>	AULAS DE VERANO	Humanidades
<i>Grandes avances de la Ciencia y la Tecnología .....</i>	AULAS DE VERANO	Técnicas
<b>EN CLAVE DE CALID@D:</b> <i>la Dirección Escola .....</i>	CONOCIMIENTO EDUCATIVO	Situación
<i>Didáctica de la poesía en la Educación Secundaria .....</i>	CONOCIMIENTO EDUCATIVO	Didáctica
<i>La seducción de la lectura en Edades tempranas .....</i>	AULAS DE VERANO	Principios
<i>Aplicaciones de las nuevas tecnologías en el aprendizaje de la Lengua Castellana .....</i>	AULAS DE VERANO	Principios

---

<i>Lenguas para abrir camino.....</i>	AULAS DE VERANO	Principios
<i>La dimensión artística y social de la ciudad.....</i>	AULAS DE VERANO	Humanidades
<i>La Lengua, vehículo cultural multidisciplinar .....</i>	AULAS DE VERANO	Humanidades
<i>Lenguas extranjeras: hacia un nuevo marco de referencia en su aprendizaje</i>	AULAS DE VERANO	Humanidades
<i>Globalización, crisis ambiental y educación .....</i>	AULAS DE VERANO	Ciencias
<i>Los fundamentos teórico-didácticos de la Educación Física.....</i>	CONOCIMIENTO EDUCATIVO	Didáctica
<i>Los lenguajes de la expresión .....</i>	AULAS DE VERANO	Principios
<i>La comunicación literaria en las primeras edades .....</i>	AULAS DE VERANO	Principios
<i>La Física y la Química: del descubrimiento a la intervención</i>	AULAS DE VERANO	Ciencias
<i>La estadística y la probabilidad en el Bachillerato.....</i>	CONOCIMIENTO EDUCATIVO	Didáctica
<i>La estadística y la probabilidad en la Educación Secundaria Obligatoria</i>	CONOCIMIENTO EDUCATIVO	Didáctica
<i>Nuevas profesiones para el servicio a la sociedad .....</i>	AULAS DE VERANO	Técnicas
<i>El número, agente integrador del conocimiento. ....</i>	AULAS DE VERANO	Ciencias
<i>Los lenguajes de las Ciencias.....</i>	AULAS DE VERANO	Principios
<i>El entorno de Segovia en la historia de la dinastía de Borbón .....</i>	AULAS DE VERANO	Humanidades
<i>Aprendizaje de las lenguas extranjeras en el marco europeo..</i>	AULAS DE VERANO	Humanidades

---

---

<i>Contextos educativos y acción tutorial</i> .....	CONOCIMIENTO EDUCATIVO	Aula Permanente
<i>De la aritmética al análisis: historia y desarrollo recientes en matemáticas</i> .....	AULAS DE VERANO	Ciencias
<i>El impacto social de la cultura científica y técnica</i> .....	AULAS DE VERANO	Humanidades
<i>Investigaciones sobre el inicio de la lectoescritura en edades tempranas</i> .....	CONOCIMIENTO EDUCATIVO	Situación
<i>Lenguas extranjeras: hacia un nuevo marco de referencia en su aprendizaje</i> .....	AULAS DE VERANO	Técnicas
<i>Servicios socioculturales: la cultura del ocio</i> .....	AULAS DE VERANO	Técnicas
<i>Habilidades comunicativas en las lenguas extranjeras</i> .....	AULAS DE VERANO	Humanidades
<i>Didáctica de la Filosofía</i> .....	AULAS DE VERANO	Humanidades
<i>Nuevas formas de aprendizaje en las lenguas extranjeras</i> . ....	AULAS DE VERANO	Humanidades
<i>Filosofía y economía de nuestro tiempo: orden económico y cambio social</i> .....	AULAS DE VERANO	Humanidades
<i>Las artes plásticas como fundamento de la educación artística</i> .....	AULAS DE VERANO	Humanidades
<i>Los sistemas terrestres y sus implicaciones medioambientales</i> ..	AULAS DE VERANO	Ciencias
<i>Metodología y aplicaciones de las matemáticas en la ESO</i> .....	AULAS DE VERANO	Ciencias
<i>Últimas investigaciones en Biología: células madre y células embrionarias</i>	AULAS DE VERANO	Ciencias
<i>La transformación industrial en la producción agropecuaria</i> .....	AULAS DE VERANO	Técnicas

---

---

<i>Perspectivas para las ciencias en la Educación Primaria.....</i>	AULAS DE VERANO	Principios
<i>Leer y escribir desde la Educación Infantil y Primaria.....</i>	AULAS DE VERANO	Principios
<i>Números, formas y volúmenes en el entorno del niño .....</i>	AULAS DE VERANO	Principios
<i>EN_CLAVE DE CALID@D: hacia el éxito escolar .....</i>	CONOCIMIENTO EDUCATIVO	Situación
<i>Orientaciones para el desarrollo del currículo integrado hispano-británico en Educación Infantil .....</i>	CONOCIMIENTO EDUCATIVO	Didáctica
<i>Orientaciones para el desarrollo del currículo integrado hispano-británico en Educación Primaria....</i>	CONOCIMIENTO EDUCATIVO	Didáctica
<i>Imagen y personalización de los centros educativos .....</i>	CONOCIMIENTO EDUCATIVO	Aula Permanente
<i>Nuevos núcleos dinamizadores de los centros de Educación Secundaria: los departamentos didácticos .....</i>	CONOCIMIENTO EDUCATIVO	Aula Permanente
<i>Diagnóstico y educación de los alumnos con necesidades educativas específicas: alumnos intelectualmente superdotados .....</i>	CONOCIMIENTO EDUCATIVO	Aula Permanente

---

Este volumen tiene su origen en el CURSO DE FORMACIÓN DEL  
PROFESORADO: "Ramón y Cajal y la ciencia española",  
que se celebró en la Universidad Internacional  
Menéndez Pelayo de Santander, en el verano de 2.400







ISBN: 84-369-4138-1



La primera de nuestras colecciones se denomina **Aulas de Verano**, y pretende que todo el profesorado pueda acceder al conocimiento de las ponencias que se desarrollan durante los veranos en la *Universidad Internacional Menéndez Pelayo de Santander*, en los cursos de la *Universidad Complutense en El Escorial*, en los de la *Universidad Nacional de Educación a Distancia en Ávila* y en los de la *Fundación Universidad de Verano de Castilla y León en Segovia*.

Colección **Aulas de Verano**, que se identifica con el color "bermellón Salamanca".

- |                       |                |
|-----------------------|----------------|
| • Serie "Ciencias"    | Color verde    |
| • Serie "Humanidades" | Color azul     |
| • Serie "Técnicas"    | Color naranja  |
| • Serie "Principios"  | Color amarillo |

La segunda colección se denomina **Conocimiento Educativo**. Con ella pretendemos difundir las investigaciones realizadas por el profesorado o grupos de profesores, el contenido de aquellos cursos de verano de carácter más general y dar a conocer aquellas acciones educativas que desarrolla el Instituto Superior de Formación del Profesorado durante el año académico.

Colección **Conocimiento Educativo**, que se identifica con el color "amarillo oficial".

- |                           |               |
|---------------------------|---------------|
| • Serie "Didáctica"       | Color azul    |
| • Serie "Situación"       | Color verde   |
| • Serie "Aula Permanente" | Color rojo    |
| • Serie "Patrimonio"      | Color violeta |

Estas colecciones tienen un carácter de difusión y extensión educativa, al servicio de la intercomunicación entre los docentes que desarrollan sus tareas en las distintas Comunidades y Ciudades Autónomas de nuestro Estado.



MINISTERIO  
DE EDUCACIÓN  
Y CIENCIA