



Unidad de Biblioteca, Documentación y Difusión – Instituto Cajal – CSIC – Madrid

Nº 2 - 9 de junio 2015



**Retazos Cajalinos**, boletín electrónico de la Biblioteca del Instituto Cajal del CSIC, donde publicará el personal del Instituto sobre Santiago Ramón y Cajal (vida, obra, investigación, archivos, etc.), investigaciones del Centro y cualquier otro tema que se estime de interés, así como anuncios de eventos. Estará abierto a los miembros de la Red de Bibliotecas del CSIC que quieran publicar y a cuantos visitantes acudan a nuestra institución y deseen plasmar sus impresiones. Los artículos se enviarán a [biblioteca@cajal.csic.es](mailto:biblioteca@cajal.csic.es), para la confección del boletín y, en caso preciso, pasar la revisión correspondiente, el web máster será el encargado de ponerla en red. La periodicidad será irregular, aunque el objetivo es sacar cuatro números anuales, con un mínimo de 30 páginas por número, en A4.

En algunos números, se incluirán documentos de Santiago Ramón y Cajal, cuya propiedad intelectual expiró el 31 de diciembre de 2014.

Colaboradores en diseño, revisión y puesta en web:

Carmen Domínguez Rodríguez

M<sup>a</sup> Ángeles Langa Langa

Juan Gabriel López Alonso

Fernando Sánchez García

Instituto Cajal - CSIC

Avda. Doctor Arce, 37

28002 Madrid



## Índice:

**“Cajal y la plasticidad cerebral”**. DeFelipe, Javier. Instituto Cajal (CSIC), Avenida Doctor Arce, 37 y Laboratorio Cajal de Circuitos Corticales. Centro de Tecnología Biomédica. Universidad Politécnica de Madrid.

**“Visita al instituto Cajal : El premio Nobel entregado a Santiago Ramón y Cajal es una desgracia, porque no hay más”**. Valenciano Bellido, Sandra. *Alumna de la UCM de Biología*

**“Cajal y Valencia”**. Langa Langa, M<sup>a</sup> Ángeles. Biblioteca del Instituto Cajal CSIC

**“Notas de laboratorio. I. Estructura de las fibras del cristalino. II. Anastomosis de las células epiteliales de ciertas mucosas”**. *La Crónica Médica, Valencia 20 de marzo 1886, 9*, 389-396. Ramón y Cajal, Santiago



## CAJAL Y LA PLASTICIDAD CEREBRAL

*Javier DeFelipe, Instituto Cajal (CSIC), Avenida Dr. Arce, 37 y Laboratorio Cajal de Circuitos Corticales. Centro de Tecnología Biomedica. Universidad Politécnica de Madrid*

correo electrónico: [defelipe@cajal.csic.es](mailto:defelipe@cajal.csic.es).

### INTRODUCCIÓN

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) realizó numerosos e importantes descubrimientos y formuló teorías fundamentales con respecto a la estructura, desarrollo y función del sistema nervioso en condiciones normales y patológicas (DeFelipe, 2002). Una parte importante de sus contribuciones e ideas científicas fueron recogidas en dos obras maestras ilustradas con espléndidos dibujos: *Textura del Sistema Nervioso del Hombre y de los Vertebrados* (Cajal, 1899, 1904; 1909, 1911) y *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso* (Cajal, 1913, 1914). Estas dos obras tuvieron una profunda influencia en los científicos de su época y contienen las raíces de los descubrimientos actuales en algunas de las áreas más apasionantes de la microorganización y función del sistema nervioso normal y en diversas patologías y condiciones experimentales. Además, Cajal fue famoso por la vivacidad de sus discusiones en apoyo de la teoría neuronal y por ser el científico que más datos aportó para su demostración. De hecho, tan sólo un año más tarde de que Cajal conociera y aplicara el método de Golgi al estudio del sistema nervioso, publicó su primer artículo gran importancia, 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 (teoría neuronal), no por continuidad. También, en este artículo Cajal describió la existencia de espinas dendríticas, las cuales, desde entonces hasta nuestros días, han sido objeto de una intensa investigación por representar elementos clave en la fisiología de la célula piramidal (el tipo neuronal más abundante de la corteza cerebral) y por estar relacionadas con diversos fenómenos de plasticidad cerebral. Como veremos, la teoría neuronal fue fundamental para el desarrollo de las primeras hipótesis sobre la

plasticidad del sistema nervioso.

En este capítulo se ha seleccionado, de una larga lista de descubrimientos y teorías de Cajal, el tema de la plasticidad del cerebro, por ser de gran actualidad y, especialmente, por la confusión que existe sobre el origen de este término. Además, han aparecido en la literatura algunas interpretaciones erróneas sobre los estudios de Cajal que hemos considerado que deberían ser aclaradas. El objetivo del presente estudio no es revisar la definición y uso actual del término plasticidad neuronal, sino tratar de esclarecer el origen de su aplicación al estudio del sistema nervioso y, especialmente, exponer los principales estudios pioneros sobre el dinamismo cerebral y los procesos psíquicos, un campo de la neurociencia poco conocido por la comunidad científica.

## **Plasticidad**

La palabra plasticidad (del latín *plasticus*, y este del griego *plastikos*) se refiere principalmente a algo capaz de ser modelado. La aplicación de este término al sistema nervioso ha sido ampliamente discutido sin que exista una definición unánimemente aceptada por la comunidad científica. Así, para algunos autores, el término plasticidad neuronal debería utilizarse para referirse únicamente a procesos relacionados con el aprendizaje y la memoria, mientras que para otros la palabra plasticidad evoca la naturaleza cambiante o dinámica del sistema nervioso en cualquiera de los ángulos posibles de su estudio —morfológico, molecular, fisiológico y genético—. De hecho, este término se utiliza para referirse prácticamente a cualquier cambio más o menos duradero que ocurre en el sistema nervioso como consecuencia de un cambio en el ambiente interno o externo. Por lo tanto, el término plasticidad tiene diversos significados y es actualmente uno de los vocablos más utilizados en neurociencia. La búsqueda en Internet la palabra clave *neuronal plasticity* en el archivo digital de artículos de biomedicina y ciencias de la vida de la National Library of Medicine (PubMed, USA) publicados, por ejemplo, en el año 2004 da como resultado 1.146 artículos.

Como veremos a continuación, la autoría de la introducción del término plasticidad en la neurociencia ha sido recientemente debatida. La dificultad en identificar su origen se debe principalmente a dos factores: Primero, muchos de los artículos que aparecieron durante el comienzo del estudio detallado del sistema nervioso, iniciado a mediados del siglo XIX y, principalmente, a lo largo de la década de 1890, fueron publicados en revistas prácticamente desconocidas y de difícil acceso para la comunidad científica, por lo que es realmente difícil seguir el curso de una idea retrospectivamente hasta aquella época; Segundo, que yo sepa, ningún autor reivindicó para sí mismo la introducción del término plasticidad o atribuyó a otro científico su autoría. Así, su introducción fue primeramente atribuida a Ioan Minea en 1909 (Jones, 2000), posteriormente a Ernesto Lugaro en 1906 (Berlucchi, 2002) y más

recientemente a Jean Demoor en 1896 (Jones, 2004; *vid.* también Stahnisch y Nitsch, 2002; Stahnisch, 2003). Sin embargo, como comenta Jones (2004), puesto que Demoor no reivindicó la novedad de este término es probable que hubiera sido utilizado anteriormente. En la sección *Cajal y los mecanismos de plasticidad cerebral* veremos que Cajal utilizó este vocablo en un artículo publicado en 1894 y, por tanto, fue él quien probablemente lo introdujo en la neurociencia. Cajal no dio importancia a su utilización para describir esta capacidad del sistema nervioso, quizás por el uso común de este término para la descripción de las propiedades mecánicas de ciertos materiales como, por ejemplo, las arcillas ampliamente utilizadas en la alfarería.

### **Actividad neuronal y cambios morfológicos en las prolongaciones y conexiones neuronales: Ameboidismo de las prolongaciones nerviosas**

A mediados de la década de 1880 surgió un considerable interés por el estudio de las células nerviosas desde el punto de vista dinámico. Uno de los temas más discutidos era en torno a la siguiente pregunta: ¿Tienen las neuronas una estructura fija a lo largo de la historia del individuo, permaneciendo inmutables todas sus complejas prolongaciones y conexiones con otras neuronas, o las neuronas son elementos dinámicos, capaces de moverse constantemente y de cambiar sus conexiones? Entre los estudios pioneros más importantes se encuentran los realizados por Wiedersheim y Rabl-Rückhard en 1890. Wiedersheim (1890) observó que a lo largo de la vida de la pulga marina (*Leptodora hyalina*, un crustáceo transparente) una parte del ganglio cerebral (*Pars mobilis*) cambiaba sin cesar de volumen y aspecto, y sugirió que esto era debido en parte a que ciertas células nerviosas no eran inmóviles, sino que cambiaban de forma por los movimientos ameboideos. Rabl-Rückhard (1890) propuso la hipótesis sobre “*el ameboidismo y la mecánica de los procesos psíquicos*” basándose en la idea de que la variabilidad morfológica de las células nerviosas podría ser debida a un movimiento ameboideo continuo, y puesto que las prolongaciones de las células nerviosas podían ser consideradas como elementos de asociación entre células nerviosas, el movimiento ameboideo indicaría cambios en las conexiones. De esta forma, los cambios que ocurrían durante ciertos procesos psíquicos, como los inducidos por el hipnotismo, podrían ser explicados por los cambios en las conexiones gracias a la capacidad de movimientos ameboideos que poseían las células nerviosas. Puesto que en aquel tiempo la idea general era que los circuitos nerviosos eran sólidos y estables, la hipótesis de Rabl-Rückhard pasó prácticamente desapercibida.

Lépine (1894) y Duval (1895), basándose principalmente en la observación de Wiedersheim (1890) de que las neuronas eran capaces de tener movimientos ameboideos, desarrollaron la hipótesis del ameboidismo y la mecánica de los procesos psíquicos expuesta por Rabl-Rückhard (1890). Lépine propuso que la inactividad producida por la anestesia, la parálisis histérica, diversas variedades de sonambulismo o el sueño natural, podría explicarse mecánicamente por un fallo o retracción de las prolongaciones nerviosas, mientras que durante la actividad habría un restablecimiento de los contactos por *eretismo* de las prolongaciones neuronales. Lépine pensaba que la

constatación de esta hipótesis era el hecho de que en la parálisis histérica se pasaba, de una manera casi instantánea, de una sordera completa a un estado normal. Duval expuso una teoría muy semejante a la de Lépine. Según Duval, las conexiones entre las neuronas podían ser más o menos estrechas según las circunstancias, de tal forma que la imaginación, la memoria, la facilitación de la asociación de ideas mediante ciertos agentes como el té o el café, podrían actuar estimulando el ameboidismo de las arborizaciones nerviosas, que terminaban libremente, para aproximarse y facilitar el paso de la corriente nerviosa. Duval aplicó esta idea para explicar el fenómeno del sueño en el hombre (*"hipótesis histológica del sueño"*): durante este periodo, las prolongaciones de las células cerebrales se retraerían, *"como los pseudópodos de un leucocito anestesiado"*, mientras que al despertarse se alargarían, reestableciéndose las conexiones interrumpidas por la retracción. Esta misma explicación la propuso para la anestesia y las parálisis histéricas.

Cajal estaba convencido de que la arquitectura cortical no era una estructura fija y que existía un factor histológico variable relacionado con los procesos mentales, aunque no descartaba la posibilidad de que pudieran deberse, en parte, a mecanismos físicoquímicos:

"No ignoro que semejantes variaciones podrían referirse, hasta cierto punto, á inhibiciones de ciertas zonas cerebrales, á interferencias de corriente, á aumentos en la resistencia de los conductores con ocasión de cambios en la composición química de las fibras nerviosas ó del cemento intersticio, en fin, á meros desórdenes físico-químicos sin modificación anatómica o histológica de la trama cerebral; pero estas hipótesis no descansan en base alguna, y ni aún aceptadas estas hipótesis no podrían explicar todos los numerosos hechos de variación dinámica de que es teatro la corteza cerebral" (Cajal, 1895).

Cajal descartó la hipótesis de Duval, pues sea cual fuera la causa de la muerte del animal de experimentación (cloroformo, hemorragia, envenenamiento, etc.), no observaba ningún cambio notable en la separación entre las prolongaciones neuronales. Sin embargo, dentro de un mismo cerebro, Cajal observaba que ciertas células de neuroglia en la corteza cerebral mostraban prolongaciones cortas y gruesas (estado retraído), mientras que otras células de neuroglia presentaban numerosas prolongaciones largas y ramificadas (estado relajado), y que entre estos dos extremos existían multitud de formas transitorias. Esto hizo pensar a Cajal que durante el trabajo mental variaba la morfología de la neuroglia y propuso la hipótesis del ameboidismo glial (Cajal, 1895):

"Durante el estado de relajación, los apéndices neuróglícos, que representan en realidad una materia aisladora de las corrientes, penetrarían entre las arborizaciones nerviosas y las células ó sus apéndices protoplásmicos, por consecuencia de lo cual el paso de las corrientes quedaría suspendido ó gravemente dificultado. De esta manera se explica el reposo mental y el sueño, ya natural, ya provocado (narcóticos, hipnotismo). Durante el estado de contracción, los pseudo-podos se encogerían absorbiendo, digámoslo así, el protoplasma de los apéndices secundarios,

poniéndose en contacto células y arborizaciones nerviosas antes separadas.”

Es decir, mientras que para Duval habría una retracción de las prolongaciones neuronales durante el reposo mental, para Cajal habría una extensión de las prolongaciones neurogliales.

### **Cajal y los mecanismos de plasticidad cerebral**

Cajal, tras conocer y comenzar a aplicar el método de Golgi en 1887, después de cuatro años de intensas investigaciones sobre la estructura del sistema nervioso — publicó más de 30 artículos—, se sintió preparado para realizar su primera revisión sobre la organización del sistema nervioso (Cajal, 1892). En esta revisión expuso su hipótesis sobre la *gimnasia cerebral* como un mecanismo para multiplicar las conexiones nerviosas y así mejorar la capacidad del cerebro. Cajal desarrolló esta idea basándose en su observación sobre el incremento de la complejidad de las prolongaciones de las células piramidales (o *células psíquicas*, según Cajal) a lo largo del desarrollo ontogénico y de la escala filogenética, de tal forma que habría una relación entre “*la dignidad funcional de las células y su juego de colaterales*”. Cajal creó esta hipótesis para explicar dos hechos:

“El notable acrecentamiento intelectual que se observa en los hombres consagrados á un ejercicio mental profundo y continuado; y la coexistencia de un talento notable y aun del verdadero genio con cerebros de tamaño medio ó inferiores á la dimensión y pesos normales. En el primer caso, podría suponerse que la gimnasia cerebral, ya que no puede producir células nuevas (las células nerviosas no se multiplican como las musculares) lleva un poco más allá de lo corriente el desenvolvimiento de las expansiones protoplasmáticas y colaterales nerviosas, forzando el establecimiento de nuevas y más extensas conexiones intercorticales [...]. En el segundo caso, no existe nada que nos impida aceptar que ciertos cerebros, bien por herencia de adaptaciones anteriores, bien por otras causas, ofrecen en compensación de un menor número de células, un desenvolvimiento notable de toda suerte de colaterales [...]. Es preciso suponer que cada elemento psíquico en estado de actividad encierra, en alguna forma vibratoria o química actualmente indeterminable, una imagen simple de cada una de las impresiones recibidas ora del mundo exterior, ora de la trama de nuestros órganos (sentido muscular).” (Cajal, 1892).

Una hipótesis similar a la de Cajal fue propuesta por Tanzi (1893), pero basada en el reforzamiento de las conexiones ya existentes (es decir, sin incrementar el número de contactos) para mejorar la eficacia de los circuitos neuronales. Tanzi era partidario de la teoría neuronal que brillantemente había sido expuesta por Wilhelm von Waldeyer-Hartz en su clásico e influyente artículo de revisión publicado en 1891, en donde este científico introdujo el término *neurona* para denominar a la célula nerviosa (Waldeyer, 1891). Por lo



tanto, Tanzi creía que la separación física de los puntos de contacto entre dos neuronas debería suponer una dificultad para el paso de la corriente nerviosa de una célula a la otra. Tanzi, para explicar cómo se podía producir el aprendizaje y las habilidades motoras adquiridas por la práctica, teorizó que el paso frecuente del impulso nervioso a través de una conexión produciría una hipernutrición e hipertrofia de esa vía y que, del mismo modo que ocurre en los músculos, esto daría lugar a un alargamiento de las prolongaciones nerviosas. Este alargamiento haría que la distancia que hay entre los contactos se acortase, incrementándose la capacidad funcional de las células nerviosas de la vía hipertrofiada.

En 1894, Cajal continuó desarrollando su hipótesis sobre la gimnasia cerebral exponiendo sus ideas en la *Croonian Lecture* (Cajal, 1894a) y, especialmente, en el resumen titulado *Consideraciones generales sobre la morfología de la célula nerviosa*, publicado en las actas del Congreso Internacional Médico celebrado en Roma en 1894. Este resumen, que representa la primera publicación de Cajal de carácter fundamentalmente teórico, fue publicado también en la revista *La Veterinaria Española* (Cajal, 1894b) y posteriormente reproducido de forma íntegra, pero añadiendo una serie de comentarios en forma de notas (Cajal, 1894c). En estas dos últimas publicaciones Cajal utiliza en varios párrafos la palabra plasticidad:

“Semejante plasticidad de las expansiones celulares, varía, probablemente, en las diversas edades: grande en el joven, disminuye en el adulto y desaparece, casi del todo, en el anciano. Esto da razón de lo frecuente que es ver al joven reaccionar sobre el sistema inoculado por la autoridad de padres y maestros, y lo raro que en los viejos es un cambio de opinión. Del mismo modo podría explicarse el misonismo, tan excepcional en el joven, como general en el viejo. Esta lentitud en la atrofia de las comunicaciones intracorticales, cuando han sido cimentadas por la rutina y por multitud de sugerencias convergentes, da cuenta de un fenómeno bien conocido, á saber: que cuando, á fuerza de razones contrarias y de sollicitaciones de nuestra voluntad, abandonamos una convicción arraigada, transcurre algún tiempo sin que adoptemos otra; diríase que es necesario esperar la atrofia de ciertos enlaces y la creación de otros que sirvan de carril á las nuevas combinaciones ideales [...] La corteza cerebral ha conservado su plasticidad de crecimiento, su fuerza de diferenciación interna para acomodarse á las crecientes, y de cada día más complicadas necesidades de la lucha por la vida, el deber de la sociedad en función educativa, es acortar el tiempo que en su camino hacia la perfección recorren las células cerebrales, fijando las causas de esta trascendental evolución y evitando sus aberraciones y desvíos.” (Cajal (1894c)

En la publicación de la revista *La Veterinaria Española*, Cajal (1894b) vuelve a enunciar su teoría de la gimnasia cerebral, dejando clara la posibilidad del aumento de conexiones neuronales, como un mecanismo plástico en respuesta a un estímulo continuado:

“[...] puede admitirse como cosa muy verosímil que el ejercicio mental

suscita en las regiones cerebrales más solicitadas un mayor desarrollo del aparato protoplásmico [dendrítico] y del sistema de colaterales nerviosas. De esta suerte las asociaciones ya establecidas entre ciertos grupos de células se vigorizarían notablemente por medio de la multiplicación de las ramitas terminales de los apéndices protoplasmáticos y de las colaterales nerviosas; pero, además, gracias á la neoformación de colaterales y de expansiones protoplásmicas, podrían establecerse conexiones intercelulares completamente nuevas”.

Esta hipótesis se basaba en la convicción que Cajal tenía sobre la teoría neuronal, es decir, en su certeza sobre las terminaciones libres de las prolongaciones nerviosas:

“En frente de la teoría reticular, la de arborización libre de las expansiones celulares susceptibles de desarrollarse, parece no solamente más probable, sino también más animadora. Una red continua preestablecida —especie de enrejado de hilos telegráficos en el cual no pueden crearse nuevas estaciones ni nuevas líneas— tiene algo de rígido, de inmutable, de inmodificable, que choca con el sentimiento que todos tenemos de que el órgano del pensamiento es, dentro de ciertos límites, maleable y susceptible de perfección, sobre todo durante la época de su desarrollo, por medio de una gimnasia mental bien dirigida. Si no temiéramos abusar de las comparaciones, defenderíamos nuestra concepción diciendo que la corteza cerebral semeja un jardín poblado de innumerables árboles, las células piramidales, que gracias a un cultivo inteligente pueden multiplicar sus ramas, hundir más lejos sus raíces y producir flores y frutos cada día más exquisitos.” (Cajal, 1894b).

Finalmente, en la reedición del artículo publicado en la revista *La Veterinaria Española*, Cajal (1894c) expone, además, la idea de la gran importancia que tiene el medio ambiente en el desarrollo y función del cerebro, hipótesis ampliamente aceptada actualmente:

“El dinamismo cerebral depende verosímelmente (á parte de otras condiciones que hoy por hoy no cabe puntualizar), de dos factores: 1º. de la herencia, en cuya virtud recibimos un cierto número de células cerebrales con determinada propensión á asociarse y constituir lo que podríamos llamar la personalidad natural; 2º. de la influencia del medio (padres, maestros, libros, consejos, ambiente físico, etc.) por cuya virtud reforzamos en ciertos puntos y contrariamos en otros las asociaciones naturales hereditarias, y establecemos, á menudo, conexiones enteramente nuevas; de este modo se produce la personalidad de adaptación, que puede mejorar notablemente la organización encefálica, si las sugerencias del ambiente están fundadas en la ciencia positiva, pero que la desvían y deforman cuando son debidas á la ignorancia, la rutina, el fanatismo, ó el odio de razas, clases y personas.”

## Plasticidad neuronal y motilidad de las espinas

Las hipótesis sobre el ameboidismo neuronal motivaron que diversos autores, entre los que destacan Demoor (1896) y Stefanowska (1897, 1901), volvieran a estudiar experimentalmente la plasticidad de las neuronas de la corteza cerebral. Demoor realizó tres tipos de experimentos, utilizando como animal de experimentación el perro: 1) estudió el efecto de la privación de luz; 2) analizó los efectos de la morfina, hidrato de cloral y el cloroformo; y 3) estudió el efecto de la estimulación eléctrica prolongada en la corteza motora. Este autor observó que los perros a los que se les había tapado un ojo durante 6 horas no mostraban cambios en las prolongaciones de las neuronas teñidas con el método de Golgi, mientras que en los animales tratados con morfina, hidrato de cloral, cloroformo o tras la estimulación eléctrica, las prolongaciones de las neuronas se transformaban transitoriamente en filamentos moniliformes (producidos por la aparición de varicosidades o *perlas*). Como consecuencia de esto, las prolongaciones se retraían dando lugar a una disminución considerable del número de contactos, y esto, a su vez, reduciría “*la asociación de las actividades celulares individuales*”. Demoor propuso que los cambios plásticos que él había encontrado en la corteza cerebral tras el sueño inducido por cloroformo o morfina, o tras la estimulación eléctrica, podrían también explicar el sueño fisiológico, así como la inactividad que sigue tras el trabajo excesivo de un grupo de neuronas.

Stefanowska (1897, 1901) estudió el fenómeno de la plasticidad neuronal propuesta por Demoor en la corteza cerebral de conejos de Indias y de ratones, pero haciendo énfasis en las investigaciones de Cajal sobre la importancia de las espinas dendríticas en el establecimiento de las conexiones neuronales. Stefanowska investigó los efectos de diversos factores, como la estimulación eléctrica, el tratamiento con éter sulfúrico, etc., y observó que en ciertos casos las dendritas mostraban un estado moniliforme, es decir, presentaban una morfología varicosa o perlada, pero hizo hincapié en los *apéndices piriformes*, que era como ella llamaba a las espinas. Stefanowska propuso que los apéndices piriformes podían cambiar de forma y desaparecer total o parcialmente de forma transitoria, ya que luego volvían a aparecer. En el cerebro normal observó que la superficie de ciertas dendritas estaba cubierta de espinas mientras que otras dendritas presentaban el estado moniliforme y propuso que durante el sueño habría los mismos cambios que los observados durante la manipulación experimental. Además, insistió en el hecho de que la retracción de las espinas no estaba relacionada con la aparición de las varicosidades y que las alteraciones no afectaban a toda la corteza cerebral por igual. Cajal en el volumen 1 de *Textura* (Cajal, 1899) explicó cuál podía ser el significado de los estudios realizados por Demoor y Stefanowska:

“Como parece muy verosímil que las citadas espinas representen puntas de carga ó de recepción de corrientes, la retracción de las mismas (que de este modo se apartarán de las fibrillas nerviosas terminales, con las cuales se hallan en contacto) daría origen á la individualización ó desasociación de las neuronas. El estado de actividad correspondería, pues, á la turgencia y alargamiento de las

espinas, y el reposo (sueño e inacción) á la retracción de estos apéndices

Según Cajal, para aceptar esta hipótesis sin reservas sería necesario realizar nuevos experimentos y probar primero que estos cambios no eran producidos por lesiones patológicas inducidas por la manipulación experimental. Además, sería también fundamental descartar los artefactos técnicos, una conclusión compartida por otros autores. Cajal comentó, acertadamente, que independientemente de la causa de la muerte del animal, el retraso en la fijación de las muestras de tejido nervioso podría ser la causa de que apareciera el estado varicoso y que las espinas se transformaran o desaparecieran completamente. Según Cajal, estos artefactos ocurrían en el centro de las piezas relativamente grandes de tejido, debido a la lenta penetración del fijador o de los reactivos utilizados para la impregnación de las neuronas. Sin embargo, cuando las piezas de tejido nervioso teñidas con método de Golgi eran relativamente pequeñas, las espinas se visualizaban en todas las regiones de la corteza cerebral, tanto en animales sacrificados por hemorragia como por cloroformo. Cajal no era contrario al movimiento de las prolongaciones, pero era consciente de las limitaciones técnicas para realizar tales estudios.

En el volumen 2 de *Textura* (Cajal, 1904), vuelve a exponer su hipótesis histológica del trabajo mental, basándose en las publicaciones de 1894 (Cajal, 1894b,c), esgrimiendo siete argumentos en apoyo de su hipótesis. Entre estos argumentos son particularmente relevantes, con respecto a la movilidad de las prolongaciones neuronales, el primero, segundo, cuarto y quinto:

“1º. Durante el desarrollo embrionario, las dendritas y ramificaciones nerviosas se extienden y ramifican progresivamente, poniéndose en contacto con un número cada vez mayor de neuronas; 2º. Es un hecho también que el ajuste definitivo de estas relaciones no se verifica sino después de algunos tanteos, advirtiéndose que antes de que las expansiones lleguen á su destino y creen articulaciones estables, desaparecen numerosas ramas accesorias, especie de asociaciones de ensayo cuya existencia prueba la gran movilidad inicial de las arborizaciones celulares; [...] 4º. Este movimiento de crecimiento de las expansiones se continúa después del nacimiento, existiendo una gran diferencia en punto á longitud y caudal de ramificaciones neuronales secundarias y terciarias, entre el niño recién nacido y el hombre adulto. 5º. Es también verosímil que semejante desarrollo se perfeccione en ciertos centros á impulsos del ejercicio, y, al contrario, se suspenda y aminore en las esferas cerebrales no cultivadas”

Finalmente, Cajal concluye:

“[...] no somos adversarios de la concepción de Duval; antes bien, sentimos por ella una gran simpatía, bien excusable si se considera que el ameboidismo nervioso, no sólo encaja bien en la teoría neuronal, sino que resulta casi una consecuencia de ella [...]. Y con todo eso, un espíritu escrupuloso hallaría todavía reparos difícilmente refutables, porque es casi imposible efectuar experiencias que se

acerquen en sus condiciones á las del estado fisiológico normal, durante el cual los cambios de posición y forma de las ramificaciones neuronales, podrían ser fugitivas y borrarse, cual acontece con los leucocitos en actividad antes de la muerte.”

Después de estos estudios, las teorías e investigaciones sobre la motilidad de las espinas fueron gradualmente perdiendo interés hasta que prácticamente se olvidaron, debido a la falta de métodos adecuados para su estudio. El descubrimiento realizado varias décadas después de la presencia de la proteína fibrilar contráctil actina en las espinas, que sugería que éstas se podían mover, tanto durante el desarrollo (formación y estabilización de las espinas) como en el adulto en respuesta a la estimulación sináptica, reavivó notablemente el estudio de la motilidad de las espinas (Blomberg, *et al.*, 1977; Fifková y Delay, 1982; Matus *et al.*, 1982; Markham y Fifková, 1986; revisado en Calverley y Jones, 1990; Matus, 2000; Kasai *et al.*, 2003; Matus, 2005; Lippman y Dunaevsky, 2005; Hayashi y Majewska, 2005; Ethell y Pasquale, 2005). Gracias a la introducción de técnicas sofisticadas de imagen, como la microscopía láser de dos fotones, imagen de calcio y los métodos de transferencia genética biolística de proteínas fluorescentes, etc. (Denk *et al.*, 1990; Lo *et al.*, 1994; ; Yuste y Denk, 1995; Murphy *et al.*, 1994; Sabatini y Svoboda, 2000; revisado en Denk *et al.*, 1994; Portera-Cailliau y Yuste, 2001, 2004; Scout y Luo, 2001;; Nimchinsky *et al.*, 2002; Yuste y Bonhoeffer, 2004; Segal, 1995, 2002, 2005; Hayashi y Majewska, 2005), fue posible marcar y observar el comportamiento de las neuronas *in vivo*, tanto aisladas o como parte de un circuito en rodajas de corteza o incluso en el animal entero. Así, en 1998 Fischer y colaboradores, grabaron por primera vez el movimiento de las espinas en cultivos de neuronas disociadas que expresaban la proteína verde fluorescente (GFP, abreviatura anglosajona para *green fluorescent protein*), mostrando que las espinas podían cambiar de forma en cuestión de segundos (Fischer *et al.*, 1998). Este movimiento tan sorprendentemente rápido de las espinas podría ser explicado, al menos en parte, porque en los cultivos de neuronas disociadas no existen los impedimentos físicos que ocurren en el cerebro intacto, en donde el neuropilo está formado por una trama extraordinariamente tupida de axones, dendritas y prolongaciones neurogliales. El siguiente avance fundamental en este área fue gracias a los estudios de Dunaevsky *et al.* (1999), que revelaron que el movimiento de las espinas también ocurría en rodajas de cerebro, es decir, en neuronas formando parte de un circuito complejo. Finalmente, un año más tarde se demostró este movimiento en el cerebro intacto de animales anestesiados (Lendvai *et al.*, 2000).

Otro de los aspectos interesantes sobre el movimiento de las espinas es que los estudios realizados tanto en rodajas (*e.g.*, Dunaevsky *et al.*, 1999; Portera-Cailliau *et al.*, 2003, Portera-Cailliau y Yuste, 2004) como en el cerebro intacto (*e.g.*, Lendvai *et al.*, 2000; Trachtenberg *et al.*, 2002; Grutzendler *et al.*, 2002), indican una disminución significativa en la motilidad de las espinas durante el desarrollo postnatal. Volviendo a la idea expuesta por Cajal sobre la disminución del movimiento de las prolongaciones neuronales durante el desarrollo postnatal, es realmente asombroso que fuera capaz de interpretar e intuir estos cambios en la motilidad, simplemente observando las imágenes estáticas microscópicas de sus preparaciones como fotogramas de un proceso

dinámico.

Para terminar, Cajal no solamente hizo popular y probablemente introdujo el vocablo plasticidad en el campo de la neurociencia, sino que divisó con claridad ciertos mecanismos sobre la plasticidad cerebral que representan los cimientos de algunas de nuestras ideas modernas sobre este apasionante tema.

## **Agradecimientos**

Quiero expresar mi gratitud a Inmaculada Ballesteros-Yáñez y Ruth Benavides-Piccione por los comentarios sobre el manuscrito. También quiero expresar mi agradecimiento a María de los Ángeles Langa, de la Biblioteca del Instituto, por su ayuda con la búsqueda bibliográfica.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Berlucchi, G. (2002) The origin of the term plasticity in the neurosciences: Ernesto Lugaro and chemical synaptic transmission. *J. Hist. Neurosci.* 11: 305-309.
- Blomberg, F., Cohen, R., Siekevitz, P. (1977) The structure of postsynaptic densities isolated from dog cerebral cortex. II. Characterization and arrangement of some of the major proteins within the structure. *J. Cell Biol.* 86: 831-845.
- Cajal, S.R. (1888) Estructura de los centros nerviosos de las aves. *Rev. Trim. Histol. Norm. Patol.* 1: 1-10.
- Cajal, S.R. (1892) 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.
- Cajal, S.R. (1894a) The Croonian Lecture: La fine structure des centres nerveux. *Proc. Royal Soc. London* 55: 444-468.
- Cajal, S.R. (1894b) Consideraciones generales sobre la morfología de la célula nerviosa. *La Veterinaria Española*, 37 (números 1320-1322): 257-260, 273-275, 289-291.
- Cajal, S.R. (1894c) Consideraciones generales sobre la morfología de la célula nerviosa. Madrid, Moya. pp.1-15.
- Cajal, S.R. (1895) Algunas conjeturas sobre el mecanismo anatómico de la ideación, asociación y atención. *Rev. Med. Cirug. Prác.* 36: 497-508.
- Cajal, S.R. (1899, 1904) *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Moya, Madrid.
- Cajal, S.R. (1906) Mecanismo de la regeneración de los nervios. *Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid* 4: 119-210.
- Cajal, S.R. (1909, 1911) *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés (Translated by L. Azoulay)*. Maloine, Paris.
- Cajal, S.R. (1913-1914) *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*. Moya, Madrid.

Calverley, R.K.S., Jones D.G. (1990) Contributions of dendritic spines and perforated synapses to synaptic plasticity. *Brain Res. Rev.* 15: 215-249.

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

DeFelipe, J. (2006a) 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.

DeFelipe, J. (2006a) Brain plasticity and mental processes: Cajal again. *Nat Rev Neurosci.* 7:811-817.

Demoor, J. (1896) La plasticité morphologique des neurones cérébraux. *Arch. Biol. Bruxelles* 14: 723-752.

Denk, W., Strickler, J.H., Webb, W.W. (1990) Two-photon laser scanning fluorescence microscopy. *Science* 248: 73-76.

Denk, W., Delaney, K.R., Gelperin, A., Kleinfeld, D., Strowbridge, B.W., Tank, D.W., Yuste, R. (1994) Anatomical and functional imaging of neurons using 2-photon laser scanning microscopy. *J. Neurosci. Meth.* 54: 151-162.

Dunaevsky, A., Tashiro, A., Majewska, A., Mason, C.A., Yuste, R. (1999) Developmental regulation of spine motility in mammalian CNS. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 13438-13443.

Duval, M. (1895) Hypothèses sur la physiologie des centres nerveux; théorie histologique du sommeil. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 47: 74-77.

Ethell, I.M., Pasquale E.B. (2005) Molecular mechanisms of dendritic spine development and remodelling. *Prog Neurobiol.* 75: 161:205.

Fifková, E, Delay, R.J. (1982) Cytoplasmic actin in neuronal processes as a possible mediator of synaptic plasticity. *J. Cell Biol.* 95: 345-350.

Fischer, M., Kaech, S., Knutti, D., Matus, A. (1998) Rapid actin-based plasticity in dendritic spine. *Neuron* 20, 847-854.

Grutzendler, J., Kasthuri, N., Gan, W.B. (2002) Long-term dendritic spine stability in the adult cortex. *Nature* 420: 812-816.

Hayashi, Y., Majewska, A.K. (2005) Dendritic spine geometry: functional implication and regulation. *Neuron* 19: 529-532.

Jones, E.G. (2000) Plasticity and neuroplasticity. *J. Hist. Neurosci.* 9: 37-39.

Jones, E.G. (2004) Plasticity and neuroplasticity. *J. Hist. Neurosci.* 13: 293.

Kasai, H., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Yasumatsu, N., Nakahara, H. (2003) «Structure-stability-function relationships of dendritic spines», *Trends Neurosci.* 26: 360-368.

Lendvai, B., Stern, E., Chen, B., Svoboda, K. (2000) Experience-dependent plasticity of dendritic spines in the developing rat barrel cortex in vivo. *Nature* 404: 876-881.

- Lépine, R. (1894) Sur un cas d'hystérie á form particulière. *Rev. Méd.* 14: 713-728.
- Lippman, J., Dunaevsky, A. (2005) Dendritic spine morphogenesis and plasticity. *J. Neurobiol.* 64:47-57.
- Lo, D.C., McAllister, A.K., Katz, L.C. (1994) Neuronal transfection in brain slices using particle-mediated gene transfer. *Neuron* 13: 1263-1268.
- Markham, J.A., Fifková, E. (1986) Actin filament organization within dendrites and dendritic spines during development. *Dev. Brain Res.* 27: 263-269.
- Matus, A. (2000) Actin-based plasticity in dendritic spines. *Science* 290:754-758.
- Matus, A. (2005) Growth of dendritic spines: a continuing story. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15: 67-72.
- Matus, A., Ackermann, M., Pehling, G., Byers, H. R., and Fujiwara, K. (1982) High actin concentrations in brain dendritic spines and postsynaptic densities. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 7590-7594.
- Murphy, T.H., Baraban, J.M., Gil Wier, W., Blatter, L.A. (1994) Visualization of quantal synaptic transmission by dendritic calcium imaging. *Nature* 263: 529-532.
- Nimchinsky, E., Sabatini, B. L., Svoboda, K. (2002) Structure and function of dendritic spines. *Annu. Rev. Physiol.* 64: 313-53.
- Portera-Cailliau, C., Yuste, R. (2001) Sobre la función de los filopodios dendríticos. *Rev. Neurol.* 33: 1158-1166.
- Portera-Cailliau, C., Pan, D.T., Yuste, R. (2003) Activity-regulated dynamic behavior of early dendritic protrusions: evidence for different types of dendritic filopodia. *J. Neurosci.* 23: 7129-7142.
- Portera-Cailliau, C., Yuste, R. (2004) Espinas y filopodios en el cerebro. *Mente y Cerebro* 9: 10-21.
- Rabl-Rückhard, H. (1890) Sind die Ganglienzellen amöboid? Eine Hypothese zur Mechanik psychischer Vorgänge. *Neurol. Centralbl.* 9: 199-200.
- Sabatini, B.L., Svoboda, K. (2000) Analysis of calcium channels in single spines using optical fluctuation analysis. *Nature* 408: 589-93.
- Scout, E.K., Luo, L. (2001) How dendrites take their shape?. *Nat. Neurosci.* 4: 359-365.
- Segal, M. (1995) Imaging of calcium variations in dendritic spines of cultured hippocampal neurons. *J. Physiol.* 486: 285-296.
- Segal, M. (2002) 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: 101-107.
- Segal M. (2005) Dendritic spines and long-term plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 6:277-284.
- Stahnisch, F.W. (2003) Making the brain plastic: Early neuroanatomical staining techniques and the pursuit of structural plasticity. *J. Hist. Neurosci.* 12: 413-435.



Stahnisch, F.W., Nitsch, R. (2002) Santiago Ramón y Cajal's concept of neuronal plasticity: the ambiguity lives on. *Trends Neurosci.* 25: 589-591.

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

Stefanowska, M. (1901) Les appendices terminaux des dendrites cérébraux et leur différents états physiologiques. Genève:Eggimann pp 1-25. Reimpresión del artículo publicado en los *Archives des Sciences Physiques et Naturelles* vol., 11.

Tanzi, E. (1893) I fatti e le induzione nell'odierna istologia del sistema nervoso», *Riv. Sper. Freniat. Med. Leg.* 19: 419-472.

Trachtenberg, J.T., Chen, B.E., Knott, G.W., Feng, G., Sanes, J.R., Welker, E., Svoboda, K. (2002) Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature* 420: 788-794.

Waldeyer-Hartz, W. von (1891) 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.

Wiedersheim, R. (1890) Bewegungserscheinungen im Gehirn von *Leptodora hyalina*. *Anat. Anz.* 5: 673-679.

Yuste, R., Denk, W. (1995) Dendritic spines as basic units of synaptic integration. *Nature* 375: 682-684.

Yuste, R., Bonhoeffer, T. (2004) Genesis of dendritic spines: insights from ultrastructural and imaging studies. *Nat. Neurosci. Rev.* 5: 24-34.

Extraído de: Cajal y la plasticidad cerebral. En: Santiago Ramón y Cajal (Cien años después" Antoni Gamundí y Alberto Ferrús (Coordinadores) Editorial Pirámide - Universitat de les Illes Balears, pp: 257-272.



## **“Visita al Instituto Cajal : El premio Nobel entregado a Santiago Ramón y Cajal es una desgracia, porque no hay más”**

*Sandra Valenciano Bellido, alumna de la UCM de Biología*

El viernes 8 de mayo visitamos el Instituto Cajal y se nos ofreció la oportunidad de participar en la nueva revista "Retazos Cajalianos" con un pequeño resumen de nuestras impresiones durante dicha visita. Así pues, he escrito una pequeña redacción reflejando en la medida de lo posible todo lo que vimos, todo lo que nos enseñaron allí.

Nuestra visita al Instituto Cajal nos ha abierto los ojos en muchos sentidos. Todos sabemos lo difícil que es en estos tiempos dedicarse a la investigación científica. No sólo requiere todo nuestro tiempo y esfuerzo, sino que además presenta numerosos obstáculos; tales como la escasa probabilidad de obtener financiación o los constantes fracasos en los resultados de los experimentos. Es por estas razones que conocer la historia de Cajal ha sido reveladora y, en cierto modo, impactante.

Con los pobres medios que en aquella época existían fue capaz de innovar y descubrir; de cambiar por completo el conocimiento del Sistema Nervioso. Fue también un descubrimiento para mí, y para la mayoría de mis compañeros, saber las verdaderas aspiraciones de futuro que tenía Cajal antes de que todo comenzara: aun soñando con ser artista, dibujante, se dedicó a la medicina tal y como quería su padre pero nunca dejó de dibujar. Es esta mente creativa, inquieta y decidida la clave de sus descubrimientos y de su éxito. Su historia, en este momento de mi vida más que en ningún otro, me sirve de inspiración.

Nunca dejemos que se mueran nuestros sueños, ¡Persigámoslos!.  
Persigámoslos, sin dejar de mirar a nuestro alrededor y nunca dejemos escapar las oportunidades.

Llenemos los laboratorios de carteles de "Se busca". "Se buscan imaginaciones y sueños que habiten en cabezas bien amuebladas".

Para que así, algún día, el premio Nobel de Cajal esté acompañado de muchos otros premios más.



**SANTIAGO FELIPE RAMÓN Y CAJAL (1852-1934)**  
**CATEDRÁTICO EN VALENCIA**  
**1884-1893**

*M<sup>a</sup> Ángeles Langa. Biblioteca del Instituto Cajal, CSIC*

1884

En enero se traslada a vivir a Valencia para trabajar en la Cátedra de Anatomía General y Descriptiva de la Facultad de Medicina, cuya toma de posesión había sido el 13 de diciembre de 1883, siendo Rector el cirujano Enrique Ferrer Viñerta. El sueldo anual es de 3.500 pesetas.

Se hospeda por unos días, junto a su esposa y sus dos hijos, en una fonda situada en la plaza del Mercado, cerca de la Lonja de la Seda.

Se trasladan a la calle de las Avellanas, nº 11, tercero derecha, donde nace su hija Vicenta el 21 de enero a las cuatro de la tarde, siendo testigo del nacimiento D. Andrés Edo, fue inscrita en el Registro Civil el día 23 del mismo mes; más tarde (en 1968) se cambia la inscripción registral por el nombre de Francisca de Paula Vicenta.

La Junta Directiva de la Sociedad Valenciana de Agricultura, presidida por el Marqués de Tremolar, acepta el ingreso como socio en el mes de febrero.

En el mes de mayo, comienza a publicar, por fascículos, el "Manual de Histología Normal y de técnica micrográfica", el primero de ellos, que consta de 192 páginas, titulado "Técnica Micrográfica y Elementología".

En Junta General Extraordinaria del Instituto Médico Valenciano, presidida por Julio Magraner, siendo secretario Manuel Olmos, se aprueba por votación el ingreso como socio residente del Instituto. El 12 de noviembre, se le expide el

título con el número de socio 1967, según consta en la página 367 del “Libro de registro de socios”.

Organiza, para ayudar a su economía, un curso práctico de histología normal y patológica, acuden alumnos libres de doctorado y médicos en ejercicio interesados en ampliar sus conocimientos. Una de las áreas más demandada y prometedora era la Bacteriología, que todavía no había alcanzado el rango de disciplina autónoma y era impartida entre las lecciones de histología.



*Facultad de Medicina de Valencia*

Publica:

La máquina de la vida. Estudios populares de Anatomía y Fisiología. celulares. *Las Ciencias Médicas. Revista Quincenal de Medicina, Cirujía y Farmacia* 1: 52-55, 100-102

Sigue con sus trabajos anatómicos

Escribe a Louvain al jesuita padre Antonio Vicent Dolz, uno de sus primeros discípulos en Valencia, quejándose de la falta de material microscópico. Hace referencia a Ferrán, que ha descubierto la vacuna contra el cólera habiéndose autovacunado.

En mayo publica el tercer fascículo del Manual de Histología, titulado "Tejido epitelial".

Nace su hijo Jorge, 2 de julio, en la casa de la calle Pizarro, nº 8, principal, siendo testigos del nacimiento Francisco Tatay y José Aguilar López, Es bautizado el 7 de este mismo mes en la Iglesia de San Esteban.

Trabajos y descubrimientos en vacunación anticolérica

Vacunación frente al cólera mediante inoculación de gérmenes muertos por el calor (Salmón y Smith lo harán en febrero de 1886)

El 19 de julio expone ante la Diputación de Zaragoza su informe sobre el cólera, la Diputación le regala un microscopio Zeiss, que utiliza para el trabajo descrito en la Crónica Médica de Valencia.

Se interesa por la hipnosis.

Con varios amigos, algunos de ellos tertulianos del Casino de la Agricultura, organiza un Comité de investigaciones psicológicas, siendo su casa la sede social y consulta para pacientes, aplicó la hipnosis, la sugestión, el sonambulismo, etc.

Publica:

El más sencillo y seguro de los métodos de coloración de los microbios. *La Crónica Médica. Revista Quincenal de Medicina y Cirujía prácticas* 8: 234-237 (1884-5).

1886

Estudios de Histología comparada (cartílago, cristalino, fibra muscular).

Siguen apareciendo fascículos del Manual de Histología.

Primera publicación en revista extranjera.

Prosigue los estudios sobre sonambulismo y sugestión.

Clases, investigación, vida social en Valencia.



*Trabajando con el microtomo*

Publica:

Contribution à l'étude des cellules anastomosées des épithéliums pavimenteux stratifiés. *International Monatschrift für Anatomie und Physiologie* **3**, 1-15.

Notas de laboratorio. I. Estructura de las fibras del cristalino. II. Anastomosis de las células epiteliales de ciertas mucosas. *La Crónica Médica* **9**, 389-396.

El Instituto Médico Valenciano nombra una comisión, en la que se encuentra Cajal, para el estudio de la lepra en el Reino de Valencia

En esta misma fecha se acepta que Cajal entre a formar parte de la Comisión de Redacción del Instituto, proponiendo que el Boletín del Instituto Médico Valenciano lleve en su confección grabados

El 5 de mayo a las doce de la noche nace su hija Pilar Enriqueta, en la calle Cavanilles nº 3, segundo izquierda; testigos del nacimiento fueron Juan Vila y Campillo y Andrés Edo, es bautizada el 9 de mayo en la Iglesia de San Andrés, apóstol de Valencia

El 4 de junio se da lectura, en la Junta General Ordinaria del Instituto Médico Valenciano, al discurso sobre el "Estudio anatómico de la sangre"

Solicita al director general de Instrucción Pública participar en el concurso a la Cátedra de Histología e Histoquímica y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Barcelona.

Viaja a Madrid como miembro de un tribunal de oposiciones a Cátedras de Anatomía Descriptiva, visita, durante su estancia en la capital, los principales y distintos laboratorios micrográficos, cabe mencionar el de la Facultad de Medicina, de Aureliano Maestre de San Juan y su discípulo Leopoldo López García, el de Federico Rubio y Galí en el Instituto Biológico ubicado en la calle Górgera, el de Ignacio Bolívar en el Museo de Historia Natural y el laboratorio sito en la calle del Arco de Santa María, del neurólogo valenciano Luis Simarro Lacabra (1851-1921), un hombre excepcional, que recién llegado de París le muestra unas preparaciones histológicas teñidas con el método de cromato de plata de Golgi (1843-1926), ideado en 1873.

Al regresar a Valencia comienza a utilizar la técnica de Golgi, queda asombrado al comprobar que en las preparaciones procesadas con este método, las células nerviosas aparecen teñidas incluso en sus más finas ramas. Inicialmente abordó el estudio de la organización del cerebelo, pero pronto tuvo constancia de las serias limitaciones del método de Golgi, lejos de desanimarse, actúa de forma diferente a como lo habían hecho todos los que anteriormente lo habían ensayado. En lugar de abandonarlo trata de

perfeccionarlo. La recompensa no se hizo esperar y el método clásico de Golgi se transforma, en manos de Cajal, en el método de la doble impregnación: una vez extraídas las piezas del nitrato de plata se sometían a un nuevo tratamiento en el baño bicrómico para pasar seguidamente a una nueva impregnación argéntica. Merced a esta sencilla, pero fundamental modificación, las preparaciones conducían a resultados excelentes y prácticamente constantes.



*Bartolomeo Camillo Golgi*



*Luis Simarro en su laboratorio, oleo de Sorolla*

Son discípulos en Valencia R. Bartual, Alabern, Peset y el jesuita P. Vincent



*Junto a su discípulo Juan Bartual Moret, autorretrato realizado por Cajal.*



El 29 de noviembre obtiene la Cátedra de Histología e Histoquímica Normal y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Barcelona

El 12 de diciembre toma posesión en la Universidad de Barcelona ante el rector Dr. Casaña

Traslado a Barcelona como Catedrático de Histología Normal y Patológica de la Facultad de Medicina, instalada en el Hospital de la Santa Creu

Finaliza el último fascículo, octavo, del "Manual de Histología Normal y de técnica micrográfica".

Se edita la obra completa, de 692 páginas y 203 grabados, con la fecha de la creación del primer fascículo (1884), por la Librería de Pascual Aguilar, calle Caballeros nº 1 de Valencia, siendo el tipógrafo José Ortega. En la portada de los ejemplares de la primera encuadernación se presenta un grabado de una célula epitelial, mientras que en la segunda encuadernación de 1889 se muestra la alegoría del editor con las iniciales PA

Publica:

Notas de laboratorio. Tejido óseo. *Boletín Médico Valenciano* **20**, 7-11.

Notas de laboratorio. Textura de la fibra muscular en los mamíferos. *Boletín Médico Valenciano* **20**, 129-235.

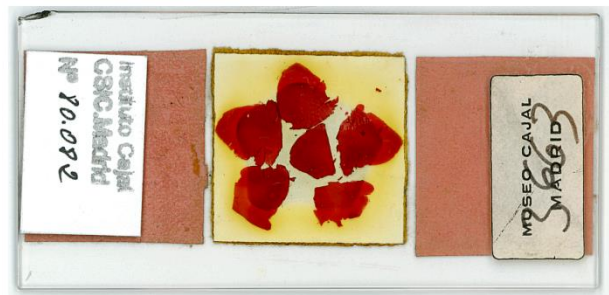
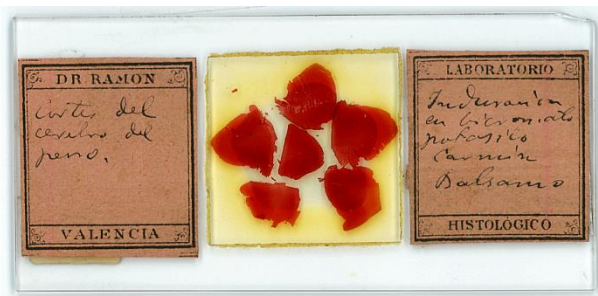
Notas de laboratorio. II. Fibra muscular del ala de los insectos.

*Boletín Médico Valenciano* **20**, 161-168.

Notas de laboratorio. III. Músculos de las patas de los insectos. *Boletín Médico Valenciano* **20**, 193-202.

Sobre los conductos plasmáticos del cartílago hialino. *La Crónica Médica* **10**, 457-464.

Algunas preparaciones histológicas de sus investigaciones en este periodo valenciano:



**Bibliografía:**

Ramón y Cajal, Santiago (1923). – Recuerdos de mi vida. – 3ª edición. – Madrid: Imprenta de Juan Pueyo.

Solsona, Fernando (2003). – Santiago Ramón y Cajal: sinopsis cronológica y contexto histórico. – Zaragoza: Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza.

Vera Sempere, Francisco J. – (2001). – Santiago Ramón y Cajal en Valencia (1884-1887). – Valencia: Denes.



Notas de Laboratorio. I. Estructura de la fibra del cristalino. II.  
Anastomosis de las células epiteliales de ciertas mucosas

*Santiago Ramón y Cajal*

Publicado en La Crónica Médica, Valencia 20 de marzo 1886, 9, 389-396



## NOTAS DE LABORATORIO

POR EL

Dr. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

### I.—ESTRUCTURA DE LAS FIBRAS DEL CRISTALINO



ABIDO es que el cristalino se compone de dos capas de células: una anterior delgada, con elementos aplastados á modo de endotelio; otra posterior, tan espesa que constituye casi toda la lente, y formada por elementos alargados prismáticos, de sección exagonal, que por suaves transiciones en unas, por repentinas en otras especies de vertebrados, se continúan con la capa anterior. El todo está envuelto en una cápsula transparente, sin textura apreciable, la cristaloides, cubierta más espesa por delante que por detrás. Las fibras ó prismas cristalinos están provistos de núcleos en los estratos superficiales, y exentos de ellos en los profundos. Estas últimas capas ostentan elementos engranados. La estructura general del cristalino es ya de tiempo conocida: las obras clásicas de Frey, de Krause, el Manual de

Stricker, etc., traen de ella claras y completas descripciones. Pero existen algunas lagunas que colmar y no pocos puntos aun oscuros, tales son: la textura de las fibras cristalinas y su modo de unión con la cristaloides. Sobre estos temas han versado principalmente mis pesquisas, y han tenido por objetivo primordial satisfacer á esta pregunta: ¿Las fibras cristalinas poseen la composición reticular de las células epiteliales? Hé aquí un breve resumen de mis trabajos:

a.—*Textura de los prismas cristalinos.* Examinados en fresco teñidos por las anilinas, ó después de maceración en ácido sulfúrico diluído, ó también previa induración por el alcohol, constantemente hemos comprobado en los prismas superficiales ó nucleados del cristalino, un retículo protoplasmático, más claramente perceptible, cuanto más superficiales las fibras. Este armazón fibrilar parece reticulado, y sus mallas están dirigidas en sentido longitudinal (batráceos, mamíferos), aunque en ciertas especies (aves), carecen de toda orientación, disponiéndose en apretada malla. El enquilema ó jugo celular es diáfano y sin granulaciones: en el conejo encierra cerca del extremo anterior de las fibras ciertos grumos morenos, quizás melánicos. La cubierta del prisma nucleado es muy evidente á grandes aumentos; revélase por un doble contorno ligeramente ondeado. Muchas fibras nucleadas del conejo ofrecen hacia delante un segmento, más ancho, transparente, exento de reticulación y unido al resto del prisma de manera que, los segmentos externos de los bastoncitos retinianos, se juntan á los externos.

El núcleo, elíptico en la rana, salamandra, etc., casi redondeado en los peces y mamíferos, esférico en las aves, yace en la zona ecuatorial de las fibras, á distintos planos en cada una de ellas, bien que atemperándose á una línea general. Examinado en fresco en la rana, conejo, gallina, hombre, hemos notado muy bien, ya con el objetivo J inmersión, y mejor con el  $\frac{1}{18}$  Zeiss, una red cromática apretada, pálida é irregular. Existe un nucleolo grueso, esférico y poco colorable por el verde metileno y hematoxilina, aunque más tingible por el carmín. El armazón cromático nos ha parecido en gran parte continuo en los pájaros; pero en general, su extrema palidez y su apretamiento no consienten una percepción muy clara de su verdadera forma. Una cubierta acromática individualiza el núcleo que está separado en muchas especies (rana, salamandra, conejo), por una especie de vacuola fusiforme del resto del protoplasma, vacuola sólo visible en las fibras de perfil.

Las fibras centrales del cristalino, interesantes por sus extrañas formas y complicados engranajes (véase la fig. 1) no nos han evidenciado, á despecho de persistentes tentativas de análisis, el menor asomo de textura; ni retículo, ni núcleo, ni cubierta; algunas vacuolas solamente achacables á la acción de los reactivos. Son estas fibras comparables á los hematíes en su diafanidad y homogeneidad, como los prismas superficiales lo son á los leucocitos.

*b.—Epitelio cristalino.* La impregnación argéntica del cristalino del ratón, del del conejo, rana y hombre, nos han revelado las células aplanadas yacentes detrás de la cristaloides anterior y delante de los cabos anteriores de los prismas cristalinos. Presentan estas células un contorno ondeado en el ratón, más rectilíneo en la rana, conejo y hombre. Las líneas del cemento están como engruesadas al nivel de los radios de la estrella anterior del cristalino. Vistas las células en estado fresco en la rana, teñidas por el verde metileno, dejan percibir un núcleo redondo aplastado de delante atrás, con cubierta y red cromática, pero sin nucleolos verdaderos. En el hombre forman un epitelio grueso casi cúbico, claramente visible en los cortes ánteroposteriores del cristalino. No son iguales estas células en anchura. Vistas de frente, forman un mosaico donde células pequeñas alternan con grandes, ofreciendo un aspecto sólo comparable con el que presenta el centro frénico del conejo impregnado. Las células pequeñas alcanzan de 6 á 8 milésimas; las grandes de 17 á 20. Las hay también de tamaños intermedios. Su espesor ó diámetro ánteroposterior, igual en todas, es de 9 á 10 milésimas de milímetro. Los bordes de las células son rectilíneos, ordinariamente algo desprendidos en las preparaciones por disociación de la cápsula; forman polígonos de cinco ó más lados. Distinguese en estas células una membrana, un protoplasma reticulado, de aspecto como esponjoso, y un núcleo redondeado que alcanza igual tamaño en los elementos chicos que en los grandes. Encierra el núcleo un armazón cromático probablemente reticulado, sin nucleolos verdaderos, comprendido bajo una capa periférica cromática. (Fig. 2.)

Despréndense fácilmente estas células de las fibras cristalinas; pero es raro verlas despegadas de la cristaloides anterior con la cual se continúan evidentemente. A grandes aumentos, se ven las hebras del retículo soldadas con la cristaloides sin interposición de cubierta; de suerte, que la cristaloides es aquí la verdadera membrana celular. (Fig. 3.)

Entiendo, pues, que no hay razón para estimar la cristaloides anterior como una membrana aparte distinta del tejido cristalino, sino como una chapa ó cubierta gruesa elaborada por el epitelio, y comparable con el *plateau* que guarnece el cabo libre de las células intestinales. Hasta se nota que la cápsula es reductible á trozos ó bastones paralelos, perpendiculares al plano del epitelio, propiedad común á las placas intestinales.

*c.—Unión de las fibras en sus extremos y entre sí.* La mayor parte de las fibras del cristalino, particularmente las centrales y medias, terminan, bien delante, bien detrás, juntándose por sus extremos á favor de un cemento de unión. Las líneas, según las cuales estas junturas se establecen, ofrecen formas más ó menos complicadas según las especies animales. En el hombre y grandes mamíferos exhiben la disposición de una estrella de seis ó más radios, una ó más veces dicotomizados. En las especies de pequeña talla (conejo, rana, etc.), todo se reduce, de ordinario, á una sola línea cuya dirección es opuesta en cada cara de la lente. (Figs. 4 y 5.)

Las fibras superficiales de los mamíferos y aves y casi todas las de los batráceos (excepto las más centrales) terminan hacia adelante en la capa epitelial, hacia atrás en la cristaloides posterior. Las fibras ecuatoriales superficiales, que son las más cortas, poseen extremos cortados oblicuamente y directamente unidos á la cápsula. En éstas es donde mejor pueden estudiarse las conexiones de las fibras con la cristaloides. Examinando tales fibras en el cristalino del conejo, de la rana y del hombre, á favor de fuertes objetivos de inmersión, se advierte que los cabos posteriores de las mismas se adhieren íntimamente á la cápsula posterior, notándose transiciones suaves entre el retículo del prisma cristalino y la homogeneidad de la cristaloides. Si por azares de preparación, las fibras se arrancan de la cristaloides, nótanse en la superficie de ésta hilos protoplasmáticos y granulaciones que indican á las claras el oficio de membrana ó placa que aquella cubierta desempeña respecto de los prismas. Por lo demás, la línea de inserción de los hilos, es más vaga é incierta en los batráceos que en los mamíferos. (Fig. 6.)

Por delante fijanse las fibras á beneficio de un cemento á la cara posterior del epitelio cristalino.

En su trayecto las fibras cristalinas superficiales se enlazan por simple yuxtaposición y á favor de un cemento colorable por el nitrato de plata. Pero las profundas poseen, además, otro recurso de



ajuste y cohesión: los dentellones que, engranados con los de las vecinas fibras, forman del núcleo central cristalino un todo excesivamente homogéneo y trabado.

Variables son la forma, número y dimensiones de los dentellones. En los peces imitan perfectamente el aspecto de las suturas craneales, y, para mayor engranaje, poseen dos dentelladuras: una grande en los bordes de la fibra y otra más fina en cada diente (V. fig. 1, a, b, c, d.) En la rana y salamandra son más pequeños e interesan todo el espesor del borde. En la vaca, son los dientes anchos y semicirculares, siendo de notar, también, serretas secundarias que abrazan, no sólo los dientes de los bordes principales, sino las caras de los prismas á las que dan un aspecto estriado. Disposición semejante se da en el ratón. En las aves, los dientes son pequeños y delgados y se ven tantas series como ángulos hay en el prisma. En el conejo y hombre los dentellones son muy poco aparentes. En general, los dientes yacen siempre en los bordes más salientes del prisma cristalino (éstos son exágonos con dos caras muy anchas). Cuando los hay en las caras y demás bordes son más pequeños y delgados, etc., etc.

*d.—Resumen.* Las fibras cristalinas superficiales son células vivas y encierran todos los caracteres estructurales de las células epiteliales. Las centrales son elementos muertos, excesivamente transparentes y homogéneos. La cristaloides anterior es la chapa colectiva del epitelio anterior; la posterior, la placa común á los prismas cristalinos superficiales. El cristalino es una bolsa epitelial de paredes unidas, cuya pared posterior, por consecuencia de un crecimiento desmesurado, ha constituido casi toda la masa lenticular.

## 2.—ANASTOMOSIS DE LAS CÉLULAS EPITELIALES DE CIERTAS MUCOSAS.

Bizzozzero y Ranvier han demostrado recientemente que la disposición engranada que los autores clásicos de histología describían en las células del cuerpo de Malpighio de la piel es pura apariencia; y que en su lugar existen unos hilos ó anastomosis que, saltando de una célula á otra, ponen en comunicación los protoplasmas. Para Ranvier (según un moderno trabajo de este autor) los tales hilos son verdaderos manojos de hebras que se entrecruzan y forman el retículo celular. Esta opinión no nos parece cierta del todo. Es evi-

dente que los hilos de comunicación se continúan con el retículo celular, pero no puede afirmarse que cada uno de ellos esté formado por otros más pequeños. Nosotros los hemos observado en cortes delgadísimo de la piel con objetivo  $\frac{1}{18}$  oc. 5 de Zeiss, que es el mayor aumento correcto que hoy puede aplicarse, y no nos ha sido posible percibir aquella apariencia; es más, creemos que, aunque tal composición fibrilar de los puentes existiera, son tan delgados éstos (menos de dos décimas de  $\mu$ ) que sería materialmente imposible descubrirla. A mayor abundamiento, nos dan el problema resuelto las células epiteliales anastomosadas del epitelio del labio (canceroides). En esta neoplasia cuyos elementos son análogos a los malpighianos, se encuentran células de gran talla, de retículo protoplasmático evidente y de puentes de unión gruesos y paralelos, percibiéndose, con una claridad que no admite duda, la continuidad individual de cada puente de unión con cada fibra del retículo (véase nuestro *Tratado de Histología*). Una vez dentro del protoplasma crúzanse dichas fibras en ángulos más ó menos agudos, pero no se anastomosan visiblemente, y aun puede afirmarse que, después de atravesar una célula, penetran en las vecinas. (Fig. 7.) Frecuentemente, en vez de una fibra separada pasan dos ó tres casi juntas de una á otra célula; ocurre también, á veces, que dos hebras muy próximas se cruzan en ángulo muy agudo en su itinerario por el cemento. Estas disposiciones, junto con un cierto engruesamiento extracelular de las fibras, nos parecen explicar la opinión arriba citada de Ranvier.

Después de dar cima á estas investigaciones se nos ocurrió la idea (Diciembre del 85) de si todas las formaciones ectodérmicas mucosas compartirían con la piel la antedicha disposición. A fin de avalorar la legitimidad de esta suposición nos entregamos á prolijos análisis estructurales de la mucosa bucal, nasal, conjuntival, genital, etc. El resultado fué demostrar que todas las mucosas de epitelio pavimentoso estratificado participan de la textura anastomosada del cuerpo de Malpigio.

En ninguna mucosa son dichas anastomosis tan fáciles de evidenciar como en la mucosa de las encías y paladar del hombre y de los grandes mamíferos. Basta para ello examinar un corte moderadamente delgado, teñido á la hematoxilina ó al picrocarminato, con ayuda de un objetivo de regular amplificación E Zeiss con Oc. 5. Mayor dificultad presenta el epitelio lingual; no obstante, obser-

vando secciones bien finas de la lengua del hombre ó del conejo, y amparándonos de un objetivo más fuerte (J inmersión), las hemos percibido con toda corrección. Aquí los hilos son mucho más delgados que en la piel y sumamente cortos; su continuidad con el retículo puede evidenciarse á favor del objetivo  $\frac{1}{18}$ , pero solamente en los elementos medios y profundos. (Fig. 8.)

Nuestras primeras tentativas en la conjuntiva palpebral de la rana y del conejo no fueron concluyentes. En estos animales, según posteriormente hemos comprobado, son tan delgadas y tan poco resalantes del cemento las hebras de comunicación, que apenas si con los mayores aumentos, comienzan á percibirse. Así se explica que hayan escapado á histólogos distinguidos. Pero desde el momento que elegimos la córnea del hombre y gruesos mamíferos como materia de investigación, el mejor éxito coronó nuestros esfuerzos. Con un objetivo fuerte (J inmersión) pueden percibirse los hilos de unión entre las células del epitelio palpebral y esclerotical del hombre. No así en el epitelio corneal anterior: aquí la percepción correcta de los hilos comunicantes exige trabajar sobre cortes ánteroposteriores de la córnea extremadamente delgados (cinco milésimas) más delgados que las mismas células epiteliales, y echar mano del objetivo  $\frac{1}{18}$  Zeiss Oc. 4 con iluminador Abbe provisto del más pequeño diafragma. En estas circunstancias, además de las serretas que en su unión con la basal ostentan las células más profundas, se notan tenuísimas hebras, brillantes y paralelas, que saltan de célula á célula destacando sobre la homogeneidad del cemento. Estos hilos se perciben mejor (véase figura 9), en los intersticios lineares, anchos y paralelos que separan las células superficiales ó escamosas, que en los sinuosos y angostos que median entre las células con fosetas y las cilíndricas profundas. Dichos hilos de unión se pueden demostrar hasta en los más superficiales espacios intercelulares: faltan solamente (y es natural) en la superficie libre anterior de las células, limitada correctamente por una línea recta y lisa. No es posible demostrar la continuidad de los expresados puentes con el retículo, por la sencilla razón de que éste es imperceptible en las células superficiales y apenas visible en las profundas.

Finalmente, los hilos de unión son fácilmente comprobables en la cavidad de la nariz cerca de su entrada, en el balano y prepucio del hombre y órganos genitales externos de la mujer. Es de notar que aquí, como en la córnea y en la lengua, los hilos comunicantes

habitan en todas las capas epidérmicas, y que hasta las células descamadas ofrecen en sus caras vestigios de aquellos apéndices.

*Resumen.*—1.º Todas las formaciones celulares del ectodermo se caracterizan por una disposición anastomosada de sus protoplasmas (células nerviosas, células malpighianas, células de la mucosa lingual, etcétera). 2.º Casi todas las masas así construídas son estratificadas. 3.º La función de estas células es solidaria y tiene por fin común poner en relación el organismo con el medio.

DR. CAJAL.

