

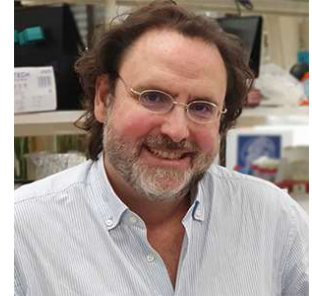
SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Cajal y Escuela

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_R.202309

Dr. Fernando de Castro Soubriet
Instituto Cajal-CSIC. Madrid



Biografía

Fernando de Castro Soubriet
 Licenciado en Medicina y Cirugía por
 la Universidad Complutense de
 Madrid, se doctoró dentro del
 Programa de Neurociencias de la
 Universidad de Alicante. Como
 investigador del Programa Marie Curie
 de la Unión Europea trabajó en el
*Institut de la Santé et de la Recherche
 Médicale* (París) y la Universidad
 Pablo de Olavide. También ha
 investigado en el Hospital Ramón y
 Cajal (Madrid), el Instituto de
 Neurociencias de Castilla y León/Univ.
 de Salamanca (donde fundó el Grupo
 de Neurobiología del Desarrollo-GNDe
 en 2003), el Hospital Nacional de
 Parapléjicos (Toledo) y, desde 2015,
 en el Instituto Cajal-CSIC (Madrid).

Desde su regreso a España, en 2000,
 ha abierto líneas de investigación
 relacionadas con el desarrollo del
 sistema nervioso (mielinización,
 sistema olfativo), la fisiopatología de la
 desmielinización/enf. desmielinizantes
 y el desarrollo de nuevos enfoques
 terapéuticos (fundamentalmente
 remielinizantes) para la esclerosis
 múltiple. Es Científico Titular del
 Consejo Superior de Investigaciones
 Científicas-CSIC. Es o ha sido
 miembro de la Junta Directiva de la
 Sociedad Española de Neurociencias-
 SENC, la Federación Europea de
 Sociedades de Neurociencias-FENS,
 la Red Glial Española-RGE y la Red
 Olfativa Española-ROE.

Un reciente estudio de la Fundación BBVA arroja un dato escalofriante: sólo un 7% de los españoles nombra a Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) cuando se le pregunta por un científico. Es el sexto más nombrado y el segundo español, por detrás de Severo Ochoa (1905-1993). Aunque si repitiésemos esa encuesta en la SEBBM las cifras seguramente mejorasen, no deja de ser chocante que tan pocos compatriotas se acuerden de uno de los cinco o diez científicos más revolucionarios de la Historia de la Ciencia... mundial. Porque el navarro-aragonés Cajal es uno de ellos, de ese selecto club (Newton, Darwin, Cajal, Einstein...) y, como ellos, adelantó cincuenta o cien años en el conocimiento de su época, creando una nueva disciplina: Cajal es universalmente reconocido como el fundador de la moderna Neurociencia.

Cajal se hizo médico e, interesado en una disciplina apenas inaugurada en España por Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890), realizó su tesis sobre la histopatología de la inflamación, siendo ya catedrático en la Universidad de Valencia. Es en este periodo cuando Cajal aprende el método de Golgi, en Madrid, de la mano de Luis Simarro (1851-1921). Fascinado por las variadísimas formas de las células nerviosas teñidas por el depósito de cromato de plata, Cajal decide dominar esta caprichosa tinción histológica y aplica sus grandes conocimientos de Química para mejorarlo. Porque Cajal era, formalmente, médico, pero sus conocimientos de Histoquímica y de la química que subyace a la Fotografía tradicional tienen un papel destacado en esta historia. A fin de cuentas, el método de Golgi tiñe la intrincada ramificación de una neurona depositando esa sal de plata sobre el cuerpo de esta célula y las dendritas y el axón que salen del mismo... igual que la Fotografía clásica plasmaba la luz visible gracias al depósito de los granos microscópicos que surgen de la reacción de las sales de plata con oxidantes en presencia de la propia luz. Cajal introdujo mejoras en la fijación y una doble impregnación argéntica, reduciendo parcialmente el capricho de la "reazione nera" de Golgi (que nunca sabemos qué células va a teñir en un corte histológico) y, sobre todo, mejoró significativamente la tinción de las células nerviosas. Por todo ello, desde las bambalinas químicas al resultado final, se conoce también a este procedimiento como el "método fotográfico". En ese momento, Cajal debuta como catedrático en la Universidad de Barcelona, donde aplica sistemáticamente el nuevo método en el sistema nervioso de diversas especies. Los resultados ven la luz desde 1888 y en una revista que el mismo Cajal publicaba. Y desde su primer artículo, dedicado a

la corteza del cerebelo, Cajal demuestra la individualidad de las células nerviosas:

“... las ramificaciones colaterales y terminales de todo cilindro-eje [axón] acaban en la substancia gris, no mediante red difusa, según defendían Gerlach y Golgi con la mayoría de los neurólogos, sino mediante arborizaciones libres, dispuestas en variedad de formas (cestas o nidos pericelulares, ramas trepadoras, etc.). Estas ramificaciones se aplican íntimamente al cuerpo y dendritas de las células nerviosas, estableciéndose un contacto o articulación entre el protoplasma receptor y los últimos ramúnculos axónicos [lo que, desde 1897 conocemos como sinapsis]”.

Ese descubrimiento ilumina el tenebroso mundo reticularista que explicaba el sistema nervioso como una red continua de las neurofibrillas del citoesqueleto. Pronto corroboró Cajal sus observaciones en la retina o la médula espinal y, después, en todas y cada una de las estructuras del sistema nervioso que fue estudiando. Así, Cajal dotó de evidencia científica a quienes pensaban que la Teoría Celular tenía que cumplirse, también, en el sistema nervioso, como en el resto de sistemas orgánicos. La victoria pública se produjo en Berlín, cuando Cajal sentó al microscopio a August Köelliker, el más influyente histólogo de la época, quien quedó maravillado al ver los detalles de las preparaciones traídas desde aquella España descabalgada del primer mundo desde los albores del s. XIX. En apenas cuatro años (1888-1892), siempre desde el pequeño laboratorio de su casa y casi exclusivamente publicando en español, Cajal sentó las bases de la moderna Neurociencia: a) la individualidad de las células nerviosas, b) la Teoría Neuronal, c) la Ley de polarización dinámica de las neuronas (sustanciada en las famosas flechas que Cajal, ya muy pronto, comenzó a indicar en sus dibujos la dirección seguida por los impulsos nerviosos), d) la descripción de pequeños elementos (espinas dendríticas, conos de crecimiento axonal) indispensables para el funcionamiento de las neuronas y el conjunto de la fisiología nerviosa, e) la Hipótesis Quimiotrópica... Al muy poco tiempo, premios y distinciones comenzaron a llover desde Italia, Gran Bretaña, Francia, Estados Unidos, incluso desde la propia España, normalmente tan ingrata con sus grandes figuras, sobre todo de Ciencia... En su discurso de entrada en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (1897), Cajal escribió algo que, si no se ha querido directamente ignorar, muchas veces ha pasado desapercibido:

“La más pura gloria del maestro consiste, no en formar discípulos que le sigan, sino en formar sabios que le superen. [...] crear espíritus absolutamente nuevos, órganos únicos, a ser posible, en la máquina del progreso. Fabricar órganos dóciles e intercambiables, denota que el maestro se ha preocupado más de sí mismo que de su país y de la Ciencia”.

Porque si bien es verdad que Cajal no dejó de trabajar prácticamente nunca, hasta su muerte, en cuanto pudo, contrató a investigadores que le ayudasen en su ingente tarea. Al ganar Premio Internacional de Moscú (1900), joven rey Alfonso XIII instó la creación de un laboratorio moderno para Cajal con cargo “al presupuesto”: Cajal sale de su casa para desarrollar su investigación en un moderno Laboratorio de Investigaciones Biológicas (desde 1920, oficialmente Instituto Cajal), incorporando ayudantes y, muy pronto, investigadores como Jorge Francisco Tello (1880-1958) y Domingo Sánchez (1860-1847), sus primeros discípulos. Hasta ese momento, su único colaborador verdadero había sido su hermano menor, Pedro Ramón y Cajal (1854-1950), pero siempre a distancia, mientras trabajaba como médico rural en Aragón o, ya como catedrático, en Cádiz y Zaragoza. Tello y Sánchez fueron los primeros, pero no los únicos: Jules Havet vino de Bélgica, Nicolás Achúcarro (1880-1918) se instaló en Madrid tras su periplo europeo, la británico-australiana Laura Forster vino desde Oxford y así sucesivamente.

Si lo pensásemos como una pirámide (Figura 1), la primera planta del conocimiento neurológico generado por Cajal y a su alrededor se centró en describir, de la manera más exhaustiva posible, la estructura del sistema nervioso de los vertebrados (Pedro Ramón y Cajal, Tello, Río-Hortega, de Castro) y de los invertebrados (significativamente, Domingo Sánchez). Con la incorporación del citado Achúcarro y de su discípulo directo, Pío del Río-Hortega (1882-1945), la Escuela Neurológica Española (o Escuela de Cajal o de Madrid) construyó una sólida segunda planta estudiando las células gliales (Río-Hortega descubrió dos de los tres tipos fundamentales de las mismas: la microglía y la oligodendroglía) y ampliando los estudios iniciales de Cajal y Tello sobre degeneración y regeneración del sistema nervioso a la Neuropatología, en general, incluyendo los tumores nerviosos y aspectos puramente neuropsiquiátricos con la incorporación de Gonzalo Rodríguez Lafora (1886-1971) o José M^a Villaverde (1888-1936). Y con la tercera y última planta de esa hipotética pirámide, la Fisiología que Cajal había intuido y encauzado con sus famosas flechas, incorporó métodos y una orientación plenamente fisiológica con los dos últimos discípulos “mayores”, los más jóvenes y cercanos al Maestro en la última década de su vida: Fernando de Castro (1896-1967) y Rafael Lorente de Nó (1902-1990). Todos ellos contribuyeron de forma significativa a confirmar los hallazgos de Cajal y, libremente, enfocaron sus estudios respectivos a los más diversos ámbitos, estructuras y especies donde comprobar el neuronismo y derrotar a los siempre pugnaces reticularistas. La lista de descubrimientos generados básicamente desde Madrid y hasta el estallido de la Guerra (In)Civil Española, en el verano de 1936, es imposible de incluir aquí pero, a manera de breve pincelada,

destacaremos dos cosas: *i)* que casi todos esos descubrimientos, más importantes o menos, siguen siendo vigentes hoy día (algo que es muy difícil en la verdad efímera que es el conocimiento científico) y a pesar de los ingentes avances tecnológicos; *ii)* que en apenas tres décadas de relativa estabilidad y apoyo presupuestario, tres de los discípulos directos de Cajal rozaron un segundo, tercer y cuarto Premio Nobel en Fisiología o Medicina antes del recibido por Severo Ochoa en 1959 (¡la Historia de la Ciencia Española nos la tendrían que haber contado de forma radicalmente diferente si Río-Hortega en 1929 ó 1937, de Castro en 1938 y/o Lorente de Nó en 1949, 1950, 1952 ó 1953 hubiesen recibido ese galardón...!). Y la lista sería más larga si incluyésemos a algunos discípulos indirectos de Cajal, como el farmacólogo y patólogo británico-australiano Howard Florey (1898-1968), que compartió el Nobel de 1945 “*por el descubrimiento de la penicilina y su efecto curativo en varias enfermedades infecciosas*” (quizá uno de los descubrimientos que más ha transformado nuestra sociedad y mejorado nuestra calidad de vida) o el neuropatólogo y gran neurocirujano del s. XX Wilder S. Penfield (1891-1976), quienes vinieron a Madrid en sus periodos formativos para aprender las técnicas neurohistológicas de la Escuela de Cajal, respectivamente, en 1925 y 1924. Fue primero Cajal, en solitario, y después en compañía de Río-Hortega (quien creó su propia escuela en el laboratorio de la Residencia de Estudiantes y, después, también en el Instituto Nacional del Cáncer) y del resto de miembros de la Escuela Neurológica Española quienes hicieron de Madrid el destino obligatorio para todo aquel científico interesado en poder estudiar el cerebro: vinieron desde Australia hasta los EE.UU., desde la extinta Unión Soviética hasta Uruguay, Argentina y Chile, y a sus instituciones regresaron para transformar o implantar *de novo* el estudio de la Neurociencia. Si Cajal fundó, directamente, la moderna Neurociencia, él y sus discípulos españoles transformaron la Neurología, la Psiquiatría, la Neurofisiología, la Otorrinolaringología o resultaron fundamentales para el nacimiento en Norteamérica de la moderna Cibernética durante la IIª Guerra Mundial (sobre todo Lorente de Nó y en menor medida Lawrence Kubie -discípulo de Río-Hortega-) o de la moderna Neuroncología (Río-Hortega y su discípula oxoniense Dorothy Russell). Por todo ello, la UNESCO decidió en octubre de 2017 incluir los “Archivos de Santiago Ramón y Cajal y la Escuela Española de Neurohistología” como parte del Patrimonio de la Humanidad (Collection ID: 2016-31)¹:

“Estos archivos [los de Cajal, su hermano Pedro, Río-Hortega, de Castro y Lorente de Nó] son esenciales para estudiar la historia de los descubrimientos y teorías que conducen a nuestra actual comprensión del cerebro humano en su doble aspecto de composición anatómica (células individuales) y propiedades fisiológicas (formación de circuitos y propagación del impulso nervioso)”.

Como ya he indicado, no sólo la Historia de la Ciencia Española, sino nuestra propia realidad científica sería otra si Río-Hortega, de Castro y/o Lorente de Nó hubiesen conseguido el Premio Nobel entre 1929 y 1953. Tenemos que mostrar a nuestra España mediocre de hoy lo verdaderamente excepcional que fue Cajal para la Ciencia. Ya lo advirtió el propio Cajal: “*si se nos desdeña, acabamos por desdeñarnos*”. Es nuestra responsabilidad respetarnos y no desdeñarnos. Élite y jóvenes estudiantes, la sociedad española, en suma, deben aprender lo importante que es apoyar el sistema español de I+D como fuente fundamental de riqueza y bienestar presente y futuro en un mundo que lo ha comprendido ya, lanzándose a una demanda acelerada de conocimientos científico-técnicos. Por tanto, no sólo es justo, si no también necesario para todos y para todo que se cree el prometido Museo Cajal y Escuela, ¡YA...!

¹ Toda la información está disponible aquí: <https://es.unesco.org/memoryoftheworld/registry/236>



Figura 1: "Cajal, los principales miembros de su Escuela y sus más importantes descubrimientos"

Fotografías, de izquierda a derecha: Santiago Ramón y Cajal (retratomás grande), Jorge Francisco Tello, Pedro Ramón y Cajal (junto a su hermano), Domingo Sánchez, Nicolás Achúcarro, Gonzalo R. Lafora, Pío del Río-Hortega (apaisada, al microscopio), José M^º Villaverde, Fernando de Castro y Rafael Lorente de Nó. En colores se representan las tres fases del desarrollo del conocimiento y quiénes contribuyeron: en verde, la estructura normal y del desarrollo del sistema nervioso; en rojo, las células gliales y la neuropatología; en azul, la fisiología del sistema nervioso. Algunos apellidos de los más destacados miembros de la Escuela Neurológica Española se escriben en letras de mayor tamaño cuando su contribución en cada caso fue significativamente mayor. El cuadro de la derecha resume los principales descubrimientos de cada miembro de la Escuela Neurológica Española". Copyright: el autor.

Bibliografía para saber más:

Andrés-Barquín PJ (2002) Santiago Ramón y Cajal and the Spanish School of Neurology. *Lancet Neurol.* 1: 445–452.

Cajal SR (1888) Sobre las fibras nerviosas de la capa molecular del cerebelo. *Rev. Trim. Histol. Norm. Pat.* 1: 33-49.

Cajal SR (1899) *Reglas y consejos sobre investigación biológica*. Ed. Imprenta de Fortanet. Madrid: España.

Cajal SR (1923) *Recuerdos de mi vida* (3ª edn.). Ed. Imprenta de Juan Pueyo. Madrid: España.

de Castro F (1981) *Cajal y la Escuela Neurológica Española*. Ed. Universidad Complutense (ISBN 84-7491-014-5). Madrid: España.

de Castro F (2019) Quizá la más exitosa escuela de la Historia de la Biomedicina: Cajal y la Escuela Española de Neurohistología. *En: Reconocimiento a cinco siglos de Medicina española* (editores: Álvarez Fernández-Represa, J., y Gutiérrez-Fuentes, J.A.) Fundación Ramón Areces y Real Academia de Doctores de España (Depósito legal: M-22134-2019). Madrid: España.

de Castro F (2019) Cajal and the Spanish School of Neurology: Neuroscience would have been a different story without them. *Front. Cell. Neurosci.* 13, 187 (1-14) (<https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00187>).

de Castro F, & Merchán MA (2017) *The Major Discoveries of Cajal and His Disciples: Consolidated Milestones for the Neuroscience of the XXth Century*. Ed. Frontiers Media S.A. (ISBN 288945066X, 9782889450664). Lausanne: Suiza (<https://doi.org/10.3389/978-2-88945-066-4>).

de Castro F, López-Mascaraque L, De Carlos JA (2007) Cajal: lessons on brain development. *Brain Res. Rev.* 55(2): 481-489 (<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.01.011>).

Espinosa-Sánchez, J.M., Gómez-Marín, A., & de Castro, F. (2023) The importance of Cajal's and Lorente de Nó's Neuroscience to the birth of Cybernetics. *The Neuroscientist*, 5:10738584231179932 (<https://doi.org/10.1177/10738584231179932>).

Giné E, Sanz-Míguez C, Martínez MC, Nombela C, & de Castro F (2019) Women neuroscientists in the Cajal School. *Front. Neuroanat.* 13: 72 (<https://doi.org/10.3389/fnana.2019.00072>).

Nombela C, Fernández-Egea E, Giné E, Worbe Y, del Río-Hortega Bereciartu* J, & de Castro* F (2021) Women neuroscientists disciples of Pío del Río-Hortega: the Cajal School spreads in Europe and South America. *Front. Neuroanat.* 15, 666938 (<https://doi.org/10.3389/fnana.2021.666938>).

Sherrington CS (1935) Santiago Ramon y Cajal, 1852-1934. *Obituary Notices of Fellows of the Royal Society*. 1(4): 424-41.

Sierra A, de Castro F, del Río-Hortega J, Rafael Iglesias-Rozas J, Garrosa M, & Kettenmann H (2016) The "Big-Bang" for modern glial biology: Translation and comments on Pío del Río-Hortega 1919 series of papers on microglia. *Glia* 64(11): 1801-40 (<https://doi.org/10.1002/glia.23046>).