

# DE LA SIMPLICIDAD A LA COMPLEJIDAD CELULAR

EXCMO. SR. D. AMADOR JOVER MOYANO<sup>1</sup>

## Discurso de ingreso como Académico de Honor en la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Granada, Ilmo. Sr. Decano de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba, Ilmos. Sres. Académicos, queridos compañeros, Sras y Sres. Quisiera que mis primeras palabras fueran de agradecimiento hacia los miembros de esta docta Academia, compañeros en ella, por haberme nombrado Académico de Honor y permitirme con ello clausurar el curso académico 2.012-2013, y lo hago en un doble contexto, el primero por este inmerecido nombramiento y lo segundo por hacerlo en una de las Academias que le han dado razón a mi vocación de origen, la de veterinario.

He tenido diversas actuaciones en esta ciudad de Granada, en foros y academias, pero hoy para mí es un día singular.

Mi agradecimiento especial a mi amigo Eduardo Ruiz Villamor, iniciador del proceso, a la Junta Rectora del 2011 que lo secundó y a los académicos Sres. Julio Boza López, Miguel Molina Galindo, Alberto González Ramon, Tesifón Parrón Carreño y José Luis Fernández Navarro que apoyaron la propuesta.

Cuando se me propuso por parte del Presidente de la Academia, intervenir con una Conferencia, pasaron por mi mente diversos temas, pensé que el mundo celular es tan fascinante que merecía la pena ocuparse de él, dando unas pinceladas sobre la

---

<sup>1</sup>Catedrático Emérito de la Universidad de Córdoba.

organización celular. También reflexioné sobre las patologías emergentes, cuadros en continua mutación y expansión. Al final me decidí por hacer algo en el que pudieran estar unidos ambos campos. Y sin más preámbulos paso a la exposición.

El descubrimiento más importante del siglo XIX fue que la materia viva está compuesta de unidades más pequeñas que son las células. La teoría celular de Schleiden (plantas) y de Schwann (animales) se extendió a un número enorme de plantas y animales y se aplicaba a todos los tejidos vegetales y animales. Las células de todos los organismos comparten una serie de características como son sus complejos procesos metabólicos, replicación del ADN, síntesis de proteínas y la producción de energía química a partir de la conversión de glucosa en dióxido de carbono. Las células tienen una forma y funciones que dependen del medio y de sus responsabilidades, cuando estos cambian la células se adaptan; y por último las células pueden entrar en proceso de división. Estas tres funciones aunque separadas por motivos didácticos sólo forman parte de lo que se llama vida celular.

Hasta el advenimiento de la microscopía electrónica, con las técnicas empleadas, se pensaba que también junto a la unidad vital existía la unidad morfológica. La aplicación de la técnica de Feulgen revelaba que las células bacterianas aunque eran más pequeñas que las células típicas de los animales, de las plantas, e incluso de los hongos tenían una masa central de material nuclear con lo que parecía posible pensar que todas las células poseían un núcleo definido y otros componentes internos. A partir de la década de 1950 una serie de estudios morfológicos, bioquímicos y genéticos permitieron establecer dos tipos celulares, las células eucarióticas o células con núcleos definidos y células procarióticas o células sin núcleo definido.

Las células eucarióticas incluyen todas las plantas y todos los animales, desde los helechos más primitivos hasta las plantas más complejas, y desde las simples esponjas hasta los insectos y los mamíferos. También incluyen muchos microorganismos unicelulares, tales como las algas verdaderas, los hongos y las amebas.

Entre los elementos celulares procarióticos están todas las bacterias, tanto las eubacterias como la arqueobacterias. La mayoría de las bacterias son eubacterias en general. Las eubacterias incluye también a unos organismos fotosintéticos, que obtienen compuestos ricos en energía a partir de agua y dióxido de carbono capturando luz solar. Mucho menos se conoce de las arqueobacterias, bacterias que crecen en sitios muy particulares.

Las células procarióticas tienen una estructura más simple que las eucarióticas. Generalmente en esta célula los límites celulares están formados por un solo tipo de

membrana, la membrana plasmática. La estructura de la membrana plasmática, como la de todas las membranas biológicas, se basa en una bicapa de fosfolípidos, que es permeable a ciertos gases, como el oxígeno y el dióxido de carbono, y al agua. Sin embargo es impermeable a la mayoría de las moléculas que la célula debe de obtener del medio, como azúcares, aminoácidos e iones inorgánicos. La membrana plasmática utiliza muchas proteínas de membrana, llamadas permeasas o transportadoras, que forman canales a través de la bicapa de fosfolípidos y ello permite que ciertas moléculas entren o abandonen la célula.

Todas las membranas internas de las células procarióticas están conectadas con la membrana plasmática. Las paredes celulares le proporcionan a las células procarióticas fuerza y energía. Las bacterias Gram-negativas difieren de las Gram-positivas por una mayor organización de la membrana plasmática.

Las células eucarióticas contienen una gran cantidad de membranas internas, pero a diferencia de las procarióticas, no están todas conectadas con la membrana plasmática. Estas membranas encierran a veces regiones específicas que las separan del resto del citoplasma y definen una serie de estructuras subcelulares. El orgánulo más grande de la célula es el núcleo. Otros orgánulos son las mitocondrias, en las que la oxidación de pequeñas moléculas genera casi todo el ATP celular; el sistema vacuolar con los retículos endoplásmicos (RE) liso y rugoso, una red de membranas en las que se sintetizan glucoproteínas y lípidos; el Complejo de Golgi, que dirige a los constituyentes de la membrana a los sitios apropiados de la célula; y la envoltura nuclear que se desorganiza y vuelve a organizarse durante la división celular; los peroxisomas, en todas las células eucarióticas, y los glioxisomas, en las semillas de las plantas, que metabolizan el peróxido de hidrógeno y una variedad de pequeñas vesículas los microlisomas. Las células animales contienen lisosomas que degradan proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. Las células vegetales contienen cloroplastos que es el lugar donde se efectúa la fotosíntesis. Muchas células eucarióticas contienen una o varias vacuolas llenas de líquido que almacenan moléculas nutritivas o de desecho y que también participan en la degradación de proteínas celulares y de otras macromoléculas.

En el citoplasma de las células eucarióticas existen una red de proteínas fibrosas denominadas citoesqueleto. Entre estas proteínas encontramos los microfilamentos constituidos por la proteína actina; los microtúbulos, algo más gruesos, formados por tubulina; y los filamentos intermedios constituidos por una o varias subunidades de proteínas en forma de varilla. El citoesqueleto le da a la célula consistencia y rigidez, y controlan los movimientos celulares. Los microtúbulos son esenciales para los movimientos de los cromosomas durante la división celular.

Los volúmenes de las células son variables, una célula animal o vegetal puede ser cientos de veces mayor que el de otras células como las bacterianas, pero sin embargo la composición química es similar. El 70% de una célula es agua. Un 7% de moléculas pequeñas y un 23% de macromoléculas. Las diferencias de organización genética resultan muy importantes cuando se considera la cantidad de ADN por célula eucariótica y procariótica a favor de la primera. En todas las células procarióticas estudiadas hasta el momento, el ADN celular se encuentra en forma de una única molécula circular. La célula procariótica tiene un único cromosoma, carece de envoltura nuclear y la mayor parte del ADN genómico está en la región central de la célula, unido aparentemente a veces a la membrana plasmática. Algunas especies de procarióticas pueden contener también pequeñas moléculas de ADN circular denominadas plásmidos. Estos generalmente sintetizan proteínas que no son esenciales para el crecimiento celular.

El ADN nuclear de todas las células eucarióticas se reparte en dos o más cromosomas contenidos en el núcleo limitado por la envoltura nuclear, excepto durante la división celular. El número y tamaño de los cromosomas es muy variable entre las diferentes células eucarióticas.

Las formas vivas más abundantes en el planeta son los virus. Se dice que su biomasa es más abundante que el de las células procarióticas.

En la actualidad se están tratando de identificarlos en su ecosistema sin que sea necesario su cultivo. Se trata de una amplificación de las secuencias virales, utilizando la polimerización de los ácidos nucleicos en cadena (PCR), empezando la síntesis con oligonucleicos con secuencias al azar.

Los virus fueron definidos en el siglo XX como los agentes patógenos más pequeños, ya que sus partículas medían sólo entre 15 a 400 nm. Se decían que eran seres de transición entre la sustancia viva y la materia inanimada. Eran especies sin metabolismo energético autónomo. Necesitan para su actividad metabólica el concurso de células vivas, dependen del hospedador y deben seguir sus reglas, señales y caminos reguladores. Los virus están constituidos por un ácido nucleico y una proteína relativamente simple o cápside. No poseen orgánulos. El genoma viral está formado por ácido nucleico de espiral simple o doble (ARN y ADN respectivamente) y formadas a su vez por una o dos cadenas de polinucleótidos. Los virus con genoma ARN de cadena sencilla pueden ser de dos tipos, denominados de cadena positiva o negativa, según el genoma tenga la misma orientación que los ARNs mensajeros que codifican las proteínas en las células. Algunos virus como los retrovirus, aunque

son virus con genoma ARN, se replican utilizando una copia de ADN de los mismos que se integra en el cromosoma del hospedador.

La morfología del virus viene dada por la cápside, pudiendo ser esta cúbica o helicoidal.

La núcleo-cápside puede a su vez estar envuelta por una capa que deriva de la membrana nuclear (Herpesvirus) o citoplasmática (Mixovirus), formada durante la maduración del virus y que se conoce como pericápside. A los virus que no la poseen se les llama virus desnudos.

Además los virus presentan enzimas en su envoltura.

Para su clasificación utilizamos el tipo de ácido nucleico que contiene, su secuencia y estrategia.

La interacción virus con la célula se expresa siguiendo los siguientes procesos:

- Estado estable: representa una relación virus- célula en donde hay una continua producción y multiplicación de virus sin modificaciones apreciables en la actividad metabólica y proliferativa de la célula infectada, ejemplo la infecciones latentes de ribovirus que maduran en la superficie celular y son liberados por gemación.
- Estado citocida: Viene dado por virus con capacidad citolítica, y consiste en la aparición de alteraciones regresivas que pueden llevar a la muerte o efecto citopático. El daño celular puede representar alteraciones morfológicas como la formación de cuerpos de inclusión, alteraciones regresivas (degeneración y necrosis), la liberación del virus seguido de la lisis celular, formación de células multinucleadas y lesiones tardías con lesiones incluso cromosómicas.

Efecto citocinético o de transformación oncógena: Se produce mediante la integración del ácido nucleico viral en el genoma de la célula y su transformación en una célula neoplásica que se multiplica de forma autónoma.

Los estudios sobre la transmisión de los virus demuestran la interacción existente entre los mismos, la especie humana y las distintas especies animales.

En los últimos diez mil años de historia humana, ha habido cambios radicales para el hombre, los animales y los virus que los infectan.

Los virus altamente virulentos como el sarampión y la viruela han entrado en una relación estable con el hombre.

Los virus menos virulentos también tienen establecido una relación estable con el hombre y los animales y fueron los iniciadores a la adaptación a los primeros pobladores humanos y animales. Estos virus incluyen los retrovirus, los herpesvirus y los papilomavirus.

Existen datos históricos como la descripción del virus de la rabia en perros mil años antes de Cristo.

Con la secuenciación del genoma humano se ha comprobado que muchas secuencias encontradas en el hombre derivaron de los retrovirus.

Durante la evolución del hombre y de los animales muchos virus han entrado en los cromosomas, han amplificado su número de copias y se han integrado en varias posiciones del genoma, han mutado y perdido parte de su secuencia. Las barreras entre infecciones humanas y animales son muy pequeñas. Casi dos tercios del total de enfermedades transmisibles humanas son zoonosis. El 75% de las infecciones humanas emergentes son igualmente zoonosis y un gran porcentaje tienen su origen en la alimentación.

Las rutas de transmisión entre los seres humanos y animales son muy variables, se puede decir que el contagio puede ser por contacto, por el aire, por la sangre (incluyendo la transmisión mediante vectores como mosquitos o garrapatas), por contacto sexual o verticalmente de padres a hijos.

Generalmente los virus con alta mortalidad se combinan con una baja transmisibilidad.

Los virus interactúan de forma muy diferente con el hospedador. En la batalla que libran cada uno utiliza un complejo arsenal de recursos en contra del otro. Estos recursos forman parte de las características genéticas de los virus y de las células del hospedador. El hospedador pone en marcha mecanismos de defensa pasiva, como la ausencia de receptores específicos para el virus, otras activas, como la secreción de moléculas de interferón, y las respuestas inmunes específicas. Pero a su vez el virus pone en marcha numerosas estrategias para neutralizar las defensas del hospedador, que van desde atacar las células especializadas en defensa, la generación de moléculas que neutralizan los productos segregados por las células, como el interferón, o la segregación por parte del virus de un factor proapoptótico que lisa los linfocitos,

por lo que aumenta su virulencia, gran ejemplo de éste último es el virus de la peste porcina africana.

Durante los últimos tiempos estamos asistiendo a la presentación de epidemias víricas, por parte de virus emergentes, que aunque han sido constantes a lo largo de la historia, ahora con el desarrollo de un mundo global estamos ante la amenaza de una pandemia.

Durante la guerra de Corea (1951-1953) se produjo un brote de fiebre hemorrágica en dos mil militares de la ONU. En el año 1976 se identificó el virus en ratones salvajes y fue bautizado el virus con el nombre de hantavirus, en honor al río Hantaan de Corea.

Los murciélagos están infectados por numerosos virus que pueden pasar a la especie humana y a algunos animales.

El virus de la encefalitis del Nilo reapareció en Nueva York en 1999, en dónde se había detectado anteriormente. El virus se aisló de aves de parques del entorno. Los genes de los virus de las aves eran idénticos a los del virus del hombre. El virus se transmite por los mosquitos y afecta a los animales domésticos como las aves y los caballos.

Simons en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular estudia las modificaciones experimentadas en células dianas por la entrada de un virus. Utiliza el virus Semiliki Forest, un virus exótico que se encuentra en una selva lluviosa de Uganda. Es un virus que no tiene una importancia particular pero es similar por su estructura y ciclo biológico a importantes virus patógenos humanos, tales como los virus con membrana como los que causan la fiebre amarilla, la gripe, el sarampión y el sida. Estos virus tienen un paquete de genes (ARN) que llevan la información para la actuación y producción en la célula animal. El paquete está envuelto en una membrana similar a la membrana plasmática. Las partículas víricas formadas en la célula se proveen de una parte de la membrana plasmática.

El ciclo biológico del virus, empieza su penetración, reconociendo las estructuras de la membrana plasmática a las cuales debe de unirse. Sólo las células que tienen los receptores adecuados podrán ser infectadas por el virus. La membrana plasmática fagocita la partícula vírica en una invaginación y el virus está en el interior de la célula. La célula emplea un mecanismo rutinario para engullir la partícula. El virus emplea un engaño como el caballo de Troya haciendo uso del mecanismo habitual de la célula para fagocitar. Se trata de una cinta transportadora descendente y la mayoría no se quedan en el endosoma sino que continúan hacia los lisosomas. Una vez suelto

el virus en el citoplasma los genes virales causan un cambio fatal en el metabolismo celular. Los genes virales reprograman la célula para producir una progenie de virus. El ensamblaje de las nuevas partículas víricas tiene lugar en la superficie celular.

Todo parece indicar que la aparición de nuevos virus, o la reemergencia de viejos conocidos, no van a detenerse y que va a ser necesario una permanente actuación para su control.

Por parte del agente patógeno las posibilidades de emergencia surgen de la constante posibilidad de cambios heredables en los que se apoya su adaptación a situaciones nuevas. La tasa de mutaciones es inversamente proporcional al tamaño y simplicidad del agente, las bacterias mutan con mayor frecuencia que los protozoos y los virus lo hacen con mayor frecuencia que las bacterias. Entre los virus, los ARN, especialmente los segmentados son los más proclives a sufrir cambios. Además de la mutación también se producen cambios heredables como consecuencia de la incorporación de material genético, en el caso de las bacterias mediante transformación, conjugación o transducción y posterior recombinación, o en el caso de los virus de ARN de genoma segmentado el intercambio de genes, como ocurre con los virus de influenza tan de moda en la actualidad.

Cuando se estaba generando una gran alarma por el paso del virus de la gripe H5N1 de las aves al hombre surge la acción del virus AH1N1 sobre la especie humana, un proceso que ha afectado a Estados Unidos y a Méjico, que ha originado intervenciones muy severas para su control, por ejemplo la cuarentena decretada por el Gobierno Chino hacia los turistas españoles por su posible contagio a partir de un súbdito mejicano.

Analizaremos la situación vivida hace escaso tiempo, a propósito de la pandemia de gripe humana por el virus influenza H1N1 y el riesgo que se mantiene con el virus H5N1 nos va servir para describir la emergencia de los procesos virales. Los virus influenza son los Orthomyxovirus, con un genoma de ARNmc de sentido negativo y fragmentado en ocho segmentos, que integran los géneros influenzavirus (tipos A, B y C) y los Thogotovirus. En los animales sólo se ha descrito los virus Influenza A, mientras que en el hombre pueden aislarse los tres tipos. En el hombre, las infecciones por los tres tipos de virus influenza se asocian con los síntomas clásicos de influenza o gripe. Cada uno de los segmentos genómicos del virus codifica una proteína vírica; de este modo los tres primeros fragmentos codifican para las polimerasas (PB1, PB2 y PA), el cuarto lo hace para la hemaglutinina (HA), el quinto para la nucleoproteína (NP), el sexto para la neuroaminidasa (NA) y el séptimo y octavo lo hacen, respectivamente para la proteína de la matriz (dos proteínas M1 y M2) y una proteína no estructural

(dos tipos, NS1 Y NS2), en ambos casos mediante un proceso de “empalme”. Se viene considerando que la hemaglutinina y la neuroaminidasa son las dos proteínas más importantes del virus, en lo que respecta a su condición de antígenos principales. Ambas son glicoproteínas y la HA (hemaglutinina), que puede representar hasta el 25% del total de la proteína vírica es responsable de la unión al virus y de la penetración. La HA (hemaglutinina) se une a receptores celulares mucoproteicos, diferentes según la especie animal que se considere.

Los virus influenza son susceptibles de variaciones antigénicas en sus proteínas de superficie e internas muy importantes desde el punto de vista epidemiológico, lo que permite que los virus evolucionen y se adapten con rapidez a su entorno. En los últimos tiempos se están demostrando variaciones que asientan en otras proteínas que son más decisivas desde el punto de vista patógeno y epidemiológico.

La coinfección es un proceso frecuente en caso de virus de origen animal y algunas especies, como el cerdo (y posiblemente también el hombre) poseen receptores para virus propios y otros de origen diferente, fundamentalmente aviares. Las células porcinas (y también posiblemente las humanas) podrían actuar como una mezcladora en las que las dos cepas víricas de origen, podrían dar como resultado a subtipos antigénicos nuevos. Otras veces lo que ocurre es que en vez de segmentos completos del genoma del virus, lo que se produce es el intercambio o la entrada de secuencias del genoma correspondientes a un segmento del virus para formar parte del otro, dando lugar a un proceso de recombinación, produciendo también cambios antigénicos pero más moderados. Estos cambios antigénicos han dado origen a pandemias capaces de producir altas morbilidades y a veces altas mortalidades.

El H5N1, virus de la gripe aviar. De gran mortalidad. Actualmente se haya extendido por la mayor parte del mundo y ocasionalmente infecta al hombre como consecuencia de un contacto estrecho y prolongado con fuentes de virus aviares, está dotado de una gran virulencia y mortalidad. En su origen participaron tres cepas aviares de diferentes orígenes: un H3N8, aislado de patos en Nanchang en 1992, del que proceden los genes PB2, PB1, NP y NS. Un segundo virus de patos. H7N1 aislado en el mismo lugar y año del que procede el segmento de la proteína M, y de un virus de gripe aislado de cisnes, H5N3, aislado en 1996. Además se incorporó en el mismo año de 1996 la NA de un H1N1 procedente de un virus aislado de patos, resultando así la primitiva cepa de H5N1. En el año 1997 la cepa emergió en Hong Kong y posteriormente tuvieron lugar múltiples mezclas asociadas a un H9N2 procedente de codorniz y un H6N1 procedente de pato. En la actualidad se describen múltiples genotipos siendo el Z el dominante. Hace algunos años se describió un

subtipo pandémico H1N1 por primera vez en Méjico. Este virus es el resultado de una serie de reordenamientos del genoma del virus de influenza de origen animal al que se ha incorporado material humano. En el origen como se ha descrito se sitúan tres cepas víricas, dos de origen animal, es decir un H1N1 de la influenza porcina y otro de origen aviar del mismo subtipo. A estos se suma una tercera cepa de virus influenza, en este caso de origen humano H3N3. La mezcla, es decir el triple ordenamiento, se originó por coinfección en el cerdo donde emergió un H1N1 porcino que fue modificado por coinfección con otra cepa del mismo origen animal asociada a genes de procedencia aviar, resultando definitivamente una cepa de virus influenza A, moderadamente patógena para el hombre, pero de gran morbilidad.

En el pasado mes de abril volvieron a encenderse las alarmas en China ante la propagación del virus H7N9 a gran velocidad. La preocupación de los expertos está, sin duda, en la amenaza de una posible mutación del virus, que podría otorgarle la capacidad para transmitirse entre seres humanos.

Recientemente se ha detectado en una población aviar de Reus un virus de la gripe aviar del subtipo H7N1, según el análisis llevado a cabo en el laboratorio de referencia, y no se ha detectado ningún caso sospechoso de afectación en las personas que han estado en contacto con los animales, ya sea fuera de la granja o dentro de ella, como trabajadores o veterinarios. El Ministerio de Sanidad insistió en que el subtipo de virus detectado afecta exclusivamente a las aves y no guarda relación con el que causó una treintena de muertos en China del subtipo H7N9.

Existen otros agentes activos aún más pequeños que los virus como son los satélites, los viroides y los priones.

Los satélites son moléculas de ácidos nucleicos, que para su multiplicación dependen de la coinfección de la célula hospedadora por un virus complementador, que le facilita la máquina de replicación y las proteínas virales para que se pueda envolver en una partícula viral prestada. Por ejemplo, el virus de la hepatitis delta es un satélite del virus de la hepatitis B.

Los viroides están formados por un ARN circular que no se envuelve en una estructura proteica como los virus convencionales y tan solo tienen unos trescientos nucleótidos.

Los priones son proteínas, sin ácido nucleico, que adquieren una conformación que sirve de molde para el plegamiento de otras proteínas idénticas en secuencia. Los priones patógenos son proteínas modificadas bajo determinadas circunstancias, son

las causantes de la encefalopatía espongiiforme bovina, con alteraciones vacuolares por la presencia de los priones en el citoplasma celular de las neuronas.

Cada individuo es una sociedad constituida por numerosos elementos celulares, todos iguales en su aspecto y todas son capaces de realizar en cada momento lo que hacen las demás células, todas tienen la misma información genética.

Los seres vivos son el conjunto de sus células y el resultado de su convivencia equilibrada. Poseen un sistema complejo de comunicación intracelular y extracelular. Todo este complejo sistema se logra a partir de una sola célula, el huevo o cigoto. Una vez transcurridos los primeros estadios del desarrollo, pasando por las fases de mórula, blástula y gástrula se diferencia en dos grandes poblaciones celulares, el trofoctodermo y la masa celular interna; del primero van a derivar las envolturas fetales, mientras que del segundo van a derivar tres grupo de poblaciones celulares: Células multipotenciales o totipotenciales con capacidad ilimitada de diferenciación (son las denominadas células madres); células multipotenciales con capacidad limitada de diferenciación (Existen en las células germinales primordiales de los esbozos gonadales y recientemente se han visto en las gónadas adultas). También se han descubierto estas poblaciones en tejidos y órganos adultos, cuyo origen y relación con los fetales embrionarios está por dilucidar); y de células unipotenciales con capacidad limitada de diferenciación.

El equilibrio de la sociedad celular es el resultado de distintos procesos que van desde la dotación genética hasta los fenómenos de la proliferación celular, la diferenciación celular y la desdiferenciación celular, pasando por las manifestaciones vitales de la célula como el metabolismo celular, la adaptación celular y la reproducción, junto con un complejo mecanismo de comunicación intracelular y extracelular.

Todas las células saben hacer de todo, lo que realizan en un momento y lo que hacen otras células. Todas tienen la misma información genética, aunque no lo expresen todas al mismo tiempo.

Los fenómenos de proliferación celular no desaparecen con la llegada a un determinado desarrollo, sólo algunas células tienen una vida tan larga como el propio organismo que las posee. Todas las células tienen una esperanza de vida limitada, envejecen y mueren, por necrosis o apoptosis, en un plazo relativamente corto.

Para reemplazar estas células se pone en marcha el mecanismo de la proliferación celular. Constantemente nos estamos deshaciendo de células epiteliales, tanto en la superficie de nuestra piel como el intestino.

La cicatrización es un proceso de reconstrucción de un tejido perdido. Su mecanismo es muy variado dependiente del tejido afectado, por su capacidad de regeneración y del daño a reparar.

Los elementos sanguíneos están permanentemente en producción y destrucción. Los órganos hematopoyético están lanzando nuevas formas al torrente sanguíneo mientras, los hemocateréticos están sacando del mismo lugar los envejecidos.

Los procesos de diferenciación celular comienzan en fases muy tempranas, desde la diferenciación para dar estructuras extraembrionarias hasta la formación del tejido nervioso. Las células del embrión, aparentemente iguales entre sí, van especializándose gracias a las señales externas que reciben, debido a la interacción mutua entre células distintas, especialmente las vecinas. En los procesos de diferenciación celular se manifiesta la capacidad de memoria celular. Por ello la diferenciación celular se mantiene a pesar de que las señales que indujeron a su diferenciación hubieran desaparecido. Cada señal es efímera pero a la célula, que la dirige la compromete a seguir su ruta de diferenciación que le conducirá a formar parte de la piel o del sistema nervioso. Gran cantidad de enfermedades con base genética se manifiestan por alteraciones de la diferenciación celular.

Las neuronas son evolutivamente las células mejor diseñadas para emitir y recibir información con exactitud. El número de neuronas de un ser vivo, humano o animal está entre 100 a 150 veces más de los habitantes del planeta tierra. Una sola neurona establece varios miles de contactos sinápticos con otras neuronas para producir intercambio de información. Esta recorre amplias distancias a través del axón de la neurona en un reducidísimo tiempo

El funcionamiento equilibrado del sistema nervioso requiere mecanismos que regulen el flujo temporal y espacial de la información.

Las neuronas son células generalmente asimétricas y morfológicamente polarizadas. Poseen un sistema receptor representado por las dendritas, un cuerpo celular o soma neuronal y un elemento de salida, el axón que conduce la información procesada por las dendritas.

La parte terminal del axón está especializada en almacenar sustancias químicas denominadas neurotransmisores.

La zona donde el axón y las dendritas se aproximan y es donde se produce el intercambio de información química entre dos neuronas, recibe el nombre de sinapsis. Las neuronas están muy cerca pero separadas por decenas de nanómetros por la hen-

didura sináptica. Recordemos las teorías de la continuidad sincitial y la contiguidad que le valió a Cajal el premio Nobel.

Los principales componentes del citoesqueleto neuronal, vistos con el microscopio electrónico, son los neurofilamentos y los microtúbulos.

En la membrana de la célula nerviosa existe la presencia de proteínas que forman poros o canales, tan pequeños que sólo iones aislados y átomos cargados, pueden pasar a su través. Los canales son restrictivos sobre los tipos de iones que aceptan; además de los canales de sodio, hay canales de potasio, calcio y cloruro.

Al llegar a la sinapsis, el impulso eléctrico provoca la liberación de una molécula química transmisora. Aquí, la membrana celular posee canales de calcio y el potencial de acción rocía el interior de la fibra con iones de calcio, lo cual desencadena la liberación de la molécula transmisora. Esta cruza entonces un hueco muy estrecho (sinapsis) hasta la siguiente célula nerviosa donde moléculas receptoras responden a un transmisor específico y abren canales de membrana para iones específicos. Las diferentes moléculas transmisoras ejercen efectos diferentes en las células dianas, si bien algunas actúan indirectamente interfiriendo a otros transmisores.

Los transmisores más comunes parecen ser moléculas relativamente sencillas, tales como aminoácidos ordinarios y monoaminas. Cuando el impulso nervioso las libera de las vesículas, alguna (por ejemplo el ácido glutámico) estimulan las células nerviosas diana mientras que otros las inhiben (por ejemplo, glicina y GABA). Otros transmisores son péptidos (cadenas cortas de aminoácidos) contenidos normalmente dentro de sistemas específicos de células nerviosas relacionadas. Se han descubierto hasta el momento más de cuarenta péptidos diferentes del sistema nervioso central. Muchos de ellos son idénticos a hormonas descubiertas en otras partes del cuerpo.

Algunos efectos de los transmisores pueden ser muy breves, pero otros son muy duraderos. En ocasiones la activación de una célula diana desencadena una cascada de acontecimientos iniciados con un segundo mensajero, que puede poner en marcha un tren de cambios moleculares que pueden llevar a una modificación permanente de la función de la sinapsis.

Desde principio del siglo XX y merced a los trabajos de Fernando de Castro se conoció el papel del seno carotídeo (glomus carotídeo). En 1928 publicó un estudio detallado de la inervación nerviosa de la región carotídea, confirmando la existencia del seno carotídeo como dilatación en el origen de la arteria carótida interna cerca de la bifurcación y describió como las terminaciones nerviosas sensoriales terminan dentro de las capas de la arteria, cumpliendo un papel de barorreceptores y quimiorreceptores.

De Castro igualmente estudió un pequeño órgano localizado junto al seno carotídeo (glomus caroticum), utilizando la denominación acuñada por otros de glándula intercarotídea pues pensó que, como la médula adrenal, su inervación era eferente. Igualmente demostró que la inervación sensorial específica del cuerpo carotídeo era diferente a la del seno carotídeo, y describió las células quimiorreceptoras (células glómicas) que desgustaban (como cita José López Barneo) la sangre. Heymans demuestra la tesis de Fernando de Castro y por ello recibe el premio Nobel de Medicina en 1938. Con la microscopía electrónica se identifican dos tipos de células, las glómicas (también llamadas tipo I) que son excitables y las sustentaculares (llamadas tipo II), consideradas estas últimas de estirpe glial. Tanto las células glómicas como las sustentaculares proceden igual que todo el sistema nervioso periférico de la cresta neural. Las células glómicas pueden proliferar (al menos una vez), pero el cuerpo carotídeo adulto mantiene una población de progenitoras o células madre multipotenciales, que pueden diferenciarse a nuevas células glómicas y contribuir al crecimiento del órgano, en respuesta a alguna de sus funciones (hipoxia crónica). Las células progenitoras son del tipo II o sustentaculares que están en reposo en condiciones de normoxia. El cuerpo carotídeo es un órgano multisensorial, un auténtico laboratorio, se activa por la hipoxia, la hipercapnia y la acidosis. En algunas publicaciones se ha descrito su papel para regular la osmolaridad y la temperatura, y en los últimos tiempos se ha detectado su papel en el caso de la hipoglucemia. Eyzaguirre, fisiólogo chileno, desarrolló el concepto de "sintaxis quimiorreceptora", propuesto originariamente por Fernando de Castro y demostró la existencia de numerosas sustancias en las células glómicas (acetil-colina, neuropéptidos, catecolaminas, etc. Que podrían actuar como neurotransmisores para activar las fibras sensoriales aferentes.

Las células están renovando permanentemente sus componentes. Es similar al servicio de mantenimiento de aviones, los componentes se comprueban y se reemplazan en períodos específicos. Este es el caso de todas las proteínas que tiene la célula. Las proteínas recién sintetizadas en el citoplasma deben trasladarse por un movimiento intracelular a los lugares de la célula que le corresponda. Las proteínas cuyas funciones están en el mismo citoplasma se quedarían allí, pero las que no, deben hacer su itinerario hacia otras localizaciones de la célula. Como realizan las proteínas el recorrido correcto para llegar a su destino está siendo investigado por distintos grupos. Se ha encontrado que las proteínas sintetizadas por la célula tienen un pequeño segmento extra que funciona como un código postal dirigido al retículo endoplásmico, donde estas proteínas son liberadas desde el citoplasma. Este mismo código postal se utiliza para el envío de proteínas destinadas al Complejo de Golgi, a los lisosomas, a la membrana plasmática, o a la liberación de las proteínas por exo-

citosis. Se han descubierto otros dos códigos postales de proteínas sintetizadas en el citoplasma y dirigidas hacia las mitocondrias o a la envoltura nuclear.

Estas tres clases diferentes de códigos postales son necesarios y parece que suficientes. Cuando se añade el segmento de proteína apropiado a una proteína que está en el citoplasma de la célula, esta proteína ya provista de su código postal se encamina al retículo endoplásmico, a las mitocondrias, al Complejo de Golgi o a la envoltura nuclear, dependiendo de la etiqueta.

Dentro de las células mejor diferenciadas se encuentran las células musculares estriadas. El rasgo más interesante de los cortes longitudinales del músculo es la estriación transversal de las miofibrillas. Los segmentos cilíndricos de las miofibrillas que son frecuentemente refringentes y oscuros en el músculo fresco, se tiñen intensamente con la hematoxilina férrica en los cortes histológicos; mientras que los segmentos alternantes menos refringentes, permanecen prácticamente sin teñir. Cuando se observa con el microscopio de polarización se invierten el contraste de las bandas. Las bandas que se tiñen fuertemente ahora son birrefringentes o anisótropas (bandas A), y por ello aparecen brillantes, mientras que las bandas que se tiñen ligeramente son isotrópicas (bandas I) o sólo débilmente anisotrópicas, y por ello aparecen oscuras. La longitud de la banda A permanece constante en todas las fases de la contracción, pero la banda I es más grande en el músculo estirado, más corta en la posición de reposo, y es extremadamente corta en el músculo contraído. En la banda I hay una línea oscura transversal, la línea Z. El sarcómero se define como el segmento comprendido entre dos líneas Z vecinas, y por ello incluye una banda A y la mitad de dos bandas I contiguas. En preparaciones de gran calidad puede verse en el centro de la banda A, una zona más pálida llamada la banda H. En su interior, hay una línea oscura y estrecha, la banda M o línea M.

Las miofibrillas son las unidades más pequeñas de material contráctil visibles con el microscopio de luz, aparecen con el microscopio electrónico compuestas por unidades menores, los miofilamentos. Estos son de dos clases, diferentes por su dimensiones y por su composición química. Los miofilamentos de miosina son más gruesos y son el componente fundamental de la banda A, determinan su longitud y dan origen a una línea densa, la línea M. Los filamentos de actina, más delgados, se extienden en ambas direcciones a partir de la línea Z y constituyen así la banda I. No se limitan a esta banda, sino que se extienden por una cierta distancia por la vecina banda A.

De acuerdo con la teoría del deslizamiento de los miofilamentos, cuando un músculo se contrae, los miofilamentos gruesos y finos mantienen la misma longitud,

pero se deslizan uno sobre otros de tal manera que los extremos de los filamentos de actina penetran cada vez más profundamente en la banda A y van haciendo disminuir la banda H hasta hacerla desaparecer.

En el mecanismo de la contracción muscular por deslizamiento de los filamentos, la conversión de la energía química en trabajo mecánico parece implicar una serie de fenómenos. En el músculo en reposo, el ATP se liga a los lugares de actividad ATPasa sobre las moléculas de miosina. Sin embargo, se requiere la actina como cofactor para la destrucción de ATP y liberar energía; la interacción de miosina con la actina es impedida en el músculo en reposo por el bloqueo que ejerce el complejo troponina-tropomiosina sobre los lugares de unión del filamento de actina. La liberación de calcio en el sarcoplasma vecino como respuesta a un impulso nervioso, es seguida por la unión de los iones de calcio a la subunidad TnC de la troponina. Esto da por resultado un cambio de la configuración del complejo que mueve la tropomiosina a un lugar más profundo del surco de la actina. Por esta unión se activa la ATPasa de la miosina, con liberación de energía a partir del ATP. La contracción continúa hasta que los iones de calcio son secuestrados en el retículo Sarcoplásmico.

El tercer elemento como célula diferenciada es la célula de absorción de la lámina epitelial del intestino. Son células cilíndricas, con un núcleo ovoide situado en la parte basal de la célula. Con el microscopio de luz, la superficie libre tiene un borde estriado muy marcado y por debajo de él una zona clara desprovista de orgánulos. Con el microscopio electrónico el borde estriado, también llamado borde en cepillo, corresponde a un gran número de microvellosidades paralelas muy apretadas, que amplían la superficie de la célula en unas treinta veces. La membrana celular que envuelve a las microvellosidades tiene una sábana de filamentos finos y ramificados que irradian de la cara externa y le prestan una morfología de aspecto peludo. Se le considera como una parte integral de la superficie celular, es de naturaleza glicoproteica y es resistente tanto a los agentes proteolíticos como mucolíticos. Aparte de su papel protector tiene un papel determinante en los procesos digestivos, Enzimas como la amilasa y proteasas pancreáticas están absorbidas por la superficie de los filamentos de la cubierta superficial.

Los bordes estriados aislados del intestino hidrolizan los disacáridos y los polipéptidos a monosacáridos y aminoácidos. Las disacaridasas y las peptidasas implicadas en la digestión terminal de los hidratos de carbono y de las proteínas se localizan en la membrana de las microvellosidades. Además de estas actividades enzimáticas, existen en la cubierta superficial de otras células intestinales receptores específicos o sitios de enlace, para ciertas sustancias que se absorben selectivamente

en otra porción de intestino, como por ejemplo el yeyuno. De esta forma el ribete en cepillo y la cubierta superficial, son de gran importancia fisiológica, para las funciones digestivas y absorbentes del intestino delgado.

En el interior de cada microvellosidad hay un haz de finos filamentos rectilíneos que corren longitudinalmente por el interior de la matriz citoplasmática.

Los filamentos se extienden hasta más debajo de la microvellosidad, aparecen como un fieltro de filamentos extraordinariamente finos, orientados en su mayor parte paralelos al borde en cepillo. En los bordes de la célula se fusionan con los que aparecen asociados a la *zonula adherens*. Hay numerosos filamentos de actina en cada microvellosidad del ribete en cepillo. Estos haces de filamentos, juntos con los intermedios, la miosina y las proteínas asociadas al fieltro terminal forman un aparato citoesquelético altamente organizado. El ribete en cepillo se contrae con la presencia de Ca y ATP.

Por debajo del fieltro terminal, el citoplasma contiene lisosomas y abundantes mitocondrias. Son muy destacados los perfiles del retículo endoplásmico liso. Las membranas de este retículo contienen enzimas que son esenciales para la síntesis de triglicéridos a partir de ácidos grasos o de monoglicéridos.

Durante las fases de absorción activa, las membranas celulares laterales de las células vecinas se separan en la región basal, y en estos espacios intercelulares ensanchados pueden acumularse quilomicrones.

El proceso de la pérdida de los elementos diferenciados de una célula y su vuelta hacia sus estructuras más primitivas recibe el nombre de desdiferenciación.

El proceso de desdiferenciación celular constituye el sustrato morfológico de la oncología. Su graduación indica la malignidad de un tumor. El término de anaplasia se refiere al grado de acercamiento a células desdiferenciadas de un proceso tumoral.

La definición de tumor como neoformación autónoma tisular conlleva los requisitos para ser una neoplasia. El fenómeno de transformación neoplásica consigue una serie de cambios en la célula que afectan tanto a sus características morfológicas como a sus propiedades bioquímicas, metabólicas e inmunológicas. Ello se traduce en una alteración en las relaciones de las células neoplásicas entre sí y con el huésped.

La severidad de los cambios es muy variable dependiendo del tipo de tumor y de su grado de desdiferenciación. Los cambios morfológicos afectan a los distintos componentes celulares- núcleo, citoplasma y membranas. La célula tumoral tiende

a sufrir una desdiferenciación morfológica, es decir tiende a parecerse a células embrionarias. Existe una alteración en la relación núcleo/citoplasma, en el sentido de que el núcleo es desproporcionadamente grande en relación al volumen celular. En el citoplasma existe una disminución apreciable en el desarrollo y organización de las distintas estructuras y organelas, es decir se hacen más indiferenciado. Los núcleos de las células neoplásicas muestran, a menudo, una mayor afinidad por los colorantes nucleares –hipercromasia- así como núcleos prominentes únicos o múltiples.

Las variaciones en el tamaño y forma nuclear (anisonucleosis), está en relación con las alteraciones en la división celular y es el resultado de células con cantidades anormales de ADN nuclear (aneuploidía del ADN). Este es un fenómeno de gran incidencia en los tumores.

La desdiferenciación celular es de tal índole en los tumores que en algunos resultan morfológicamente imposible distinguir su base citogenética, su naturaleza epitelial o conjuntiva, y tenemos que recurrir a estudios inmunohistoquímicos.

En algunas infestaciones parasitarias las células afectadas por la penetración de parásito sufren un proceso de desdiferenciación. En infestaciones experimentales por "*Trichinella spiralis*", la célula muscular pierde su diferenciación metaplasmiática miofibrillar, sufriendo un proceso de miolisis y sustituyendo estas miofibrillas por retículo endoplásmico liso. Se ha transformado en una célula metabólica.

En aves las infestaciones por *Eimerias - necatrix, tenella y maxima-* provocan en las células de absorción un fenómeno de desdiferenciación celular. El ribete en cepillo lo pierde la célula, transformándose en una célula epitelial de revestimiento. Esta es la causa de algunos descensos alarmantes de rentabilidad en explotaciones aviares de ponedoras y de pollos de carne.

La célula como elemento viviente autónomo está dotada de tres funciones vitales, metabolismo, adaptación y reproducción.

La alternancia de los procesos de síntesis y de lisis caracteriza el metabolismo celular. La célula toma del medio la sustancia necesarias y eliminan el desecho fruto de este metabolismo. Cuando en la célula predominan los procesos de síntesis sobre los de lisis, la célula aumenta su materia viviente y este es el sustrato morfológico de la hipertrofia. Cuando en la célula predominan los procesos de lisis sobre la síntesis, la célula disminuye de volumen, este es el sustrato morfológico de la atrofia.

Cuando la síntesis cesa pero no la lisis, la célula entra en un estadio crítico degenerativo que le puede conducir a la necrosis o apoptosis.

La célula tiene un metabolismo propio, cuando éste se perturba aparecen sustancias en el interior de la célula que habitualmente no se detectan por métodos histológicos: grasas, hidratos de carbono en forma de glucógeno y proteínas. Otras veces aparecen en la célula sustancias presentes por una carencia enzimática, generalmente hereditaria, estudiadas hoy día como enzimopatías. Entre ellas tenemos la Enfermedad de Gaucher, la de Nieman Pick y la de Tay Sachs. Igualmente alteraciones en el metabolismo de los pigmentos pueden aparecer en la célula pigmentos derivados de la hemoglobina como la hemosiderina y, de los pigmentos biliares como la bilirrubina.

La segunda función celular es la adaptación. La célula está dotada de una forma y función en relación al papel que la sociedad celular le ha asignado. Cuando estas circunstancias cambian la célula puede modificar su forma y funciones. El ejemplo más simple nos lo da el epitelio simple cilíndrico de un quiste, cuando la presión ejercida por el líquido quístico es grande, este epitelio puede transformarse en un epitelio simple cúbico y a veces plano.

La tercera manifestación vital celular es la reproducción. La célula en virtud de su metabolismo genera un crecimiento, originando un desequilibrio de sus constantes biológicas. El volumen celular crece en proporciones cúbicas, mientras la membrana celular necesaria para su nutrición su crecimiento es en virtud de una superficie es decir en virtud de un cuadrado. La relación núcleo/citoplasma también resulta alterada hacia el volumen nuclear. Con la división celular se establece de nuevo el equilibrio biológico. Las poblaciones celulares con relación a la división celular se pueden clasificar en lábiles, estables y perennes.

Las lábiles están permanentemente en división celular. Estas células son conocidas como proliferantes. Son las células de las capas basales de los epitelios y las células hematopoyéticas.

Las poblaciones celulares estables se dividen en algún momento de su vida pero no permanentemente. El caso más genuino sería el de la mayoría de las células del hígado. Se mantiene en un estado de latencia o de parada, realizando sólo el metabolismo que requiere para su propia existencia. En este caso se dice que la célula está en fase G<sub>0</sub> (G cero) y en esta situación es en las que se encuentran muchas de las conocidas como células troncales adultas (incorrectamente denominadas como células madre adultas).

El último tipo de población celular son las denominadas perennes. Su alto grado de diferenciación celular hace que en ningún caso vuelvan a dividirse. Sería el ejemplo de las células nerviosas.

El ciclo celular está caracterizado por dos períodos: La interfase, dominada por la síntesis de nuevos materiales y la división celular, a través de la cual se realiza el reparto de todos los componentes celulares entre las dos células hijas.

Durante la interfase toda la célula madre crece para hacer que las células hijas reciban los mismos componentes celulares entre los que se encuentran su estructura molecular. La célula ha de duplicar la cantidad de ADN. A esta duplicación se le llama replicación y al período de replicación lo conocemos como período S.

El período S no comienza generalmente después de la anterior división celular, ni finaliza antes de la división celular, por lo cual la interfase está constituida por tres períodos secuenciales:

- G1- Desde el nacimiento hasta el inicio de la replicación.
- S- Es en que tiene lugar la replicación.
- G2- Desde el final de la replicación hasta el comienzo de la nueva división celular o mitosis.

Para que comiencen los mecanismos de división celular la célula tiene que superar una serie de controles asegurando que tiene el tamaño adecuado y que se ha realizado correctamente la replicación celular.

Cuando ha superado los controles sintetiza una molécula conocida como factor promotor de la mitosis que activa el mecanismo de división celular.

La morfología de una célula en división depende de las distintas fases secuenciales: Profase, prometafase, metafase, anafase, telofase y citocinesis.

En los genes se encuentra la información para fabricar las distintas proteínas de las células y de las sustancias intercelulares.

A los genes que codifican proteínas directamente implicadas en los procesos propios o relacionados con la división celular los conocemos como los genes de la división celular.

Existen genes que expresan información para proteínas propias de las actividades necesarias para la división celular, la replicación celular, la síntesis y la unión de tubulinas (que son proteínas que forman parte de estructuras, los microtúbulos del huso mitótico, que permite el reparto ordenado de los cromosomas durante la mitosis).

Las células pueden sufrir cambios morfológicos a consecuencia de trastornos en la reproducción celular.

El número de mitosis puede estar aumentado en el curso de procesos regenerativos tisulares, de una hiperestimulación hormonal, de aumento de los niveles de oxígeno, por infecciones virales y sobre todo por procesos tumorales.

En número de mitosis puede disminuir por la acción de los Rayos X, antimitóticos, colchicina etc.

La división celular puede presentar trastornos cualitativos como son las mitosis multipolares por multiplicación de los centrómeros y de los husos. Igualmente podemos encontrar mitosis con división del núcleo no seguida de división del citoplasma dando origen a las células gigantes plurinucleadas.

En resumen las células son capaces de modificar su forma en función de sus requerimientos y de los procesos de diferenciación. Deben de aprender a no expresar parte de lo que son capaces. Metafóricamente deben de olvidar parte de lo que conocen y mantener su capacidad de memoria celular. Las células del embrión, aparentemente iguales entre sí, van a especializarse merced a las señales que reciben debido a la interacción mutua entre células distintas pero especialmente vecinas. Esta diferenciación debe de mantenerse a pesar de que las señales que la indujeron desaparezcan. Una señal hace que la población derivada de una célula embrionaria inicie una ruta de diferenciación celular. La señal es efímera pero ya ha comprometido a la población celular correspondiente a una ruta de diferenciación. El proceso radica en interacciones célula a célula. Las señales proporcionan información posicional a cada célula, dónde están y quienes son sus vecinas. Esta información se almacena en la célula mucho antes de que aparezcan los procesos de diferenciación celular. Se desconoce el mecanismo molecular preciso de la memoria celular. Parece que existen unos genes denominados homeóticos que detectaron y mantienen la información posicional de las células embrionarias en su ruta hacia la diferenciación celular .

Y termino como empecé agradeciendo a todos ustedes su presencia, a todos los que han colaborado conmigo desde mi entrada en la Universidad y a todos los que han contribuido a hacer más amena mi intervención. Muchas gracias.