

Abc. Apot. Valladolid 63-64

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ENRIQUE BRAÑEZ CEPERO

CATEDRÁTICO DE HISTOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

INTRODUCCION AL ESTUDIO
DE LA
BIOLOGIA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

DISCURSO PARA LA APERTURA DEL CURSO 1963 - 1964
DE LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

VALLADOLID
1963



INTRODUCCION AL ESTUDIO
DE LA
BIOLOGIA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

(Discurso para la Apertura del Curso 1963-1964, de la Universidad de Valladolid)

BiCe
Disc. Apert. UVA 63/64



5>0 0 0 0 4 0 7 5 2 1

28157

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ENRIQUE BRAÑEZ CEPERO

CATEDRATICO DE HISTOLOGIA Y ANATOMIA PATOLOGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

INTRODUCCION AL ESTUDIO

DE LA

BIOLOGIA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

DISCURSO PARA LA APERTURA DEL CURSO 1963-1964

DE LA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Disc. Apert. Univ. Vall. 1963-64



VALLADOLID
1963



Depósito Legal: VA. 312 - 1963

Talleres Tipográficos de la Editorial SEVER CUESTA. - Valladolid

Magnífico y Excelentísimo Señor Rector,
Excelentísimos Señores,
Ilustrísimos Señores Decanos,
Señoras y Señores:

«Todos los conocimientos humanos han comenzado forzosamente por observaciones fortuitas.

Pero el empirismo no es un estado permanente, en ninguna ciencia.

En Medicina, los descubrimientos a realizar son más numerosos, porque el empirismo y la oscuridad reinan en casi todas las partes. Esto prueba que esta Ciencia tan compleja está más atrasada que las otras; pero eso es todo».

De la «Introducción al Estudio de la Medicina Experimental». CLAUDE BERNARD (3.ª parte, cap. III, § 1 (1864).

Es una verdad, tal vez demasiado frecuentemente olvidada, que cada técnica, cada método de investigación u observación proporciona un cierto tipo de información y que ésta varía con relación al método, cuando se aplica a un mismo objeto.

Los conocimientos que del tejido conectivo se tenían en la época en que CAJAL realizó sus trabajos (1896)¹, eran esencialmente estáticos, fruto del estudio morfológico puro aplicado a un material previamente fijado. Sin embargo, CAJAL se sintió ya inicialmente atraído por ciertos aspectos dinámicos o funcionales del tejido conectivo. Su propia Tesis Doctoral —que él mismo hubo de criticar años después de su realiza-

¹ Las defensas orgánicas en el epiteloma y carcinoma, Bol. Of. del Col. de Méd. de Madrid (1896).—Métodos de valoración de las neoplasias, Rev. de Ciencias Médicas de Barcelona (10-III-1896).—Estudios histológicos sobre los tumores epiteliales, Rev. trimestral micrográfica (n.º 1; marzo 1896).

ción— estaba encaminada al estudio “in vivo” de la inflamación en el mesenterio de la rana, repitiendo así y completando en algunos aspectos el memorable trabajo de CONHEIM.

Es obvio decir que el estado actual de nuestros conocimientos se debe a una serie de métodos de estudio, bien conjugados, y a la aportación de datos procedentes de fuentes muy diversas: El cultivo “in vitro” de las células, la observación “in vivo” de las células con el microscopio de contraste de fases, la técnica de la ventana en la oreja del conejo, los datos morfológicos aportados por la microscopía electrónica y los no menos importantes procedentes de la bioquímica, la química analítica y la enzimología.

Todos estos métodos de información nos han proporcionado un conocimiento mucho más exacto del tejido conectivo, en sus aspectos morfológico y dinámico. Verdad es que nuevas zonas oscuras, nuevas incógnitas o nuevos problemas han sido por otra parte planteados. Pero así acaece siempre. Cada vez que el hombre logra iluminar con su inteligencia algo de lo hasta entonces desconocido, el mundo de las penumbras o de la sombra de lo que se ignora parece ampliarse indefinidamente.

Tal como quedó establecido por los primeros investigadores del tejido conectivo, dos elementos interdependientes deben ser tomados en consideración: Las células y la sustancia intersticial rica en dispositivos fibrilares. Es también clásico admitir, conforme a las ideas de RECKLINGHAUSEN (1863), la existencia de dos tipos celulares: El de las células *fijas* y el de las células *emigrantes*, dotadas de un cierto grado de capacidad migratoria y, lo que no es menos importante, de un elevado grado de plasticidad, fruto de su gran potencialidad funcional, circunstancias éstas que indujeron a MAXIMOW a calificarlas de *poliblastos*, y más conocidas como *histiocitos*, nombre éste debido a ASCHOFF.

Ambos tipos celulares proceden de la diferenciación gradual de las células *reticulares* o *reticulocitos* del mesénquima embrionario y afibrilar.

Señalemos ahora, como uno de esos puntos oscuros antes aludidos, la no probada identidad, si bien que admitida por algunos, entre tales células mesenquimatosas y las células reticulares del tejido hemopoyé-

tico, linfoide o mieloide, cuyas potencias respectivas parecen ser, en realidad, mucho más limitadas que las de las células mesenquimatosas no diferenciadas, aunque algunos, como LAGUESSE (1927), hablen de un *mesénquima persistente*, criterio impugnado por otros (SÁNCHEZ LUCAS).

Consignemos, por último, que existen también en el tejido conectivo células procedentes de la sangre circulante, en cantidad habitualmente limitada, pero que dentro de ciertas condiciones patológicas, como la inflamación, pueden hallarse en número especialmente elevado.

RETICULOCITOS

Cualquiera que sea su asiento, tejido linfático, médula ósea, bazo, etcétera, las características morfológicas de los reticulocitos son análogas: Células de amplias expansiones pseudopódicas, contactadas entre sí, que dan la sensación de una malla citoplásmica en la que se incluyen los núcleos, grandes (18-20 μ), poco cromófilos y con nucleolos voluminosos (1-4 μ). Su actividad multiplicativa se demuestra por la presencia de mitosis. Al microscopio electrónico (M. E.) muestran un condrioma poco abundante, de unidades pequeñas; retículo endoplásmico finamente vesicular con invaginaciones de la membrana celular y granulaciones de A. R. N. en su luz. El citoplasma incluye granulaciones de secreción y de inclusión, tales como restos nucleares o de eritrocitos.

FIBROBLASTOS

Las células fijas del conectivo o *fibroblastos* parecen disfrutar de un metabolismo poco activo. De forma aplanada, laminar o con crestas de impresión, adaptándose a los espacios interfibrilares en que asientan. En general son de forma alargada, con expansiones ramificadas, o bien muestran un aspecto endoteliforme y asientan bajo las membranas basales. La impregnación argéntica, en particular el método de DEL RÍO HORTEGA, resulta especialmente apto para la demostración de los bordes celulares. El M. E. ha demostrado la individualidad celular de los fibroblastos en sus aparentes disposiciones sincitiformes. Tal como sucede también en los reticulocitos.

La forma esférica más primitiva se logra en los medios de cultivo poco viscosos.

El citoplasma, basófilo, incluye abundante condrioma. El envejecimiento celular en el cultivo —anoxia, acúmulo de catabolitos— se traduce por una fácil esteatosis de gotas finas e imágenes vacuolares, algunas de las cuales incorporan fácilmente el rojo neutro, acaso como expresión de una actividad secretora ragiocrina (PARAT, PAINLAVE) relacionada con el aparato de GOLGI (SANZ IBÁÑEZ) o acaso, más bien, fruto de la actividad intoxicativa de los propios “colorantes vitales” (POLICARD). Existen también en el citoplasma unas granulaciones metacromáticas.

El núcleo de los fibroblastos es grande, oval y liso, poco cromófilo y con un gran nucleolo. Las imágenes de cariomitosis pueden observarse en los cultivos o en la ventana de CLARK. Durante la división adoptan forma esférica y al separarse liberan “pompas” de citoplasma. El contraste de fases y la microcinematografía han proporcionado un buen conocimiento del ritmo divisional².

La membrana citoplásmica es muy delgada y consta de dos capas oscuras de unos 50 Å cada una, separadas por una capa clara de análogo espesor. Se admite que las primeras están constituidas por macromoléculas proteicas fibrilares orientadas tangencialmente a la superficie y que el estrato claro corresponde a dos capas monomoleculares de ácidos grasos perpendiculares a las capas proteicas y dispuestos paralelamente entre sí.

El retículo endoplásmico, rico en ribosomas o granulaciones de PALADE, es del tipo rugoso. Es conocido que PORTER describió por vez primera el sistema de canales y vesículas del retículo endoplásmico trabajando sobre este material celular. El condrioma y el aparato de GOLGI muestran las estructuras, tipo habitualmente conocido. El condrioma se dispone en unidades de dobles paredes membranosas, formadas cada una de ellas por dos estratos densos. El aparato de GOLGI muestra vesículas gruesas, aplanadas y otras más pequeñas esferulares.

² Interfase: 20 h. Profase: 80'. Prometafase: 6'. Metafase: 5'. Anafase: 7'. Telofase: 20'.
Total del período divisional: 118'.

ACTIVIDAD FUNCIONAL

La actividad funcional de los fibroblastos muestra aspectos diversos. A pesar de su calificativo de células fijas son capaces de desplazamiento (técnicas de cultivo y microcinematografía conjugadas). La emisión deseudópodos y expansiones laminares facilitan su deslizamiento sostenido. Es dudoso que “in vivo”, los tejidos, puedan desarrollar la misma actividad. La observación en las “ventanas” de CLARK permite comprobar desplazamientos en masa de hialoplasma, como una especie de filtración.

Sin embargo, existen movimientos internos limitados, bien definidos y que se realizan a golpes, como si existiesen obstáculos invivibles. El frío los inhibe, en tanto que el calor y el ATP los activa, dentro de ciertos límites.

La actividad secretora más estudiada y discutida se refiere a su papel en la formación de la colágena, o más bien de sus precursores. Por lo pronto señalemos que no existe una obligada relación de cantidad entre el número de fibroblastos y el de fibras colágenas del tejido.

Se interpreta que los fibroblastos regulan por vía enzimática el proceso de polimerización de la colágena que tiene lugar en la sustancia intercelular. Es posible que el condrioma juegue un activo papel energético y facilite la síntesis proteica. Insistiremos sobre este aspecto a propósito de la génesis del material fibrilar intercelular.

Se admite también que los fibroblastos intervienen en la elaboración de mucopolisacáridos y en relación con este hecho se cita la existencia de granulaciones basófilas metacromáticas en su citoplasma; sin olvidar que los fibroblastos no son propiamente metacromáticos y que esta actividad tiene un valor restringido como índice de presencia de los mucopolisacáridos.

ORIGEN

Se admite que la capacidad multiplicativa de los fibroblastos asegura su renovación en el tejido. La hipótesis de MAXIMOW, de su origen linfocitario, parece comprobarse “in vitro” a partir de los pequeños mononucleares linfocitoides o *prehistiocitos* de POLICARD.

La capacidad plástica de los fibroblastos es elevada. En la “bola

de edema”, prolongada durante 24 horas, toman forma esférica. La adición de colina o de ribonucleína al medio de cultivo los transforma aparentemente en elementos histiocitoides.

La interdependencia fibroblastos y medio intercelular es elevada y la modificación de uno de estos factores implica variaciones de orden diverso en el otro.

La pretendida transformación histiocitoide de los fibroblastos de cultivos podría ser mera adaptación funcional y temporal, por tanto, al medio de desarrollo.

Son numerosos, y muchos desconocidos, los elementos nutricios que integran los medios de cultivo. Los extractos embrionarios activan la multiplicación celular, pero se ignora la naturaleza de la sustancia o sustancias estimulantes.

A pesar de la falta de una base de buenos conocimientos bioquímicos en torno a este aspecto de la vida de los fibroblastos, la técnica de su explantación se ha convertido en un rutinario medio de comprobación de efectos causados por sustancias tóxicas, estimulantes, etc. Una verdadera morfología patológica experimental del fibroblasto ha sido creada: tumefacción del condrioma, del retículo endoplásmico, del hialoplasma, del aparato de GOLGI, la aparición de productos de la actividad secretora celular, de inclusión o de degeneración citoplásmica, han sido así reiteradamente originados.

Algo hay que llama poderosamente la atención, aquí como en el amplio campo de la morfología patológica experimental a escala tisular: la reiteración de imágenes y, en cierto modo, la pobreza de ellas, que parece obligar a una repetición de las mismas frente a circunstancias muy diversas.

No hay que olvidar la ya citada interdependencia entre la célula y su ambiente. Aquí el medio no es exactamente el que existe “in vivo” en el tejido conectivo. La experiencia no reproduce todas las condiciones fisiológicas.

La transformación de fibroblastos en histiocitos “in vivo” no se ha demostrado. La de histiocitos en fibroblastos “in vitro” es muy difícil.

HISTIOCITOS

Los histiocitos de ASCHOFF o poliblastos de MAXIMOW constituyen células aisladas mononucleares de talla variable. Según POLICARD constituyen, en su conjunto, una “comunidad histiocitaria” en la que pueden distinguirse, al lado de elementos más inmaduros e indiferenciados, los *prehistiocitos* o *histiocitos linfocitoides*, elementos más maduros y diferenciados, los *histiocitos* propiamente. Todavía incluye en este grupo dos categorías más: los *macrófagos*, de elevada capacidad fagocitaria, y los *histioplasmocitos*, sintetizadores de proteínas.

PREHISTIOCITOS

Los prehistiocitos son células pequeñas, de 8 a 10 micras, esféricas con nucleolo relativamente grande. Se distinguen de los linfocitos sanguíneos por su menor tamaño (5-8 micras), núcleo relativamente mayor y ausencia de nucleolo. El citoplasma de los prehistiocitos incluye granulaciones azurófilas de significación desconocida. El M. E. ha demostrado la existencia de escaso condrioma, del retículo endoplásmico poco desarrollado, con granos de PALADE, de un aparato de GOLGI elemental, una nítida centrosfera y superficie celular lisa sin seudópodos ni microvellosidades.

La riqueza en histiocitos del tejido conectivo es variable. Son más abundantes en la mucosa respiratoria e intestinal y en las formaciones linfoides, donde se hallan alojados entre los reticulocitos. Se supone que un cierto grado de microbismo mantiene un nivel de desarrollo en estas formaciones.

Los prehistiocitos tienen una amplia capacidad germinativa. Su división da origen a dos células esféricas, susceptibles de transformarse en fibroblastos. Esta capacidad multiplicativa local, presente en la reacción inflamatoria tisular, es independiente del aporte sanguíneo, como se comprueba en las leucopenias causadas por las irradiaciones o la mostaza.

HISTIOCITO MADURO

El histiocito maduro es una célula esférica. El M. E. muestra la existencia de expansiones en los bordes, velos o membranas ondulantes, parte del hialoplasma superficial, de asiento variable y espesor de 0,2 a 0,3 micras; visibles también en contraste de fases. Existen, además, microvellosidades y dedos de guante (0,08-0,1 micras de largo por 0,02-0,05 micras de ancho). El papel desempeñado por estas formaciones no es totalmente conocido. Los velos intervienen en la captura de gotas por pinocitosis. Los pseudópodos en los fenómenos de fagocitosis.

Las invaginaciones de la membrana celular constituyen finos canaliculos o pequeñas esférulas (60-100 Å de diámetro). Se admite que se trata del proceso calificado de "rofecitosis" o "micropinocitosis" en relación con el contacto de ciertas macromoléculas, como la ferritina, que serían así integradas al citoplasma en una pequeña vacuola que se lisaría después, con lo que las partículas se harían intracitoplásmicas.

Parecen especialmente importantes los fenómenos de adhesividad que el histiocito desarrolla para la captura de grandes presas, por ejemplo, eritrocitos. Se adhiere a ellos y los secciona en dos mitades, de manera que una de ellas queda libre en tanto que la otra mitad es fagocitada. El mecanismo de esta adhesividad es desconocido.

En la actualidad se conoce bien la morfología del citoplasma de los histiocitos, gracias especialmente al M. E. Existe un condrioma, de unidades alargadas, generalmente. El retículo endoplásmico, canalicular o vesicular, muestra escasos ribosomas o granulaciones de PALADE que condicionan su escasa basofilia. Cuando existen verdaderas formaciones ergastoplásmicas se trata de histiocitos con incrementada capacidad elaboradora de proteínas. La centrosfera muestra dos centriolos y se aloja en una pequeña depresión del núcleo, sometido a las corrientes intracitoplásmicas y al rebote del condrioma.

El aparato de GOLGI se halla bien desarrollado y constituido por paquetes de dobles láminas —dictiosomas— dispuestos paralelamente, finas vesículas de 60 a 100 Å y gruesas vacuolas de 1.000 a 3.000 Å.

Las inclusiones más habituales son las pequeñas gotas lipídicas y la ferritina,

Las vacuolas coloreadas con el rojo neutro, colorante *vital*, fueron interpretadas como una actividad ragiocrina por RENAULT, vital y secretora. Se piensa ahora que se trata, más bien, de la coloración de formaciones causadas por la acción citotóxica del colorante.

El núcleo portador de un nucleolo muestra la escotadura en que se aloja el centrosoma. Las imágenes de cariomitosis son nítidas y típicas.

Los movimientos internos, en el seno del citoplasma, estudiados con la microcinematografía en contraste de fases, consisten en un sistema de corrientes internas con arrastre pasivo del condrioma. No tiene la regularidad de la *ciclosis* de las inmóviles células vegetales. Existen también contracciones de tipo mioide cuyo sustrato morfológico se ignora.

Ciertos factores estimulan la movilidad (ATP), mientras otros parecen inhibirla (frío, carbónico).

Los movimientos en masa son más lentos que los efectuados por los leucocitos. El núcleo se desplaza hacia el polo anterior, motor, de la célula en cuya extremidad aparecen los velos del hialoplasma.

La capacidad migratoria es mayor en los histiocitos llamados “amoeboцитos” del conectivo fibroso. En sus desplazamientos pueden perder una parte de su citoplasma. Esta “clasmatosis” da razón del nombre de clasmatocitos que se les aplica.

METCHNIKOFF calificó de *fagocitos*, o más propiamente de *macrófagos*, al grupo de elementos celulares que hacen de la fagocitosis su actividad característica. Ello exige, por parte de la célula, una cantidad relativamente grande de citoplasmas, la ausencia de estructuras rígidas, fibrilares o esqueléticas y una membrana celular flexible capaz de emitir velos y sedópodos.

Durante la fase de *movilización*, como demostró DEL RÍO HORTEGA para la *microglía*, los histiocitos amplían aparentemente su cantidad de citoplasma. Ello depende de una hidratación del citoplasma superficial. Este estado, que POLICARD considera como “hiperactividad predegenerativa”, representaría más bien una actitud funcional temporal de los macrófagos.

En los últimos años, una serie de datos han sido aportados al conocimiento de la dinámica fagocitaria. LEWIS demostró a escala micros-

cópica que los histiocitos vivos eran capaces de beber microgotas (1-2 micras de diámetro) del medio ambiente, gracias a la formación de un velo membranoso capaz de plegarse de manera que, al cerrarse, da origen a una pequeña vacuola intracitoplásmica, capaz, a su vez, de fundirse con otras. Este proceso fue calificado de *pinocitosis* (pino = bebo). El proceso de *atrocitosis* que caracteriza la capacidad de concentrar colorante vital depende de la propia pinocitosis. El colorante, luego de incluido en las microvacuolas, es concentrado por absorción del agua.

En ambos casos la célula *bebe* del ambiente. En la fagocitosis interviene la adherencia celular previa al objeto ingerido. En este caso la célula *come*, en frase de POLICARD. En los histiocitos el rojo neutro es agrupado alrededor de la centrosfera bajo la forma de dispositivos en roseta.

Una especie de micropinocitosis, a escala submicroscópica, ha sido descrito como *rofeocitosis*. La célula incorpora a su citoplasma, gracias a rápidas invaginaciones en dedo de guante, partículas inframicroscópicas o macromoleculares.

La capacidad secretora de los histiocitos se puso en relación con la formación de inclusiones de rojo neutro. Se admite, así, una especie de "secreción ragiocrina" que hoy se interpreta como simple actividad atrocitaria.

La capacidad elaboradora de sustancias es generalmente admitida, pero sin que en el plano de la demostración histoquímica se haya llegado muy lejos. Granulaciones basófilas y metacromáticas se interpretan como la sede de mucopolisacáridos, fruto de la actividad vital elaboradora. A veces existe un verdadero ergastoplasma y granulaciones de ARN. Estos histiocitos basófilos o pironinófilos representarían, según POLICARD, formas intermedias con los plasmocitos o células cianófilas de CAJAL.

La existencia de un condrioma abundante hace pensar en la capacidad sintetizadora proteica. Pero el M. E., como técnica exclusiva de investigación, no permite sacar consecuencias en cuanto a la naturaleza de los productos sintetizados.

HISTOGÉNESIS

Los histiocitos proceden, en el embrión, del mesénquima; en el adulto se admiten ahora varias posibilidades, después de haber buscado durante años un único origen (antiguos trabajos de ASCHOFF y KIYONO).

POLICARD sintetiza su origen en las siguientes fuentes:

A partir de las células reticulares del centro claro de los folículos linfoides, bajo el aspecto especial de prehistiocitos linfocitoides, ya descritos.

A partir de los histiocitos ya existentes, tanto tisulares como hemáticos.

A partir de los fibroblastos, según se ha probado en los cultivos "in vitro".

A partir de las células endoteliales vasculares de los territorios linfáticos sanguíneos.

A partir de los pericitos de ROUGET o células adventiciales.

Por último, a partir de células de elevada diferenciación morfológica, pero de alta potencialidad evolutiva, como las claras de revestimiento alveolar pulmonar, las de microglía, las de la glándula mamaria, las del endometrio, etc.

No hay que olvidar que todas estas formas de origen aparecen, casi exclusivamente, bajo condiciones patológicas muy ostensibles.

A su vez, las posibilidades evolutivas de los histiocitos parecen numerosas, pero muchas de ellas poco claras. Se admite, en general, su transformación en plasmocitos y en macrófagos. Está por demostrar la posibilidad de su transformación en pericitos, células endoteliales, adventiciales musculares, etc.

MACRÓFAGOS

El *macrófago* no constituye un tipo celular especial, sino una actitud funcional de los histiocitos. No existen entre ambos elementos diferencias estructurales o subestructurales, aparentemente. Tal vez el rasgo más acusado sea el gran desarrollo del aparato de GOLGI, cuyas finas vacuolas deben corresponder a los *lisosomas* de DUVE, ricos en enzimas proteolíticos.

Su elevada capacidad proteolítica se pone en relación con su riqueza en catepsina. Es conocida su capacidad desintegradora de la hemoglobina, separando el hierro y liberando los pigmentos biliares. Existe una relación entre el grado de actividad macrofágica y la riqueza de los histiocitos en fosfatasa alcalina. Otros fermentos, como la adenosín-trifosfatasa y varias esterasas, han sido demostrados en ellos. Una estearasa les permitiría sintetizar e hidrolizar el colesterol.

Dado que los macrófagos son, en fin, la expresión de un estado funcional particularmente activo de los histiocitos, se comprende que tengan un mismo origen.

La acción de ciertos estímulos, como la colina en condiciones experimentales, es capaz de incrementar su transformación en macrófagos. El dietil-etil-boestrol excita la fagocitosis.

En el orden dinámico morfológico la fagocitosis es su actitud más característica. La partícula englobada es sometida a la acción de los enzimas desintegradores. Si resulta un “cuerpo inerte” es acumulada en una parte del citoplasma, a veces constituyendo “paquetes” bien individualizados.

En condiciones fisiológicas, los macrófagos actúan sobre los detritus celulares endógenos. En condiciones patológicas actúan sobre las bacterias, el polvo inhalado, ingerido o introducido accidentalmente en los tejidos.

El polvo de carbón, relativamente inerte, puede ser así acumulado en los tejidos en cantidades elevadas; mientras la sílice, particularmente soluble, determina lesiones tóxicas que implican la muerte del macrófago, el cual es luego fagocitado a su vez.

La pinocitosis y la rofecitosis —ésta a escala submicroscópica— presentan una elevada actividad, tal como sucede con la propia fagocitosis.

S. R. E.

La fijación de “colorantes vitales” es, en realidad, una demostración fuertemente objetiva y experimental de su compleja capacidad funcional y ella sirvió de base a la elaboración del concepto de *sistema retículo-endotelial* (S. R. E.) por ASCHOFF y LANDAU, relacionando la

captación de los coloides electronegativos coloreados con otras actividades fagocitarias.

Como es sabido, no se trata de una formación orgánica circunscrita, sino más bien de una especie celular difusamente repartida por todo el organismo: las células de KUPFFER del hígado, los esplenocitos del bazo, los reticulocitos, los monocitos de la sangre, los histiocitos, la microglía, etc. Esta especie de *sistema histiocitario* es identificable con el S. R. E. Nosotros creemos que la captación de colorantes vitales puede ser un factor común funcional, una especie de denominador común que liga, sin embargo, elementos celulares de condiciones funcionales tal vez no idénticas. Ciertamente existen caracteres morfológicos distintos y bien definidos entre un microgliocito, una célula de KUPFFER y un monocito, con sede, además, en territorios orgánicos de significación funcional bien diferente. Debemos colegir de ello que realizan también funciones bien diferentes entre sí, relacionadas con las propias del territorio orgánico al que se hallan ligadas y sin perjuicio de esa común función de la captación de colorantes vitales, especie de nexo, que sirve, dentro de ciertos límites y bajo ciertas condiciones, para su identificación.

La actividad global de este sistema histiocitario puede medirse indirectamente inyectando en el torrente circulatorio una suspensión coloidal de carbono puro y determinando periódicamente los valores existentes en la sangre circulante, hasta su anulación.

La actividad atrocitaria del S. R. E. puede disminuirse previamente por la acción de colorantes vitales. Este fenómeno de *bloqueo* se produciría inespecíficamente para cualquiera de ellos y expresaría una especie de fatiga funcional o saturación.

HISTIOCITOS SINTETIZADORES DE PROTEÍNAS

Según POLICARD, en los territorios donde se elabora material intercelular, sustancia amorfa, fibras o material celular, especialmente en la inflamación productiva y cicatricial, es dado encontrar histiocitos cuyas características microscópicas, y especialmente submicroscópicas, les acercan a los plasmocitos. Tales histiocitos muestran sacos ergastoplásmicos dilatados por un contenido homogéneo y claro; es decir, no vacíos o

aplanados. Por fuera de la doble membrana muestran una densa guarnición de granulaciones de PALADE, esto es, de ribonucleína. POLICARD encuentra analogías entre esta imagen y la de las células glandulares exocrinas en la zona de elaboración de las granulaciones de zimógeno.

La identificación al microscopio óptico se facilita si se conoce previamente la imagen del M. E. Las dimensiones de los sacos pueden alcanzar una micra.

Se desconoce la naturaleza del producto elaborado. Los datos aportados por los métodos histoquímicos permiten suponer que se trata de material proteico, incluido en los sacos; tal vez globulinas, en el supuesto de que existiese analogía funcional con los plasmocitos.

No se conoce con exactitud el mecanismo de liberación del producto segregado adoptado por los histiocitos. Según POLICARD se trataría verosímilmente del simple paso por filtración al exterior, a través de la membrana celular o a través del sistema canalicular del retículo endoplásmico.

Las imágenes proporcionadas por el M. E. mostrarían, por un lado, la posibilidad de la efracción directa de los sacos al exterior, vertiendo su contenido al medio intercelular —un mecanismo holomeroocrino—, y, de otro lado, una especie de clasmatosis, con abandono al medio intercelular de una parte del citoplasma conteniendo uno o varios sacos ergastoplásmicos y demás elementos del citoplasma, como el condrioma —un mecanismo típicamente holocrino—.

HISTIOCITOS ALMACENADORES

La capacidad de almacenamiento de los histiocitos para acumular sustancias lipídicas, fosfolípidos y lipoproteínas es conocida. Hay un grupo celular de intensa representación fisiológica, “las células intersticiales”, las testiculares, las del ovario, de la mama, del miometrio, las de HOFBAUER de la placenta. Sustancias no lipoideas son también almacenadas: melanina, pigmento férrico, pigmento ocre. Tales células son el substratum morfológico, en el campo de la patología, del amplio grupo de las *lipoidosis reticulares*.

Con todo, persiste el problema de saber si la clave de su incorporación al citoplasma reside en una tarea de síntesis incrementada o, más

bien, en un simple proceso de acumulación de sustancias procedentes del exterior, acaso para una desintegración enzimática fallida. Esta sería, en fin de cuentas, la base fisiopatológica de otras afecciones similares, como la *glucogenosis* en sus distintos tipos.

PLASMOCITOS

La “célula cianófila” de CAJAL o “Plasmazelle” de UNNA, presente en el conectivo normal, representa, sin embargo, un elemento celular realmente escaso si se compara con el actual predominio de fibroblastos e histiocitos.

Su número aumenta localmente en el curso del proceso reaccional “defensivo” inflamatorio. Por esta razón se entrevió una relación entre su presencia y, acaso, una posible aptitud secretora, hecho reconocido por DOWNEY.

En la actualidad, gracias a trabajos combinados de actividad inmunobiológica y morfológicos, especialmente los realizados con el M. E., parece confirmada su capacidad elaboradora de proteínas globulinas con el valor de “anticuerpos”.

El polimorfismo celular del plasmocito es mayor de lo que podía inferirse de la descripción de UNNA. Intensa basofilia del citoplasma, anillo clar pericelular, núcleo esférico de cromatina radiada y más o menos excéntrico.

En condiciones patológicas su polimorfismo resulta bastante amplio. A veces el citoplasma se carga de bolas acidófilas hialinas, los llamados “cuerpos de RUSSELL”, ahora identificados como globulinas gamma y polisacáridos —dan positiva la reacción de PAS—, y serían liberados en el medio ambiente, dispersándose en él.

El M. E. ha demostrado la existencia de un amplio sistema laminar, concéntrico al núcleo, de sacos ergastoplásmicos. La riqueza del citoplasma en ARN explicaría su conocida “cianofilia” o “basofilia”.

El origen de los plasmocitos parece poderse concretar a las células reticulolinfocitarias, pero la línea de su origen no es exactamente conocida y aún hay quien piensa serían de origen mieloide.

La relación entre plasmocitos, globulinas y glucoproteínas parece establecida.

Los elasmobranquios poseen abundantes plasmocitos esplénicos y elevada tasa sérica de globulinas, a la inversa que los teleósteos. Es sabido que en el curso de la enfermedad de KAHLER o plasmocitoma está muy elevado el nivel sérico de las globulinas.

El supuesto de su riqueza en glucoproteínas se afianza en la positividad de la reacción de PAS y en su capacidad para fijar la glucosa marcada con C¹⁴; los plasmocitos toman activamente la metionina con S³⁴ y débilmente la adenina con C¹⁴ y el P³². No parece, por tanto, existir una activa síntesis de ADN.

Existen diferencias estructurales entre los histiocitos elaboradores de proteínas y los plasmocitos. Aquéllos disponen de sacos ergastoplásmicos plenos de secreción; éstos de sacos laminiformes, aplanados; el núcleo trocoide de los plasmocitos falta en los histiocitos. No es posible establecer una relación clara entre ambos elementos.

MASTOCITOS

Las “Mastzelle” de ERLICH son células con el citoplasma repleto de gruesas granulaciones basófilas, capaces de hacer virar el tono de los azules alcalinos, capacidad calificada por ERLICH como “metacromasia”. Se las supuso depósito o almacén de alguna sustancia presente en las granulaciones. La hematoxilina apenas colorea las granulaciones y la reacción de PAS es frecuentemente positiva, pero no siempre. Su diámetro varía de 0,4 a 0,8 micras, pero son de calibre uniforme dentro de una misma célula.

El contraste de fases permite observar el comportamiento de los mastocitos en el epiplon. Esféricos, pero movibles en el líquido peritoneal, liberan su carga granular aisladamente o por paquetes. El citoplasma adopta así una imagen microvacuoliforme.

Los mastocitos perivasculares son alargados, ovoides y presentan las granulaciones más finas (0,5 micras). Los bordes celulares en el M. E. muestran muescas que deben corresponder a las granulaciones liberadas.

Las granulaciones, de elevada densidad, no parecen estar limitadas por ninguna membrana.

En la actualidad se admite que los mastocitos elaboran tres sustancias bien definidas: la heparina, la histamina y la 5-hidroxitriptamina.

Existe una relación directa entre el número de mastocitos en un tejido y su riqueza en heparina. La heparina está fijada a la matriz de las granulaciones y su imbibición acuosa "in vitro" deja unos residuos ("ghosts") no metacromáticos. El mastocito contiene un 2,7 a 4,6 por 100 de heparina.

La histamina representa, en cambio, solamente el 1,7 por 100. Sólidamente fijada a los gránulos, existe en las sombras o residuos granulares.

La 5-hidroxitriptamina existiría no en los gránulos sino en la sustancia intergranular en cantidad de 0,06 por 100.

La microcinematografía muestra un mecanismo de secreción holomercino u holocrino. Los gránulos son proyectados al exterior uno a uno, disolviéndose en el ambiente, o bien la célula se desintegra totalmente liberándose toda la carga granular. Imágenes vacuolares en el citoplasma reemplazan a las granulaciones expulsadas.

De hecho no existen datos concretos probatorios del origen de los mastocitos. Las analogías con los granulocitos basófilos de la sangre son remotas. Su proximidad a los pequeños vasos hace entrever alguna relación con la fisiología circulatoria, pero todo esto es muy impreciso.

CELULAS MOVIBLES

Las células "movibles", llegadas al conectivo a través de los vasos, no son otras que los granulocitos *neutrófilos* y *eosinófilos*. Su número, habitualmente escaso, aumenta en los procesos reaccionales inflamatorios.

NEUTRÓFILOS

El período vital de los granulocitos neutrófilos es corto ya que, con facilidad, sufren de lesiones degenerativas que afectan tanto al núcleo como al citoplasma. Vesículas de citoplasma son abandonadas como

resultado de proyecciones al exterior simples o digitadas. A veces se observa una auténtica clasmatisis. Por otro lado, el núcleo se afecta de picnosis y durante su desintegración da origen a las “bolas de cromatina” o “cuerpos tingibles” de FLEMING, que resisten durante un tiempo la acción destructiva de la proteasa.

A pesar de la antigüedad del conocimiento de los fenómenos de diapédesis vascular, se ignora todavía la forma en que los granulocitos realizan el paso de la barrera endotelial y la de la membrana basal.

EOSINÓFILOS

Los caracteres morfológicos de los granulocitos eosinófilos del tejido conectivo son idénticos a los de la sangre. Sus caracteres de colorabilidad y los submicroscópicos, incluso los mismos cristaloides intragranulares, cuya significación persiste desconocida.

La cantidad de eosinófilos en el tejido conjuntivo se acrecienta cuando entran en juego fenómenos reaccionales de carácter alérgico. Al parecer, el antígeno constituye un fuerte estímulo quimiopositivo sobre los granulocitos eosinófilos. Los eosinófilos elaborarían enzimas que desencadenarían, a su vez, la formación de anticuerpos por los plasmocitos, constituyendo así una especie de eslabón intermedio. Por oposición a los granulocitos neutrófilos, su aflujo al área tisular inflamada no dependería de variación del régimen circulatorio local, es decir, que la existencia de estados de estasis sanguíneo. Es conocida la vigorosa acción quimiotáctica que los parásitos o sus extractos originan en los eosinófilos.

La ausencia de formas de transición entre los histiocitos y fibroblastos, de un lado, y los eosinófilos, de otro, habla en pro de su origen sanguíneo, no local. En el mismo sentido aboga su simultánea presencia intra y perivascular. Existe, además, una cierta relación directa entre la existencia de infiltraciones de eosinófilos y su tasa en la sangre.

En los tejidos, los eosinófilos se desintegran, sus restos son fagocitados por los histiocitos, apareciendo las granulaciones en su citoplasma, en tanto que otras se dispersan en el seno de la sustancia intercelular.

SUSTANCIA INTERCELULAR

Entre las células del tejido conectivo se halla la sustancia intercelular. Medium complejo, integrado por dispositivos filares, las *fibras* del tejido conectivo y un substratum no estructurado, al menos microscópicamente, que constituye la *sustancia amorfa*.

La antigua idea de una *linfa intersticial* fue modificada por ROLLET (1871), al demostrar la existencia de una sustancia *mucinoso* en los espacios intercelulares. La idea de una sustancia intercelular fundamental y amorfa fue impuesta progresivamente por RENAUT.

Si el conocimiento que de las fibras se tenía, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, era solamente incompleto, el que de la sustancia amorfa se disponía, hace apenas una veintena de años, era prácticamente nulo. Por esta razón su estudio puede considerarse todavía como tema de interés actual.

SUSTANCIA AMORFA

Hablar de morfología de la sustancia amorfa encierra un claro contrasentido. Sin embargo, han sido sus caracteres morfológicos, siquiera sean negativos, los que han servido para caracterizarla. Constituye una especie de relleno de los huecos interfibrilares e intercelulares; un relleno homogéneo, con pequeñas variaciones en su apariencia.

Se admite que está formada por proteínas globulosas, principalmente, y en menor cantidad por proteínas fibrilares, pero sin que exista orientación celular dominante capaz de crear una birrefringencia de forma.

La proporción de sus dos constituyentes primarios, el agua y la materia orgánica, determina su grado de refringencia, siempre variable en el estado fresco. Las variaciones de apariencia dependen también del grado de polimerización de las macromoléculas de mucopolisacáridos. Su mayor dispersión implica una mayor fluidez y una mayor riqueza en agua. Una más intensa polimerización implica una mayor viscosidad y refringencia.

Pasaremos revista ahora, siquiera sea somera, a los principales cons-

tituyentes bioquímicos de la sustancia amorfa. A su estudio se aplican técnicas microquímicas, difíciles de aplicar por precisarse de una cierta cantidad de material homogéneo para su análisis; las técnicas derivadas del M. E. que implican la dificultad de una escasa densidad óptica por falta de sustancias fijadoras del ácido ósmico; las técnicas histoquímicas, camino inagotable ya que prácticamente sólo se ha estudiado hasta ahora el comportamiento de la reacción de PAS; las técnicas derivadas de la microscopía interferencial, de la luz infrarroja, de la luz polarizada y de los rayos X.

PROTEÍNAS

Los dos grupos de sustancias más interesantes y relativamente conocidas hasta ahora son las proteínas y los polisacáridos aniónicos.

El estudio de la composición química del “pool” proteico de la sustancia intercelular es difícil. Se emplea el método de la vesícula canтарidínica cuyo contenido seroso es estudiado electroforéticamente en comparación con el plasma sanguíneo. Existe, sin duda, una masa de elementos proteicos, polipéptidos simples y ácidos aminados que son utilizados por las células para sus síntesis proteicas, lo que es calificado de “pool de aminoácidos”.

El origen del citado “pool” es doble: De una parte proceden de la vía sanguínea, son materiales de origen heterogéneo, pero en gran parte elaborados por el hígado. El 25 por 100 de estas proteínas son de origen plasmático y están constituidas por globulinas. De otro lado, las resultantes de la proteólisis celular local cuyos materiales “de derribo” son nuevamente utilizados.

Existen, además, proteínas combinadas a polisacáridos en complejos no bien conocidos, en los que el análisis con la luz U. V. demuestra la existencia de ácidos aromáticos, como el triptófano y la tirosina.

Restan, por último, aquellas proteínas catenares que representan el sustrato de las fibras, la *procolágena* y la *tropocolágena*, sobre las que insistiremos poco después.



MUCOPOLISACÁRIDOS

De antiguo era conocido el carácter viscoso y “mucoide” de la sustancia fundamental, pero hace apenas una veintena de años que la bibliografía se ha enriquecido con trabajos dedicados al estudio de los mucopolisacáridos, base constitutiva de la sustancia amorfa.

Una cierta sistematización puede aceptarse:

A.—MUCOPOLISACÁRIDOS ÁCIDOS, integrados por un elemento aniónico (sulfatado), un azúcar aminado y el ácido urónico. Los caracteres micrográficos son su intensa basofilia, su metacromasia, la capacidad de desdoblarse por la hialuronidasa. En este grupo se incluyen:

El *ácido hialurónico*, aislado inicialmente por MEYER (1935) del humor acuoso y que integra cantidades equimoleculares de acetilglucosamina y de ácido glucurónico, unidas a un 30 por 100 de proteínas, aproximadamente, y cuya polimerización es del orden de 5×10^6 . Su caracterización histoquímica hasta ahora no ha sido lograda.

Los *condroitín-sulfatos*, mucopolisacáridos sulfatados, integraciones equimoleculares de sulfoésteres, acetilglucosaminas y ácido glucurónico. Aislado también por MEYER (1936), inicialmente, de la sustancia de WHARTON del cordón umbilical. Están ampliamente representados en los tejidos de origen mesodérmico, el cartílago, las paredes vasculares, los pulmones. Se identifican por sus reacciones enzimáticas, su poder rotatorio e, histoquímicamente, por su metacromasia, la reacción de PAS y la HALE, aun cuando, según LISON, se trata de técnicas de un no riguroso valor histoquímico.

Los *queratosulfatos*, mucopolisacáridos sin ácido urónico, existentes en la córnea.

La *heparina* y sustancias heparinoides, mucopolisacáridos sulfatados, de constitución no bien definida, cuyas relaciones con los *mastocitos* o *heparinocitos* han sido ya apuntadas.

B.—COMPLEJOS DE PROTEÍNAS Y POLISACÁRIDOS, que integran el grupo de mucoproteínas o glucoproteínas. Mucopolisacáridos no sulfatados, no basófilos ni metacromáticos, no desdoblables por la hialuronidasa. Proteínas conjugadas, con numerosos grupos prostéticos, olisacáridos que contienen hexosamina.

Cuantitativamente poco dominantes (0,5 a 5 por 100 en seco de la sustancia fundamental) juegan importante papel en la fisiología y patología del tejido conectivo.

Su identificación histoquímica es relativamente fácil.

AGUA

El agua existente en la sustancia fundamental no se halla totalmente libre, constituyendo, simplemente, un medio de solución o dispersión. Apenas si puede hablarse de un "líquido intersticial". De hecho, el conectivo vivo no deja escapar su agua por la microdissección o la microaspiración.

Solamente la inyección de colorantes vitales permite visualizar, durante los primeros 10 minutos, unas vías de más rápida difusión en torno a las fibras colágenas, como si existiesen unas vainas acuosas perifibrilares por las que circulara el medio interno. La sustancia amorfa capta y retiene este agua que sólo más tarde, acaso por un proceso de depolimerización, es liberada y difundida entonces más rápidamente.

El agua libre, canalizada, estaría situada en el espacio perifibrilar. La mayor parte del agua está ligada al gel polimerizado que constituye la sustancia fundamental.

Todavía, una parte del agua debe estar ligada químicamente o por absorción; agua molecular sólida, agua submolecular dispuesta alrededor del eje de las fibrillas colágenas elementales.

Los factores biológicos que regulan el aporte y el drenaje de sustancias metabólicas a los tejidos son complejos. La presión hidrostática vascular, la presión coloidosmótica de la sangre, la permeabilidad capilar, la presión hidrostática del espacio extravascular, la presión de imbibición de la sustancia amorfa.

SALES. METABOLITOS

La mayor parte de ellos están disueltos en el agua. El cloruro sódico inhibe los movimientos del líquido intersticial; la urea, la glucosa, etcétera, todo un mundo molecular procedente de la sangre o de las células conjuntivas, cuyo origen, naturaleza y significación están aún desconocidos en muchos puntos.

ORIGEN

La aparición de la sustancia fundamental precede en el embrión a la de las formaciones fibrilares; por esta razón puede admitirse un cierto desglose entre ambas funciones formadoras, aunque, de hecho, vayan habitualmente ligadas.

La sustancia amorfa se formaría como un producto de la actividad celular, pero con materiales aportados por la sangre; por esta razón deben consignarse ambas vías de aporte y formación de materiales.

La *elaboración celular* es, sin duda, la más importante ya que ella es la que confiere especificidad al tejido —el plasma sanguíneo arterial es semejante en cualquier territorio— y en el embrión precede, además, al desarrollo vascular y circulatorio.

Los fibroblastos poseen granulaciones metacromáticas PAS positivas, bien identificables en los cultivos —donde no hay fibras— y sus análisis cromatográfico y electroforético descubre en ellas la presencia de mucopolisacáridos (ácido hialurónico y condroitinsulfatos); la incorporación a ellas del S^{35} habla en favor de su capacidad sintetizante. También la identificación en su citoplasma de un amplio sistema ergastoplásmico en los fibrocitos e histiocitos.

Es dudoso el papel jugado por los mastocitos, cuyo polisacárido heparina podría ser vertido desde los situados perivascularmente a la sangre y de ahí a los espacios perivasculares.

La elaboración de la sustancia fundamental por los fibrocitos, y acaso por los histiocitos, implica una triple síntesis de productos afines que solo teóricamente pueden considerarse por separado.

La *síntesis proteica* de la sustancia fundamental es poco conocida y podría tener lugar ora en el interior del citoplasma, ora en el medio extracelular, tal vez actuando sobre las de origen hemático.

La *síntesis de mucopolisacáridos* hallaría, según KROON, su explicación en la acción de tres elementos: el glucógeno, la fosfatasa que determinaría la fosforilización, y los mucopolisacáridos. La localización histoquímica se logra por la reacción de fosfatasa y la de PAS (glucógeno) coincidentes en una misma base estructural.

Sin embargo, el papel jugado por los ácidos nucleicos no es des-

preciable, tanto en la síntesis de los mucopolisacáridos como en la de colágena. La uridina-nucleótido parece ser la “llave” de esta reacción.

Por último, la síntesis de los *grupos sulfatados* ha sido perseguida con S^{35} durante la elaboración de condroitinsulfato. Se ha calculado para la rodilla de la rata de 7 a 8 días una elaboración de condrina radioactiva de 134 mg. por 100 gramos de cartílago. Se infiere que el aporte se realiza por vía sanguínea. Se ignora el mecanismo de acción de la vitamina A, estimuladora de la formación de mucopolisacáridos.

En cualquier caso se piensa que la síntesis proteica se inicia en la célula para completarse fuera de ella, en la propia sustancia intercelular.

APORTE SANGUÍNEO

El aporte sanguíneo de material constructivo es obvio. Mucoproteínas poco polimerizadas se hallan presentes en el plasma. Por otro lado, sería posible una reabsorción, en dirección a la sangre, de los mucopolisacáridos, a través de los linfáticos de avenamiento.

FISIOLOGÍA DE LA SUSTANCIA FUNDAMENTAL

Tocaremos rápidamente algunos aspectos fisiológicos de la sustancia fundamental.

Sin duda, uno de sus papeles más activos lo juega con relación al metabolismo y movimiento del agua tisular. Ya hemos apuntado que una depolimerización de los mucopolisacáridos, como la que lleva a cabo la *hialuronidasa*, facilita la difusión del agua. El papel jugado por los enzimas, en este aspecto, empieza a conocerse.

La labilidad de la sustancia fundamental condiciona su plasticidad también en el orden patológico. Es posible pasar gradualmente de un estado de solidez semirrígida a uno de absoluta fluidez o de mayor laxitud. Las células conectivas pueden adoptar, además, una disposición endoteliforme, allí donde el agua filtra con una mayor fluidez. Al parecer, tal podría ser el mecanismo de origen de los capilares linfáticos neoformados.

Por su viscosidad, actúa de aglutinante entre las fibras, impidiendo su desplazamiento recíproco, al par que su elevado contenido en agua eleva su resistencia a la presión hidrostática de la sangre.

Los linfáticos drenan no solamente catabolitos celulares sino mucopolisacáridos muy depolimerizados, que pueden ser evaluados en la linfa y en la orina, toda vez que tienden a ser eliminados por el riñón.

La influencia de los factores genéticos en la síntesis de los mucopolisacáridos sería evidente. Algunas enfermedades que reconocen este sustrato deben ser citadas: el síndrome de MARFAN, el de EHLER-DANLOS, la *osteogénesis imperfecta*, el *seudoxantoma elástico* y el *gargoilismo* o síndrome de HURLER.

Existe, sin duda, una patología constitucional del tejido conjuntivo de la que sólo conocemos algunos hechos aislados. La revalorización, a la luz de las nuevas adquisiciones, de las alteraciones del medio interno —la linfa intersticial— nos pone sobre la pista de una nueva *patología humoral*, menos empírica que la de HIPÓCRATES.

Las repercusiones generales de esta patología humoral, localizada o no, son conocidas. El tejido conectivo actúa, así, sobre el sistema linfático, la sangre, el tejido nervioso o los más lejanos territorios orgánicos, como la médula ósea. A su vez, intermediario entre la sangre y los parénquimas, juega el papel de un importantísimo eslabón con fisiología y patología propias, sede de toda la patología, en gran parte redescubierta, de las llamadas “enfermedades de la colágena” y que, en rigor, lo son de la sustancia amorfa interfibrilar.

MEMBRANAS BASALES

La “vítrea basal” o “membrana basal” que separa como una barrera el conectivo del epitelio, al que sustenta y nutre, constituye una formación microscópicamente no estructurada, anhistá y homogénea. Afín de algunas anilinas, se supuso incluía en su espesor redes de reticulina, no siempre identificadas con los métodos argénticos. La aplicación de la técnica de PAS mostró su positividad en ellas.

La aplicación del M. E. ha demostrado que allí donde la impregnación argéntica no demuestra la existencia de fibras de reticulina, en el espesor de la basal, pueden existir fibrillas colágenas en mallas muy finas (100 Å), muy dispersas y que, por otro lado, existen basales desprovistas de ellas. El fieltro de reticulina se sitúa debajo de la basal.

Además, la densidad microelectrónica de las basales varía de unas regiones a otras y ello se interpreta como variaciones en el grado de polimerización. Constituyen excepción los casos en que la basal incluye abundantes fibrillas colágenas, como sucede en la epidermis.

La mucoproteína que constituye las basales es PAS positiva y ello permite estudiar sus variaciones de grosor y densidad. Su desarrollo es muy tardío, por lo que en el embrión no existen; por el contrario, son especialmente gruesas en el viejo.

Se admite, en general, que los nidos de células cancerosas carecen de basal limitante. En nuestra experiencia, especialmente los epitelomas la poseen y los de baja malignidad la muestran con absoluta nitidez. La existencia de la basal no excluye, por tanto, la naturaleza maligna del epitelio que sustenta. Además, algunas hiperplasias epitelio glandulares cuya malignidad potencial es conocida, como la *mazoplasia*, pueden presentar basales de grosor muy elevado.

Variaciones en la densidad, dependientes del grado de polimerización, son seguramente causadas por enzimas, como la hialuronidasa y otras proteasas, pero faltan datos en este aspecto de la fisiología de las basales.

La afinidad por el Ca (carbonato, fosfocarbonato) y el Fe modificarían la densidad microelectrónica y la permeabilidad. La microincineración puede aplicarse al estudio de estos otros aspectos de su fisiología.

Las basales desempeñan un papel de resistencia mecánica, independiente del enrejado fibrilar. En los vasos, las células endoteliales soportan la presión hidrostática de la sangre impelida contra la pared vascular. Su resistencia homogénea, a la manera de un plástico, evoca la de la condrina o la del mucus muy espeso.

Un punto oscuro es el de las relaciones, supuestas de continuidad, entre las basales y los epitelios, especialmente los glandulares. En general, parece que no hay verdaderas soldaduras y en su favor habla la posibilidad de deslizamiento de las células epiteliales.

Las basales constituyen, a escala molecular, una especie de filtro ultramicroscópico cuyos poros varían en relación al grado de polimerización. Aquí el papel de los enzimas cobra nueva significación.

Más allá de la basal, en los capilares sanguíneos, entre la célula

endotelial y la membrana celular, existe un espacio laminar de unos 100 Å, especie de continuación de la sustancia fundamental conjuntiva que se continúa con las submicroscópicas hendiduras intercelulares. Compartimentos semejantes existen en los acinos glandulares. Las hendiduras intercelulares están aquí selladas por las “bandas de cierre”. Tales hendiduras son muy amplias en el epitelio renal, con funciones de reabsorción acuosa. En todo caso, es dilatando su capacidad como se ponen de manifiesto en las imágenes de edema parenquimatoso, tal como acontece en la *hepatitis serosa*.

La emigración de los granulocitos utilizaría para su progresión estas vías preformadas, en el curso de la leucodiapédisis.

FORMACIONES FIBRILARES

El sistema de las formaciones fibrilares del tejido conectivo comprende fibras de dos tipos fundamentalmente distintos: *fibras colágenas* y *elásticas*. Ambas se hallan siempre inmersas en la sustancia amorfa y existe ahora la certeza de que nunca son intracelulares, como hubo de pensarse en otros tiempos.

El término *colágena* —engendrador de cola o gelatina— corresponde a la sustancia de que están formadas fibras y fibrillas. Las fibrillas se caracterizan no solamente por su composición química, sino por su imagen de difracción con los rayos X y su morfología subestructural. De su agrupación resultan las fibras, unidas a favor de una sustancia cementante, análoga a la sustancia amorfa.

De hecho, se pueden considerar los siguientes órdenes, agrupados por sus dimensiones siempre de mayor a menor:

- a) *Fibras* y fascículos (2 a 10 micras de diámetro).
- b) *Fibrillas reticulares* o fibras de *reticulina* (0,2 a 2 micras de diámetro).
- c) *Fibrillas primarias* de colágena, solamente visibles al M. E. (de 80 a 300 Å).
- d) *Procolágena* y *tropocolágena*, es decir, macromoléculas oligómeras de la colágena.
- e) *Monómero de la colágena*.

FIBRAS COLÁGENAS

Su morfología y colorabilidad son bien conocidas de la histología clásica, microscópica. Disposición en haces, bucles o remolinos. Aspecto longitudinalmente estudiado. Diámetro superior a tres micras. Fuerte birrefringencia a la luz polarizada, que facilita su identificación en las preparaciones sin colorear. Coloración “selectiva” por el método de V. GIESON, el tricrómico de CAJAL o el de MALLORY. Regular afinidad por la plata. Imbibición por el agua acidulada que determina, incluso, una disociación casi total, proporcionando además “gelatina” por la decocción. Como es sabido, su característica mecánica más ostensible es su alta resistencia a la distensión.

El comportamiento de las fibras colágenas frente a las proteasas es de un gran interés: La colágena natural resiste la tripsina, en tanto que la colágena reprecipitada —de la que hablaremos después— y la pulverizada son digeridas. La pepsina, en cambio, logra en todo caso su hidrólisis.

De los cultivos de “*Clostridium welchi*”, anaerobio de la gangrena gaseosa, se ha aislado una activa *colagenasa* que es, seguramente, un agregado de diversas proteasas.

FIBRAS DE RETICULINA

Las fibras o fibrillas de reticulina también son perfectamente conocidas de la microscopía óptica. Su diámetro, siempre inferior al de las fibras colágenas, se pierde en los límites de visibilidad del microscopio (1-2 micras a 0,2 micras, las más finas). Entrelazadas y anastomosadas, constituyen la base estructural de las “redes de reticulina” cuya disposición varía en cada órgano, constituyendo una especie de armazón o urdimbre a modo de enrejado, verdadero soporte celular. Carecen de elasticidad. No se hinchan en medio ácido. Reducen fuertemente las soluciones de nitrato de plata, previa la acción de un oxidante. No se colorean por el método de V. GIESON, pero sí por el azul de metilo ácido y dan la reacción de PAS.

El M. E. demuestra que están constituídas por *fibrillas primarias elementales*, dispuestas en haces paralelos, no anastomosadas y de un

grosor de 80 a 300 Å. Existe, además, un material interfibrilar, dependiente de la sustancia interfibrilar pero no idéntica a ella. Es a esta sustancia a la que debe su elevada argirofilia y la que permite las aparentes anastomosis, que no realizan las fibrillas primarias.

Las fibras de reticulina no son un precursor de la colágena. En cuanto a las fibras, las de la colágena y las de reticulina están constituidas por el mismo material filar; solamente difieren en la naturaleza de la sustancia cementante, menos abundante, además, en las fibras colágenas, de manera que parecen agrupadas entre sí por simples relaciones de cohesión. Pero hasta ahora no se han podido separar ambos elementos para obtener datos analíticos eficientes. Las fibras de reticulina contienen hidroxiprolina y hexosamina.

FIBRILLAS PRIMARIAS

Las fibrillas primarias constituyen el elemento filar más pequeño que es dado observar con el M. E. Su diámetro oscila entre 300 y 80 Å como mínimo. Las fibrillas primarias de un mismo paquete, o fibrilla colágena, tienen todas un mismo diámetro, de hecho son cilindros macizos y muy regulares. Ni el microscopio óptico ni el de polarización hacían sospechar la existencia de una disposición periódica regular.

HALL, JAKUS SCHMIDT y WOLPERS demostraron la existencia de una estriación transversal —bandas densas, A o D, alternando con bandas claras, B o H—, que se repiten a intervalos regulares de 640 Å y que se hallan a un mismo nivel transversal para un mismo paquete de fibrillas.

La distancia periódica de 640 Å se acrecienta en la extensión forzada de las fibras hasta 6.000 Å. La banda densa (A o D) puede aparecer descompuesta en dos bandas *d*, lo que se interpreta como un artefacto.

Las variaciones de densidad han sido estudiadas por fotometría. La desecación hace perder su grosor uniforme. Las bandas claras, más hidratadas, son las que más se retraen.

Se ignora la razón y el significado funcional de las bandas citadas.

LA MOLÉCULA DE COLÁGENA

Las *moléculas de colágena*, es decir, su monómero, constituyen por

su agrupación macromoléculas. Los datos de que se dispone proceden de trabajos realizados con difracción a los rayos X, técnicas físicas y químicas.

El *monómero de la colágena* sería un elipsoide de revolución de 14 a 18 Å de diámetro y peso de 70.000. Estaría constituido por tres cadenas polipeptídicas, no rectilineares sino helicoidales, y existirían unos 600 restos de ácidos aminados por monómero.

Los aminoácidos hallados, en escala cuantitativa decreciente, son: glicina, prolina, hidroxiprolina, alanina, leucina, arginina, lisina, ácido aspártico y ácido glutámico. No existen ácidos aminados aromáticos, tirosina o triptófano.

La hidroxiprolina se halla solamente presente en la colágena y no en otras proteínas animales. La riqueza en prolina influiría el grado de arrollamiento de hélix del monómero. El orden de sucesión de los aminoácidos explicaría el enlace entre las cadenas de polipéptidos.

POLÍMEROS DE COLÁGENA

Las moléculas monómeros se agrupan en macromoléculas fibrosas aislables por disociación, a cuyo efecto se utilizan los ultrasonidos. El M. E. demuestra la fragmentación de las fibrillas en dos puntos bien definidos de la estriación periódica. DREKKOVITCH extrajo con solventes ácidos proteínas fibrosas de *procolágena* (380 Å × 17 Å; P. m.: 7×10^5) con el nombre de *tropocolágena* (Gr. "tropos" = forma, manera de ser). GROSS, HICBERGER y SCHMIDT han designado a las unidades macromoleculares de 50 Å de ancho, que representarían el monómero de la colágena (*ictiocola*, de la vejiga natatoria de la carpa) con un peso molecular de 3×10^5 . Para otros autores la tropocolágena tendría una longitud de 1.500 a 3.000 Å y una anchura de 18 Å, con un peso de 7×10^5 . Estos datos se deducen de sus características físicas, actividad hormónica y difracción para la luz.

La ebullición de la colágena proporciona gelatina. La inmersión de la colágena en agua débilmente ácida determina su tumefacción y disolución, pero no se trata de una verdadera hidrólisis. NAGEOTTE (1927) estudió la solubilidad en medio ácido de la colágena y la posibilidad de su precipitación en agujas. Desarrolló su hipótesis de la exis-

tencia de una *precolágena*. COREY estableció que el tendón hinchado perdía su birrefringencia. La colágena precipitada reconstituía el difractograma (rayos X) del tendón inicial. Sin duda se trataba de un fenómeno físico, en razón a su reversibilidad.

El grado de hinchazón varía con las condiciones experimentales. El tendón de la cola de rata joven ensancha un 50 por 100, sin experimentar acortamiento cuando se sumerge en agua destilada. En el agua cetificada (0,04 por 100) el tendón se ensancha en un 500 por 100, mientras se acorta en un 25 por 100. El volumen se acrecienta, por tanto, en un 1.525 por 100. En tales condiciones la simple agitación basta para lograr su disolución aparente.

De tres maneras se puede lograr la reaparición de las fibras colágenas: modificando el pH, variando la tasa de sales neutras (Cl, Na) y por la adición de mucopolisacáridos. Una perfecta estriación transversal se logra entre pH 4,6 y 5. La periodicidad de 640 Å se logra con una concentración salina del 1 por 100 (Cl, Na). La adición de mucopolisacáridos o de condroitinsulfatos hace variar los resultados de la precipitación. Debe consignarse, como insiste POLICARD, que las fibras obtenidas "in vitro" por estos procedimientos no son idénticas a las existentes "in vivo" y sólo nos acercan a la comprensión de su génesis en el tejido.

Todavía la elaboración de las macromoléculas de colágena escapa a la observación visual, toda vez que por su tamaño quedan muy por debajo del poder separador del M. E. Las macromoléculas polimerizadas son, en cambio, visibles con el M. E. A partir de estas dimensiones entra en juego la existencia de un material interfibrilar dependiente de la sustancia fundamental.

GÉNESIS DE LAS FIBRAS

El problema que tiene planteado la histología es el de la histogénesis de las fibras. ¿Cómo puede enjuiciarse a la luz de los actuales datos adquiridos?

Un hecho está bien probado: Solamente existen fibras colágenas, es decir, se forman, allí donde hay fibroblastos. La intervención celular es obvia. El microscopio óptico y el M. E. han permitido, por otro lado,

llegar a la siguiente conclusión: No existen fibras o fibrillas colágenas en el interior del citoplasma de los fibroblastos, sí, en cambio, en sus proximidades, donde se hallan las fibras más finas.

En síntesis, el concepto actual, al que se ha llegado después de numerosos tanteos, es, aproximadamente, el siguiente: Los fibroblastos elaborarían los monómeros de colágena y los segregarían a la sustancia amorfa en forma globulosa. Allí se polimerizarían, en el seno de un “pool” de aminoácidos, originando las fibras de procolágena y su agrupación e integración en fibras conjuntivas. El fibroblasto no solamente elabora y segrega los primeros eslabones moleculares de la cadena colágena, sino que “dirige” su agrupación y transformación en el seno de la sustancia fundamental, seguramente por un mecanismo enzimático y físico-químico.

La tropocolágena, extraída por HALL, HIGHBERGER y SCHMIDT, estaría más cerca de la proteína natural por haber sido extraída con soluciones salinas neutras o débilmente alcalinas.

La integración de las fibras se realizaría en cuatro etapas:

1.^a Agregación de las macromoléculas elaboradas por las células (*tropocolágena?*) dispersas en la sustancia amorfa.

2.^a Agregación lineal de estas integraciones en microfibrillas submicroscópicas, no visibles al M. E. (acción de las “long range forces” de BERNAL).

3.^a Adhesión lateral de estas microfibrillas a favor de fuerzas químicas de corto radio de acción para formar agrupaciones más numerosas (tactoides), ya en el límite de visibilidad del M. E.

4.^a Asociación lateral de tactoides para constituir las fibrillas primarias de la colágena.

Los interesantes trabajos de FITTON JACKSON, trabajando en embriones de pollo, a partir del sexto día y con el M. E., le han permitido visualizar la génesis fibrilar: En principio, en un “blastema” de límites celulares poco nítidos, aparecen, al lado de las formaciones ergastoplásmicas gruesas, granulaciones o “citosomas” de 80 Å de diámetro y elevada densidad que no serían otra cosa que el corte transversal de fibrillas colágenas. A partir del noveno día se diferencian las células del espacio intercelular que las rodea. Coexisten entonces fibrillas intra-

citoplásmicas, en las proximidades de los núcleos, con otras situadas en los espacios intercelulares.

Solamente a partir del onceavo día existen fibrillas extracelulares. Es decir, la fibrillogénesis se desplaza del interior del citoplasma al medio intercelular. Después espesan y aumentan de número, al propio tiempo que se inicia la elaboración de mucopolisacáridos y su aparición en la sustancia fundamental.

Salvo los datos reseñados, de los trabajos de FITTON JACKSON; los realizados con tejidos adultos, por STEARN, utilizando la técnica de la ventana de CLARK, o los de POLICARD, estudiando la esclerosis de los granulomas, no ha sido posible nunca visualizar fibrillas, visibles al M. E., dentro del citoplasma celular.

CRECIMIENTO DE LAS FIBRILLAS

Las fibrillas, que poseen un centenar de Å en el momento de su aparición, engruesan hasta alcanzar unos 300 Å, al mismo tiempo que crecen longitudinalmente, disminuyen los espacio interfibrilares y se orientan según una dirección determinada.

El aumento de espesor se deberá a un adosamiento lateral de macromoléculas monómeras, que se producirían simultáneamente para todas las fibrillas del grupo, así se mantiene el espesor uniforme de ella.

El crecimiento longitudinal resulta más difícil de observar con el M. E. En las fibras en crecimiento del conectivo joven con extremidades puntiformes, RANDALL ha entrevisto la base morfológica de un "crecimiento piramidal". WASSERMANN encuentra analogías entre la regeneración de las fibras tendinosas y la precipitación "in vitro" de la colágena.

Tanto en el crecimiento longitudinal como en su espesamiento, el proceso presenta analogías con el crecimiento de los cristales.

La agrupación lateral de las fibrillas primarias y su cimentación desde la sustancia fundamental es uno de los puntos más oscuros. Los mucopolisacáridos —reacción de PAS positiva— jugarían el papel de sustancia cementante, pero existiría además ácido hialurónico —papel modificador de la hialuronidasa— ante la respuesta a la tumefacción ácida y condroitinsulfatos —moderada metacromasia—,

Existen claras diferencias entre la sustancia cementante de las fibras colágenas y las de reticulina. Una menor cantidad de hexosamina se aísla de las fibras colágenas y ello permite inferir una menor riqueza en polisacáridos. La distancia interfibrilar es también menor. Entre las fibras existen intersticios para el paso de corrientes líquidas.

La formación de las fibras conjuntivas resulta inhibida por la *cortisona*, en tanto que el *ácido ascórbico* parece jugar un papel primordial en la génesis de la colágena. Los cultivos de fibroblastos, carentes de vitamina C, elaboran escasa hidroxiprolina. En patología experimental puede comprobarse cómo granulomas carentes de fibras colágenas las adquieren en el curso de horas, cuando el animal recibe la adecuada dosis de ácido ascórbico.

ORIENTACIÓN DE LAS FIBRAS

Por el momento es un enigma cuáles son las fuerzas morfogenéticas que determinan la orientación de las fibras, ya que se interpreta que la de los fibroblastos es meramente adaptativa.

Se ha hablado por WEISS de la posible acción morfogenética de las corrientes líquidas. Como el arroyo orienta las hierbas que crecen en su fondo. Y de la posible existencia de campos eléctricos que orientarían las macromoléculas polarizadas, especie de electroforesis "in vivo".

El posible papel jugado por las tensiones mecánicas internas fue valorado por CULMANN y MEYER para explicar la orientación de las trabéculas óseas, y EBNER cree que son las tracciones mecánicas y las presiones quienes modelan la orientación fibrilar.

Creemos que, en último extremo, ésta podría ser la causa orientadora, pero el cómo de su acción sigue inexplicado.

ESTRUCTURAS ELASTICAS

Réstanos, por último, hablar de las formaciones elásticas del tejido conectivo, cuyo conocimiento se remonta a CLOQUET (1819) que supo distinguirlo del tejido fibroso caracterizado por BICHAT. La existencia en él de un material fibrilar característico, las *fibras elásticas*, fue señalada por HENLE (1841). Gradualmente se fueron desarrollando una serie

de técnicas micrográficas de coloración por EBNER, TANZER, WEIGERT, etcétera, que condujeron a la noción de la existencia de una *elastina* distinta de la colágena y reticulina. Solamente desde hace una decena de años se ha abordado el estudio de este material de una manera racional, no empírica, y ello ha sido también fruto de la aplicación conjugada de diversas técnicas de laboratorio y, naturalmente, de la aplicación a su estudio del M. E.

Las estructuras elásticas que la orceina o la fucsina-resorcina caracterizan, son tres:

Las *fibras elásticas*, que aparecen entremezcladas con la colágena, pero que difieren claramente de ellas por su homogeneidad, regularidad y refringencia.

Los *fascículos elásticos* y ligamentos existentes en torno a los bronquios o en la región nual.

Las *láminas elásticas* engastadas en el espesor de los vasos arteriales.

NATURALEZA DE LA ELASTINA

Por rico que sea en formaciones elásticas el tejido conectivo, la elastina aparece íntimamente entremezclada a no menos de un 7-10 por 100 de material colágeno; lo que implica dificultades técnicamente no superables en el estudio de los difractogramas obtenido por la aplicación de los rayos X.

La elastina es insoluble en los solventes habituales de las proteínas. Solamente la urea facilita su disolución. Su composición química varía de unas regiones a otras, es decir, carece de la uniformidad de composición de la colágena. De ella se han aislado, en orden cuantitativamente decreciente, los siguientes aminoácidos: glucocola, leucina, prolina —en cantidad ocho veces superior a la existente en la colágena—, valina, fenilalanina, hidroxiprolina, tirosina y arginina. Hasta ahora no se han hallado: alanina, ácido aspártico, lisina, histidina ni triptófano.

El contenido en hidroxiprolina constituye el índice de la colágena coexistente. Sin embargo, ésta no puede extraerse ni por un prolongado tratamiento con ácido acético diluído a 100° C.

El hecho de que la colágena tratada por tampones boratados o de metaperyodato sódico tome la fucsina-resorcina de WEIGERT, no es sufi-

ciente para probar la posibilidad de “transformación” de la colágena en elastina.

La elastina contiene más mucopolisacáridos azufrados que la colágena (del 0,5 al 2 por 100).

Señalemos la existencia de analogía de coloración —reacción de PAS positiva— entre las basales limitantes y las membranas elásticas de los vasos, coloreables éstas solamente por la fucsina-resorcina. La existencia de una cierta afinidad por los fosfolípidos permite entrever relaciones entre el asiento de las lesiones arterioescleróticas y el papel jugado por las alteraciones distróficas de las formaciones elásticas.

La aplicación del M. E. al estudio de las fibras elásticas se inició hace una veintena de años por WOLPERS. Sus trabajos, basados en la utilización de la técnica del “sombreado”, solamente permitieron identificar la morfología de las fibras sin aportar nada al conocimiento de su naturaleza.

La aplicación de la técnica de los cortes ultradelgados a órganos viscerales ricos en fibras elásticas ha permitido a POLICARD identificar la elastina como un material denso, homogéneo, con hendiduras inframicroscópicas orientadas en la dirección axial de las fibras. En su vecindad existen fibras colágenas y algunas de ellas, las que se relacionan perpendicular u oblicuamente con las fibras elásticas, penetran en su espesor.

Las fibras elásticas están constituídas, por tanto, casi totalmente por material cementante y las fibrillas colágenas que se engastan en él son mínimas. La “elastasa”, actuando sobre la sustancia cementante, liberaría las fibrillas colágenas y permitiría el estudio de su anisotropismo. Esta elastasa, utilizada por BALO y BANGA, sería más bien una mucinasa que una proteasa. Actuaría sobre el complejo proteína-mucopolisacárido de la elastina, depolimerizándola.

FUNCIÓN ELÁSTICA

De siempre se ha considerado a las formaciones elásticas como estructuras que poseían en la elasticidad la razón de ser de sus funciones fisiológicas, pero el mecanismo de esta elasticidad solamente ha sido aclarado en estos últimos años.

Frente a una elasticidad de naturaleza molecular, como la que posee el acero, existe una elasticidad de textura, como la del caucho y la elastina.

Durante el proceso de deformación, en el primer caso los átomos son separados de su posición de energía potencial mínima, por lo que la deformación aumenta su energía interna.

En el segundo caso, la deformación actúa sobre un “discontinuum molecular”. El estiramiento determina una adopción espacial lineal por las cadenas moleculares. Cuando cesa la acción deformante, la agitación térmica de las moléculas provoca una nueva situación de equilibrio con posición relativa de las moléculas estadísticamente más probable. No intervienen aquí las fuerzas de atracción entre los átomos. Para que exista elasticidad, los diversos segmentos de las cadenas deben poderse desplazar con relación a sus segmentos vecinos, como acontece en un líquido, donde las uniones intermoleculares son muy débiles.

Cuando las cadenas se inmovilizan entre sí por sus enlaces quedan sustraídas a la agitación térmica y la elasticidad desaparece. El papel jugado por el grado de viscosidad del medio en que se hallan las moléculas es primordial. Si el medio intermolecular dificulta sus desplazamientos, su capacidad elástica disminuye y el cuerpo incrementa su solidez.

GÉNESIS DE LAS FIBRAS ELÁSTICAS

A juzgar por la detección que de las estructuras elásticas puede hacerse con los medios de coloración “selectiva” de que disponemos, la aparición de las estructuras elásticas en el embrión es muy tardía. De hecho aparecen cuando el órgano se halla a punto de cumplir su misión fisiológica.

No se ha demostrado la existencia de una clase especial de células —elastoblastos— elaboradoras de las fibras elásticas.

Se especula con la posibilidad de analogías genéticas con las láminas basales. En ambos casos se trataría de la densificación de la sustancia fundamental conjuntiva, acaso por polimerización de los polisacáridos.

En la *esclerosis elastígena* la neoformación de fibras elásticas en el área de la cicatriz tiene lugar desde los bordes de la misma. No

existe, en tales casos, un tipo celular especial o definido en relación con las fibras elásticas. Su formación recuerda, más bien, el proceso de engrosamiento y crecimiento de las fibras colágenas.

Tal vez, sin duda, el capítulo de las formaciones elásticas sigue siendo el menos conocido de cuantos componen el estudio del tejido conectivo.

Sin embargo, él encierra, con toda evidencia, la clave racional de toda una serie de hechos patológicos que esperan de su mejor conocimiento una explicación lógica.

A todos, por una tan amable atención: Muchas gracias.

INDICE



	Págs.
Antecedentes	5
RETICULOCITOS	7
FIBROBLASTOS	7
Actividad funcional	9
Origen	9
HISTIOCITOS	11
Prehisticitos	11
Histiocito maduro	12
Histogénesis	15
Macrófagos	15
S. R. E.	16
Histiocitos sintetizadores de proteínas	17
Histiocitos almacenadores	18
PLASMOCITOS	19
MASTOCITOS	20
CÉLULAS MOVIBLES	21
Neutrófilos	21
Eosinófilos	22
SUSTANCIA INTERCELULAR	23
Sustancia amorfa	23
Proteínas	24
Mucopolisacáridos	25
Agua	26
Sales. Metabolitos	26
Origen	27
Aporte sanguíneo	28
Fisiología de la sustancia fundamental	28

	Págs.
MEMBRANAS BASALES	29
FORMACIONES FIBRILARES	31
Fibras colágenas	32
Fibras de reticulina	32
Fibrillas primarias	33
La molécula de colágena	33
Polímeros de colágena	34
Génesis de las fibras	35
Crecimiento de las fibrillas	37
Orientación de las fibras	38
ESTRUCTURAS ELÁSTICAS	38
Naturaleza de la elastina	39
Función elástica	40
Génesis de las fibras elásticas	41
ÍNDICE	43

ACABOSE DE IMPRIMIR ESTE DISCURSO DE APERTURA
DEL CURSO ACADÉMICO 1963-64, DE LA UNI-
VERSIDAD DE VALLADOLID, EL 30 DE
SETIEMBRE DE 1963, EN LOS TA-
LLERES DE LA EDITORIAL
"SEVER-CUESTA", DE
VALLADOLID

