

CAPÍTULO 2

Células, tejidos, órganos y sistemas

Mónica Diessler y Claudio Barbeito

Introducción

Todo lo **material** posee una organización que se estructura en niveles de complejidad creciente, en que cada nivel incluye elementos del anterior, asociados de diferente manera. Por ejemplo, un átomo está formado por partículas subatómicas. Los primeros niveles (**subatómico**, **atómico** y **molecular**) son comunes a los seres vivos y al resto de la materia. El siguiente nivel es el **subcelular**, en el que pueden incluirse tanto a las organelas existentes en las células eucariotas como a los virus que no alcanzan el nivel celular porque, por ejemplo, carecen de un metabolismo propio. El nivel **celular** es el que define la vida. No hay vida sin células: estas son las unidades estructurales y funcionales de los seres vivos. Existen organismos unicelulares, formados por una sola célula, y multicelulares, constituidos por una gran cantidad de células; si además existen diferentes tipos celulares, los organismos son pluricelulares. En los organismos pluricelulares aparece un siguiente nivel de organización: el de **poblaciones celulares**, por ejemplo, las células musculares del corazón (miocardiocitos) constituyen una población celular, las células epidérmicas de la capa más externa de la piel son otras. Las poblaciones celulares son conjuntos de células morfológica, funcional y químicamente similares.

Existen organismos pluricelulares con células procariotas como algunas cianobacterias, en las que existen poblaciones de células fotosintéticas y de células fijadoras de nitrógeno reunidas para formar un solo organismo. Pero la mayoría de los organismos pluricelulares poseen células eucariotas. Las plantas y animales son siempre pluricelulares y son los únicos reinos en que las distintas poblaciones celulares presentes forman estructuras más complejas denominadas tejidos. Los tejidos constituyen el nivel de organización **tisular**, eje temático del este texto.

Los tejidos se reúnen en los **órganos (nivel orgánico)**, como el estómago, el intestino, un hueso, etc. En ellos los tejidos actúan en forma coordinada y complementaria. Los órganos cumplen funciones específicas, por ejemplo, los riñones producen la orina, pero también secretan algunas hormonas. A su vez los órganos se reúnen en **sistemas (nivel sistémico)**: el sistema digestivo, el nervioso, entre otros. Un sistema está constituido por órganos que en su conjunto cumplen con uno de los procesos complejos que ocurren en los seres vivos, como por ejemplo

la respiración, la digestión, la reproducción. El conjunto de sistemas forma al **organismo**, ser único e indivisible que puede cumplir con todos los procesos vitales. En los organismos unicelulares la célula en sí misma es un individuo.

Los organismos se encuentran en los niveles ecológicos: población, comunidad, ecosistema, biósfera y ecósfera. La **población** es el conjunto de individuos de una misma especie que habitan en un lugar y en un momento determinado. El conjunto de las poblaciones de todas las especies que habitan en un lugar y en un momento determinado es una **comunidad**. La comunidad y los factores abióticos con los que interactúa (características del suelo, del clima, etc.) constituyen un **ecosistema**. Todas las comunidades del planeta constituyen la **biósfera** y todos los ecosistemas la **ecósfera**.

Cada nivel de organización posee propiedades que dependen de las de sus componentes, pero que estos componentes por sí solos no pueden realizar. Este tipo de propiedades se denominan propiedades emergentes. Por ejemplo, el sistema digestivo puede degradar los alimentos y absorber los nutrientes (aminoácidos, monosacáridos, etc.) es debido a las características de los órganos que lo componen (boca, estómago, intestino, etc.) y de los tejidos y células que estos poseen. Sin embargo, la digestión es una propiedad emergente del organismo en su conjunto porque requiere de la sangre transportada por el sistema circulatorio, del oxígeno que ingresó en el sistema respiratorio, etcétera.

Célula eucariota animal

La célula eucariota animal se encuentra formada por la membrana plasmática, que la limita y la relaciona con el medio extracelular, por un compartimiento nuclear (núcleo) y un compartimiento citoplasmático (citoplasma). En el citoplasma se encuentran el citosol y el conjunto de organelas rodeadas por una membrana similar a la plasmática. La mayoría de estas últimas forma el sistema de endomembranas (SEM). A continuación, se presenta un resumen de la estructura y ultraestructura celulares¹³. En cada apartado, además, se subraya la relación entre la ultraestructura y la afinidad tintorial celular y subcelular. El conocimiento de esta relación es indispensable para poder, a partir de la observación de preparados histológicos en cualquier soporte, no solo reconocer un tipo celular sino inferir algunas de sus características funcionales.

¹³ Por convención, cuando la descripción se refiere a las características de una célula o tejido que se visualizan al observarlas con el microscopio óptico se utiliza el término estructura. En cambio, cuando se describen las observadas mediante el uso del microscopio electrónico se emplea el término ultraestructura.

Membrana plasmática

Está constituida por fosfolípidos, colesterol, glicolípidos y glicoproteínas. Como consecuencia de la disposición en bicapa de los fosfolípidos, la membrana tiene posee dos hojas (extracelular y citosólica). Los glicolípidos se ubican en la hoja extracelular y; existe colesterol en ambas. Las glicoproteínas pueden atravesar totalmente la bicapa o encontrarse en la hoja extracelular. La porción glucídica de los glicolípidos y glicoproteínas se orienta siempre hacia el exterior de la célula y forma parte del glicocálix.

Por un lado, esta membrana circunscribe los componentes celulares; a la vez, interviene en varios procesos mediante los que la célula se relaciona con su entorno. La membrana plasmática participa en el intercambio de iones, sustancias y partículas con el medioambiente extracelular mediante procesos de **transporte**. Estos pueden ocurrir a través de la bicapa lipídica, ser mediados por proteínas facilitadoras de la difusión, o por bombas proteicas, o incluso involucrar movimientos de la membrana plasmática y posibilitar entonces el transporte mediado por vesículas. Además, la célula responde a señales hidrofílicas (mensajeros, ligandos) mediante la unión con proteínas de su membrana, que actúan como **receptoras**. A partir de esa unión ligando-receptor se desencadena la transducción de la señal recibida y, como consecuencia, respuestas como el estímulo de una vía metabólica, la diferenciación, el crecimiento, la proliferación celular, la supervivencia o, por el contrario, la muerte. Las señales lipofílicas atraviesan la membrana, se unen con un receptor citosólico o nuclear y actúan como factores de transcripción que desencadenan la expresión diferencial de los genes. Todos ellos constituyen procesos de comunicación.

Finalmente, la membrana plasmática, mediante el dominio extracelular de alguna de sus proteínas, establece uniones con otras células y con componentes de la **matriz extracelular (MEC)**. Esas uniones, en función de distintas variables de contexto, como los elementos involucrados en la unión, el periodo del desarrollo ontogénico, el proceso en el cual ocurren, pueden ser temporarias o constituir uniones estables que son las que posibilitan el desarrollo de tejidos.

Las funciones propias de la membrana plasmática se maximizan si su superficie es mayor. Esto ocurre, por ejemplo, en células que de manera constante poseen proyecciones de membrana a partir de su **dominio apical**, cortas o largas, denominadas **microvellosidades** y **estereocilias**, respectivamente. Estas células suelen tener alta actividad de absorción de sustancias; además, las estereocilias también pueden estar involucradas en otros procesos, como la percepción de estímulos en el oído. En algunas células las **microvellosidades** se encuentran en el dominio apical de membrana, son muy abundantes, cercanas, paralelas y forman un ribete o borde en cepillo, con amplio glicocálix. En otras, pueden ser escasas y estar distribuidas irregularmente en la membrana. Otras células pueden desarrollar un conjunto de microvellosidades confinadas en un sector según su grado de actividad de transporte y secreción, como las células que degradan matriz ósea. En el mismo dominio de membrana pueden existir invaginaciones que también amplían la superficie, como los denominados **canalículos intracelulares** de las células parietales gástricas. Estos pequeños canales poseen también microvellosidades cuando

la actividad celular es mayor. Muy frecuentemente se encuentran **repliegues basales** en la membrana plasmática de células que realizan intenso transporte activo de sustancias mediante ese dominio, y numerosas mitocondrias entre ellos. También pueden existir proyecciones basales, que exceden el límite de la lámina basal, y **repliegues laterales**, que son interdigitaciones más o menos cercanas entre células contiguas donde puede haber numerosos medios que refuerzan la unión entre ellas. El dominio apical de la membrana de otras células posee otras proyecciones denominadas **cilias** que, a diferencia de todas las ampliaciones mencionadas, son consideradas organelas y son **móviles**. Al moverse en el mismo sentido, se desplazan las sustancias y elementos que se encuentran en su cercanía. En varios tipos celulares coexisten dos o más de estas especializaciones de membrana (**Fig. 1**).

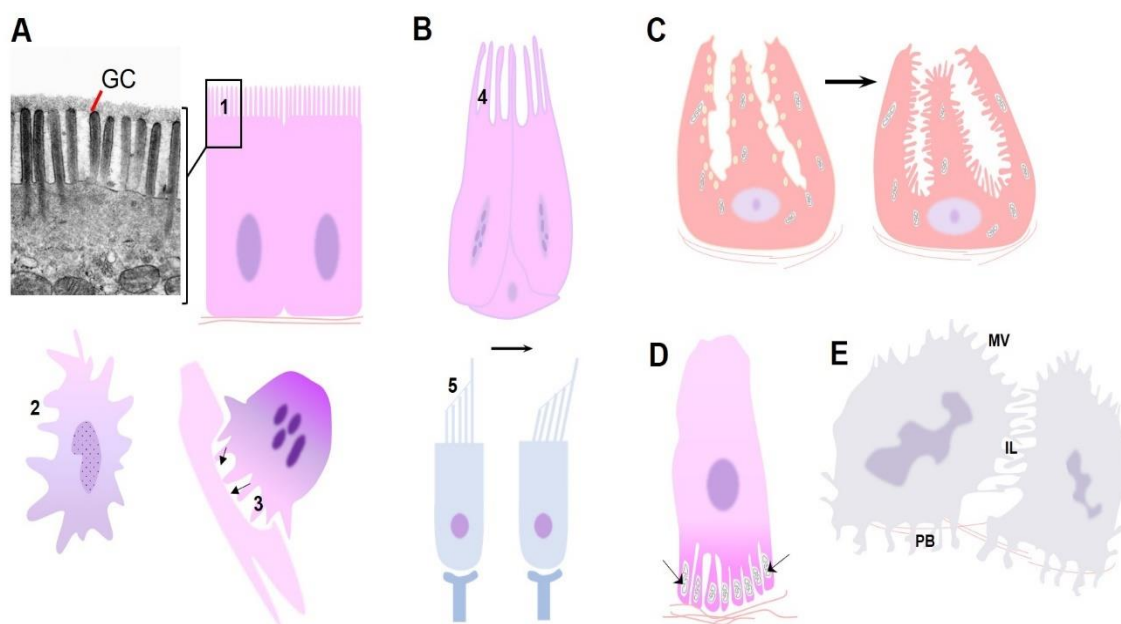


Figura 1. A. Células con microvellosidades (MV). 1: MV agrupadas y numerosas, en el dominio apical de una célula intestinal, borde en cepillo. GC: glicocáliz. 2: MV dispersas de manera irregular en un macrófago, 3: MV restringidas a un sector en un tipo celular del tejido óseo. B. Estereocilias (EC). 4: EC absortivas en células del epidídimo; 5: EC en el tejido epitelial sensorial en el oído. C: canaliculos intracelulares con escasas (izq.) y abundantes (der.) microvellosidades; D: repliegues basales. Flechas: mitocondrias. E: MV apicales, interdigitaciones laterales y procesos basales en células del amnios. Autora: Dra. Mónica E. Diessler (MED). Microfotografía (microscopía electrónica de transmisión) en A: Pa-kurar, A. y Bigbee, J. (ver ref.).

Núcleo

El núcleo contiene la mayor parte del **genoma**; por lo tanto, en él reside el material genético, también denominado material hereditario. Esta última expresión, aunque fundamental, puede conducir a resaltar erróneamente la función de los **genes** en la herencia de un rasgo entre un individuo parental y su descendencia, o entre una célula y sus células hijas. Se desdibuja, entonces, la función que cumplen los genes permanentemente en la célula (se divida o no) o en el individuo (se reproduzca o no). El núcleo es el sitio en que ocurre casi la totalidad de la síntesis

de ácidos nucleicos. Además de replicarse el **ADN** en una etapa previa a la división celular, allí ocurre su transcripción a distintos tipos de ARN (síntesis de ARN, actividad transcripcional). Se sintetizan el **ARN codificante** para la síntesis proteica o traducción, y otros **ARN no codificantes**, también involucrados en la traducción (ARNt y ARNr). Además, se sintetizan otros tipos de ARN no codificantes que son centrales en la regulación de la expresión de los genes (por ejemplo, los miARN e lncARN¹⁴). Todas estas moléculas, en conjunto con proteínas y a partir de señales extra- e intracelulares, regulan la denominada **expresión génica diferencial**. Este proceso posibilita que mientras una célula sintetiza, por ejemplo, anticuerpos, otra, con igual genoma, sintetice enzimas digestivas. De manera directa (código para síntesis de proteínas) o indirecta (síntesis de proteínas con actividad enzimática) el genoma regula el metabolismo proteico, lipídico, glucídico y, a través suyo, todos los procesos celulares. Parte de los procesos genéticos mencionados ocurren en las mitocondrias; sin embargo, la actividad mitocondrial no es autónoma. El núcleo **controla**, entonces, **todas las funciones celulares**.

La mayoría de las células posee un solo núcleo¹⁵. Sin embargo, algunas células son **bi- o multinucleadas**. La multinucleación ocurre por procesos como la **fusión** de células precursoras, como ocurre en un tipo de células musculares, por **mitosis incompleta**, como en las células paraguas de la vejiga o en las células hepáticas, o por **ambos** mecanismos, como durante la formación de células óseas denominadas osteoclastos. Algunas células del corion fetal de la placenta de rumiantes, también por mitosis incompleta, se vuelven binucleadas y su nombre, “diplocariocito”¹⁶, refleja esta situación. Además, los diplocariocitos pueden fusionarse con células del revestimiento uterino (fusión de células de dos individuos) es decir que se forma una célula híbrida con núcleos de células fetales y maternas. Otro caso de multinucleación es el que ocurre en la placenta de muchas especies en que, por fusión de células trofoblásticas discretas, se forma una gran célula gigante que se denominada **sincitio**¹⁷ (**Fig. 2**). La formación de sincitios también es inducida como parte del efecto que tienen algunos virus particulares cuando infectan diversos tipos celulares. Además, como parte de la respuesta del organismo a agentes nocivos de difícil eliminación, se forman células gigantes multinucleadas por fusión de varios macrófagos (capítulo 5).

¹⁴ miARN: microARN; lncARN: ARN largos no codificantes

¹⁵ Existen casos particulares, como el de los eritrocitos (glóbulos rojos), que carecen de núcleo. Ellos son el resultado de la diferenciación de células completas que en ese proceso pierden su genoma; por lo tanto, los eritrocitos no pueden considerarse células completas.

¹⁶ Diplo-cario-cito: formada por raíces de origen griego, significa célula con núcleo doble o par.

¹⁷ Sin-citio: formada por raíces de origen griego, significa células juntas, células en conjunto.

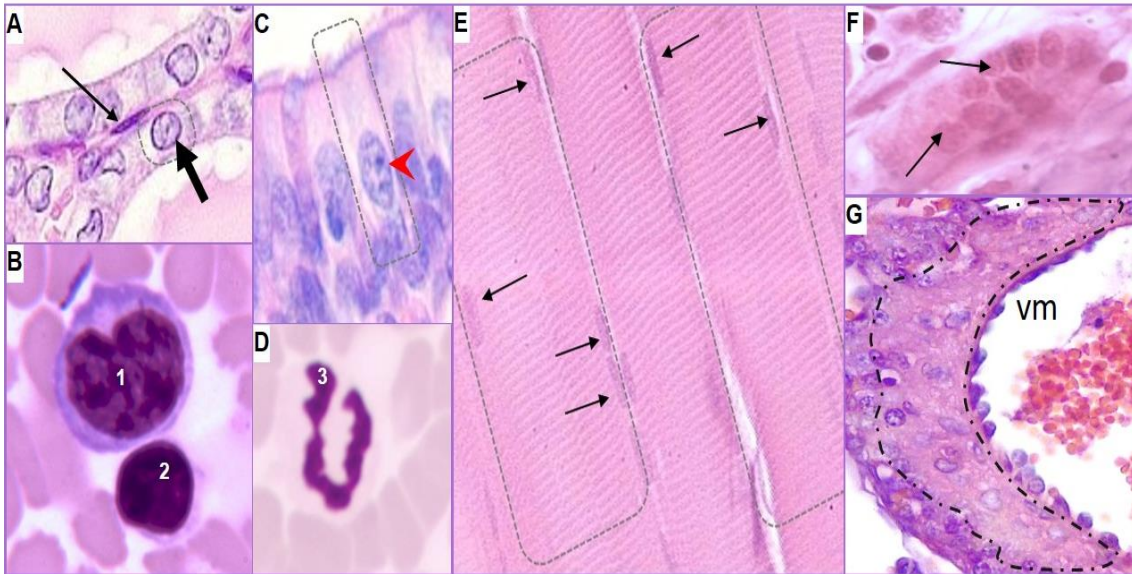


Figura 2. A-D: Células con núcleos únicos. E-G: células multinucleadas. A. Flecha delgada: núcleo oval; flecha gruesa: núcleo esférico, célula cúbica, 40X; B. Células sanguíneas con diferente relación núcleo/citoplasma, 100X; 1: núcleo indentado C. Punta de flecha roja: núcleo oval, célula cilíndrica, 40X; D. Núcleo lobulado; 3: lóbulo, 100X; E. Células musculares multinucleadas. Flechas: núcleos, 100X; F. Osteoclasto. Flechas: núcleos, 40X; G. Línea discontinua: parte del sincitio, placenta, perra. La mayor parte de los núcleos encerrados en la línea corresponden a la misma célula, 40X. A, C, E-G. HE. B, D: May Grünwald Giemsa (MGG). Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Generalmente, el núcleo es esférico en células esféricas o cúbicas y en algunas células estrelladas y aproximadamente oval en células planas, en muchas células cilíndricas y en algunas estrelladas. Sin embargo, así como existen variadas formas celulares, también la forma nuclear varía. En algunas células el núcleo es pequeño en relación con el volumen celular total, en otras es casi tan grande como la célula misma; en la mayoría de las células constituye entre un cuarto y un sexto del volumen celular. Siempre es mayor al poder resolutivo del microscopio óptico, es decir que, a diferencia de algunas organelas, puede observarse en los preparados histológicos. En ocasiones posee una zona cóncava, una muesca, y se lo denomina indentado o arriñonado; en otras células posee lobulaciones, es decir, sectores más voluminosos conectados por zonas más delgadas: son núcleos lobulados (**Fig. 2**).

La forma, tamaño, relación núcleo-citoplasma y condensación de la cromatina nuclear pueden variar en un mismo tipo celular en distintas circunstancias. Lo que los núcleos de todas las células tienen en común son sus componentes y, por lo tanto, su afinidad tintorial. La mayor parte de las células en un organismo posnatal se encuentran en interfase. El núcleo celular durante la interfase está formado por la envoltura nuclear, la matriz nuclear, la cromatina y el nucleolo (**Fig. 3**). La **envoltura nuclear** (EN), que determina la condición de eucariota de la célula, está formada por una doble membrana fusionada en ciertos puntos lo que origina discontinuidades en ella. Esos puntos se denominan poros y constituyen una región con un complejo ensamblaje proteico involucrado en el tráfico de sustancias hacia y desde el citoplasma denominada complejo del poro. La **cromatina** es un complejo molecular formado principalmente por ADN y proteínas histónicas, y en menor medida por ARN y otras proteínas, que se encuentra anclada en la hoja interna de la EN mediante la **lámina nuclear**, constituida por proteínas que forman filamentos

intermedios nucleares. Las histonas, así como las enzimas polimerasas y los factores de transcripción, entre otras moléculas, son importadas desde el citosol mediante el complejo del poro.

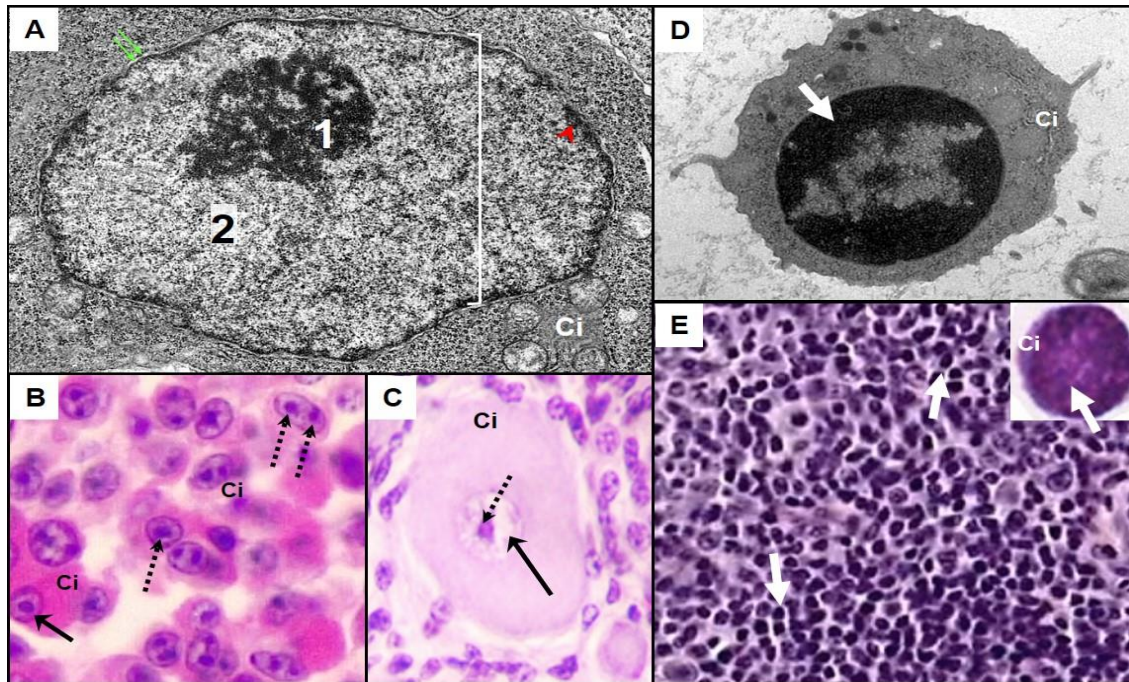


Figura 3. Relación entre la ultraestructura y la estructura nucleares. Ci: citoplasma. A. Núcleo eucromático. Corchete: núcleo; 1: nucleolo; 2: eucromatina; punta de flecha, roja: heterocromatina; flechas: membranas nucleares. B y C: Flecha continua: núcleos laxos; flechas discontinuas: nucléolo/s. D: Núcleo heterocromático. E: Flechas: núcleos densos. Recuadro: célula predominante en E. A y D: microscopía electrónica de transmisión. Pakurar, A. y Bigbee, J. (ver ref.). B, C, E: 40X. HE. Recuadro en E: 100X, MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La abundancia de moléculas ácidas en el núcleo (ADN, ARN) determina que, sometido a la técnica de coloración de rutina, se coloree con **hematoxilina** que es un colorante azul violáceo, químicamente básico (capítulo 3). La afinidad por el colorante básico se expresa como basofilia del núcleo. Por lo tanto, **los núcleos de todas las células, en cortes histológicos, son azul violáceo**. Si la cromatina se encuentra muy condensada (heterocromatina) en gran parte del núcleo, este es violeta oscuro de manera más o menos homogénea; en la descripción histológica a este tipo de núcleo se lo denomina **núcleo denso**. Si el núcleo contiene gran proporción de eucromatina (menos condensada) se lo denomina **núcleo laxo**. A partir de la observación histológica y sobre la base del conocimiento de la biología celular es posible, entonces, inferir si se trata de una célula activa en la síntesis de variadas o abundantes proteínas o de una célula relativamente inactiva, con respecto a la transcripción de genes y traducción proteica¹⁸ (**Fig. 3**). El nucleolo es un cuerpo discreto, redondeado, formado por la región del ADN a partir de la que se transcribe ARNr y por partículas ribosómicas, por lo tanto, está más desarrollado en células en activa síntesis proteica.

¹⁸ En todas las células existe actividad de transcripción génica y traducción de las proteínas indispensables de su estructura y su función, por ejemplo, proteínas de la membrana plasmática o el citoesqueleto y enzimas de vías metabólicas.

Citoplasma: el citosol

El **citosol** es un coloide compuesto por agua, iones, sales, glucosa y otros carbohidratos, aminoácidos, ácidos grasos, triglicéridos, péptidos y proteínas, entre otros componentes. Algunas sustancias, insolubles, pueden hallarse eventualmente dispersas en el citosol celular y se denominan **inclusiones**. Gran parte de las proteínas son solubles, como las enzimas, que catalizan las numerosísimas reacciones químicas involucradas en distintas vías metabólicas. Otras proteínas forman grandes complejos multiproteicos, ya sea dispuestas como filamentos (filamentos del **citoesqueleto**) o como organelas no membranosas discretas (circunscriptas) Ellos son los **ribosomas** y los **proteasomas** (involucrados en la síntesis y degradación proteica, respectivamente) y las **organelas microtubulares** (cilias, flagelos, cuerpos basales, centriolos).

Inclusiones

Pueden originarse en el organismo o ser captadas del medio extracelular. Se consideran inclusiones a las **moléculas de reserva energética**, a los **pigmentos** y a los **cristales**. Entre las **moléculas de reserva** se encuentra el glucógeno, un polisacárido insoluble en agua, formado por polimerización de glucosa, que se acumula principalmente en el citosol de ciertas células hepáticas (hepatocitos) y musculares (esqueléticas). En el hígado las moléculas de glucógeno se almacenan en cercanías del REL, donde se encuentra la enzima que, luego de la glucogenólisis, cataliza la transformación de la glucosa a una forma que puede atravesar las membranas y volcarse a la circulación sanguínea. El glucógeno muscular es utilizado dentro de la misma célula. Otras moléculas de reserva son los triacilglicéridos, que constituyen el componente principal de las gotas lipídicas citosólicas en células adiposas y hepáticas. Las gotas lipídicas en esas y otras localizaciones contienen además esteroides, precursores de fosfolípidos, vitaminas hidrofóbicas y precursores de moléculas de señalización lipídica, como las prostaglandinas o tromboxanos. Las gotas lipídicas de un tipo celular del hígado, por ejemplo, almacenan la mayor parte de la vitamina A. En células de diversos órganos (glándula adrenal, testículos, ovarios) las gotas lipídicas están constituidas mayoritariamente por colesterol, necesario para la síntesis de hormonas esteroideas. Tanto las inclusiones de glucógeno como las lipídicas no se colorean con la tinción de rutina (**Fig. 4**). Otras sustancias que no se colorean, como las mucinas, no son inclusiones, sino que se encuentran en la luz de organelas del SEM.

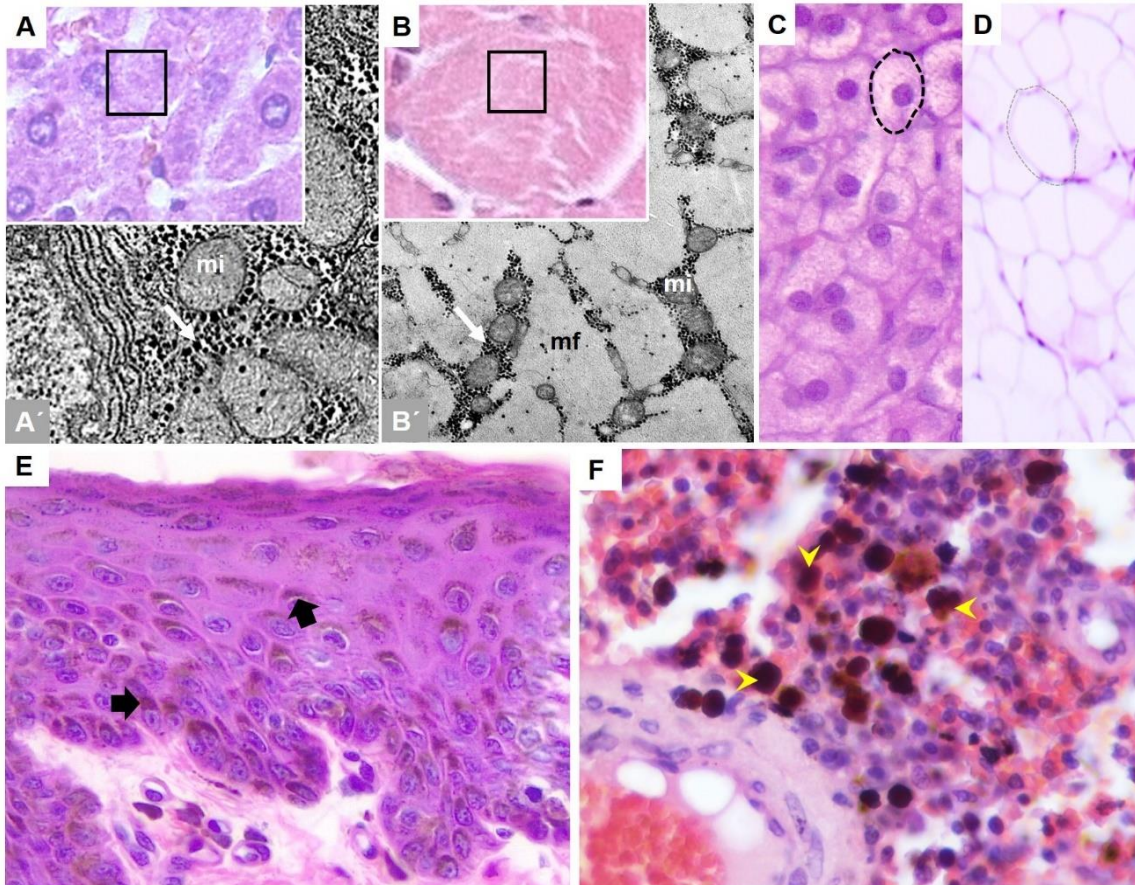


Figura 4. Inclusiones citosólicas. A y B: citoplasma irregularmente teñido en células que almacenan glucógeno, hepatocitos y células musculares, respectivamente. 100X. A' y B'. Flechas: glucógeno; mi: mitocondrias; mf: miofibrillas (contráctiles). C y D. Líneas discontinuas: células con inclusiones lipídicas. 40X. C: células secretoras de una hormona esteroide (principal inclusión: colesterol); D: células adiposas (principal inclusión: triacilglicéridos). E. Flechas: melanina en células de la piel. 40X. F. Puntas de flecha: macrófagos, abundante acúmulo de hemosiderina que oculta al núcleo. 60X. A-E: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. F: cortesía del Laboratorio de Patología Especial Veterinaria. HE. A': Pakurar, A. y Bigbee, J. B: Mike Kayser (ver ref.)

Otras sustancias incluidas en el citosol son los **pigmentos**. Ellos son sustancias que poseen color propio y se lo otorgan a la célula en la que se encuentran. Algunos pigmentos desempeñan funciones indispensables, como el transporte de O_2 por medio de la **hemoglobina**; otros se originan como consecuencia de la degradación de esta sustancia, y por lo tanto se llaman pigmentos hemáticos. Entre ellos se encuentra la **hemosiderina**, un pigmento granular, pardo-dorado, que se encuentra normalmente en pequeñas cantidades en células fagocíticas del bazo, la médula ósea y el hígado, donde ocurre la degradación de los eritrocitos sanguíneos (glóbulos rojos). Otra pigmento, la **melanina**, es necesario para la protección de la piel y los ojos frente a las radiaciones ultravioletas y posee también propiedades antioxidantes (**Fig. 4**). En las células en las que se produce, la melanina se encuentra dentro de una organela membranosa, en otras células se encuentra en el citosol. La **lipofuscina**, por otro lado, es un pigmento pardo amarillento compuesto por un complejo de lípidos y proteínas que se generan durante la peroxidación de especies reactivas del

oxígeno (ROS)¹⁹. Esta inclusión se relaciona con el envejecimiento, por eso se acumula en células permanentes como las neuronas y las células musculares cardíacas, o estables como las células hepáticas (ver tipos de poblaciones celulares más adelante en este capítulo). Entre las sustancias que se encuentran en el citosol en forma cristalina se encuentra el zinc, presente como **crisales** en una estructura reflectante del globo ocular de los carnívoros y en células pancreáticas (en otras células, como las células de la próstata, el zinc es un ion libre y no forma inclusiones).

Ribosomas y proteasomas

Los **ribosomas** son organelas formadas por dos subunidades ribonucleoproteicas de diferente tamaño (mayor y menor). En los ribosomas libres, que generalmente forman cadenas llamadas poli-ribosomas, comienza la traducción o síntesis de todas las proteínas celulares. En la etapa postraduccional, en función de qué tipo de secuencia señal posea la proteína sintetizada, esta se trasloca a los peroxisomas, a las mitocondrias o ingresa al núcleo. Si la secuencia señal corresponde a una proteína de exportación, de membrana o lisosomal, la traducción se detiene hasta que los ribosomas involucrados se anclan en la membrana del retículo endoplásmico rugoso (RER). Las proteínas sin secuencia señal específica permanecen en el citosol (por ejemplo, enzimas de la glucólisis). Algunas proteínas que las células sintetizan pueden degradarse en el medio extracelular; otras, dentro de la célula en los lisosomas del SEM, o en el citosol en un complejo proteico multiunidad denominado **proteasoma**, por la vía ubiquitina-proteasoma. Los proteasomas poseen dos subcomplejos, la partícula catalítica y la regulatoria. Tanto los ribosomas como los proteasomas son partículas de alrededor de 0,02 µm, no son visibles con el microscopio óptico e incluso son difícilmente discernibles de manera aislada con microscopía electrónica. Debido a la acidez del ARN que forma a los ribosomas, ellos se colorean con hematoxilina y por lo tanto otorgan color violáceo a la región que ocupa el RER, cuando este es amplio (en las células que secretan abundantes proteínas).

Citoesqueleto y organelas microtubulares

El citoesqueleto es un entramado complejo de filamentos proteicos con proteínas asociadas que mantiene la forma celular y, a la vez, permite su modificación. Participa en la organización general del citoplasma (ubicación de las organelas) y posibilita el movimiento de las células, tanto la migración como los movimientos intracelulares, por ejemplo, el tránsito vesicular. En tejidos con células fuertemente unidas, como las epiteliales, el anclaje de algunos filamentos del citoesqueleto refuerza particularmente los medios de unión adherentes, de manera que las tensiones se transmiten en el grupo celular como un todo y esto permite resistir la distensión y evitar la separación de la matriz. Algunos filamentos posibilitan la contracción muscular.

El citoesqueleto está formado por tres tipos de filamentos proteicos y numerosas proteínas asociadas, de unión y regulatorias. Su ancho se mide en nanómetros, es decir que todos los filamentos

¹⁹ Las especies reactivas del oxígeno (por ejemplo, los radicales libres) son formas del oxígeno con una configuración inestable que reaccionan con otros compuestos, por ejemplo, los lípidos de las membranas, y producen así daño celular oxidativo.

son ultramicroscópicos; raras veces se reconocen con el microscopio óptico cuando están agrupados. Sobre esa base se los clasifica en **finos**, **intermedios** y **microtúbulos** (más gruesos).

Los **filamentos finos** están formados por **actina**. Forman haces y redes y son más abundantes en cercanías de la membrana plasmática, donde constituyen la red cortical o terminal; a partir de allí surgen los filamentos de actina que, en conjunto con otras proteínas, dan soporte estructural a las microvellosidades. Estos filamentos son dinámicos y, mediante despolimerización y repolimerización, posibilitan los cambios de forma celular (por ejemplo, la emisión de pseudópodos durante la fagocitosis, de lamelipodios y filopodios cuando una célula migra por la matriz, o el estrangulamiento de una célula al migrar entre otras). En asociación con la proteína miosina forma filamentos contráctiles. Interviene en uniones celulares y forma el anillo contráctil durante la citocinesis. Existen **filamentos intermedios** (FI) citosólicos y nucleares. Los FI citosólicos están formados por distintas proteínas en función del tipo celular: queratina (células epiteliales), vimentina (células del tejido conectivo) desmina (células musculares), neurofilamentos (neuronas). Proveen sostén y refuerzan uniones celulares. Los **filamentos gruesos** o **microtúbulos** están formados por la proteína tubulina. Se polimerizan a partir de un COMT (centro organizador de microtúbulos). Un COMT es el centrosoma, donde se encuentran los centriolos. Otros son los cuerpos basales, a partir de los cuales se forman cilias y flagelos. Los microtúbulos forman el huso mitótico/meiótico, intervienen en el transporte intracelular de vesículas y organelas y forman el axonema de las cilias y flagelos.

Las **cilias** pueden ser **primarias** o **móviles**. Casi todas las células poseen una **cilia primaria**, que posee microtúbulos, pero carece de proteínas motoras; tiene función sensorial. Participa en la percepción de señales externas (como la luz, en los fotorreceptores de la retina, o las moléculas odoríferas, en las neuronas olfatorias nasales) o internas. Esto último ocurre generalmente en células polarizadas, como algunas células uterinas o tiroideas, que mediante la cilia primaria detectan características químicas de su entorno. Las **cilias móviles** se presentan en tipos celulares particulares, como las que revisten a la cavidad nasal, a los bronquios o al oviducto. Solo a las células que poseen cilias móviles se las denomina en histología como **células ciliadas**. El axonema posee la disposición 9+2 de los microtúbulos, y los dobletes se encuentran conectados por proteínas de unión y por la proteína motora dineína.

Citoplasma: organelas membranosas

El **sistema de endomembranas** está formado por la **envoltura nuclear** (EN), el **retículo endoplasmático** (RE), el **complejo de Golgi** (CG), los **lisosomas**, **endosomas** y **diversas vesículas**. Dichos componentes se consideran constituyentes de un sistema porque se encuentran comunicados, ya sea por continuidad (EN-RE) o mediante el tráfico de vesículas. El **retículo endoplasmático** es una red de cisternas y túbulos delimitada por una membrana que, si bien es única, posee particularidades en su composición según se trate de la membrana del sector rugoso (RER) o el sector liso (REL). El **RER**, formado principalmente por cisternas, posee ribosomas anclados en su membrana, lo que le confiere afinidad por colorantes básicos (basofilia). Interviene en la síntesis y modificación de proteínas de exportación y de aquellas destinadas a los lisosomas, los endosomas y la membrana

plasmática. El **REL** tiene como funciones, en todas las células, la síntesis de fosfolípidos y el almacenamiento de calcio. Esta última función es particularmente notoria en células musculares. En las principales células hepáticas, además, posee funciones de detoxificación y participa en la transformación de glucosa-6-P en glucosa libre. En muchas células un sector predomina notablemente por sobre el otro. Por ejemplo, en células secretoras de proteínas el RER es muy amplio y su localización puede inferirse si se observan áreas citoplasmáticas de intensa basofilia (**Fig. 5**). En aquellas células secretoras polarizadas, en que la exocitosis de vesículas se realiza por un dominio de membrana determinado, por ejemplo, el apical, las cisternas del RER ocupan la región basal y lateral de la célula. De lo contrario, posee una localización más amplia e irregular. En las células secretoras de hormonas lipídicas, específicamente esteroides, el REL es más amplio que el RER. El **complejo de Golgi** está formado por todos los dictiosomas de la célula. Cada dictiosoma es un conjunto de sacos apilados y vesículas. En ellos, las proteínas y los lípidos provenientes del RER y el REL, respectivamente, son modificados mediante la adición de oligosacáridos (glicosilación), incorporados en vesículas que se originan en la cara trans y dirigidos a diferentes destinos intra o extracelulares.

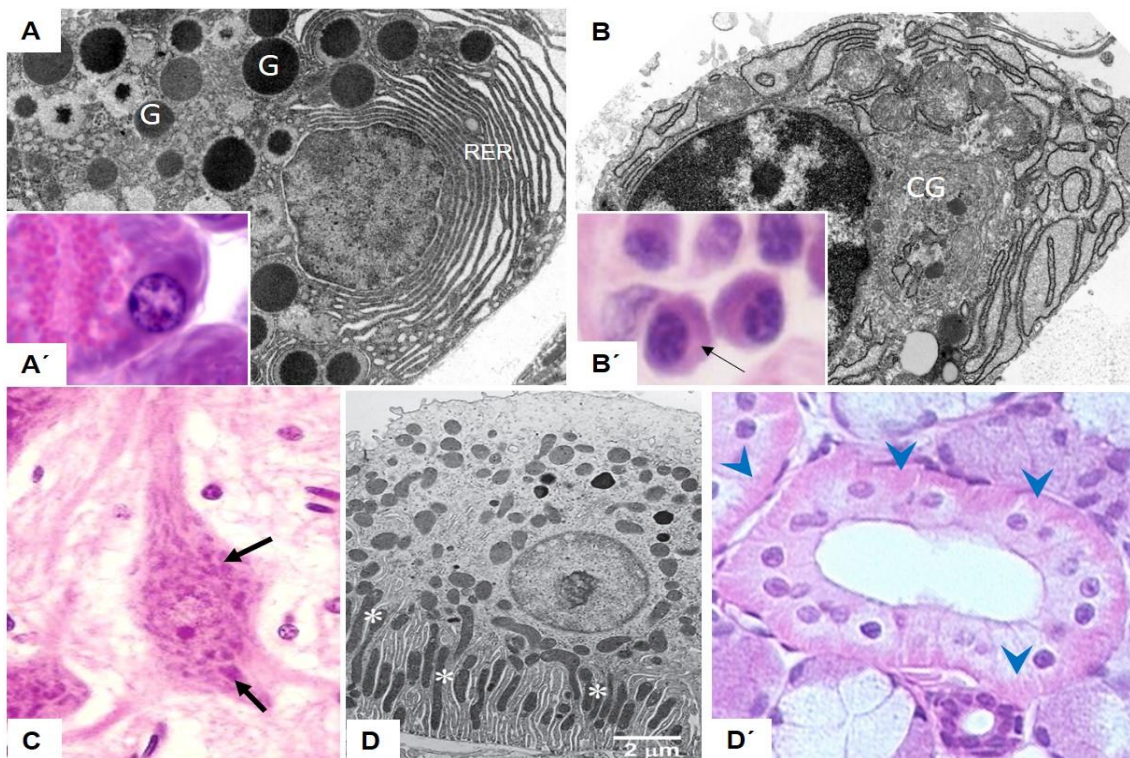


Figura 5. Relación entre el desarrollo relativo de organelas membranosas y la afinidad tintorial. A y A': ultraestructura (UE) y estructura (Es), respectivamente; célula con abundante RER basal y gránulos de secreción apicales (célula secretora de enzimas). B y B': UE y Es, respectivamente. Célula con amplio complejo de Golgi (CG) y RER (célula secretora de anticuerpos); flecha: área del CG. C. Flechas: áreas basófilas que corresponden a zonas de RER (en una neurona). D. Asteriscos: numerosas mitocondrias en repliegues basales; D'. Puntas de flecha: regiones basales eosinófilas en el mismo tipo celular que D (conducto de glándula salival). A y B: Pakurar, A. y Bigbee, J. D: Amano, O. et al. (ver ref.). A', B', C, D': Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Las **mitocondrias** son organelas propias de las células eucariotas actuales en las que se sintetiza la mayor parte del **ATP**, cuya hidrólisis libera la energía necesaria para numerosos procesos celulares. Además, en ellas se produce la β -oxidación de ácidos grasos, la detoxificación de ROS, el almacenamiento de calcio, la síntesis de esteroides y, en células particulares, la liberación de energía en

forma de calor. Están formadas por una **doble membrana** (la interna plegada formando crestas) y por dos compartimientos: el espacio intermembrana e, interiormente, la matriz mitocondrial. Si bien las mitocondrias poseen moléculas ácidas (ADN y ARN) también contienen altas concentraciones de proteínas solubles en la matriz y la más alta proporción de proteínas/fosfolípidos de las membranas biológicas en su membrana interna²⁰. Debido a la naturaleza predominantemente básica de esas proteínas, las mitocondrias se colorean con colorantes ácidos, es decir, son **acidófilas** (como en la coloración de rutina el colorante ácido utilizado es la eosina, el término eosinófilo se utiliza en ocasiones como sinónimo de acidófilo). En tanto que en muchas células se encuentran dispersas en el citoplasma, en otras se distribuyen de manera específica. Por ejemplo, son más abundantes en cercanías de sitios de alta demanda energética, como un sector del flagelo de los espermatozoides o entre las unidades contráctiles de las células musculares cardíacas. En algunos tipos celulares el transporte activo es muy abundante a través de un dominio específico de su membrana. En algunas células renales y de las glándulas salivales, por ejemplo, las mitocondrias se encuentran entre repliegues basales de membrana (**Fig. 5**). Esa disposición, sumada a su afinidad tintorial, hace que estos sectores se vean como líneas rosadas o rojizas, paralelas; a este aspecto se lo denomina estriado²¹.

Los **peroxisomas** son organelas membranosas esféricas. Poseen numerosas enzimas e intervienen en la detoxificación de ROS, de etanol, metanol, etc. Además, llevan adelante la oxidación de ácidos grasos y aminoácidos, la síntesis de lípidos como el colesterol y de ácidos biliares (en células hepáticas) y el metabolismo de compuestos nitrogenados. No son visibles en cortes histológicos.

Poblaciones celulares

El conjunto formado por células similares entre sí, tanto en sus aspectos morfológicos como en los químicos y funcionales es una **población celular**. A su vez, ciertas diferencias, generalmente relacionadas con la expresión de algunos genes, determinan la existencia de subpoblaciones. Algunas poblaciones celulares tienen una distribución muy limitada, por ejemplo, los miocardiocitos se localizan casi exclusivamente en el corazón. En cambio, las células caliciformes, que secretan mucinas, se encuentran distribuidas en distintos órganos, especialmente de los sistemas respiratorio y digestivo. Las poblaciones celulares se clasifican según su capacidad de renovación en: **lábil** (renovables) **estables** (expansibles) y **permanentes** (estáticas).

Las células que forman poblaciones **lábil** viven desde unos pocos días hasta algunas semanas. Son ejemplos de este tipo de población celular: el epitelio intestinal, las células sanguíneas y las células epiteliales de la epidermis de la piel. En el epitelio intestinal las células se originan en la base de las estructuras conocidas como criptas, se desplazan hacia la luz del órgano y tras un periodo de tres a siete días, según la especie, mueren (**Fig. 10 en capítulo 4**).

²⁰ Proteínas de la cadena transportadora de electrones, bombas, transportadoras de metabolitos y ATP sintasa.

²¹ “Estriado”, en histología, también alude al aspecto de algunas células musculares, que depende de una característica ultraestructural diferente.

Estas células se renuevan rápidamente por la existencia de **células madre**, que son células no diferenciadas con la capacidad de realizar mitosis asimétricas originando, en cada división, una célula que comienza a diferenciarse y otra que permanece no diferenciada. De esta manera se mantiene más o menos constante su cantidad. Las células madre pueden reproducirse a lo largo de toda la vida del individuo. Esto en parte es posible porque poseen una expresión elevada de telomerasa, enzima que permite la reparación de los telómeros, cuyo acortamiento es una de las causas de envejecimiento celular con pérdida de la capacidad de seguir ciclando. El estado de indiferenciación suele mantenerse por los mensajes paracrinos de las células vecinas. En algunas regiones como la cripta intestinal, se agrupan y forman los denominados **nichos** de células madre. En muchos casos la célula hija que se diferencia mantiene durante algunas generaciones la capacidad de proliferar. A estas células se las denomina **células proliferantes en tránsito**. Las primeras generaciones tienen ciclos con interfases cortas; a medida que se van diferenciando pierden la capacidad proliferativa. Por lo general, la velocidad con que se dividen las células madre es mucho menor a aquella con que lo hacen las células en tránsito.

Las poblaciones celulares **estables** tienen habitualmente índices de proliferación muy bajo; cuando existe una pérdida de masa del órgano que las contiene, esos índices se incrementan notablemente. Por ejemplo, si a un ratón se le extirpa un 70 % del hígado las células de los lóbulos hepáticos no extirpados incrementan sus índices de proliferación hasta mil veces y en alrededor de diez días el órgano alcanza una masa similar a la original. Otro ejemplo de población estable son los miocitos lisos (células musculares lisas). En el caso del útero la proliferación de estas células es estimulada por las hormonas relacionadas con la reproducción; esto explica el gran incremento en la cantidad de células que ocurre durante la gestación. Generalmente, este tipo de poblaciones celulares no se renueva a partir de células madre, sino que proliferan las propias células diferenciadas.

Con respecto a las poblaciones celulares **permanentes**, durante décadas se creyó que algunas poblaciones celulares, como los miocardiocitos y las neuronas, no incorporaban células nuevas a lo largo de la vida del individuo. En la década de 1980 se demostró la formación de nuevas neuronas en el centro del cerebro de los pájaros relacionado con el canto y años después se comprobó que en ciertas áreas del sistema nervioso de los mamíferos existían células madre que podían originar neuronas. En las últimas décadas se demostró que existen células madre en el corazón con capacidad de originar miocardiocitos y que, además, estas células pueden proliferar. Sin embargo, estos procesos no son suficientes para la regeneración del cerebro o el corazón. Pese a lo antedicho a estas poblaciones celulares se las sigue denominando permanentes. En el caso de las células receptoras del oído interno y de la retina del ojo no se han encontrado ni células madre ni formación de nuevas células, por lo que parecen ser realmente poblaciones celulares sin ningún tipo de recambio.

Con el avance del conocimiento científico se descubrió, además, que lo que se consideraba una población celular única eran distintas poblaciones. Es el caso de las **células intersticiales de Cajal (ICC)** y los **telocitos**. Las ICC fueron descubiertas en el intestino por Santiago Ramón y Cajal a fines del siglo XIX, quien erróneamente creyó que eran neuronas. Se demostró que las prolongaciones de las ICC contactan con las neuronas y las células musculares del intestino y

que, a partir de estas interacciones, regulan algunos de los movimientos intestinales. Posteriormente se detectaron células similares en distintos órganos del sistema digestivo, pero también en los de otros sistemas. En 2010 se demostró que algunas de las células que se habían considerado ICC eran una variedad diferente de células intersticiales y se las denominó **telocitos**. Estas células se encuentran en la gran mayoría de los órganos, expresan en su superficie algunas moléculas diferentes que las ICC y presentan particularidades ultraestructurales distintivas. Los telocitos poseen prolongaciones denominadas **telópodos** caracterizadas por poseer dilataciones cerca de su porción terminal. Estas prolongaciones se unen entre sí y con otras células. Además, liberan una gran variedad de **vesículas extracelulares** que permiten la comunicación intercelular. Los telocitos tienen numerosas funciones regulatorias en diversos órganos; su alteración se ha asociado con diferentes enfermedades.

El surgimiento de distintas poblaciones celulares como producto de los procesos evolutivos fue un paso previo, en la historia de la vida, a la aparición del nivel **tisular** de organización. En algunos protistas surgió la pluricelularidad con células especializadas para distintas funciones, por ejemplo, algunas se especializan en la alimentación y otras en la reproducción. Al existir distintas poblaciones celulares evolucionaron sistemas de comunicación entre las células, y también uniones entre ellas y con la matriz extracelular (MEC) que estas células comenzaron a sintetizar. La aparición de la lámina basal (componente de la MEC) y de las uniones celulares fue un paso necesario en el surgimiento de los tejidos. Se originaron nuevos genes (por ejemplo, por duplicación y posterior modificación de genes preexistentes), pero también ocurrió el proceso conocido como co-opción en el que una molécula adquiere una nueva función. Por ejemplo, la cadherina, una proteína que en algunos protistas interviene en la adhesión y captura de bacterias, pasó a ser parte de los medios de unión intercelulares.

A diferencia de otros hitos evolutivos, la aparición de la pluricelularidad ocurrió varias veces en la historia de la vida y llevó a la formación independiente de hongos pluricelulares, plantas y animales. Durante la evolución temprana de los animales (hace unos 650-700 millones de años) ocurrió una diversificación de los tipos celulares; así, los primeros grupos en aparecer como los cnidarios (ejemplos actuales las medusas y las hidras) solo poseen unas diez poblaciones celulares distintas mientras que en los vertebrados existen cientos.

Uniones celulares

Se incluye en el concepto de uniones celulares a las uniones, estables o transitorias, entre células contiguas y entre células y MEC. Ellas posibilitan tanto el desarrollo embrionario/fetal del organismo como los procesos celulares en la vida posnatal. Además de constituir puntos de fijación, las uniones constituyen señales inductoras de procesos de diferenciación, proliferación y supervivencia. Se forman mediante la exposición, en las membranas de ambas células (o en la membrana celular y en la matriz), de moléculas diversas que intervienen en la adhesión. Un grupo de ellas son denominadas específicamente **moléculas de adhesión celular (CAM)**. Algunas de las principales son las **selectinas** (cuyos ligandos son carbohidratos de membrana),

las **integrinas** (que principalmente se unen a proteínas de la MEC), las **cadherinas** (que establecen uniones con otras cadherinas) y la familia de las **inmunoglobulinas** (Ig). La mayor parte de estas CAM requieren Ca^{2+} , Mg^{2+} o Mn^{2+} para estabilizar la unión. Las CAM participan generalmente de uniones adherentes, en tanto que en otros tipos de uniones participan proteínas específicas, por ejemplo, la familia de la conexinas en las uniones nexo (**Tabla**).

En algunos tipos celulares los medios de unión se encuentran en conjunto formando **complejos de unión** con una disposición particular y regular. En estos complejos, unas prácticamente “sellan” el espacio intercelular (uniones estrechas u oclusivas), otras constituyen puntos de fijación (uniones adherentes) y otras comunican el citosol de las células contiguas (uniones comunicantes). Las uniones estrechas en la zona apical de las células intestinales denominadas enterocitos posibilitan, por ejemplo, la formación de una barrera que impide que las sustancias que se encuentran en la luz intestinal puedan alcanzar el torrente sanguíneo (capítulo 14). El transporte se produce, entonces, a través de los enterocitos, por diferentes mecanismos y de manera selectiva. Estas uniones limitan el dominio apical de membrana del basolateral. En otro ejemplo, entre células del músculo cardíaco, mientras los desmosomas establecen una fuerte unión mecánica, las uniones comunicantes posibilitan la transmisión del potencial de acción y el acoplamiento eléctrico del músculo cardíaco en conjunto. En la **tabla** y en la **figura 6** se consignan algunas características y componentes de las uniones celulares.

Tabla. Uniones entre células y entre células y matriz extracelular

Interacción	estabilidad	tipos de unión/medios de unión o interacciones	CAM u otras moléculas intervinientes	proteínas adaptadoras	participación del citoesqueleto
Célula/célula	estables	ocluyentes/ zónula ocluyente	claudina occludina	ZO-1	FF (actina)
		adherentes/ cinturón adhesivo	cadherinas	cateninas vinculinas	FF (actina)
		adherentes/ desmosoma	cadherinas (1)	plaquinas (2)	FI
		comunicantes/ nexos	conexinas		
	inestables	adherente/ unión entre células embrionarias (gastrulación)	cadherinas	plaquinas (2)	FI
		adherentes/ células sanguíneas x células endoteliales	selectinas x CH integrinas x ICAM		
Célula/matriz	estables	adherentes/ hemidesmosomas	integrinas	plaquinas	FI
	inestables	adherentes/ contacto focal	integrinas	plaquinas	FF (actina)

CAM: moléculas de adhesión celular; CH: carbohidratos expuestos por las células endoteliales (vasos sanguíneos y linfáticos); FI: filamentos intermedios; FF (actina): filamentos finos formados por actina; ICAM: molécula de adhesión intercelular, de la familia de las Ig; ZO-1: proteína de la zona ocluyente-1. (1): cadherinas como la desmogleína y desmocolina; (2): desmoplaquina, placoglobina, placofilina o plectina en los hemidesmosomas.

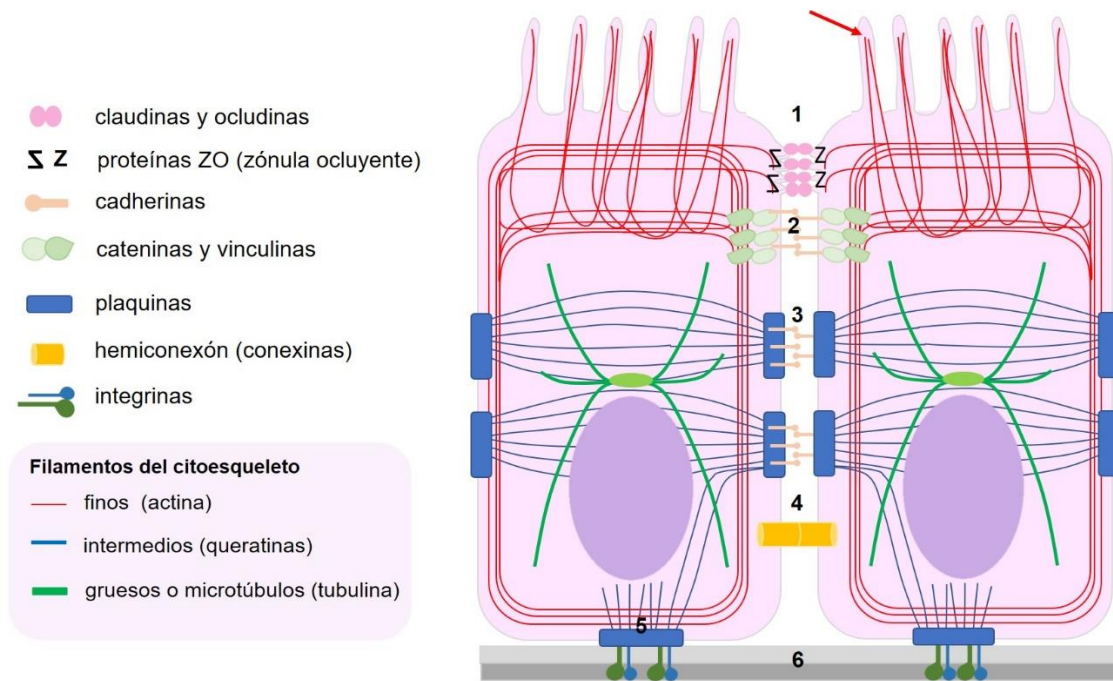


Figura 6. Unión de dos células polarizadas entre sí y con la lámina basal. 1: zónula ocluyente; 2: cinturón adhesivo; 3: desmosoma; 4: nexo; 5: hemidesmosoma; 6: lámina basal. Flecha: microvellosidad. Autora: MED.

Matriz extracelular

La matriz extracelular está formada por la **sustancia fundamental** (constituida por líquido intersticial²², proteínas multiadhesivas, glicosaminoglicanos —GAG— y proteoglicanos) y **componentes fibrilares** como las fibras colágenas, elásticas y reticulares que se describen en el capítulo 5. La proporción de estos componentes varía según el tejido y variedad de los que se trate.

El **líquido intersticial** se origina a partir del metabolismo celular y de los elementos que ingresan en el organismo; está formado por agua, iones y pequeñas sustancias disueltas. Parte del volumen de este líquido se mantiene en la MEC por interacción con los GAG, y el exceso es drenado en parte mediante la circulación sanguínea venosa; el exceso ingresa en los vasos linfáticos y pasa a formar parte de la linfa (capítulo 12). Las **proteínas multiadhesivas** unen distintos componentes de la MEC entre sí y con las células, por ejemplo, la laminina o la entactina.

Los **GAG** eran antiguamente llamados mucopolisacáridos²³ dado que fueron caracterizados inicialmente a partir de secreciones mucosas. Son polisacáridos no ramificados que contienen unidades repetidas de disacáridos. Se trata de moléculas con carga negativa, lo que produce

²² El líquido intersticial es la porción extracelular del líquido tisular, por eso es parte de la MEC. El líquido tisular incluye a la totalidad del líquido de un tejido (tanto intra- como extracelular).

²³ Sobre la base de esa denominación antigua, algunas entidades patológicas se denominan mucopolisacaridosis.

uniones no covalentes con moléculas de agua; la hidratación de estas moléculas otorga la viscosidad característica de las MEC en las que son abundantes. Ellos son el hialuronato²⁴, el condroitinsulfato (CS), heparansulfato (HS), dermatansulfato (DS), queratansulfato (QS) y la heparina. La mayor parte de ellos se une covalentemente con proteínas y forman proteoglicanos (PG). Si bien el hialuronato no forma PG, se une a varios de ellos; así se forman agregados macromoleculares. Los GAG son parcialmente responsables por la estabilidad mecánica de los tejidos y su resistencia a fuerzas compresivas, por su capacidad de retener y liberar agua alternativamente. Si bien la mayor parte de los GAG se encuentran en la MEC y en la superficie celular, en menor cantidad se hallan en gránulos secretorios de algunos tipos celulares (por ejemplo, la heparina en un tipo celular llamado mastocito).

Algunos PG se encuentran anclados en la membrana plasmática y exponen un gran dominio extracelular hacia la MEC; están involucrados en la regulación de las interacciones de la célula con elementos extracelulares, como el colágeno. Además, participan en la mecanotransducción de señales del ambiente extracelular al citoesqueleto mediante sus dominios intracitoplasmáticos. Existen varios proteoglicanos que se clasifican en términos de cuáles y cuantos GAG están unidos al eje proteico ²⁵.

La MEC constituye un medio para la llegada de nutrientes y señales químicas y para la eliminación de desechos. Rellena espacios entre células, otorga resistencia a la compresión, tracción y estiramiento. En algunos tejidos la matriz es viscosa y blanda (tejido conectivo ordinario), en otros es firme (tejido cartilaginoso) y en otros es dura (tejido óseo), por lo tanto, sus características determinan en gran medida las cualidades mecánicas y biológicas de los tejidos.

Lámina basal o externa y membrana basal

La **lámina basal** (LB) es una estructura especializada de la MEC de composición química y organización molecular específicas, que se encuentra inmediatamente contigua al dominio basal de las células epiteliales polarizadas. Una estructura idéntica se denomina **lámina externa**, cuando se localiza alrededor de células musculares, adipocitos y fibras nerviosas. Esta lámina, principalmente glicoproteica, da sostén a las células epiteliales a las que se halla unida mediante hemidesmosomas. Además, constituye una barrera selectiva para el pasaje de moléculas y células y orienta a las células migrantes (durante la cicatrización, la embriogénesis, entre otros procesos). La degradación de la LB de un epitelio, por ejemplo, impide que este se regenere.

²⁴ Esta molécula se menciona en ocasiones como ácido hialurónico. En el estado en que se encuentra en los tejidos (ionizado) corresponde mencionarlo como hialuronato.

²⁵ Algunos ejemplos: la decorina posee una sola cadena de DS o de CS, el versicano posee doce cadenas de CS, el agrecano posee numerosas cadenas de CS y algunas de QS.

Los componentes de la lámina basal son sintetizados por las células que se unen a ella. Puede ser discontinua como ocurre, por ejemplo, en algunos vasos sanguíneos.

La **lámina basal** tiene un espesor que se mide en nanómetros (aproximadamente entre 75 y 100), por debajo del poder resolutivo del microscopio óptico, de manera que **no es evidente en preparados histológicos**. Consta de dos zonas, cuyos nombres obedecen al aspecto que tienen al observar las muestras mediante el microscopio electrónico: una **lámina lúcida** (electronlúcida) que por su ultraestructura deja pasar los electrones y una **lámina densa** (electron-densa) que absorbe los electrones.

La **membrana basal**, en cambio, está formada por la **lámina basal** en conjunto con un sector de la matriz extracelular del tejido conectivo contiguo. Ese sector se denomina **lámina reticular**. Cuando la membrana basal es gruesa, puede ser perceptible en los cortes coloreados con hematoxilina y eosina. Además, existen otras técnicas de coloración y de impregnación que permiten ponerla de manifiesto en cortes histológicos (capítulo 3). Los componentes de la membrana basal se ilustran en la **figura 7**.

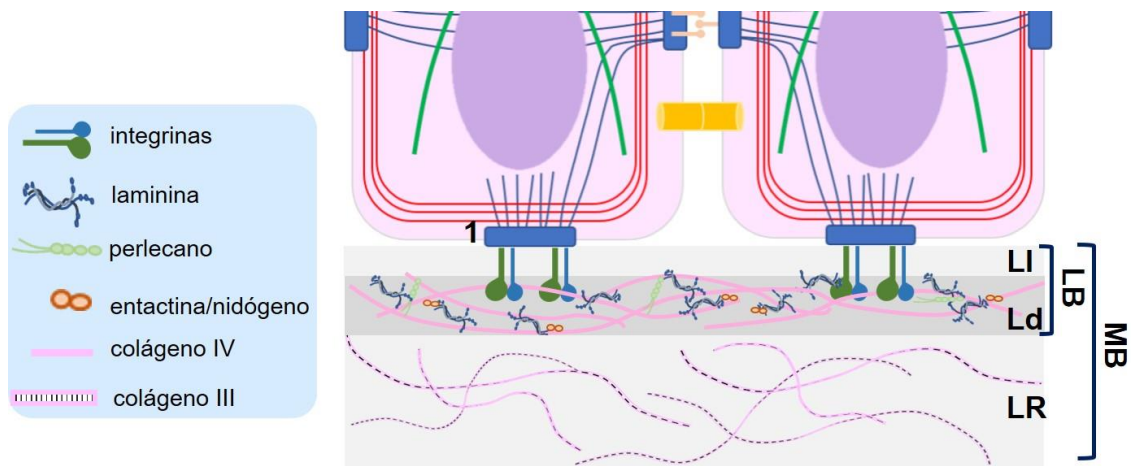


Figura 7. Organización molecular de la membrana basal. 1: unión entre células polarizadas y matriz. MB: membrana basal (LB: lámina basal + LR: lámina reticular). Dentro de la lámina basal: LI: lámina lúcida; Ld: lámina densa. Autora: MED.

Tejidos

Como fue definido en el capítulo 1, un tejido es: “**un conjunto de células y de matriz extracelular que realizan funciones coordinadas y complementarias**”. Los tejidos animales básicos son cuatro: epitelial, conectivo, muscular y nervioso. Cada uno de ellos posee características propias y, a la vez, dentro de estos tipos básicos existen variedades con funciones, estructura y composición química parcialmente diferentes.

El tejido **epitelial** se caracteriza por poseer células polarizadas, similares entre sí y unidas mediante uniones intercelulares. Su MEC es muy escasa. Por sus funciones se clasifica en tejido epitelial de revestimiento (que recubre superficies), tejido epitelial secretor y tejido epitelial sensorial (con capacidad de percibir estímulos).

El tejido **conectivo** (o conjuntivo) es una variedad de tejido caracterizado por poseer una gran diversidad de poblaciones celulares y abundante MEC. Algunas células se unen entre sí, pero son más frecuentes las uniones entre las células y la matriz. El tejido conectivo une a los restantes tejidos entre sí, sostiene a otros tejidos y a estructuras como vasos sanguíneos y nervios, almacena distintas sustancias y es el sitio en el que ocurren gran parte de los procesos relacionados con la inmunidad. Tal diversidad de funciones obedece a diferencias morfológicas y a la consecuente existencia de numerosas variedades de este tejido: tejido conectivo ordinario, tejido óseo, tejido cartilaginoso, tejido adiposo, tejido sanguíneo (que puede considerarse un quinto tejido básico), etcétera.

El tejido **muscular** está constituido por células alargadas (denominadas fibras por su forma) que poseen capacidad contráctil. Su función es posibilitar la movilidad del animal en su conjunto y, además, los movimientos que ocurren en algunos órganos (latido cardíaco, peristalsis intestinal). La MEC es muy escasa y se limita casi exclusivamente a una lámina externa.

El tejido **nervioso** contiene dos tipos de células: las neuronas y las células de la neuroglia (glía). Las primeras son células que poseen prolongaciones que contactan entre ellas y con otros tipos celulares. Las neuronas tienen la capacidad de excitarse frente a un estímulo y convertirlo en un impulso eléctrico (impulso nervioso) que conducen por sus prolongaciones y transmiten a otras células en un proceso denominado sinapsis. Las células de la neuroglia son un grupo diverso de células que, entre otras funciones, sostienen, protegen, aíslan, nutren, defienden y regulan a las neuronas. Este tejido regula y coordina la actividad de los restantes y conecta al organismo con el medio que lo rodea.

Órganos

La palabra órgano proviene del latín y del griego (*orgānum* y *ὄργανον*, respectivamente). Ambas raíces aluden a una herramienta, un instrumento, un utensilio. Según su origen etimológico, entonces, se relaciona la palabra con el ejercicio de una función. Así, se denomina órgano a una parte anatómica definida del organismo, constituida por un conjunto de tejidos que forman una unidad funcional especializada en una función determinada.

En ocasiones, desde otros enfoques y por diversos motivos se utiliza el término en un sentido mucho más amplio. Por ejemplo, puede nombrarse como órgano al mesenterio, al tejido adiposo, al esmalte dentario, al cuerpo lúteo ovárico, entre otros. En este texto consideramos órganos a aquellos que constituyen unidades anatómicas, estructuras discernibles y circunscriptas. Algunos ejemplos son el estómago, el bazo, el cerebelo, el intestino delgado y el hueso (y de allí los adjetivos que califican a sus componentes: gástrico o estomacal, esplénico, cerebeloso, entérico, óseo, respectivamente).

Los órganos resultan del desarrollo conjunto de diferentes tejidos en un individuo; como caso excepcional, el órgano denominado **placenta** está formado por tejidos de dos individuos (el embrión/feto en gestación y la hembra gestante). Algunos órganos forman parte de más de un sistema, como por ejemplo los ovarios o los testículos, que forman parte del sistema reproductor y

del sistema endocrino. Los órganos de un sistema pueden ser continuos entre sí (órganos de los sistema digestivo, nervioso, respiratorio, reproductor del macho) o distantes (aquellos de los sistemas inmune y endocrino). Además, puede encontrarse uno dentro de otro, aunque correspondan a diferentes sistemas (la médula ósea dentro del hueso).

La combinación de los tejidos en la formación de órganos (y, por lo tanto, el “salto” del nivel de organización tisular al orgánico) en ocasiones es fácilmente apreciable. Por ejemplo, el **tejido óseo**, en conjunto con otros tejidos, forma el **órgano** denominado **hueso**. En otros casos, ese cambio de nivel es menos patente, por ejemplo, entre el tejido nervioso y el órgano denominado hipotálamo. La disposición de los tejidos en los órganos puede ser intrincada, entremezclada (**Fig. 8A**) o dichos tejidos pueden encontrarse en sectores específicos (**Fig. 8B**).

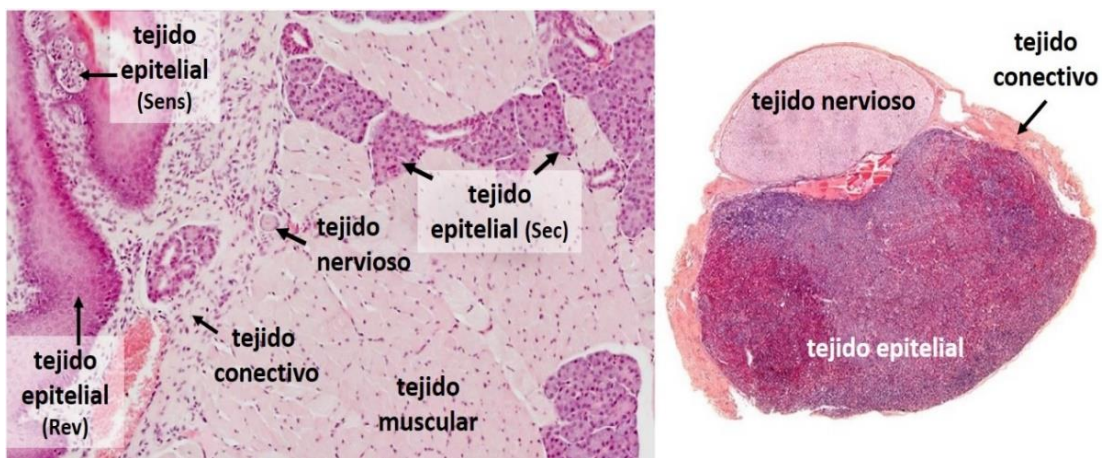


Figura 8. Disposición de tejidos en dos órganos: lengua (izquierda) e hipófisis (derecha). Tejido epitelial Rev: de revestimiento; Sec: secretor y Sens: sensorial (corpúsculo gustativo). Izq.: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. Der. Autores: Pakurar, A. y Bigbee, J. (ver ref.)

Los tejidos se disponen según diferentes patrones de organización en los órganos; esto depende de la manera que se desarrollaron durante la neurulación y organogénesis. Así, hay órganos que poseen capas concéntricas que en histología se denominan **túnicas**, generalmente con un tejido predominante en cada una. Otros poseen distintas regiones que toman su nombre según su posición específica en el órgano (**corteza y médula**), o según alguna característica macroscópica determinada, en última instancia, por su estructura histológica (**pulpa roja, sustancia gris**, etc.). Los conceptos de túnica, corteza, médula, pulpa, sustancia, no pueden aplicarse a la descripción de todos los órganos, pero son nociones organizadoras útiles para el estudio de la mayoría de ellos.

Existen órganos denominados **órganos huecos** o con luz; suelen ser tubulares (con forma de tubo), o saculares, con forma de bolsa o saco. Poseen un espacio denominado **luz**²⁶ por el que circulan, por ejemplo, el alimento, el aire, la orina o el semen. En este tipo de órganos, los tejidos se disponen formando túnicas, concéntricas con respecto a la luz del órgano. Ellas son,

²⁶ En otros contextos, la palabra luz puede aludir a un espacio en el centro de un vaso sanguíneo, una glándula, etcétera.

desde la luz a la periferia, la **túnica mucosa, submucosa, muscular y serosa** (o **adventicia**, según la localización del órgano). En algunos órganos huecos, la túnica submucosa no es una estructura discreta, es decir, que el límite entre ella y la túnica mucosa no es evidente y ambas se confunden. Se considera, entonces, que dichos órganos poseen únicamente tres túnicas: mucosa (formada por tejido epitelial de revestimiento y lámina propia-submucosa), muscular y serosa o adventicia. Algunas túnicas pueden subdividirse en capas; por ejemplo, la túnica muscular posee capas de músculo con diferentes direcciones. Mayores detalles acerca de las túnicas se describen en el capítulo 14 (sistema digestivo).

En algunos textos de histología, pero también en ciertos ámbitos profesionales y contextos académicos, el término **membrana** se utiliza como equivalente de “**túnica**”. Esto ocurre más frecuentemente con la **túnica mucosa** y la **túnica serosa**. Frecuentemente, incluso se prescinde del sustantivo y en algunas áreas se estudia una maniobra llamada “inspección de las mucosas aparentes”. Con esta expresión se alude a la inspección, por ejemplo, de la túnica mucosa oral, nasal, anal, vulvar, de la conjuntiva ocular o del prepucio (se denominan “aparentes” porque son visibles o al menos accesibles para su inspección). En este texto, sin embargo, el término “membrana” se reserva para la denominación de la membrana timpánica del oído y de la membrana sinovial de las articulaciones (además, por supuesto, de la membrana plasmática de las células).

Otro tipo de órgano son los **órganos macizos**, que carecen de luz. Algunos de ellos poseen dos regiones llamadas corteza y médula²⁷, términos que aluden a la posición periférica (cortical) y central (medular) de la región, respectivamente. Los órganos del sistema nervioso central poseen un sector denominado sustancia gris y otro llamado sustancia blanca; en función de qué órgano se trate la relación espacial entre ambas sustancias varía. Los principales componentes funcionales del bazo forman en conjunto la pulpa esplénica, y se disponen en zonas intercaladas llamadas pulpa blanca y pulpa roja. En otros órganos los sectores se denominan partes o *pars*, como en la glándula hipófisis. En cada una de las regiones mencionadas se encuentran estructuras exclusivas de esa región. Por ejemplo, en la corteza de los riñones existen estructuras llamadas corpúsculos y en la médula renal, no.

Otro aspecto relacionado con la sectorización de los órganos macizos consiste en el desarrollo de sectores delimitados por tejido conectivo, más o menos notorio. Así, un órgano puede estar dividido en **lóbulos** (sectores anatómicos, macroscópicamente visibles, como los lóbulos pulmonares) y en **lobulillos** (**Fig. 9**). Estas divisiones, además de su definición estructural, pueden responder a un criterio funcional y, como consecuencia, tener relevancia en el desarrollo de lesiones. Por ejemplo, el pulmón derecho de los cerdos se divide en lóbulos craneal, medio, caudal y accesorio, delimitados por surcos notables. Además, todo el tejido al que llega aire por una misma vía aérea (bronquiolo) se denomina lobulillo pulmonar, y está delimitado por tejido conectivo. La obstrucción o la llegada de un agente patógeno por esa vía determina que la lesión

²⁷ En otros contextos, la palabra médula no alude a una región, sino que forma parte del nombre de un órgano: médula espinal, un órgano del sistema nervioso; médula ósea, un órgano de formación, por ejemplo, de células sanguíneas.

consecuente se circunscribe, al menos inicialmente, a ese sector. El tejido conectivo de los órganos puede delimitar total o parcialmente a un lobulillo, y la demarcación puede ser, además, más o menos notoria. Aun en el caso de un mismo órgano, los límites de los lobulillos son más patentes en unas especies que en otras. Sobre la base de esa división lobulillar, las estructuras que se encuentran dentro suyo se denominan **intra lobulillares**, mientras que las que se encuentran entre un lobulillo y otro son llamadas **interlobulillares** (Fig. 9).

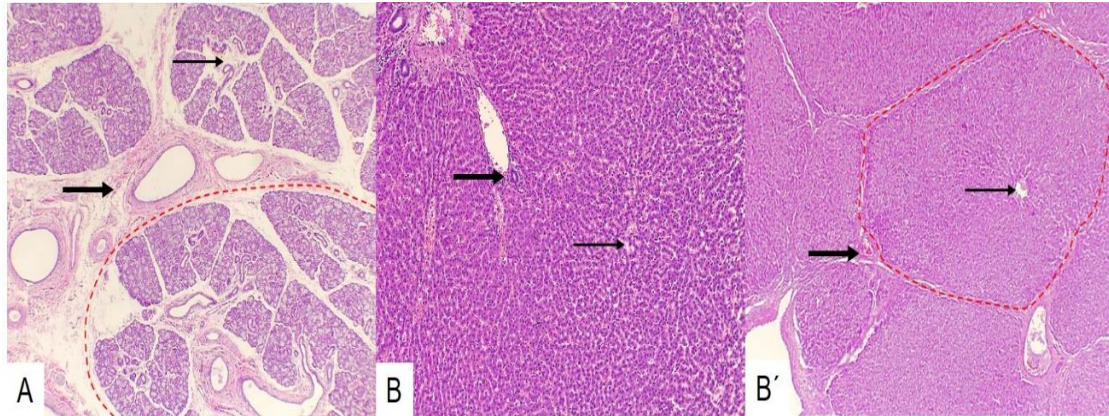


Figura 9. A. Glándula salival. B, B'. Hígado. Líneas discontinuas: límite aproximado de los lobulillos (en A y B'). Flechas delgadas: estructuras intra lobulillares; flechas gruesas: estructuras interlobulillares. En B' (hígado de cerdo) el tejido conectivo interlobulillar es más abundante que en B, y el límite, más evidente. 4X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Otros dos conceptos importantes para el estudio de la histología son el de **parénquima** y **estroma** de los órganos macizos. Se considera **parénquima** al tejido que lleva adelante la principal función de un órgano y suele constituir la mayor proporción del volumen del órgano. Por ejemplo, el parénquima de los riñones o el hígado está constituido por tejido epitelial, mientras que el parénquima del corazón está formado por tejido muscular y el del linfonodo, por tejido linfoide. El parénquima es, entonces, órgano específico: el parénquima del hígado diferencia a este órgano de una glándula salival. El **estroma** está formado por el tejido conectivo (sea cual fuera su variedad) y los vasos sanguíneos y linfáticos y nervios que por él discurren. Un caso particular es el del órgano denominado timo en que, además de los componentes de tejido conectivo como la cápsula, se considera también parte del estroma a poblaciones de células epiteliales que se disponen formando una red. Esas células son indispensables para la función del timo.

La distinción entre parénquima y estroma puede considerarse conveniente para abordar inicialmente el estudio de un órgano, pero no deben concebirse como categorías totalmente separadas y excluyentes. Como la función órgano específica depende principalmente de lo que se considera parénquima, este centró el interés y el énfasis de los estudios histológicos, fisiológicos, patológicos durante mucho tiempo. El estroma fue, en siglos anteriores y durante las primeras décadas del siglo XX, ignorado o relegado, considerado un conjunto de elementos de sostén mecánico y nutrición, el “fondo” de los preparados histológicos. Sin embargo, ninguna función es posible sin los componentes estromales o cuando ellos se encuentran alterados.

En el mantenimiento del volumen, la estructura y la función de los órganos es fundamental la relación entre las diferentes poblaciones celulares. Las células secretan sustancias que actúan en forma autocrina y paracrina y que junto con la MEC constituyen un **microambiente**. Este microambiente puede cambiar como respuesta a estímulos externos, a sustancias producidas por otros órganos (y que llegan por vía nerviosa o sanguínea) o a procesos patológicos locales. Entre los factores que regulan el mantenimiento del volumen orgánico se encuentran los **factores de crecimiento** que en general actúan por las vías autocrina y paracrina, aunque en ocasiones pueden ser mensajeros endocrinos. Los factores de crecimiento estimulan o inhiben la proliferación de distintas poblaciones celulares. También son importantes las **uniones celulares** (por ejemplo, las células epiteliales generalmente no proliferan cuando están unidas a otras células por todas sus caras). Como parte del balance necesario para el mantenimiento del volumen orgánico, una proporción de células muere por **apoptosis**. La tasa de muerte varía en distintas poblaciones.

La **homeostasis** es una propiedad de los seres vivos que consiste en la capacidad de mantener su medio interno constante. En ocasiones en este proceso se requieren mecanismos adaptativos mediante los que se modifica el tamaño de los órganos. Ellos son la atrofia, la hipertrofia y la hiperplasia. La **atrofia** es la reducción del tamaño de un órgano por disminución de la cantidad de células (atrofia cuantitativa) o de su tamaño (atrofia cualitativa). La atrofia suele ocurrir cuando se reduce la llegada de nutrientes a los tejidos, ya sea por su carencia en la dieta o por una irrigación inadecuada (por ejemplo, por la presencia de un tumor o un quiste que comprime a los vasos sanguíneos). También puede ser consecuencia de la disminución en el aporte hormonal (por ejemplo, tras la lactación, en la glándula mamaria, o tras la orquiectomía²⁸, en la próstata), de la falta de inervación (por lesión en un nervio), de la disminución en la actividad o del envejecimiento. Algunos órganos se atrofian siempre en cierto momento de la vida, como ocurre con el timo tras la pubertad; esta atrofia puede adelantarse si el animal padece enfermedades graves a corta edad²⁹.

El incremento del tamaño de un órgano puede ocurrir por **hipertrofia** o por **hiperplasia**³⁰. La hipertrofia ocurre por un aumento del tamaño celular y la hiperplasia por un incremento en la cantidad de células. En general la hiperplasia solo ocurre en los órganos que poseen poblaciones lábiles y estables; en cambio la hipertrofia puede ocurrir en todas las poblaciones celulares. Por ejemplo, el corazón, que posee como población celular principal a los miocardiocitos (población celular permanente), desarrolla hipertrofia como respuesta a un

²⁸ Castración quirúrgica del macho por extirpación de testículos.

²⁹ En otros procesos el órgano también tiene un tamaño menor al habitual pero no es el resultado de mecanismos adaptativos, sino que se debe a alteraciones del desarrollo normal. Ellos son la agenesia y la aplasia en las que el órgano no inicia su desarrollo y la hipoplasia en que no llega a alcanzarse el desarrollo completo.

³⁰ Existen otros mecanismos por los que aumenta el tamaño de un órgano, por ejemplo, por incremento de la MEC o de la acumulación de sustancias (por ejemplo, de triacilglicéridos en las células del tejido adiposo) que no son consideradas en este capítulo.

incremento en su actividad, como ocurre en los equinos de deporte. El útero, inducido por la hormona progesterona que lo prepara para la gestación, desarrolla hiperplasia e hipertrofia de sus glándulas y de la musculatura, que en este caso está formada por miocitos lisos (población celular estable). La hiperplasia de la epidermis (tejido epitelial de la piel) puede ocurrir como respuesta a una irritación mecánica crónica en los puntos de apoyo; el resultado es la formación de áreas engrosadas denominadas callos.

La respuesta adaptativa al medio ambiente también puede generar cambios en los patrones de diferenciación que llevan a que un tejido adulto sea reemplazado por otro del mismo origen embrionario; a este proceso se lo denomina **metaplasia**. La metaplasia ocurre en el tejido epitelial de los bronquios cuando existe una irritación crónica que estimula la diferenciación de un epitelio de mayor altura que la habitual. La metaplasia sucede normalmente durante la formación de algunos huesos, que se originan como un molde de tejido cartilaginoso que es reemplazado por tejido óseo.

Otros cambios en la diferenciación celular son patológicos. En la **displasia** las células tienen características atípicas y no alcanzan diferenciación terminal o su diferenciación es aberrante. Por ejemplo, ocurre displasia en la epidermis por efecto de la radiación ultravioleta presente en la luz solar. La displasia se revierte si cesa la causa que la produce. Pero si esta continúa puede originar una neoplasia. Las **neoplasias**³¹ son formaciones de tejidos que escapan a los mecanismos de control del organismo y crecen aun cuando desaparecieron las causas que lo originaron. Existen neoplasias benignas (en las que las células tienen características similares a las de la población celular de origen) y neoplasias malignas³² con células atípicas que invaden los tejidos vecinos.

Los órganos tienen una capacidad muy diversa de poder reparar las pérdidas de tejidos que en ellos ocurren. La **reparación** puede ocurrir por **cicatrización**, cuando los tejidos perdidos son reemplazados por tejido conectivo con abundantes fibras colágenas y por **regeneración**, cuando se forma nuevamente el tejido original. En general, cuando un órgano tiene poblaciones celulares permanentes solo puede ocurrir el proceso de cicatrización, en cambio en los órganos que tienen poblaciones lábiles o estables pueden ocurrir ambos procesos. Que ocurra regeneración depende de algunas circunstancias como el mantenimiento de la MEC. Los mamíferos poseen una capacidad de regeneración limitada si se los compara con otros vertebrados como las salamandras (anfibios) que pueden regenerar un miembro completo, o las lagartijas (reptiles) que regeneran su cola. En la etapa posnatal en esas clases de animales pueden volver a expresarse algunos genes que en los mamíferos solo lo hacen en la etapa embrionaria.

³¹ Es frecuente que el término tumor se utilice como sinónimo de neoplasia. Sin embargo, la denominación es confusa porque tumor significa hinchazón y podría referir a cualquier masa anormal que se encontrara en el organismo.

³² Las neoplasias malignas en conjunto con alteraciones asociadas constituyen la enfermedad denominada cáncer.

Referencias

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., y Walter, P. (2016). *Biología Molecular de la Célula*. 6^{ta} ed. Barcelona: Omega.
- Brüel, A., Christensen, E.I., Trantum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser F. (2015) *Geneser-Histología*. 4^{ta} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Cavalier-Smith, T. (2017) Origin of animal multicellularity: precursors, causes, consequences-the choanoflagellate/sponge transition, neurogenesis and the Cambrian explosion, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 372(1713), 20150476. DOI: 10.1098/rstb.2015.0476.
- Coffey, J. C., y O'leary, D. P. (2017) Defining the mesentery as an organ and what this means for understanding its roles in digestive disorders, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), pp. 703–705. DOI: 10.1080/17474124.2017.1329010.
- Cohen, D. J y Nelson, W. (2018) Secret handshakes: cell-cell interactions and cellular mimics, *Current Opinion in Cell Biology*, 50, pp. 14–19. DOI: 10.1016/j.ceb.2018.01.001.
- Cooper, G. M. (2019). *The Cell: a Molecular Approach*. 8^{va} ed. Nueva York: Oxford University Press.
- Curtis, H., Barnes, N. S., Schnek, A. y Massarini, A. (2008). *Biología*. 7^{ma} ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- De Juan, M. y Aguirre C. (1981) La histología como disciplina: I-Delimitación conceptual, *Morfología normal y patológica*. Sección A, 7 pp.258-271.
- De Mendoza, A., Sebé Pedro, A. y Ruíz Trillo, I. (2013) El origen de la multicelularidad, *Investigación y Ciencia*, pp. 32-39. Barcelona: Prensa Científica.
- Díaz-Flores, L., Gutiérrez, R., García, M. P., Gayoso, S., Gutiérrez, E., Díaz-Flores, L. Jr, y Carrasco, J. L. (2020) Telocytes in the normal and pathological peripheral nervous system, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4320. DOI: 10.3390/ijms21124320.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2013) *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. Nueva Jersey: John Wiley & Sons.
- Fawcett, D.W. (1995) *Tratado de Histología*. 12^{ma} Ed. Boston: Interamericana Mc Graw Hill.
- Grant Maxie, M. (2016). *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 6^{ta} ed. St. Louis: Elsevier.
- Green, K., Jaiganesh, A y Broussard, J. (2019) Desmosomes: Essential contributors to an integrated intercellular junction network, *F1000Research*, 8(F1000 Faculty Rev), 2150. DOI: 0.12688/f1000research.20942.1.
- Ham, A.W. (1967) *Tratado de Histología*. 5^{ta} ed. México D.F.: Interamericana Mc Graw Hill.
- Ham, A.W. y Cormack, D.H. (1983) *Tratado de Histología*. 8^{va} ed. Madrid: Interamericana Mc GrawHill.

- Hammarlund, E. U., Amend, S. R., y Pienta, K. J. (2020) The issues with tissues: the wide range of cell fate separation enables the evolution of multicellularity and cancer, *Medical Oncology*, 37(7): 62. DOI: 10.1007/s12032-020-01387-5.
- Hohenester, E. y Yurchenco, P. (2013) Laminins in basement membrane assembly, *Cell Adhesion and Migration*, 7, pp. 56–63. DOI: 10.4161/cam.21831.
- Janas, P., Kucybała, I., Radoń-Pokracka, M., y Huras, H. (2018) Telocytes in the female reproductive system: An overview of up-to-date knowledge, *Advances in Clinical and Experimental Medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 27(4), pp. 559–565. DOI: 10.17219/acem/68845.
- Kumar, V., Abbas, A. y Aster J. (2015). *Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional*, Amsterdam: Elsevier.
- Margulis, L. y Sagan, D. (2013). *Microcosmos*. Barcelona: Tusquets Editores.
- Maynard Smith, J. y Szathmáry, E. (2001). *Ocho Hitos de la Evolución*. Barcelona: Tusquets Editores.
- Newman S. A. (2016) 'Biogeneric' developmental processes: drivers of major transitions in animal evolution, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 371(1701), 20150443. DOI: 10.1098/rstb.2015.0443.
- Newman, S. A. (2019) Inherency of form and function in animal development and evolution. *Frontiers in Physiology*, 10, 702. DOI: 10.3389/fphys.2019.00702.
- Popescu, L. M. y Fausone-Pellegrini, M. S. (2010). Telocytes - a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to TELOCYTES. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14(4), pp.729–740. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01059.x.
- Sadava, D., Heller, C., Orians, G., Purves, B. y Hills, D. (2009). *Vida. La ciencia de la Biología*. 8^{va} ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Vannucchi M. G. (2020). The telocytes: ten years after their introduction in the scientific literature. an update on their morphology, distribution, and potential roles in the gut. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 44DOI: 10.3390/ijms21124478.
- Wagensberg, J. (1985). *Ideas sobre la complejidad del mundo*. Barcelona: Tusquets Editores.
- Welte, M. y Gould, A. P. (2017) Lipid droplet functions beyond energy storage, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1862(10PtB), pp. 1260–1272. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.07.006.

Referencias de figuras

Figura 1, 6 y 7. Autora: Dra. Mónica E. Diessler (MED).

Figura 2. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología; A: Dra. M. Alicia Flamini (MAF). 2G: Méd. Vet. Gimena Gomez Castro, FCV-UNLP.

Figuras 1, 3, 4, 5 y 8 (microscopía electrónica). Pakurar, A. y Bigbee, J. Digital Histology. Licencia CC BY-NC-SA 4.0. URL: (1A) t.ly/IRcT; (3A): t.ly/xMpr; (3D): t.ly/8cAi; (4A'): t.ly/zKle; (5A): t.ly/uiiN; (5A' HE): t.ly/oj4u; (5B): t.ly/LnXt; (8Der.): t.ly/bny2.

Figura 3. B, C, E: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Figura 4. A-E. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. A-B: MAF. B': Mike Kayser. Licencia CC-BY-4.0. URL: t.ly/tMWZ. F. Laboratorio de Patología Especial Veterinaria, FCV-UNLP.

Figura 5. D: Amano, O., Mizobe, K., Bando, Y., Sakiyama, K. (2012) Anatomy and Histology of Rodent and Human Major Salivary Glands, *Acta Histochemica et Cytochemica*, 45 (5), pp. 241–250. DOI: 10.1267/ahc.12013. Licencia CC-BY-NC-4.0. B', C, D'. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. C-D': MAF.

Figura 8. Izquierda. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Figura 9. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.