

## DISCURSO DE APERTURA

DEL CURSO ACADÉMICO 1971-72

POR

ANTONIO LLOMBART BOSCH

*Magnífico y Excelentísimo Señor,  
Excelentísimos e Ilustrísimos Señores,  
Señores Profesores,  
Amigos Estudiantes,  
Señoras y Señores:*

*Cuando hace breves meses nuestro Magnífico Rector, tras tomarme honroso juramento me daba posesión de esta nueva situación Académica como Catedrático de la Universidad de Murcia, se iniciaba en mi vida una nueva etapa en la que como Vds. comprenderán perfectamente, hay mucho de responsabilidad y servicio.*

*Las circunstancias han hecho además, por una mezcla de caprichoso azar y deseada voluntad de nuestras autoridades académicas, que sea éste, el primer Catedrático de su nueva Facultad de Medicina, quien tome la palabra y le corresponda el inmerecido honor de pronunciar la lección inaugural del Curso Académico que hoy comienza.*

*No puedo ocultarles en estos momentos la mezcla de emoción y júbilo que embarga mi espíritu y entorpece mi palabra. Es a todas luces inusitado, que uno de los más jóvenes miembros de esta Universidad, sea figura protagonista en un acto, que por su relieve y solemnidad, está unido, en la persona del Catedrático más antiguo del claustro facultativo, al cual y por riguroso turno corresponda el deber de pronunciar tal lección.*

*Deber, al mismo tiempo, que es honroso y feliz por cuanto brinda pública posibilidad de expresar aquellas situaciones espirituales que marcan el rumbo de nuestra conciencia universitaria, y que son al fin de cuentas, la base del propio ideal humano.*

*Por ello, quiero sean mis palabras no sólo de salutación agradecida a quienes aquí, y en otros lugares de nuestra patria universidad son y han sido mis maestros, sino también, unirlos a lo que creemos es resumen y esencia de nuestra función; me refero al sentido de responsable servicio en provecho y fruto de esta hermosa región murciana.*

*Destacaba el Profesor Octavio Carpena, al encontrarse en situación análoga a la mía, cuando pronunciaba el discurso de solemne apertura del curso académico 1969-70, "la feliz realidad de la puesta en marcha, de la ansiada Facultad de Medicina", y al mismo tiempo, como precursor portavoz de la misma, agradecía a todos los que de un modo decisivo habían contribuido a su logro.*

*Hoy, como miembro de su claustro y portavoz del unánime pensamiento de cuantos lo formamos, permítanme haga un explícito y sincero agradecimiento a quienes han permitido que esta Facultad inicie con rumbo seguro su tercer año de docencia.*

*Es por ello, honrosa situación la mía, el deber en muy primer lugar felicitar al Magnífico Rector de la Universidad, Excmo. Sr. Prof. D. Manuel Batlle, por su incansable labor en pro de la nueva Facultad. Quienes progresivamente vamos conociendo su arrollador entusiasmo y firme voluntad de servicio a la Universidad, que es servicio a la Patria, confiamos seguros como en sus manos, esta empresa logrará las metas deseadas.*

*Agradecimiento, que se extiende al Claustro de esta venerable Universidad por cuanto todos sus miembros, han apoyado moral y materialmente a su Rector en los azarosos inicios de la obra.*

*Estamos seguros, y la experiencia nos lo ha demostrado, como la conjunción de las ciencias modernas de la naturaleza ha cristalizado en las primeras enseñanzas médicas murcianas, donde nuestros colegas y amigos de la Facultad de Ciencias, han desempeñado y continúan haciéndolo, una muy meritoria labor docente.*

*Pero, aún contando con todo este arrollador impulso que es la vida universitaria, la Facultad de Medicina no sería una tangible realidad si no hubiera existido tras ella, toda la fuerza y vigor que caracteriza a esta ciudad, señora en el sureste, de esta España en renovada modelación.*

*Tanto la primera autoridad provincial, como todas y cada una de las Corporaciones locales, han sabido hacer suya la empresa, transformándola en brillante realización.*

*Creemos en este momento oportuno agradecer, muy particularmente el cobijo prestado con un evidente esfuerzo económico, por parte de la Excma. Diputación Provincial en sus locales, hoy recientemente ampliadados, del Hospital Provincial. Súmese a ello, la graciosa cesión de terrenos en el magnífico complejo residencial de Espinardo, donde en un breve plazo de tiempo se alzarán los nuevos y definitivos locales de la Facultad.*

*Es el apoyo material, insaciable por la absoluta necesidad de impartir una Ciencia con los más modernos medios de nuestro país y poder establecer los cimientos de una generación que conozca y viva la Investigación Médica a un honroso nivel, quien puede hacernos parecer a los que hoy protagonizamos la Facultad, mercaderes precarios de un dinero siempre parco e incluso insuficiente. Pero estamos seguros, que en este nuestro común y juvenil ímpetu, seremos secundados por todos cuantos como hasta hoy, han abierto sus puertas a nuestras constantes y agobiadoras demandas. Gracias por ello, una vez más.*

*Sería injusto si en esta glosa de vivos agradecimientos no plasmara la tangible realidad, de una Medicina murciana que nos cobija a través de todos y cada uno de sus miembros. Es sentido estímulo espiritual saber, que todos cuantos luchan contra la enfermedad, ven en su nueva Facultad de Medicina local, el mismo "alma mater" que modeló su espíritu universitario en otros rincones de la geografía nacional.*

*También pecaría de parcial y falto de lealtad a unos propios principios universitarios y humanos, si a mi ya larga lista de reconocimientos no uniera una especial mención de nuestro Decano Comisario Profesor Francisco Gomar. Su recia personalidad no menguada por los años, sólo puede ser apreciada por quienes hemos tenido la suerte de compartir esa rara situación de ser primero discípulo, y luego amigo y compañero. No vean en este momento el más leve asomo de adulado aprovechamiento hacia quien ha intervenido decisivamente en los períodos cruciales de mi vida universitaria. Sería menoscabar, no mi espíritu de independencia que él bien conoce, sino la real dimensión de su persona.*

*Es cierto que la vida, transcurriendo en el acelerado quehacer diario, borra los rasgos sobresalientes de a quienes el trato los une casi familiarmente. Pero ello sirve al mismo tiempo para resaltar la perspectiva humana, la energía vital y el impulso creador de un hombre, que mantiene una constante renovación en su labor incansable.*

*Creo, que la Universidad de Murcia y especialmente su Facultad de Medicina, ha encontrado la hábil y enérgica persona que necesitaba, para entrar sin peligro en una órbita segura y aún no lograda por otras recién nacidas Facultades de Medicina del país.*

*Es por lo demás obligado y al mismo tiempo muy gustoso deber, el hacerme portavoz de las modificaciones habidas en este curso académico, ayer concluido, dentro del conjunto de nuestra Universidad. En esta agrídulce situación, tan saludable como el jugo vital que nace en los fértiles limoneros de estas tierras, pues muestra la renovada vida de la Universidad, permitanme les exponga la incorporación y baja en el Claustro de los siguientes Catedráticos y Profesores Agregados:*

**Altas de Catedráticos:**

*D. ANTONIO GARCIA BERRIO. Nombrado Catedrático de “Lengua Española”, de la Facultad de Filosofía y Letras, en virtud de concurso de acceso entre Profesores Agregados. (O. M. de 11-XI-70).*

*D. MARIANO LOPEZ ALARCON. Nombrado Catedrático de Derecho Canónico, de la Facultad de Derecho, en virtud de concurso de traslado. (O. M. de 12-XII-70), procedente de Santiago de Compostela.*

*D. ANTONIO LLOMBART BOSCH. Nombrado Catedrático de Histología, Embriología General y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina, en virtud de oposición. (O. M. de 13-I-71).*

*D. EUSEBIO GARCIA MANRIQUE. Nombrado Catedrático de Geografía, de la Facultad de Filosofía y Letras, en virtud de concurso de acceso entre Profesores Agregados. (O. M. de 20-III-71).*

*D. JUAN JIMENEZ COLLADO. Nombrado Catedrático de Anatomía Descriptiva y Topográfica y Técnica Anatómica de la Facultad de Medicina, en virtud de oposición. (O. M. de 7-VII-71).*

*D. PEDRO SANCHEZ GARCIA. Nombrado Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina en virtud de concurso de acceso entre Profesores Agregados. (O. M. de 10-VII-71).*

**Bajas de Catedráticos:**

*D. ALBERTO BERCOVITZ RODRIGUEZ-CANO. Catedrático de Derecho Mercantil, de la Facultad de Derecho, nombrado Catedrático de*

*la misma disciplina en la Universidad de Salamanca en virtud de concurso de traslado. (O. M. de 9-XII-70).*

*D. PEDRO HERRANZ MARTINEZ. Catedrático de Derecho Canónico. Traslado en comisión de servicio a la Jefatura de Estudios del Colegio Universitario de Derecho "Domingo de Soto", de Segovia. (O. M. de 4-XI-70).*

**Altas de Profesores Agregados:**

*D. JUAN TORRES FONTES. Nombrado Profesor Agregado de Historia Medieval de España, de la Facultad de Filosofía y Letras, en virtud de oposición. (O. M. de 9-I-71).*

*D.<sup>a</sup> FRANCISCA MOYA DEL BAÑO. Nombrada Profesor Agregado de Lingüística y Literatura latinas, en virtud de oposición. (O. M. de 5-II-71).*

*D. JOAQUIN LOMBA FUENTES. Nombrado Profesor Agregado de Historia de los Sistemas Filosóficos, de la Facultad de Filosofía y Letras, en virtud de oposición. (O. M. de 19-II-71).*

*Termino, presentando en nombre de la Universidad, nuestro cordial saludo de bienvenida a todos ellos, extensivo a los nuevos doctores que hoy han de recibir la investidura, así como a los estudiantes que acuden por primera vez a nuestras Facultades. Esperamos que su justa ilusión por aprender, no se vea defraudada por nuestra parte.*

# El concepto de forma normal y patológica en el contexto de la medicina actual y su proyección futura

“Como toda dificultad y trabajo del docto y buen médico consista, no en acumular grande número de remedios, sino en conocer y saber las causas de la enfermedad, porque entendidas y conocidas una vez aquellas, fácilmente ordenará y aplicará el remedio conveniente y necesario para tal enfermedad...”

Juan Tomás Porcell, 1565. Zaragoza

## I. EL HOMBRE NATURALEZA

### (El sentido de forma en Medicina)

Creemos preciso invocar una compleja gama de procesos, que como caminos afluentes nos llevan a comprender lo que es la esencia de la naturaleza humana. Ella, centro de materia forme y energía, coordinada polar entre realidad física y ser inmaterial, dotada de espíritu y de razón, pero también sujeta al concepto bíblico de lo temporal, ofrece un sentido a la vez sublime y trágico de la naturaleza.

Si, como Paris defiende, en el concepto Hombre-Naturaleza, existen tres dimensiones de perspectiva, en que la Filosofía abarca una misión noética, de conocimiento, no es menos importante para nosotros esclarecer el sentido e incluso alcance, como análisis ontológico, de nuestro ser físico-biológico. Para ello será preciso establecer íntimas conexiones con el medio ambiental que cumplimenta las actividades, tercer proceso técnico-activo, que exigen nuestras propias necesidades vitales.

Se ha defendido por pensadores como Zubiri y Ortega, que en el actual sentido de la Ciencia, la Naturaleza implica al hombre, a través de una sutil observación macro y microfísica, dentro del lógico sistema de coordenadas que expresan nuestra propia limitación, pero al mismo tiempo impulsados por una inmanente energía vital.

Apoyados en esta concepción podemos, a partir de este momento, establecer una separación de “hechos naturales” diferenciando la materia en un sentido elemental carente de energía viva, de la organizada vitalidad presente en todo conjunto biológico.

La Biología, fuente esencial de los conocimientos morfológicos (que es expresión modelada de nuestra realidad física) tanto puramente materiales como energéticos por la vitalidad que de ella emana, podría ser considerada como “una física de grandes complejos” (Teilhard de Chardin). En ella “la forma o estructura” por ser viva no sería “inducida” ni “constituida” como ocurre en la sustancia física inerte, sino “producida” en un constante intercambio de su propio medio.

Pudiera parecer exagerada esta aparente posición mecanicista, expresión de un “homo aesthaticus” si no supiéramos intuir el impulso que la energía produce sobre la materia viva, permitiendo la elaboración progresiva de formas estructurales cada vez más complejas. Ello tampoco implica una situación determinista, singular prefijada, de “homo mathematicus”, sino una orientación dinámica, cambiante y sólo en parte sujeta a las leyes físicas que rigen nuestro universo, aun estando íntimamente entrelazadas y con estrecha dependencia mutua.

Kolmann, biólogo soviético de nuestros días, expresa con claridad este pensamiento cuando señala “cualquier proceso material está condicionado por otros procesos materiales y él viene a determinar nuevos, formando conexiones, dependencias recíprocas, interacciones que organizan una red de trama infinita”.

Nos hallamos por tanto en una situación dinámica de la materia viva, posición constantemente cambiante en su fisiologismo pero al mismo tiempo básicamente estable en la forma, (estructuras).

Bertalanffy, ha comprendido como “la oposición entre estructura y función, entre Morfología y Fisiología, descansa en una pura concepción estática del organismo” y por ello reconoce que la dinámica viva de la forma encuentra absoluta repulsa en el reposo o estaticismo. Es así como señala “lo que la morfología reconoce como *Forma* o *Estructura*, significa en realidad una sección temporal de un flujo constante espacio-tiempo”.

Es por tanto una ordenada conjunción de lo dinámico con estático, aquello que va a establecer un momentáneo trasiego de la forma como textura viva del hombre en la naturaleza.

Quizás llegando a una posición extrema, y con el pensamiento filosófico que caracteriza a nuestro Ortega, pudiéramos hacer nuestras sus palabras: "El hombre no tiene naturaleza, tiene historia". En efecto, el constante cambio de su potencial vivo hace que la capacidad biológica adquirida a través de una creciente organización, forme un flujo de situaciones perceptibles en todo momento por nuestros sentidos, pero acumuladas simultáneamente en una configuración morfológica que precisamente por ser viva, logra su presente cuando ya es pasado.

A través de lo que pudiéramos llamar "pensamiento occidental" la concepción y origen del hombre como forma natural ha oscilado, a lo largo de los siglos, desde un puro estaticismo invariante por esencia, a una evolución cambiante de la realidad universal. Estas situaciones ideológicas extremas, en cuyo análisis no vamos a entrar, no han venido más que a justificar edificios ideológicos, morales o incluso políticos de sus propios autores (Platón, Heráclito, Hegel, Marx, Darwin, Russel Whitehead, Teilhard de Chardin, Monod, etc.) y no comprometen el sentido perceptible de forma biológica en el hombre, como hecho natural y aun menos aplicado concretamente al tema que hoy les pretendemos exponer. El de la Morfología en el momento presente de la situación médica.

Van a permitirme para ello que descendiendo en la consideración del problema, les insista que bajo el término "morfología" comprendemos todo cuanto en el terreno de lo normal (fisiológico) y alterado (patológico) es detectable, bien a través de la observación directa o gracias al empleo de más finas técnicas de investigación (como por caso es el microscopio) de lo que constituye la naturaleza del hombre, ser vivo.

Ello nos obliga a una separación, intrínseca disección del problema, en dos apartados esenciales cada uno de ellos base de discutible concepción en la medicina de nuestros días:

a) *La unidad elemental de materia viva* como expresión de lo que constituye tamaño y organización en morfología.

b) Su directa aplicación al hombre enfermo, comprendido en lo que pudiéramos considerar, *como perspectivas de la lesión en el cuadro de la patología actual*.

Iniciemos esta exposición adelantando que no pretende ir más allá de la particular posición espiritual de un morfopatólogo enfrentado ante la problemática racional de su propia disciplina en los momentos presentes.

## II. HACIA LA UNIDAD ELEMENTAL DE MATERIA VIVA

### (El concepto de tamaño y organización en morfología)

Hemos someramente dibujado la situación que el pensamiento filosófico acepta en el hombre como forma y naturaleza biológica. Es nuestro propósito actual efectuar un intento unificador de dos conceptos básicos para la morfología, nos referimos a la correlación existente entre los sistemas:

1.º—El de *Forma* o *Estructura elemental* como unidad delimitada en el espacio y mensurable por distintos artificios técnicos.

2.º—La asociación de esta *Forma* en una colectividad biológica para organizar sistemas vivos (células, tejidos, órganos).

El estudio de ambas situaciones nos es preciso para lograr una visión unitaria del hombre, ser vivo y de su reflejo patológico.

Aunque nuestra metodología es fundamentalmente estequiológica (biología celular, histología, anatomía microscópica) no debemos olvidar que la base primordial, si no esencial, de la patología se encuentra en lo macroscópico. Como veremos en el próximo capítulo, el concepto de lesión, fundamento de la Patología y por ello de la sintomatología clínica no es exclusivamente microscópico, de ahí que necesariamente deberemos analizar algunas de las bases del saber anatómico.

Pero también en estos momentos debemos ser conscientes de lo peligroso del intento por cuanto en el fondo, el trasiego de lo macroscópico (Anatomía) hacia formas de organización más simple (Histología), con la ayuda de los poderosos medios técnicos que hoy disponemos (microscopía óptica y electrónica), conducen nuestras fuentes de conocimiento a áreas próximas a los límites constitutivos de la materia viva. Aquí se impone una nueva cuestión, cuya respuesta hoy por hoy nos parece difícil encontrar: ¿Cuál es la unidad de materia viva? Y en el supuesto de que ella exista como realidad física, ¿estamos capacitados para definirla morfológicamente? En el fondo, esta cuestión no hace sino marcar los límites de separación (o continuidad) entre la Morfología (en su más amplio aspecto) humana y la Biología (hasta su más fino detalle), molecular.

Intentaremos un somero y desde luego nada pretencioso y original análisis de la misma.

Hemos de tener también presente que toda la morfología se encuentra unida estrechamente a la forma (como naturaleza física), forma sin embargo que en última instancia es sustancia normal o alterada, de nuestros procesos vitales. Al mismo tiempo es esta forma (estructural) la que sirve para caracterizar la imagen actual de la naturaleza y ella en Biología (y por ello también en Medicina) conlleva una serie de hechos conceptuales como son la idea de colectividad que implica una categoría superior organizadora bajo una relación entre los distintos sistemas o estamentos vivos.

Son por tanto *Forma, Colectividad, Relación y Organización*, apartados artificialmente disecables para llegar a una visión unitaria del ser vivo.

Su armónica correlación nos va a permitir una aproximación estequiológica del hombre. Pero no podemos olvidar que éste, individualidad material lograda como heroica conquista de la biología, se encuentra "expósito" como dijera Unamuno frente a una naturaleza en cierto modo extraña y hostil. Entraña ello la idea de "Geworfenheit", de ser arrojado a un medio finito y lábil por su propia complejidad y con ello inclinado al mal, en cuanto ello puede representar dislocación en cualquiera de sus niveles de organización biológica. Es decir, el hombre aparece sumiso a la posible disarmonía en sus procesos vitales de organización, surgiendo con ello la *Enfermedad*. Esta y su base morfológica, la *Lesión*, serán motivo de análisis en el capítulo siguiente.

Es preciso admitir al mismo tiempo, que nuestra actual situación pluralista en cuanto a las Ciencias Estequiológicas y a la Morfología en general, aparece basada en una visión más clara de los problemas que representan el conocimiento de lo que puede considerarse como unidades elementales que forman los seres vivos.

A ellas hemos llegado con el no válido abrigo de un pensamiento biológico cuyas raíces profundizan hasta la propia entraña del pensamiento humano a través de los siglos.

Si su verdadero punto de arranque lo podemos situar con el nacimiento de la Teoría Fibrilar en el siglo XVII no podemos olvidar las bases previas que sirvieron para sustentarlo y que al mismo tiempo contribuyeron a su posterior desarrollo. Estas darían lugar siglos más tarde (XIX) a la Teoría Celular y en ellas también nos basamos, cuando hoy se analizan aquellas unidades moleculares, combinadas complejamente (proteínas, enzimas, ácidos nucleicos), que en el momento presente son considerables como punto de partida en la organización viva y también, en su disregulación patológica.

Analicemos los aspectos más fundamentales del pensamiento en la progresiva adquisición del saber morfológico a través de los siglos:

*La Teoría Humoral*, aún careciendo de un fundamento formal (morfológicamente definible) constituye la raíz de la idea biológica aplicada al hombre, desde los siglos V antes de Cristo hasta prácticamente el siglo XVI

Con un principio racionalista unido a una base naturalista los *Presocráticos* (siglo V a. de. J. C.), buscan una explicación lógica de las cosas, encontrando en los "Elementos" (*Tales, Anaximenes*) las "verdaderas cosas" Es así como Empedocles formula la doctrina de los cuatro elementos: fuego, aire, agua y tierra. Y como a través de un incesante trasiego se logra su mezcla dando lugar a la realidad de lo que pudiéramos llamar. Forma.

Es en los Hipocráticos, donde la concepción anterior alcanza una dimensión humana basada en una experiencia clínica. Ello da lugar a la teoría humoral, sustituyéndose los elementos de Empedocles por los llamados cuatro humores cardinales: sangre, pituita, bilis amarilla y bilis negra. Su organización armónica va a dar como resultado el cuerpo humano.

Pero a esta teoría debemos añadir el pensamiento Aristotélico de forma o estructura. En su filosofía se admite una escala de perfección de los seres de modo que, los superiores incluyen virtualmente aquellas características presentes en los seres inferiores. Así el hombre posee además de inteligencia y voluntad las cualidades propias del mundo vegetal (alma vegetativa) y de los animales (capacidad locomotora, apetito, fantasía, memoria). Es curioso que este pensamiento filosófico ha sido recogido posteriormente, en su aplicación biológica por Teilhard de Chardin quien señala "como lo superior se encuentra preexistente aunque en estado minimizado, embrionario en lo inferior. En las piezas más elementales del universo, gránulos o partículas, se dan ya germinalmente las determinaciones superiores, un interior rudimentario...".

Ello analizado a través de la visión actual de la Biología Molecular ofrece un sugestivo interés. Recordemos la semejanza estructural en las formaciones elementales de la célula (véase más adelante al analizar las organelas celulares) o incluso en los elementos que dirigen la organización metabólica como es el Código Genético.

De todos modos lo más importante en el presente análisis del pensamiento Aristotélico es el concepto de Morión (Parte), éste que groseramente podríamos equiparar a *Forma* o *Estructura*, constituye la primera piedra en la morfolología pudiéndose expresar en imágenes similares y disimilares. Aclaremos que Parte, en esta visión filosófica y de modo muy

general configura toda porción de un organismo animal que aparece dotado de un cierto carácter de unidad ante los ojos del observador. Serían partes similares aquellas cuya unidad se refiere al contenido, a la materia específica de la misma. Así, concretamente referido a la masa muscular, vemos que músculo es tanto el biceps como el glúteo.

Son estas "partes similares" las que vienen a expresar un pensamiento morfológico del macrocosmos humano semejante al que siglos más tarde el francés Bichat, propondría bajo el término de *Tejido* conjugando así la todavía no conocida colectividad (células) en una conglomeración orgánica.

Sin embargo, hasta alcanzar esta situación, que si bien es incompleta ofrece ya un positivo avance en el pensamiento morfológico, el camino a recorrer por el pensamiento biológico, a través de los siglos, ha sido no sólo largo sino también extremadamente costoso.

Lain Entralgo ha indicado cómo las ciencias modernas de la naturaleza han pasado históricamente por tres etapas principales: comenzaron por ser pura "*colección y descripción*" de seres y hechos naturales; hizose "*concepción visual*" de lo recogido y descrito y ha terminado por ser una "*concepción racional*", intelección mediante posiciones racionales de la realidad sobre la cual versa.

Hasta qué punto es acertada esta posición nos lo ofrece el análisis comparativo de las primeras posiciones adoptadas a partir de la introducción del microscopio en la morfología, punto clave en el desarrollo de nuestra materia.

Pero es importante hacer breve parada antes de analizar esta repercusión y revisar la llamada *Teoría Fibrilar*, por cuanto ella, gestada en la mente de Fernel (siglo XVI) y del español Valverde, fue posteriormente adaptada al mundo de lo microscópico y tuvo amplia resonancia hasta la postulación de la teoría celular a principios del pasado siglo. Es más, como veremos a continuación, hoy vuelve nuevamente a adquirir una cierta resonancia con la introducción de la microscopía electrónica.

Analicemos aspectos de esta teoría fibrilar algo más detalladamente (xx):

(xx) Hacemos uso de un valioso estudio informativo bibliográfico elaborado por M. L. Terrada, perteneciente a la Escuela de historiadores médicos valencianos bajo la dirección del Prof. J. M. López Piñero, para aclarar algunas posiciones de la indicada Teoría Fibrilar.

Hacen ellas referencias a las "Theses" presentadas por tres discípulos de Mayans, que optan en 1742 por la Cátedra de Anatomía de la Universidad Valenciana. Son las de José Manuel Ballester de

Moya, Mariano Seguer y Andrés Piquer. En ellas se expresan las ideas esenciales de la teoría que nos ocupa.

Ballester de Moya la resume: "La fibra no es otra cosa que un filamento, tenuísimo, alargado blanco, tenso, flexible, inserta en las partes de todo tipo del cuerpo"... Divídelas, este anatómico, siguiendo los criterios en boga, bajo texturas fibrilares simples, gruesas, musculares, carnosas, motrices, etc... y dependiendo de su orientación en rectas y curvas.

Mariano Seguer en su "Anatomía medicinae aeserta" admite "fibra primigenia" o fibrilla como base de sostén anatómico y a partir de ella considera otras dimensiones como "la fibra" y "la membrana". Cabe señalar que este autor hace uso del microscopio introduciendo referencias a otras estructuras como son la sangre y los glóbulos rojos.

Parece ser sin embargo a juicio de Terrada que es Piquer quien en su "Theses médico-anatómicæ" resuelve con mayor solvencia el problema fibrilar anatómico. Admite una "fibra simple o fibrilla" como elemento anatómico primario: "La fibra es una parte simplísima, tenue, delgada como un filamento y destinada a la constitución de todas las demás partes"... Dependiendo de su dirección y configuración (ideas iatromecánicas) admite en las mismas un determinado fisiologismo. Serían elementos secundarios los nervios, que a su vez estarían estructurados por fibras aun más sencillas y equiparables a las fibras macroscópicas constituyentes de las que son tanto las membranas como los vasos...

Estas ideas de un grupo de médicos valencianos de la Ilustración recopilan en líneas generales el pensamiento estequiológico relacionado con la fibra.

Su formulación fue caracterizada por la pobreza de datos objetivos y con ello por un predominio de lo especulativo. Estos datos, progresivamente acumulados en los siglos XVII y XVIII fueron de orden esencialmente anatómico obtenidos con técnicas macroscópicas (disección fina, inyección de sustancias coloreadas y solidificables, maceración, cocción, corrosión, etc.), métodos que también serían utilizados más tarde por el anatómico Bichat para postular su conocido concepto de *Tejido*.

Quizás el punto más culminante de la visión fibrilar de las estructuras finas en biología se logra con Von Haller (1757) cuando en su "*Elementa Fisiologiae*" aplicando las ideas filosóficas de Linne y Buffon y basando sus conocimientos en la estructura del hoy llamado por nosotros, tejido conjuntivo, indica "la fibra es para la fisiología lo que línea para la geometría" y añade... "la fibra, la más pequeña o más simple, tal y como la

razón más que los sentidos la permite concebir, está compuesta de moléculas terrestres coherentes unidas linealmente las unas a las otras por el glutén”.

Dentro de este mundo esencialmente especulativo y filosófico radical mecanicista cartesiano, en que la vida no es sino una hipotética y pura geometría en movimiento, nace como ya hemos señalado el microscopio (siglo XVII) abriendo la primera etapa del pensamiento histológico de Forma.

Es paradójico que la introducción de la observación microscópica, en un momento en que derrumbada la teoría humoral florece en Europa el pensamiento fibrilar del armazón orgánico, va unida a la génesis terminológica de una de las expresiones más acertadas del mundo vivo. Nos referimos al término de “célula” (*cellulae*). Término pues no concepto por cuanto una visión racional de este nuevo elemento no será dado hasta que en el siglo XIX, Schleiden y Schwann postulen su clásica teoría celular y Virchow la aplique directamente al terreno del hombre enfermo creando una patología celular.

Fue Robert Hooke (1665) quien la usó en primer lugar para señalar la existencia de finos poros microscópicamente visibles en la sencilla organización del corcho. Ella ganó aceptación siendo empleada por Grew así como por Ruysch, aunque no siempre para identificar elementos equiparables (Ruysch la emplea como equivalente de tejido o célula adiposa).

Simultáneamente al conocimiento de elementos textualmente libres se inicia la anatomía microscópica descriptiva clásica con la colección y descripción de datos y hechos naturales Malpighi (1628-94), Bellini (1643-1704), Leewenhoek (1632-1723), Swammerdam (1637-1680)... Cabe así señalar no sólo hallazgos, hoy considerados como citológicos (presencia de corpúsculos hemáticos en la sangre libre, descripción grosera de los espermatozoides) sino también histológicos (estructura del tejido muscular estriado, morfología microscópica del bazo y riñón, etc.).

Creemos merece especial mención nuestro compatriota Crisóstomo Martínez cuyas magistrales descripciones sobre la estructura del tejido óseo, no han sido valoradas en su justo mérito hasta fechas muy recientes por la Escuela de Historiadores médicos valencianos. (J. M. López Piñero) (xxx).

(xxx) Nos extendemos históricamente en esta figura por su señera importancia en la morfología española del siglo XVII. La presente nota es resumen de la obra que sobre el mismo ha efectuado el Prof. J. M. López Piñero (1964).

Nacido en el decenio de 1630-1640 fue Crisóstomo Martínez, grabador y microscopista valenciano de una notable actividad par-

ticularmente interesado en el saber anatómico. Efectuó un atlas anatómico iniciado en 1685 con la ayuda económica de Carlos II y bajo el patrocinio de la Universidad de Valencia. Gracias a estas ayudas pudo desplazarse a París (1687) y ponerse en contacto con otros célebres de la época. Parece ser que murió hacia 1689 sin haber regresado a España dejando incompleta su obra. Fueron editadas algunas de sus láminas anatómicas que gozaron de amplia difusión tanto en Francia como en Alemania y de las cuales se efectuaron varias ediciones (1689, 1692, 1740, 1780). Pero la mayor parte de sus estudios han sido conservados en el Archivo Histórico Municipal de Valencia incluyendo un total de 19 láminas y una serie de textos manuscritos con explicaciones de sus estudios.



La temática fundamental de este ilustrador fue el tejido óseo, el cual lo abordó con todos los métodos entonces a su alcance y como es lógico el microscopio.

Gracias a ello, dejando a un lado sus numerosas acotaciones macroscópicas (estructuras óseas, inserciones ligamentosas, configuración del periostio y formas de irrigación del hueso) son para nuestro tema importantes las descripciones histológicas del hueso esponjoso así como la intuición de las “fibras óseas” futuros conductos de Havers de la Histología moderna.

Creemos que es éste punto adecuado para que, estableciendo un paréntesis en la evolución natural de la estequiología médica, analicemos aquellos aspectos que son positivos y hoy perfectamente aceptables de la vieja y casi olvidada teoría fibrilar.

No es que pretendamos resucitar dicha teoría como base de la unidad estructural del cuerpo humano, sino que obligadamente hemos de reconocer que ella tiene una realidad natural cuando sobrepasando el terreno puro de la microscopía óptica, entramos en el período iniciado en los años de la postguerra mundial (1945) con la microscopía electrónica.

Insistimos que ello no significa que volvamos a concebir nuestra organización morfológica humana a su nivel más simple de *Forma* o *Estructura* en los límites marcados por Von Haller, sino que aquella desterrada teoría ha adquirido para la morfología una verdadera “concepción racional”, signo evidente de madurez en nuestro pensamiento histológico.

De Robertis, reuniendo el saber con base esencialmente ultraestructural y en su célebre “Biología celular” (1970) clasifica los constituyente moleculares morfológicamente perceptibles, lo que actualmente pudiéramos considerar como “unidades elementales de estructura” en su organización geométrica viva bajo la forma de:

—Unidimensionales: fibras alineadas en un solo eje.

- Bidimensionales: Organizaciones membranosas.
- Tridimensionales: Partículas cristalinas o amorfas, libres o conglomeradas.

Es difícil desligar el sistema fibrilar orgánico para ser analizado aisladamente del conjunto total que forma su mundo biológico en el cual se origina y diferencia. No por ello es imposible hacerlo y sirve como muestra clara de cuanto significa hoy la trama fibrilar en los llamados tejidos de sostén, de los cuales el conjuntivo común es su más genuino representante. Ello nos permitirá comprender mejor lo que resta en la actualidad como elemento válido de la teoría fibrilar en su dimensión geométrica.

Señalemos previamente que estas dimensiones postuladas por De Robertis se engarzan perfectamente con la organización celular orgánica (teoría celular). Aunque sea una proyección previa en el acontecer de nuestro pensamiento, podemos avanzar que la concepción de la *membrana* celular responde a criterio unitario ampliamente difundido en el mundo biológico (unidad de membrana postulado por Robertson), y organizada bajo *formas bidimensionales* por un complejo entramado de lípidos polares y proteínas.

Pero creemos oportuno volver a aquellos sistemas fibrilares extracelulares representantes de las organizaciones unidimensionales así como de aquellos complejos que actuando como sostén o cemento de unión (el glutén de Von Haller) constituyen *formaciones tridimensionales* esencialmente amorfas. Nos referimos concretamente a la llamada sustancia fundamental del tejido conjuntivo.

Resumiendo y antes de analizar los dos modelos señalados (*fibras colágenas y sustancia fundamental*) recordemos que el tejido conjuntivo es un verdadero sistema de relleno, sostén y sustitución (reparación cicatricial) del organismo, formado por células (fibroblastos, fibrocitos, células cebadas, histiocitos, macrófagos, células grasas, etc...) y fibras (colágenas, reticulares y elásticas) incluidas todas ellas dentro de una sustancia fundamental rica en mucopolisacáridos y proteínas. Añadamos que particulares derivados conectivos van a ser los tejidos esqueléticos (articular, cartilaginoso, óseo).

La *fibra de colágena* conocida ampliamente en microscopía óptica por su densidad, birrefringencia, grosor (hasta 100 micras) y cualidades biológicas (transformación en gelatina por cocción, disolución por ácidos y álcalis, etc...) posee una base de organización molecular formada por una ordenada repetición proteica de tres aminoácidos esenciales "glicocola, prolina e hidroxiprolina". Ellos aunque sintetizados intracelularmente (en los fibroblastos) van a abandonar el albergue citoplásmico bajo la forma

de fibras de tropocolágeno ( $2.800 \text{ \AA} \times 15 \text{ \AA}$  y un peso molecular de unas 350.000 unidades) para organizarse extracelularmente según una estricta regularidad de modo que dibujan pequeñas *microfibrillas de colágena* con un período característico de  $750 \text{ \AA}$ . (fig. n.º 1).

Esta periodicidad (organización dimensional puramente geométrica) es exclusiva de la colágena, diferenciándose fácilmente de otras organizaciones fibrilares como son las fibras elásticas (por su disposición homogénea) o incluso la fibrina (derivado del fibrinógeno plasmático y formado durante la coagulación sanguínea) que posee también un carácter periódico de  $230 \text{ \AA}$  (Marcovici; Rovillier, Simon y Vesalli; Rodman).

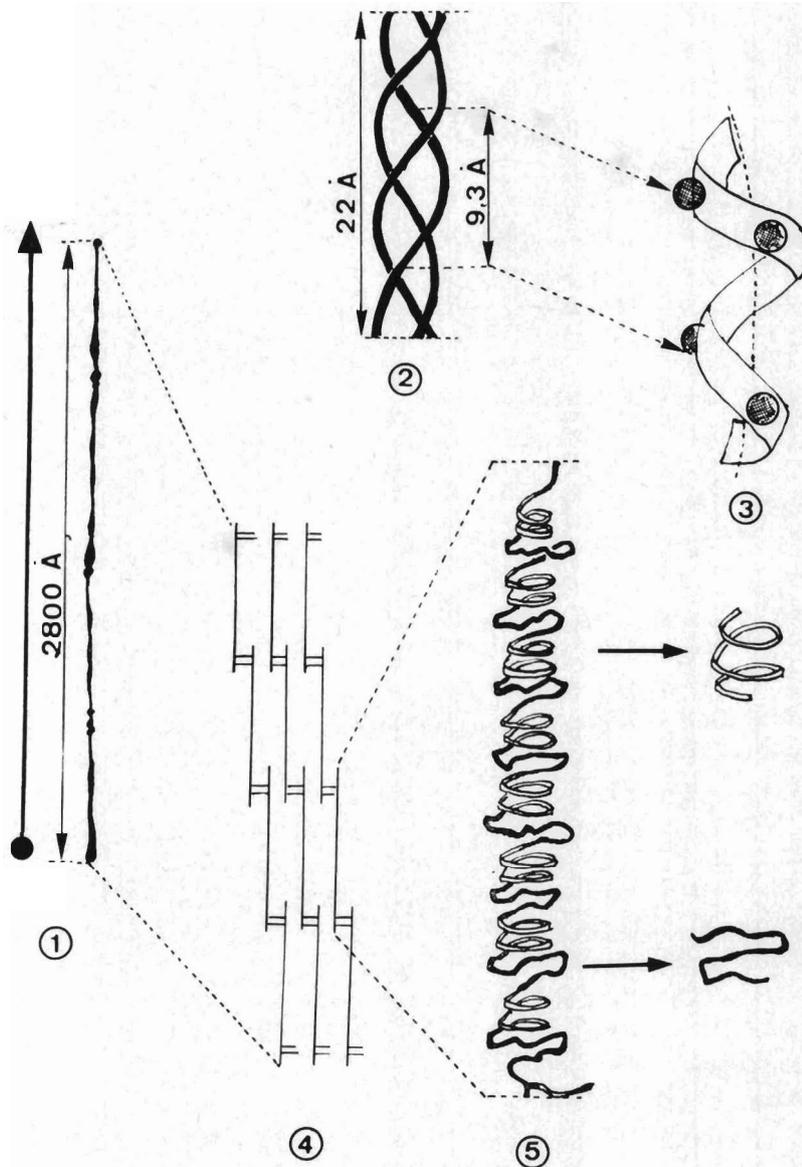
En contra de lo que se podría suponer estas organizaciones fibrilares proteicas con dimensión morfológica apreciable a niveles ultraestructurales existen también dentro de la propia célula, bajo la forma de diferenciaciones específicas para cubrir una determinada función. Señalamos las *neurofibrillas* incluídas en el interior de los somas neuronales, equivalente

óptico de los microfilamentos y microtúbulos (de  $100$  a  $400 \text{ \AA}$ ) vistos con microscopía electrónica (Grey, De Robertis). Análogas consideraciones podríamos hacer con las *fibras de miosina, tropomiosina y actina*, que una vez organizadas dibujan la conocida fibra muscular estriada (Huxley).

Los *mucopolisacáridos* que configuran la llamada sustancia fundamental conforman aquellas unidades tridimensionales que con disposición amorfa rellenan o complementan, células y fibras del conjuntivo.

Como las demás diferenciaciones morfológicas no son estructuras estanco o estáticas, sino que se encuentran sometidas a un continuado intercambio e influencias varias (hormonal, iónico). Su relación con el metabolismo acuoso (departamento intersticial del agua) se expresa por su elevada capacidad de retener dicho elemento.

Pero aunque morfológicamente hablando y a través aún de técnicas histológicas e histoquímicas refinadas los tipos de MPS (mucopolisacáridos) queden encuadrados en dos áreas esenciales (ácidos y neutros) hoy sabemos, gracias a la conjunción de la morfología con la bioquímica, mucho más no sólo en cuanto a composición química básica sino también en su reparto dentro del propio tejido conjuntivo. El cuadro adjunto (Cuadro 1.º) es una sencilla exposición de los tipos y propiedades más corrientes de dichos MPS.



**FIGURA 1.**—Estructura esquemática básica de la fibra de colágeno: 1.º Molécula de tropocolágeno. 2.º Fragmento de su estructura terciaria compuesta por una hélice provista de tres cadenas polipeptídicas, cada una de las cuales tienen un peso molecular del orden de 120.000. 3.º Fragmento de su estructura primaria y secundarias=X-GLI-PRO-HIDRO XIPRO-GLI-X. 4.º Hipótesis sobre su estructuración: cada una de las tres cadenas polipeptídicas estaría formada por la asociación de cuatro protofibrillas elementales. 5.º Cada una de las señaladas protofibrillas posee dos áreas distintas: porciones con espiral secundaria regular (oligopeptidos hidrofobos) que aparecen como interbandas poco coloreadas en la microscopía electrónica y zonas de disposición más anárquica que fijan bien el ósmico y aparecen como filamentos oscuros. (Según Durand y Favard).



### CUADRO I

#### PROPIEDADES DE ALGUNOS MUCOPOLISACARIDOS DEL TEJIDO CONJUNTIVO HUMANO

<i>Mucopolisacáridos</i>	<i>Componentes</i>	<i>Localización anatómica</i>
Acido hialurónico	1-ácido glucorónico 2-acetamido, 2-deoxiglucosa	Humor vítreo, conjuntivo común, cordón umbilical, líquidos sinoviales, plasma, válvulas cardíacas.
Condroitina	1-ácido glucorónico 2-acetamido, 2-deoxigalactosa	Tejido amorfo corneal, tejido cartilaginoso.
Condroitín-4-Sulfato.	1-ácido glucorónico 2-acetamido 2 - deoxi - 4-0-sulfogalactosa.	Córnea, cartílago, hueso, paredes arteriales (aorta).
Condroitín-6-Sulfato (condroitín sulfato C).	1-ácido glucorónico 2-acetamido 2 - deoxi - 6-0-sulfogalactosa.	Aorta, cartílago, hueso, <b>válvulas cardíacas</b> , cordón umbilical.
Condroitín Sulfato B. (dermatán sulfato)	1-ácido idurónico 2 - acetamido deoxi-4-0-sulfogalactosa.	Dermis, esclerótica-válvulas cardíacas, conjuntivo común.
Querato Sulfato (queratén sulfato)	1-galactosa 2-acetamido. 2-deoxi-6-0-sulfogalactosa.	Núcleos pulposos, córnea, Cartílago, aorta.
Heparitín Sulfato	1-ácido glucorónico 2-deoxi-2-sulfaminoglucosa - grupos sulfato.	Células cebadas, hígado, sangre, músculo.

Su reflejo en la patología lo analizaremos al revisar los llamados errores congénitos en el metabolismo de una gran importancia para la patología infantil.

Como vemos el solo ejemplo de un "tejido" (asociación funcionante de células, fibras y sustancia intersticial) nos da una idea aproximativa pero totalmente racionalista de lo que hoy podemos admitir como válido de la olvidada *teoría fibrilar*.

Si bien ella no es base completa de la configuración anatómica tal y como se pensaba a través del mecanicismo cartesiano del siglo XVIII sí es

constituyente importante siempre y cuando admitamos como eslabón intermedio la *Teoría celular*.

Vamos a analizar por ello lo que hoy representa la *célula* dentro del organismo vivo y su proyección en el terreno del hombre enfermo (patología celular). Sin lugar a dudas esta teoría, es el pilar morfológico más sólido de la medicina hasta nuestros días.

¿Qué aporta de original la teoría celular frente a previos postulados filosóficos en la biología del siglo XIX?

La *Teoría Celular* conduce la idea de *forma* a un nivel que siendo mucho más sutil en su concepción abre al mismo tiempo las vías del entendimiento introduciéndolo en un complejo microcosmos (limitado exclusivamente por la resolución microscópica: aproximadamente de unos 500 diámetros en el pasado siglo) en la cual se refleja más ordenada y racionalmente la naturaleza humana

Pero creemos preciso antes de entrar en consideraciones sobre esta teoría establecer una aclaración previa. Su validez no está condicionada al concepto de unidad elemental de masa viva o mínima organización de la materia viva. Son por tanto falsos, postulados como el de Claude Bernard, “la célula es la primera representante de la vida” o el pensamiento de Spencer para quien “la célula es la unidad de materia viva”. Estas radicales posiciones han traído cierto grado de descrédito a la célula ya que el conocimiento de estructuras más sutiles en ella misma, han conducido necesariamente a establecer nuevos postulados en cuanto a la organización base de nuestro organismo.

Es preciso por todo ello antes de analizar los “límites de la teoría celular” conocer los orígenes y circunstancias de su nacimiento.

Está fuera de cualquier duda que la célula ha sido la consecuencia natural más directa de la aplicación del microscopio en morfología. En realidad los primeros microscopios de calidad nacen a principios del siglo XIX (Fraunhofer, Amici) con los cuales ya se permite observaciones muy correctas de las estructuras biológicas. Ello va unido a una mejora en la técnica de preparación de estos materiales para su observación llevado a cabo fundamentalmente por Purkinje quien introduce el microtomo (aparato especialmente diseñado para secciones tisulares finas cuyo grosor varía entre 4 y 8 micras) así como de ciertos métodos de fijación (proceso mediante el cual se preservan las estructuras impidiendo que se establezcan en ellas fenómenos de degradación y putrefacción). La era de las coloraciones vendría posteriormente (Ehrlich 1880). Una vez más los postulados biológicos han estado sometidos a los avances técnicos. Esto continúa hoy repitiéndose y como veremos los hallazgos de la microscopía electrónica también han estado sujetos a dichas limitaciones.

Si se estudian con cuidado los primeros pasos de esta nueva teoría, puede apreciarse cómo ella pretende establecer un nuevo orden de organización biológica, modelo que sirve, ampliado universalmente, tanto para el mundo vegetal en el cual da sus primeros pasos, como para el mundo animal. Tiene por tanto junto al carácter de “*modelo organizador*” una circunstancia importante, su “*universalidad*”:

“*Todos los organismos vivos se encuentran formados por células*”.

Pero su nacimiento no es exclusivista, es decir, no pretende sustituir todo lo que hasta entonces se había atribuido a la fibra y tampoco busca imponerse como doctrina naturalista con implicaciones de orden biogénético puro.

Mathias J. Schleiden (1804-1884), botánico, en su *Beitrag zur Phylogenesis* (1838) resume los aspectos por él aportados en dos principios esenciales:

a) La célula, formada por núcleo, citoblastema y membrana es el organismo elemental y primordial de las plantas.

b) Las células se forman a partir de un blastema primitivo gracias a la mediación del núcleo o citoblasto.

Estos postulados los aplica T. Schwann para el mundo animal. Fue ello lo que concedió universalidad a la teoría celular: “Una íntima conexión entre los dos reinos de la naturaleza orgánica, la igualdad de las leyes que rigen las génesis de las partes elementales de los animales y de las plantas”...

Conclusión definitiva por tanto de las experiencias de ambos morfólogos es que “*la célula es el elemento constitutivo de todo cuerpo vivo, sea vegetal o animal*”.

En realidad ni Schleiden y Schwann ni tampoco otros morfólogos de la época supieron aclarar el origen y formación de esta nueva unidad estructural. Sigue vivo en ellos el pensamiento cristizador de Reil en la formación de fibras orgánicas o bien la hipotética sustancia pastosa (Breistoff) que a modo de materia orgánica fundamental y por oscuros mecanismos, también de cristalización, iniciaría la formación de células (Prochaska). Ella sería sustituida por términos más científicos como blastema o protoplasma (Purkinje) pero solamente sería el célebre patólogo berlinés Virchow, quien diera la clave completando la teoría celular “*Omnis cellula e cellula*”. Las células no se originan a partir de un protoplasma primitivo o esencial sino que toda célula procede necesariamente de otra y a su vez por escisión o participación de ella (mitosis, Flemming) se producen nuevas células hijas.

La importancia de esta ley biológica no fue sin embargo esencial para la obra de Rudolf Virchow quien como tendremos ocasión de tratar fue el indiscutible creador de la Patología moderna a través de su *Patología Celular* (Cellular Pathologie).

No vamos a entrar en consideraciones sobre la repercusión histológica que trajo esta nueva doctrina en las ciencias estequiológicas. Por un lado se inicia una activa recolección de datos que van a permitir el conocimiento, siempre a nivel óptico, de la célula y sus distintos componentes (tipos de células, forma, tamaño, así como estructuras internas: mitocondrias, aparato de Golgi, ergastoplasma, núcleo, cromosomas, etc...) mientras que al mismo tiempo se organizan y asocian estas células para formar otras unidades de organización más compleja. Formas que ocupan el hueco existente entre ellas y lo macroscópico (órgano, sistema). Esto daría lugar a un nuevo concepto, el *tejido*, cuya gestación azarosa a través de las ideas de Bichat cristaliza en 1842 cuando Henle lo define como "*asociación funcionante de células*".

Ahora bien en la concepción de *tejido*, dos mundos distintos van a enfrentarse, aquel de la clásica influencia anatómica naturalista con un desprecio nada oculto al microscopio (Bichat dijera del mismo ... "esa especie de agente, del cual no me parece que jamás hayan sacado gran cosa la fisiología y la anatomía; porque cuando se mira en la oscuridad, cada cual ve a su manera"... ) y otro, el microscópico, más racional, pero en aquel momento más osado por cuanto apoyase, como ya hemos señalado, en la asociación celular funcional para cubrir una determinada actividad. Insistimos en el *concepto de asociación* por cuanto veremos cómo la individualidad de las estructuras biológicas es clave del normal funcionamiento (fisiología) de estos mismos tejidos.

Hemos querido plantear este nuevo concepto de tejido, como forma de organización biológica perfectamente determinada para poder establecer, antes de completar su análisis más profundo, un juicio crítico de la *célula como estamento biológico*. Volvamos pues, abriendo un amplio paréntesis en los tejidos, a los avances logrados con introducción de la microscopía electrónica y planteemos el *mundo de la célula*, más que el problema de la célula como ha sido llamado por algunos, a la luz de la biología moderna. En realidad la clave de esta concepción nace de dos preguntas esenciales:

- a) ¿Sigue siendo la célula el elemento funcional, estructural básico, en la organización biológica?
- b) ¿Hay entidades vivas más rudimentarias capaces de una organización semejante o equiparable a la presentada por ella?

Con ello resumimos aquellas ideas hoy en día más preponderantes,

proponiendo una biología que por ser molecular y genéticamente ordenadora deja de lado a la célula como armazón demasiado grosero y vasto ante un nuevo mundo, en que las unidades se establecen a nivel del Armstrong ( $1 \text{ \AA} = 0.001 \text{ M}$ ).

Antes de seguir adelante en el análisis de la moderna visión de la teoría celular, permítasenos establecer como punto de partida una definición que aclare lo que hoy entendemos por *célula*. Ella es una "*unidad definida en la organización de la materia viva*". *Unidad* porque formada por núcleo y citoplasma, alberga en su interior una serie de diferenciaciones más sutiles (organelas citoplásmicas y nucleares) estando a su vez todas ellas individualizadas por una membrana de separación y aislamiento.

Representa una *organización definida* por cuanto su diferenciación estructural aun dentro de las grandes variaciones que impone una diversa función, mantiene siempre una regularidad comprobable, y no sujeta a factores de casualidad o azar.

Finalmente es una *materia viva* por cuanto ella es capaz de vivir y reproducirse independientemente de cualquier organismo más complejo con el simple aporte de un material energético desprovisto por sí mismo de capacidad vital, individualizado en su perimundo (glúcidos, proteínas, bases purínicas y pirimidínicas, agua, iones, etc.).

Por todo esto, es a nuestro juicio indispensable que la célula como edificio biológico conserve su hegemonía en la organización sistemática de los tejidos y por ende del cuerpo vivo. Para ello hemos, morfológicamente hablando, de ceder una serie de privilegios que a ella se habían atribuido (primera representante del organismo vivo, unidad elemental, etc.), hoy necesariamente desechables. Pero también y con el fin de marcar las naturales fronteras entre ella y otros seres vivos más rudimentarios debemos exigir una serie de actividades funcionales que sólo son capaces de cumplimentar estamentos con organización celular.

Consecuencia más directa de ello es que el morfológico pierde aquel patrimonio (casi hereditario) que tradicionalmente han ido transmitiendo unas escuelas a otras de microscopistas y dejando de consideraciones puramente estáticas (morfolología óptica en tejidos fijados o bajo sus distintas variantes de fluorescencia-polarización, contraste de fases, etc., aun a niveles tan sutiles como es la microscopía electrónica) ha de abrazarse en íntima fusión de trabajo con la biología, bioquímica y genética a niveles de una creciente complejidad, para lograr la verdad en una célula no estática sino viva, en una *Biología Celular*. Es aquí donde ella deja de ser problema y se transforma en un complejo mundo de actividades funcionales adaptadas a las distintas necesidades orgánicas. Todo este acúmulo de situaciones van a diferenciar la "célula" como entidad biológica, finalis-

tamente útil y mecanicistamente organizada, de otros elementos vivos que aun cumpliendo postulados celulares, no complementan el conjunto que debe exigirse a un organismo para recibir tal nombre.

En este sentido vemos cómo la célula biológicamente competente, se aleja de otros seres como pueden ser las bacterias (células bacterianas) u otras formaciones aún más elementales (rikettsias, mycoplasmas) e incluso virus, las cuales si bien están dotadas de una organización en cierto modo equiparable a la célula (ADN, ARN, proteínas, etc...) no por ello son capaces de desarrollar una actividad verdaderamente celular.

Indiquemos cuáles son a nuestro juicio los atributos morfológicos y biológicos que diferencian una célula del resto de estructuras orgánicas ya señaladas (cuadro núm. II). (figura n.º 2).

Vamos a revisar alguno de los puntos más esenciales de estas cualidades tanto morfológicas como funcionales que justifican el edificio celular.

Ya hemos avanzado que la célula deja de ser unidad elemental de la materia viva, puesto que contiene formas de organización más simple dotadas de un cierto grado de vitalidad, aunque no de celularidad. Pero no por ello ha dejado de ser el elemento funcional básico de la organización biológica.

## CUADRO II

### CUALIDADES ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES QUE CARACTERIZAN E INDIVIDUALIZAN A UNA CELULA VIVA

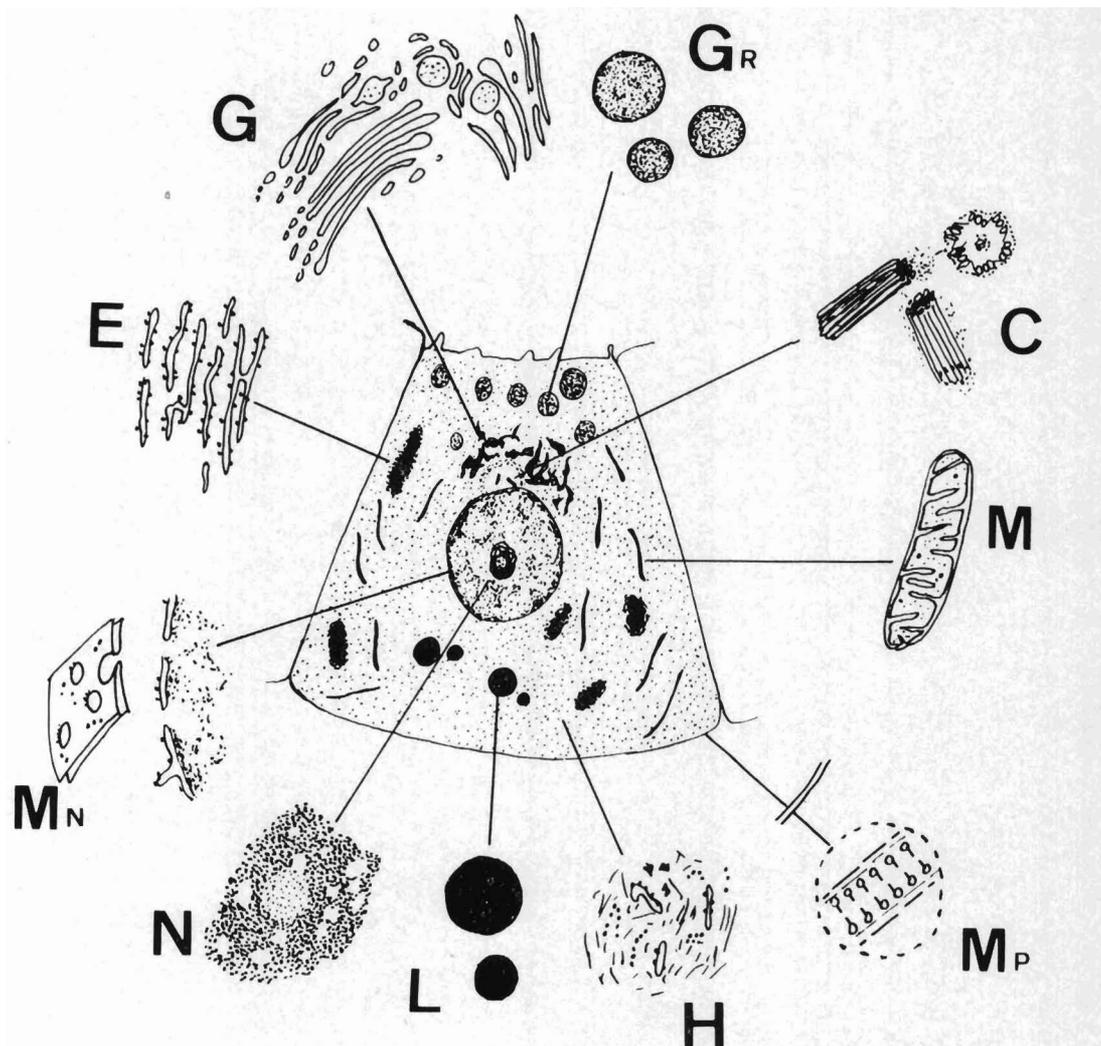
#### ASPECTOS MORFOLOGICOS

##### I. ORGANIZACION :

- Núcleo.
- Citoplasma.

##### II. TAMAÑO :

- Seres unicelulares.
- Seres pluricelulares.
- Células bacterianas.
- Mycoplasmas.



**FIGURA 2.**—Esquema de una célula con sus organelas vistas al microscopio de luz y con resolución electrónica de cada uno de sus distintos componentes. **N:** Núcleo con nucleolo. **L:** inclusión de grasas neutras. **H:** el llamado hialo-plasma (contiene parte de la porción micro-somal). **M:** Membrana plasmática celular con disposición de lípidos polares con proteínas. **M:** ultraestructura elemental de una mitocondria. **C.** Centriolo (diplosoma) en sección longitudinal y transversal con sus 9 triples tubulos. **Gr:** Gránulo de secreción externa. **G:** Aparato Golgi compuesto por vesículas, sáculos y cisternas. **E:** Retículo endoplasmia rugoso o ergatoplasma con sus correspondientes ribosomas. **Mn:** Membrana nuclear acompañada de poros.



## ASPECTOS FUNCIONALES

### I. COMUNES E IMPRESCINDIBLES :

- Reproducción.
- Absorción y asimilación.
- Catabolismo.

### II. PARTICULARES Y VARIABLES :

- Respiración.
- Secreción y excreción.
- Irritabilidad.
- Contractibilidad.
- Conductibilidad.

### III. ESPECIFICOS Y NECESARIOS :

- Capacidad de asociación (inhibición de contacto).
- Capacidad de intercambio informativo (histocompatibilidad).
- Almacenamiento (memoria).

Las señaladas entidades biológicas infracelulares no logran morfológica ni funcionalmente una organización equiparable a la célula en su conjunto ni tampoco desarrollan funciones biológicas positivamente programadas que fundamentaran la sustitución de la teoría celular por otra nueva que pudiéramos considerar biomolecular.

Aunque el camino de la biología y genética molecular se abre progresivamente y se esboza como básico complemento de la biología clásica, ésta todavía no ha hallado un modelo vivo de organización capaz totalmente de sustituir a la célula.

Cabe por ello preguntarse, ante los ya amplios conocimientos disponibles de esta nueva biología, si la falta de dicho modelo no será sino una afirmación más de su inexistencia.

Pero evitemos sentar postulados definitivos que puedan ser sometidos a severo juicio en un próximo futuro y dejemos planteada como incógnita, la base de esta organización que entraña un verdadero "soplo de la vida"

para volver a la célula tomándola como nuevo punto de partida en el estudio de las dimensiones biológicas unidas a su organización y diferenciación.

## I. ASPECTOS MORFOLOGICOS-ESTRUCTURALES DE LA CELULA VIVA:

### *La organización núcleo-citoplásmica:*

Que la célula es un organismo extremadamente complicado lo sabemos perfectamente desde la introducción de la moderna citología en estas últimas décadas.

Parece en principio preciso admitir una doble cualidad, núcleo con su carga de ácidos nucleicos y citoplasma como almacén de actividades metabólicas, para poder morfológicamente aceptar la existencia de una célula.

Ello sin embargo tiene sus lógicas excepciones. Organismos tan evolucionados como el hombre, conocen células sin este doble atributo (núcleo y citoplasma). Está en la mente de todos por su sencillez, como el hematíe abandonando la médula ósea y pasando a desarrollar una actividad funcional (intercambio de oxígeno y anhídrido carbónico mediante la hemoglobina) durante casi 120 días en el torrente circulatorio periférico, está sin embargo desprovisto de núcleo. En un sentido estricto no es ya una célula, sino un corpúsculo. Biológicamente considerado, es sin embargo un centro de activísimos intercambios metabólicos gracias al alto índice enzimático acumulado en su citoplasma.

El que su vida concluya a plazo fijo una vez abandonada la médula ósea tampoco ofrece dificultades que pongan en entredicho su carácter celular. Hoy sabemos que la vida de la célula en los organismos superiores no está necesariamente unida a la del total corporal. La renovación de las poblaciones celulares en el cuerpo humano es un signo constante cuya única excepción lo constituye el tejido nervioso (sería un tejido post-mitótico en el clásico sentido de Bizzozero).

Tenemos por tanto en el hematíe un modelo celular carente de núcleo pero funcionalmente de una vital necesidad. Estas células sin embargo han perdido uno de los atributos más genuinamente vivos como en su capacidad reproductiva. Genéticamente hablando el hematíe (como en realidad también sus antecesores más directos el eritroblasto ortocromático y el reticulocito) es una célula muerta.

Pero esto tampoco debe llamar demasiado nuestra atención. Pensemos que las neuronas, las células más nobles de nuestro sistema intelectual por su muy elevada especialización, aun sin desprenderse morfoló-

gicamente hablando de su núcleo son también células genéticamente muertas ya que en condiciones fisiológicas, son incapaces de reproducirse.

¿Por qué entonces negar el carácter de célula al hematíe, y no poner en tela de juicio la nobleza celular de una neurona?

El hematíe, como célula muy especializada, y con una necesidad de movimientos elevada (pasivos por arrastre mecánico gracias al plasma hemático) precisa eliminar su núcleo del cual en un sentido fisiológico, nada espera ya; por ello se suicida en aras de una noble función como representa la respiración celular y el aporte de oxígeno a los más recónditos lugares del cuerpo.

Esta necesidad finalista de la adaptación celular al conjunto orgánico se ve también en otro elemento que siendo celular en su origen termina su ciclo biológico convertido en un pequeño corpúsculo. Nos referimos a las plaquetas o trombocitos (Hayen, Dekuyzen).

El diminuto volumen de una plaqueta, unas tres micras aproximadamente, así como su carencia de núcleo (o inclusiones de ácidos nucleicos con actividad genética, es decir ADN) hace de ella compañero conceptual del hematíe.

También desprovistos de movimientos propios, los trombocitos arrastrados por el torrente circulatorio son portadores de esenciales factores bioquímicos (factores de la coagulación I, II y III) e intervienen fisiológicamente en la elaboración de trombina y fibrina, como base de la coagulación hemática. Recordemos que hablando de la teoría fibrilar ya hacíamos referencia a la fibrina como derivado extracelular con organización morfológica válida (periodicidad de  $230 \text{ \AA}$ ).

Como sabemos la conjunción de célula y fibra se establece no sólo con el trombocito o plaqueta, sino también con el fibroblasto y la colagena (múltiples variantes fibrocitarias como la célula reticular, el condroblasto o el osteoblasto van a ser fuentes de fibras reticulares y colágenas).

Las plaquetas son por tanto derivados celulares (proceden de los megacarioblastos de la médula ósea) particulares pero perfectamente encuadrables en el mundo vivo.

Estas dos formas de células nos sitúan ante uno de los problemas más específicos de la esencia biológica. Toda célula debe por tanto poseer (o haber tenido) una base estructural comportando material informativo genético (ADN, ácido desoxiribonucleico) y otro energético (ARN, ácido ribonucleico). La asociación del primero al núcleo y del segundo al citoplasma (y nucleolo) son circunstancias tan generalmente conocidas que no merecen ser consideradas con mayor detalle por el momento. Ahora bien el que determinados organismos, muy rudimentarios, posean ambos

tipos de material (ADN, ARN), ¿justifica por ello sólo que puedan ser considerados como células?

Es esta pregunta la que nos abre la puerta a una nueva cuestión en la organización morfológico estructural que señalábamos como importante para el concepto de célula. Nos referimos a la *idea de tamaño*. No porque ello sea un límite impuesto por la teoría celular sino que por cuanto representa una nueva frontera en la biología viva.

Ya hemos indicado indirectamente que la célula más pequeña del organismo humano por su carácter de nucleada es la plaqueta (3 micras). No entramos en una evaluación de datos banales, pero con carácter informativo señalemos algunos otros diámetros celulares: un hematíe mide 7,5 micras, mientras que son consideradas en el hombre como células nucleadas más diminutas los llamados gránulos del cerebelo (Cajal) con sus 5 micras de tamaño. Paradójicamente son también las neuronas corticales (motoneuronas del área cortical de Betz) así como de las astas anteriores de la médula (motoneuronas raquídeas) las células más voluminosas del cuerpo (unas 80-120 M.).

Entre estos límites y sin que ello tenga la menor significación biológica y responda tan sólo a leyes de espacio y aprovechamiento de superficies (ley de Lord Kelvin) se mueven los tamaños celulares en el hombre. Volúmenes que además son equiparables dentro de semejantes especies biológicas (la diferencia de tamaño entre el hígado de un cerdo y el de un ratón, no radica fundamentalmente en el diámetro del hepatocito que en ambos casos es aproximadamente de unas 20-30 micras, sino en el número de los mismos).

Pero tratemos de encontrar contestación a la pregunta que nos hacíamos hace un momento, uniendo el concepto de célula a la presencia de ácidos nucleicos (ADN y ARN) y su negación cuando la organización viva carece primariamente de uno de ellos. Para su análisis hemos de efectuar un amplio salto en el mundo animal y vegetal para enfrentarnos con los dos modelos, que podemos considerar como más simples en biología. Nos referimos por un lado a los *Mycoplasmas* como exponente límite de una posible celularidad y a los *Virus*, elementos vivos pero no celulares.

Biológicamente hablando podríamos admitir a los *Mycoplasmas* como representantes de las células vivas más pequeñas (Morowitz y Tourtellouse) por cuanto ellos contienen rudimentario ADN y ARN. Experiencias de estos autores así como posteriores trabajos de otros (Marston 1966, Hayflick y Stanbrigde 1966, Dmochowsky y col. 1967), han venido a descubrir una amplia gama de tales elementos con grandes variabilidades en tamaño y forma (señalemos que son también conocidos como PPLO del

término abreviado de "pleuro-pneumonía-like organisms" a causa de su semejanza con el organismo causal de la pleuropulmonía).

El hecho de que estos organismos pasen a través de filtros (como ocurre con los virus) y al mismo tiempo sean capaces de reproducirse en medios carentes de vida (cosa que no hacen los virus pero sí las células) ha permitido a algunos biólogos considerarlo como puente de unión entre las dos clases de grandes organismos vivos. El tamaño de los mismos contribuye también a favorecer este criterio, ya que si bien algunas células bacterianas son más pequeñas que los PPLO, ninguna es tan diminuta como el más pequeño de estos Mycoplasmas (0,1 micra). Si establecemos un patrón de progresivos tamaños podemos añadir como por término medio los diámetros de estos gérmenes son la décima parte de una bacteria, la centésima parte de una célula de un mamífero y la milésima parte del de una ameba. Eso querría significar transportado a volumen y peso, que un protozoo sería hasta mil millones de veces más pesado que un PPLO.

Podemos hacernos con todo lo expresado una clara idea de su tamaño. Aunque morfológicamente presentan gran plasticidad, su organización es sencilla. Ellos están delimitados por cubiertas cuyos caracteres se ajustan a los postulados básicos de la unidad de membrana de Robertson (100 Å aproximadamente). Su ciclo biológico por otro lado es muy particular ya que establece una serie de estamentos no bien conocidos (corpúsculo elemental, célula intermedia, célula grande, gran célula con inclusiones, etc...). Ninguna de estas formas recuerda los mecanismos habituales de reproducción celular (mitosis y división directa) pero no deja de ser una forma de progresión numérica, necesaria para su condición de elementos vivos.

Sin extendernos más allá en el análisis de estos gérmenes, que tienen un carácter patógeno para el animal incluso para el hombre (uretritis, neumonías, etc...) podemos hacer depender su capacidad celular exclusivamente basada en la posesión de un ADN (en la cantidad de un 4%) así como de un ARN (8% del peso total) teniendo por tanto, material genético suficiente para cubrir tanto su reproducción como la síntesis de proteínas.

Es decir que si bien molecular y genéticamente hablando estos Mycoplasmas poseen atributos celulares, su actividad y morfología los sitúan en la convergencia de otros compañeros más rudimentarios de la biología, entre los cuales ocupan papel preponderante los virus.

No vamos ahora a efectuar una disquisición amplia sobre la naturaleza y caracteres de los virus, que por lo demás escapa a nuestro objetivo sino que vamos tan sólo a ocuparnos de ellos por cuanto expresan el

típico ser infracelular, que establece las fronteras con el mundo de las macromoléculas.

“En la segunda mitad del siglo XIX y coincidiendo con la era microbiana la palabra virus fue utilizada en sentido de agente infeccioso. Esta terminología era usada tanto para bacterias como hongos, protozoarios, etc... gérmenes éstos que eran apreciables al microscopio y cuyas dimensiones eran tales que los filtros de porcelana no los permitían pasar. Así se hablaba de virus de la sífilis, del paludismo...

Es en 1892, Iwanovsky demuestra el carácter filtrable de un agente invisible responsable de una enfermedad en las hojas del tabaco, productora de zonas de necrosis en las mismas que les daba un aspecto en mosaico, de ahí que fuera denominado “mosaico del tabaco”. Análogo carácter de filtración y falta de visibilidad se encuentra en 1898 para un agente de la fiebre aftosa en los bóvidos. También el germen desencadenante de la rabia, estudiado por Pasteur era invisible microscópicamente. Este mismo carácter poseen otras pequeñas partículas desencadenantes de las leucemias del pollo (Elleman y Bang, 1908), así como del sarcoma de la gallina, agente celular que retransmite dicha enfermedad (Roux, 1911). A todo esto debemos históricamente recordar el descubrimiento de los bacteriófagos, formas infecciosas capaces de afectar a bacterias, descritas por Twort y Herelle, 1915-1917).

Todos estos gérmenes y otros muchos más (poliomielitis, herpes, gripe, vacuna, etc...) poseen la capacidad de atravesar las bujías de porcelana por lo que fueron bautizados como “virus filtrables “ultravirus”, “inframicrobios”, etc.

Actualmente esta terminología ha sido totalmente abandonada. Siendo simplificada al considerarse todos como virus, al mismo tiempo que se aplican una serie de rigurosos criterios específicos para caracterizarlos (Lwoff, 1953).

Biológicamente la partícula infecciosa viral (llamada virión) contiene un solo *tipo de ácido nucléico* bien Desoxi o Ribonucleico pero jamás los dos tipos; junto a ello posee diversos tipos de proteínas. Además es incapaz de crecer o dividirse aisladamente y se reproduce su material genético, dentro de una célula que la alberga (sistema virus-huésped).

No posee en su genoma información para la síntesis de metabolitos esenciales así como para la formación del alto potencial energético necesario para estas síntesis. Por ello el virión no se encuentra más que en la célula donde se multiplica utilizando las propias proteínas celulares así como los sistemas enzimáticos de la misma. La síntesis proteica del virión

se efectuará con el empleo de los ribosomas y ARN de transferencia de la propia célula infectada.

Resumiendo podemos decir (Tournier 1971) que el virus no posee en su material genético ningún género de información para la producción de enzimas de su ciclo energético, para la síntesis de proteínas ribosómicas así como para la síntesis de ARN ribosómico o de transferencia. Es decir *que estos agentes muestran un parasitismo extremo.*

Ello les diferencian no sólo de las familias de mycoplasmas ya estudiadas sino también de otros elementos como las formas L de bacterias, las Rickettsias y las Miyagawanelas, gérmenes que poseen ambos ácidos nucleicos y muestran un mayor grado de independencia biológica.

El mundo de los virus es un campo aparte dentro de la biología; no son células, ni organelas (partes de una célula), los virus, valga la redundancia son sólo y exclusivamente virus.

Si pertenecen al tipo ADN pueden poseer carácter bicatenario (doble hélice de Watson y Crick) siendo su peso molecular entre 3 millones para los pequeños (tipo polio) y entre 40 a 160 millones para la vacuna. Cuando este ADN es monocatenario (bacteriófago) tiene peso molecular más pequeño (1,7 millones). Los virus ARN son monocatenarios con pesos moleculares de 1,9 millones (poliovirus) a 10 millones (virus de la leucosis del ratón).

La morfología viral es también en su configuración muy distinta del conjunto celular y sólo confundible ocasionalmente con algunas estructuras citoplásmicas (virus-like particles) de la microscopía electrónica. Es precisamente esta morfología la que va a servir para su clasificación dependiendo de la cápside (simetría cúbica, helicoidal, y binaria), así como de la presencia o ausencia de una cubierta externa. Tanto la cápside como esta última pueden, y de hecho así ocurre, conferir a los virus propiedades antigénicas.

Recordemos que la capacidad antigénica, muy extendida en el mundo animal y vegetal no reposa en estructuras vivas, sino en macromoléculas (proteínas, mucoproteínas, polipéptidos), capaces de despertar una respuesta inmunitaria por parte de un organismo superior. No tiene por tanto ninguna relación con la competencia celular o no del organismo que la produce.

Parece por cuanto indicamos establecido que *biológicamente el concepto de célula está unido a la presencia en ella de los dos constituyentes básicos en el mecanismo vital: nos referimos al ADN y al ARN.*

El hecho de que ambas sustancias se acumulen y se formen en el núcleo de la célula (cromatina y nucleolo) abre una nueva cuestión en la biología de la célula. El núcleo, aunque determinadamente esencial, no es

sino un participante del total de la célula. El citoplasma va a albergar también junto a grandes cantidades de ARN (citoplásmico o soluble, de transferencia o ribosómico y mensajero) ADN en menor cantidad, como es el caso de su participación como elemento estructural de las mitocondrias (Arrenius) (quizás este ADN mitocondrial sea el factor esencial para la multiplicación y formación de dichas estructuras).

Por lo tanto en un sentido filosófico cada una de las partes del todo (núcleo y citoplasma) contienen elementos que caracterizan al conjunto (célula) sin que naturalmente podamos aceptar que uno de ellos por ejemplo, un núcleo por sí solo, sea capaz de generar directamente una célula.

Esto lleva a analizar nuevos aspectos, esta vez funcionales, de las células o alguna de sus partes (núcleo, citoplasma, membrana, ribosoma, mitocondrias...) que van a descubrir una serie de actividades biológicas capaces a través de una especificidad y complejidad creciente de establecer el verdadero atributo de la célula viva y su positiva actividad funcional (asociación en forma de tejidos o sistemas) cuando ella forma parte de organismos superiores.

## II. ASPECTOS FUNCIONALES EN LA BIOLOGIA CELULAR:

Como expresamos en el cuadro número dos queda dividida la actividad funcional de las células en tres apartados, a nuestro juicio fundamentales.

El primero de ellos hace referencia a atributos que no son sólo comunes sino también imprescindibles para todo ser vivo, sea celular o no; nos referimos a la necesaria *capacidad de reproducción* (crecimiento) así como a un lógico *metabolismo* (absorción, asimilación y catabolismo).

Estos atributos no pueden ser como generalidad exclusivos de la célula, sino que en ella van a desenvolverse con una cierta particularidad, lo cual van a diferenciarla de otras organizaciones (sea el caso de los virus). Así pues podemos hablar, ligando el concepto funcional de célula a una específica forma en el desarrollo de su multiplicación y ganancia energética.

Junto a estos caracteres comunes e imprescindibles, señalemos un segundo grupo de actividades celulares que consideramos como *particulares y variables*, por cuanto no son comunes a todas las células con una necesidad absoluta y en gran parte responden a una condición muy específica de las mismas, pero insistimos no siempre necesaria, nos referimos a su *diferenciación funcional*.

Aquí aparecen actividades que van desde el puro vegetatismo respiratorio (ciclo bioquímico de Krebs desarrollado esencialmente a nivel mitocondrial) a otras más útiles para el conjunto orgánico, al cual ellas

pertenecen, como es la secreción y excreción de productos (a través de las membranas del retículo endoplasmático rugoso y liso, por intervención ribosómica y acúmulo en el llamado aparato de Golgi) extremadamente variadas pero con estructura básica relativamente monótona (mucopolisacáridos, lípidos simples o complejos, proteínas y heteroproteínas, etc...). Junto a ellas la irritabilidad, conductibilidad y contractibilidad son propiedades debidas a una alta especialización y prácticamente se limitan a grupos de células no presentes más que en organizaciones biológicas muy evolucionadas (recuérdese la tardía aparición del músculo estriado en la escala animal, siendo células capaces de responder a estímulos y contraerse como reacción ante ellos).

Con la aparición de células capaces de conducir y además integrar estímulos del mundo exterior así como de la propia vida vegetativa animal se van a conseguir las cualidades más nobles que puede desarrollar organismo vivo y que no sólo son específicas, sino también necesarias para los animales superiores y particularmente para el hombre. Nos referimos no sólo a la asociación celular y reconocimiento informativo mutuo para constituir tejidos nobles, sino al almacenamiento de esta información tanto interna (vegetativa) como procedente de nuestro perimundo y su progresiva elaboración y acúmulo bajo la forma de inteligencia y memoria. En ello, el Sistema Nervioso y las neuronas corticales juegan un papel determinante que elevan al hombre gracias a su perfección por encima de todo el universo creado.

No podemos entrar en detalles y analizar específicamente todos y cada uno de los aspectos funcionales que tipifican a una célula como unidad fisiológica del mundo vivo. Tratemos sólo algunos modelos, aquellos que a nuestro juicio son más ilustrativos de cuanto en líneas generales hemos señalado.

La capacidad de crecimiento es uno de los atributos más específicos de los seres vivos. Esta se encuentra por un lado ligada al total celular como máquina elemental viva, pero depende del material genético acumulado dentro de la misma y que actúa como motor tanto de la división somática como de la conjunción dinámica de algunas de ellas (células germinales) para reproducir nuevos organismos (meiosis y conjugación).

Hoy sabemos que todo el mecanismo del crecimiento (numérico) celular depende de la capacidad duplicativa de las cadenas de ácido desoxiribonucleico (ADN), mecanismo que imprescindiblemente ha de producirse para condicionar la partición de una célula y con ello la generación de dos hijas, las cuales poseerán en un equilibrio de reparto homogéneo, análoga cantidad de ADN que poseía la célula madre antes de prepararse para su división o partición.

Ello entraña una situación de valor para la defensa de cuanto estamos señalando en la teoría celular como organización base pero no estructuralmente elemental en la biología.

La célula se divide gracias a que los elementos macromoleculares infinitamente más diminutos (cadenas complementarias de ADN) se han previamente duplicado. El fenómeno de la división es por tanto una consecuencia de dicha duplicación molecular. Ahora bien, el que ella se produzca no entraña una obligada partición celular (recuérdese los fenómenos de poliploidia y polisomía) ni tampoco es mecanismo automático ya que precisa de otros factores activadores celulares (los llamados disparadores mitóticos) que ponen en marcha la división.

Queremos con ello señalar que estos elementos macromoleculares de ADN siendo genéticamente determinantes, están condicionados biológicamente hablando, a otros niveles de organización celular para producir su escisión y reparto en las dos células hijas.

Pero aún podemos ir más allá en este condicionamiento intrínseco celular a las macromoléculas.

La división en las células superiores se produce a través de una serie de fases o períodos sobre cuyas características no entramos ahora, (profase, metafase, anafase, telofase) todas estas particularidades son imprescindibles para un ordenado reparto, en las células hijas, del material genético-informativo (a través de los cromosomas que como su componente molecular nucleoproteico, también se han duplicado). Hay en todo este sistema una diferenciación fibrilar (también proteica) que estructura a través de unos pequeños corpúsculos (llamados centriolos) un sistema de fibras continuas que construyen un pasajero camino a los cromosomas (fibras continuas, fibras cromosómicas). Un fallo, simple distorsión de este sistema fibrilar (uso acromático), conduce a que el reparto cromosómico en las células hijas sea desigual e irregular, pudiendo con ello conducir a mecanismos irreversibles y totalmente inoperantes, (células hijas no viables).

La duplicación molecular de las estructuras genéticas esenciales no es suficiente para lograr una continuidad en la homogeneidad del sistema. Este sistema (la célula) depende intrínsecamente en su conjunto de otros condicionantes, que en apariencia no son siempre genéticamente regulables. Es decir, que la complejidad de la organización citológica no está sólo basada en su normal contenido macromolecular sino también en la función ordenada de todos los sistemas que componen el complejo edificio bioquímico que actúa como soporte de lo que es hoy una célula en sentido biológico vivo y funcional.

Señalábamos cómo una de las características diferenciales entre cé-

lula y ser infracelular es que la primera es capaz de crecer y reproducirse independientemente de otros seres vivos y a partir de un ambiente puramente biomolecular.

La célula, precisa para su multiplicación elementos constitutivos básicos como son las cadenas nucleicas y las proteínas que ponen en marcha el mecanismo divisional. Ahora bien, este mecanismo es autorregulado por ella misma y está condicionado a otros conjuntos moleculares también presentes en su interior si bien no directamente ligados al ADN nuclear. Ya hemos indicado la formación del huso acromático, y no podemos tampoco olvidar que la división arrastra un alto consumo energético (ATP) el cual es proporcionado por los sistemas oxidativos mitocondriales. Sin este aporte el ADN podrá duplicar su cadena y aumentar proporcionalmente su contenido nuclear pero la división celular no llegará a producirse.

Queremos como consecuencia señalar que la célula necesita de *toda su organización* y depende de múltiples constituyentes para multiplicarse. Su ADN es prisionero de su "Umwelt" (perimundo) y ejerce a su alrededor un cierto grado de parasitismo (no celular sino molecular) para poder desarrollar ésta que es una de las funciones más importantes de la célula.

Este concepto de *parasitismo molecular* no es sino el que también muestran aquellas partículas infracelulares para reproducirse, naturalmente a un nivel más estricto. Tal es el caso concreto de los distintos tipos de virus.

Recordemos el mecanismo de multiplicación viral y comprenderemos que la interdependencia macromolecular es en cierto modo equiparable a la vista entre el núcleo y citoplasma de una célula evolucionada.

Los virus que poseen un equivalente nuclear (ADN o ARN) pero nunca ambos simultáneamente, presentan una envoltura (cápside con sus subunidades, capsómeros) constituida por elementos proteicos o mucoproteicos, que en sentido amplio podríamos comparar al citoplasma celular. Finalmente la cubierta en alguno de ellos (mixovirus) sería equiparable al glucocalix (Bennet) o incluso a la membrana de la célula vegetal.

La multiplicación viral parece condicionada a encontrar una situación óptima para poder hacer lo mismo que hemos visto ejecuta la célula, es decir, multiplicar su contenido en material genético (ADN o ARN según su naturaleza). Al ser un elemento defectivo, por cuanto carece de enzimas y bases púricas y pirimidínicas que puedan contribuir a tal multiplicación, el virión se ve obligado a un parasitismo, no autógeno, como la célula, sino heterógeno, es decir, distinto al ambiente en donde puede sobrevivir, pero no proliferar (medio extracelular).

Esto le obliga a establecer una fase o período de absorción y penetración (ya sea en una célula superior o en una célula-bacteriana) y tras desprenderse de sus cubiertas de revestimiento que como macromoléculas son aceptadas (en ocasiones despiertan reacciones patológicas) por el citoplasma celular, incorpora su ácido nucleico al propio de la célula que lo alberga.

A partir de este momento puede, bien al introducirse destruir la organización propia del ser que le ha dado cabida para a partir de sus elementos básicos iniciar la síntesis complementaria del ADN viral hijo (como ocurre con el Fago T2 y la E. Coli) o por el contrario se acomoda a la vida molecular de esta célula, arrastrándose a través de múltiples generaciones y sólo poniéndose en evidencia bajo condiciones que pudiéramos considerar patológicas (bacteriófago temperado y E. Coli  $\lambda$  con el llamado fenómeno de inducción y lisogenia).

Todo ello expresa un claro parasitismo, dependencia macromolecular entre célula y virus, pero en el fondo no difiere básicamente de los mecanismos biológicos que la célula más evolucionada pone en marcha para multiplicarse.

Cada uno y a su nivel muestra un obligado acomodamiento a su ambiente basado en sus propias posibilidades.

Lo que se hace evidente es que a través de este sistema cada vez más sencillo de organización, pero al mismo tiempo más intrincado por cuanto nos obliga a entrar en el mundo de las macromoléculas, aparecen como elementos determinantes de la vida en su amplio aspecto los conglomerados macromoleculares de proteínas, enzimas y ácidos nucleicos especialmente el ADN y ARN.

Desde la célula más compleja hasta la forma vírica más simple, pasando por todo género de unidades intermedias, todas ellas en absoluto dependen de una correcta organización macromolecular.

¿Podemos encontrar por tanto en ella la nueva unidad biológica que suplante a la célula como unidad organizada de materia viva?

Revisemos antes de buscar contestación a esta pregunta otro modelo de la actividad funcional. El que con carácter no sólo *particular* sino también *variable* de una célula o grupo celular a otro va a permitir cubrir los más heterogéneos cometidos metabólicos (desde la formación de un espermatozoide hasta un hepatocito) nos referimos a la *diferenciación funcional*.

Aquí, a nuestro juicio existe una gran diversidad entre la célula de un organismo superior y otros gérmenes celulares como células bacterianas "mycoplasmas, etc..." que permiten establecer muy netas diferencias en-

tre ellas y al mismo tiempo marcar el *sentido biológico válido de la teoría celular*.

Tanto los virus albergándose en la célula, como libremente las bacterias y otros elementos vivos carecen de plasticidad morfológica y funcional. Es decir, una vez establecido su esquema morfológico básico permanece constante y homogéneo durante generaciones.

Sólo pueden establecerse en ellas fenómenos de adaptación ante agentes tóxicos del medio ambiente (tal es el caso de las resistencias bacterianas a los antibióticos y distintos quimioterápicos) o modificaciones de sus componentes mucoproteicos y fosfolipídicos de sus membranas con las consiguientes modificaciones antigénicas (caso del mixovirus gripal y su inestable cubierta externa causante de una variable antigenidad que se manifiesta en las múltiples epidemias gripales ante las cuales el organismo humano carece de anticuerpos reconocidos y ha de estar constantemente elaborando nuevos). Por lo demás las grandes variaciones morfológicas y biológicas de este mundo inferior están unidas exclusivamente a factores mutacionales (espontáneos e inducidos) de su material genético, con las grandes limitaciones que ello tiene (Jacob, Monod, 1970).

En resumen estos elementos vivos carecen de la plasticidad propia de una célula capaz de lograr el más variado conjunto de estructuras funcionales, estables y reproducibles.

No deja de ser sorprendente cómo a partir de una sola célula fecundada, aparecen los muchos tipos de distintas estructuras presentes en un organismo pluricelular. El principio de esta diferenciación y los mecanismos que la controlan son una de las grandes incógnitas que presenta la biología.

Indudablemente estas diferenciaciones celulares (formación de hojas embrionarias ectodermo, endodermo y mesodermo así como sus correspondientes derivados tisulares) no son sino las retransmitidas por los genes paternos y maternos en su conjunción ovular. Es por tanto comprensible como este cigoto (óvulo fecundado) contiene toda la información propia de un ser diferenciado y pluritissular como es el hombre.

Lo que ya parece más sorprendente es que una célula, ya diferenciada como es la del epitelio intestinal de una rana, contenga esta información y sea capaz de reproducir asociándola a plasma ovular no nucleado, un nuevo ser morfológicamente diferenciado.

Las experiencias de Briggs, King y Gurdon (1956-1968) en este sentido son sorprendentes. El trasplante de núcleos aislados de intestino de rana permite combinarlos con el citoplasma de un óvulo de tal modo que pueda llevarse a cabo un desarrollo embrionario normal. Con ello viene a contestarse a uno de los problemas más apasionantes de la biología ce-

lular, ya que en principio podría aceptarse como, la progresiva especialización celular viene acompañada por la pérdida del material genético no necesario para su función.

Es decir, que lógicamente una célula epitelial del intestino, no posee la información propia para la síntesis de hemoglobina eritrocitaria o la formación de miosina muscular. Esta situación sin embargo no parece ser cierta, y por el contrario es muy evidente que todas las células del organismo mantienen de un modo constante toda la información genética del propio individuo y sólo se hacen expresivas aquellas áreas de sus mapas cromosómico que expresan la actividad particular a la cual dicha célula está abocada en unas circunstancias ambientales, epigenéticas y locales.

El problema de la diferenciación no se encuentra por tanto a nivel de una pérdida de material genético con una compensatoria hiperfunción del residual sino a una activación y represión ordenada de estos genes durante el desarrollo embriológico.

Ahora bien, hasta qué punto existe una influencia citoplásmica en esta variabilidad funcional genética o bien depende todo exclusivamente de un mecanismo nuclear puro, es una cuestión de gran importancia para el concepto de célula como unidad funcional (núcleo y citoplasma).

Los trabajos llevados a cabo en embriones de rana (*xenopus*) por Brown y Woodland en Estados Unidos e Inglaterra (1965-70) vienen a demostrar como la actividad funcional del núcleo en la síntesis de sus constituyentes básicos (ADN y ARN en sus distintos tipos) aparece condicionada al estado funcional del citoplasma (siempre con trasplantes de núcleos en ovocitos de rana, procedentes los primeros del sistema nervioso central) quien contiene los constituyentes responsables del control nuclear.

Estas observaciones muestran claramente como no sólo para el mecanismo de la reproducción y crecimiento numérico celular, sino también en su diferenciación precisan de la dinámica conjunción de las dos estructuras que sólo y de un modo básico coinciden en la célula: La existencia de un núcleo y su envolvente citoplásmica.

Una vez más funcionalmente la célula continúa dibujando una unidad ordenada y fisiológicamente válida.

Tomemos para concluir estos aspectos funcionales de la célula viva un tercer modelo de actividad también típicamente celular. Vamos a revisar someramente su *capacidad de asociación*. Dejamos de lado, no porque sean menos importantes, sino por no exceder en demasía este estudio, el análisis de intercambio informativo celular (transmisión de impulsos nerviosos a través de la sinapsis), y el análisis del almacenamiento inte-

lectivo, cualidad superior en cuanto a actividad funcional, limitada a las neuronas del sistema nervioso central.

La *capacidad asociativa* de las células trae como consecuencia la organización de estamentos superiores en la relación de los seres vivos como son los tejidos. Pero no es nuestro propósito actual revisar este concepto al cual volveremos más tarde, sino analizar qué fundamentos existen para que dos células tiendan en mutua atracción a fundar una colectividad asociada.

Este sentimiento de colectividad no tiene ningún parecido con su equivalente de "colonia" en un cultivo bacteriano. La agrupación de gérmenes va a ser en estas "colonias" una mera circunstancia física de cantidad y producto de su condicionamiento espacial que estará a su vez en dependencia con el número de bacterias, su tamaño y la capacidad duplicativa de las mismas.

Es decir, factores todos ellos, extraños a la propia célula bacteriana, que si bien no repele sus vecinas, sí forman con ellas una familia, con nexos pobres y poco efectivos (en cuanto a atracción mutua).

Resumiendo la *capacidad de asociación* en masas ordenadas (tejidos) vuelve a ser nuevamente atributo de las células vivas pertenecientes a seres pluricelulares.

Ahora bien, el problema es saber cómo se produce esta atracción mutua así como se mantienen dichas relaciones. Ello entraña por tanto un reconocimiento implícito de las texturas vecinas no sólo en términos inmunológicos de histocompatibilidad, sino en pura mecánica física de atracción o repulsión de fuerzas.

A ello es preciso añadir otro fenómeno también muy celular pero no menos oscuro hoy en día, nos referimos a la atracción o tactismo que determinadas células ejercen sobre otras (incluso de distinta hoja embrionaria) forzando a una conjunción de texturas histológicas totalmente distintas pero fisiológicamente competentes (histómeros). Este es el caso de las sinapsis neuromusculares, formada por una prolongación nerviosa y una célula muscular, que no responde a puras circunstancias de azar sino a obligada necesidad fisiológica. Bien es cierto que esta mutua atracción celular Cajal (1914) la consideró como un neurotactismo y que hoy en día vamos progresivamente conociendo otras formas de interacción celular no sólo en condiciones fisiológicas, como la anteriormente señalada, sino en circunstancias patológicas cual es el caso de la inflamación.

Analicemos este nuevo aspecto con un poco más de detalle. Va a volver a darnos caracteres muy específicos que defienden una función fina-

lista organizadora superior como son los tejidos en un ser multicelular vivo gracias a esta nueva propiedad celular.

Cuando crecen células previamente individualizadas en un medio artificial como es un cultivo de tejidos (Harrison, 1907) puede apreciarse cómo ellas se desplazan en la superficie del mismo, gracias a un continuo movimiento de peristaltismo ondulante que recuerda al verlas el modo de desplazarse un gusano de tierra.

Sin embargo no es esta la observación más interesante. Cuando dos células de este cultivo (pongamos por caso dos fibroblastos) se aproximan entre sí (casualmente) los puntos de contacto entre ambos después de una serie de oscilaciones muy activas entran en una fase de cohesión estable cesando totalmente los movimientos entre ambas. Se ha producido una unión mutua, con una separación aproximadamente constante entre las dos membranas celulares de unos 100 Å. Este fenómeno de adhesión activa intercelular con secundaria estabilización de la misma, ha sido denominado como "fenómeno de la inhibición de contacto" (Abercrombie y Ambrose, 1965). Estos contactos pueden verse reforzados por nuevas diferenciaciones celulares (desmosomas, complejos de unión, interdigitaciones de la membrana), morfológicamente visible con el microscopio electrónico pero que en el fondo responden todos ellos a esta misma circunstancia biológica: el que las superficies celulares son capaces fisiológicamente de reconocerse y con ello de establecer contactos duraderos y homogéneos.

Queremos en este momento señalar como dichas uniones estables se producen no sólo gracias a la presencia de calcio iónico, como ocurre en el embrión, sino también por la producción de mucoproteínas.

Parecen ser los complejos sialo-mucopeptidos, con elevado contenido en ácido siálico, N-acetilgalactosamina así como el peptido compuesto por los aminoácidos prolina, glicina y alanina, los que juegan un papel esencial en tales uniones estables (Langrey y Ambrose 1964). En este sentido las células en su contacto mutuo organizarían un polipeptido que extendido sobre toda la superficie celular externa, actuaría como manto unificador. Lo que es, además para nosotros importante (Ambrose, 1967) es que dicho material parece estar condicionado en su génesis a la síntesis de un ARN mensajero específico con una autoregulación a nivel del complejo membrana-citoplasma-núcleo.

Es decir, que esta circunstancia morfológica, particular de la célula, vuelve a relacionarse con el control macromolecular que vemos va organizando y regulando gran parte de sus actividades, no ya sólo como unidades aisladas, sino también tendentes a una cooperación y organización más alta (formación de tejidos).

Queda por otro lado conocer mejor cómo se producen y a qué leyes se deben las atracciones de unos tejidos por otros. Volviendo al modelo antes expuesto de las sinapsis neuromusculares y su mutua conjunción, sabemos que el músculo no innervado en un cultivo tisular presenta una actividad difusa en acetilcolina (Kano y col. 1971), sustancia transmisora del impulso nervioso intersináptico. Esta actividad se limita a los puntos de sinapsis neuromusculares, tan pronto como los contactos quedan establecidos, desapareciendo el resto de la actividad acetilcolina del músculo. Parece así evidente que las fibras nerviosas motoras ejercen sobre las fibras musculares influencias específicas. Recientemente Fambrough (1970) ha demostrado que la inhibición del RNA y de la síntesis de proteínas, impiden el desarrollo de la señalada sensibilidad frente a la acetilcolina en áreas extra-sinápticas. Esto puede sugerir la existencia de una regulación genética de dicha actividad en las células musculares relacionadas con los fenómenos de influencia trófica entre nervio y músculo. Debemos reconocer sin embargo que aunque sugestivo, aquí el problema está aún por aclarar (Shimada y Kano, 1971).

Hemos llegado al final de nuestro largo recorrido en el conocimiento de estructuras y organizaciones progresivamente más diminutas y complejas, buscando un orden y una organización racional a nuestro organismo vivo. Y ocurre que, lo mismo que la teoría fibrilar fue desterrada con el microscopio óptico para dar paso a la teoría celular en apariencia definitiva, hoy y mediante la conjunción de morfología y bioquímica, ayudados por los modernos métodos de investigación, la célula queda transformada en un edificio vacilante, lleno de inquilinos (organelas citoplásmicas) que, sin alcanzar una configuración particular e independiente, gozan de cierta autonomía.

Virchow, el celebré berlinés, no sólo conocido por su ciencia morfológica, sino también famoso por sus aficiones sociopolíticas que le llevaron incluso a enfrentarse con Bismarck, definió el organismo como una "república celular" en la que las células ordenadamente (y de modo relativamente democrático diríamos hoy) efectúan una función, y constituyen el edificio humano. Creemos que cien años más tarde el simil tiene validez si ampliamos la ciudadanía a niveles subcelulares.

¿Queremos con ello concluir que la teoría celular ha sido sobrepasada?

Aunque la ciencia sea en principio opuesta a las ambigüedades y el principio del todo o nada domine en la biología, desde una posición es-

trictamente morfológica, hemos de reconocer una decadencia progresiva de la célula sin que haya perdido todo el significado funcional que le otorgaron nuestros mayores. Los múltiples ejemplos expuestos, tanto de la célula estática (morfológica pura) como funcional (biológica), son suficientes para comprender tal ambivalencia.

La célula no es la unidad elemental de materia viva, como tampoco lo son aquellos seres que hoy consideramos en las fronteras de la vida biológica (mycoplasmas, virus). Es decir, estructuralmente hablando, hoy no se puede establecer en términos estequiológicos la unidad elemental de materia viva. Ello no quiere decir que neguemos su existencia, posiblemente el mundo macromolecular, especialmente, las cadenas proteicas y los ácidos nucleicos, puedan (siempre que actúan en ordenada conjunción) tomar el relevo en el atributo que un siglo atrás dos biólogos, botánico (Schleiden) y zoólogo (Schwann), postularon para la célula y fuera luego elevado a rango doctrinal por un médico morfológico (Virchow).

Lanzado el reto se abre un mundo nuevo lleno de sugestivas posibilidades que ocupan el campo de la Biología Molecular a la cual, de un modo obligado, hemos hecho continua referencia en este análisis.

Funcionalmente hablando, la célula conserva toda la hegemonía de organización y, por tanto, en términos de biología celular, ella mantiene su rango superior dentro del organismo humano, distanciándose de otros seres (células-bacterianas, mycoplasmas) menos evolucionadas. No en balde señalábamos al iniciar el estudio de los postulados celulares, como ella es una "unidad definida de organización de la materia viva conteniendo en su interior estructuras más básicas o elementales".

Pero volvamos a la terminología conceptual a que hacíamos referencia al iniciar este capítulo. Nuestro objetivo era establecer una aproximación en el camino hacia "la unidad elemental de materia viva", ensayo pretencioso si no hubiese sido acompañado de una aclaración inmediata "el concepto de tamaño y organización en morfológica".

Es peligroso en los momentos actuales tratar de definir los límites de lo morfológico en las microestructuras y uno puede preguntarse el implícito sentido de lo "microscópico" y la relatividad de lo conceptual. Monod, recientemente, en su ensayo filosófico sobre una moderna biología, busca en su "mundo microscópico" aquellas formas elementales (proteínas, ácidos nucleicos) que forman como automodelada, la macroscopía del ser vivo. Sin embargo, el "mundo microscópico" del director del Instituto Pasteur se limita al de las moléculas, mientras que la organización celular configura ya un macrocosmos lleno de intrincadas correlaciones bioquímicas.

Es así como a través de una cibernética microscópica (enzimas allos-

téricas, sistemas de código genético y expresividad regulada del mismo) se logra una ontogenie molecular en que las proteínas globulares desempeñan papel de protagonistas. Traducimos directamente el aspecto determinante para nosotros de su pensamiento... "en los procesos de estructuración de una proteína globular, podemos apreciar simultáneamente la imagen microscópica y la fuente del desarrollo epigenético autónomo del organismo. Desarrollo en el cual podemos reconocer diversas etapas a niveles sucesivos:

1.º Plegamiento de secuencias polipeptídicas para dar estructuras globulares provistas de propiedades asociativas esteroespecíficas.

2.º Interacciones asociativas entre proteínas (o entre proteínas y otros constituyentes) para formar organismos celulares.

3.º Interacciones entre células para constituir tejidos y órganos.

4.º En todas estas etapas existen fenómenos de organización y diferenciación de actividades químicas por interacciones de tipo allostérico.

En cada una de tales fases de estructuración superior, aparecen nuevas funciones que, siendo el resultado de interacciones espontáneas entre productos de la etapa precedente, revelan como en un fuego de artificios provisto de múltiples cadenas, la potencialidad latente del nivel anterior. Todo el determinismo del fenómeno encuentra su origen definitivo a través de la información genética, por la suma de secuencias polipeptídicas interpretadas o más exactamente filtradas por las condiciones iniciales".

"La última ratio de todas las estructuras y situaciones teleonómicas de los seres vivos se encuentran, por tanto, encerradas en las secuencias de radicales de las fibras polipeptídicas, "embriones" biológicos como son las proteínas globulares".

Cierra este pensamiento un capítulo importante en la vida organizada del hombre. Las ciencias estequiológicas ven limitadas su extensión al concepto de tamaño y en él cuando se unen Angstroms con macromoléculas encuentran la fusión con el biólogo, quien conjugando ordenadamente su micromundo, busca a su vez los complejos e ignotos caminos de la vida subcelular.

Con ello llegamos al límite de "la concepción racional" que Lain señala como etapa histórica en la evolución de las ciencias naturales.

*Los conceptos de "forma" (en su más ínfimo nivel) "colectividad", "relación" y "organización superior" que señalábamos como eslabones obligados en la vida unitaria de la naturaleza humana quedan en su esencia cumplimentados. Es así como la agregación numérica que constituye lo colectivo adquiere un rango formal, operante y el sistema funcional de cantidad-cualidad toma personalidad propia.*

La individualidad afincada en un proceso corposcularizador de par-

tículas elementales, pasando por ellas a las formas vivas, se yergue gracias a la colectividad en centros operacionales, creándose una fenomenología propia (secreciones hormonales, funciones de activación, centros de integración, etc...). Se ha elevado en nuestro organismo un edificio funcional de cooperación-correlación en el que, de la uniformidad, aparente realidad natural, pasamos a la heterogeneidad de los estratos, sin embargo presentando ellos una profunda interconexión fisiológica.

Sólo el sistema nervioso cuya perfección diferencia al hombre del resto de compañeros vivos, mantiene en su estructura simple una perfecta estabilidad dinámica. La neurona (Waldeyer) persiste, como postulara Cajal, bajo expresión de unidad genética, morfológica y funcional del sistema pensante, centro de espíritu encarnado y regulador de conexiones, interacciones y dependencias intelectivas recíprocas que forman el entramado básico del hombre.

Es también cómo gracias a este salto biológico de cualidad a cantidad (colectividad tisular o histomérica) el hombre completa su organización, elemento que para la fisiología entraña *relación* y en la anatomía *órgano*. Es en sí la suma de un pluralismo hílico aristotélico haciéndolo congruente como una materia de organización vital creciente, no como entelequia aislada que nada tiene que ver con el mundo morfológico, sino como una realidad natural reñida con la heterogeneidad de mundos biológicos enclaustrados.

Es de tal modo como nuestros conocimientos morfológicos alcanzan elementos estructuralmente estables pero energéticamente cambiantes de la situación humana. El órgano y sistema en su totalidad, el tejido o la célula en una parcial situación actúan como gerentes de fábrica planificadora entre cuyas cadenas brota ordenada la vida del hombre.

Mas tampoco podemos olvidar como esta "fábrica humana", aquella que Vesalio dedicaba a nuestro rey Carlos V como de "Humani corporis fábrica", está sometida en el universo a la limitación de su finito, vive en un reino dividido y frecuentemente en discordia, expósita y desamparada a sus propias posibilidades, con una carga hereditaria reducida en cierto modo a un simple pedestal de una formación ulterior.

La conquista lograda como flecha ascendente de la biología la paga el hombre con la desnudez de su cuerpo, lo que no en balde el Génesis señala con la iniciación misma de la historia humana, naciendo con él un nuevo postulado, base de la Medicina, nos referimos a la *Enfermedad*.

Permítasenos como morfólogos situados en la doble textura de vivir entre la forma normal y patológica, revisar seguidamente las perspectivas pasadas, así como la proyección en el futuro de la Lesión, base nosológica elemental y última del organismo enfermo.

### III. PERSPECTIVAS DE LA LESION EN EL CUADRO DE LA PATOLOGIA ACTUAL

#### (Hacia una Anatomía patológica molecular)

Como acertadamente indica Klempeler el sentido de la "enfermedad" es una idea, en cierto modo, abstractiva deducida de la observación de entidades biológicas que difieren perceptiblemente de aquellas que configuran las normas o comunidad fisiológica.

Esta posición, contenida desde hace siglos en el concepto hipocrático de enfermedad como disarmonía de los fenómenos vitales de organización, carece de un sentido científico-naturalista y no viene a expresar sino una posición metafísica racionalista de la vida (Letterer). Por este motivo la Medicina a través de los tiempos ha intentado plasmar las ideas de Patos (Vitium) y Nosos (Morbus) en manifestaciones vitales que puedan ser comprendidas dentro de un orden y una clasificación.

Es en ello donde la *Anatomía Patológica* como ciencia aplicada por un lado pero al mismo tiempo base fundamental de la Medicina, busca como objeto la sistemática y clasificación de las entidades morbosas, fundamentándose para ello en los trastornos estructurales de las formas orgánicas, es decir, en el concepto de la llamada *Lesión*. Ahora bien, hemos de tener presente que la lesión no es un ente único, ella constituye lo que en boca de Tandello significa la "Ursachekonstellation" o constelación casual que abarca el extensísimo campo de la fenomenología patológica como consecuencia de la disociación existente en el contexto, ya analizado anteriormente, de "estructura-función" que es como hemos visto el eje que organiza y rige los procesos anímicos y fisiológicos de la existencia humana.

Además, la creciente complejidad de las estructuras en su determinismo biológico (dejando a un lado su aspecto racional, más propio de la psicología, para servirnos de él como fuente y sustento de nuestra actividad intelectual) hace que necesariamente al hablar de enfermedad, relacionemos alteraciones apreciadas a diferentes niveles de nuestra organización biológica. Consecuentemente y en el presente momento de la Me-

dicina, si bien la Morfología sigue ligada a lo estructural (como determinadamente plástico) no podemos olvidar que el hombre "ente vivo" en su composición material alcanza niveles elementales de ordenación y estructuración. Sería remozar aquella situación macromolecular teóricamente postulada por Needhan y hecha realidad en la biología actual.

Este planteamiento, obliga a extender nuestra apreciación morfológica más allá de los campos esbozados por Virchow en su Patología Celular perdiendo los límites de la materia viva (sana o enferma) como *Forma* en el complejo ramaje de la organización bioquímica. No queremos ni pretendemos en absoluto afirmar que las fronteras últimas de la morfología patológica han sido superadas por una nueva concepción de la lesión. Esto no es posible puesto que la Anatomía Patológica sólo es morfología (ciencia estequiológica) mientras es estructuralmente plástica y modelada.

Queremos sin embargo sentar clara situación de cómo las ciencias patológicas en los momentos actuales se extienden por encima de criterios clásicos (anatómicos y microscópico ópticos) hasta los límites de una biopatología molecular, para unirse en tal punto con otras concepciones más exactas de la ciencia (bioquímica, cibernética, física e incluso matemáticas) de las que necesariamente precisa apoyo.

Permitamos como preludeo breve de un análisis buscando *la patología de esta segunda mitad del siglo XX, es decir, de las bases que van a sentar los criterios médicos de un mundo que se debate entre la conquista del espacio y el átomo, tratar de situar el concepto básico de lo que entendemos como Lesión y su significado en la medicina pretérita.*

Hemos de volver a Laín Entralgo para que a través de sus magistrales estudios históricos reconocer el origen específico de la lesión anatómica como base de la medicina.

En realidad el nacimiento del pensamiento anatomoclínico se efectúa en el momento en que dejando ser un "hallazgo casual" el trastorno morbido de la autopsia se transforma en un "hallazgo buscado". Como es lógico la Patología arranca de un nivel anatómico a través de disecciones efectuadas en cadáveres humanos y con frecuencia se mezclan estos hallazgos casuales con las investigaciones macroscópicas.

El primer documento con rango anatomopatológico válido es la obra del florentino Antonio Benivieni (1505), "De abditis nonnullis et mirandis morborum ac sanatum causis". Entre más de cien historias clínicas recogidas en ella hay una serie de necropsias que confirman los datos clínicos correlacionándolos entre sí. A partir de esta época la morfolopatología (Anatomía patológica) inicia un desarrollo con personalidad progresivamente más propia. Fernel, en una conjunción ideológica feliz señalará:

“La anatomía es tan necesaria al patólogo como la geografía al historiador” y en su tratado sistémico de patología, “Universa medicina”, incluye ya informaciones, un tanto esporádicas y complementarias pero efectivas, sobre la lesión anatómica.

España incorporada en la Medicina del Medioevo juega un papel importante en el inicial desarrollo de la Patología Macroscópica.

Es muy significativo el ejemplo del célebre internista Francisco Valles, quien lleva a su Cátedra de Alcalá al anatómico valenciano Pedro Jimeno, para actuar como prosector de sus casos clínicos fallecidos. Pero aún más, cabe probablemente a Valles ser el primer médico europeo que comprendiendo la importancia de la lesión, dio clases de patología en una sala de autopsias.

En un reciente estudio de J. M. López Piñero sobre los albores de la Anatomía Patológica en nuestra patria, se consignan datos de interés como el caso de la hoy desaparecida Universidad de Lérida, la cual tenía el privilegio real desde 1391 para realizar autopsias en cadáveres humanos. Análoga prerrogativa le fue dada al Hospital General de Nuestra Señora de Gracia de Zaragoza a través de la cofradía de San Cosme y San Damián en 1488 por Fernando el Católico. Señalamos con más detalle esta circunstancia por cuanto ella fue base de una de las contribuciones más interesantes del Medioevo español a la Medicina. Nos referimos a la obra del aragonés Juan Tomás Porcell (1528-1583) quien, ejerciendo su profesión médica en Zaragoza vivió los trágicos acontecimientos provocados por una fuerte epidemia de peste. Es así como tuvo que hacerse cargo de la asistencia de ochocientos apestados que se amontonaban en el ya citado Hospital de Gracia.

Llevado por su agudo carácter de observación Porcell no sólo trató la curación de dichos apestados sino incluso efectuó numerosas disecciones de los mismos... “pasan de cincuenta anatomías las que hasta hoy he hecho”..., resumiendo sus observaciones en una obra que marca por su situación histórica un jalón importante en la Anatomía Patológica. Se trata de la “Información y curación de la peste de Zaragoza y preservación de la peste en general” que dedicó a Felipe II.

Como resumen, en este momento interesante para nosotros, de la obra de este poco conocido aragonés cabe destacarse:

- a) Logra una absoluta prioridad en cuanto a la realización de autopsias en apestados ya que estas autopsias están además hechas para conocer las causas objetivas de la enfermedad y ordenar en consecuencia una terapéutica adecuada.
- b) Introduce el concepto anatomopatológico como base del diagnóstico y terapéutica clínica.

Son aleccionadoras y hoy todavía válidas sus palabras... "Como toda la dificultad y trabajo del docto y buen médico (porque el idiota y ruín no tiene que conjeturar ni pensar) consista en acumular grande número de remedios sino en conocer y saber las causas de la enfermedad, porque entendidas una vez aquellas, fácilmente ordenará y aplicará remedio conveniente y necesario para la tal enfermedad".

Estas aportaciones anatomoclínicas crecen progresivamente en los siglos XVI y XVII. Con ello se van estableciendo los nexos vivos entre una Medicina esencialmente galénica y humoral con una patología descriptiva y anatómica que van a establecer un tránsito adecuado desde el puro empirismo a la patología racional. El "Sepúlchretum" de Theophile Bonet (1679-1700) establece dichas bases, por cuanto reuniendo más de tres mil historias clínicas, añade a ellas el dato anatómico como una explicación a posteriori de la sintomatología clínica. La lesión no alcanza todavía su expresividad válida y prioritaria en el orden patológico, pero sí va transformando un mundo de entelequias humorales en una concreta serie de trastornos anatómicos.

La inversión de esta situación se efectúa en la obra de Lancisi (1706), "De subitaneis mortibus" quien basándose en los casos de muerte repentina y sin asistencia médica busca en el cadáver las causas y antecedentes de la enfermedad. A partir de este momento la lesión precede a la manifestación sintomatológica y en ella se ha de buscar las causas mórbidas. Así la autopsia permite descubrir la lesión anatómica y ella se transforma en juicio diagnóstico concluyente. (H. Boerhaave, 1724). También inicia su ascendente carrera descriptiva, al menos a nivel de la patología cardiovascular, con otro italiano, F. Albertini, quien se ocupó de clasificar inicialmente las malformaciones cardíacas, buscando ya definitivamente la lesión cadavérica como punto de partida para estructurar la enfermedad.

Hans Chiari se ha preocupado de investigar la metódica morfología en el campo de la Patología durante este período del siglo XVIII logrando en su "Geschisckte der Pathologischen Anatomie" una visión amplia de la época. Son particularmente dos discípulos del ya citado Boerhaave, concretamente, A. Haller en Gottingen y Antón De Haven en Viena, quienes introducen criterios morfopatológicos en la enseñanza médica, siendo sus explicaciones clínicas completadas, al igual que siglos antes hiciera ya Valles en Alcalá, con la prosección del cadáver. La obra "Opúscula patológica" de Haller es un buen ejemplo de este interés anatomoclínico. Su influencia se extendería a otros discípulos como Zimmermann (1755) quien unos años antes de la aparición de la obra del genial italiano Morgani y al referirse a la autopsia en el medio clínico hospita-

lario señala "Über alle Vorfälle ware in dem Hospital ein genaues Tagebuch gehalten worden; man hatte durch Zergliederungskunst bei Verstorbenen die genausten Untersuchungen über den Sitz Ihrer gehalten Krankleiten, ausgestellt, eine Wissenschaft, worin... noch vieles zu entdecken ist...".

El punto de arranque de una más moderna y conceptualmente válida anatomía patológica se logra hace poco más de dos siglos (1761) cuando en la renacentista ciudad de Venecia aparece la obra de Giovanni Baptista Morgagni, "De Sedibus et causis morborum per anatomen indagatis". Es esta obra la que marca jalón de la Medicina Medieval al introducir en ella no sólo el concepto de lesión como causa de enfermedad, que ya hemos visto se había esbozado previamente, sino también como clave diagnóstica y además al procurar una descripción y agrupación de las distintas especies morbosas así como una posible clasificación sistémica de las mismas.

Llama la atención cómo el genio de Morgani, en las 700 autopsias que con sus correspondientes protocolos e historias clínicas, constituyen las bases de sus conocimientos, trata de *localizar la lesión*, a la que considera causa fundamental de la sintomatología clínica e incluso motivo esencial de enfermedad.

Sin embargo la instauración de un pleno pensamiento anatómico viene seguido de no pocos errores conceptuales ya que el sistema cartesiano aplicado íntegramente al "entendimiento" de la economía del organismo enfermo, lo supedita al simple hallazgo de una lesión, cualquiera sea su género, pretendiendo que ella justificada o injustificadamente sea la causa del mal. Falta por tanto en aquel entonces el razonado justiprecio y la interpretación acertada de múltiples hechos. Ello no es nada sorprendente, pero conduce a la pérdida del poder especulador que gozaba el pensamiento galénico en Medicina, deteniéndose en la lesión sin considerar los motivos previos que hubieran podido ser causa de su aparición.

A pesar de ello el terreno está abonado y surge el primer tratado específico de Anatomía Patológica, "Morbidity Anatomy" (1793) del inglés Matthew Baillie; es como dice Garrison (cit. por Lain), el más temprano intento de una patología estudiada como materia independiente y sólo atendida a la descripción de los aspectos mórbidos de cada órgano en sistémica sucesión.

Hay no obstante diversos intentos para modificar un pensamiento que se hace progresivamente anatómico y limita el horizonte del conocimiento médico. Esto sucede en Inglaterra con John Hunter a través de su obra "Blood, inflammation an gunshot wounds" y en Alemania con Johan Christian Reil (conocido neurólogo y neuroanatómico y fundador en 1795 de los Archiv für Physiologie), ambos tratan de determinar aquello que pudiéramos considerar como aspecto etiológico en la enfermedad... "las

causas externas, los factores irritantes que hacen enfermar un órgano” y que en última instancia son motivadores de la lesión.

El gran paso dentro del terreno de lo morfológico, tanto aplicado a lo normal (recordemos el tejido), como a la forma y función alterada, lo da Xavier Bichat (1771-1802). Es este anatómico francés quien integra la forma sensualista del pensamiento aristotélico en un orden, número e inteligibilidad y aunque huyendo todavía de la aplicación microscópica, funda una empírica Histología Patológica al aplicar a la medicina las ideas analíticas del Abate de Condillac, quien aboga por... “la observación de un orden consecutivo en las cualidades de los objetivos con el fin de poderlos estructurar de una manera correlativa a los de su existencia”; con ello sitúa en dichos tejidos el desorden, es decir, la enfermedad como años antes lo hiciera Morgagni al buscar la lesión en lo anatómico de Vesalio.

Ya indicábamos en el capítulo anterior lo equívoco en la concepción tisular de este genial morfológico francés. Insistamos como el carácter esencialmente sensualista de su obra, “...abandonemos las explicaciones allí donde nos abandonan los sentidos”... y su repulsa al mundo microscópico, le llevó a aceptar una clasificación de hasta 21 tipos distintos de tejidos (siete serían generales, difusos y catorce especializados y locales).

La obra morfológica de Bichat no desmerece en absoluto aun siendo uno de los últimos cultivadores macroscópicos del mundo estequiológico, pero debe ser confinada a sus valores reales. El hecho de que su corta vida impidiera la publicación del curso de Anatomía patológica (del cual sólo nos quedan manuscritos de sus discípulos, Cruveilhier, Sabrazes, Boisseau y nuevo manuscrito de Grenoble: Monteil, 1964) hace que su valioso acervo morfopatológico (más de 600 autopsias practicadas en 1801 en el Gran Hospice de l'Humanité) haya sido cortejado pero no sobresalido en suficiencia.

Bichat es a nuestro juicio el predecesor básico de las dos grandes escuelas que sentaron los cimientos más sólidos en la morfología patológica, la de Rockitansky en Viena y de Virchow en Berlín. La diferencia esencial entre ambas situaciones (en que no mediaron más de 40 años) fue el uso del microscopio por estos últimos como complemento imprescindible del hallazgo anatomopatológico es decir, la iniciación de la *Histopatología* como sumación final de la teoría celular que ya hemos estudiado.

Alrededor de la obra de Bichat y especialmente a través de su “Anatomie générale appliquée à la physiologie et à la médecine” (1804) se han destacado aspectos muy particulares. En este sentido es tópica su frase, cuando pretendía que la medicina fuera aceptada en la sociedad de sa-

bios... “La medicina ha sido durante mucho tiempo rechazada del seno de las ciencias exactas. Tendrá derecho no obstante a asociarse a ellas, por lo menos en lo tocante al diagnóstico de las enfermedades, cuando a la rigurosa observación del enfermo se haya unido el examen de las alteraciones que presentaron sus órganos”.

Esta lucha no fue sin embargo freno para que en más de una ocasión reconociese su propia ignorancia. El siguiente pasaje procedente del manuscrito de Grenoble ilustra este aspecto de su obra y además no deja, casi dos siglos más tarde, de tener una cierta actualidad.

Traducimos directamente (pág. 43):

“La hipocondria, la histeria, etc... han estado colocadas por los autores entre las enfermedades nerviosas. ¿Pero cómo y cuándo se ha visto que afecten a este sistema? Nosotros carecemos absolutamente de puntos de apoyo con los cuales podamos relacionar estas enfermedades. Estamos obligados a clasificarlas según los síntomas que nos ofrecen y por tanto nos encontramos ante ellas en las mismas circunstancias que estaban los antiguos médicos para las enfermedades que nosotros sabemos actualmente residen en un sistema u otro. En tanto no nos sirvamos más que de los síntomas para basar las clasificaciones adoptadas, ellas variarán como los espíritus, ya que cada uno las encuadrará según su manera de ver estos síntomas. Pero cuando establezcamos sus divisiones sobre los trastornos locales apreciados, determinados por la enfermedad, en una palabra, sobre la anatomía patológica, a partir de este momento cesarán nuestras dudas, desde entonces tendremos los fundamentos que no variarán más que las propias partes del hombre; y en tanto que existen membranas mucosas existirán los catarros, en tanto existan vasos habrán aneurismas y varices, mientras existan membranas serosas encontraremos hidropesías, en tanto existan huesos habrá caries...”.

Esta admirable lección de patología macroscópica, es un fundamento irrefutable de que una nueva especialidad ha cristalizado definitivamente dentro de la medicina, fuera ella reconocida o no por las sociedades científicas de la época. Nos encontramos definitivamente ante una nueva era médica, aquella que centra su pedestal en la lesión, primero anatómica y luego microscópica, estamos en los albores de la moderna Anatomía Patológica.

Y a pesar de que la obra de Bichat se ve truncada por su prematura muerte, no por ello queda infecunda la semilla y la nueva planta germina poderosa en los centros médicos europeos. Ya en 1816 Cruveilhier publica un primer “Essai sur l’Anatomie Pathologique generale”. Son pruebas evidentes de lo eficaz de esta nueva orientación el influjo que logra ejercer sobre la propia clínica, resucitando Covisat la práctica percutoria

concebida por Auembrugger y creando la auscultación Laennec. Este francés de Bretaña (1781-1826) vivió bajo la influencia clínica de su maestro Bichat. Si bien supo imponer el método anatomoclínico en medicina, no pudo ocultar, como indica Laín, su triple vertiente de clínico, patólogo e investigador. Entra aquí un nuevo aspecto por cuando el dualismo clínica-anatomía patológica ya lo hemos encontrado en Bichat. Es precisamente gracias a esta impronta de investigación como impone a la exploración y al juicio clínico su figura preponderante, basada como es lógico en el trastorno lesional.

Esta función intelectual, por un lado pragmática y elementalista, basada en la morfología macroscópica patológica y la búsqueda de una sintomatología clínica consecuente a su trastorno, caracteriza no sólo a la medicina francesa de la revolución y principios de siglo, sino que además se extiende a través de las fronteras dando base científica a la "Neue Wiener Schule" austríaca con el gigante de la anatomía patológica Karl Von Rokitansky (1804-78) y el famoso clínico Joseph Skoda (1805-1881).

La personalidad atrayente de K. Von Rokitansky, modelo de mecanicismo anatómico, merece ser analizada con algo más de detalle.

Su obra se resume a través del "Handbuch der Pathologischen Anatomie" en donde se compendia una experiencia superior a las 100.000 necropsias. Si la anatomía patológica había ya alcanzado rango propio en la medicina como lo hemos visto con Bichat, Laennec, etc... lo que no se había logrado en su individualización como especialidad. Hasta entonces el arte en el diagnóstico, clínico y anatómico se unían buscando una meta común, el diagnóstico global y una terapéutica apropiada (dentro del empirismo de la época). Todo ello desaparece con la "Nueva escuela vienesa" cuando este morfólogo rompe los lazos diagnóstico-terapéuticos clínicos y se enfrenta sólo y exclusivamente con la lesión como hecho anatomopatológico. La separación entre el clínico y el patólogo está consumada. No es ello óbice para que se mantenga un estrecho contacto informativo (así la historia clínica acompañaría al cadáver hasta la sala de autopsias y se archivaría tras añadir en ella el protocolo anatomopatológico).

De esta separada conjunción nace el prestigio de la escuela médica vienesa y especialmente del ya citado y famoso clínico Skoda. Adolece no obstante tan impetuoso progreso conceptual del fallo terapéutico dejando paso al concepto nihilista de "no hacer nada es lo mejor en medicina con lo que los enfermos vieneses eran muy bien diagnosticados por Skoda para luego ser perfectamente autopsiados por Rokitansky" (Laín).

En el terreno ideológico la postura de este célebre patólogo es, dentro de su estaticismo textural esencialmente morfopatológico y quizás como

contrapunto, humoral. Podríamos considerarlo como el moderno galeno de la Anatomía Patológica y su teoría, discrasia hemática general, encuentra justificación en todos los terrenos, (degeneraciones fibrinosas en sus más variadas elucubraciones); ello sería el motivo básico de sus tremendas discusiones con el fundador de la patología celular (Virchow) no siempre exentas de razón (tales el concreto caso de la inflamación hoy más justamente razonado por una alteración humoral vascular, que por una lesión parenquimatosa y celular como pretendiera Virchow).

De todos modos a pesar de la tremenda fuerza descriptiva y su gran prestigio centroeuropeo, la patología pasa a manos de Rudolph Virchow (1821-1902) a quien ya conocemos a través de sus postulados biológicos sobre el origen de la célula.

V. Recklinhausen, en el estudio conmemorativo a su maestro, lo inició con aquellos conceptos que marcarán el mundo profesional del más célebre de los morfólogos alemanes: "Trombosis, Embolia, Patología celular y Metaplasia". Es evidente cómo con ello se reúne gran parte de la obra morfológica de Virchow, la cual significa el eslabón final para transformar el hasta entonces "arte médica" en una nueva "ciencia médica".

Queda limitada la excesiva importancia concedida a la macromorfología, como causa de disregulación clínica y se busca con la ayuda del microscopio las mismas lesiones a un nivel más básico y elemental. Ello le llevará a crear una patología racional, consideran a la *enfermedad como vida bajo condiciones alteradas*.

La interpretación morbofuncional va a derivar de los conocimientos adquiridos en su *Patología celular* la cual aparece fundamentada en tres principios distintos:

A) *Localización especial de la lesión morbosa:*

Todo proceso patológico se encuentra anatómicamente localizado en una parte o porción del organismo, y nunca está el todo enfermo.

Basa dicha afirmación en su concepto de individuo-naturaleza como organización superior... "El individuo no está formado por partes sino que es la unidad quien las posee"... "La individualidad es lo opuesto de la generalidad". Aquí queda también implícito su concepto de independencia y libertad que justifica topográficamente la localización del proceso patológico. "¿Dónde existe libertad en la naturaleza como en el organismo?"

Ahora bien esta concepción de lo individual reside no en la célula aislada sino en su "organización celular", "Zellorganismus", organización de una colectividad celular que forma la unidad del hombre.

Ello en lo patológico le lleva al segundo de sus conceptos:

B) *Lesión celular-lesión elemental*:

Al ser ella la organización base de edificio corporativo humano es donde empíricamente debemos encontrar la enfermedad. Los trastornos regionales o locales (apartado A) se han de manifestar en modificaciones morfológicamente perceptibles de las células que constituyen el territorio enfermo.

Esta situación queda asociada a la idea de "predisposición", expresión patológica de un común agente externo, que puede, actuando sobre unas células, causar irritación mientras que sobre otras llega incluso a paralizarlas.

Cabe en este sentido añadir su posición frente a la entrada de gérmenes en el organismo y la respuesta de éste como reacción patológica. En este aspecto, Virchow mantuvo criterios radicales y en principio opuestos a los propuestos por la naciente microbiología (Hasche-Klinder, 1942).

C) *La idea de peligro*:

La vida de la célula enferma entraña en sí cierto peligro, base fundamental para diferenciar la salud de la enfermedad.

Como podemos apreciar en la obra de Virchow, la patología sigue siendo expresión sincera del trastorno anatómico. Ahora bien, considera al individuo enfermo como una organización social, en la que admiten una masa de existencias aisladas, en que cada elemento posee una labor particular con un estímulo para su labor que si bien es comunicado de otras zonas, en gran parte depende de él mismo.

La jerarquía republicana de esta organización individualista, estructuralmente hablando, basada en la célula, no impide una jerarquización progresiva incluso una aristocracia y supremacía de tejido nervioso y sangre

También creemos importante señalar cómo este morfológo defensor de la célula como individuo de un conjunto, admite un concepto atómico de la masa viva "El átomo es la unidad indivisible que incluso en nuestro pensamiento no alcanza a subdividirse, constituye la individualidad que no puede partirse más. Si es ella dividida es también destruida. Ella no es ya unidad en sentido de individualidad, incluso aunque contenga en sentido atomístico incontables unidades".

La anatomía patológica ha trasladado su domicilio nosográfico del órgano o sistema (tejido de Bichat) que había ocupado hasta hace aproxi-

madamente un siglo para situarse en la célula, como escalón reducido de un esquema individualista en el patrón corporal del hombre.

Algunos de los modernos investigadores han tratado de presentar a Virchow como un morfólogo dogmático, quien basándose exclusivamente en su patología celular, frenó la creciente evolución de las ciencias morfológicas. No debe olvidarse, como respuesta a esta falsa acusación, que fue precisamente él quien insistió constantemente sobre la importancia de la fisiopatología. Basta recordar que la revista cuya publicación inició y es conocida como Virchow Archiv tenía en un principio el subtítulo de Archivos para Anatomía Patológica, Fisiología y Medicina Clínica (Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin). Más cierto es que sus discípulos (como V. Recklinhausen y Orth, entre los más famosos) perdieron este carácter generalizador de la morfopatología, que solamente recuperaría Aschoff años más tarde.

Ha de transcurrir más de un siglo para que este patrón descrito como fundamento médico, encuentre nuevas vías a través de una patología que sin abandonar el órgano, sistema, tejido y célula, halle en las macromoléculas bases justificativas de la lesión.

Sin embargo, no podemos dejar un vacío de cien años, en los que la descripción mórbida de lo patológico ha alcanzado una alta expresividad, abriendo también las vías de un conocimiento más claro en la situación del hombre enfermo.

Sería imposible tratar de establecer una selectiva graduación personal, en orden a la importancia o calidad del hallazgo en el proceso morboso, que ha caracterizado a la extensa pléyade de anatomopatólogos en estos decenios.

Permítasenos por ello tomar a Ludwig Aschoff (1886-1942) como modelo de esta transición progresiva de la patología durante la primera mitad del presente siglo en que lo descriptivo, como revisión analítica del mundo enfermo, ha tenido una misión preponderante.

Posee Aschoff frente a la gran mayoría de morfopatólogos de su época un carácter universalista, en cierto modo comparable al de Virchow, pero con unos fundamentos básicos no puramente topográficos y descriptivos (la forma por la forma) como ocurriera en sus propios maestros (Von Recklinhausen y Orth) sino también con una amplia proyección en los aspectos más generales de la patología y fisiología. A ello debemos unir su pasión por la entonces naciente *patología experimental* en la que basó gran parte de sus conocimientos, aplicables posteriormente al hombre. (El nacimiento de la patología experimental se produjo realmente en la segunda mitad del siglo pasado. Ello va unido a clínicos y biólogos famosos como Schmiedeberg, Nauyn, Claude Bernard, etc.).

Es interesante recordar cómo Aschoff en su discurso "Von der Bedeutung der Pathologischen Anatomie für die Medizin und die Naturwissenschaften" (Importancia de la anatomía patológica en la medicina y ciencias de la naturaleza) hace una llamada a la patología experimental, e indica que el sentido de experimentación comparada no posee atributos particulares que justifiquen la existencia de una disciplina independiente, como se intentaría en algunas Universidades (Cátedra de Patología Experimental), sino que va intrínsecamente unida al concepto de Medicina, de ahí que experimentación no es sólo Anatomía Patológica sino también Farmacología, Cirugía, Medicina e incluso Higiene. Su importancia la veremos más adelante.

Su Instituto en Freiburg no fue sólo un centro de necropsias y material histológico biopsico sino un gran laboratorio de morfología experimental.

Supo intuir dentro de lo histológico cómo una agregación difusa de células pueden constituir un sistema funcionalmente válido con personalidad propia, creando así el concepto de Sistema Reticulo-Endotelial (junto con Landau). Aquí aunó el concepto de la morfología microscópica estática como pura observación, a la histofisiología e histogenia (origen de las células hemáticas monocitos y macrófagos) para conjuntamente a través de la experimentación (mecanismos vivos de la fagocitosis) llegar a una doctrina, hoy aún perfectamente válida, en los mecanismos generales de defensa orgánica del hombre (fenómenos de macrofagia, formación de anticuerpos, y defensa general contra las infecciones).

Análogas consideraciones podríamos hacer en otros terrenos de la morfopatología por él estudiada: tal es el caso de la Arterioesclerosis y la importancia de las inclusiones de lípidos en la íntima de los grandes vasos a quien inculpara una dominante composición de colesteroína. Esto fue base para los clásicos trabajos de los patólogos rusos Anitchkoff y Chalatow (1913) con la producción experimental de ateromatosis en conejos alimentados con dieta alta de lípidos.

Pero este criterio moderno de patólogo general (recuérdese la investigación sobre el origen de los cálculos biliares, la degeneración grasa y las distintas lipoidosis) no le hizo olvidar la patología especial (patología del corazón y trastornos circulatorios, trombosis, etc...) ni tampoco se apartó de la clínica como fuente de conocimientos.

Es decir, la obra de Aschoff no sólo ha sido universal en el terreno de la Anatomía normal (histológica) y patológica, sino que sentó los postulados que son la base de nuestra actual Morfopatología, es decir:

A) Una *Citología e Histología* aplicada al terreno de lo patológico con amplias implicaciones histogénicas y biogénicas.

B) Una *Patología General*, extraída de la observación específica de procesos mórbidos, localizados en la necropsia y generalizados a un nivel no de órgano sino de sistema.

C) Fundamentos básicos de una *Patología Experimental* en que por distintos artificios técnicos y con modelos estrictos puedan en el mundo animal producirse lesiones con reversible aplicación al hombre.

D) Una *Anatomopatología Especial* en que el detalle lesional no sólo se encuentra a nivel de órgano o tejido sino también tiene implicaciones celulares e intersticiales; todo ello con carácter descriptivo analítico, buscando una aplicación concreta para el hombre enfermo (diagnóstico-prognóstico).

La conjunción constante con la clínica en un setido de mutuo servicio y complemento fue uno de los constantes lemas en el trabajo de Aschoff quien con frecuencia reconocía cuanto había aprendido de los clínicos en este constante intercambio de información. A todo ello debemos añadir la importancia de lo docente, como expresión de sus propios conocimientos y transmisión de los mismos, creando una verdadera Escuela de Patólogos cuyos frutos son hoy todavía tangibles en Alemania.

Nos encontramos en cierto modo como afirma Lain en el *declinar de la revisión analítica* y la Patología como forma alterada en el terreno de la especulación básica, se encuentra en un cierto declive, situándonos los patólogos al *Servicio de la Clínica*. La morfopatología ha girado en un ángulo esencialmente fisiopatológico y la patología experimental es tema diario de trabajo de nuestros laboratorios.

Pero junto a este pensamiento elemental (de servicio a la medicina) y finalista (patología experimental) surge de nuevo la idea y la morfopatología encuentra su renacer gracias a una nueva y fructífera unión con lo metabólico. F. Buchner, quien ha sido continuador de Aschoff en Freiburg, expuso hace unos años (1960) este pensamiento ante la reunión del "European Medicuum Collegium" de Salzburg. El renacimiento de la morfopatología se ha logrado mediante la unión de *Estructura y Metabolismo* (Struktur und Stoffweschel). Al haber alcanzado este límite la investigación ha conseguido unificar el "dualismo existente entre la dinámica de la materia orgánica y la continua transformación de su estructura en un solo principio constituye el organismo vivo".

Al mismo tiempo la célula, como base exclusiva de toda morfología viva, se desmorona ante la pujanza del progreso técnico en la observación, descubriéndose infraestructuras que alcanzan personalidad propia en la patología (*Patología subcelular*) y llegan en algunos casos a límites que rozan con los constitutivos de la materia (*Patología molecular*).

La lesión ya no se encuentra sólo localizada en el pulmón o hígado (Benivieni, Morgagni) ni tampoco en el tejido macroscópico (Bichat, Laennec). La célula (Virchow) como organización social mantiene su carácter válido en la función y respuesta patológica del cuerpo, pero bajo ella, aparece una nueva morfopatología, no sólo *metabólica* sino también *subcelular y molecular* que abre progresivamente las puertas de lo que va a ser la Patología y por ende la Medicina de este final de siglo.

Vamos a analizar algunos ejemplos, modelos visuales perceptibles de lo que hoy ya se esboza como *nuevas fronteras de lo patológico y por tanto de la lesión*.

#### 1.º—LOS SINDROMES DE MALABSORCION: UN MODELO DE CORRELACION ENTRE ESTRUCTURA Y METABOLISMO PATOLOGICO.

Una relativamente nueva anatomía patológica, relacionada con los trastornos en la absorción de alimentos, especialmente grasas y proteínas, está siendo deslindada progresivamente, gracias al acúmulo de datos mor-

fológicos microscópicos, electrónicos e histoquímicos unidos a una bioquímica topográfica. Ello ilustra con claridad uno de los puntos que señalábamos como específica conjunción de estructura y metabolismo, base de lo que será la patología en un futuro próximo.

No vamos a entrar en detalles, por lo demás fuera del presente contexto, que expresan las diversas clasificaciones conocidas de malabsorciones intestinales. Señalemos tan sólo la existencia de un grupo de ellas, hasta hace poco mal individualizadas, que eran recogidas en los textos como formas de malabsorción primaria o idiopática. Entre ellas la "celiaquia" es el cuadro más típico, sufriendolo niños con una progresiva caquexia clínica que puede incluso causar su muerte.

Añadamos que la mucosa intestinal, área donde se produce la reabsorción de alimentos, está normalmente cubierta por dos tipos principales de células. Unas, los *enterocitos* (células en cepillo) contienen microvillosidades superficiales de 1,5 x 0,1 micras de tamaño, lo cual les brinda una poderosa superficie de absorción, ya que cada enterocito dispone de más de 3.000 microvillosidades lográndose así que en 1 mm<sup>2</sup> de superficie intestinal, existan unos 200.000.000 (De Robertis, Iralti, 1964). Puede calcularse que la superficie del intestino aumenta de esta forma más de 50 veces su superficie anatómica (Zetterquist, 1962). Además se ha podido comprobar que estas células poseen un rico equipo enzimático detectable por métodos histoquímicos (Lodja y col., 1965).

El segundo tipo de célula presente en el revestimiento intestinal es la llamada *célula caliciforme* (es así llamada por su forma en cáliz y contiene abundante material mucoso con el cual lubrica y recubre las paredes del intestino.

¿Qué ocurre en los llamados síndromes de mal-absorción intestinal?

Los niños afectados de celiacia (también conocido como sprue nostras) muestran alteraciones morfológicas del tubo intestinal sólo detectables con el empleo del microscopio óptico y electrónico, mientras que anatómicamente son ellas invisibles y por tanto no verificables.

Apreciamos microscópicamente un aplanamiento de la superficie de absorción mucosa con disminución en el tamaño de los pliegues (vellosidades) intestinales. Esto es focal e irregularmente distribuido por todo el intestino delgado.

Si además utilizamos el microscopio electrónico (Hartman, 1961, Rubín y col., 1962, Biempica, 1968) vemos como los enterocitos presentan las ya descritas microvellosidades, disminuídas no sólo en tamaño sino también en número y grosor. Esto además está unido a alteraciones de enzimas, histoquímicamente evidenciables (baja actividad de fosfatasas, alcalinas, ATP asas, aminopéptidasas, etc...). Todas estas observaciones

morfológicas coinciden con los estudios bioquímicos que muestran descenso de las disacaridasas (enzimas de la superficie celular encargadas del metabolismo). (Figura n.º 3).

Nos encontramos por tanto con una sintomatología clínica que descubre una lesión celular (alteración de vellosidades y microvellosidades) con repercusión exclusiva en el mundo de lo microscópico (óptico y electrónico) y en concordancia con las alteraciones metabólicas enzimáticas (bioquímicas).

Ahora bien, esto que corresponde todavía a lo que pudiéramos encuadrar dentro de la patología celular de Virchow queda sobrepasado cuando analicemos otros nuevos síndromes de malabsorción primaria, hoy ya desligados de la descrita forma de celiaquía.

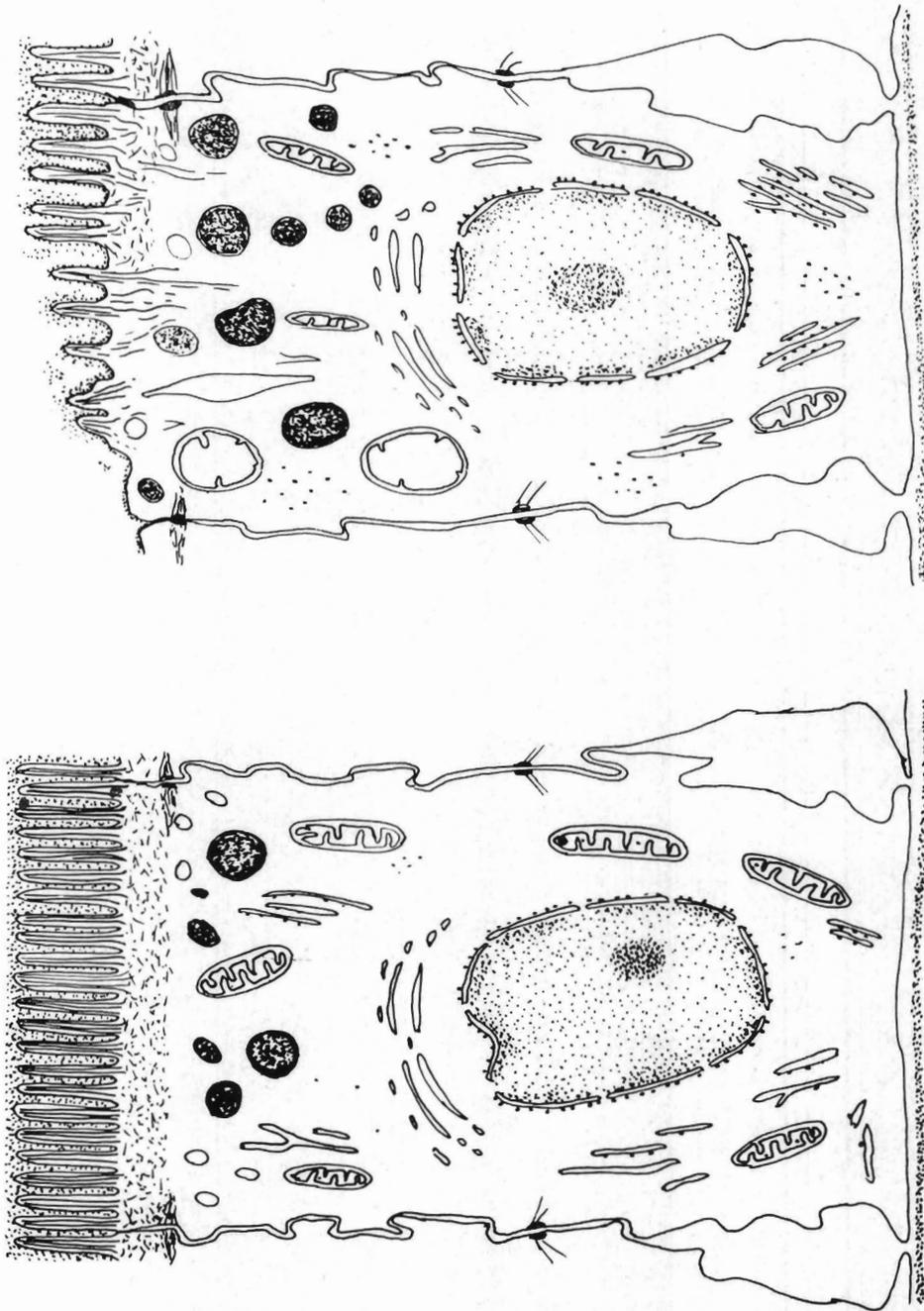
En la *malabsorción a disacáridos*, los enterocitos no presentan trastornos morfológicos visibles ni aún con el empleo del microscopio electrónico. En los déficits de la lactosa y sacarosa no hay modificaciones estructurales de las células intestinales y sólo histoquímicamente aparece la falta de la disacaridasa correspondiente (Lojda, 1967) como expresión morfológica de la lesión.

Pero aún es más compleja la situación cuando analizamos otros síndromes patológicos cual es el caso de la *malabsorción a los aminoácidos* o la llamada *abetalipoproteinemia*. Ni en la primera ni tampoco en esta segunda enfermedad se ha podido encontrar justificación estructural, morfológicamente detectable, por cualquiera de los múltiples medios que hoy disponemos de observación y análisis. No hay lesiones anatómicas ni microscópicas ni tampoco electromicroscópicas. Sin embargo el defecto, la lesión existe, si bien a un nivel puramente macromolecular y enzimático que el ser tan sutil no alcanza una representación morfológica. Así sabemos que bioquímicamente en estas enfermedades pueden detectarse defectos, no visibles, tanto en el transporte de ciertos aminoácidos (Rosemberg, 1966) como en el de grasas por una imperfecta síntesis de proteínas.

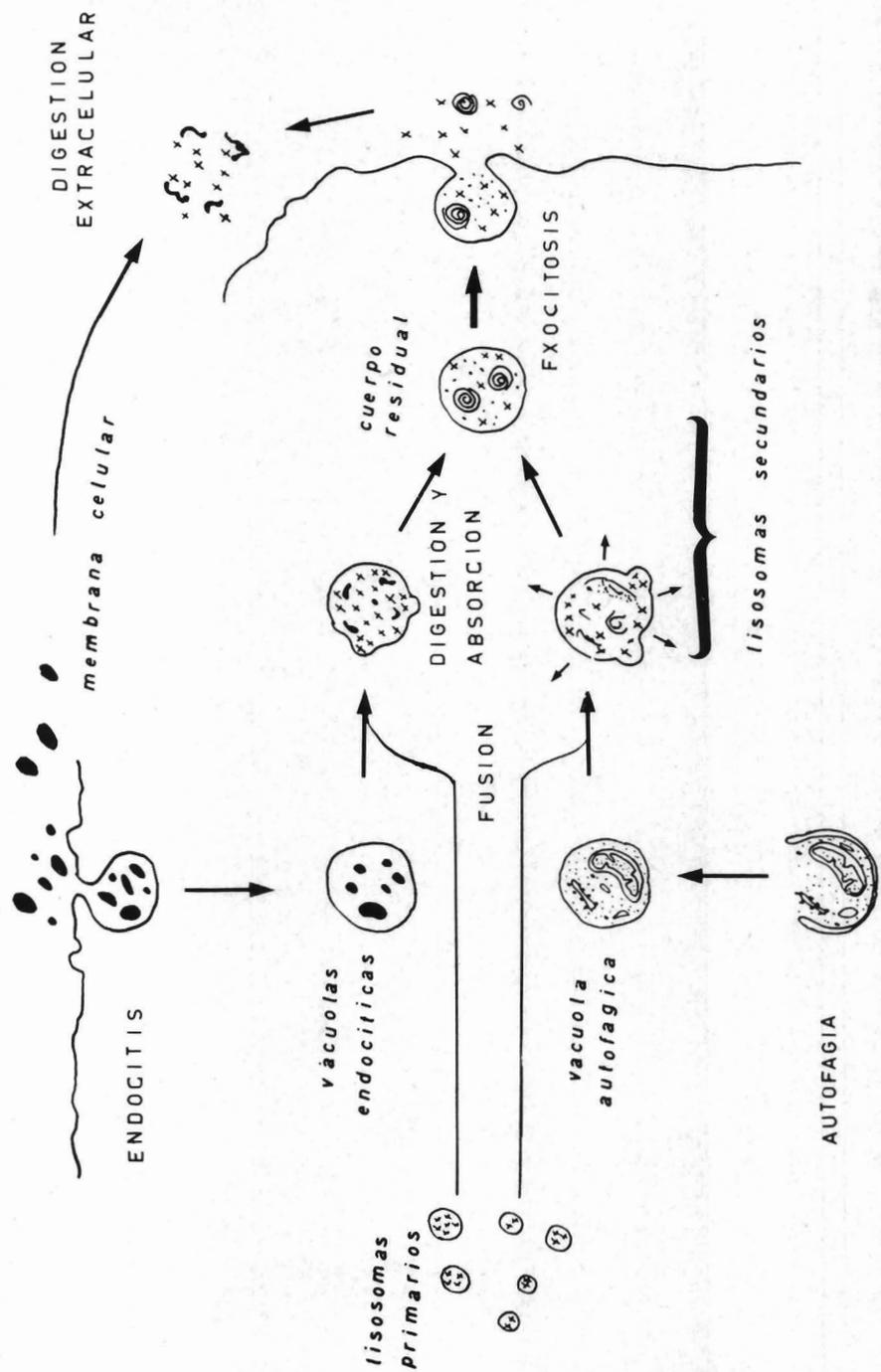
Nos encontramos ante un doble ejemplo de interés a nuestro juicio.

Por un lado, síndromes cuyo contexto lesional ha sido resuelto por una conjunción de lo morfológico con lo metabólico (celiaquía, malabsorción a disacáridos) y junto a ello enfermedades que sobrepasando el cuadro de nuestra apreciación morfológica entran dentro de la patología macromolecular (abetalipoproteinemia, malabsorción ante aminoácidos) y son del diagnóstico bioquímico-enzimológico.

Se trata de una patología subcelular como ocurre también en este otro modelo interesante, el del lisosoma, cuyas alteraciones van a abrirnos una



**FIGURA 3.**—Dos enterocitos procedentes de la mucosa de intestino delgado normal, (a la izquierda), y de un enfermo afecto de celiacua, (a la derecha). Obsérvese las diferencias ultraestructurales entre ambas. Manifiesta disminución del número y tamaño de las microvillósidades. Discreta desorganización citoplásmica con aumento del número de lisosomas.



**FIGURA 4.**—Mecanismos de activación lisosomal con carácter fisiológico y patológico (según C. De Duve).

nueva vía de análisis en el actual organigrama nosológico de los compartimentos celulares.

## 2.º—LA PATOLOGIA DEL LISOSOMA COMO EJEMPLO DE LESION INTRACELULAR

Uno de los recientes hallazgos en la organización del citoplasma celular es el lisosoma, denominación dada a unas minúsculas organelas protoplásmicas, que revestidas por una membrana simple (75-100 Å), contienen en su interior abundantes enzimas hidrolíticas (hidrolasas ácidas); en la actualidad se conocen más de cuarenta hidrolasas, entre las que adopta especial representación morfológica, las llamadas fosfatasas ácidas.

Aunque fueron descritas en las células del hígado de la rata por el grupo de investigadores belgas dirigidos por C. de Duve (1955), sabemos que estas organelas se distribuyen, por prácticamente, todas las células del organismo vivo animal y vegetal.

El lisosoma, fisiológicamente, tiene una misión metabólica muy variada que le confiere textura dotada de una gran plasticidad. Así ante la entrada en la célula de cuerpos exógenos, sean proteicos o no, quedan los mismos englobados por los lisosomas adquiriendo una morfología particular que permite se reconozca bajo el nombre de *fagosomas*. Este modificado lisosoma, va progresivamente digiriendo el material incluido en su interior y toma, bien aspecto de gránulo de reserva (*vacuola digestiva*) o muestra apariencia involutiva (*grano o cuerpo residual*); son los residuos no metabolizables del material introducido en el citoplasma los que de tal suerte serán expulsados de la célula como una forma rudimentaria de defecación. (Figura n.º 4).

La célula posee con los lisosomas un sistema digestivo protoplásmico a través del cual logra, hidrolizando las grandes macromoléculas, reducirlas a cuerpos más elementales (sea por caso aminoácidos) para poder emplearlos en su propio metabolismo sintético.

Este mecanismo de *heterofagia celular*, descubre de modo impresionante la multiplicidad de su acción, y puede incluso tener un carácter defensivo fisiológico. Es así como los lisosomas leucocitarios en la inflamación, van a descargar los enzimas hidrolíticos tratando de desintegrar gérmenes patógenos introducidos en el interior de la célula por un mecanismo de fagocitosis (aprensión por pseudopodos de material extraño o gérmenes, Metchnikoff).

En otras ocasiones la célula consigue, todavía dentro de su funcionalidad normal, utilizar estos lisosomas para eliminar porciones de su citoplas-

ma o determinadas organelas del mismo que han perdido su utilidad biológica. Se trata entonces de una verdadera *autofagia*, de ahí que a estos elementos en tal catabolismo desintegrativo de texturas morfológicas válidas, les distinguimos como *Vesículas autofágicas*.

Pero el lisosoma es todavía capaz de mayores hazañas biológicas. Hoy sabemos que la metamorfosis de la rana (como un ejemplo más), la cual viene acompañada de la regresión de la cola del renacuajo, se lleva a cabo por una autodigestión celular que es dirigida totalmente gracias a los lisosomas citoplásmicos. No es por tanto equívoco el que a estas estructuras las designemos, cuando desarrollan tal labor, bajo el nombre de *Sacos suicidas*.

El admitir una patología específica del lisosoma como hemos encabezado este apartado es dar carácter de individualidad funcional a una estructura de condiciones inferiores a la propia célula. Sin embargo ello, como vamos a ver, no está en contra de la patología celular, por cuanto su existencia no viene sino a obedecer los instintos de una organización superior, es decir, celular de su conjunto.

¿Cómo puede entenderse hoy la lesión lisosomal como base de una patología intracelular?

El proceso puede tener una triple vertiente:

- A.—Aparición de lesión celular, parcial o total por rotura de lisosomas.
- B.—Degeneración celular secundaria a una excesiva sobrecarga de material no metabolizable en el interior de los lisosomas.
- C.—Trastornos del medio extracelular debidos a una masiva liberación de estas organelas.

Analicemos alguna de las señaladas posibilidades, con cierta profundidad:

Hruban y col. (1963) han introducido en la patología el término, no exento de originalidad, de "*muerte celular parcial*"; este fenómeno responde a una extensa y apresurada destrucción de regiones citoplásmicas enteras (mitocondrias, reticuloendoplasma rugoso y liso, hialoplasma, etc...), por una patológica activación lisosomal. No por ello, de un modo necesario deberá producirse la desintegración de todo el edificio celular y éste, pasada la agresión, vuelve nuevamente a recuperarse. Para que ello suceda, basta someter a prolongado ayuno un animal de experimentación (rata, ratón) y a los 4-5 días examinar su hígado microscópicamente. Apreciaremos la riqueza de sacos suicidas o vesículas autofágicas (Essner, Novikott) expresión local de un catabolismo producido por el hambre celular.

Lo más frecuente sin embargo, es que esta ruptura de la membrana lisosómica, que va a ser inicial motor de todo el proceso al liberar las hidrolasas en el citoplasma, produzca la muerte celular total. Allison (1969) ha

visto como los macrófagos alveolares del pulmón (células con capacidad de fagocitar elementos extraños que se aspiran hasta el pulmón con el aire) presentan frecuentes rupturas de sus membranas lisosómicas, como consecuencia de la entrada en estas células de diminutas partículas de sílice.

Toda la activación fagocitaria y con ello la puesta en marcha de una serie de alteraciones pulmonares más groseras, detectadas a nivel histológico (nódulos silicóticos) y macroscópico (fibrosis pulmonar nodular y difusa del silicótico) estaría relacionada en una última instancia con la puesta en marcha de fenómenos reactivos fagocitarios tras la ruptura de los sacos lisosómicos por el sílice.

Aquí encontramos un escalón progresivo de lesiones hasta un nivel, subcelular, en unos cuadros tan frecuentes como son las enfermedades profesionales por agentes irritantes (neumoconiosis).

Hay otros múltiples mecanismos capaces de liberar las terribles enzimas hidrolíticas de su cáscara protectora, como son la irradiación ultravioleta, ciertos elementos liposolubles como esteroides, vitaminas, etc...

La importancia de esta nueva patología subcelular se escapa en parte a nuestro control morfológico y entra en el terreno de la biología molecular. Weissman y col. (1969) han esbozado la posibilidad de que ciertas proteasas lisosómicas (DNA asa) puedan motivar, bien roturas o mutaciones cromosómicas o al menos causar fenómenos de derrepresión genética con graves implicaciones en la síntesis de proteínas.

La segunda posibilidad en la patología del lisosoma, es que éste presente un defecto enzimático primario (genético) o secundario (inducido) que impida efectuar la normal degradación del material que debe metabolizar la célula. En este caso la "vacuola digestiva" en su evolución hacia "cuerpo residual" ve frenada su marcha y se transforma en un *gránulo de almacenamiento*. Muchas de las tesaurosis (enfermedades por almacenamiento de productos patológicos) congénitas (especialmente las ligadas a una sobrecarga de los hidratos de carbono como es el caso de la conocida glucogenosis tipo II, o enfermedad de Pompe) están en esencia causadas por un fallo en la enzima lisosómica, maltasa ácida, que normalmente interviene en la degradación del glucógeno. Al no poderse destruir se origina un masivo almacenamiento del producto dentro del citoplasma de las células hepáticas y musculares con un carácter tan generalizado que es prácticamente incompatible con la vida.

Otras enfermedades del glucógeno o los mucopolisacáridos del intersticio están también ligadas a una patología lisosomal. Ejemplo de alguna de ellas pueden analizarse revisando los llamados errores congénitos

del metabolismo como base de una patología malformativa con amplia repercusión en el futuro.

En el tercer y último aspecto que deseamos destacar de esta patología, que en parte es aún mal conocida, hace referencia a cuando los lisosomas se liberan bruscamente fuera del ámbito celular en el intersticio. Algo ya se ha dicho a través del fenómeno de la inflamación, en donde hay una intensa y brusca destrucción leucocitaria, lo cual trae consigo liberación de quininas vasoactivas así como de leucocidinas (productos lisosómicos todos ellos que activan la dinámica del proceso inflamatorio vascular y actúan por tanto defensivamente). Pero en otras condiciones esta rápida liberación es orgánicamente nociva o al menos así lo ha insistido Fell (1969) demostrando como la brusca desintegración lisosómica causada por vitamina A en exceso, produce la involución de la sustancia fundamental (MPS) que soportan las células del cartílago perdiéndose no sólo la típica metacromasia, sino incluso motivando lesiones semejantes a la reabsorción del tejido óseo embrionario cuando es estimulado por un exceso de hormona paratiroidea.

Toda esta patología del lisosoma hoy todavía balbuceante, abre nuevos e importantes campos de investigación no sólo en el terreno de la morfología pura sino en el de la farmacología que ve en estas organelas citoplásmicas un arma (sería un quintacolumnista celular) en la lucha contra la enfermedad.

### 3.º ASPECTOS GENÉTICOS DE LOS ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO Y SU REPERCUSION EN LA PATOLOGIA :

Ya hemos hecho indirecta referencia (véase cap. II) de cómo la organización genética de un determinado individuo, dirige la síntesis de enzimas y proteínas que sus distintas células elaboran. La presencia de mutaciones (genéticas) van a dar como resultado la síntesis de una o múltiples enzimas, en cierto modo patológicas que determinarán trastornos o enfermedades.

Recordemos nuevamente como la idea central de todo este proceso es la ordenada disposición de unos aminoácidos para formar un polipéptido o una proteína, la cual va a ser codificada por una secuencia de bases purínicas y pirimidínicas localizadas según un determinado orden en el gene correspondiente de la cadena de ADN.

Esto puede ser más simplemente expresado por la sencilla fórmula "un gene una proteína" y ello implica la existencia de numerosos genes "estructurales" en la constitución de un individuo, puesto que ellos son

los que, de un modo muy preciso determinan la estructura, las propiedades, y las actividades funcionales de los miles de enzimas y proteínas que elaboran.

Pero añadamos que, una mutación genética puede actualmente ser concebida como la resultante de una alteración específica en la secuencia de bases de una cadena de ADN en un determinado gene y que ello va a tener en muchas ocasiones reflejo específico, manifiesto a través de un cambio estructural (y por tanto funcional de la proteína sintetizada).

Entre los campos actuales de la biología, uno de los más atrayentes y con un futuro más brillante es la llamada "genética molecular" (Benzer, Nofsky, Brenner, Crick). Estos investigadores, no los únicos pero sí los de más resonancia, han analizado los diferentes tipos de discretas alteraciones posibles en las secuencias de polinucleótidos de una cadena doble de ADN. Trastornos que pueden ser, por sustitución, adición o delección, inversión, repetición, translocación... etc. de distintos segmentos. Estas mutaciones pueden ser provocadas (rayos X, radiaciones cósmicas, agentes citostáticos, etc...) o espontáneas.

Sobre todo en estas últimas, es donde la casualidad o azar va a tener un papel importante. Monod (1970) señala como el número de mutaciones en una especie tan estable como es la humana, puede calcularse, basado como es lógico en el número de hombres ( $3 \times 10^9$ ) vivos en nuestro planeta, en más cien a mil millares por generación. Esto da una idea aproximada (teniendo presente que un organismo superior, un mamífero, por ejemplo, contiene mil veces más genes que puede contener una bacteria) del elevado número de posibilidades existentes para la justificada aparición de graves errores metabólicos cuyo reflejo va a ser una morfología patológica y con ello una deficitaria función.

Podría hasta cierto punto, parecer maravilloso o puerilmente "milagroso" el considerar como el ser humano, a través de esta azarosa lucha biológica no ha llegado a desaparecer, sometido a la progresiva veleidat de unos genes mutantes que transformarán la fisiología enzimático-proteica y con ello la síntesis metabólica, conjunta de una célula.

La realidad es más moderada, y la posibilidad de extensión de una de las temidas mutaciones a través de poblaciones heterogéneas es de una limitación extrema, por cuanto su transmisión autosómica se hace con características recesivas (ello sin embargo aun impidiendo la aparición del proceso patológico no va a actuar sobre su transmisión, a próximos descendientes quienes heredarán, junto al gene patológico de uno de los padres, el alelo correspondiente del segundo, que por ser normal funcionará activamente supliendo la deficiencia e impidiendo la alteración morfológica). A ello deberá añadirse la natural selección que se establece a

*semia*, también responsable de anemia hemolítica, por insuficiente síntesis de una de las cadenas de la globina (la más frecuente es la  $\beta$ ). El princi-

través de los propios enfermos cuyas posibilidades de supervivencia y propagación son menores que la de individuos sanos. Todo ello actúa como natural barrera en la extensión de esta patología, lo cual no quiere decir que tienda a desaparecer o deba menospreciarse. Es sin lugar a dudas uno de los aspectos morbosos con más amplia perspectiva en la medicina futura.

En el contexto general de la medicina debemos tener en cuenta que el concepto de "errores congénitos del metabolismo" fue introducido teórica y nominalmente por A. E. Garrod, en la que actualmente se ha transformado clásica "Croonian Lectures" pronunciada ante el Royal College of Physicians, (Londres, 1908), utilizándose esta denominación para describir el complejo cuadro patológico de la alcaptonuria, caracterizada por una elevada excreción de ácido homogentísico por la orina. La deficiencia enzimática causante del bloqueo metabólico de este producto en sus derivados fenilalanina y tirosina, hoy sabemos es debido a un fallo a nivel de la oxidasa del ácido homogentísico (Ladu y col., 1958). Aunque esto era entonces desconocido, sí pudo comprobarse y aquí el dato de interés, que esta enfermedad poseía una distribución familiar con carácter genético mendeliano.

Fue así como Garrod introdujo dentro del terreno de la patología, el actualmente bien conocido postulado de una disregulación genética en la síntesis de proteínas. Hoy conocemos más de 60 condiciones diferentes de trastornos patológicos perfectamente delimitados que son debidas a defectos arquitectónicos encerrados dentro del "microscópico" mundo del ADN con capacidad expresiva a través de una síntesis proteico-enzimática deficiente.

Tenemos como modelo aclaratorio la patología de un elemento estructural ya mencionado en esta exposición, nos referimos al "hematíe", de quien depende el transporte de oxígeno a través de la hemoglobina.

Entendemos como *anemia* un descenso, por bajo de límites normales, del contenido total en hemoglobina funcionante (12-13 gr/100 cc.).

La estructura de la hemoglobina cuyo peso molecular es de 64.500 comprende cuatro cadenas de globina (proteína) y cuatro moléculas de hemo (protoporfirina III), compuesta a su vez por cuatro anillos pirrólicos. El hierro se encuentra adosado centralmente en la molécula y fijo sobre los cuatro nitrógenos, guardando dos valencias libres.

La proteína está a su vez formada por cuatro cadenas de polipeptidos, 2 de tipo  $\alpha$  y 2 de tipo  $\beta$ . Cada una de estas cadenas polipeptídicas se encuentran a su vez organizadas por aminoácidos (146 para la cadena  $\beta$  y 141 para la cadena  $\alpha$ ), reunidos con enla-

ces peptídicos. Cada cadena, así configurada, se enrolla sobre sí misma en espiral, para originar una estructura secundaria en hélice. La espiral de la estructura secundaria volviéndose a plegar sobre ella misma de una manera más compleja, termina por adoptar configuración definitiva. La reunión de las dobles cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  forman macromolécula, correspondiente a una estructura cuaternaria.

Como ya hemos señalado al hablar de la biología del hematíe, sabemos que su vida fisiológica dura 120 días y una reducción de dicha vida eritrocitaria es con frecuencia debido a un fenómeno de destrucción patológica conocido con el nombre de hiperhemolisis.

Una gran parte de las *anemias hemolíticas* responden a trastornos en la constitución estructural de la molécula proteica formadora de la hemoglobina o a deficiencias de otras enzimas, también vitales para su metabolismo (como es el caso de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, G-6-PD).

Entre las primeras, el ejemplo más característico es la drepanocitosis o *hemoglobinosis S*. Se trata de un trastorno genético en la síntesis de la globina, producido por la sustitución del aminoácido, ácido glutámico por la valina (fíjense bien, un sólo aminoácido) a nivel del sexto puesto, de la cadena  $\beta$ . Esta anomalía va a facilitar la formación de uniones entre distintas moléculas de hemoglobina, en lugar de permanecer en ellas independientes. A su vez, ello causa una deformación del hematíe (que pierde su configuración redondeada y adopta imagen de media luna). Pero, además, la viscosidad y tendencia a la conglomeración de estos hematíes patológicos no sólo motiva su precoz destrucción (anemia hemolítica), sino favorece su conglomeración en trombos intravasculares con graves repercusiones histológicas y anatómicas (nefroesclerosis, infartos hepáticos y esplénicos, cirrosis hepática)...

No es esta la única forma de hemoglobina patológica, genéticamente transmisible. Junto a la hemoglobina S (verdaderamente peligrosa en los individuos de raza negra con carácter homocigótico, es decir, con las dos cadenas  $\beta$  afectadas) aparecen otras formas, como son las llamadas "hemoglobinas inestables" (Hb de Zurich, Köln, etc) causadas por mutaciones situadas en el hemo y que inducen una rápida desnaturalización molecular con formación de metahemoglobina, así como de corpúsculos morfológicamente visibles, los llamados cuerpos de Heinz (señalemos que estos cuerpos intraeritrocitarios también aparecen en otros hematíes que sufren una deficiencia enzimática en G-6-PD).

Otro trastorno genético-hereditario del hematíe es el caso de la *talasemia*, también responsable de anemia hemolítica, por insuficiente síntesis de una de las cadenas de la globina (la más frecuente es la  $\beta$ ). El princi-

pio de esta mutación es peor conocido, ya que no parece deberse a un gene estructural (de síntesis proteica), sino a uno regulador, el cual, a su vez, induciría la formación de un ARN mensajero patológico, cuya lectura deficitaria a nivel ribosómico impediría la liberación de las cadenas  $\beta$  recién sintetizadas en los polirribosomas. La consecuencia es que la disminución cuantitativa de la cadena proteica señalada viene acompañada de un aumento compensador, pero patológico, de cadenas complementarias S y  $\varphi$  dando lugar a un aumento total de la tasa de la llamada hemoglobina fetal (HbF frente a la HbA). Cuando el sujeto es homocigoto los trastornos morfológicos de estos hematíes son muy demostrativos (anisocitosis poiquilocitosis) y, por el contrario, este defecto enzimático es bien soportado en los individuos heterocigóticos, gracias a una compensada síntesis del HbA por el alelo no mutado.

Estos modelos de patología molecular y genética, no sólo se limitan en el hematíe a la compleja molécula de hemoglobina, sino que también, y bajo análogo cuadro morfológico (anemia hemolítica), aparecen asociados a un defecto total en la síntesis de ciertas enzimas específicas enclavadas dentro del metabolismo general de una vía como es la glicolítica, vital para el hematíe (ya que al carecer de mitocondrias no puede utilizar la vía oxidativa). *El déficit por mutación de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa*, reduce a la mitad la normal vida media del hematíe al disminuir la capacidad regenerativa de la coenzima NADPH. Pero, además, podemos añadir que estos hematíes, deficitarios en G-6-PD, son particularmente sensibles a la absorción de agentes oxidantes como anti-palúdicos, sulfamidas, vitamina K, etc..., cuyo sólo contacto puede provocar graves crisis destructivas hemáticas con la brusca aparición de hematíes provistos de corpúsculos anormales tipo Heinz.

Otro déficit, genéticamente equiparable al ya señalado, es también en el hematíe la *falta de piruvato-kinasa* (PK), frenándose así la regeneración del adenosin-trifosfato (ATP) lo cual motiva la aparición de anomalías en la membrana eritrocitaria y en la llamada bomba de sodio. También es causa de una precoz destrucción de los hematíes con las siguientes crisis hemolíticas (lesión anatómica).

Creemos que la misión de la morfopatología debe limitarse en esta "Biopatología molecular" a buscar una expresividad morfológica apreciable por nuestros medios de observación. Es, además, fácil reconocer como un trastorno (mutación) de nuestro esquema genético (código) determina alteraciones celulares capaces a su vez de ofrecer una florida patología anatomoclínica.

Pero esto no parece ser hoy totalmente suficiente, ya que, como decía Harris (1970) en la "Leonard Pearson Memorial Lecture" de la Univer-

sidad de Birmingham al referirse a nuestros actuales conocimientos en este campo. "es importante insistir, como la ignorancia persiste en el conocimiento de la precisa naturaleza de múltiples deficiencias enzimáticas específicas, así como en su incidencia exacta y distribución en las diversas poblaciones humanas"... , brillantes días para una biopatología del futuro...

Pero si en el campo de la Anatomía patológica aparece enriquecido al introducirse en el conocimiento de las enfermedades genético-mutacionales innatas y definitivamente troqueladas sobre unos genes que van a modificar un edificio macromolecular proteico-enzimático, como es el caso de las hemoglobinas patológicas o las deshidrogenasas descritas, no puede dejarse a un lado otro gran grupo de procesos morbosos que también unidos a un trastorno de la transcripción genética (bloques de genes estructurales) aparecen expresadas por una *patología en la derrepresión de proteínas*. Así se van a abrir nuevas puertas a una serie de posibilidades nosológicas en este acelerado futuro, que en el fondo es la cotidiana realidad de los datos que llegan en apresurada revista, para aumentar el acerbo de nuestros conocimientos.

Nos referimos, como ejemplo, a los mecanismos que ponen en marcha la economía individualista del hombre para defender su integridad personal (*patología de la reacción de defensa y transplantes orgánicos*) así como a esa alborotada eclosión que a modo de organizada anarquía logra la *célula cancerosa* al independizarse del biológico control homeostático que regula la condición humana.

Los virus, diminutos parásitos macromoleculares van a mostrarnos una de las más sugestivas hipótesis en el esfuerzo que como meta común tiene establecida la humanidad por un mejor conocimiento de las neoplasias. De estas últimas vamos a ocuparnos seguidamente, por cuanto ofrecen un apropiado modelo de lo que pudiéramos entender hoy como Patología Experimental.

#### 4.º CANCER Y VIRUS: EXPRESION DE LA COMUNIDAD HUESPED-VIRUS Y MODELO DE PATOLOGIA EXPERIMENTAL

Van a permitirme que cierre esta resumida revisión de la Patología en la Medicina del mañana, que ya es hoy, volviendo a engarzar la lesión como elemento textural en la célula ante un obligado parasitismo viral, que en último extremo es capaz de alterar y modificar gravemente su biología, para transformarla en un ser extraño al organismo que le dio origen. Esta nueva situación, la conocemos como "célula cancerosa".

Huxley defiende que el concepto de "cáncer" en líneas generales no constituye una unidad biológica, sino en su aspecto celular (en este sentido volvemos a encontrarnos con la plena vigencia de la teoría celular virchowiana).

Poseen las neoplasias, una comunidad de criterios dentro de un heterogéneo grupo de enfermedades que tienen como atributos no sólo un ritmo acelerado en el crecimiento de sus células, sino también una falta de diferenciación de las mismas lo que conduce a una extrema irregularidad microscópica o anaplasia. A ello debemos añadir como, perdiéndose el lógico control que regula la asociación de células en tejidos (pérdida de la antes señalada inhibición de contacto, entre otros factores) se comportan como seres extraños al propio organismo del cual sólo aceptan materiales básicos para su rápido metabolismo proliferativo. Tanto es así que son capaces de alejarse de su lugar de origen (tumorigenesis primaria) y rompiendo barreras naturales, entran en la circulación (sangre, linfa) para reproducirse a distancia (metástasis). El desgaste metabólico del conjunto orgánico es tan alto y la interferencia con la fisiología del cuerpo tan elevada que consume precoz y agobiadamente el organismo llevando a la consunción extrema (caquexia cancerosa), preludio de una cercana e irremediable muerte. (Un estudio más amplio sobre este tema y sus causas etiológicas más frecuentes puede encontrarse en un trabajo del autor, 1968, Rev. Infor. Med. Terapéutica).

Nos encontramos ante una enfermedad celular en sentido estricto, pero en ella se conjugan todos los posibles factores que alterando un normal metabolismo, conducen a la más anárquica de las situaciones biológicas, a la propia autoaniquilación orgánica.

Señalábamos en el capítulo anterior que el sistema virus-huésped es condición indispensable para la normal viabilidad del virion. Es tan estrecha la comunidad que obliga incluso a la aceptación genética del ácido nucleico viral dentro del genoma de la célula, lo cual entraña graves peligros. Uno de ellos es la transformación de este genoma (posible carácter mutógeno del virus) y como consecuencia la malignización celular.

Los virus son causa de cánceres y leucemias en el mundo animal, ello es un hecho perfectamente establecido y en el cual nos movemos como diario quehacer, quienes por mezcla de gusto y vocación trabajamos en el terreno de la oncogénesis experimental. No vamos a entrar en detalles.

La realidad, obliga a una contestación explícita ante uno de los temas más candentes de la patología experimental, hoy casi señera de la medicina:

¿Son los virus causantes de las neoplasias humanas?

Nadie ha suministrado hasta el momento presente pruebas irrefutables y definitivas que, de un modo directo sea ello cierto. Sin embargo, en

estos últimos años, se han acumulado gran cantidad de datos que hacen *indirectamente probable* la participación vírica en algunos tumores del hombre, al igual que ocurre en el mundo animal.

Hace ahora unos diez años un cirujano inglés, Dennis Burkitt, trabajando en Uganda, describió, junto con el patólogo americano O'Connor, un tipo poco frecuente de tumor infantil de un extraordinario significado en la investigación cancerosa.

Detectado en Africa Ecuatorial, se encontró una alta frecuencia en niños de 2 a 15 años, afectando área mandibular y maxilar, pero con extensión a otras zonas corporales (cerebro y meninges, huesos, linfáticos del mediastino y abdomen, pelvis, etc.). Histológicamente ha sido considerado como un tumor maligno del sistema hematopoyético (linfoma maligno tipo Burkitt).

Lo interesante de este tumor fueron las condiciones ambientales y geográficas de su aparición. Así se habló en principio de una "zona del linfoma", cuyos límites africanos son más climatológicos que geográficos (regiones con una precipitación media anual de 52 cm. y temperatura ambiente de unos 15° C.). El hecho de que correspondan estas áreas a las mismas que existe una elevada incidencia en malaria y su específica limitación infantil, hizo pensar en la existencia de un insecto-vector como portador de la enfermedad o, lo que es aun más, transmisor de su germer desencadenante.

Entraba nuevamente la medicina en una situación muy semejante a la que más de medio siglo atrás, hemos visto enfrentó a morfólogos y bacteriólogos...

Han sido varias e infructuosas las expediciones angloamericanas en búsqueda del insecto y los "safari del tumor", como han sido llamados, han resultado inútiles.

También la búsqueda del virus fue durante unos años, febril. Bernhard en Villejuif (Francia), ha revisado más de cien casos con el microscopio electrónico y no ha encontrado nunca virus en ellos. El resultado, en general, fue decepcionante hasta que otros investigadores ingleses, Epstein y Barr (1964), pudieron fotografiar un agente semejante al virus herpes, en células tumorales del linfoma de Burkitt, que habían sido previamente cultivadas "in vitro". Aunque en más de un laboratorio el resultado fue visto con excepticismo, por cuanto se pensaba en una contaminación banal por un virus tipo herpes simple (cosa relativamente factible), estos mismos investigadores han demostrado que esta forma particular de virus herpes (hoy conocido como virus EB), posee un antígeno específico y distinto a todos.

Este antígeno caracteriza a todos los tumores de Burkitt aun siendo de

la más heterogénea procedencia, (señalemos como entre tanto se ha encontrado este tumor en otros países, aunque con extrema rareza, incluso en España, también se ha señalado algún caso).

Pero el interés se ha hecho todavía más agudo cuando Henkel y col., (1968) demostraron una correlación inmunológica entre los virus EB y una enfermedad ampliamente distribuida en el mundo occidental: la mononucleosis infecciosa; pudiéndose incluso ver partículas víricas en las células de los enfermos, afectos de esta lesión no cancerosa, cuando como en el caso anterior son cultivadas "in vitro".

¿Qué consecuencias podemos sacar de estos hechos? La frecuente asociación "virus EB-tumor Burkitt-mononucleosis infecciosa" no constituye una prueba específica y definitiva del origen vírico del cáncer, ya que podría tratarse de una forma obligada de parasitismo, pero la íntima relación morfológica e inmunológica existente permiten, con cautela, suponer una posible comunidad etiológica-lesional. Así se han expresado múltiples cancerólogos.

La mononucleosis infecciosa y posiblemente las propias leucemias linfoides (linfosarcomas) de nuestro ambiente, están estrechamente relacionadas con esta forma centroafricana de linfoma maligno y es muy probable que todo ello tenga un común origen.

Pero aún hay más indicios de esta correlación virus-cáncer. Tal es el caso de otra neoplasia frecuente en Asia, el llamado linfoepitelioma del área naso-faríngea. En él han sido también puestos en evidencia virus (De The y col 1970) que semejan el tipo herpes, y que al mismo tiempo neutralizan los anticuerpos ya señalados del virus EB.

A ello podemos añadir múltiples experiencias dentro de este campo de la patología experimental, demostrando la transformación celular maligna tanto en cultivo de tejido como en vivo sobre animales, mediante virus aislados del hombre (adenovirus). Estos producen sarcomas en el hamster dorado (Trentin 1962).

La transformación de células humanas normales, cuando son cultivadas *in vitro* artificialmente, en células cancerosas, lo han conseguido recientemente Koprowski y Jensen (1969) inyectando a fibroblastos humanos el virus del mono conocido como SV 40. Aún sólo hace unos meses volvían a darse nuevos datos de este sentido con otros virus (kirsten mouse sarcoma virus) por el grupo de investigadores del Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda (USA) (Klement y col. 1971).

Bien es cierto que la prueba definitiva de que estas células, malignizadas artificialmente con distintos tipos de virus en el tubo de ensayo, son realmente agresivas y cumplen los postulados básicos de una célula cancerosa, sería únicamente volviéndolas nuevamente a inyectar en un

ser humano. Prueba ésta que como es obvio la ética médica impide llevar adelante.

Podríamos continuar más ampliamente en este complejo y cada día nuevo campo de la etiopatogenia cancerosa, pero sería extendernos más allá de nuestro objetivo que sólo ha buscado mostrarles en definitiva cómo la anatomopatología mórbida, adquiere dinámica en la patología experimental encontrando feliz conjunción en ella con otras muchas ramas de las ciencias médicas.

Recientemente (1969) Sir Harold Himswort, se ocupaba de la evolución del saber médico, señalando como ello se ha logrado gracias a una progresiva situación interdisciplinaria. La idea feliz, puede surgir como destello aislado, junto a la cama del enfermo, ante los lentes binoculares de un microscopio, lo mismo que entre tubos de ensayo y centrifugas, pero lo importante es que su desarrollo, la culminación válida de la misma, no se puede lograr sin una conjunción total como fuerza convergente, en que la morfología no es sino un eslabón más dentro del conjunto (bioquímica, inmunología, genética, estadística, clínica...).

Hemos llegado a construir un edificio científico que por su complejidad deja de tener carácter disciplinario puro y adopta una situación universalista en la propia medicina. La patología experimental se ha transformado en medicina experimental.

Hemos hecho un resumido y parcial examen de aquellas situaciones, que podemos decir, alcanzan una posición extrema en la patología morfológica y se confunden, bien por lo reducido de su tamaño con la biopatología molecular, bien por su naturaleza dismetabólica con una bioquímica enzimológica.

Pero no quisiéramos concluir este apartado sin volver nuevamente los ojos atrás y con su simple ayuda efectuar la fina disección de esta autopsia, que aparenta ser hoy el cadáver de la propia morfología patológica. Mientras nuestros cuchillete desentraña y abre vísceras guiado por un pensamiento a niveles moleculares, la lesión surge brusca y arrogante bajo la forma de una cirrosis hepática, un carcinoma gástrico o un área infartada en el miocardio. Ella persiste como tal válida y justifica el juicio clínico-anatómico, que tanto sirvió a nuestros antecesores y sigue siendo fuente constante de nuevas lecciones de humildad en la clínica médica.

Queremos con ello señalar como, aunque arrastrada por la enérgica y rápida expansión de los conocimientos, la Anatomía Patológica puede alcanzar situaciones inferiores a la misma célula, no por ello dejan de tener valor la macropatología y la histopatología, que hemos visto han protagonizado la historia médica hasta nuestros días.

Se ha conseguido, sin embargo, establecer un flujo dinámico en la morfología, que a través de la célula y sus distintos constituyentes vuelve a engarzarse con el tejido y órgano, sin poder olvidar que, a la postre, *enfermedad no es sólo lesión*, ya que el hombre, forma pasajera de su propia naturaleza, configura un armónico y espiritual ser vivo en la totalidad del organismo y no sólo en alguna de sus partes.

Es aquella conjunción ascendente de una hipotética flecha o vector biológico en cuyo vértice aparece situada la naturaleza del hombre sano o enfermo, como ser intelectual y racional. Ese hombre-natural que cósmicamente concibiera el jesuita y pensador Teilhard de Chardin, cuando con su cosmología creadora lo hace eje ascendente de una creación Divina, a modo de realidad física y cuya evolución no ha estado más sujeta en el mundo biológico, que a ese azar circunstancial de una agnóstica condición (Monod) que es para el creyente revelación diaria de una actividad creadora regida por una Providencia Suprema.



D<sup>o</sup> FRANCISCO JAVIER LASSO DE LA VEGA Y ORCAJADA  
EMINENTE CATEDRÁTICO DE PATOLOGÍA MÉDICA. SABIO ESCRITOR.  
PROPAGANDISTA DE LA VACUNA. FUNDADOR DE LA SOCIEDAD  
MÉDICO QUIRÚRGICA DE CÁDIZ. ETC. ETC.

### A MODO DE EPILOGO

*Permítanme que a pesar del pragmatismo que caracteriza a todo patólogo me vuelva para terminar nuevamente historiador de la Medicina. Pero historiador en este caso de una medicina más próxima y entrañable pues es la que ha sido forjada entre el azul marino de nuestro Mediterráneo y estas fértiles huertas regadas por el Segura.*

*La región murciana ha desempeñado en la historia de la medicina española un papel cuya importancia no suele ser recordada con el relieve que merece.*

*No me refiero solamente a las épocas más antiguas, en las que por supuesto, la contribución fue ya de gran interés. Basta recordar muy de pasada como el murciano San Isidoro fue el gran puente de transmisión de los restos de la medicina clásica al Occidente medieval, siendo el libro IV de sus Etimologías el texto médico básico de la Alta Edad Media europea. Y también el esplendor de la medicina árabe en este territorio, prolongado después en la época de Alfonso X.*

*Quisiera por el contrario, que mi homenaje de admiración hacia la tradición médica murciana, se centrara en las aportaciones que los médicos de esta región han realizado a la introducción de la medicina moderna en España.*

*Estas aportaciones voy a simbolizarlas en tres grandes figuras, pertenecientes a otros tantos momentos decisivos en evolución de la medicina moderna.*

*El primero es Diego Mateo Zapata, que vivió a finales del siglo XVII y comienzos del siglo XVIII. Zapata es considerado unánimemente como la cabeza de la renovación médica española, como el hombre que consiguió las primeras victorias contra el anquilosado galenismo tradicionalista y a favor de las primeras corrientes modernas experimentales, patológicas y clínicas. El título de unos de sus libros "El ocaso de las formas aristotélicas" es suficientemente expresivo. Contribuyó decisivamente a*

introducir en España la doctrina de la circulación de la sangre y las demás novedades anatómicas y fisiológicas de la medicina europea de su tiempo, destacando en la aplicación de la nueva química a la medicina y renovando incluso la clínica, la obstetricia y la terapéutica.

El segundo es Francisco Javier Lasso de la Vega, médico que trabajó durante las primeras décadas del siglo XIX. Es quizá la figura murciana que más me llega personalmente, porque fue el iniciador en España de la moderna anatomía patológica y de la mentalidad anatomo-clínica. Además de dar a conocer en nuestro país las grandes novedades debidas a la Escuela de París, realizó investigaciones anatomopatológicas originales de relieve, e introdujo e impuso entre nosotros la auscultación descubierta por Laënnec, como técnica habitual en el acto médico.

La tercera figura médica murciana que deseo destacar es Amalio Gimeno (finales del siglo XIX y comienzos del XX), generalmente recordado como político y muy olvidado, en cambio, como personalidad científica de gran relieve. De todas sus obras destaca la realizada en sus años de juventud y primera madurez: la introducción en nuestro país de la nueva bacteriología de Pasteur y Koch. Gimeno no fue solamente el gran apoyo científico de Jaime Ferran en la hora decisiva de la vacunación anticolérica, sino el autor de la primera Patología general española auténticamente moderna, incorporando de forma equilibrada la anatomía patológica macro y microscópica, la fisiopatología y la nueva bacteriología.

Sirvan, por ello, estas mis últimas palabras, como homenaje de una nueva Facultad de Medicina, cuya gestación se forjó con la silenciosa labor de hombres como los que hoy hemos citado. La semilla plantada en estas tierras ha germinado y la tangible realidad de su vida, palpita ya en el corazón de esta noble Región.

He dicho

## BIBLIOGRAFIA

- ABERCROMBIE, M., J. E. M. HEAYSMAN: Observations on the Social Behaviour of Cell in tissue culture.  
Exp. Cell Research 5: 111, 1953.
- AMBROSE, E. S.: Possible Mechanisms of the transfer of information between small groups of Cells.  
Ciba Found. Sposium on Cell Differentiation 1967.  
Churchill ltd. London.
- AMBROSE, E. J.: The Role of the Cell surface in tumour invasión.  
ICC. Monograph Series.  
Vol. 6: Mechanisms of Invasion in Cancer.  
Ed. P. Denoix. Springer Verlag. Berlín 1968.
- ASCHOFF, L.: Anatomía Patológica General y Especial.  
Dos Volúmenes.  
Ed. Labor, 1945. Barcelona.
- BARCIA GOYANES, J. J.: Las orientaciones actuales de la Morfología.  
Arch. Esp. Morfología. 21. 1949.
- BARCIA GOYANES, J. J.: La expresión histórica del concepto de Forma en Biología.  
An. Universidad Valencia. 1962-63.
- BERNARD, J.; J. P. LEVY; J. P. CLAUVEL; J. D. RAIN: Abregée d'Hematologie. Masson Cie, París 1971.
- BERNHARD, W.: Sobre la probabilidad de una etiología vírica en el Cáncer humano y en la leucemia.  
Rev. Med. Suiz. 2: 844, 1970.
- BERTALANFFY, L.: Das Biologische Weltbild.  
A. Franke, 1949.

- BIEMPICA, L.; H. TOCCALINO; J. C. O'DONELL: Cytochemical and ultrastructural studies of the intestinal mucosa of children with celiac disease.  
Am. J. Path. 52, 795, 1968.
- BINET, L.: M. F. X. BICHAT.  
Sem. Hop. Paris, 32: 3895, 1956.
- BÜCHNER, F.: Spezielle Pathologie.  
Urban- Schwarzenberg Verlag.  
1956. München.
- BÜCHNER, E.: Die Bedeutung der Morphologie für die Moderne Medizin.  
Deut. Med. Wschrft: 38, 1665, 1960.
- BURKITT, D. P.: Symposium on Lymphogenic Tumours in Africa.  
S. Karger Ed. 1963. Basilea.
- CRUVEILHIER: Anatomie Pathologique. Dernier Cours de Xavier Bichat.  
Nov. Biblioth. Medic. 9, 94, 1825.
- CUENOT, C.: Pierre Teilhard de Chardin: Les grandes étapes de son evolution.  
Ed. Plon. 1958. Paris.
- CHIARI, H.: Geschichte der pathologischen Anatomie. En Neuburger und Pagel Handb. der Geschichte der Medizin.  
II Bd. 1903.
- DE DUVE, Cr.: El papel de los lisosomas en la patología celular.  
Triángulo, 9/6. 200. 1971.
- DE THE, G.: IV International Symposium on Comparative leukemia research.  
Cherry Hill, 1969.
- DINGLE, J. T.; H. B. FELL: Lysosomes in Biology and Pathology.  
North-Holland Pub. Company. 1969. Amsterdam.
- DMOCHOWSKI, L.; D. A. DREYER: Studies on the Submicroscopic Morphology of Structure resembling Mycoplasma and virus particles in mice and men.  
Ann. N. Y. Acad. Sciences 143, 578-607, 1967.
- DOERR, W.: Prinzipien der Pathogenese.  
Jahrb. Heidelberger AK. Wissensch. 1967.
- DOERR, W.: Über die Entstehung von Krankheiten-Erkenntnisse heuter Medizinischer Forschung.  
Universitas. 22/9: : 941. 1967.

- EDGAR, RS.; W. B. WOOD: Morphogenesis of bacterophage T<sub>4</sub> in extracts of mutant infected celles.  
Proceedings of the National Ac. of Science 55: 498. 1966.
- EISELEY, L.: The Freedom of the Juggernaut, en Mayo Centennial Symposium.  
Mayo Clinic Proceedings. 40: 71. 1965.
- FAMBROUGH, D. M.: Acetilcholine sensitivity of muscle fiber membranes: Mechanism of regulation by moto-neurons.  
Science 168: 372-373 (1970).
- FISCHER, W. y GRUBER, G.: Fünfzig Jahre Pathologie in Deutschland.  
G. Thieme Verlag 1949. Stuttgart.
- FREUNDT, E. A.: Morphology and classification of PPLO.  
Ann. N. Y. Acad. Sciences 79: 312-325, 1960.
- GARCIA VALDECASAS, F.: Bases fisiológicas del intelecto.  
Folia humanística. 74: 97-116. 1969.
- GARROD, A. E.: The Genetical Theory of Natural Selection.  
Clarendon Press, Oxford. 1909.
- GRANJEL, L. S.: Historia de la Medicina Española.  
Barcelona 1962.
- GROSS, L.: Oncogenic Viruse.  
Ann. Royal Coll Sug. England. 33, 67. 1963.
- GURDON, J. B.: Transplanted nuclei and cell differentiation.  
Sci. Amer. 219, 24, 1968.
- HARRIS, H.: Genetical Theory and the "Inborn Errors of the Metabolism".  
Brit. Med. J. 1, 321. 1970.
- HASCHE-KLUNDER, I.: Rudolf Virchow, Infektion und Infektionskrankheit, Bakteriologie und Pathologie.  
Med. Inaug.-Dissert-Gottingen. 1942.
- HEISEMBERG, W.: La imagen de la naturaleza física actual.  
Ed. Seix y Barral, 1957. Barcelona.
- HORNE, R. W.: The structure of Viruses.  
Scientific American, 1963.
- JABOB, W.: Der Naturbegriff bei Rudof Virchow und seine Folgen.  
Sudhoffs Archiv. 51/2, 141. 1967.

- JACOB, W.: Die Allgemeine Krankheitslehre Virchows und ihre Bedeutung für die Gegenwart.  
Heidelberber Jahrb. XI, 57. 1967.
- JACOB, F.; J. MONOD: The lactosa operon. Gold Spring Harbor.  
Monograph. 1970. J. R Beckwith y David Zipser Ed.
- KISSANE, J.; M. G. SMYTH: Pathology of infancy and childhood.  
C. V. Mosby Comp. Ed. St. Louis. 1967.
- KLEMPERER, P.: Pathology.  
Mosby Ed. St. Louis. 1957.
- KLEMPERER, P.: Pathology from Morgagni to Bichat.  
Year Book of path. and Clin. path. Chicago 1961/62.
- KOHLHAGEN, W.: Die pathologische Anatomie in Gottingen während der ersten häfte des 19 jahrhunderts.  
Med. Diss. Gottingen, 1937.
- KUTZ, S. M.: Electrom microscopic anatomy.  
New York. 1964. Academic Press.
- LAIN ENTRALGO, P.: Historia y teoría del relato patográfico.  
Madrid 1950. C.S.I.C.
- LAIN ENTRALGO, P.: Historia de la Medicina Moderna y Contemporánea.  
Seg. ed. Ed. Científico Médica. 1963. Barcelona.
- LEMAY, P.: Le cours de physiologie de Bichat.  
Prog. Med. París, 6, 157. 1951.
- LETTERER, E.: Allgemeine Pathologie.  
Thieme Verlag. 1959. Stuttgart.
- LODJA, Z.; P. FRIC; J. JODL; V. CHMEUK: Cytochemistry of the Human Jejunat mucosae in the norm and in Malabsorption syndrome.  
C. T. in Pathology. 52, 1. 1970.
- LOPEZ PIÑERO, J. M.: El Atlas Anatómico de Crisóstomo Martínez, grabador y microscopista del S. XVII.  
Valencia, 1964.
- LOPEZ PIÑERO, J. M.; L. GARCIA BALLESTER: Francisco Valles y los orígenes de la Anatomía Patológica Moderna.  
Arch. Ibe. Hist. Med. XIV, 129. 1962.
- LOPEZ PIÑERO, J. M.; M. L. TERRADA FERRANDIS: La obra de Juan Tomás Porcell (1565) y los orígenes de la Anatomía Patológica Moderna.  
Medicina e Historia, XXXIV. 1967.

- LORENZ, K.: *Evolution and Modification of Behavior*.  
Univ. of Chicago Press. Chicago 1965.
- LWOFF, A.; TOURNIER, P.: *The classification of Viruses*.  
Ann. Rev. Microbiol. 20, 45-74. 1966.
- LWOFF, A.; R. W. HORNE; P. TOURNIER: *Un système de virus*.  
C. R. Acad. Sci. (Paris), 4225-4227. 1962.
- LLOMBART, A. Jr.: *Carcinogénesis exógena ambiental y laboral*.  
Rev. Inf. Médico Terapéutica. 3/4, 131-208. 1968.
- MAMETRE, A.: *Virología*.  
Ed. Mamette, 1969, París.
- MARCO CUELLAR, R.: *La morfología normal y patológica en la Medicina Española del siglo XIX anterior a Cajal*.  
Valencia 1966. Tesis doctoral. Fac. Medicina.
- MARSTON, J. H.: *Mycoplasmas and disease*.  
Med. Rec. and Annals, 59: 148-150, 1966.
- MONOD, J.: *Le hasard et la nécessité*.  
Ed. du Seuil, París, 1970.
- MOSTELL, J.: *Le Cours d'Anatomie Pathologique de Bichat: Un Nouveau manuscrit*.  
Guirimand 1967, Grenoble.
- NOMURA, M.: *Ribosomes*.  
Scientific American 221, 28, 1969.
- PARIS AMADOR, C.: *Hombre y Naturaleza*.  
An. Universidad de Valencia. 1964-65.
- RIDEAU, E.: *La pensée du Père Teilhard de Chardin*.  
Ed. du Seuil, 1964. París.
- ROSEMBERG, L. E.; S. DOWING; J. L. DURANT; S. SEGAL: *Cystinuria: Biochemical evidence for three genetically distinct diseases*.  
J. Clin. Invest. 45: 365-1966.
- RUBIN, C. E.: *Malabsorption: Celiac Sprue*.  
Ann. Rev. Med. 12, 39, 1961.
- Scientific American: *La célula viva*.  
Ed. Blume, Madrid, 1969.

- SHIMADA, Y.; M. KANO: Formation of Neuromuscular Junctions in Embryonic Cultures.  
Arch. Histol. Jap. 2, 95-114, 1971.
- TANDELOO, N.: Allgemeine Pathologie.  
Springer Verlag. 1919. Berlin.
- TEILHARD DE CHARDIN, P.: Le Phenomene humain. 1940. Ed. Seuil, Paris.
- TEILHARD DE CHARDIN, P.: La place de l'homme dans la Nature.  
Ed. du Seuil 1956. Paris.
- TERRADA FERRANDIS, M. L.: La doctrina de la fibra y la utilización del microscopio en España durante el barroco y la ilustración.  
Tesina hc. Mayo 1968. Valencia. Fac. Medicina.
- TOURNIER, P.: Anatomie et classification de virus.  
Ann. Anat. Pathol. Paris, 1: 7, 1970.
- VAN ITERSOM, W.; A. C. RUYS: The fine structure of mycoplasmataceae (microorganisms of the pleuropneumonia group PPLO).  
J. Ultrastruct. Res. 3: 282, 1960.
- VIRCHOW, R.: Krankheitswesen und krankheitsursachen.  
Virch. Arch. 79, 1880.
- VON VERXKÜLL, T.: El hombre y la naturaleza.  
Ed. Zeus, 1961. Barcelona.
- WALDENSTROM, J. C.: Benigne und Maligne Monoklonale Hypergammaglobulinämie (gammopathie) Schweiz, Med. Wschr. 100: 290, 1970.
- WALDENSTROM, J. C.: Enfermedades de derrepresión.  
Rev. Med. Suiza, 31: 871, 1971.
- WEIBULL, C.: Structure of bacterial L and their parent bacteria.  
J. Bact. 90: 1467, 1965.
- WHITEHEAD, A. N.: La ciencia y el mundo moderno.  
Ed. Losada. 1949. Buenos Aires.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Histopathological definition of Burkitt's tumor. 40, 1969. Ginebra.