

LA GLANDULA PINEAL Un órgano fotorreceptor

Gabino GONZALEZ
Manuel ALVAREZ-URIA (1)

La Neurobiología es, en la actualidad, una de las ciencias cuyos avances son comentados y vulgarizados con más profusión. Ello es consecuencia de que en las fronteras de esta ciencia se están vislumbrando zonas impensadas hace tan sólo unos pocos años. Por otra parte, la opinión pública va siendo más y más consciente de la importancia que sus avances

(1) MANUEL ALVAREZ-URIA es Doctor en Medicina con Premio Extraordinario por la Universidad Complutense de Madrid y Catedrático de Citología e Histología Vegetal y Animal de la Universidad de Oviedo, ciudad de la que es natural.

Ha sido anteriormente Profesor de Histología en las Facultades de Medicina de las Universidades Complutense y Autónoma de Madrid y Alcalá de Henares, del Colegio Universitario de Toledo y de la Facultad de Biología de la Universidad de Salamanca.

Primero becario (1967) y después, desde 1972, miembro de la plantilla de Investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, ha sido galardonado por éste con los Premios Nacionales de Investigación «Gregorio Marañón» y «Santiago Ramón y Cajal» por sus trabajos sobre el sistema neuroendocrino.

Ha ampliado estudios en las Universidades de París y Harvard y ha sido Profesor invitado en otras Universidades extranjeras, habiendo recibido más de 30 becas y ayudas de instituciones españolas e internacionales. Ha publicado más de 70 artículos y monografías sobre Neuroendocrinología.

Con el Profesor Gabino González González es autor del libro «La glándula pineal de los mamíferos», estudio básico sobre dicha glándula, en el que se condensan las inmensas aportaciones propias y ajenas acerca de la misma.

Manuel Alvarez-Uría es en plena juventud un histólogo de prestigio internacional.

GABINO GONZALEZ GONZALEZ, de nacionalidad española y nacido en Palmira (Colombia) es destacado investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, que desempeña sus funciones en la Universidad de Oviedo. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense, de la que ha sido Profesor numerario y Jefe de Sección, a sus estudios experimentales en histopatología cutánea, hay que añadir sus relevantes investigaciones en el sistema neuroendocrino y en especial en la glándula pineal de los vertebrados.

Premio Nacional «Santiago Ramón y Cajal», es autor de dos libros y más de cien trabajos de indudable interés.

tienen para la propia supervivencia de la Humanidad. En este sentido, conviene recordar que una gran parte de las enfermedades que azotan el mundo civilizado y lo harán con el menos desarrollado si la ciencia no lo impide, dependen en gran medida de nuestra forma de vida, en suma, de modos y patrones de comportamiento. La alimentación, el uso de estupefacientes, alcohol, tabaco, stress, sedentarismo, etc., son, en última instancia, motivados por formas de comportamiento y a su vez son elementos de riesgo de todos conocidos como coadyuvantes decisivos en enfermedades como las cardiovasculares, cánceres, alteraciones psiquiátricas, etcétera.

La importancia de la neurobiología viene dada, pues, a este nivel popular, en razón de que mediante sus avances sabemos actualmente de numerosos factores que actúan como neurotransmisores (tanto los ya conocidos clásicamente, como los recientemente puestos de manifiesto, los neuropéptidos), son en gran medida condicionantes de los patrones de comportamiento humano y su influencia es directa en determinadas enfermedades como la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington o en sistemas de información y regulación orgánicos como el dolor, la memoria y el aprendizaje, presión arterial, temperatura, etcétera.

Las interacciones del organismo humano alcanzan un asombroso grado de complejidad. Sin embargo, dos sistemas aparecen tras cambios evolutivos muy significativos en la escala de los vertebrados, indefectiblemente unidos, estrechamente correlacionados: los sistemas nervioso y endocrino.

Dentro del sistema de regulación de los mecanismos fisiológicos neuroendocrinos, representando un importante papel en la mediación entre estímulos del medio externo y el interno, debe situarse a la glándula pineal.

La glándula pineal («conarium», de los autores antiguos) es un órgano que se desarrolla a expensas de una evaginación del techo del ventrículo medio o III ventrículo. Se denomina también epífisis (de encima y crecer) o excrecencia superior, por contraposición a la hipófisis o excrecencia inferior.

El primero en observar la existencia de la glándula pineal fue Herófilo de Alejandría (325-280 a. J. C.) en la especie humana.

La literatura india antigua hace, asimismo, referencia a la pineal como órgano de clarividencia y meditación, que permitía al hombre recordar sus vivencias pretéritas.

Los estudios de los clásicos de la Medicina grecorromana, la consideraron una estructura capaz de materializar y vehiculizar el flujo del pensamiento desde el tercero al cuarto ventrículo.

Vesalio señala su situación anatómica en su célebre obra «De Humanis Corporis Fabrica» (1514-1564). Más tarde, en el siglo XVII, René Descartes (1596-1656) embelleció las anteriores concepciones fisiológicas y anatómicas, proponiendo en su libro «De Homine» que la pineal era el asiento del alma racional, postulando la existencia de un mecanismo ojo-epífisis-músculo, y estableciendo, intuitivamente sin base científica alguna, su posible significado funcional.

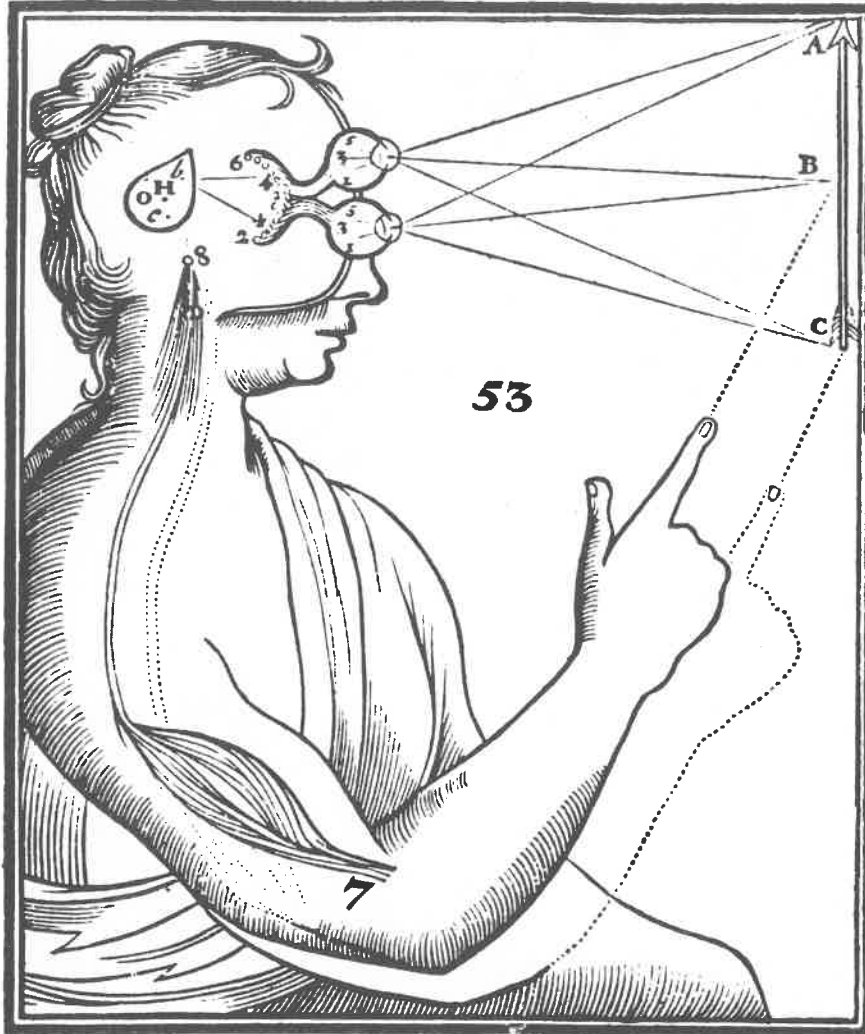
Durante todo el siglo XVIII, la pineal permanece en el olvido, y el adjetivo de «vestigial» aplicado a este órgano, es el más corrientemente



MANUEL ALVAREZ URIA



GABINO GONZALEZ GONZALEZ



Descartes, al enunciar su teoría mecanicista de la percepción, asignó a la glándula pineal (H) la función de alojar el alma racional del hombre.

En la imagen, que procede de un grabado en madera realizado en 1677, se representa de manera esquemática la transmisión de las imágenes del mundo real desde los ojos a la pineal (cuyo tamaño aparece exageradamente aumentado), por medio de finas hebras cerebrales. La pineal respondería a este estímulo reformativo permitiendo a los humores ser transportados por conductos tubulares huecos hasta los músculos para provocar la respuesta de éstos.

utilizado. En esta época era descrita como un resto del primitivo órgano sensible a la luz denominado «tercer ojo», descubierto en algunos vertebrados de sangre fría.

A finales del siglo XIX, Gutzeit (1896) asocia por primera vez la existencia de un tumor pineal a un síndrome de desarrollo sexual precoz. Otto Heubner en 1898 publicó el caso clínico de un niño que presentaba pubertad precoz, acompañada de la existencia de un tumor de la pineal.

En el curso de los siguientes cincuenta años, otros casos similares de niños con tumor de la pineal y desarrollo sexual precoz fueron observados. La asociación de tumor pineal con disfunción sexual, dio pie a numerosas hipótesis y proyectos de investigación, destinados a examinar e intentar esclarecer si se trataba de una glándula cuya función consistía en inhibir la función gonadal.

Las investigaciones llevadas a cabo en estos últimos años sobre la constitución íntima de la epífisis, han servido para descubrir en ella importantes detalles de su estructura. No se ha logrado, sin embargo, resolver de manera definitiva al arduo problema de la exacta naturaleza y significado funcional de sus componentes, a la vista de las características morfológicas y de textura que presentan en el momento de su mayor actividad fisiológica (probablemente corto en el hombre). También permanece oscuro el curso de su sospechada decadencia anatómica y funcional, en el período que sigue a la pubertad.

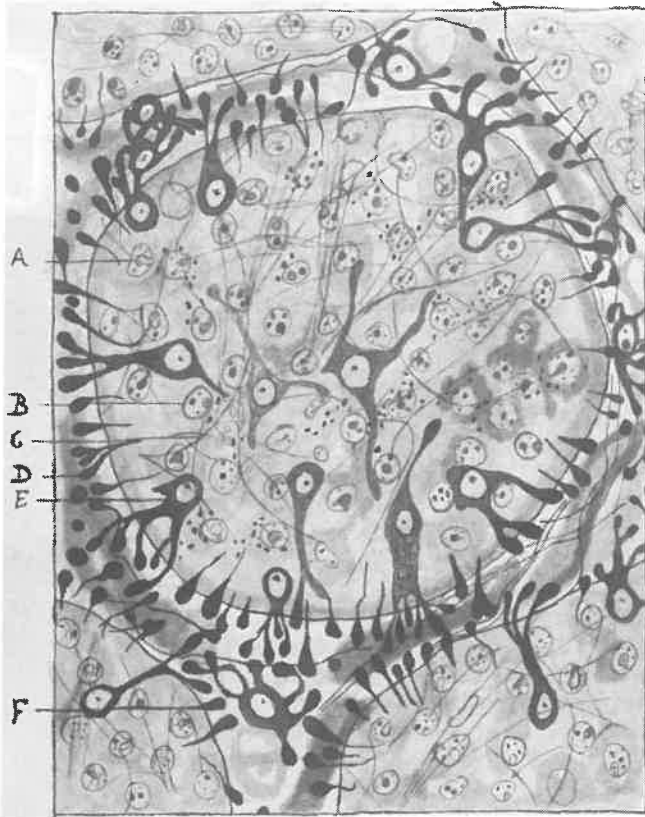
Algunos autores incluyen a la glándula pineal dentro del sistema que denomina «órganos circunventriculares». Se aplica tal denominación a todas las evaginaciones del techo cerebral. Dentro de este complejo, la situación exacta de la pineal, con diferencias que dependen de la especie animal estudiada, es la línea media entre la comisura habenuar anterior y la comisura posterior, estando situado el órgano subcomisural posterior por debajo de la salida del tallo pineal.

El tamaño y la forma de la pineal varían de igual modo con la especie. Mientras que en los vertebrados superiores suele ser un órgano único de aspecto parenquimatoso, en casi todos los vertebrados de sangre fría el dispositivo pineal suele ser más complejo. Además del órgano pineal, aparecen en los vertebrados inferiores pequeñas formaciones que mantienen conexiones nerviosas con el órgano central o pineal propiamente dicho: los órganos parapineales, el órgano parietal y el frontal.

Es necesario señalar que actualmente existe una gran confusión en la nomenclatura de estas pequeñas formaciones anexas al órgano pineal; confusión que se extiende, asimismo, a la interpretación de su significado funcional.

En la literatura alemana, se indica con el término «Stirnorgan», sólo el órgano frontal, aunque muchos autores lo hacen extensivo al órgano parapineal y al parietal.

Casi todos estos anexos relacionados con la epífisis poseen una localización extracraneal, tal como ocurre con el órgano parietal o tercer ojo del lagarto y con el órgano frontal de la rana. Otro problema de nomenclatura lo constituye el término «paráfisis». La paráfisis es en realidad una formación telencefálica, que está adscrita a los órganos circunventriculares y su presencia no es constante en todos los vertebrados.



Facsímil de un dibujo de Achúcarro (1912) representando un lobulillo de la glándula pineal humana.

En los vertebrados inferiores, la pineal y sus órganos acompañantes mantienen una estructura sacular. Por el contrario, en los vertebrados superiores, la epífisis ofrece un aspecto más sólido (propio de los parénquimas) y no suele estar acompañada de órganos parapineales.

Los sistemas de glándulas endocrinas de los mamíferos constituyen en la actualidad el objeto de múltiples investigaciones interdisciplinarias, que tienen como finalidad el desentrañar los numerosos y complejos problemas que plantea una buena comprensión de sus relaciones con el sistema nervioso central y de forma especial con los denominados órganos neuroendocrinos, con los cuales parece formar una indisoluble unidad funcional a lo largo de la vida.

Como elementos neuroendocrinos fundamentales, entre los que se incluye a la glándula pineal, señalaremos el lóbulo adenohipofisario, la neurohipófisis y la médula suprarrenal. En todos estos órganos, una señal o estímulo neuronal es transformado en un mensaje hormonal.

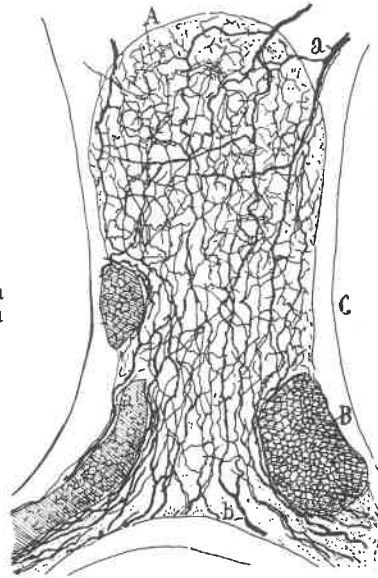
Existía hace mucho tiempo una motivada presunción de la naturaleza endocrina del órgano pineal, que se transformó en certeza con el descubrimiento en el mismo de una hormona de estirpe indolamínica denominada melatonina y con el aislamiento de sus principios activos a

partir de 250.000 pineales de bovinos. Su subsiguiente aplicación, estableció que la melatonina ejercía acción hormonal sobre una serie de órganos diana. Casi de forma simultánea, se descubrió que la pineal está más o menos influenciada por factores ambientales entre los que destacan tanto la luz natural como la artificial. Este aserto fue previamente entrevisto por Bargmann (1943), el cual vaticinó que en los mamíferos, la glándula pineal debería ser considerada como un órgano foto-neuroendocrino. De esta forma el estímulo luminoso integrado en la denominada «vía retino-hipotálamo-epifisaria», se transformaría en un estímulo neuronal, que incidiendo en última instancia sobre las células principales de la pineal, regularía preferentemente la actividad secretora de las mismas.

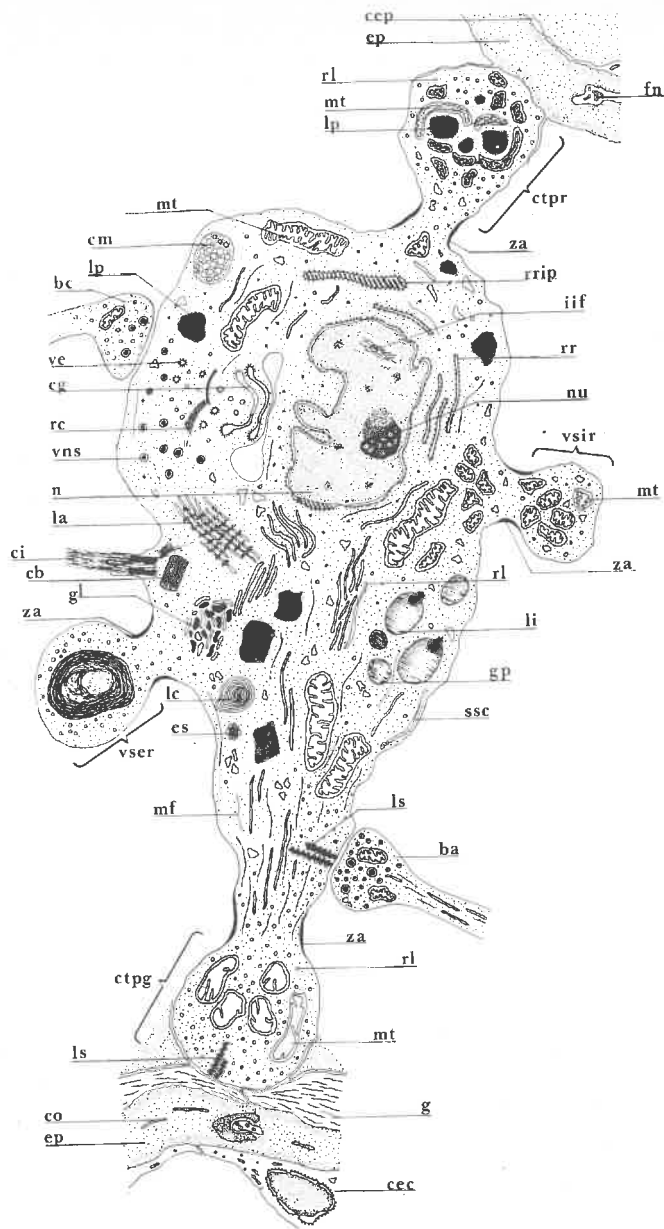
Para que la síntesis y acción de la melatonina se produzca, se requiere la interacción de fibras nerviosas simpáticas noradrenérgicas, que faciliten el estímulo neuronal y de las células principales epifisarias, los pineocitos, que funcionan como efectoras. Otras estructuras como las células gliales, o las fibras nerviosas centrales que por vía de la comisura posterior o habenular, podrían llegar a efectuar estímulos neuronales sobre la pineal, han sido poco investigadas.

Diversos hechos, científicamente comprobados, demuestran que la glándula pineal de los mamíferos influye sobre otras estructuras endocrinas como el eje hipotálamo-gonadal. Ello proporciona al órgano pineal un importante papel como transductor neuroendocrino-neuroendocrino o neuroendocrino-endocrino.

En estos momentos, poseemos suficientes conocimientos básicos sobre la estructura, ultraestructura, histoquímica y bioquímica del órgano pineal en los mamíferos, para asegurar que la época de la confusión, caracterizada por las abundantísimas hipótesis en torno a su significado funcional, ha sido ampliamente superada. Mientras que en los vertebrados



Facsimil de un dibujo de Cajal representando la distribución de la inervación simpática de la glándula pineal de ratón.



Esquema que representa idealmente un pineocito tipo, en el que se han incluido todas las formaciones morfológicas conocidas y sus relaciones con estructuras adyacentes. *ba*, botón adrenérgico. *bc*, botón colinérgico. *cb*, corpúsculo basal. *cec*, célula endotelial cerrada. *cep*, célula endotelial con poros. *cg*, complejo de golgi. *ci*, cilio. *cm*, cuerpo multivesicular. *co*, colágena. *ctpg*, clava terminal perivascular gato. *ctpr*, clava terminal perivascular rata. *ep*, espacio perivascular. *es*, esférula sináptica. *fn*, fibra nerviosa. *g*, célula astrocitaria. *gl*, glucógeno. *gp*, gránulo pigmentario. *iif*, inclusión intranuclear filamentosa. *la*, lámina anular. *lc*, láminas concéntricas. *li*, lisosomas. *lp*, lípido. *ls*, láminas sinápticas. *mf*, microfilamentos. *mt*, mitocondria. *n*, núcleo. *nu*, nucleolo. *rc*, raicilla ciliar. *rl*, retículo liso. *rr*, retículo rugoso. *rrip*, retículo rugoso con inclusión paracristalina. *ssc*, sistema sublemmal de cisternas. *ve*, vesículas espinosas. *vns*, vesículas de secreción. *vser*, vestigios de segmentos externos fotorreceptores. *vsir*, vestigios de segmentos internos fotorreceptores. *za*, zónula adhaerens.

inferiores la pineal es un órgano sensorial, en los vertebrados superiores, es un órgano secretor o endocrino y a medida que pierde su actividad sensorial, retiene su función endocrina.

Para Arvy la pineal es un centro regulador de las aminas biógenas y para Kappers es un centro de regulación neurovegetativo.

En general, la glándula pineal parece inhibir la función de otros órganos o sistemas, lo que la distinguiría o caracterizaría como un órgano «tranquilizador» capaz de sincronizar, estabilizar y moderar variados procesos morfo-fisiológicos del organismo.

La pineal destaca dentro del conjunto de los órganos neuroendocrinos por poseer cuatro características fundamentales:

- 1) Dispone de una población celular homogénea, el pineocito, célula neuroendocrina que puede funcionar como si fuera un reloj biológico que la luz controla, marcándole sus tiempos de acción.
- 2) Produce compuestos peptidérgicos; 5-metoxitriptofol y melatonina. Esta última a través de sus precursores y enzimas (principalmente la N-acetiltransferasa) parece ser necesaria al menos para las funciones de la glándula pineal que guardan relación con ciclos cronológicos y de iluminación. En muchas especies de vertebrados, incluido el hombre, estas funciones son: a) medida de la duración del día; b) control del tamaño de los órganos sexuales; c) oscurecimiento nocturno de la piel (en algunos vertebrados inferiores); d) variaciones de la temperatura corporal, y e) mantenimiento de los ritmos normales de la actividad locomotora circadiana (Binkley, 1981).
- 3) Está controlada en su actividad circadiana por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, que a su vez parece ser regulado por estímulos recibidos a través de un tracto amielínico que, procedente de la retina, discurre por el nervio óptico.
- 4) Puede ser fácilmente mantenida en un adecuado medio de cultivo, lo que permite realizar múltiples estudios bioquímicos y farmacológicos «in vitro».

En este esquema general, observamos un aspecto común a todos los apartados que destaca del resto y hace de la glándula pineal un fascinante órgano neuroendocrino: su papel como reloj biológico.

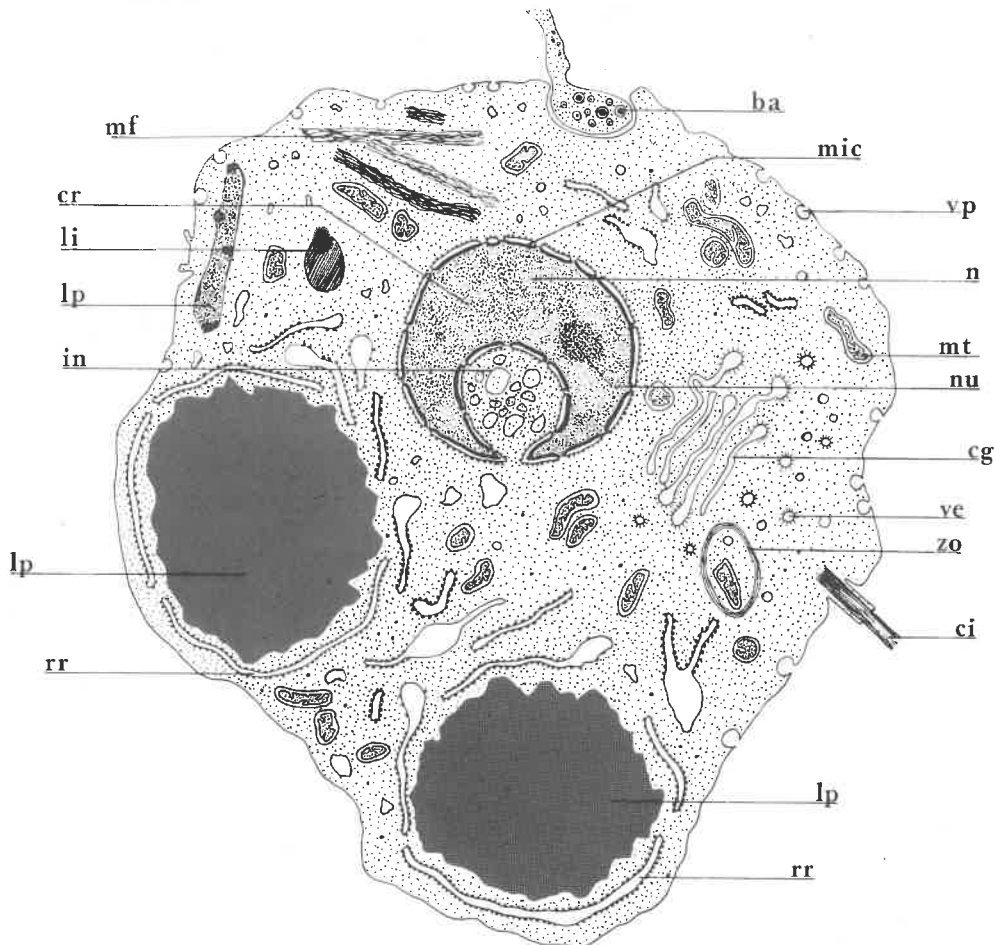
El concepto general de reloj biológico implica la existencia de un sistema biológico capaz de medir el tiempo. Esta propiedad es común tanto a organismos unicelulares, como pluricelulares y a seres vivos tan alejados evolutivamente como son los pertenecientes a los reinos animal y vegetal.

Los movimientos de las hojas y de los pétalos de flores de plantas expuestas a la luz, sólo tienen lugar durante ciertas horas del día. Ya Linneo, observador de estos fenómenos, creó un curioso reloj con flores de distintas especies, que plantadas en un mismo macizo se abrían a distintas horas del día.

En los animales diurnos se observan unas pautas de actividad (búsqueda e ingestión de comida) en unas determinadas horas del día, siendo poco activos durante la noche. Al contrario, en ratones, hamsters, etc., que son animales nocturnos, estos ritmos de actividad se invierten.

Inversamente a lo que se creyó durante muchos años, estos ritmos o pautas de actividad y descanso, no dependen de la alternancia día-noche, sino de sistemas de regulación endógenos, que afectan a la célula, a grupos de células y en un nivel de complejidad creciente a todo el organismo pluricelular. La existencia de estos ritmos endógenos es fácilmente comprobable, situando al organismo pluricelular en condiciones ambientales de iluminación u oscuridad continuas y observando que, a pesar de ello, los ritmos existentes en condiciones normales permanecen sin alteraciones notables.

Siguiendo con el símil del reloj, podemos decir, que en los animales, los órganos encargados de los ritmos biológicos, son capaces de transmitir



Esquema ideal de célula intersticial representando todas sus características morfológicas y relaciones. *ba*, botón adrenérgico. *cg*, complejo de Golgi. *ci*, cilio. *cr*, cromatina. *in*, invaginación nuclear. *li*, lisosoma. *lp*, lípido. *mf*, microfilamentos. *mic*, membrana interna carioteca. *mt*, mitocondria. *n*, núcleo. *nu*, nucleolo. *rr*, retículo rugoso. *ve*, vesícula espinoza. *vp*, vesícula pinocitosis. *zo*, zónula ocluyente.

información sobre la hora, pueden reajustarse, al igual que un reloj desfasado puede ser puesto en hora de nuevo, y tal como apuntamos antes, sus mecanismos que controlan el tiempo no son influidos por estímulos externos. En este sentido hay que señalar que la glándula pineal reúne estas tres condiciones básicas, jugando por tanto un importante papel en dos aspectos fundamentales: a) controlar el momento en que deben realizarse las funciones internas del organismo y b) establecer la conexión o interrelación entre estas funciones y lo que ocurre en el ambiente exterior; de forma que al menos una parte importante de esas funciones se realicen sincronizadamente con las condiciones ambientales que poseen una periodicidad.

El interés de la existencia de estos ritmos y de su regulación es sumamente importante. En mamíferos de laboratorio se ha observado que la sensibilidad a distintas toxinas de origen bacteriano y a distintos productos farmacológicos, también está sometida a una determinada ritmicidad. De esta forma, dentro del ciclo de 24 horas hay períodos en que una determinada dosis puede ser mortal, mientras que en otros se producen alteraciones graves, pero no mortales.

También la eficacia de determinados fármacos puede ser mayor o menor, dependiendo del momento de su administración. Un ejemplo bien conocido desde hace años es que la medicación antipalúdica es más o menos efectiva según las horas del día en que se administra.

En el momento actual, existe un gran interés en el mundo científico por la posibilidad de mejorar los efectos de la quimioterapia anticancerosa mediante una administración horaria programada circadianamente.

El posible papel de la glándula pineal en los ritmos circadianos, no ha sido establecido, de ahí que las investigaciones continúen a fin de conocer la exacta significación de este órgano neuroendocrino.

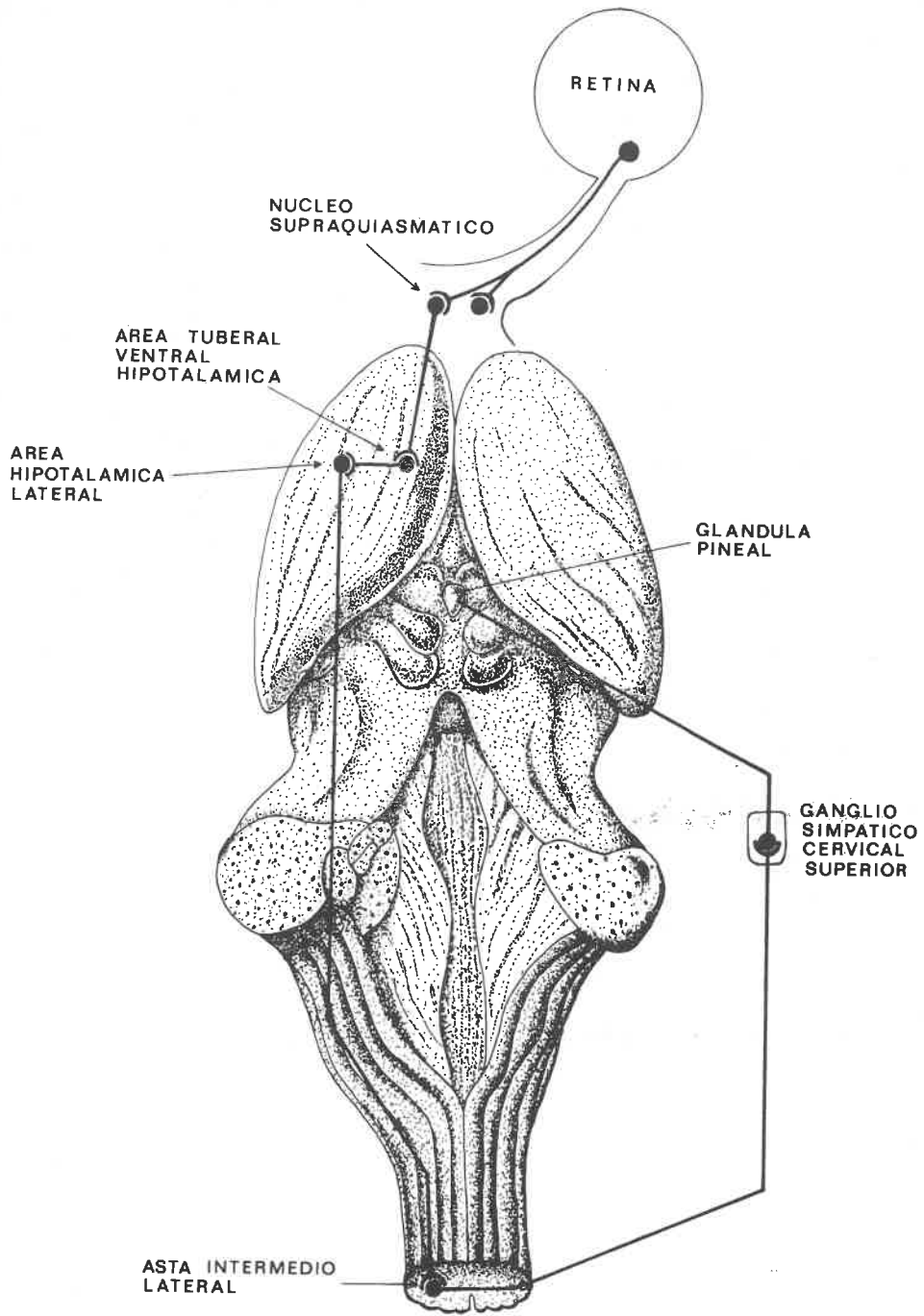
Nosotros consideramos que están cobrando cada vez más importancia los estudios sobre las actividades humanas en las cuales los ritmos circadianos tienen especial influencia. Un mejor conocimiento de la morfofisiología de la glándula pineal, conllevaría en el hombre poder explicar aspectos neuroendocrinológicos, psicológicos, citológicos y patológicos, cuyo rol permanece aún en el terreno de lo desconocido para nuestra ciencia y en los cuales se vislumbra una clara participación de la pineal.

Esta glándula ha sido y aunque en menor medida es, una formación controvertida que llama poderosamente la atención de fisiólogos, anatomistas, endocrinólogos y clínicos.

Por una parte existen aspectos de su filogénesis y ontogénesis difíciles de esclarecer, dificultad que se ve acentuada por el marcado acento antropocéntrico de la Biología de nuestro tiempo.

Prueba de la importancia que actualmente tiene el estudio de la pineal, es el gran número de investigadores dedicados a esclarecer multitud de aspectos relacionados con ella, la realización de varios Congresos y la publicación de numerosísimos trabajos de investigación y monografías sobre el tema.

Entre los Congresos cabe señalar: el Congreso de Amsterdam de 1963, el Simposio de la Fundación Ciba en Londres en 1970, el Congreso de



Esquema de la vía retino-hipotalámica pineal.

Jerusalén en 1977 y el primer coloquio de la EPSG en Amsterdam (1978) y el segundo celebrado en Pecs en 1984.

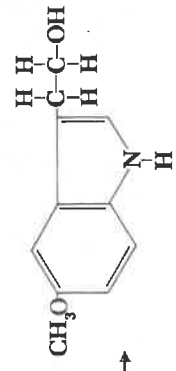
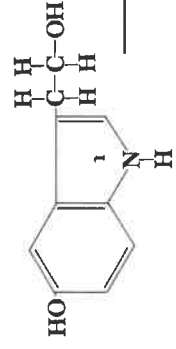
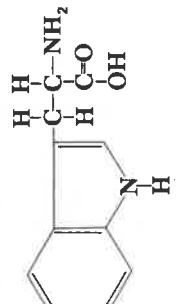
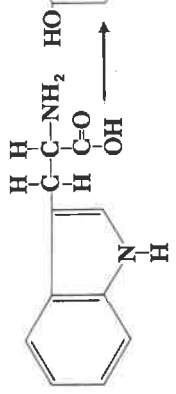
Entre las monografías más recientes cabe destacar: «The pineal» (Wurtman, Axelrod y Kelly, 1968); «The pineal gland» (Wolstenholme y Knight, 1971); «Pineal Chemistry» (Quay, 1974); «The Pineal» (Relkin, 1976); «The Pineal» (Reiter, 1977); «The Pineal and Reproduction» (Reiter, 1978); «The Pineal» (Reiter, 1978); «The Pineal Gland» (Nir, Reiter y Wurtman, 1978) que recoge las principales ponencias del Congreso de Jerusalén (1977); «The Pineal Gland of Vertebrates. Including Man» (Kappers y Pévet, 1979); «The Pineal Organ: Photobiology-Biochemistry-Endocrinology» (Oksche y Pévet, 1981); «The Pineal Gland», volumen I (Reiter, 1981), que comprende aspectos relacionados con la Anatomía y la Bioquímica; «The Pineal Gland», volumen II (Reiter, 1981), en el que se aborda la acción del órgano pineal sobre la reproducción; «The Pineal Gland», volumen III (Reiter, 1982), en el cual se estudia el ritmo circadiano epifisario en todos los vertebrados, las correlaciones de la pineal con algunos órganos endocrinos y la fisiología y patología del órgano pineal humano. Finalmente ha sido publicada una obra excepcional que recoge lo realizado en el campo de la morfofisiología de la pineal, en todas las especies animales estudiadas hasta el momento: «The Pineal Organ» (Vollrath, 1981).

En 1977 se constituyó un grupo de estudios europeos de la pineal (European Pineal Study Group - EPSG) por iniciativa del profesor Pévet y hace pocos meses se ha creado una revista de la especialidad, «Pineal Research».

Ante los investigadores actuales se abre un amplísimo horizonte, enormemente sugestivo en el que la glándula pineal se sitúa como uno de los elementos claves a considerar por su rico y complejo significado, tanto desde el punto de vista filogenético, como desde el punto de vista funcional en los distintos órdenes, especies, etc., e incluso dentro de éstos, los sexos individualmente considerados.

A pesar de los numerosos estudios realizados, la glándula pineal es en el momento actual uno de los viejos desafíos que el conocimiento humano tiene planteados con la naturaleza, y probablemente una de las claves (por su doble función de receptora de estímulos y sintetizador de neurohormonas) para esclarecer el intrincado y oscuro mecanismo de las relaciones neuroendocrinas.

Por lo que se refiere a nuestro campo específico de trabajo, hemos de decir, siguiendo la línea de concisión que nos impusimos al iniciar este artículo, que la morfofisiología es esencia para la comprensión adecuada del órgano pineal, sin la cual difícilmente llegaremos a un conocimiento biológico coherente de nosotros mismos.

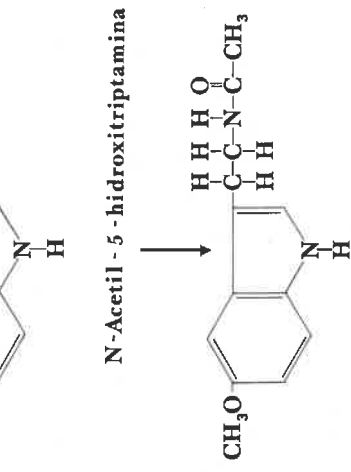
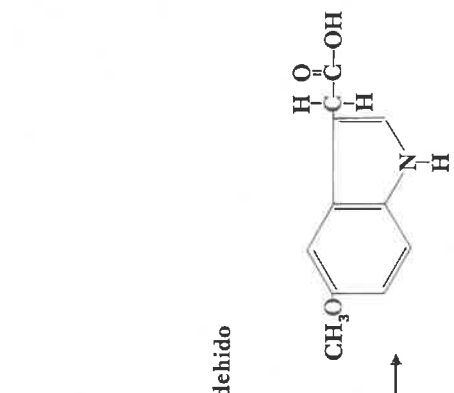
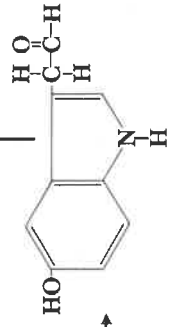
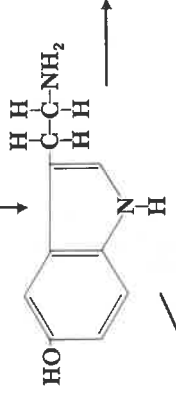
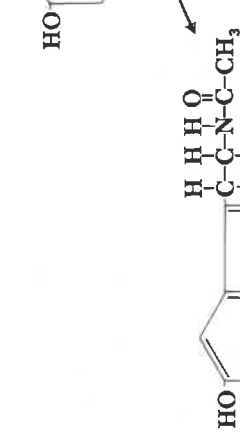


5-Hidroxitriptamina

5-Hidroxitriptófano

5-Hidroxitriptofol

5-Metoxitriptofol



5 - hidroxindol acético

5 - metoxindol acético

Síntesis de melatonina.