

1.- GENERALIDADES.

La hipófisis de mamíferos ha sido la más estudiada y utilizada en la mayoría de las investigaciones sobre fisiología hipofisaria.

A pesar de que, es el grupo más regular en cuanto a estructura general, existen variaciones entre diferentes géneros (Hanström 1.966; Holmes y Ball 1.974). Las principales diferencias residen en el grado de desarrollo de los distintos lóbulos tanto neuro como adenohipofisarios así como en las relaciones entre estas dos partes de la glándula.

En los mamíferos más evolucionados, en primates, el lóbulo que aparece más reducido proporcionalmente es el lóbulo intermedio adenohipofisario. Este lóbulo puede estar ausente en algunos grupos como en cetáceos (ballenas y delfines), paquidermos (elefantes, hipopótamos y rinocerontes) y armadillos.

Si bien, durante el desarrollo embrionario de la hipófisis de mamíferos, es característico el estrecho contacto entre el epitelio de la bolsa de Rathke y el neuroectodermo diencefálico en una zona que va a dar lugar al lóbulo intermedio, en las especies donde este lóbulo no está presente, este contacto no ocurre, existiendo entre ambos tejidos, la presencia de tejido conjuntivo embrionario o mesénquima, permaneciendo en el animal adulto la presencia de conjuntivo entre ambas estructuras (Hanström 1.966).

A pesar de que evolutivamente aparezca más reducido, el lóbulo intermedio está constituido por un gran número de células que, aunque expresan las hormonas y péptidos derivados de la POMC, al igual que las células corticotropas del lóbulo anterior, no presentan ni las mismas características morfológicas ni funcionales que éstas.

En humanos, en ocasiones, no desaparece completamente el cordón bucohipofisario dando lugar a una estructura conocida como hipófisis faríngea. Esta se localiza en el techo de la cavidad bucal, aparece vascularizada, presenta propiedades inmunoreactivas similares a las de la hipófisis (McGrath 1.971; Ciocca y col. 1.985) y exhibe cambios citológicos relacionados con el estado fisiológico (Mcgrath 1.968, 1.971).

El lóbulo tuberal está generalmente bien desarrollado en mamíferos donde se le ha considerado como una zona de paso entre la eminencia media y la zona rostral del lóbulo

anterior; sin embargo, puede haber algunas especies donde esté ausente como en el perezoso (Wislocki 1.938) y el pangolín (Herlant 1.958). En formas más primitivas, como es el caso de algunos mamíferos pertenecientes al orden monotrema (ornitorrinco y oso hormigero) se conoce como tracto portotuberal, al igual que en aves y algunos reptiles, por estar constituido por una combinación de células glandulares, tejido conjuntivo y numerosos vasos sanguíneos.

Los primeros estudios inmunohistoquímicos habían puesto de manifiesto la existencia de dos tipos celulares en el lóbulo tuberal de mamíferos, uno que contiene tirotrópina (TSH) y otro que contiene gonadotropinas (FSH/LH) (Baker y Yu 1.975; Baker y col. 1.977; Gross 1.984). La presencia de células conteniendo corticotropina (ACTH) también ha sido puesta de manifiesto por algunos autores (Mikami 1.980; Nemeskéri y col. 1.988). Desde que hace unos años, se localizaron receptores de melatonina en células del lóbulo tuberal de mamíferos (Morgan y col. 1.988; Williams y Morgan 1.989), la posibilidad de una relación funcional con la regulación del fotoperíodo por la melatonina, ha hecho que varios investigadores se interesen por el estudio de éste, hasta ese momento, desconocido lóbulo.

Ahora sabemos que el lóbulo tuberal de la mayoría de las especies de mamíferos, contiene células específicas que son estructural y funcionalmente diferentes de las del lóbulo anterior. Estas células específicas del lóbulo tuberal, son las que presentan receptores para la melatonina y sufren cambios morfológicos dependiendo de la duración del fotoperíodo (Bock y col. 2.001). Además de estas células, el lóbulo tuberal también presenta células similares a las del lóbulo anterior y células foliculares (Guerra y Rodríguez 2.001)

En cuanto al lóbulo anterior, en la mayoría de los mamíferos, sus células se distribuyen en cordones o pequeños grupos en estrecha proximidad con los vasos sanguíneos y son las responsables de la producción de 7 hormonas, ACTH, MSH, FSH, LH, STH, PRL y TSH. Además, también producen, las células corticotropas, el resto de péptidos derivados de la POMC, y numerosos péptidos se han encontrado coexistiendo con las hormonas en varios tipos celulares (Lam Karen y col 1.990; Bello y col. 1.992; 1.993; Reyes y col. 1.998; 2.000a; 2.000b; 2.001) poniéndose de manifiesto que esta colocalización ocurre en los mismos gránulos de secreción (Bello y col. 1.992). También se ha demostrado la presencia de mRNA de estos péptidos (Lam Karen y col. 1.990; Kasper y col. 1.992; Reyes y col. 1.998; Bello y col. 2.002)

confirmándose así que son sintetizados por las células hipofisarias. Las células del lóbulo anterior de mamíferos, no presentan regionalización estricta; aunque algunos tipos celulares presenten una distribución preferente en determinadas zonas del lóbulo, se las puede encontrar en cualquier nivel del mismo.

La neurohipófisis está constituida por un lóbulo posterior ó lóbulo neural, rodeado por el lóbulo intermedio con el cual está comunicado, y una eminencia media que contiene la primera red capilar del sistema porta a la cual se liberan factores hipotalámicos; este sistema es fundamental para el control de la actividad de las distintas células secretoras. Aunque existen fibras nerviosas en la parte glandular de la hipófisis, no se han observado terminales sobre las células secretoras, siendo fundamental para su control, el contacto con los capilares sanguíneos. En mamíferos, por ser el grupo más estudiado fisiológicamente, hay muchos datos sobre la existencia de un mecanismo de control propio de la hipófisis en el que intervienen hormonas periféricas y péptidos similares a los procedentes del hipotálamo (Wehrenberg y col. 1.989; Lam Karen y col. 1.990; Bello y col. 1.999; 2.002).

Como hemos planteado al comienzo, en la hipófisis de mamíferos representada por el ratón, vamos a estudiar:

1.- El origen de los distintos lóbulos y tipos celulares adenohipofisarios a partir de la bolsa de Rathke, lo que nos dirá porqué las células no están regionalizadas en esta especie.

2.- La secuencia de la diferenciación hormonal inmunohistoquímicamente.

3.- Las características ultraestructurales que presentan las células durante el desarrollo embrionario y posnatal utilizando técnicas de microscopía electrónica.

4.- La correlación entre la proliferación y la diferenciación. Queremos en este objetivo saber si la célula diferenciada es capaz de seguir dividiéndose, para ello utilizaremos técnicas de doble marcaje para Bromodeoxiuridina-hormonas.

5.- El desarrollo de factores de regulación de la función hipofisaria, utilizando técnicas inmunohistoquímicas. Estos factores incluyen tanto factores liberadores hipotalámicos como péptidos reguladores

6.- El desarrollo de proteínas ligantes de calcio como factores indicadores de actividad celular, utilizando técnicas inmunohistoquímicas.

7.- La expresión del gen Pitx2 como factor implicado en la diferenciación celular, utilizando de forma combinada la técnica de hibridación *in situ* no radiactiva e inmunofluorescencia.