

## HISTORIA DE LA BIOLOGÍA CELULAR A TRAVÉS DE LOS SELLOS POSTALES (I)

por ANTONIO J. JIMÉNEZ LARA Y JUAN J. BORREGO

DEPARTAMENTOS DE BIOLOGÍA CELULAR, GENÉTICA Y FISIOLÓGICA Y DE MICROBIOLOGÍA.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

AJJIMENEZ@UMA.ES; JJBORREGO@UMA.ES

*Palabras clave: Biología Celular, Historia, sellos postales.*

*Keywords: Cellular Biology, History, postage stamps.*

**Resumen:** Se realiza una revisión de la historia de la Biología Celular a través de los sellos postales. En el primer artículo se realiza un desarrollo histórico de esta disciplina dentro de la Biología.

**Abstract:** A review of the history of Cell Biology is made through postage stamps. In the first article a historical development of this discipline within Biology is made.

La biología celular moderna deriva de las disciplinas citología (del griego *cito*, célula; *logia*, estudio) e histología (del griego *histo*, tejido), que nacieron con un carácter descriptivo de las células y sus organizaciones en tejidos y órganos. La progresión en los conocimientos en biología celular estuvo condicionada al desarrollo tecnológico de la microscopía, procesamiento de los materiales biológicos y desarrollo de otras disciplinas.

Para poder observar y entender la célula fue necesario desarrollar un instrumento esencial, el microscopio (del griego *mikros*, pequeño; y *scopio*, observar)

compuesto, que en su forma más elemental contiene dos lentes que permiten obtener una imagen aumentada de la muestra biológica observada por refracción. El primer microscopio compuesto se atribuye en 1595 al inventor y fabricante de lentes neerlandés Zacharias Janssen (1585-1632). El microscopio de Janssen contenía lentes en dos tubos de latón que se deslizaban uno dentro del otro y llegaba a aumentar nueve veces. Galileo Galilei (1564-1642) (Fig. 1a), en 1610, hizo una adaptación de su telescopio para ser usado a modo de un microscopio compuesto.



**Figura 1.** (a) Galileo Galilei. Italia (1942), catálogo Unificato n.º 464. (b) Microscopio de Huntley. República Democrática de Alemania (1980), catálogo Michel n.º 2534. (c) Microscopio de Magny. República Democrática de Alemania (1980), catálogo Michel n.º 2535.

A lo largo del siglo XVIII tienen lugar varios avances en las estructuras, materiales, componentes y accesorios de los microscopios, destacando los microscopios contruidos por Robert Huntley en 1740 y el de Alexis Magny once años después (Figs. 1b y 1c). Estos primeros microscopios compuestos aportaban imágenes con muchas aberraciones que deformaban los objetos. Por ello, las observaciones eran muy meritorias y exigían mucho tiempo. En el desarrollo de los microscopios destacarían los progresos realizados en sus lentes, denominados objetivos. Las mejoras más

importantes de la óptica surgieron cuando el físico alemán Ernst Abbe (1840-1905) (Fig. 2a) establece en 1873 la implicación de la apertura numérica y la longitud de onda en la capacidad de resolución del microscopio (Fig. 2b). Abbe, trabajando con Carl Zeiss (1816-1888) (Fig. 2c), además destacó por inventar los objetivos apocromáticos (1881), que corrigen aberraciones cromáticas y esféricas, además de un condensador de luz y mejorar la microscopía de inmersión, sustituyendo el agua por aceite de cedro, lo que permite obtener un mayor poder de resolución.



**Figura 2.** (a) Ernst Abbe. República Democrática de Alemania (1956), catálogo Michel n.º 545. (b) Microscopio óptico compuesto. Islas Caimán (1982), catálogo Stanley-Gibbons n.º 547. (c) Carl Zeiss. República Democrática de Alemania (1956), catálogo Michel n.º 547.

Por otro lado, aparecen nuevas formas de microscopía óptica. Una de ellas es la de contraste de fases, desarrollada por el físico neerlandés Frits Zernike (1888-1966) (Fig. 3a) y por la que le concedieron el Premio Nobel en Física en 1953. En 1952, el físico polaco Georges Nomarski (1919-1997) inventa su sistema de contraste por interferencia diferencial para el microscopio óptico. Estos tipos de microscopía serán útiles para los estudios de cultivos celulares y de las células vivas. Llegado un momento en el que están disponibles los microscopios ópticos con su máximo

poder de resolución posible, surgiría la microscopía electrónica que aportaría un salto revolucionario en el estudio de la célula. El primer microscopio electrónico lo desarrollaron en la década de los años 1930, en Alemania, Max Knoll (1897-1969) y Ernest Ruska (1906-1988) (Fig. 3b). Por diseñarlo, Ruska recibe el Premio Nobel de Física en 1986, juntamente con Gerd Bining (nacido en 1947) y Heinrich Rohrer (1933-2013) por el desarrollo del microscopio de efecto túnel en 1981.





**Figura 3.** (a) Frits Zernike. Países Bajos (1995), catálogo Michel n.º 1553. (b) Ernst Ruska. Rumanía (1999), catálogo Michel n.º 5433.

En el uso del microscopio electrónico, al igual que con el microscopio óptico, se necesitó un perfeccionamiento técnico progresivo, sobre todo dirigido al procesamiento de los tejidos. Un avance esencial se logró en 1945 gracias al uso de tetróxido de osmio como fijador, que además aportaba contraste. En 1952, el rumano-americano George Palade (1912-2008) (Fig. 4), el canadiense-americano Heith Porter (1912-1997), el sueco Fritiof Sjöstrand (1912-2011) y el británico Hugh Huxley (1923-2013) desarrollaron métodos para obtener secciones ultrafinas. Un contraste superior en las muestras se logró en 1958 gracias al empleo del hidróxido de plomo. Si bien la microscopía electrónica fue importante por posibilitar la observación de las células con un poder de resolución mucho mayor, logrando distinguir estructuras que antes eran inaccesibles, se debe destacar su papel unificador del estudio de la estructura con la función. Eso fue posible gracias a su combinación con técnicas como el fraccionamiento celular, la autorradiografía, la histoenzimología y la inmunohistoquímica.



**Figura 4.** George E. Palade, premio Nobel en 1974 por sus innovaciones en la microscopía electrónica para el estudio de estructuras y funciones de los orgánulos celulares. Rumanía (2016), catálogo Michel n.º 7051. Este investigador descubrió en la década de 1950 los ribosomas del retículo endoplásmico.

A finales de los años 1980 empieza a ser disponible de forma comercial el microscopio láser confocal, marcando una revolución en la forma de observar las células vivas o en preparaciones fijadas. Este microscopio no solo logra una mayor resolución, sino también el seccionamiento óptico de secciones gruesas y la reconstrucción de imágenes en tres dimensiones. En torno al microscopio láser confocal derivan sucesivamente nuevas prestaciones que han permitido obtener mayor resolución y nuevos tipos de observaciones experimentales antes inaccesibles para los biólogos celulares (Fig. 5).

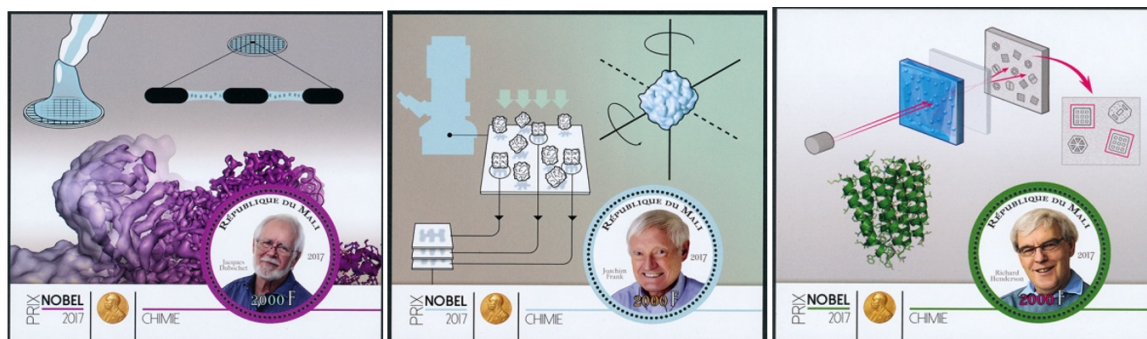


**Figura 5.** Microscopio láser confocal. Tailandia (1995), catálogo Michel n.º 1664.

La biología celular estudia tanto estructuras subcelulares como los niveles de organización superiores, donde las células de diferentes tipos con sus matrices extracelulares se asocian para formar los tejidos y órganos. En la biología celular converge el estudio de la relación entre estructura, función y composición química, gracias a las aportaciones de otras disciplinas como la fisiología, la bioquímica y la genética. La fisiología permitió relacionar morfología y función de los órganos y tejidos. En el caso de la bioquímica, el fraccionamiento celular posibilitó el aislamiento para su estudio de orgánulos celulares, como el núcleo, el retículo endoplasmático liso y rugoso, las mitocondrias,

los lisosomas o los peroxisomas. La microscopía electrónica definitivamente permitió localizar y asignar los diversos procesos químicos y metabólicos celulares a los diferentes orgánulos. En 2017, tres biofísicos, Jacques Dubochet, Joachim Frank y Richard Henderson-

son (Fig. 6a-c) recibieron el Premio Nobel de Química «por desarrollar la criomicroscopía electrónica para la determinación estructural en alta resolución de biomoléculas en solución».



**Figura 6.** (a) Jacques Dubochet. República de Mali (2018), catálogo Colnect n.º 2018-08. (b) Joachim Frank. República de Mali (2018), catálogo Colnect n.º 2018-09. (c) Richard Henderson. República de Mali (2018), catálogo Colnect n.º 2018-10.

## Otros avances tecnológicos

A lo largo del siglo XIX, el estudio bajo el microscopio óptico también requirió el desarrollo de técnicas que permitían observar las células y tejidos con mayor fiabilidad, resolución y reproducibilidad, evitando la aparición de artefactos. Se necesitaba una fijación adecuada, secciones delgadas de los tejidos y contraste mediante colorantes. Al principio se usaban frecuentemente materiales necrosados, macerados o extensiones mal preservadas, hasta que empezaron a emplearse diversas sustancias como fijadoras, que fueron inicialmente alcohol, ácido crómico, bicromato de potasio, tetróxido de osmio, etc. En 1666, Robert Boyle (1627-1691) (Fig. 7) apreció que el tratamiento de los tejidos con etanol evitaba su descomposición para su observación, comprobando que además los endurecía y hacía más fácil su seccionamiento en finas lonchas para su mejor resolución bajo el microscopio. En la década de 1850, Franze Schulze (1815-1921) y su discípulo Max Schultze (1825-1874) apreciaron la utilidad del tetróxido de osmio (entonces llamado ácido ósmico) en la fijación, aunque resultaba ser un reactivo caro, lábil, de poca penetración y lento. El tetróxido de osmio más adelante se convertiría en un fijador clave y agente de contraste esencial para la microscopía electrónica. El formol o formalina (forma diluida no tamponada del formaldehído) comenzó a usarse para microscopía a finales del siglo XIX. Otro avance esencial fue la introducción en 1869 por Edwin Klebs (1834-1913) de técnicas de endurecimiento de las muestras con parafina, aunque inicialmente fue usada solamente para englobar las piezas a cortar, sin llevar a cabo un verdadero proceso de inclusión.

El uso de la parafina se puso definitivamente a punto en 1880 y los primeros microtomos para obtener secciones de parafina se utilizaron entre 1870 y 1882.



**Figura 7.** Robert Boyle. Reino Unido (2010), catálogo Stanley Gibbons n.º 3026.

El uso de colorantes en el procesamiento de las muestras biológicas contribuyó proporcionando color y contraste bajo el microscopio. (Fig. 8). El rojo carmín, un colorante derivado de la cochinilla, fue uno de los primeros utilizados, introduciéndose en 1770 por John Hill (1717-1775) en el estudio de la madera. En 1851, Alfonso Corti (1822-1876) empleó una solución de alcohol y carmín para el estudio del epitelio de la cóclea. Joseph Gerlach (1820-1896) también empleó carmín en el tejido nervioso, lo que le hizo proponer que a diferencia de otros tejidos no presentan células individualizadas, postulando lo que se convertiría en la teoría reticular.





**Figura 8.** Fijación y tinciones de células. Grecia (2018), catálogo Michel n.º 2987, 2990 y 2991.

El uso de la hematoxilina como colorante se establece en el laboratorio de Rudolph von Kölliker (1817-1905). Este colorante se obtiene de la madera, pero para ser usado como colorante tenía que ser tratado con alumbre. Más tarde se empezarían a emplear colorantes derivados de la anilina, que habían revolucionado la industria textil y que contribuyeron sustancialmente al desarrollo de la histología. El primer colorante derivado de la anilina se obtuvo de forma accidental por un estudiante de química, William Henry Perkin (1838-1907) en 1853. En un principio se desconocía bastante la naturaleza de la afinidad de los colorantes, hasta que entre las décadas de 1880 y 1930 se desarrolla la histoquímica como disciplina. Entonces, la utilización de los colorantes se generaliza e incluso se le asigna una utilidad terapéutica. Por ello, en 1922, fue necesaria la creación en Estados Unidos de la Commission on Standardization of Biological Stains para establecer un sistema de clasificación y estandarización de los colorantes. El uso de colorantes va a cumplir un papel esencial para resolver la pugna entre dos teorías principales sobre la patogénesis en las enfermedades, la teoría de membranas de Xavier Bichat (1771-1802) y la de patología celular de Rudolf Virchow (1821-1902), donde respectivamente se postulaba su origen en los tejidos o en las células. Los colorantes van a ser empleados en histopatología para reconocer el origen celular de las enfermedades, identificando los agentes etiológicos de enfermedades. Por tanto, ayudarían a confirmar la teoría germinal de Louis Pasteur (1822-1895) y los postulados de Robert Koch (1843-1910). En el uso de colorantes en medicina destaca Paul Ehrlich (1854-1915) (Fig. 9a), Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1908 por su trabajo en la química inmunológica. Ehrlich empleó azul de metileno y rojo de tripano para tratar, respectivamente, malaria y tripanosomiasis. También llevó a cabo un estudio sistemático con colorantes para distinguir los leucocitos de la sangre.



**Figura 9.** (a) Paul Ehrlich. Gambia (1995), catálogo Michel n.º 2135. (b) Georgius Papanikolaou. Estados Unidos de América (1978), catálogo Scott n.º 1754.

Al uso de tinciones basadas en un solo colorante se fueron añadiendo nuevas técnicas donde se combinaban dos colorantes, como es la hematoxilina-eosina. La primera tinción con tres colorantes, es decir tricrómica, fue desarrollada en 1900 por el médico histopatólogo estadounidense Frank Mallory (1862-1941). En el siglo XX aparecen tinciones para el estudio específico de tejidos. Un ejemplo es la hematológica desarrollada en 1891 por el médico ruso Dmitri Romanowsky (1861-1921), seguida por sus variantes como las diseñadas por el químico alemán Gustav Giemsa (1867-1948) o el patólogo estadounidense James Wright (1869-1928). El médico griego Georgius Papanikolaou (1883-1962) (Fig. 9b) diseña en la década de 1920 una técnica de tinción que es la base de la citopatología moderna, es decir, la diagnosis de patologías a nivel celular. Para el tejido nervioso se implementan las tinciones desarrolladas por Camillo Golgi (1843-1926) en 1873, Franz Nissl (1860-1919) en 1894 y Pío del Río-Hortega (1882-1945) en 1917. En cuanto al tejido conectivo destacarán la tinción de Azan-Mallory en 1915 y el tricómico de Masson en 1929. Con el desarrollo de la histoquímica aparecen las primeras tinciones dirigidas a identificar componentes químicos en los tejidos, como hierro con la técnica desarrollada por

Perls (1867), lípidos con sudán III por Daddi (1896) y aceite rojo O (OilRedO) por French (1926), calcio por vonKossa (1901), mucus con mucicarmina por Mayer (1896), ácidos nucleicos por Feulgen (1914), amiloide con rojo congo por Benhold (1922), melamina por Fontana (1922) o bilis por Fouchet (1917). En torno a la década de 1940 aparecen técnicas histoquímicas relevantes como el tricrómico de Gomori (1939) que permite detectar gránulos de secreción endocrinos y la técnica del ácido periódico-base de Schiff (PAS) de Hotchkiss (1948). Otro impulso en las técnicas histoquímicas en este periodo de tiempo lo constituyen las tinciones para mielina de Klüver y Barrera (1953), mucina con azul alciano-PAS y la mayoría de las específicas para enzimas (histoenzimáticas) relacionadas con miopatologías. Como resultado del gran desarrollo de las técnicas histoquímicas, a mediados del siglo XX se publican dos tratados esenciales que serían usados sistemáticamente por los biólogos celulares: *Microscopic Histochemistry* (1952, Histoquímica microscópica) de George Gomori (1905-1957); e *Histochemistry. Theoretical and Applied* (1953, Histoquímica. Teórica y aplicada) de Everson Pearse (1916-2003). El desarrollo posterior de la inmunohistoquímica permitirá un avance sustancial en la biología celular, desbancando a la histoquímica, porque hacía posible detectar microscópicamente la expresión específica y en cantidades pequeñas de proteínas, gracias a las propiedades de los anticuerpos. Michael Heidelberger (1888-1991) es considerado el padre de la inmunología moderna y es uno de los fundadores de la inmunohistoquímica. La inmunohistoquímica se basa en la utilización de un anticuerpo específico, previamente ligado a una enzima que se detecta histoenzimológicamente al transformar un sustrato. La enzima acoplada no afecta la capa-

cidad del anticuerpo para formar un complejo con el antígeno. Previamente a la inmunohistoquímica, los anticuerpos habían sido conjugados con colorantes o moléculas fluorescentes (fluorocromos). John Richardson Marrack (1886-1975) fue el primero en incorporar un colorante (rojo) a los anticuerpos. En 1941, Albert Hewett Coons (1912-1978), Hugh Creech (1910-2003) y otros colaboradores desarrollan una metodología donde marcan anticuerpos con fluoresceína (técnica de inmunofluorescencia). No obstante, para la labor de diagnóstico de los histopatólogos el requerimiento de un microscopio de fluorescencia sería una gran limitación. La inmunofluorescencia resurge cuando se implementa en investigación, décadas más tarde, el microscopio láser confocal. Sin embargo, en su momento, la inmunofluorescencia contribuyó al desarrollo paralelo de la inmunohistoquímica, que fue extendida, primordialmente, por los trabajos de Morris Karnovsky (1926-2018), donde se conjugaron los anticuerpos con la enzima peroxidasa de rábano para ser detectada histoenzimáticamente con el microscopio óptico convencional. En esta línea destaca el trabajo de Ludwig Sternberg y colaboradores, donde desarrollan el uso de anticuerpos combinados con el complejo peroxidasa-antiperoxidasa (PAP). El PAP les permite detectar con más sensibilidad pequeñas cantidades de proteínas en diversos tejidos. El uso de anticuerpos monoclonales en inmunohistoquímica se va a establecer como una herramienta esencial, sobre todo para el diagnóstico patológico. El método de producción de este tipo de anticuerpos se debe a Georges Köhler (1946-1995) (Fig. 10a), César Milstein (1927-2002) (Fig. 10b) y Niels K Jerne (1911-1994), por lo que recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1984.



**Figura 10.** (a) Georges Köhler. Granada (1995), catálogo Michel n.º 3085. (b) César Milstein. República de Argentina (2005),



catálogo Michel n.º 2974

Un avance metodológico sustancial en la biología celular fue el desarrollo de técnicas de cultivos celulares, donde se pueden mantener células vivas de forma aislada y libres de la influencia de otras. Estos estudios se denominan *in vitro* para distinguirlos de los realizados en organismos intactos (*in vivo*). Gracias a los cultivos celulares no solo evolucionaría la biología celular, sino también haría posible el cultivo y aislamiento de virus, pruebas farmacológicas, la terapia celular del cáncer, la fecundación *in vitro* y la producción de anticuerpos monoclonales. El cultivo implica que las células, una vez extraídas de los tejidos de origen, puedan ser mantenidas *in vitro* preservando al máximo sus propiedades fisiológicas, bioquímicas y genéticas. Se podría decir que la historia de los cultivos celulares comienza cuando, en 1885, el médico alemán Wilhelm Roux (1850-1924) mostró que células del embrión de pollo podrían ser mantenidas vivas durante unos días en una solución salina. Entre 1906 y 1907 el médico estadounidense Ross Harrison (1870-1959), cultivando células de médula espinal, aportaría una nueva prueba que consolida la teoría neuronal. Demuestra que los axones se producen como extensión de neuroblastos y no por fusión de células, como se creía por entonces. Harrison también cultivó células de la cresta neural de anfibios y observó su diferenciación en epidérmicas y

musculares. A pesar de todas estas experiencias, se considera que el nacimiento como tal de la técnica de cultivos celulares tiene lugar a partir de 1909, cuando Thomas Burrows (1884-1947) y Alexis Carrel (1873-1944) (Fig. 11a) lo realizan a partir de tejidos de animales homeotermos, en forma de pequeños trozos de tejido denominados explantes. En 1948, el biólogo celular Wilton Earle (1902-1964) y sus colaboradores pudieron establecer una línea celular derivada de fibroblastos de ratón y la primera línea celular clonal. En 1952 George Gey establece la línea celular inmortalizada HeLa, derivada de un carcinoma cervical uterino de la paciente Henerietta Lacks. Las células HeLa se convertirán en unas de las más empleadas en investigación en biología celular. A finales del siglo XX y principios del XXI se logra realizar cultivos en 3-D, abriendo posibilidades al desarrollo de la medicina regenerativa. Los cultivos celulares han posibilitado descubrimientos esenciales en relación con las células madre, que se revelan como una herramienta esperanzadora para el tratamiento de enfermedades (Fig. 11b). Los organoides que se pueden obtener a partir de células madre son pequeñas agregaciones celulares en cultivo que constituyen diminutos órganos. Los organoides están permitiendo cambiar la forma en la que se estudian y se pueden tratar las enfermedades.



**Figura 11.** (a) Alexis Carrel. Suecia (1972), catálogo Michel n.º 787. (b) Células madre: J. Til y E. McCulloch. Canadá (2020), catálogo Michel n.º 3821