

Morfología de la Glándula Pineal - Revisión de la Literatura

Pineal Gland Morphology - A Literature Review

Ignacio Roa* & Mariano del Sol**

ROA, I. & DEL SOL, M. Morfología de la glándula pineal – Revisión de la literatura. *Int. J. Morphol.*, 32(2):515-521, 2014.

RESUMEN: La glándula pineal es una pequeña estructura ubicada en el techo del diencéfalo, su principal función es la de regular los ritmos circadianos, tales como sueño-vigilia, secretar melatonina, hormona con fuerte efecto sobre la acción gonadal, además de oncostática, geroprotectora y antioxidante. La presente revisión tiene por objetivo conocer los aspectos morfológicos de la glándula pineal, desde su desarrollo a nivel embriológico como su descripción anatómica e histológica con el fin de comprender su función desde un punto de vista integral.

PALABRAS CLAVE: Glándula pineal; Morfología; Pinealocitos; Melatonina.

INTRODUCCIÓN

La glándula pineal es una pequeña estructura que en la gran mayoría de los vertebrados se encuentra ubicada en el techo del diencéfalo, su principal función es regular los ritmos circadianos (sueño-vigilia), secretar melatonina, hormona con fuerte efecto sobre la acción gonadal, además de efectos oncostático, geroprotector, antioxidante (Stehle *et al.*, 2011), así como un importante rol inmunoprotector (Arias *et al.*, 2003), también ha sido descrita en el tratamiento de enfermedades degenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer (Zhu *et al.*, 2004).

Para realizar este estudio se consultaron artículos publicados en inglés y disponibles en las bases de datos PubMed y ScienceDirect. La búsqueda se realizó utilizando términos como "glándula pineal" y "melatonina". Textos de Anatomía e Histología fueron también consultados para esta revisión.

Clasificación

La glándula pineal en el ser humano está situada en el techo del diencéfalo, encima de los colículos superiores y posterior al tercer ventrículo, dentro de la clasificación propuesta por Vollrath (1981), basada en la relación entre la glándula y el tercer ventrículo así como, la forma y distribución del tejido que conforma a la glándula, ésta entraría en la categoría de tipo A o proximal, las que se caracterizan por ser gruesas, poco elongadas y estar en una ubicación próxima al tercer

ventrículo. Dentro de esta clasificación también están la pineal ovina y la del orangután.

Por otra parte Cutore (1909) propuso una clasificación de la glándula pineal en mamíferos con respecto a la relación de esta con el cuerpo calloso, en ésta se relata que existen tres variedades: Subcallosa como las encontradas en marsupiales, algunos artiodáctilos, insectívoros, carnívoros y primates, en estos últimos incluyendo a los humanos. Retrocallosa como en la mayoría de los artiodáctilos y perisodáctilos. Supracallosa como la encontrada en roedores (Herring, 1927).

Embriología de la glándula pineal

La glándula pineal es una estructura encefálica derivada de la porción caudal del diencéfalo dorsal embrionario, el cual posteriormente conformará el epitálamo (Moore, 1996).

Con respecto al desarrollo de la glándula pineal durante el estado embrionario, Quay (1974) propuso que la glándula pineal durante su desarrollo pasaba por tres fases bien marcadas:

Fase Morfogénica: ésta comienza aproximadamente en el día 30 del desarrollo intrauterino con un esbozo inicial, lo-

* Unidad de Histología y Embriología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Talca, Chile.

** Doctorado en Ciencias Morfológicas, Universidad de La Frontera, Chile.

*** Centro de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chile, Chile.

calizado en la línea mediana del techo del diencéfalo entre las comisuras habenular y caudal, dicho esbozo, el receso pineal, posee una amplia luz en su interior, la cual presenta comunicación con el tercer ventrículo. En esta etapa el receso se encuentra recubierto por un epitelio pseudoestratificado proveniente de las células ependimarias. Esta fase se prolonga alrededor de dos a tres días.

Fase Proliferativa: durante este estadio se produce la migración de los diferentes precursores celulares de la glándula en estado adulto, así es posible encontrar que, a partir del epitelio neural derivarán los pineoloblastos y espongioblastos que darán lugar a los pinealocitos y astrocitos, respectivamente; de la cresta neural provendrán los schwannocitos (células de Schwann, neurilemocitos) y los melanocitos y por último del mesénquima meníngeo, derivarán los fibroblastos, células endoteliales, mastocitos. Luego de la migración celular la glándula adquiere un aspecto más compacto y se produce por último la obliteración de la luz del receso pineal debido a fenómenos mecánicos (limitación del espacio) y a la presencia de abundantes mitosis, todo esto alrededor del día 98 del desarrollo intrauterino.

Fase de Hipertrofia Glandular: por último, alrededor del día 118 se completa la maduración de la glándula, en la cual se pueden distinguir dos zonas claramente diferenciadas, las zonas medular y cortical.

Regodón *et al.* (1998a) realizaron una detallada descripción de la estructura de la glándula pineal en ovinos durante su desarrollo intrauterino, éstos dividen su estudio en cuatro fases desde el día 30 al 150 de gestación estudiando su evolución desde la aparición alrededor de los 30 días del esbozo o receso pineal cubierto por un epitelio pseudoestratificado de células ependimarias y comunicado con el tercer ventrículo, a medida que progresa el desarrollo este neuroepitelio del esbozo aumenta en grosor por migración de células ependimarias del tercer ventrículo y por mitosis en esta primera fase y en la siguiente, es decir, hasta el día 97 del desarrollo se produce una reducción de la luz del receso y se interrumpe la comunicación con el tercer ventrículo. El parénquima glandular presenta un aspecto compacto y está constituido exclusivamente por pinealoblastos. Es una característica destacable la presencia de rosetas o cisternas que poseen una pequeña luz circular, carecen de contenido y están delimitadas por pinealoblastos; estos autores comentan que podrían ser restos del receso pineal tras su obliteración. En la tercera fase alrededor del día 98 describen la aparición de una segunda población celular, los astrocitos (células intersticiales o pinealocitos tipo II) además, en el parénquima glandular se distinguen dos zonas una cortical

de aspecto pseudoglobular y una medular. En la última fase del día 118 al 150 se completa el desarrollo manteniéndose estas dos zonas descritas. Los pinealoblastos cambian su forma redondeadas y empiezan a adquirir prolongaciones. Siguen existiendo rosetas aunque en menor cantidad que se localizan en la zona medular de la glándula.

Anatomía de la Glándula Pineal

La glándula pineal conocida también como cuerpo pineal es un órgano endocrino impar y de ubicación mediana, que se origina en el segundo mes de vida intrauterina (Macchi & Bruce, 2004) como una evaginación de techo del diencéfalo, (Bertolucci & Foa, 2004) de forma cónica y que se encuentra orientada antero posteriormente reposando sobre el surco que separa los colículos superiores con la pared posterior del tercer ventrículo y encontrándose unido a las comisuras habenular y posterior (Rouvière & Delmas, 2005) por una formación pedicular llamada tallo pineal, bañada por líquido cerebro espinal y cubierta por piamadre la cual le forma una cápsula desde la que se proyectan tabiques por los cuales ingresan gran cantidad de vasos sanguíneos (Fig. 1), estos tabiques posteriormente la dividirán en lobulillos incompletos (Koshy & Vettivel, 2001a; Junqueira & Carneiro, 2003).

En el ser humano, presenta un peso que va de 100 a 200 mg y mide de 5 a 8 mm de longitud y 3 a 5 mm de ancho (Macchi & Bruce).

La glándula pineal en los mamíferos es inervada por fibras simpáticas originadas en el sistema nervioso central. Siendo la vía de inervación principal de la glándula; el ganglio cervical superior (SCG) de la cadena paravertebral (Dualde Beltrán, 2003), este ganglio es sin duda la principal aferencia postganglionar que pasa a formar el nervio pineal, el cual se encuentra en el tentorio cerebelar (Møller & Baeres, 2002). Se han descrito la presencia de otras aferencias que se introducen en la pineal anteriormente a través de la comisura posterior interhabenular.

El primer componente de la vía de inervación de la glándula pineal, es el tracto retino hipotalámico (RHT), el cual se origina desde células del ganglio retinal, ubicadas en el ojo que se dirigen a través del nervio óptico y quiasma hasta alcanzar el hipotálamo, el RHT está conformado por células ganglionares pequeñas de 12,5 µm de diámetro.

Este se proyecta dentro del núcleo supraquiasmático ventrolateral (SCN), luego hacia el núcleo paraventricular hipotalámico, y de éste hacia la columna celular intermedio lateral (CCI), de la lámina VII entre los niveles T1 y T3 de la médula espinal, a través del haz medial del cerebro ante-

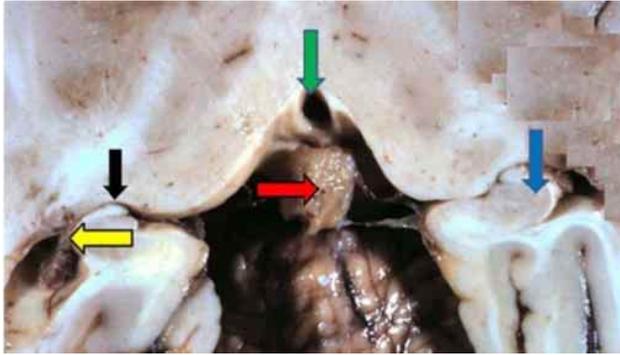


Fig. 1. Glándula pineal humana en relación a las estructuras circundantes. Corte horizontal del cerebro. Flecha roja - glándula pineal con cisterna basal rodeándola; Flecha verde - Tercer ventrículo; Flecha azul - hipocampo (Tan *et al.*, 2010).

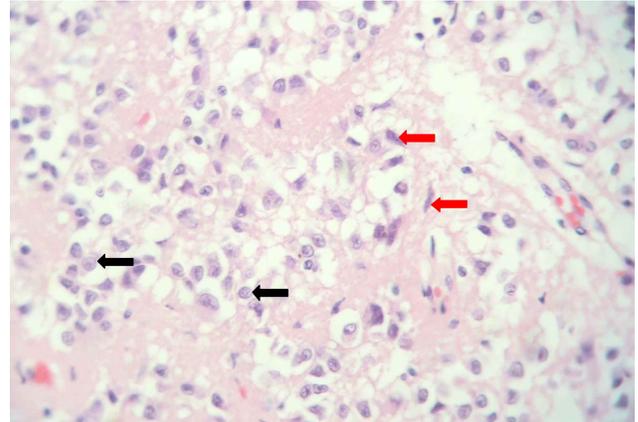


Fig. 2. Histología de la glándula pineal humana H/E 40X. Flechas negras - pinealocitos; Flechas rojas - astrocitos.

rior, (Moore). A este nivel se encuentra la neurona preganglionar la cual hace sinapsis a nivel del ganglio cervical superior (SCG) (Anderson *et al.*, 2002). Las neuronas provenientes de la CCI poseen su ubicación rostral junto con las proyecciones que provienen desde el ojo (Luebke & Wright, 1992).

Luego de este ganglio se originan los nervios pineales. La glándula pineal en la rata recibe su primera inervación desde el sistema nervioso simpático, cuyos axones posganglionares simpáticos ascienden a lo largo de la arteria carótida interna para entrar al nervio pineal hacia la pineal (Moore).

Es sabido que la glándula pineal presenta una copiosa vascularización. Se ha establecido que el flujo de sangre en la rata es de 4 ml/min. (Macchi & Bruce) cifra mucho más alta que cualquier otra glándula endocrina, igualando a la neurohipófisis y sólo superada por los riñones (Cignolani & Houssay, 2000). En los mamíferos la vascularización proviene de las arterias cerebrales posteriores de las que se originan las arterias coroideas posteriores que rodean a la cápsula pineal y penetran en ella (Stehle *et al.*). El drenaje venoso viene a confluir a un grueso vaso que tras unirse a la vena cerebral magna desemboca en la porción anterior del seno recto (Dualde Beltrán).

Histología de la glándula pineal

La pineal tiene el aspecto característico de una glándula endocrina presentando un núcleo central compuesto por lóbulos (parénquima) y una superficie periférica (estroma), (Junqueira & Carneiro).

Esta se encuentra envuelta por una delgada capa de piamadre de la cual se desprenden numerosos tabiques del-

gados hacia el interior para rodear la estructura interna de la glándula formando así cordones o lóbulos de parénquima. Con la aplicación de una tinción tricrómica se pueden observar dichos tabiques o trabéculas de tejido conectivo que penetran profundamente en la glándula y son los encargados de transportar vasos y nervios, hacia el interior. La histoarquitectura de la glándula se caracteriza por carecer de un patrón común observándose agrupaciones celulares cordonaes, foliculares y en roseta (Junqueira & Carneiro).

A partir de la cápsula de tejido conectivo penetran tabiques que se van engrosando a lo largo del desarrollo junto con la vascularización, la cual es más abundante en el área medular.

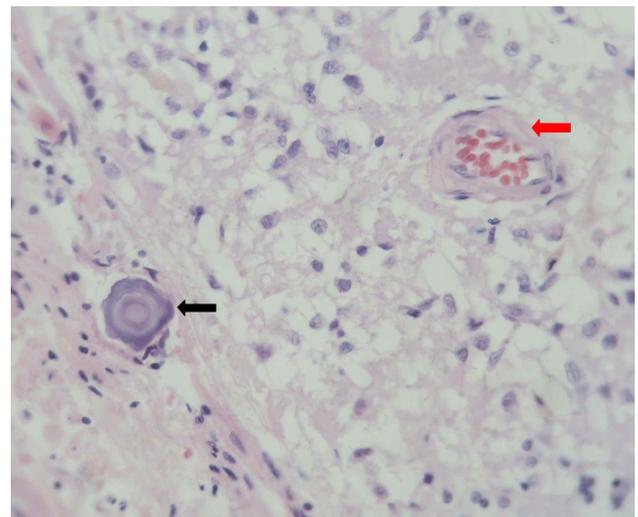


Fig. 3. Histología de la glándula pineal humana H/E 40X. Flecha negra - *corpora arenacea*; Flecha roja - vaso sanguíneo.

Boya & Calvo (1993) realizando estudios con microscopía óptica en pineal de gato adulto, describen a esta glándula con una composición morfológica lanceolada a la sección sagital, encontraron también que su superficie dorsal es plana y que está en contacto con el receso suprapineal del tercer ventrículo. Alrededor del 70 al 80% de esta superficie tiene un revestimiento endotelial, el cual está constituido por una monocapa de células cúbicas de aspecto cilíndrico. En su porción proximal se observa un corto receso pineal. Con técnicas de H/E, no se presentan diferencias en la disposición de los pinealocitos entre la periferia y central de la glándula ni tampoco se encuentran lobulaciones o formaciones foliculares. En el parénquima de la glándula las células se disponen en cordones amplios de forma irregular, los cuales se encuentran separados por zonas eosinófilas en las que se encuentran los vasos sanguíneos.

Características muy semejantes en cuanto a organización arquitectural observaron Calvo *et al.* (1990) en la pineal de perro adulto, a la cual describieron en forma de pera con una amplia zona proximal y una delgada parte distal. La parte dorsal de la glándula también aparece revestida por una capa de células cilíndricas. Estos autores no observaron cavidades en el parénquima, ni folículos, así como tampoco indicios de polarización celular.

El parénquima glandular está integrado fundamentalmente por dos tipos de células; los pinealocitos y los astrocitos. Además se encuentran otras células tales como; células pigmentarias, cebadas, macrófagos, fibroblastos y linfocitos, especialmente en los tabiques de tejido conectivo. También se han descrito la presencia de calcificaciones pineales (arenilla cerebral, *corpora arenacea*) (Dualde Beltrán).

Pinealocitos: son el tipo celular predominante y específico, se encuentran en un porcentaje de 80-90% en los mamíferos. Es una célula grande que en preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina muestra un citoplasma claro débilmente basófilo, en ocasiones de aspecto vacuolizado, y cuyos límites no están claramente definidos.

El núcleo es grande esférico y a veces indentado con nucleolo evidente y cromatina en grumos asociados a la carioteca (Junqueira & Carneiro). Con impregnaciones argentíneas se observan prolongaciones citoplasmáticas que le dan a la célula aspecto estrellado (Fig. 2). Estas prolongaciones citoplasmáticas terminan en expansiones bulbosas que se relacionan con sus homónimas de otros pinealocitos o con los cuerpos de estos con prolongaciones de astrocitos o con el espacio perivascular (Dualde Beltrán). Al observarlos a la microscopía óptica, se describen dos variedades de pinealocitos en glándulas pineales humanas, unas de aspecto oscuro y otras más pálidas (Koshy & Vettivel, 2011a).

En microscopía electrónica los pinealocitos presentan; un núcleo con nucleolo evidente y heterocromatina dispuesta periféricamente. El citoplasma contiene numerosas mitocondrias, retículo liso y rugoso y un discreto complejo de Golgi. En las prolongaciones celulares se observan microtúbulos y en sus extremos vesículas pequeñas en ocasiones electrodensas.

Además de estos organelos comúnmente en los pinealocitos se encuentran estructuras típicas denominadas, cuerpos sinápticos, los cuales se localizan próximos a otro pinealocito (Bhatnagar, 1994), pueden localizarse a nivel del citoplasma celular así como en las prolongaciones citoplasmáticas con frecuencia en contacto con la membrana celular a través de un tallo y perpendiculares a la misma o bien paralelas a la membrana. Aparecen tanto aisladas como emparejadas o formando grupos más amplios dando lugar a los campos sinápticos (se piensa que estos campos puedan ser el reservorio/almacén de material para los cuerpos sinápticos). Su número es variable y difícil de cuantificar dado el tamaño de las mismas y su variabilidad con el fotoperíodo (Martínez Soriano; Welter & Vollrath, 1984).

En cuanto a su forma y estructura se señala que las cintas sinápticas son organelos electrodensos planos o en forma de barra rodeadas de vesículas claras. Son tri o pentalaminares y miden aproximadamente entre 0,2 y 2,0 μm , siendo las vesículas que las rodean de 20-60 nm de diámetro. Algunas de estas vesículas aparecen unidas a la cinta por un tallo. Las esferas sinápticas tienen forma esférica u ovoidea son de mayor tamaño que las anteriores (60-220 nm) y también se rodean de vesículas, por último las estructuras intermedias tienen una morfología variada; rectangular, trapezoidal, triangular, ovoidea y como las anteriores se rodean de vesículas (Struwe & Vollrath, 1990).

Se les han atribuido multitud de funciones, entre ellas destacan la de ser almacén de monoaminas, comunicación intercelular, constituir un mecanismo de comunicación entre las fibras adrenérgicas y los pinealocitos intervenir en la síntesis de melatonina e incluso ser estructuras vestigiales sin función alguna (Bhatnagar).

La glándula pineal posee como función la secreción de hormonas, principalmente la melatonina; la cual es secretada según la presencia de estímulos del medio externo por medio de los cambios lumínicos; los cuales inciden directamente en la actividad del pinealocito activándolo en fases de oscuridad para así secretar melatonina (Roa *et al.*, 2008).

Kus *et al.* (2004) observaron al microscopio óptico y electrónico glándulas pineales en un grupo de ratas expuestas a oscuridad constante, en las cuales observaron aumento

en el número de pinealocitos, los cuales presentaron su maquinaria celular en actividad, algunos de ellos con doble nucleolo y un aumento de acúmulos de lípidos, mitocondrias y sacos de RER. En el caso de que los individuos fueron sometidas a constante luz, se observó un descenso en el número de pinealocitos y un aumento de astrocitos y del tejido conectivo del parénquima; a su vez un descenso de los acúmulos de lípidos intracelular, mitocondrias y sacos de RER. Resultados similares a los de Roa *et al.* en los cuales la supresión de luminosidad en la glándula pineal trajo consigo un aumento en la cantidad de pinealocitos y vasos sanguíneos.

Astrocitos (células intersticiales, pinealocitos tipo II, células gliales): estas células más pequeñas que los pinealocitos presentan núcleos más alargados o triangulares con nucleolo evidente, con mayor afinidad tintorial (Fig. 2). Con microscopía electrónica destacan en su citoplasma la presencia de un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado, depósitos de glicógeno, abundantes filamentos intermedios (10 nm de diámetro) y prolongaciones celulares largas que se relacionan con las de otros astrocitos o con las de los pinealocitos, terminando frecuentemente en las proximidades de los vasos (Junqueira & Carneiro).

Tradicionalmente debido a su localización entre los pinealocitos se ha atribuido a estas células una misión de sostén similar a la de los astrocitos en el SNC, se han descrito la tendencia que tienen las prolongaciones celulares a localizarse en las proximidades de los espacios perivasculares (Boya & Calvo, 1993) por lo que se ha considerado la posibilidad de que estas células intersticiales permitan el intercambio de sustancias entre la glándula pineal y la sangre.

Estroma Glandular: está constituido por tejido conectivo que penetra desde la cápsula y se profundiza hacia el interior del parénquima, está constituido por fibras de colágeno, elásticas y de reticulina. En el espacio perivascular se encuentran fibras nerviosas amielínicas próximas a las prolongaciones bulbosas de los pinealocitos y de los astrocitos. Las prolongaciones de ambos tipos de células se entremezclan con las fibras de reticulina formando una compleja trama glandular, entre el tejido conectivo y el endotelio de los vasos se encuentran presente una membrana basal (Regodón *et al.*, 1998b).

Células Pigmentarias: son células que contienen gránulos de pigmento en su interior, fueron estudiadas respectivamente en perro y gato, en los cuales describieron la presencia de pigmento. En el perro observaron células con gránulos de pigmento en la superficie ventral de la glándula y al lado de la comisura posterior. En el gato estas células se encuentran en la parte distal de la glándula, en ambas especies la canti-

dad de pigmento presenta variaciones de tipo individual (Calvo *et al.*, 1988; 1992).

Se han confirmado mediante estudios histoquímicos y ultraestructurales que la naturaleza de este pigmento es similar a la melanina. El origen de estas células es controversial; para unos se trataría de un tipo especial de pinealocitos que contiene gránulos de pigmento. Otros como Regodón *et al.* (1998b) consideran que sus características ultraestructurales no coinciden con las de los pinealocitos y los astrocitos por lo que consideran la posibilidad de que se trate de un tercer tipo celular.

Mediante la edad avanza, estos acúmulos de pigmentos extracelulares se incrementan gradualmente, haciéndose más concentrados y de una tonalidad más clara (Koshy & Vettivel, 2001b).

La vascularización penetra desde la cápsula y es mayor en la zona medular aun cuando el calibre de los vasos va disminuyendo a medida que profundizan en el parénquima (Regodón *et al.*, 1998b).

Respecto de la influencia de las fases luminosas y oscura sobre la proliferación celular en la glándula pineal, Calvo *et al.* (1997), observaron que el volumen de la pineal alcanza su máximo durante la fase luminosa. Estos afirman que este cambio de volumen es secundario a variaciones en el estroma de tejido conectivo, dilatación de los espacios conectivos y aumento del suministro de sangre y de los espacios intercelulares.

Con la edad, la cantidad de tejido conectivo aumenta, observándose un mayor grosor de los tabiques, siendo más marcado en la periferia de la glándula, por lo cual a medida que aumenta la edad aumenta la fibrosis (Boya & Calvo, 1984).

Corpora Arenacea: se ha descrito también en la glándula pineal la presencia ocasional de acúmulos extracelulares calcificados de $47 \pm 28 \mu\text{m}$ denominados *corpora arenacea*, acúmulos cerebrales, arenilla cerebral o simplemente calcificaciones pineales (Kim *et al.*, 2012). Se encuentran constituidas por fosfatos y carbonatos cálcicos que se depositan concéntricamente (Junquera & Carneiro), además de sales de magnesio y hormonas polipeptídicas (Koshy & Vettivel, 2001a), estas luego de la formación concéntrica pueden crecer de dos maneras; “multiberry like” y como agregado (Kim *et al.*). Según el rango de edad estas se pueden presentar en dos variedades morfológicas; globular ubicadas en torno a los pinealocitos en personas jóvenes y laminar alrededor de los astrocitos presente en personas más adultas (Koshy & Vettivel, 2001a).

Maslinska *et al.* (2010) describen que los mastocitos juegan un importante rol en los sitios donde se inicia el proceso de calcificación a nivel de la glándula pineal, encontrándose estas células asociadas al acérvulo, células encontradas en glándulas pineales de otras especies de mamíferos aunque no asociadas a calcificaciones (Marques *et al.*, 2010).

La glándula pineal juega un importante rol endocrino siendo responsable de coordinar algunos de nuestros más importantes ciclos circadianos, por lo cual el conocimiento integral su estructura desde un punto de vista morfológico es esencial y necesaria para un correcto de las patologías que la afectan.

CONCLUSIONES

Este estudio proporciona información esencial para el conocimiento detallado de la morfología de la glándula pineal. Por lo cual, esta revisión puede ser útil para clínicos, cirujanos y académicos que manipulan y tienen especial interés para ese sitio anatómico. Por otra parte, este trabajo tiene como objetivo proporcionar una síntesis sencilla pero multidisciplinar del conocimiento actual sobre la morfogénesis, anatomía e histología de la glándula pineal, con el fin de contribuir a futuros estudios en esta área.

ROA, I. & DEL SOL, M. Pineal gland morphology - A literature review. *Int. J. Morphol.*, 32(2):515-521, 2014.

SUMMARY: Pineal gland is a small structure located on the roof of the diencephalon, and its principal function is to play an important role in circadian rhythm regulation, such as sleep/wake, besides secreting melatonin, a hormone with a strong effect on gonadal action, and playing oncostatic, geroprotector and antioxidant roles. This review aims to know the morphological aspects of the pineal gland, from its embryological development, its anatomic and histological description, in order to understand its function from an integral view.

KEY WORDS: Pineal Gland; Morphology; Pinealocyte; Melatonin.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson, C. R.; Penkethman, S. L.; Berger, A. J.; Mcallen, R. M. & Murphy, S. M. Control of postganglionic neurone phenotype by the rat pineal gland. *Neuroscience*, 109(2):329-37, 2002.
- Arias, J.; Melean, E.; Valero, N.; Pons, H.; Chacín-Bonilla, L.; Larreal, Y. & Bonilla, E. Efecto de la melatonina en la proliferación linfocitaria y la producción de interleucina 2 (IL-2) e Interleucina 1 Beta (IL-1b) en esplenocitos de ratones. *Investigación Clínica*, 44:41-50, 2003.
- Bhatnagar, K. P. Synaptic ribbons of the mammalian pineal gland: enigmatic organelles of poorly understood function. *Adv. Struct. Biol.*, 3:47-94, 1994.
- Bertolucci, C. & Foa, A. Extraocular photoreception and circadian entrainment in nonmammalian vertebrates. *Chronobiol. Inter.*, 21(4-5):501-19, 2004.
- Boya, J. & Calvo, J. Structure and ultrastructure of the aging rat pineal gland. *J. Pineal Res.*, 1:83-9, 1984.
- Boya, J. & Calvo, J. Immunohistochemical study of the pineal astrocytes in the postnatal development of the cat and dog pineal gland. *J. Pineal Res.*, 15:13-20, 1993.
- Calvo, J.; Boya, J.; García-Mauriño, J. & López Carbonell, A. Postnatal development of the dog pineal gland. Light microscopy. *Histol. Histopathol.*, 5:31-6, 1990.
- Calvo, J.; Boya, J.; García-Mauriño, J. & López Carbonell, A. Influence of the light and dark phase of the cycle on the cellular proliferation in the pineal gland of the adult rat: a bromodeoxyuridine immunohistochemical study. *J. Pineal Res.*, 23:1-4, 1997.
- Calvo, J.; Boya, J.; García-Mauriño, J. & Rancaño, D. Presence of melanin in the cat pineal gland. *Acta Anat.*, 145:73-8, 1992.
- Calvo, J.; García-Mauriño, J. & López Carbonell, A. Structure and ultrastructure of the pigmented cells in the adult dog pineal gland. *J. Anat.*, 160:67-73, 1988.
- Cignolani, H. E. & Houssay, A. B. *Fisiología Médica de Houssay*. 7th ed., Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 2000.
- Dualde Beltrán, D. *Estudio comparativo de la organización estructural y funcional de la pineal en la especie ovina*. Valencia: Departamento de Ciencias Morfológicas, Universidad de Valencia, 2003.
- Herring, P. T. The pineal region of the mammalian brain: its morphology and histology in relation to function. *Q. J. Exp. Physiol.*, 17:125-47, 1927.
- Junqueira, L. C. & Carneiro, J. *Basic Histology: Text & Atlas*. 10th ed. Lange Medical Books Mc Graw-Hill, 2003.

- Kim, J.; Kim, H. W.; Chang, S.; Kim, J. W.; Je, J. H. & Rhyu, I. J. Growth patterns for acervuli in human pineal gland. *Sci. Rep.*, 2(984), 2012.
- Koshy, S. & Vettivel, S. K. Varying appearances of calcification in human pineal gland: a light microscopic study. *J. Anat. Soc. India*, 50(1):17-8, 2001a.
- Koshy, S. & Vettivel, S. K. Melatonin Pigments in Human Pineal Gland. *J. Anat. Soc. India*, 50(2):122-6, 2001b.
- Kus, I.; Sarsilmaz, M.; Ozen, O. A.; Turkoglu, A. O.; Pekmez, H.; Songur, A. & Kelestimur, H. Light and electron microscopic examination of pineal gland in rats exposed to constant light and constant darkness. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 25(1/2):102-8, 2004.
- Luebke, J. & Wright, L. Characterization of superior cervical ganglion neurons that project to the submandibular glands, the eyes, and the pineal gland in rats. *BrainRes.*, 589:1-14, 1992.
- Macchi, M. & Bruce, J. N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinol.*, 25:177-195, 2004.
- Martínez Soriano, F.; Welter, H. A. & Vollrath, L. Correlation of the number of pineal “synaptic” ribbons and spherules with the level of serum melatonin over a 24- hour period in male rabbits. *Cell Tissue Res.*, 23(6):555-60, 1984.
- Marques, O. L.; De Carvalho, A. F.; Mançanares, F. A. C. & Mançanares, F. C. A. Estudo morfológico da glândula pineal de *Procyon cancrivorus* (Cuvier, 1798) (mão-pelada). *Revista Biotemas*, 23(2), 2010.
- Maslinska, D.; Laure-Kamionowska, M.; Deregowski, K. & Maslin'ski, S. Association of mast cells with calcification in the human pineal gland. *Folia Neuropathol.*, 48(4):276-82, 2010.
- Møller, M. & Baeres, F. M. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res.*, 309(1):139-50, 2002.
- Moore, R. Neural control of the pineal gland. *Behav. Brain Res.*, 73:125-30, 1996.
- Quay, W. B. Pineal canaliculi: demonstration, twenty-four-hour rhythmicity and experimental modification. *Am. J. Anat.*, 139:81-94, 1974.
- Regodón, S.; Franco, A. J.; Masot, J. & Regodon, E. Structure of the ovine pineal gland during prenatal development. *J. Pineal Res.*, 25(4):229-39, 1998a.
- Regodón, S.; Franco, A. J.; Gazquez, A. & Regodon, E. Presence of pigment in the ovine pineal gland during embryonic development. *Histol. Histopathol.*, 13(1):147-54, 1998b.
- Roa, H. I.; Suazo, G. I.; Cantín, L. M. & Zavando, M. D. Cambios morfológicos en la glándula pineal de ratas luego de la eliminación de la estimulación fótica retiniana. *Int. J. Morphol.*, 26(3):665-8, 2008.
- Rouvière, H. & Delmas, A. *Anatomía Humana; Descriptiva, Topográfica y Funcional*. 11ª ed. Ed. Masson, 2005.
- Stehle, J. H.; Saade, A.; Rawashdeh, O.; Ackermann, K.; Jilg, A.; Sebestény, T. & Maronde, E. A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases. *J. Pineal Res.*, 51(1):17-43, 2011.
- Struwe, M. C. & Vollrath, L. “Synaptic” bodies in the pineal glands of the cow, sheep and pig. *Acta Anat.*, 139(4):335-40, 1990.
- Tan, D. X.; Manchester, L. C.; Sanchez-Barcelo, E.; Mediavilla, M. D. & Reiter, R. J. Significance of high levels of endogenous melatonin in mammalian cerebrospinal fluid and in the central nervous system. *Current Neuropharmacol.*, 8(3):162-7, 2010.
- Vollrath, L. *The Pineal Organ*. Berlin, Germany, Springer-Verlag, 1981.
- Zhu, L. Q.; Wang, S. H.; Ling, Z. Q.; Wang, D. L. & Wang, J. Z. Effect of inhibiting melatonin biosynthesis on spatial memory retention and tau phosphorylation in rat. *J. Pineal Res.*, 37:71-7, 2004.

Dirección para correspondencia:
 Dr. Ignacio Roa Henríquez
 Unidad de Histología y Embriología
 Departamento de Ciencias Básicas Biomedicas,
 Facultad de Ciencias de la Salud
 Universidad de Talca,
 Av. Lircay s/n, Talca,
 CHILE

E-mail. iroa@utalca.cl

Recibido : 16-11-2013
 Aceptado: 22-02-2014