

Los injertos planta-animal o trasplantes *inter-regni*



XAVIER LOZOYA LEGORRETA

Con la colaboración de

MARÍA LUISA ARELLANO, ERIKA RIVERA-ARCE Y FABIOLA DOMÍNGUEZ

La idea de sustituir en el cuerpo humano un tejido u órgano que ha dejado de cumplir adecuadamente sus funciones, por uno útil proveniente de algún animal o de otro ser humano, es un viejo sueño de la medicina.

La historia de los trasplantes es más antigua de lo que hoy la gente pudiera imaginarse. Las insólitas anécdotas sobre trasplantes de piel y de algunas partes del cuerpo humano, envueltas en el mito y la leyenda, existen en todas las culturas médicas desde épocas muy lejanas. Se sabe, sin embargo, que a partir del siglo

XVIII la medicina experimental inició estudios sistemáticos que llevaron a generar el conocimiento requerido para que, casi doscientos años después, los trasplantes puedan ser parte de la rutina del quehacer quirúrgico de numerosos hospitales en varias partes del mundo.

De manera esquemática, es posible reconocer en la evolución científica de este campo de investigación médica tres grandes periodos: el primero corresponde a los trasplantes de tejidos (inicialmente sólo de piel y después de córnea); el segundo se desarrolla a partir de los tras-

plantes de órganos y, el tercero, en la etapa más reciente, ocurre con los trasplantes de células. Como se verá a continuación, la evolución del conocimiento sobre este tema estuvo acompañada por la modificación fundamental de los principios teóricos de la biología y por el desarrollo de numerosas técnicas quirúrgicas; centenares de científicos de muy diversas nacionalidades fueron enfrentando los distintos retos teóricos y prácticos implícitos en la estrategia de los trasplantes, así como las reacciones sociales, religiosas y políticas de toda índole que este quehacer ha suscitado. La historia de los trasplantes devela, también, el énfasis que la investigación científica de los últimos cien años, en su lucha contra la enfermedad, ha puesto en el desarrollo de la medicina reparativa por sobre el de la preventiva y profiláctica, que podría permitir a cada individuo vivir, quizá, menos tiempo, pero con una mejor educación, gozando de un cuerpo suficientemente sano y en un entorno social más justo.

El trasplante de órganos

El autotrasplante de piel, es decir, la utilización de un fragmento de piel obtenido de una parte del cuerpo del mismo individuo para injertarlo en otra donde se ha perdido cobertura cutánea, es el trasplante más antiguo del que se tenga noticia. Fue aplicado por los cirujanos de la antigüedad en todas partes del mundo con el propósito de curar heridas, quemaduras y realizar amputaciones. Sin embargo, no fue sino hasta finales del siglo XVIII cuando se realizaron los primeros experimentos científicos de trasplantes de tejidos, con el propósito explícito de desarrollar métodos y técnicas.

Inspirados quizás en los éxitos logrados en la agronomía, que permitían cultivar nuevas plantas alimenticias obtenidas mediante la unión por injerto o acodo de especies vegetales diferentes, científicos como Duhamel du Monceau aplicaron el mismo procedimiento en anima-

les. Du Monceau injertó, en 1746, espolones de gallina sobre crestas de gallos, sin que obtuviera resultados visibles. Boronio, en 1804, siguiendo estos principios, trabajó con trozos de piel de oveja que mantenía durante varias horas separados del organismo y posteriormente trasplantaba al cuerpo de otro animal de la misma especie; a este procedimiento lo llamó homotrasplante. El mismo Boronio reconoció, desde entonces, la imposibilidad de los trasplantes de piel entre animales de distinta especie (heterotrasplantes).

No obstante, a medida que durante el siglo XIX se fue ampliando el conocimiento sobre la función de algunas glándulas y se logró introducir la entonces revolucionaria idea de que estos tejidos producían "factores químicos" (hormonas) que eran los responsables de algunos cambios visibles en el hombre y en los animales, se retomaron los experimentos sobre heterotrasplantes, pero ahora de estos órganos. El trasplante de testículos de gallo a capones, que recobraban los caracteres físicos del macho, fue constatación y producto de esta tesis. La glándula obtenida de un animal "donador" y trasplantada en otro "receptor" seguía, en algunos casos, secretando durante breve tiempo sus hormonas características.

Este paso del trasplante de tejido (fragmentos de piel) al de un órgano completo había exigido un nuevo conocimiento de la anatomía pero, sobre todo, la renovación del pensamiento científico acerca del papel de la sangre como nutriente indispensable para el mantenimiento de la vida de los órganos. Brown Sequeard realizó en 1851 una espectacular demostración del importante papel que cumplía la sangre en la vida, al provocar la contracción de los músculos de la mano de un muerto, ejecutado trece horas antes, mediante la inyección de medio litro de su propia sangre.

Para los científicos de esa época la sobrevivencia del órgano trasplantado dependía de tres factores: el primero, la sangre y su conservación, puesto que ésta se

coagula y "corrompe", según el decir de entonces. Esta primera condición permitió que se desarrollaran sustitutos del "líquido nutricio indispensable" como los líquidos amniótico y seminal y, posteriormente, los líquidos artificiales, "soluciones fisiológicas" capaces de proporcionar los nutrientes indispensables al órgano aislado del cuerpo (los líquidos artificiales siguen actualmente siendo objeto de investigaciones en el mismo sentido).

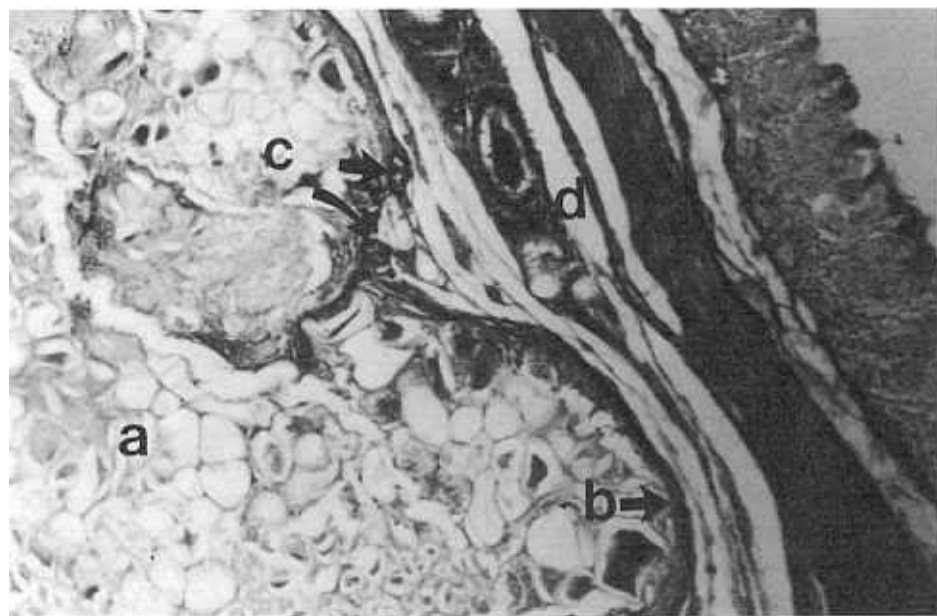
El segundo factor era la perfusión sanguínea constante del órgano una vez trasplantado, lo que se logró mediante la cuidadosa manipulación quirúrgica de los vasos sanguíneos principales que unían al órgano del donador con el receptor (técnica que en la actualidad se ha desarrollado hasta llegar a la microcirugía) y, el tercero, la electricidad, considerada en aquel entonces la chispa vital que "enciende" o inicia la vida, manifestada por la contracción muscular (recurso que, con variantes, también en la actualidad se emplea con el mismo propósito durante el paro cardíaco y el trasplante de corazón).

El experimento del Dr. Frankenstein, relatado en la novela de Mary Shelley escrita a finales del siglo XVIII, logra cabal-

mente cumplir con estos tres requisitos de la visión de la ciencia de esa época: las partes del cuerpo muerto donante se conservan "vivas" en líquido amniótico, la sutura vascular y muscular es meticulosa y perfecta, y la corriente eléctrica energiza al nuevo organismo que recobra vida y movimiento.

Dado que para los científicos de esa época la problemática de los trasplantes era principalmente una dificultad quirúrgica, en los últimos decenios del siglo XIX y los primeros del XX, los cirujanos buscaron perfeccionar la técnica de la unión de vasos, pensando que si se lograba la adecuada irrigación sanguínea del órgano trasplantado su función podría estar garantizada. Así, una bordadora de Lyon enseñó a Alexis Carrel a coser con minuciosidad hilos muy finos y él desarrolló la técnica de anastomosis con más éxito: el empalme de los vasos por triangulación, que le permitió realizar los primeros trasplantes de riñón en el cuello de animales de laboratorio, que recibían el flujo sanguíneo a través de una sutura perfecta. En 1908, el mismo investigador consiguió colocar a una perra el riñón que le había extraído previamente y que mantuvo irri-

Células de *Mimosa tenuiflora* en el peritoneo de la rata; corte histológico del injerto a los 30 días de realizado el implante. a) tejido vegetal; b) cápsula; c) vasos sanguíneos; d) pared intestinal



gado artificialmente durante treinta minutos. El acto quirúrgico vascular estaba perfeccionado, permitiéndole a Carrel (premio Nobel en 1912) expresar: "... En el estricto plano quirúrgico, el trasplante de órganos se ha hecho realidad".

En la década de los sesenta, el médico ruso Vladimir Demijov, llevaría al extremo la aseveración de Alexis Carrel con una sorprendente habilidad quirúrgica que le permitió trasplantar la cabeza completa de un cachorro al cuello de otro perro adulto y lograr que este animal de "dos cabezas" sobreviviera por algunos días caminando por los jardines del Instituto de Cirugía de Moscú. Los trasplantes de Demijov demostraban que la técnica quirúrgica (asistida con instrumentos especialmente diseñados para realizar suturas mecánicas de vasos en cuestión de segundos) se había desarrollado a tal grado que era posible unir cualquier parte de un animal a otro conservando su irrigación sanguínea. Sin embargo, estos animales lograban sobrevivir apenas unos cuantos días, antes de que sus vasos sanguíneos se obstruyeran en forma masiva. Estos modelos de cirugía experimental fueron utilizados posteriormente para

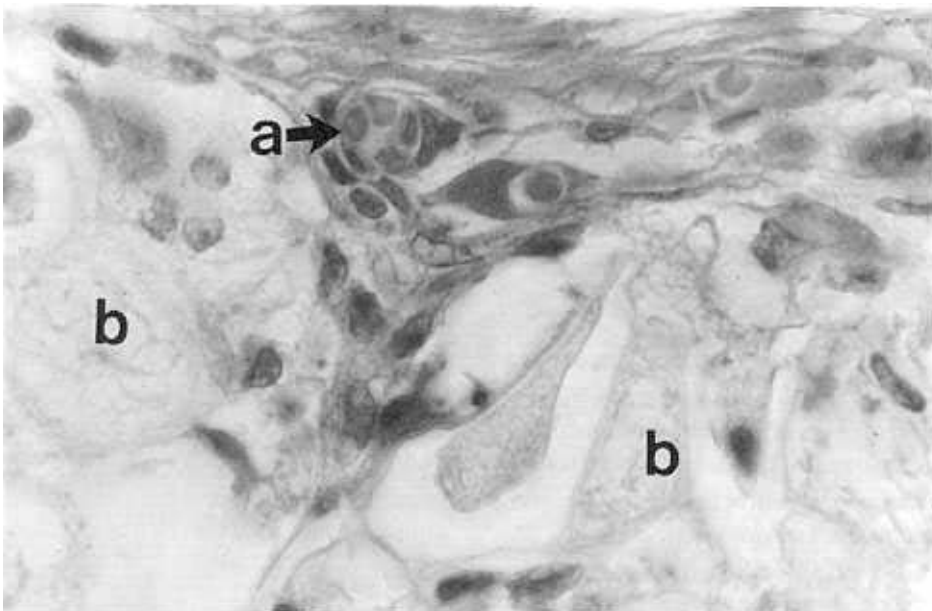
hacer estudios de circulación cruzada que se prolongaban por algunos días, ya que permitían realizar observaciones sobre los factores nerviosos y humorales en distintas funciones fisiológicas en organismos quirúrgicamente unidos, como son, por ejemplo, las vinculadas a los ciclos de sueño y vigila en cada una de las cabezas de este modelo animal y los cambios en la glucemia sanguínea periférica producidos en el receptor mediante la estimulación nerviosa de la cabeza implantada.

De los experimentos pioneros de Carrel a la cirugía vascular de los años cincuenta se produjo un gran desarrollo técnico en el manejo de anticoagulantes, de diversos líquidos de perfusión y de instrumentos de sutura mecánica que permitieron aseverar que prácticamente cualquier órgano o conjunto de órganos de un organismo donador podía ser quirúrgicamente conectado al cuerpo de un receptor. Pero la clínica mostró que el trasplante de órganos no fue siempre, ni mucho menos, un éxito definitivo. En efecto, los únicos trasplantes de éxito eran aquéllos en los que el tejido o el órgano implantado se había extraído y trasplantado en el mismo organismo, los autotrasplantes.

Desde el siglo pasado, Paul Bert había descrito las dificultades que impedían la sobrevivencia definitiva de los aloinjertos u homotrasplantes, así como la de los heterotrasplantes, ya que todos los órganos terminaban, tarde o temprano, necrotizándose y perdiendo su función, condición que se denominó en términos generales como "rechazo", y cuyo origen y causas eran desconocidas. Aunque fueron numerosos los estudios realizados en pacientes deshauciados cuya función renal se hallaba gravemente lesionada (se usaron riñones de cerdo, de cabra y de mono, injertados los vasos mayores del brazo en pacientes humanos) en ningún caso tuvieron éxito, por lo que se abandonó la estrategia del heterotrasplante y los cirujanos centraron sus esfuerzos en el desarrollo del homotrasplante renal en humanos.

En 1950, David Hume trasplantó el riñón de un cadáver en el pliegue del codo de una enferma. Durante un tiempo crítico el injerto logró filtrar orina, y horas después los riñones de la paciente reemprendieron su función y se le retiró el tercer riñón. La operación fue considerada un gran logro al salvar la vida de la enferma mediante el uso temporal de un riñón extra, tal y como actualmente se hace con el riñón artificial. Posteriormente se intentaron los homotrasplantes renales de donadores vivos. En Estados Unidos, en Canadá, en Gran Bretaña y en Francia se llevaron al cabo muchos ensayos de este tipo pero todos fracasaron; no bastaba que el órgano a trasplantar proviniera de un donador vivo, ya que en cuestión de semanas el órgano dejaba de cumplir su función. Todos estos estudios permitieron el desarrollo teórico del concepto de "incompatibilidad" sanguínea entre el donador y el receptor. En 1952 se hizo memorable el caso de Marius Renard, el joven que recibió el riñón de su madre. La operación fue un éxito y el paciente sobrevivió durante veintidós días, pero súbitamente presentó rechazo, no obstante que los grupos sanguíneos

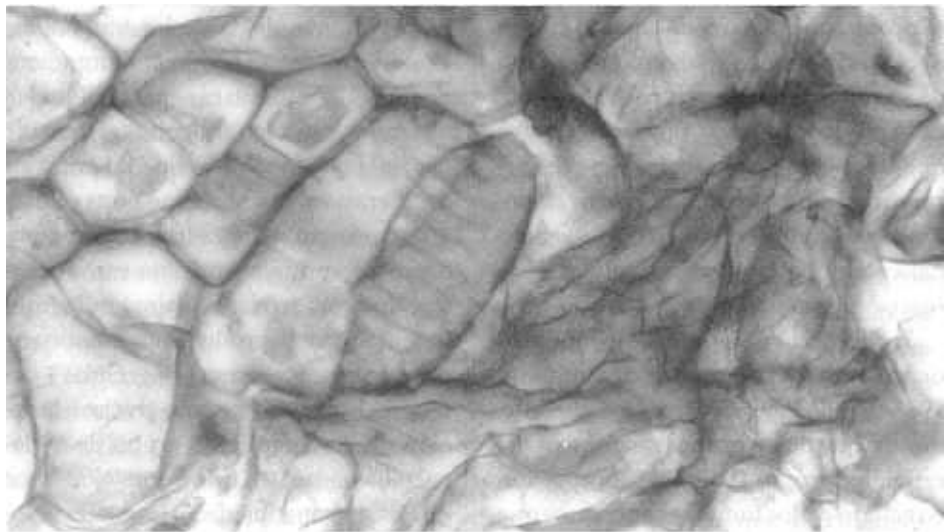
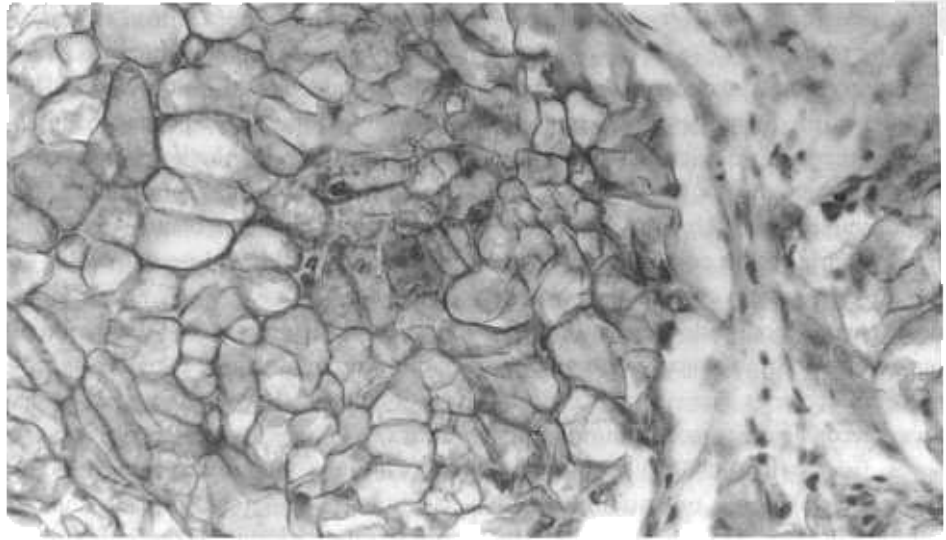
Células de *Mimosa tenuiflora* en el tejido subcutáneo; corte histológico a los 120 días de realizado el implante, a) vasos sanguíneos capilares; b) células vegetales.



de las dos personas eran compatibles. No fue sino hasta 1954 cuando se realizó el primer trasplante con buenos resultados. Joseph Murray (premio Nobel en 1991) realizó un trasplante renal entre hermanos gemelos; el receptor sobrevivió años. A partir de entonces se sucedieron, en varias partes del mundo, trasplantes renales entre individuos gemelos, con lo que quedó claro que era la genética la ciencia que daría la respuesta para evitar la reacción de rechazo.

La comprensión del origen del rechazo en la cirugía de trasplantes tomó todavía más tiempo. Von Behring (premio Nobel en 1901) había formulado el concepto de anticuerpos a principios del siglo pero estas moléculas pudieron ser definidas químicamente sólo hasta 1959 por Porter y Edelman (premios Nobel en 1972). Casi veinte años después Tonegawa (premio Nobel en 1987) logró describir la composición génica de los anticuerpos y con ello explicar su infinita variedad. El estudio de los anticuerpos fue paralelo al de los linfocitos y macrófagos, que habían sido identificados por Elie Metchnikoff (premio Nobel en 1908) también a principios de siglo, pero el concepto de "inmunidad celular" se desarrolló hasta la segunda mitad del siglo XX y requirió de numerosos grupos de investigadores en varias partes del mundo.

A principios de los años sesenta se formuló la hipótesis de que el rechazo de un órgano trasplantado era un proceso que estaba sometido a las mismas reglas que los mecanismos de defensa que el organismo activa frente a los microbios invasores. Fueron los trabajos de Peter Medawar, Rupert Billingham y Macfarlane Burnet (premios Nobel en 1960) los que confirmaron que un proceso inmunológico es el que está detrás de la reacción de rechazo a los homo y heterotrasplantes. Demostraron que un segundo homotrasplante en el mismo organismo era rechazado más rápidamente que el primero, lo que significaba que el órgano trasplantado era en realidad un "cuer-



Arriba: Corte histológico que muestra la zona de contacto entre el injerto vegetal y el tejido animal. A la izquierda se aprecia el tejido vegetal y a la derecha la cápsula de fibroblastos que lo envuelve.

Abajo: Acercamiento del mismo corte histológico de la figura 3 donde se observan las células vegetales injertadas con sus características morfológicas normales.

po extraño" en el organismo receptor, que era infiltrado por células defensivas y atacado por anticuerpos que impedían su sobrevivencia funcional y que el organismo receptor guardaba "memoria" de este acontecimiento.

En esos mismos años tuvo lugar una observación particularmente interesante realizada en animales: a un feto se le introdujo subcutáneamente tejido de un donante ajeno; éste no produjo rechazo en el feto y, lo más importante, al ser trasplantados los tejidos del mismo donante

al mismo receptor, pero ahora en la edad adulta, éstos eran totalmente tolerados. Resultaba así que la "tolerancia" a un trasplante era posible, pero, en teoría, cada individuo durante su vida fetal necesitaría tener a su disposición un donante del cual recibir células que permitan la elaboración de una "memoria tolerante" y al llegar a la edad adulta, debería conservar su nombre y dirección por si se le ofreciera solicitarle un órgano para trasplantar. Una idea irrealizable pero que arrojó luz sobre el origen y desarrollo genético

de los factores que determinan la reacción de rechazo.

Hacia el final del decenio de los años sesenta la medicina descubrió que era posible disminuir o evitar la reacción de rechazo si se reducían las "defensas" del organismo receptor. Una persona sin defensas podría recibir con mayor éxito un órgano de otra, aún cuando el riesgo era dejarle expuesto a todos los factores externos que podrían atacarle y provocarle graves infecciones. Fue entonces cuando aparecieron los recursos inmunodepresores, físicos (irradiación) y químicos, como la ciclosporina, un antibiótico descubierto en 1954 en un hongo, el *Tohyododidium inflatum*, que fue originalmente propuesto como medicamento contra el cáncer, pero que se abandonó en vista de su alta toxicidad y que pasó a ser utilizado por los cirujanos, pues se demostró que inhibía la respuesta inmune del receptor al homotrasplante. A partir de entonces se contó con un recurso valioso para aminorar la respuesta celular de la reacción inmunológica.

La historia de la histocompatibilidad tiene antecedentes que se remontan a 1938 cuando Peter Gorer, en Londres, demostró que de los grupos sanguíneos del ratón, los grupos II regían la aceptación o rechazo de los tumores cancerosos que les habían sido implantados. Gorer supuso que existían "marcas" de individualidad en cada célula o "antígenos" y demostró que éstos estaban determinados genéticamente en cada individuo. George Snell (premio Nobel en 1980) estudió estas "marcas" o moléculas H (de histocompatibilidad) en las células, que resultaron ser la clave para entender la compatibilidad entre tejidos de individuos diferentes. Paralelamente Jean Dausset investigó las causas por las que la administración de algunos medicamentos o las repetidas transfusiones sanguíneas provocaban en los animales la formación de anticuerpos que destruían a los leucocitos del propio individuo, creando con ello el concepto de enfermedad "autoinmune" y descu-

biendo, años después, que el origen de ésta era la presencia de antígenos en los propios leucocitos a los que llamó HLA (Antígenos asociados al Leucocito Humano). Logró detectar a los isoleucoanticuerpos, esto es, los anticuerpos que reaccionan contra los glóbulos blancos ajenos, hallazgo que le valdría el premio Nobel en 1980.

A partir de entonces, el desarrollo de la inmunología y de la genética ha sido vertiginoso. El descubrimiento de las dos clases de células T, unas capaces de atacar a los microbios y otras activadoras de la respuesta de defensa frente a leucocitos extraños, secretoras de limfoquinas, interleucinas y citoquinas, abrió el camino a la inmunología de los trasplantes. Posteriormente se ha ido comprendiendo que el organismo es capaz de liquidar al agresor externo (antígeno) al destruir la célula que lo aloja y con ello evitar su proliferación, mientras que otras células T se encargan de organizar la respuesta defensiva contra el antígeno extraño extracelular al activar a los macrófagos y desencadenar la producción de anticuerpos que lo neutralicen. Estas células T detectan el antígeno extraño gracias a la acción de un complicado grupo de moléculas llamadas MHC (de Complejo Mayor de Histocompatibilidad), las cuales se localizan en la superficie de la célula y literalmente "presentan" la proteína extraña como un blanco sobre el cual se lanza el ataque.

Todos estos hallazgos han permitido comprender la respuesta inmunológica que se desencadena cuando un receptor es injertado con un órgano ajeno; y dejaron al descubierto que el éxito, en la clínica, de un homotrasplante depende de dos estrategias: la selección cada vez más precisa de los requisitos "moleculares" del donador compatible y el apropiado manejo farmacológico para inhibir la respuesta inmunológica del receptor. La combinación de estas dos tareas han permitido que los trasplantes de órganos sean una realidad práctica en la medici-

na contemporánea. Se trasplanta el corazón, los riñones, el pulmón o el hígado, y todo parece indicar que el éxito de estas operaciones se ha debido, también, a los beneficios obtenidos con el desarrollo de las comunicaciones, que permiten colocar el órgano a trasplantar prácticamente en cualquier parte del mundo en cuestión de horas y a los bancos computarizados informativos (en algunos países) sobre la viabilidad de los órganos de poblaciones de donadores catalogadas. También tuvo que ver en este proceso el desarrollo logrado en la preservación de la vida en los tejidos y órganos aislados mediante líquidos, nutrientes o medios sofisticados de congelamiento que han hecho realidad el sueño del siglo XIX de contar (solamente en algunos países) con almacenes de órganos para ser trasplantados.

El trasplante de células animales

En realidad, las transfusiones sanguíneas fueron, históricamente, el primer trasplante celular que se practicó en la medicina moderna. La sangre, no obstante su



apariencia líquida, transfundida cotidianamente en un sinnúmero de casos clínicos, es un complejo tejido compuesto de distintos tipos de células.

Como consecuencia de las dificultades técnicas inherentes al trasplante de páncreas, en el último decenio se iniciaron los experimentos sobre el injerto de islotes de Lanhergans, conjuntos celulares capaces de producir la insulina requerida por el organismo en el sitio del implante.

El trasplante de médula ósea había demostrado la viabilidad del procedimiento celular al injertar, con éxito, conjuntos de células que sustituyen la función productora de células sanguíneas en pacientes que la han perdido por haber sido sometidos a irradiación o por padecimientos que lesionan el sistema eritropoyético. A partir de entonces se ha realizado el trasplante de células de tejidos más compactos o "sólidos" como el páncreas, el hígado o el cerebro. El giro en la concepción de estos estudios ha sido trascendente; se cuenta con las herramientas necesarias para inhibir la respuesta inmune (sobre todo con el uso de la ciclosporina) y se conoce cada vez mejor la biología celular del receptor, lo que ha abierto la posibilidad de recuperar la función en el órgano lesionado mediante la incorporación de células cuyos metabolitos se secretan normalmente, evitándose la necesidad de trasplantar el órgano completo.

Fueron los mexicanos Ignacio Madrazo, René Drucker-Colin y sus colaboradores quienes, en 1986, lograron por primera vez la recuperación de dos pacientes afectados con Parkinson mediante el autotrasplante de tejido suprarrenal al núcleo caudado del cerebro. A partir de entonces han proliferado los estudios experimentales y clínicos sobre la forma de llevar al "sitio blanco" de un órgano disfuncional el conjunto celular capaz de producir los metabolitos requeridos por el tejido circundante para la reconstrucción del Sistema Nervioso lesionado, para el adecuado funcionamiento del hepato-

cito lesionado o para el crecimiento de la piel en donde la capa celular germinal ha sido destruida, por citar algunos ejemplos. Estos nuevos estudios se han apoyado, a su vez, en el desarrollo biotecnológico que ha logrado el cultivo *in vitro* de células y tejidos vivos. Esta novedosa rama del desarrollo científico de la biología actual ha sido de crucial importancia. Frente a la creciente dificultad de contar con tejidos y órganos humanos para la realización de trasplantes, en los últimos diez años se ha desarrollado el cultivo *in vitro* de conjuntos celulares de neuronas, hepatocitos, islotes de Langerhans, fibroblastos, células de Schwann, etcétera. A esta estrategia de trasplante celular se ha unido el desarrollo técnico que permite la manipulación genética de los cultivos y con ello la potencial capacidad de modificar la condición antigénica del tejido implantado lo que, en teoría, eliminaría la reacción de rechazo.

La mayor parte de estos estudios se encuentran aún en su etapa experimental; son eminentemente multidisciplinarios puesto que el desarrollo de los cultivos celulares, su mantenimiento en condiciones de crecimiento *in vitro*, su modificación genética, la adecuada producción de los metabolitos requeridos, etcétera, demandan la participación de especialistas de diversas disciplinas, antes de proceder a su implantación en el organismo animal, vigilar la reacción inmunológica que produzcan y constatar su eficacia terapéutica.

Los trasplantes de células vegetales

En el año de 1993, en México, Xavier Lozoya, Ignacio Madrazo y sus respectivos colaboradores en el Instituto Mexicano del Seguro Social se plantearon un proyecto de investigación que buscaba abordar el estudio de los trasplantes celulares por un camino completamente diferente.

El desarrollo de la biotecnología aplicada al estudio de las propiedades de los

vegetales medicinales ha cambiado radicalmente, en los últimos años, el abordaje de la investigación sobre la flora medicinal, fuente tradicional de obtención de medicamentos, para el aislamiento e identificación de sustancias biológicamente activas con uso farmacológico. En la actualidad es posible obtener los compuestos activos de un vegetal medicinal a partir de cultivos *in vitro* de células, sin necesidad de recurrir a los cultivos agroindustriales y al manejo de especímenes adultos con largos ciclos de cosecha y reproducción antes de ser procesados. Esta técnica ha modificado sustancialmente el procedimiento fitoquímico de obtención de los metabolitos secundarios excretados por la célula vegetal (ya que se pueden obtener directamente del frasco donde se cultivan las células en medios sólidos o líquidos) y el conocimiento de la diversidad de compuestos presentes en los vegetales. Así, ha resultado sorprendente descubrir que algunos vegetales son capaces de producir histamina, acetilcolina, dopamina, GABA, prostaglandinas, enzimas, hormonas y muchos otros compuestos, cuya presencia y funciones fisiológicas en el organismo animal son bien conocidas.

Junto a las novedosas sustancias procesadas de las plantas, que día con día se descubren e incorporan en forma de medicamentos al armamento terapéutico debido a sus propiedades anticancerosas, inmunoestimulantes, antivirales, hormonales, antibióticas, etcétera, el estudio de los compuestos que los vegetales producen en número indefinido, similares a los encontrados en el organismo animal, abrió un nuevo campo de especulación científica.

En 1993, ante esta circunstancia, nos planteamos dos preguntas: ¿sería posible trasplantar en los animales algunos tejidos vegetales capaces de sustituir la carencia de determinados productos en el organismo animal o cuyas acciones farmacológicas liberadas *in situ* fueran benéficas para el tratamiento de ciertas en-

fermedades? y ¿es posible realizar trasplantes planta-animal sin que se produzca una reacción de rechazo por parte del huésped animal por tratarse de organismos muy lejanos en la escala filogenética de los seres vivos?

Hasta donde la revisión de la literatura internacional de los últimos 20 años nos lo indicaba, no existía ningún reporte previo sobre una experiencia de este tipo. Decidimos emprender este camino e iniciamos los experimentos injertando subcutáneamente en ratas normales conjuntos de células vegetales (inicialmente de *Mimosa tenuiflora* [tepescohuite], planta medicinal mexicana cuyas propiedades cicatrizantes han sido motivo de diversos estudios científicos) que habían sido obtenidas en cultivo biotecnológico *in vitro* y que cumplían con tres requisitos primordiales: el primero, ser células vegetales indiferenciadas y plenipotenciales, resultado de su crecimiento en un medio artificial; es decir, células que adquieren sus nutrientes del medio circundante y no requieren de todas las condiciones habituales de un vegetal completo para su obtención y transformación, condición celular que los biotecnólogos califican de alta plasticidad y elevado nivel de adaptación; el segundo, condiciones de total esterilidad del material vegetal para garantizar que su introducción en el animal no provocara una infección y, tercero, su implantación estando vivas, cumpliendo determinados requisitos de manipulación quirúrgica.

Los animales implantados con estos tejidos vegetales, tres meses después de haber sido injertados, no sólo no sufrieron ningún cambio aparente en su comportamiento ni en sus parámetros fisiológicos básicos, sino que el trasplante vegetal permaneció viable y sin ser rechazado. Los estudios microscópicos del injerto mostraron que, en todos los casos, las células vegetales permanecieron vivas en el medio animal subcutáneo; que durante las primeras dos semanas de realizado el implante, el tejido vegetal fue ro-

deado por un número moderado de células sanguíneas polimorfonucleares y macrófagas (fenómeno que se conoce como reacción "inespecífica" y que se observa también en todos los trasplantes animales durante los primeros días), al tiempo que observamos la incipiente formación de una cápsula de fibroblastos que paulatinamente rodeó al implante vegetal subcutáneo.

En los meses siguientes, además de observar una clara disminución de la reacción inflamatoria en la zona de contacto entre el tejido animal y el vegetal (expresada como una clara reducción en el número de células polimorfonucleares y de macrófagos que rodearon al implante), la fibrocápsula, consolidada en torno al tejido vegetal, formó trabéculas a través de las cuales se observaron vasos sanguíneos capilares que ingresaban al espacio intercelular del parénquima vegetal. En algunos especímenes fue evidente la presencia de capilares sanguíneos rodeado de células vegetales. Al extraer el tejido vegetal en animales trasplantados por más de tres meses se observó, mediante pruebas de viabilidad celular con diacetato de fluorosceína, que las células vegetales permanecían viables, y al ser sembradas en su medio de cultivo original *in vitro*, continuaron con su crecimiento habitual.

Este hallazgo fue descrito en un trabajo que preparamos en 1994 y en el que se daba cuenta del procedimiento seguido en el primer trasplante *inter-regni* (entre reinos) bajo el cuidadoso título de *Sobrevivencia de células vegetales injertadas subcutáneamente en la rata*, mismo que produjo una interesante polémica tanto en algunos círculos del medio académico nacional como entre los directivos de ciertas revistas científicas que dudaron en publicarlo. Para los primeros resultó inaceptable el hecho de que antes de ser publicado en una revista científica de "reconocido prestigio" se hubiera dado a conocer a los medios de comunicación masiva. Se cuestionó la forma en que dimos a cono-

cer el experimento realizado, habiendo enterado a los periódicos, la radio y la televisión mediante una conferencia de prensa informativa que el IMSS promovió en sus instalaciones y en la que se explicó en qué consistían estas originales investigaciones que se estaban llevando al cabo en los laboratorios de investigación del Centro Médico Nacional, mas no el contenido de las observaciones y menos aún las numerosas e interesantes preguntas que los resultados de un experimento de estas características invitaba a formular. Los editores, por su parte, cuestionaron el tipo de revista en el que se podía incorporar una observación preliminar de esta naturaleza que se inscribía, según ellos, en un terreno temático difícil de definir, y más difícil aún de "calificar" por algunos de "nuestros pares" como lo marca la liturgia científica de estos días.

Finalmente, la publicación del primer estudio se realizó en 1995, y con ello se iniciaron varios nuevos proyectos tendentes a responder algunas de las preguntas que nos asaltaron ¿Podían las células vegetales nutrirse en el medio animal? ¿Su viabilidad era completa, es decir, la sobrevivencia implicaba funcionalidad verdadera? ¿Las células de otras especies vegetales sobrevivirían igualmente? ¿Existían otros sitios en el cuerpo del animal donde el trasplante planta-animal tuviera más éxito? ¿Qué estaba ocurriendo con el sistema inmunológico del animal?, etcétera. Afortunadamente para nuestro grupo, pronto surgieron colegas de otras instituciones nacionales que se interesaron en participar en los estudios que dieran respuesta a estas preguntas.

Los estudios que se han realizado desde entonces han ido arrojando, lentamente, nueva luz sobre algunas de las preguntas iniciales. Los estudios iniciales han sido reproducidos varias veces con idénticos resultados y se ha logrado el trasplante *inter-regni* de algunas otras especies botánicas como son *Galphimia glauca* (estrella), *Nicotiana tabacum* (tabaco) y *Zea mays* (maíz). Las pruebas de viabilidad

celular vegetal han sido reforzadas mediante el uso de células vegetales trasgénicas que han permitido demostrar que el trasplante conserva, durante meses, su expresión genética. Estudios de microscopía electrónica han permitido conocer con más detalle las características morfológicas del trasplante *inter-regni* y la vascularización que tiene lugar en el sitio de implante. Se han explorado otras regiones del organismo animal donde llevar al cabo el trasplante, como son la cavidad abdominal y el cerebro, y se ha encontrado que la reacción inflamatoria inicial es menos intensa en estos sitios, y que las células vegetales se preservan con mayor facilidad; también, se empieza a tener información sobre los cambios ocurridos en la reacción inmunológica que tiene lugar. A la fecha, los tiempos de observación se han ampliado a estudios de animales que se mantienen implantados por más de un año con injertos vegetales en diversas partes del organismo. Se está estudiando la producción de metabolitos en el tejido vegetal y su incorporación a la red sanguínea que rodea al injerto, así como diversas modificaciones a los métodos biotecnológicos en la preparación de estos tejidos antes de ser implantados en el animal.

Estamos convencidos de que se ha abierto un nuevo campo de investigación biológica de gran interés con prometedoras líneas de estudio. Esta convivencia animal-planta a nivel celular y molecular plantea una discusión conceptual que obliga a reflexionar sobre la obsolescencia de los principios teóricos que establecen la división artificial entre reino animal y vegetal y que históricamente hemos aceptado en la clasificación de los seres vivos. Desde el punto de vista farmacológico, el modelo de trasplante *inter-regni* abre un espacio de estudio dentro del novedoso campo de los métodos de liberación lenta de medicamentos, al plantearse la posibilidad de que los trasplantes vegetales de plantas medicinales pudieran sentar las bases para el diseño

de "bio-bombas" de liberación de fármacos que, implantadas en determinados lugares del organismo animal, pudieran tener ciertas ventajas prácticas. En el terreno de la inmunología se plantea la posibilidad de que la célula vegetal injertada en el organismo animal se encuentre secretando ciertos factores químicos que modifiquen la respuesta inmunológica del receptor, lo que puede arrojar luz respecto a los medicamentos inmunomoduladores de origen vegetal que están siendo desarrollados en otras partes del mundo. En el campo de la biotecnología, el modelo empieza a proporcionar información sobre las características moleculares de la reacción defensiva de la célula vegetal al sobrevivir en el medio animal, lo que se inscribe dentro del poco conocido fenómeno de la plasticidad y adaptabilidad de los vegetales al medio.

Finalmente, para quienes participamos en este nuevo campo de estudio representa la certeza de que en México el quehacer científico puede encontrar sus propios caminos de investigación si se conjuntan el entusiasmo y el talento de los grupos nacionales dispuestos a saltar el cerco de la dependencia intelectual que nos impone el dogmático mundo de la ciencia-burocracia imperante.



Bibliografía

El tema de los trasplantes cuenta en la actualidad con una abundante bibliografía, incluimos aquí solo algunas referencias que pueden ser de utilidad a quien desee ahondar en su estudio.

- Arellano, M.L., J.L. Cabrera-P. *et al.* 1995. "Detección in situ del gen reportero B-glucoronidasa de *Zea mays* como marcador de viabilidad de las células vegetales involucradas en los trasplantes *inter-regni*". En prensa.
- Borud, L.J. W. Shaw. *et al.* 1994. "The fasciovascular flap: a new vehicle for islet transplantation", en *Cell Transplant* 3(6):509.
- Degos, L. 1994. *Los trasplantes de órganos*. Editorial Debate/Dominós, Madrid.
- Domínguez F., E. Biojseauneau. *et al.* 1995. "Sobrevivencia de células cultivadas de *Galphimia glauca* implantadas en tejido subcutáneo de ratas". En prensa.
- Lozoya, X. I. Madrazo, *et al.* 1995. "Survival of cultured plant-cells grafted into the subcutaneous tissue of rats", en *Archives of Medical Research* 26(1):85.
- Madrazo, I. R. Drucker-Colín, *et al.* 1987. "Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease", en *The New England Journal of Medicine* 316 (14): 831.
- Madrazo, I. 1989. "Autoinjerto de médula suprarrenal al núcleo caudado como tratamiento de la enfermedad de Parkinson: evaluación a largo plazo", en *Gaceta Médica de México* 125 (11-12): 385.
- Rivera-Arce, E., G. Guizar. *et al.* 1995. "Biotechnologically cultured cells of the plant *Mimosa tenuiflora* grafted in the intestine peritoneum of rats". En prensa.
- Sandbichler, P. *et al.* 1994. "Hepatocellular transplantation into the lung in chronic liver failure following bile duct obstruction in the rat", en *Cell Transplant* 3(5):409.

Agradecimientos:

Los autores agradecen la colaboración de Maricela Gascón Muro por sus sugerencias durante la revisión del presente trabajo y de Ignacio Madrazo por sus comentarios al texto.

Xavier Lozoya L. y colaboradoras María Luisa Arellano, Erika Rivera-Arce y Fabiola Domínguez: Laboratorio de Trasplantes Vegetales de la Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.