

27 (4)  
ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

**LA CÉLULA Y EL TEJIDO COMO  
MEDICAMENTO.  
DE LA MÉDULA ÓSEA AL  
SISTEMA NERVIOSO**



DISCURSO DE APERTURA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA  
CURSO ACADÉMICO 2013-2014

453 (27)

BIBLIOTECA HOSPITAL REAL  
GRANADA

Sala:

B

Estante:

032

Numero:

066 (4)

0  
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21

Y EL ESTADO COMO  
DE MENOS  
HOSPITAL REAL  
GRANADA

BIBLIOTECA HOSPITAL REAL  
GRANADA

Sala: B

Estante: 032

Numero: 066 (4)



LA CÉLULA Y EL TEJIDO COMO  
MEDICAMENTO.  
DE LA MÉDULA ÓSEA AL  
SISTEMA NERVIOSO

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA  
C/VALENTÍN MARTÍNEZ, 11

ANTONIO CAMPOS MUÑOZ  
CATEDRÁTICO DE HISTOLOGÍA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

LA CÉLULA Y EL TEJIDO COMO  
MEDICAMENTO.  
DE LA MÉDULA ÓSEA AL  
SISTEMA NERVIOSO

DISCURSO DE APERTURA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA  
CURSO ACADÉMICO 2013-2014



## ÍNDICE

I. La célula y el tejido en la medicina .....	13
1. La célula y el tejido como unidades estructurales básicas del cuerpo humano.....	13
2. La célula y el tejido como unidades estructurales básicas de las lesiones corporales.....	20
3 La célula y el tejido como agentes terapéuticos .....	23
II. El trasplante de medula ósea y el desarrollo de los nuevos medicamentos celulares y tisulares .....	29
III. Ingeniería tisular y cerebro .....	41
IV. Epílogo .....	49
V. Bibliografía.....	53

© Antonio Campos Muñoz  
© UNIVERSIDAD DE GRANADA  
CATEDRÁTICO DE HISTOLOGÍA.  
FACULTAD DE MEDICINA.  
LECCIÓN INAUGURAL. APERTURA CURSO ACADÉMICO 2013-2014.  
Edita: Secretaría General de la Universidad de Granada.  
Imprime: Gráficas La Madraza.

Printed in Spain

Impreso en España



*Excmo. y Magnífico Sr. Rector  
Claustro de la Universidad de Granada  
Excmas. e Ilmas. Autoridades  
Sras. y Sres.*

A principio de los años setenta, siendo todavía estudiante, asistí por primera vez a un acto de apertura de curso. Desde entonces he participado con regularidad en las aperturas de curso que han tenido lugar en las distintas universidades en las que he desarrollado mi vida universitaria. En Granada lo vengo haciendo desde mi incorporación como catedrático en 1981, año en el que el Profesor de Derecho D. Miguel Motos Guirao dictó la lección inaugural. Desde entonces cuatro catedráticos de mi Facultad -los profesores Felipe de Dulanto, Miguel Guirao Pérez, Gonzalo Piedrola Angulo y María Castellanos-, algunos ya fallecidos, han impartido la lección inaugural. De ellos recibo el testigo y el honor de representar a la Facultad de Medicina en esta centenaria carrera de relevos que tiene lugar cada año en la Universidad de Granada al comenzar el curso académico. El honor se acrecienta al saber que dos importantes pioneros de la ciencia que cultivo -la histología- dictaron en su día el discurso de Apertura. Me refiero a Don Mariano López Mateos, introductor de la teoría celular en España, que pronunció el discurso en 1850 y a Don Aureliano Maestre

de San Juan, primer catedrático de Histología de España y mentor de Santiago Ramón y Cajal, que pronuncio el discurso de apertura de la Universidad de Granada en 1872.

Quiero expresar mi gratitud al Rector de la Universidad, el Profesor González Lodeiro por designarme para este acto y por poder formar parte, por tanto, de esta cadena humana de profesores de mi facultad y del resto de las facultades de Granada que a través de los siglos hemos tenido el privilegio de dar voz a la universidad en un acto tan solemne y de tan hondo significado social como el que hoy nos congrega.

Si repasamos la historia de los discursos pronunciados en este tipo de actos a lo largo de la historia podemos encontrar en general tres tipos de modelos: los discursos especializados vinculados a aspectos muy concretos de la disciplina literaria, artística, jurídica o científica que cultiva su autor; los discursos reflexivos que analizan desde el pensamiento un determinado fenómeno social y los discursos mixtos que proyectan a la sociedad las reflexiones que suscita a su autor las novedades y los avances de su propia disciplina. El discurso que voy a pronunciar se inscribe en este último modelo y tiene como objetivo exponer el cambio de paradigma que la histología, la disciplina que cultivo, ha vivido en los últimos treinta años, mis años en Granada, y las importantes consecuencias que ha originado dicho cambio en la medicina de nuestros días y por tanto en nuestra sociedad. A lo largo del mismo voy a abordar también el protagonismo que ha tenido y tiene Granada y su universidad en todo este proceso y los límites y horizon-

tes que se abren ante este cambio utilizando como modelo lo que ocurre en el sistema nervioso y especialmente en el cerebro, el reto de investigación, posiblemente más importante, que el ser humano tiene ante sí en el siglo XXI.

## **I. La célula y el tejido en la medicina**

En la historia de la medicina la célula y el tejido han pasado por tres etapas distintas que han ido sucesivamente superponiéndose hasta llegar a nuestros días. En la etapa inicial, que comienza en la primera mitad del siglo XIX, la célula se interpreta como la unidad estructural y funcional básica que compone nuestro cuerpo y el tejido como un conjunto de células y sus derivados; en la segunda etapa la célula se interpreta, además, como la unidad corporal básica en la que asienta la enfermedad. En la tercera etapa, la que transcurre en nuestros días, -la que hace referencia al cambio al que aludía con anterioridad -la célula y el tejido- se interpretan como agentes terapéuticos imprescindibles en la nueva medicina regenerativa. La historia y el significado de la célula y el tejido esta unida, en cada una de estas etapas, a algunas de las figuras más relevantes de la historia de la medicina tales como Theodor Schwann, Santiago Ramón y Cajal, Rudolf Virchow, o Donnal Thomas.

### ***1. La célula y el tejido como unidades estructurales básicas del cuerpo humano***

A comienzos del siglo XIX Xavier Bichat establece que el cuerpo humano está constituido por partes elementales o tejidos que se repiten y combinan de forma diferente para constituir los distintos órganos y estructuras de nuestra

anatomía incluido el sistema nervioso. Su aportación conceptual no es fruto del microscopio sino de la disección y la observación macroscópica.

Años más tarde cuando se generalizó el uso de los microscopios compuestos con lentes acromáticas, un conjunto de investigadores, entre los que destacan Matthias Schleiden y Theodor Schwann, postulan que la unidad elemental de los seres vivos no es la fibra, como se creía hasta entonces, sino la célula y a partir de entonces la denominada teoría celular irrumpe decisivamente en la historia de la medicina (Lain, 1963) (Albarracín, 1983). El organismo humano se entiende formado, a partir de ese momento, por partes similares o tejidos y estos, a su vez, constituidos por conjuntos de células y sus productos. Los tejidos corporales, fruto de la integración de ambos conceptos, el tejido y la célula, serán, desde entonces, el objetivo prioritario de una nueva disciplina o área del saber científico: la histología; una nueva disciplina, una nueva ciencia cuyo nacimiento va a quedar oficialmente plasmado en la *Algemeine Anatomie* de Jacob Henle en 1841 (De Juan, 1999).

La confirmación de la teoría celular llegó con Santiago Ramón y Cajal en 1888 cuando postuló la que sería su primera gran contribución: la teoría de la neurona<sup>1</sup>. Según Cajal, la neurona es una célula independiente que se relaciona con las demás por contigüidad y no por continuidad. Esto es, la neurona constituye la unidad celular del tejido

<sup>1</sup>Las tres grandes aportaciones científicas de Cajal son, aparte de las técnicas histológicas que desarrolló, la teoría de la neurona, la sistematización de la mayor parte de los circuitos neuronales del sistema nervioso y los mecanismos básicos de regeneración en el sistema nervioso periférico.

nervioso y no parte de una red continua como defendían los partidarios de la llamada teoría reticularista (Campos, 2006).

Aunque desde la decisiva aportación de Cajal la aceptación de la célula y el tejido como unidades estructurales del cuerpo humano fue ampliamente aceptada, algunos reticularistas persistieron en sus ideas hasta la aparición de la microscopía electrónica con la que numerosos autores, entre ellos el argentino Eduardo de Robertis (1955, 1962), confirmaron las tesis cajalianas y por ende la teoría celular.

El papel de la Universidad de Granada en el impulso y el desarrollo de la teoría celular y la histología en España es decisivo. En 1848, apenas nueve años después de la clásica publicación de Theodor Schwann, Mariano López Mateos (1802-1863), catedrático de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad ya había elaborado su *Tratado de Histología y Ovología*, que fue finalmente publicado en nuestra ciudad cinco años más tarde, en 1853 (Gutiérrez Galdó, 1997). En su libro, López Mateos, introduce la teoría celular en España y por tanto en nuestra lengua o lo que es lo mismo en todo el mundo hispánico (Arechaga et al., 1976) Para valorar lo que significa este hecho histórico baste decir que Charles Robin, primer catedrático de Histología de París todavía en 1868, quince años después, no consideraba a la célula como la unidad estructural única de nuestro cuerpo.

La otra gran figura que aporta la Universidad de Granada a la histología española es Aureliano Maestre de San

Juan (1828-1890), primer catedrático español de Histología, fundador de la Sociedad Histológica Española, primer académico de histología en la Real Academia Nacional de Medicina y, sobre todo, mentor de Santiago Ramón y Cajal. Cuenta Cajal que las cartas con las que Don Aureliano acusaba recibo de sus publicaciones constituían para él un tónico moral de primer orden. El historiador José M<sup>a</sup> López Piñero ha escrito en este sentido que el magisterio de Aureliano Maestre de San Juan es el punto de partida tanto de la institucionalización académica de la Histología como de la denominada Escuela Española de Histología que, con Cajal y sus discípulos, llevó a la ciencia española al nivel más alto de su historia. (López Piñero, 2002).

Desde la primera mitad del siglo XIX hasta nuestros días el avance en el conocimiento de la célula y el tejido como sustrato de nuestra corporeidad ha sido extraordinario y a ello ha contribuido el avance tecnológico especialmente en el campo de la histoquímica, la microscopía, los cultivos celulares y la autorradiografía (Campos, 2004). El desarrollo de la Histoquímica empezó en 1936 cuando Lison, un histólogo belga, describió una serie de nuevos métodos para la localización de sustancias en cortes histológicos. El año 1939 trajo la excitante noticia de que una enzima, la fosfatasa alcalina, había sido detectada asimismo en cortes por Gomori en Estados Unidos y por Takamatsu en Japón. En 1941 un descubrimiento singular fue el hecho de que sustancias antigénicas podían ser identificadas en cortes con el correspondiente anticuerpo (Coons et al., 1941) la mayoría de las sustancias presentes en los cortes histológi-

cos podían actuar como antígenos y, por tanto podían ser localizadas por inmunotinciones. Desde entonces el desarrollo instrumental y metodológico -reacciones químicas de colorantes, fluorescencia, uso de peroxidasa, de lectinas, de hibridación in situ, etc.- ha hecho posible que, a través de la histoquímica, podamos hoy visualizar donde se localizan los distintos tipos de sustancias en las estructuras tisulares incluyendo factores y receptores de distinta naturaleza y, por tanto, la relación existente entre la presencia y expresión de dichas sustancias por un lado y los caracteres morfológicos y topológicos por otro. El desarrollo de la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) en sus distintas variantes permite asimismo observar e identificar material genético a nivel celular y por tanto evitar la destrucción que inevitablemente se requiere en los estudios puramente moleculares (García Sagredo, 2010). Con ello como afirman Speicher y Carter (2005) se borran las fronteras entre lo solo observado microscópicamente y lo solo determinado molecularmente; concretamente en este caso entre la citogenética y la genética molecular.

Aunque el inicio de la investigación histoquímica estimuló a los histólogos, estos soñaban con ver la estructura corporal humana aún más allá del límite de 1000 aumentos que proporcionaban los ya muy perfeccionados, técnicamente, microscopios de luz. El sueño fue posible con el desarrollo de la Microscopía electrónica y de nuevos tipos de microscopios. Aunque el primer prototipo se construyó en 1931 por Knoll y Ruska su aplicación al mundo biológico no se llevó a cabo hasta aproximadamente 1950. Desde

los trabajos iniciales de Porter, Palade o DeDuve hasta su uso generalizado en nuestros días, la microscopía electrónica en todas sus variantes -transmisión, barrido, de alto voltaje, de alta resolución o microanalítica-, los nuevos microscopios -interferencial, confocal, etc.- y la microscopía con resolución atómica -el microscopio de efecto túnel y el de fuerza atómica- nos están descubriendo un nuevo paisaje estructural, tridimensional y atómico-superficial de los tejidos corporales con los que seguir intentando explicar e interpretar la construcción del cuerpo humano (Campos, 1975, 2004).

A pesar de la importante aportación lograda para el conocimiento corporal con el desarrollo de la histoquímica y la microscopía electrónica, la histología solo podía ofrecer desde su origen una imagen estática de la realidad corporal humana. Con independencia de la aportación pionera del histólogo Alexander Maximov (1909) que describe por primera vez en la sangre una célula madre circulante con capacidad pluripotencial, la histología solo adquiere un significado dinámico cuando en 1946 se desarrolla la autorradiografía para localizar sustancias radioactivas en cortes histológicos (Bélanger y Leblond, 1946). La técnica consiste en incorporar al metabolismo de un organismo una molécula en cuya estructura se encuentra incorporado un isótopo radiactivo, generalmente tritio. Con ella no solo podemos determinar la localización de determinadas sustancias químicas, sino también sus desplazamientos dentro y fuera de la célula. Su utilidad ha sido decisiva para establecer la evolución, diferenciación y migración, de las

antiguamente denominadas células basales, que, gracias a esta técnica son actualmente consideradas, en muchos tejidos, como las células madre responsables de su renovación (Cairnie et al., 1976).

Al conocimiento que la histología ha aportado a la estructura corporal con las innovaciones que acabo de comentar hay que añadir la introducción progresiva de técnicas de micromorfometría y estereología que han dado un alto grado de objetividad a las estructuras observadas (Weibel y Elias, 1967). El desarrollo, por otra parte, de las técnicas de cultivo celular ha permitido además comprobar los efectos que distintos factores físico-químicos tienen sobre las células y los tejidos. Los estudios sobre las variaciones euplálicas de los tejidos corporales, esto es sobre sus variaciones normales, y sobre los mecanismos proplásicos y retroplásicos vinculados a la renovación, reparación, regeneración y envejecimiento tisular, aunque cuentan con una importante tradición en la investigación histológica (Ramón y Cajal, 1907, 1913) constituyen, en el momento presente objetivos básicos de la investigación histológica en medicina (Campos, 1985).

Sobre el significado que la célula sigue teniendo en la construcción del edificio corporal baste recordar, en relación con este apartado, las palabras pronunciadas recientemente por el premio Nobel de Medicina Sydney Brenner. Recordaba dicho autor que es la célula y no el genoma el nivel correcto en el que debemos centrar la investigación. Debemos averiguar, insiste Brenner, cuantas células hay en

el organismo, como se relacionan y cómo actúan y de este modo quizá podamos obtener información sobre las bases que subyacen en las interacciones que existen entre las células y entre estas y los tejidos u órganos (Brenner, 2003).

Para completar este apartado permítanme citar a dos autores que desde la Universidad de Granada y su Facultad de Medicina han realizado aportaciones relevantes al conocimiento microscópico del cuerpo humano. Me refiero al Profesor Juan Manuel Ortiz Picón y al Profesor Lucio Díaz-Flores, antecesores míos en la Cátedra de histología de nuestra Facultad de Medicina. El primero identificó un nuevo tipo de célula en el tejido nervioso, la oligodendroglía de Ortiz Picón, que se localiza en los ganglios sensoriales (Ortiz Picón, 1955) y, el segundo, elaboró el mapa ultraestructural más completo del cuerpo humano que se ha realizado en nuestro País (Díaz-Flores et al., 1974).

En nuestros días algunas contribuciones e innovaciones técnicas en microscopia electrónica analítica, nacidas y desarrolladas en nuestro departamento de Granada, por los profesores, Crespo, García López, Cañizares, Revelles, Fernández-Segura y Sánchez Quevedo (1989, 1993, 1996, 1999, 2008, 2010) han alcanzado, lo que Richard Smith (2001) denomina un gran impacto social, esto es su inclusión en libros y manuales internacionales destinados a la formación de técnicos e investigadores de todo el mundo. De igual modo las aportaciones sobre el origen ectodérmico de las células que conforman la glándula paratiroides realizadas por los profesores Juan de Dios García, Mérida Velasco y Sánchez-Montesinos (1991, 1999) han alcanza-

do un extraordinario relieve en el ámbito de la embriología humana.

## ***2. La célula y el tejido como unidades estructurales básicas de las lesiones corporales***

La patología y la clínica contemporánea se inicia en la primera mitad del siglo XIX al instaurarse el método anatómico-clínico como eje central del saber médico. Dicho método consiste en relacionar de un modo preciso y sistemático los fenómenos observados clínicamente en los enfermos con las lesiones anatómicas que la autopsia descubre después de la muerte (Laín, 1963) (López Piñero, 2002). La lesión se convierte a partir de entonces en el sustrato de la enfermedad y el estudio y la investigación de las lesiones en el modo de conocer su origen y su naturaleza. La figura fundamental que impulsa este conocimiento es el profesor alemán Rudolf Virchow, autor del libro más importante de medicina publicado en el siglo XIX, "La Patología Celular", que se edita en Berlín en 1858. Rudolf Virchow demuestra por un lado que toda célula procede de otra célula, acabando definitivamente con la formación libre de las mismas a partir de un blastema sin estructura, idea sustentada hasta entonces por numerosos citólogos. Por otra parte Virchow afirma que "toda enfermedad tiene su origen en la alteración de un conjunto grande o pequeño de unidades celulares del organismo viviente. Toda lesión, toda acción terapéutica", "añade, no adquiere su último significado hasta que es posible encontrar el grupo determinado de elementos celulares que han sido afectados, y determinar el tipo de alteración que los elementos individuales de dicho

grupo sufren. La tan buscada esencia de la enfermedad es la célula alterada y la histología, los elementos celulares y los tejidos que de aquellos se derivan, constituyen la base de la fisiología y de la patología” (Lain, 1963) (Pérez de Vargas y Vidal, 1986).

A partir de ese momento investigar una enfermedad supone necesariamente identificar las alteraciones celulares y tisulares existentes en las lesiones. Y para ello el conocimiento de la estructura microscópica normal, aportada por la histología, y el uso de la metodología que hace posible ese conocimiento -la microscopia, la histoquímica, la hibridación in situ, etc.- han sido decisivos para establecer el diagnóstico histopatológico de las distintas enfermedades. La investigación inicialmente realizada solo en lesiones procedentes de necropsias se fue extendiendo hasta las muestras extraídas en los quirófanos o las células exfoliadas o aspiradas de los pacientes, con el objeto no solo de identificar claramente las lesiones sino de condicionar el tratamiento de las mismas y por tanto y el curso evolutivo de la enfermedad (Llombart, 2001). La aportación de la genómica y su confluencia con la información microscópica ha generado en los últimos años un importante avance en el conocimiento de la enfermedad, en su diagnóstico y en el establecimiento de pautas terapéuticas cada vez más personalizadas (Christian et al., 1998) (Sanz Esponera, 2002) (Campos, 2004) (García Sagredo, 2010).

La aportación española y granadina en este capítulo ha sido y es relevante. En el siglo XIX los catedráticos de la Facultad de Medicina Benito Hernando y Eduardo García

Solá realizan una contribución tan significativa en el conocimiento de la lepra y su histopatología que trae a Granada en 1880, y en visita científica, al mismísimo Rudolf Virchow (De Dulanto, 1985) (Olagüe de Ros, 2001). Es por tanto aquí en Granada, en palabras de Oliva Aldamiz (1998), donde se fragua el tejido original de la histopatología española.

En el siglo XX y en España Don Pio del Rio Hortega, discípulo de Achucarro y de Cajal establece en 1933, gracias a su descubrimiento de dos nuevos tipos de células nerviosas, la primera clasificación histopatológica e histogenética de los tumores del sistema nervioso (Del Rio Hortega, 1933). En nuestros días el catedrático de Anatomía Patológica de nuestra Facultad el Prof. Francisco Nogales ha identificado varias entidades histopatológicas del ovario y el endometrio, en especial tumores de células germinales de tipo carcinoma vitelino y es autor de la clasificación que la Organización Mundial de la Salud propugna para los tumores de las células germinales del ovario y de las hiperplasias endometriales (Nogales, 1993).

### ***3. La célula y el tejido como agentes terapéuticos***

La medicina, a través de la historia, ha desarrollado cuatro formas de curar. Se cura por la física -el calor, el frío, las radiaciones, etc.-; se cura por la química -desde las plantas medicinales a los fármacos sintéticos-; se cura por la cirugía -desde el bisturí más elemental al sofisticado sistema robótico DaVinci- y se cura por último, pero no en último lugar, por medio de la voz y la palabra. A todo ello

hay que añadir, además, el uso de los numerosos instrumentos y prótesis -desde dentaduras hasta lentes-, que el ser humano ha ido utilizando a lo largo de la historia para sustituir, para compensar o para paliar, las numerosas deficiencias que las minusvalías o las enfermedades le han ido generando (Lain, 1973) (Campos, 2011). En la actualidad se habla incluso de cuerpo cyborg para definir la unión, en un solo ser, del cuerpo biológico con una máquina o un dispositivo más o menos complejo. Aunque el término cyborg, propuesto en 1960 por Clynes y Kline, fue aplicado al arte y al cine, poco a poco, se ha ido introduciendo con éxito en el ámbito científico (Campos, 2011) (Warwick et al., 2003).

Un hecho fundamental para la medicina tiene lugar en la segunda mitad del siglo XX: un nuevo cuerpo humano nace para la vida y la salud fruto del avance de la cirugía y de la inmunología. Se trata de un cuerpo que contiene órganos y aparatos sustituidos, mediante trasplante, por órganos y aparatos similares procedentes de otros seres humanos e, incluso, de otros seres vivos. El primer trasplante realizado con éxito fue un trasplante de riñón entre dos hermanos gemelos y tuvo lugar en 1954 en los Estados Unidos. Joseph Murray, el cirujano que dirigió la intervención fue galardonado en 1990 con el Premio Nobel de Medicina (Murray et al., 1958).

Un paso más en el desarrollo de esta nueva modalidad de cuerpo humano ha nacido también para la medicina en el curso de las tres últimas décadas. Se trata de un cuerpo cuyos nuevos tejidos han sido previamente fabricados arti-

ficialmente en el exterior por ingeniería tisular, a partir de células madre y de biomateriales diversos, o que se generan en su interior tras la administración de algunos tipos de células o de factores de crecimiento de distinta naturaleza. Un tipo de cuerpo nuevo que aúna, en un solo ser, tejidos biológicos naturales y tejidos biológicos artificiales inducidos o fabricados ex profeso (Langer y Vacanti, 1993) (Minuth et al., 1998) (Palsson y Bhatia, 2004) (Campos, 2001, 2004, 2011).

La terapia celular por un lado y la ingeniería tisular por otro, que es como desde 1985 se conoce al proceso de construcción de estos nuevos tejidos artificiales (Fung, 1985), han empezado a configurarse, desde entonces, no solo como una línea de investigación fundamental y prioritaria en algunas universidades y hospitales y en la agenda de algunos gobiernos, sino como una actividad industrial, de primera magnitud llamada a tener, sobre todo en el caso de la ingeniería tisular, un enorme impacto en la economía y en el desarrollo en los próximos años.

Para la construcción por ingeniería tisular de estos nuevos tejidos artificiales se utiliza la transferencia de células, como por ejemplo las células de la médula ósea para crear un nuevo tejido en el infarto de miocardio; o se utiliza la inducción, con distintos factores y biomateriales, para regenerar nuevos tejidos en el organismo, como ocurre por ejemplo en la enfermedad periodontal o se utilizan materiales diversos y células de distinto tipo para elaborar lo que se denominan “constructos” o propiamente tejidos y órganos artificiales, que hay que implantar en el cuerpo con

el objeto de restaurar, sustituir o incrementar las actividades funcionales de los propios tejidos orgánicos (Campos, 2004) (Reis, 2010).

En estos últimos veinticinco años hemos aprendido por tanto que, además de utilizar la cirugía, la física, la química y la palabra para curar y que, además de utilizar instrumentos o prótesis de distinta naturaleza para paliar o corregir la enfermedad, la célula y los tejidos también curan. Este es el cambio de paradigma que ha irrumpido en la medicina de nuestros días. Un cambio que entre otras cosas ha transformado por completo la orientación médica y sanitaria de la histología. De ser una ciencia descriptiva y funcional, útil para el diagnóstico histopatológico, la histología ha pasado a convertirse en una ciencia constructiva útil para la terapéutica (Campos, 2001, 2004).

El avance en estos últimos veinticinco años de la ingeniería tisular ha sido espectacular y ello se ha debido a tres factores fundamentales. En primer lugar a un mayor conocimiento de las células madre de los tejidos y de los mecanismos de diferenciación, maduración y renovación de estos últimos; en segundo lugar al desarrollo de las ciencias de los materiales y al mejor conocimiento de su interrelación con las estructuras biológicas y, en tercer y último lugar, a la mejora de las condiciones de cultivo celular y tisular y de los distintos factores de crecimiento e inhibición que inciden en las propiedades biológicas de las células y en su potencialidad funcional.

En relación con las células madre se han podido identificar la mayoría de las existentes en los distintos tejidos,

desde la médula ósea, las inicialmente mejor conocidas, a las localizadas en el sistema nervioso, de las que hasta hace muy poco tiempo se desconocía incluso su existencia (Lanza, 2006) (Crespo, 2010). Y en cuanto a las células madre embrionarias no solo se han identificado y evaluado en toda su potencialidad sino que, como ha demostrado el último Premio Nobel Shinya Yamanaka, pueden incluso obtenerse a partir de células maduras previamente diferenciadas: son las conocidas células iPS para las que se presume un gran potencial terapéutico (Takahashi y Yamanaka, 2006).

La distinta viabilidad de las células madre, responsable de la mayor o menor eficacia terapéutica (Alaminos et al., 2007a) (Rodríguez-Morata et al., 2008) (Garzón et al., 2012) (Martín-Piedra et al., 2013); las posibles funciones que pueden ejercer, como por ejemplo la importante actividad inmunomoduladora de las células madre mesenquimales (Aggarwal y Pittenger, 2005); la heterogeneidad funcional según su localización en el organismo (Strioga et al., 2012); el mayor efecto terapéutico de las células madre femeninas en relación con las masculinas (Manukyan et al., 2011); el efecto de la criopreservación; su proliferación y expansión en bioreactores, etc.. (Siegel et al., 2013) son, en el momento presente, importantes áreas de investigación en este campo.

En relación con los biomateriales necesarios para la construcción de un tejido artificial la investigación se concreta a tres niveles: la mejora y la incorporación de nuevas propiedades a los materiales ya conocidos, -orgánicos, sintéticos, o mixtos- (Ionescu et al. 2010, 2011); la búsqueda

de nuevos materiales, como empieza a ocurrir por ejemplo con el grafeno (Wang et al., 2012) y el diseño arquitectural y tridimensional más pertinente, para su inserción más eficaz en el organismo. La colaboración de los histólogos con los físicos, químicos e ingenieros es fundamental para elaborar tejidos artificiales susceptibles de implantarse terapéuticamente.

La célula responde al medioambiente extracelular detectando señales químicas o estímulos físicos que desencadenan la apropiada respuesta de la misma mediante la activación de los distintos mecanismos moleculares y biológicos que conducen a la división, la migración, la diferenciación, el mantenimiento del fenotipo o la apoptosis. La actividad coordinada de estos procesos por parte de las células que forman un tejido conduce a la definición estructural y funcional del mismo en un momento temporal determinado. Desde que Rita Levi Montacini y Stanley Cohen (1956), galardonados con el Nobel en 1986 descubrieron el factor de crecimiento nervioso el número de factores que inciden en la actividad biológica de las células no ha dejado de incrementarse. En el momento presente aparte de investigarse en la identificación de nuevos factores, y de familias de factores en los ya conocidos, se investiga sobre la contribución de los mismos al desarrollo embrionario con el objeto de imitar biomiméticamente en el tejido u órgano artificial lo que sucede en el desarrollo normal del cuerpo humano (Herbert y Stainier, 2011). Otro campo de investigación importante en este área es el modo de incorporar al organismo o al constructo artificial los distintos factores necesarios para la configuración final

del mismo, evaluándose el hacerlo directamente, en asociación con el biomaterial (Boonthekul y Mooney, 2003) (Shin et al., 2003) o incorporando células especialmente preparadas o seleccionadas para que elaboren y segreguen en el seno del constructo dichos factores (Isner, 2002) (Rafi y Lyden, 2003).

## II. El trasplante de médula ósea y el desarrollo de los nuevos medicamentos celulares y tisulares

Al final de la década de los cincuenta, en el pasado siglo, Donnall Thomas amparado en algunos experimentos realizados en ratones, administró médula ósea a pacientes con leucemia previamente irradiados y comprobó mejoras significativas en algunos casos, sobre todo en gemelos (Thomas et al., 1957, 1959). La dificultad era muy alta pues, aparte de los posibles rechazos, la población de células de la médula ósea, a diferencia de lo que ocurre con el trasplante de cualquier otro órgano, no puede coserse, como decía Thomas, a ningún lugar del organismo. Con el trasplante de médula ósea se puso en evidencia que las células madre pluripotentes existentes en el material transplantado, eran capaces de construir un nuevo tejido medular tras su incorporación a un paciente. Con esta modalidad de terapia celular, técnicamente mejorada en el curso de los años, miles de personas han sumado años a sus vidas y muchas de ellas se han curado por completo. Donnall Thomas recibió el premio Nobel en 1990 junto a Joseph Murray el autor del primer trasplante de riñón al que con anterioridad hice referencia.

Desde aquellos tiempos hasta nuestros días el avance ha sido extraordinario y el impacto de la nueva terapia celular

y tisular no ha hecho más que crecer. A las células de la médula ósea siguieron en los años setenta los queratinocitos de la piel (Green et al., 1979) y en los noventa los condrocitos articulares (Brittberg et al., 1994) así como otros distintos tipos de células. En los últimos años es cuando han comenzado a utilizarse los tejidos creados por ingeniería tisular de acuerdo con los criterios anteriormente indicados. El mayor o menor éxito terapéutico de los mismos ha dependido del sustrato científico en que se fundamenta la construcción del nuevo tejido, del centro en el que se ha implantado y de los distintos niveles de calidad empleados en su elaboración.

La demanda social y la búsqueda desesperada de soluciones ante determinados problemas clínicos vinculados a enfermedades invalidantes y degenerativas han dado origen también en estos años, y en paralelo al avance de la terapia celular y tisular, a la aparición de clínicas y centros en distintos países que ofrecen en este campo soluciones a dichos problemas sin una base científica sólida y por supuesto sin garantía de éxito. Algunos de estos centros aplican asimismo estas posibilidades terapéuticas a programas de mejora deportiva y estética sin más fundamento que especulaciones teóricas o resultados vagamente experimentales. La consecuencia de todo ello es la inseguridad, la frustración y la falsa propaganda lanzada sobre estas nuevas terapias que, al generar a veces más expectativas que las que cabe razonablemente esperar, pueden incluso llegar a inhibir el propio y natural desarrollo de las mismas.

¿Cuándo podemos entonces considerar que una célula y un tejido son un medicamento? ¿Cómo podemos saberlo? ¿Qué garantías podemos tener, como meros ciudadanos, de que un medicamento llamado célula, o llamado tejido artificial, es tan fiable como el fármaco que podemos adquirir en una farmacia o como el fármaco que nos administran en un centro sanitario?

En Europa, hasta el año 2003, la utilización de células vivas para cualquier tipo de tratamiento se regulaba por la normativa que se utilizaba para el trasplante sin que las células ni los tejidos tuviesen la consideración de medicamentos. A partir de ese año el marco regulador cambia sustancialmente debido a la publicación de la Directiva Europea 2003/63/EC que definía en qué casos la terapia celular se consideraba como medicamento y por tanto su utilización en humanos debía regirse por la misma legislación que rige la investigación, la autorización y la comercialización de fármacos para uso humano. El origen de esta Directiva está en la reunión de expertos y representantes de los gobiernos europeos, celebrada en España, en el año 2002, con motivo de la presidencia española de la Unión Europea, sobre el uso terapéutico de las células y los tejidos en el marco comunitario. Dicha reunión, en la que tuve el privilegio de participar, fue coordinada por la Dra. Blanca Miranda, entonces directora de la Organización Nacional de Trasplantes y actualmente Directora de la Red de Biobancos de Andalucía.

En el momento presente, de acuerdo con la normativa reguladora (Directiva Europea 2003/63/EC) (Reglamento

1394/2007) (Directiva 2009/120/CE), se distingue entre las células somáticas y los tejidos que son considerados medicamentos y los que en ningún caso son considerados como tales. Los primeros son aquellos que han sido sometidos a una manipulación sustancial con el objeto de lograr las características biológicas, las funciones o las propiedades estructurales necesarias para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Un producto de terapia celular somática considerado como medicamento es aquel que está formado por células vivas no germinales, distintas a los productos propios de la transfusión sanguínea, que han sido manipulados o procesados "ex vivo" mediante propagación, expansión, selección o tratamiento farmacológico o cualquier otra alteración de sus características biológicas, y está destinado a su administración en seres humanos. Un producto de ingeniería tisular, además de células, podrá contener otras sustancias como biomoléculas -factores- y biomateriales. Ambos productos, el de terapia celular somática y el de ingeniería celular, pueden estar constituidos por células vivas autólogas (del propio paciente) o alogénicas (procedente de otro ser humano) (Cuende et al., 2010, 2012) (Williams y Petersen, 2008).

Las células y tejidos que no se consideran medicamentos son aquellos que no cumplen los requisitos establecidos en la normativa citada anteriormente como, por ejemplo, ocurre con el trasplante de los progenitores hematopoyéticos o la infusión de islotes pancreáticos siempre que no hayan sido expandidos previamente mediante cultivo celular, lo que se consideraría una manipulación sustancial.

En el caso de la terapia celular considerada no medicamento la normativa existente al respecto (Real Decreto 1301/2006, transposición de las Directivas 2004/23/CE y 2006/17/CE) establece las normas de calidad y seguridad necesarias para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos. El procesamiento celular debe realizarse obligatoriamente en establecimientos de tejidos -Los Bancos de Tejidos- que al igual que los centros de implante deben autorizarse por las autoridades sanitarias. En el caso de que sean terapias nuevas y experimentales deben autorizarse los estudios clínicos necesarios para asegurar su calidad y seguridad tras recabarse un informe preceptivo al Comité de Expertos de la Comisión Nacional de Trasplantes (Cuende et al., 2010, 2012).

En el caso de la terapia celular y tisular considerada medicamento, además de seguir las directrices indicadas en relación con la evaluación y obtención de las células, hay que cumplir con lo establecido en la legislación para los medicamentos. Esto significa en resumen que las células y los tejidos así considerados deben ser procesados o producidos en instalaciones acreditadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que sigue las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos, con independencia de que se trate de una terapia de eficacia demostrada y consolidada o de una terapia en investigación. Las instalaciones y los procesos de producción deben cumplir con las normas de correcta fabricación (denominadas GMP -iniciales de Good Manufacturing Practice) que se exigen a los laboratorios farmacéuticos (Cuende et al., 2010, 2012) (Pascual, 2008).

Desde el punto de vista normativo el proceso a desarrollar y aplicar requiere lo siguiente:

1º La existencia de salas que cumplan las normas GMP para la producción de medicamentos de terapia celular con acreditación específica de la Agencia Española de Medicamentos para cada tipo de medicamento celular o tisular que vaya a producirse.

2º La autorización asimismo por la Agencia Española de Medicamentos de los propios medicamentos celulares y tisulares para indicaciones clínicas concretas.

y 3º La autorización de los protocolos de ensayo clínico por los Comités éticos de investigación clínica de los hospitales participantes y, también, de nuevo por la Agencia Española de Medicamentos, previo informe preceptivo de la Organización Nacional de Trasplante.

Una vez finalizada la investigación clínica, si se cumplen los requisitos de calidad, seguridad y eficacia, un medicamento en investigación, en nuestro caso una célula o un tejido puede registrarse como medicamento de uso humano para ser comercializado. En el caso de las células y los tejidos este registro no puede realizarse en ninguna agencia de los Estados Miembros sino que ha de seguir un procedimiento centralizado a través de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, European Medicines Agency) de acuerdo con lo que establece Parlamento Europeo y el Consejo. Dicha normativa permite sin embargo el uso de productos celulares o tisulares preparados ocasionalmente de acuerdo con normas de calidad específicas y emplea-

dos en un hospital, bajo la responsabilidad exclusiva de un médico colegiado con el objeto de cumplir una prescripción individual destinada a un solo paciente (Cuende et al., 2012).

Tras estos comentarios creo que es fácil colegir que entre el laboratorio de investigación y la aplicación clínica de la terapia celular y tisular existe un largo trecho que trata sobre todo de asegurar y garantizar que el riesgo inherente a todo nuevo proceder terapéutico sea, también, en que lo afecta a la célula y al tejido, el riesgo más bajo posible.

En este apartado, en este último y reciente significado que la célula y el tejido tiene en la medicina de nuestros días, Granada, al igual que en las etapas anteriores ha desempeñado un papel verdaderamente pionero. Nuestra universidad ha sido, en efecto, la primera universidad española que introdujo los estudios de ingeniería tisular en los estudios de medicina, primero en la licenciatura y después en el grado, y hasta donde alcanza mi conocimiento sigue siendo la única que tiene en su currículo esta materia. Fue asimismo la primera universidad que dispuso de estudios de postgrado en Ingeniería tisular desde el año 1999 y de un grupo de investigación específico en ingeniería tisular desde que oficialmente se configuraron los grupos de investigación en el seno de la Universidad. El grupo de ingeniería tisular, que desarrolla su actividad en el Departamento de Histología, ha realizado contribuciones muy significativas a dos niveles. En primer lugar, diseñando y construyendo tejidos artificiales para uso terapéutico, entre ellos cornea, piel, mucosa oral, nervio periférico, vasos y cartílago

(Alaminos et al., 2006, 2007b, 2010) (Sánchez-Quevedo et al., 2007) (González-Andrades et al., 2011) (Carriel et al., 2012, 2013) y, en segundo lugar, evaluando la naturaleza biomimética de los tejidos construidos y estableciendo nuevos y rigurosos protocolos de control de calidad para que dichos tejidos puedan ser primero aprobados y luego utilizados en la clínica (Alaminos et al., 2007a) (Garzón et al., 2009) (González-Andrades et al., 2009) (Carriel et al., 2011). Quiero destacar en este sentido que el grupo de Granada ha sido el primero a nivel mundial en construir una cornea artificial completa con sus tres capas histológicas: el epitelio, el estroma y el endotelio.

Para la construcción de los tejidos arriba indicados el grupo ha desarrollado nuevos biomateriales -como la fibrina-agarosa- y experimentado con diferentes tipos de células madre con el objeto de obtener los tejidos artificiales de mayor calidad, esto es aquellos que mejor reproduzcan las propiedades estructurales y funcionales de los tejidos a sustituir por causa de una lesión (Garzón et al 2013). En relación con los protocolos de calidad el grupo ha desarrollado novedosos métodos para evaluar la viabilidad celular con técnicas de microscopía electrónica analítica lo que ha permitido seleccionar las células madre más eficaces para construir los tejidos artificiales más viables terapéuticamente (Alaminos et al., 2007a) (Rodríguez-Morata et al., 2008) (Garzón et al., 2012) (Martín-Piedra et al., 2013). Asimismo se han llevado a cabo análisis epigenéticos, reológicos, ópticos y de criopreservación con el objeto de optimizar las propiedades estructurales y funcionales en el proceso de construcción tisular. En el desarrollo de esta

investigación han colaborado de modo muy relevante con nuestro grupo de investigación distintos departamentos de nuestra Universidad -Física aplicada, Óptica y Estomatología- y del sistema sanitario -el Centro Regional de Transfusión sanguínea y Banco de tejidos de Granada y diversos servicios asistenciales- y de otras universidades americanas -Nacional de Córdoba, Valparaiso, Sao Paulo, Nacional Autónoma de México y Michoacan- y europeas -University College, King's College, Minho y Gante- con los que mantenemos una estrecha colaboración científica (Serrato et al., 2009) (Ionescu et al., 2010, 2011) (Cardona et al., 2011) (Rodríguez et al., 2012) (San Martín et al., 2013).

Quiero destacar a los profesores, doctores, becarios y alumnos integrados en el grupo, entre otros a Miguel Alaminos, Ingrid Garzón, Miguel González-Andrades, Víctor Carriel, Ismael Rodríguez, Olga Roda, Ricardo Fernández-Valadés, Antonio Fernández Montoya, Salvador Arias, Juan Garrido, Miguel Ángel Arrabal, Alejandro Rodríguez-Morata, Giuseppe Scionti, Miguel Martín Piedra, Ana Celeste Ximenez, Camilo Alfonso, Mario Rivera etc. que han contribuido a hacer realidad en Granada este importante reto al que nos convoca la histología y la medicina de nuestro tiempo.

Pues bien aunque lo que acabo de relatar es importante no alcanza a mi juicio toda su dimensión y trascendencia hasta que no se traslada a la clínica con las dificultades y los exigentes requisitos que la actual normativa demanda y que he comentado con anterioridad.

En Febrero de este año se ha iniciado en un tiempo record, desde la construcción de la primera cornea artificial en 2006, el primer ensayo clínico con dichas corneas en nuestro complejo hospitalario universitario de Granada que coordina otros cinco hospitales. Nunca pude imaginar que vería, en el curso de mi vida académica, esta realidad: la transformación en medicamento, en una sala GMP, de un tejido artificial construido en nuestro laboratorio de la Facultad y su posterior utilización terapéutica en un quirófano.

Ver realizado y ejecutado el nuevo paradigma de la histología y la medicina y verlo en Granada, en nuestro Departamento, en nuestra Facultad, en nuestra Universidad y en nuestros Hospitales es realmente un sueño, un sueño que debe mucho no solo a los que, anteriormente citados, han contribuido a construir la cornea artificial sino a otras muchas personas e instituciones que han luchado para que Granada en este ámbito este a la altura de su tiempo: las autoridades universitarias y sanitarias, y muy especialmente el Decano de nuestra Facultad el Prof. Sánchez-Montesinos y el gerente del Complejo Hospitalario D. Manuel Bayona; las agencias financiadoras de proyectos nacionales y autonómicas, los servicios de oftalmología, la unidad de la sala GMP que dirige el Dr. Manuel de la Rosa y sobre todo, y muy especialmente, la Dra. Natividad Cuende y su equipo de la Iniciativa de terapias avanzadas de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía que ha impulsado sin reservas ni prejuicios esta extraordinaria aventura que ha supuesto convertir una cornea fabricada en un laboratorio en un medicamento celular y tisular. Y estoy convencido

que mañana, con la ayuda de todos, ocurrirá lo mismo con la piel que hemos fabricado en Granada, y con otros tejidos que están también en vías de fabricación en nuestro laboratorio.

En este contexto parece obligado preguntarse qué nos deparará el futuro. ¿Será posible aplicar esta nueva modalidad terapéutica a todos los órganos, aparatos y sistemas de nuestro organismo? ¿Cómo será el nuevo cuerpo al que vamos abocados?.

La Universidad celebra este curso el año del cerebro. Los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos acaban de poner en Marcha el proyecto BRAIN y la Unión Europea el proyecto HBP, ambos con el objetivo de impulsar la investigación del cerebro y de realizar un mapa, a similitud del postulado para el genoma, que permita el desarrollo de técnicas que midan y controlen la actividad de los circuitos neuronales a gran escala (Insel et al., 2013). Me parece que para concluir este discurso, y antes del epílogo y la reflexión final, debería abordar las posibilidades que existen y las que se vislumbran sobre la ingeniería tisular en el sistema nervioso y concretamente en el cerebro. Las innovaciones que se están produciendo en este campo y las connotaciones que conlleva en relación con la biología y la naturaleza del ser humano, convierten a la ingeniería tisular del cerebro en un buen modelo para explorar las posibilidades de futuro de esta rama del conocimiento, tan vinculada con la histología, y su proyección en la medicina y la sociedad de nuestro tiempo.

### III. Ingeniería tisular y cerebro

La sustitución de un tejido nervioso dañado por un tejido nervioso nuevo constituye el fundamento de lo que Stephen Polgar (2013) llama modelo reparativo de ingeniería tisular en el sistema nervioso. Se trata de intentar sustituir, al igual que pretende la ingeniería tisular en otras localizaciones del organismo, las neuronas y las células gliales dañadas, por células y/o biomateriales, capaces de reemplazar eficazmente al tejido nervioso dañado. Dado que las agresiones degenerativas, tóxicas, traumáticas, isquémicas, inflamatorias, etc. originan pérdidas agudas o crónicas de neuronas y células gliales, su sustitución por células que puedan reemplazarlas constituye una importante estrategia a tener en cuenta en el futuro.

La ingeniería tisular y la terapia celular en el sistema nervioso tiene sin embargo especiales dificultades dado que el sistema nervioso es un sistema de correlación e integración funcional, formado por distintos centros -en el sistema nervioso no podemos hablar de órganos-, en el que neuronas de muy distinto tipo constituyen circuitos muy complejos, básicamente sistematizados por Ramón y Cajal en su magistral obra la “Textura del Sistema Nervioso del

Hombre y los Vertebrados” (Ramón y Cajal, 1897)<sup>2</sup>, y en los que cualquier alteración topológica y de conexión da origen a una importante distorsión funcional.

Hasta el presente en el sistema nervioso central se ha intentado la sustitución de tejido dañado, fundamentalmente, en la enfermedad de Parkinson y en las lesiones medulares, dado que las neuronas alteradas están mejor localizadas que en otros procesos como la enfermedad de Alzheimer o la Corea de Huntington (Polgar, 2013) (Björklund y Dunnett, 2007). Para la construcción de un nuevo tejido nervioso sustitutivo de una lesión se han utilizado factores neurotróficos, como por ejemplo el factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF), y muy diversos tipos de células madre y adultas (Laguna et al., 2008) (Meyer et al., 2010). Entre otras se han utilizado células adultas del corpúsculo carotideo, ricas en dopamina, (Toledo-Aral et al., 2003) (Arjona et al., 2003) (Mínguez-Castellanos et al., 2007), células del tejido nervioso fetal (Azari et al., 2011), células madre embrionarias (Roy et al., 2006), células madre de origen neural, descritas en las últimas décadas en determinados lugares del sistema nervioso (Altman y Das, 1965) (Reynolds y Weiss, 1992) (Alvárez-Buylla et al., 2001) (Cao et al., 2001) (Hofstetter et al., 2005), Células IPS (Karumbayaram et al., 2009), y células madre somáticas no neurales

<sup>2</sup>Santiago Ramón y Cajal publicó una primera edición en español (1899-1904) y posteriormente (1909-1911) una segunda en francés, considerablemente aumentada. A partir de entonces se han sucedido varias ediciones en español e inglés, la última en 2012. Se trata de una obra que algunos autores colocan a la altura de a los “principia matemática” de Newton o el “origen de las especies” de Darwin al haber abierto puertas hacia ámbitos desconocidos hasta entonces. Junto a la Celestina o al Quijote constituye sin duda una de las más altas cumbres de la cultura española, y universal, de todos los tiempos.

que pueden hoy en el laboratorio transformarse en neuronas (Braun y Jessberger, 2010). Puedo asegurarles que es verdaderamente emocionante ver, como hemos tenido ocasión de comprobar en nuestro laboratorio, la transformación de una célula madre de la grasa en una neurona con todos sus atributos (Nieto-Aguilar et al., 2011). En algunas ocasiones el tejido a sustituir incorpora algún tipo de biomaterial como por ejemplo en los infartos cerebrales que generan amplias áreas de necrosis y para los que se han utilizado células madres inmersas en una matriz polimérica (Park et al., 2002). Nuestro grupo ha utilizado el biomaterial de fibrina agarosa junto a células madre de distinto tipo para construir con éxito nervio periférico (Carriel et al, 2013).

Los resultados obtenidos hasta ahora, tanto experimentales como clínicos, han generado resultados muy controvertidos encontrándose grandes diferencias entre los distintos grupos de investigación y entre los pacientes de los mismos grupos. A tal efecto se han desarrollado diferentes ensayos y estudios de carácter multicéntrico para evaluar verdaderamente la eficacia y la seguridad del modelo reparativo de ingeniería tisular en el sistema nervioso, tomando como modelo la enfermedad de Parkinson (Freeman et al., 1999) (Freed et al., 2001) (Olanov et al., 2003) (Polgar, 2006) (Allen et al., 2010).

William Freed (2004) afirma que las expectativas generadas hace dos décadas no se han alcanzado y que la mera aplicación al sistema nervioso de un modelo reparativo de ingeniería tisular debe ser revisado. A propósito de situaciones como esta suelo comentar a mis alumnos la anécdota

ta de Thomas Edison según la cual, tras probar numerosos filamentos para su bombilla, solía decir, ante la invitación a rendirse por parte de sus colaboradores, que gracias a sus fracasos ya conocía al menos mas de cien filamentos que no funcionaban.

Con la ingeniería tisular aplicada al sistema nervioso ocurre algo semejante. Sabemos que la transferencia celular y los nuevos tejidos a construir, tal y como los fabricamos hoy, no acaban de funcionar a plena satisfacción pero sabemos más que hace unos años y estoy convencido de que vamos a avanzar mucho en un próximo futuro. Stephen Polgar en un artículo publicado hace tan solo unas semanas (Polgar, 2013) afirma que en la ingeniería tisular del tejido nervioso tenemos que apostar por un modelo nuevo de ingeniería tisular al que denomina “ingeniería tisular compuesta”. Para dicho autor un cerebro que contenga en su seno un nuevo tejido construido es, necesariamente, un cerebro nuevo que con anterioridad no existía, un cerebro que carece de precedente en los mamíferos y en la evolución humana. Ese nuevo cerebro, fruto de la interacción entre el cerebro receptor y el nuevo tejido nervioso incorporado, es un cerebro en el que, posiblemente, van a surgir, en el curso del tiempo, actividades físicas y funciones psicológicas no previstas ni descritas con anterioridad en personas sanas o enfermas. Si a todo ello añadimos la posibilidad de interconectar el nuevo cerebro con los dispositivos de interfaz cerebro-ordenador, actualmente existentes, las capacidades funcionales del cerebro generado con ingeniería tisular se amplían extraordinariamente.

De acuerdo con el nuevo modelo compuesto de ingeniería tisular, aplicable al sistema nervioso, el hecho de insertar un tejido nervioso artificial en un cerebro supone, por tanto, la necesidad de tomar conciencia de que estamos construyendo un cerebro nuevo. En este sentido distintos autores consideran que por esta razón, además de sustituir la zona lesionada con el nuevo tejido construido, otros nuevos implantes complementarios de células y tejidos deberían también realizarse, en regiones correlacionadas funcionalmente con la zona lesionada, con el fin de conseguir mejores resultados funcionales en los pacientes. Estos implantes complementarios se están empezando a hacer en la enfermedad de Parkinson en la que, junto a la incorporación de células dopaminérgicas en la región del núcleo estriado lesionado, se están incorporando también diversas poblaciones celulares en otros lugares del cerebro, con el objeto de compensar y reequilibrar los circuitos primero dañados y luego artificialmente reparados (Polgar, 2006) (Mukhida et al., 2008) (Álvarez Dolado y Broccoli, 2011).

De igual modo, distintos estudios han hecho hincapié en la importancia de la neurorehabilitación y de las distintas condiciones medioambientales externas que son necesarias para impulsar la plasticidad neuronal en los tejidos implantados. Dichos tejidos, como ha demostrado Döbrösy y Dunnett (2006) y Döbrösy et al., (2010), mejoran significativamente, en determinadas condiciones de complejidad ambiental, al generarse en ellos un incremento en la densidad de las espinas dendríticas, el tamaño de las células, la liberación de factores neurotróficos y en suma en la proyección de los axones y la recepción de los mismos hacia y desde otras regiones cerebrales.

Döbrösy y Dunnett, 2006 afirman que un objetivo fundamental para que estos pacientes consigan un alto nivel de recuperación funcional es que aprendan a “como usar” los nuevos tejidos artificiales que tienen implantados. Este principio que es, sin duda, válido para cualquier tejido artificial implantado en el organismo humano es, sin embargo, de ineludible y obligado cumplimiento para los tejidos artificiales implantados en el sistema nervioso y muy especialmente en el cerebro. A este respecto es importante no olvidar que el medio ambiente que rodea a estos enfermos, además de los distintos estímulos físicos, incluye todo el conjunto de comunicaciones interpersonales que contribuye a conformar el comportamiento de los pacientes. Por eso, a diferencia de lo que ocurre con los programas normales de rehabilitación que tienden a burlar el daño neural, la rehabilitación de un implante de tejido nervioso artificial debe facilitar a los pacientes aquellas estrategias que favorezcan la plasticidad de determinados circuitos nerviosos y, por tanto, la mayor integración posible del nuevo tejido en el contexto estructural y funcional del sistema nervioso (Polgar, 2006).

En relación con la ingeniería tisular del sistema nervioso existe un último aspecto que no quiero dejar de comentar. Se trata del respeto que la ingeniería tisular debe tener con la estructura cerebral que hace posible el ejercicio de la libertad en el individuo al que se aplica dicha terapéutica. En un ensayo que publiqué hace unos años intenté demostrar que el cuerpo humano ha sido construido para el ejercicio de la libertad (Campos, 1998, 2007). Afirmaba que dicha singularidad radica en la disociación que existe, y no

puedo ahora explicar aquí, entre nuestros distintos cerebros o, si queremos ser más precisos, entre las distintas regiones de nuestro sistema nervioso. Una disociación que incorpora a nuestra vida la posibilidad de elegir: entre razones y afectos, entre reflexiones y pasiones, entre lógica e instinto. Una disociación que permite explicar la razón última de nuestra conciencia, la capacidad para tomar decisiones, la posibilidad de desarrollar en el mundo que nos rodea una conducta propia de nuestra especie. Si la incorporación de un tejido nervioso artificial afecta al núcleo esencial de esta disociación estructural constitutiva del ser humano, sin potenciarla o promoverla, dicho acto no puede catalogarse, a mi modo de ver, como un acto terapéutico ni por supuesto como un acto vinculado al proceder o al quehacer de un médico.

#### IV Epilogo

En el discurso de apertura que he tenido el honor de pronunciar he intentado exponer sintéticamente tres ideas fundamentales.

1ª Que el concepto y el significado de la célula y el tejido, desde su aparición en la primera mitad del XIX, ha evolucionado y ha pasado sucesivamente por tres etapas distintas que conviven en la medicina de nuestros días: la célula, y por ende el tejido, como unidad estructural del organismo; la célula y el tejido como asiento de la enfermedad y la célula y el tejido como medicamentos.

2ª Que en todas y cada una de esas etapas la Universidad de Granada ha realizado contribuciones muy significativas y pioneras, a nivel nacional e internacional, sobre el conocimiento normal y patológico de la célula y los tejidos y sobre su utilización como agentes terapéuticos.

3ª Que la ingeniería tisular del cerebro constituye un excelente modelo para conocer el estado actual y vislumbrar el futuro del nuevo cuerpo y de la nueva medicina a la que estamos abocados.

En Granada concurren en el momento presente un conjunto de circunstancias favorables para continuar e impulsar la investigación y la docencia en la célula y los tejidos. Contamos con investigadores de prestigio internacional en dicha área, que son generadores de conocimientos y de pacientes que, en el caso de los productos de terapia celular y tisular, son susceptibles de trasladarse a la clínica y a la

industria biotecnológica; contamos con un potencial formativo excelente que está contribuyendo a capacitar como técnicos en terapia celular y tisular a los nuevos profesionales españoles y extranjeros en este campo<sup>3</sup> y contamos, por último, pero no en último lugar, con un sistema sanitario que con el proceso de convergencia hospitalaria puesto en marcha -un proyecto que propuse ya, hace veinte años, como decano de la Facultad de Medicina- puede conseguir, si se lleva a cabo con éxito, que el complejo hospitalario de la universidad de Granada sea en España un centro especializado y pionero en terapia celular y en ingeniería de tejidos (Bayona, 2013).

Ojala Granada sea capaz de aprovechar las oportunidades que, también en este campo -el de la terapia celular y la ingeniería tisular-, le brinda la historia, la realidad presente y la creatividad e innovación de sus investigadores, docentes y clínicos. Una oportunidad que no depende tanto de grandes instalaciones a inaugurar sino de lo que se hace, de original y útil, en las que se tienen y se mejoran día a día; que no depende tanto del desarrollo de grandes planes, programas, normas y reglamentos sino de dejar hacer y de facilitar que la creatividad fluya y florezca; que no depende tanto de los que ya estamos instalados sino de los jóvenes que tienen necesariamente que incorporarse a nuestros de-

<sup>3</sup>El Departamento de Histología de la Universidad de Granada organiza un master oficial de ingeniería tisular y en colaboración con la Iniciativa de Terapias Avanzadas de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía un master propio "Master in manufacturing of advanced therapy medicinal products". En ambos programas participan profesores y alumnos internacionales y en el segundo se otorgan títulos de director técnico y de producción celular y de control y garantía de calidad de productos celulares de uso terapéutico.

partamentos y hospitales. Federico García Lorca ha escrito con autocrítica y con esperanza a la vez que Granada "como no tiene sed de aventura, se dobla sobre sí misma y usa el diminutivo para recoger su imaginación... solo tiene salida a través de las estrellas" o lo que es lo mismo que solo tiene futuro pensando en grande y poniéndose metas muy altas.

Sabemos que vivimos tiempos complejos en los que hemos perdido, por dejación de unos y por cobardía de otros, el valor y el significado de lo que es servir y trabajar por y para la sociedad en la que vivimos inmersos, por y para las generaciones futuras que van a sucedernos. Creo sin embargo que, con toda la crítica que sea necesaria, es fundamental transmitir a nuestros estudiantes, y a nuestra sociedad, lo mejor de nuestro pasado, sin complejos respecto a otros países y sin fatalismos esterilizantes; creo que hay que trasladarles, a ellos y a nuestra sociedad, el trabajo digno, honrado y positivo de nuestro presente y creo, finalmente, que hay que invitar, a nuestros estudiantes y a nuestra sociedad, a construir para el mañana, la universidad, la Granada y la España que podría ser si entre todos fuésemos capaces de intentarlo.

Mi amigo y compañero de claustro durante muchos años el catedrático de Anatomía Luis Álvarez, fallecido hace algún tiempo, me comentó a mi llegada a Granada una historia personal que no he olvidado nunca. Cuando era un estudiante recién llegado al Colegio de San Bartolomé y Santiago -me contaba Luis-, y el frío del invierno se colaba por todas las rendijas, recibí un día una carta de

mi padre. El texto terminaba del siguiente modo “hijo mío, recoge la antorcha que recibes y llévala siempre más allá de las estrellas”. Yo -continuaba Luis- me puse a estudiar de tal manera que devoraba los libros por la inmensa responsabilidad que sentía sobre mí.

Querido Rector, autoridades, miembros del claustro, Sras y Sres.

Me gustaría imaginar que este discurso, que ya acaba, pudiera tener en sus oyentes y posibles lectores el mismo efecto estimulador que tuvieron en Cajal las cartas del historiador granadino Don Aureliano Maestre de San Juan. Me gustaría imaginar que este discurso pudiera tener también el mismo efecto motivador que tuvo en Luis Álvarez la carta que recibió de su padre un frío invierno de Granada. Al igual que esas cartas quiero que este discurso sea también en última instancia una invitación y una propuesta. La invitación a que recojamos con entusiasmo la antorcha que, personal e institucionalmente, vamos a recibir un año más, desde 1531, al comenzar este nuevo curso académico -la de nuestro mejor pasado, la de nuestro mejor presente y la de nuestro mejor futuro- y la propuesta de que hagamos todo lo posible por intentar llevar también, lorquianamente, a nuestra universidad -por nuestros jóvenes, por Granada y por España- siempre, siempre, más allá de las estrellas.

## V. Bibliografía

Aggarwal S, Pittenger MF (2005). Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 105:1815-1822.

Alaminos M, Sánchez-Quevedo MC, Muñoz-Avila JJ, Serrano D, Medialdea S, Carreras I, Campos A (2006). Construction of a complete rabbit cornea substitute using a fibrin-agarose scaffold. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47(8):3311-3317.

Alaminos M, Sánchez-Quevedo MC, Muñoz-Avila JJ, García JM, Crespo PV, González-Andrades M, Campos A (2007a). Evaluation of the viability of cultured corneal endothelial cells by quantitative electron probe X-ray microanalysis. *J. Cell Physiol.* 211(3):692-698.

Alaminos M, Garzón I, Sánchez-Quevedo MC, Moreu G, González-Andrades M, Fernández-Montoya A, Campos A (2007b). Time-course study of histological and genetic patterns of differentiation in human engineered oral mucosa. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 1(5):350-359.

Alaminos M, Pérez-Köhler B, Garzón I, García-Honduvilla N, Romero B, Campos A, Buján J(2010). Trans-differentiation potentiality of human Wharton's jelly stem cells towards vascular endothelial cells. *J. Cell Physiol.* 223(3):640-647.

Albarracín Teulón A (1983). La teoría celular. Historia de un paradigma. Madrid Alianza.

Altman J, Das GD (1965). Post-natal origin of micro-neurones in the rat brain. *Nature* 207:953-956.

Allen LE, Petit GH, Brundin P (2010). Cell transplantation in Parkinson's disease: Problems and perspectives. *Curr. Opin. Neurol.* 23:426-432.

Alvárez-Buylla A, García-Verdugo JM, Tramontin AD (2001). A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells. *Nat. Rev. Neurosci.* 2(4):287-293.

Alvárez Dolado M, Broccoli V (2011). GABAergic neuronal precursor grafting: Implications in brain regeneration and plasticity. *Neural Plast.* 2011:384216.

Arechaga J, Olagüe G, García Ballester L (1976). La introducción de la teoría celular en España. Universidad de Granada.

Arjona V, Mínguez-Castellanos A, Montoro RJ, Ortega A, Escamilla F, Toledo-Aral JJ, Pardal R, Méndez-Ferrer S, Martín JM, Pérez M, Katati MJ, Valencia E, García T, López-Barneo J (2003). Autotransplantation of human carotid body cell aggregates for treatment of Parkinson's disease. *Neurosurgery* 53:321-328.

Azari H, Osborne GW, Yasuda T, Golmohammadi MG, Rahman M, Deleyrolle LP, Esfandiari E, Adams DJ, Scheffler B, Steindler DA, Reynolds BA (2011). Purification of immature neuronal cells from neural stem cell progeny. *Plos One* 6:1-16.

Bayona García M. (2013) Proceso de convergencia de los hospitales universitarios de Granada: propuesta de los profesionales. *Actual. Med.* 98 (788):33-37.

Bélanger LF, Leblond CP (1946). A method for locating radioactive elements in tissues by covering histological sections with a photographic emulsion. *Endocrinology* 39:386-400.

Björklund A, Dunnett SB (2007). Dopamine neuron systems in the brain: An update. *Trends Neurosci.* 30(5):194-202.

Boontheekul T, Mooney DJ (2003). Protein-based signaling systems in tissue engineering. *Current Opinion in Biotechnology* 14:559-565.

Braun SMG, Jessberger S (2010). Crossing boundaries: direct programming of fibroblasts into neurons. *Cell Stem Cell* 6:189-191.

Brenner S (2003). Las células constituyen el nivel correcto para la investigación. *Diario Médico* 18:15.

Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L (1994). Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N. Engl. J. Med.* 331(14):889-895.

Cairnie AB, Lala PK, Osmond DG (1976). Stem cells of renewing cell populations. Academic Press. New York.

Campos A (1975). Citología molecular. *Anales de la Real Academia de Medicina de Cádiz.* Cádiz.

Campos A (1985). Histología médica. *Medicina Clínica.* 85, 63-65.

Campos A (1998). El cuerpo humano. La construcción de la libertad. Ed. Comares. Granada

Campos A (2001). Histología médica: de la descripción microscópica a la ingeniería tisular. En: Nuevos retos de

la docencia y la investigación en histología. Uribe MC y Lorenzana MG (eds). Sociedad Mexicana de Histología. México.

Campos A (2004). Cuerpo, histología y medicina. Discurso de ingreso. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid.

Campos A (2006). Legacy of Cajal to the Spanish culture. *Ann. R. Acad. Nac. Med.* 23(2):287-291.

Campos A (2007). Sobre la libertad. En manual de reflexiones urgentes. Ed. Atrio. Granada.

Campos A (2011). El cuerpo que viene. En: El cuerpo que viene y otros ensayos efímeros. Ed. Alhulia. Granada.

Cao QL, Zhang YP, Howard RM, Walters WM, Tsoulfas P, Whittemore SR (2001). Pluripotent stem cells engrafted into the normal or lesioned adult rat spinal cord are restricted to a glial lineage. *Exp. Neurol.* 167(1):48-58.

Cardona J de L, Ionescu AM, Gómez-Sotomayor R, González-Andrades M, Campos A, Alaminos M, Pérez Medel M (2011). Transparency in a fibrin and fibrin-agarose corneal stroma substitute generated by tissue engineering. *Cornea* 30(12):1428-1435.

Carriel V, Garzón I, Alaminos M, Campos A (2011). Evaluation of myelin sheath and collagen reorganization pattern in a model of peripheral nerve regeneration using an integrated histochemical approach. *Histochem. Cell Biol.* 136(6):709-717.

Carriel V, Garzón I, Jiménez JM, Oliveira AC, Arias-Santiago S, Campos A, Sánchez-Quevedo MC, Alaminos M (2012). Epithelial and stromal developmental patterns in

a novel substitute of the human skin generated with fibrin-agarose biomaterials. *Cells Tissues Organs* 196(1):1-12.

Carriel V, Garrido-Gómez J, Hernández-Cortés P, Garzón I, García-García S, Sáez-Moreno JA, Sánchez-Quevedo MC, Campos A, Alaminos M (2013). Combination of fibrin-agarose hydrogels and adipose-derived mesenchymal stem cells for peripheral nerve regeneration. *J. Neural Eng.* 10(2) Epub 2013 Mar 26.

Christian A, McNeil E, Robinson J, Drabek R, LaRue S, Waldren C (1998). A versatile image analysis approach for simultaneous chromosome identification and localization of FISH probes. *Cytogenet. Cell Genet.* 82(3-4):172-179.

Cohen S, Levi-Montalcini R (1956). A nerve growth-stimulating factor isolated from snake venom. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 42(9):571-574.

Coons AH, Creech HJ, Jones RN (1941). Immunological properties of an antibody containing a fluorescent group. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 47:200-202.

Crespo Ferrer V (2010). Biología y terapia celular. Mitos y realidades. Discurso de Ingreso. Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental. Granada.

Cuende N, Izeta A (2010). Clinical translation of stem cell therapies: a bridgeable gap. *Cell Stem Cell* 6:508-512.

Cuende N, Rico L, Herrera C (2012). Bone marrow mononuclear cells for the treatment of ischemic syndromes: medicinal product or cell transplantation?. *Stem Cells Translational Medicine* 1:403-408.

De Dulanto F (1985). Dermatología Médico-quirúrgica y Universidad de Granada. Discurso de Apertura de la Universidad de Granada.

De Juan Herrero J (1999). ¿De qué están hechos los organismos? El nacimiento de la mirada histológica. Universidad de Alicante. Alicante.

De Robertis E, Bennett HS (1955). Some features of the submicroscopic morphology of synapses in frog and earthworm. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1: 47.

De Robertis E, Rodríguez de Lores G, Pellegrino de Iraldi A (1962). Isolation of synaptic vesicles from nerve endings of the rat brain. *Nature* 194:794.

Del Rio Hortega P (1933). Anatomía de los tumores del sistema nervioso central y periférico. *Trab. del Lab. de Histopatol. de la Junta para ampliación de estudios.* Madrid.

Díaz-Flores L, Ortiz Urdiain G, Sánchez Salgado G (1974). Bases ultraestructurales en Citología, Histología y Anatomía Patológica. Imp. Paredes. Santiago de Compostela.

Directiva 2003/63/CE de la Comisión de 25 de junio de 2003 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea* de 27 de junio de 2003.

Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos. *Diario Oficial de la Unión Europea* de 7 de abril de 2004.

Directiva 2006/17/CE de la Comisión de 8 de febrero de 2006 por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos. *Diario Oficial de la Unión Europea* de 9 de febrero de 2006.

Directiva 2009/120/CE de la Comisión de 14 de Septiembre de 2009 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece el código comunitario sobre medicamentos para uso humano, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada. *Diario Oficial de la Unión Europea* de 15 de Septiembre de 2009.

Döbrössy M, Busse M, Piroth T, Rosser A, Dunnett S, Nikkiah G (2010). Neurorehabilitation with neural transplantation. *Neurorehabil. Neural Repair.* 24(8):692-701.

Döbrössy M, Dunnett SB (2006). The influence of environment and experience on neural grafts. *Nat. Rev. Neurosci.* 2:871-879.

Fernández-Segura E, García JM, Campos A (1996). Topographic distribution of CD18 integrin on human neutrophils as related to shape changes and movement induced by chemotactic peptide and phorbol esters. *Cell Immunol.* 71(1):120-125.

Fernández-Segura E, Cañizares FJ, Cubero MA, Campos A, Warley A (1999). A procedure to prepare cultured cells in suspension for electron probe X-ray microanalysis: application to scanning and transmission electron microscopy. *J. Microsc.* 196:19-25.

Fernández-Segura E, Warley A (2008). Electron probe X-ray microanalysis for the study of cell physiology. *Methods Cell Biol.* 88:19-43.

Freed C, Greene P, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Fahn S (2001). Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 344:710-719.

Freed WJ (2004). A perspective on transplantations therapy and stem cells for Parkinson's disease. *Cell Transplant.* 13(3):319-327.

Freeman TB, Vawter DE, Leaverton PE, Goldbold JH, Hauser RA, Goetz CG, Olanow CW (1999). Use of placebo surgery in controlled trials of a cellular-based therapy for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 341:988-992.

Fung YC (1985). Center for engineering of living tissues. NSF proposal.

García Sagredo JM (2010). La genética humana, médica y clínica, en la medicina. Desde la eugenesia a la medicina predictiva. Discurso de Ingreso Real Academia Nacional de Medicina.

Garzón I, Serrato D, Roda O, Del Carmen Sánchez-Quevedo M, Gonzales-Jaranay M, Moreu G, Nieto-Aguilar R, Alaminos M, Campos A (2009). In vitro cytokeratin expression profiling of human oral mucosa substitutes developed by tissue engineering. *Int. J. Artif. Organs* (10):711-719

Garzón I, Pérez-Köhler B, Garrido-Gómez J, Carriel V, Nieto-Aguilar R, Martín-Piedra MA, García-Honduvilla N, Buján J, Campos A, Alaminos M (2012). Evaluation of

the cell viability of human Wharton's jelly stem cells for use in cell therapy. *Tissue Eng. Part C Methods.* 18(6):408-419.

Garzón I, Carriel V, Marín-Fernández AB, Oliveira AC, Garrido-Gómez J, Campos A, Sánchez-Quevedo M<sup>a</sup> del C, Alaminos M (2012). A combined approach for the assessment of cell viability and cell functionality of human fibrochondrocytes for use in tissue engineering. *PLoS One* 7(12) 51-61.

Garzón I, Miyake J, González-Andrades M, Carmona R, Carda C, Sánchez-Quevedo M<sup>a</sup> del C, Campos A, Alaminos M (2013). Wharton's jelly stem cells: a novel cell source for oral mucosa and skin epithelia regeneration. *Stem Cells Transl. Med.* 2(8):625-632.

Gomori G (1939). Microtechnical demonstration of phosphatase in tissue sections. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 42:23-26.

González-Andrades M, Garzón I, Gascón MI, Muñoz-Avila JI, Sánchez-Quevedo MC, Campos A, Alaminos M (2009). Sequential development of intercellular junctions in bioengineered human corneas. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 3(6):442-449.

González-Andrades M, de la Cruz Cardona J, Ionescu AM, Campos A, Del Mar Perez M, Alaminos M (2011). Generation of bioengineered corneas with decellularized xenografts and human keratocytes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52(1):215-222.

Green H, Kehinde O, Thomas J (1979). Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76 (11):5665-5668.

Gutierrez Galdó J.(1997). La medicina en Granada a partir del siglo XIX. Ed. Granada. Granada.

Herbert SP, Stainier DYR (2011). Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 12:551–564.

Hofstetter CP, Holmström NA, Lilja JA, Schweinhardt P, Hao J, Spenger C, Wiesenfeld-Hallin Z, Kurpad SN, Frisén J, Olson L (2005). Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. *Nat. Neurosci.* 8(3):346-353.

Insel TR, Landis SC, Collins FS (2013). Research priorities. The NIH BRAIN Initiative. *Science* 10; 340(6133):687-688.

Ionescu AM, de la Cruz Cardona J, González-Andrades M, Alaminos M, Campos A, Hita E, del Mar Pérez M (2010). UV absorbance of a bioengineered corneal stroma substitute in the 240-400 nm range. *Cornea* 29(8):895-898.

Ionescu AM, Alaminos M, de la Cruz Cardona J, de Dios García-López Durán J, González-Andrades M, Ghinea R, Campos A, Hita E, del Mar Pérez M (2011). Investigating a novel nanostructured fibrin-agarose biomaterial for human cornea tissue engineering: rheological properties. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 4(8):1963-1973.

Isner JM (2002). Myocardial gene therapy. *Nature* 415:234-239.

Karumbayaram S, Novitch BG, Patterson M, Umbach JA, Richter L, Lindgren A, Conway AE, Clark AT, Goldman SA, Plath K, Wiedau-Pazos M, Kornblum HI, Lowry WE (2009). Directed differentiation of human-induced

pluripotent stem cells generates active motor neurons. *Stem Cells* 27(4):806-811.

Lanza R (2006). *Essentials of stem cell Biology*. Elsevier Academic Press. New York.

Laguna Goya R, Tyers P, Barker RA (2008). The search for a curative cell therapy in parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 265(1-2):32-42.

Laín Entralgo P (1963). *Historia de la Medicina moderna y contemporánea*. Editorial Científico-Médica. Madrid.

Laín Entralgo P (1973). *La medicina actual*. Seminarios y Ediciones. S.A. Madrid.

Langer R, Vacanti JP (1993). *Tissue engineering*. *Science* 260:920–926.

Lison L (1936). *Histochimie Animale*. Gauthier-Villars. Paris.

López-Escámez JA, Crespo PV, Cañizares FJ, Campos A (1993). Standards for quantification of elements in the otolithic membrane by electron probe X-ray microanalysis: calibration curves and electron beam sensitivity. *J. Microsc.* 1171:215-222.

López Mateos M (1850). *Discurso de apertura de la Universidad de Granada*.

López Mateos M (1853). *Tratados de Histología y Ovología*. Imprenta De Juan María Puchol. Granada.

López Piñero JM (2002). *La medicina en la Historia*. Madrid. La esfera de los libros.

Llombart Bosch A (2001). *De la Anatomía Patológica estructural a la patología molecular*. Discurso de ingreso. Real Academia de Medicina de Valencia.

Maestre de San Juan A (1872). Del origen, estado actual, y porvenir de la anatomía general. Discurso de Apertura de curso. Universidad de Granada

Martín-Piedra MA, Garzón I, Oliveira AC, Alfonso-Rodríguez CA, Sánchez-Quevedo MC, Campos A, Alaminos M (2013). Average cell viability levels of human dental pulp stem cells: an accurate combinatorial index for quality control in tissue engineering. *Cytotherapy* 15(4):507-518.

Manukyan MC, Weil BR, Wang Y, Abarbanell AM, Herrmann JL, Poynter JA, Brewster BD, Meldrum DR (2011). Female stem cells are superior to males in preserving myocardial function following endotoxemia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 300(6):1506-1514.

Maximov A (1909). "Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere". *Folia Haematol. Int. Mag. Klin. Morphol. Blutforsch.* 8:125-141.

Mérida-Velasco JA (1991). Experimental study of the origin of the parathyroid glands. *Acta Anat. (Basel)*. 141(2):163-169.

Mérida-Velasco JA, Sánchez-Montesinos I, Espín-Ferra J, García-García JD, Roldán-Schilling V (1999). Ectodermal ablation of the third branchial arch in chick embryos and the morphogenesis of the parathyroid III gland. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.* 19(1):33-40.

Meyer AK, Maisel M, Hermann A, Stirl K, Storch A (2010). Restorative approaches in Parkinson's disease: Which cell type wins the race? *J. Neurol. Sci.* 289(1-2):93-103.

Mínguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F, Hotton GR, Toledo-Aral JJ, Ortega-Moreno A, Méndez-Ferrer S, Martín-Linares JM, Katati MJ, Mir P, Villadiego J, Meersmans M, Pérez-García M, Brooks D, Arjona V, López-Barneo J (2007). Carotid body autotransplantation in Parkinson disease. A clinical and PET study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78:825-831.

Minuth WW, Sittinger M, Kloth S (1998). Tissue engineering: generation of differentiated artificial tissues for biomedical applications. *Cell Tissue Res.* 291:1-11.

Mukhida K, Hong M, Miles GB, Philips T, Bagahbaderani BA, McLeod M, Kobayashi NA, Sen A, Behie LA, Brownstone RM, Mendez I (2008). A multitarget basal ganglia and GABAergic transplantation strategy enhances behavioural recovery in parkinsonian rats. *Brain* 131(8):2106-2126.

Murray JE, Merrill JP, Harrison JH (1958). Kidney Transplantation Between Seven Pairs of Identical Twins. *Ann. Surg.* 148: 343.

Nieto-Aguilar R, Serrato D, Garzón I, Campos A, Alaminos M (2011). Pluripotential differentiation capability of human adipose-derived stem cells in a novel fibrin-agarose scaffold. *J. Biomater.* 25(7):743-768.

Nogales FF (1993). Embryologic clues to human yolk sac tumors: a review. *Int. J. Gynecol. Pathol.* (2):101-107.

Olagüe de Ros G (2001). Sobre solida roca fundada: Ciento veinte años de labor docente, asistencial e investigadora en la facultad de medicina de Granada. Edit. Universidad de Granada. Granada.

Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessi AJ, Sossi V, Brin MF, Sjannon KM, Nauert GM, Perl DP, Godbold J, Freeman TBA (2003). A doubleblind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 54(3):403-414.

Oliva Aldamiz H (1998). *Discurso de investidura de Doctor Honoris Causa.* Granada.

Ortiz Picón JM (1955). The neuroglia of the sensory ganglia. *Anat. Rec.* 121 (3):5125-5129.

Palsson BO, Bhatia SN (2004). *Tissue engineering.* Pearson Prentice Hall. New Jersey.

Park KI, Teng YD, Snyder EY (2002). The injured brain interacts reciprocally with neural stem cells supported by scaffolds to reconstitute lost tissue. *Nat. Biotechnol.* 20:1111-1117.

Pascual M (2008). Regulatory aspects of Human somatic cell therapy. En: *Cell Therapy.* García-Olmo D, García Verdugo JM, Alemany J, Gutierrez-Fuentes JA Eds. McGraw Hill. Madrid

Pérez de Vargas I, Vidal Miralles L (1986). *La célula humana.* Universidad de Málaga

Polgar S (2006). Evidence-based methodology for advancing neural reconstruction. En: Davis Sanberg C, Sanberg PR (eds). *Cell therapy stem cells, and brain repair.* Totowa NJ: Humana Press 325-340.

Polgar S (2013). Composite brains: toward a systems theory of neural reconstruction. *Cell Transplant.* 22(3):381-91.

Rafi S, Lyden D (2003). Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat. Med.* 9:702-712.

Ramón y Cajal S (1897). *Textura del Sistema Nervioso del Hombre y los vertebrados.* Moya. Madrid

Ramón y Cajal S (1907). *Mecanismo de regeneración de los nervios.* Discurso de ingreso. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid.

Ramón y Cajal S (1913). *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema Nervioso.* Imprenta Hijos de Nicolás Moya. Madrid

Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. *Boletín Oficial del estado* de 11 de noviembre de 2006.

Reglamento (CE) No 1394/2007 del Parlamento europeo y del Consejo de 13 de Noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifica la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004. *Diario Oficial de la Unión Europea* de 10 de Diciembre de 2007.

Reis R (2010). *Discurso de investidura de Doctor Honoris Causa.* Universidad de Granada.

Reynolds BA, Weiss S (1992). Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 255:1707-1710.

Rodríguez IA, López-López MT, Oliveira AC, Sánchez-Quevedo MC, Campos A, Alaminos M, Durán JD (2012). Rheological characterization of human fibrin and fibrin-agarose oral mucosa substitutes generated by tissue engineering. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 6(8):636-644.

Rodríguez-Morata A, Garzón I, Alaminos M, García-Honduvilla N, Sánchez-Quevedo MC, Bujan J, Campos A (2008). Cell viability and prostacyclin release in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Ann. Vasc. Surg.* 22(3):440-448.

Roy NS, Cleren C, Singh SK, Yang I, Breal MF, Goldman SA (2006). Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes. *Nat. Med.* 12:1259-1268.

San Martín S, Alaminos M, Zorn TM, Sánchez-Quevedo MC, Garzón I, Rodríguez IA, Campos A (2013). The effects of fibrin and fibrin-agarose on the extracellular matrix profile of bioengineered oral mucosa. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 7(1):10-19.

Sánchez-Quevedo MC, Crespo PV, García JM, Campos A (1989). X-ray microanalytical histochemistry of human circumcumpular and mantle dentine. *Bone Miner.* 6(3):323-329.

Sánchez-Quevedo MC, Alaminos M, Capitán LM, Moreu G, Garzón I, Crespo PV, Campos A (2007). Histological and histochemical evaluation of human oral mucosa constructs developed by tissue engineering. *Histol. Histopathol.* 22(6):631-640.

Sanz Esponera A (2002). De la patología celular a la molecular. El desafío de la Anatomía patológica en el siglo

XXI. Discurso inaugural de la Real Academia Nacional de Medicina.

Serrato D, Nieto-Aguilar R, Garzón I, Roda O, Campos A, Alaminos M (2009). Comparison of the effect of cryopreservation protocols on the histology of bioengineered tissues. *Histol. Histopathol.* 24(12):1531-1540.

Shin H, Jo S, Mikos AG (2003). Biomimetic materials for tissue engineering. *Biomaterials* 24:4353-4364.

Siegel G, Kuba T, Hermanutz-Klein U, Bieback K, Northoff N, Schäfer R (2013). Phenotype, donor age and gender affect function of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *BMC Medicine* 11:146-154.

Smith R (2001). Measuring the social impact of research. Difficult but necessary. *BMJ.* 323(7312) 528-530.

Speicher MR, Carter NP (2005). The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nat. Rev. Genet.* 6(10):782-792.

Strioga M, Viswanathan S, Darinskas A, Slaby O, Michalek J (2012). Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev.* 20;21(14):2724-2752.

Takahashi K, Yamanaka S (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126:663-676.

Takamatsu H (1939). Histologische und biochemische studien ueber die phosphatase. Histochemische untersuchungsmethodik der phosphatase und deren verteilung in verschiedenen organen und geweber. *Trans. Soc. Path. Jap.* 29:492-498.

Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW (1957). Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 257:491-496.

Thomas ED, Lochte HL, Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW (1959). Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J. Clin. Invest.* 38:1709-1716.

Toledo-Aral JJ, Méndez-Ferrer S, Pardal R, Echevarría M, López-Barneo J (2003). Trophic restoration of the nigrostriatal dopaminergic pathway in long-term carotid body-grafted parkinsonian rats. *J. Neurosci.* 23:141-148.

Virchow R (1858). *Cellular pathologie*. Hirschwald A. Berlin. 1858.

Wang Y, Lee WC, Manga KK, Ang PK, Lu J, Liu YP, Lim CT, Loh KP (2012). Tissue Engineering: Fluorinated Graphene for Promoting Neuro-Induction of Stem Cells. *Adv. Mater.* 31, 24: 4284-4290.

Warwick K, Gasson MN, Hutt BD, Goodhew I, Kyberd P, Andrews Teddy P, Shad A (2003). The application of implant technology for cybernetic systems. *Arch. Neurol.* 60:1369-1373.

Weibel ER, Elias H (1967). *Quantitative methods in morphology*. Springer Verlag (ed.) New York.

Williams J, Petersen B (2008). Origin, evolution and direction of human somatic cell therapy. En: *Cell Therapy*. García-Olmo D, García Verdugo JM, Alemany J, Gutiérrez-Fuentes JA. Eds. McGraw Hill. Madrid.