

I SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 21 DE ENERO DE 2003

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.  
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

**DE LA FÍSICA A LA BIOLOGÍA:  
LA DINAMICIDAD INTRÍNSECA DEL COSMOS**  
*FROM PHYSICS TO BIOLOGY:  
THE INTRINSICAL DYNAMICITY OF COSMOS*

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO GONZÁLEZ DE POSADA

Académico de Número

**TRASPLANTE DE NEURONAS CEREBRALES  
EN LA MÉDULA ESPINAL PARA EL TRATAMIENTO  
DE LA PARAPLEJIA**

*TRASPLANTATION OF CEREBRAL NEURONS INTO  
SPINAL CORD FOR THE TREATMENT OF  
PARAPLEGIA*

Por el Prof. Dr. D. JESÚS VAQUERO CRESPO

Catedrático de Neurocirugía



**DE LA FÍSICA A LA BIOLOGÍA:  
LA DINAMICIDAD INTRÍNSECA DEL COSMOS**

***FROM PHYSICS TO BIOLOGY:  
THE INTRINSICAL DYNAMICITY OF COSMOS***

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO GONZÁLEZ DE POSADA

Académico de Número

**Resumen**

Se describe en síntesis extrema mediante gráficos la historia del Universo, desde el *Big bang* hasta la actualidad, de acuerdo con los *modelos estándares* actuales de la Cosmología y de la Física de partículas elementales; es decir, el ámbito de *lo físico*, de referencia presupuestamente *universal*. Y en ese contexto físico universal, con los conocimientos actuales de la Geología y de la Biología, ámbitos en el presente obviamente sólo *terrenales*, se inserta la historia de la Vida.

La ideas trasfondos que pretenden transparecer son: 1) que la transición de una estructura relativamente elemental a otra posterior relativamente más compleja precisa de unas especiales condiciones «ambientales»; y 2) que la nueva estructura no puede describirse exclusivamente por sus constituyentes *matéricos*, sino que en la dinamicidad cósmica se generan con las nuevas estructuras nuevas relaciones (de *respectividad* intrínseca) y nuevas leyes (de *respectividad* extrínseca). Y, en consecuencia y como objetivo, que sólo *lo físico* (por ejemplo, las partículas elementales, o los átomos) de ninguna manera explica *lo biológico* (por ejemplo, la célula, o el hombre).

**Abstract**

The History of Universe is described in an extremely summarized manner through the use of graphics, from *Big bang* until today. This is done according to the most recent *standard models* of Cosmology and Physics of elementary particles; in other words, according to those fields in Physics of a presupposed *universal* reference. The History of Life is immersed in this universal physical

context, in a frame where our knowledge from Geology and Biology can be only *terrestrial*.

The underlying ideas we try to arise are: 1) the transition from a relatively elementary structure to a posterior and a relatively more complex one requires some very special «environmental» conditions; and 2) the new structure can not be described only through its *materic* constituents, because in cosmic dynamicity new structures and new relationships (of intrinsic *respectivity*) arise, together with new laws (of extrinsic *respectivity*). Consequently and as an objective, *physical knowledge* (for example, elementary particles or atoms) alone in no way can explain *biological reality* (for example, cell or man).

## CONSIDERACIONES CONTEXTUALES

1. El antecedente inmediato de este estudio lo constituye un reciente trabajo<sup>1</sup> de título *La Farmacia: de la Física a la Biología. La existencia de «fantasmas»*, que debe considerarse como de inexcusable lectura para una adecuada intelección del sentido y finalidad del presente. Otros antecedentes de contenido fundamentante se encuentran en los primeros capítulos de mi extenso *Discurso*<sup>2</sup> de ingreso en esta Real Academia Nacional de Medicina y en un reciente libro sobre Zubiri<sup>3</sup>, y otros de contenido relacional y colateral en las *Comunicaciones* de años precedentes en la misma<sup>4</sup> y en otros lugares<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> GONZÁLEZ DE POSADA, F. (2002a): «La Farmacia: de la Física a la Biología. La existencia de «fantasmas»». *Discurso de recepción* como Académico correspondiente en la Real Academia Nacional de Farmacia, RANF. (Pendiente de publicación en los *Anales* de la RANF).

<sup>2</sup> GONZÁLEZ DE POSADA, F. (1998a): «Consideraciones de naturaleza prioritariamente física en torno a la Protección y Prevención de los riesgos de la vida de la especie humana en un contexto cosmológico: Arquitectura e Ingeniería sanitarias». *Discurso de ingreso* en la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid.

<sup>3</sup> GONZÁLEZ DE POSADA, F. (2001) *La Física del siglo XX en la metafísica de Zubiri*. Madrid: Instituto de España.

<sup>4</sup> GONZÁLEZ DE POSADA, F. (2000) «Consideraciones de actualidad en torno a la vida extraterrestre». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, t. CXVII, 1º, 207-223.

— (2002b) «Las revoluciones conceptuales acerca de la Naturaleza impuestas por la Física del siglo XX». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, t. CXIX, C. 1º, pp. 21-39.

<sup>5</sup> GONZÁLEZ DE POSADA, F. (1992) *Cosmología: física, filosofía, religión*; (1993) *Cosmología: en torno a Galileo*; (1995) *Cosmología. El Sistema solar: la Tierra, la Vida, el Hombre*. Madrid: Amigos de la Cultura Científica.

— (1994): *Curso de Cosmología: Física, Filosofía, Religión*. La Laguna (Tenerife): Universidad de La Laguna.

2. Interesa, tanto intrínsecamente como por razones de coactualidad, referir el presente artículo al primero expresamente citado, de extensión libre, en el que el tema planteado —el mismo— se caracteriza mediante un breve catálogo de preguntas con algunas consideraciones complementarias. Las preguntas no son independientes entre sí, ya que se orientan hacia el mismo problema aunque se hacen desde diferentes puntos de vista, de modo que por ello son complementarias y matizadoras, y en conjunto facilitan la aproximación y determinación del problema.

a) *Desde la Física*: la Física ¿engloba la Biología?, ¿integra a la Biología? Esta orientación, en su afirmación de raíz filosófico-científica, condujo a lo que he denominado el *expansionismo* de la Física, actitud que considero pretensión, ilusión, utopía, desvarío.

b) *Desde la Biología*: la Biología ¿es ciencia diferente de la Física o sólo un capítulo de ésta?, ¿tiene leyes distintas —otras— o no? Esta otra orientación, en la hipótesis integradora y también en su raíz filosófico-científica, se conoce en la actualidad, aunque referida sólo al ámbito de la propia Biología, como *reduccionismo*, en la creencia de la total explicación de lo compuesto o/y complejo en función exclusiva de los componentes o constituyentes básicos.

c) Con más precisión aunque en forma extensa: ¿En el conjunto determinado por las partículas elementales, las constantes físicas y las leyes físicas que se conocen o se refieren al ámbito actualmente considerado como Física está «escrito» —es decir, establecido necesaria y suficientemente— todo lo existente en el Cosmos y todo funcionamiento —fenómeno, suceso, proceso, transformación, ...— en/de él ... o hay fenómenos —nuevos, diferentes, complejos— que verifican otras leyes o introducen unos mecanis-

---

— (1997): «Cosmología: ¿Qué es la materia?» en *I Ciclo de Conferencias Humanidades, Ingeniería y Arquitectura*. Madrid: Universidad Politécnica de Madrid. (1999) «Cosmos, Vida y Especie Humana» en *III Ciclo de Conferencias Humanidades, Ingeniería, Arquitectura*. Madrid: Universidad Politécnica de Madrid.

— (1998b): «El Universo y su origen» en Gómez Bosque *et al.* *Diálogos de Fin de Siglo*. Valladolid: Universidad de Valladolid.

— (2002c): *Consideraciones de actualidad en torno a la posibilidad de vida extraterrestre*. Monografía nº 154 de la colección «Cantabria Médica». Academia de Ciencias Médicas de Cantabria. Santander.

— (2002d): «El Universo: estructura y dinamicidad». *Discurso* de ingreso como Académico correspondiente en la Real Academia de Ciencias, Bellas Artes y Buenas Letras «Luis Vélez de Guevara» de Écija. (Pendiente de publicación).

mos que de ninguna manera se pueden explicar mediante las referidas leyes físicas?

3. El enfrentamiento con el problema puede hacerse, decíamos allí, desde diferentes puntos de vista. Tres orientaciones se me presentan con especiales atractivos, que denomino, respectivamente, *disciplinar*, *cósmica* y *metafísica*.

La *perspectiva disciplinar* que se fundamenta en la consideración de la Física y de la Biología como dos ciencias de la Naturaleza, constituidas en disciplinas científicas y para las que uso mayúsculas en la consideración de nombres propios.

La *perspectiva cósmica* se refiere propia y directamente a la historia del Cosmos: naciente en el *Big bang* como física y sólo física y evolucionando como sólo física hacia la química ... para posteriormente surgir y desarrollarse en la Tierra —y quizás en otros lugares en otros momentos— ese misterio actual que es la Vida, es decir, biología. Aquí pueden usarse, como acabo de hacer, las minúsculas que se aplican más bien a la adjetivación del sustantivo «fenómeno», cósmico o natural, con la consideración de físico o químico o biológico.

Estas dos perspectivas son perfectamente distinguibles, por lo menos para mí, aunque no sólo no suelen distinguirse sino que de ordinario se confunden por identificación de Ciencia física con Naturaleza física y de Ciencia biológica con Naturaleza biológica.

La *perspectiva metafísica* se refiere también a la historia del Cosmos, a su evolución, pero estudiada filosóficamente, al modo como lo hizo Zubiri, prioritariamente en su *Estructura dinámica de la realidad*.<sup>6</sup>

4. En esta ocasión he optado por la *perspectiva cósmica*. Por ello, y en contraste con lo anterior, son más apropiadas las expresiones *lo físico* y *lo biológico*, mejor que la Física y la Biología, consideradas como disciplinas científicas a las que dediqué dicho trabajo.

En el presente, aunque necesariamente síntesis extrema por exigencias formales de su publicación, se sigue la denominada *perspectiva cósmica*, la evolución del Cosmos, la dinamicidad del Universo en su creatividad de novedad progresivamente compleja hasta la aparición del *homo sapiens* o de la inteligencia. *De lo físico a lo biológico*, en perspectiva cósmica y como fruto de la dinamicidad intrínseca del Cosmos.

<sup>6</sup> ZUBIRI, X. (1989): *Estructura dinámica de la realidad*. Madrid: Alianza.

Por otra parte, como línea es idéntica a la estructura del *Discurso* de ingreso, aunque aquí, en los gráficos, se precisan más algunos datos y se fijan unas cronologías adecuadas en coordenadas asequibles<sup>7</sup>.

5. Se describe esta Historia del Universo de *lo físico a lo biológico* según el *estado actual del conocimiento* (que puede considerarse como «aceptablemente justificado» aunque de ninguna manera «suficientemente fundamentado», obviamente a mi juicio) constituido por los siguientes elementos.

Primero. El *modelo estándar* de la Cosmología actual, con la hipótesis del *Big bang*.

Segundo. El *modelo estándar* de la Física de Partículas elementales.

Tercero. La historia física del Cosmos, de aceptable coherencia de los dos modelos anteriores (mediante integración del segundo en el primero o de concepción del primero integrando el conocimiento del segundo).

Cuarto. Referencia de lo que se sabe científicamente acerca de la Vida (de momento sólo en la Tierra) a dicha historia del Cosmos.

6. Y todo ello mediante representaciones diagramáticas temporales en un conjunto de gráficos. El desarrollo con cierto detalle exigiría de hecho un tratado (o varios tratados). Haré el esfuerzo necesario para que en lo fundamental prácticamente sea suficiente el análisis de los gráficos.

## 1. LA ESPECTACULAR HISTORIA PRIMITIVA DEL COSMOS

En el Gráfico n.º 1 se construye la «Historia del Universo» elaborándola como reproducción con diversos complementos de un diagrama construido por el Fermilab de Chicago en 1986<sup>8</sup>, historia física, en escala logarítmica decimal de tiempos, en segundos, desde el *Big bang* (formalmente a partir de  $10^{-46}$  segundos) hasta la actualidad, de modo que en él se presta una especial atención al primer segundo de vida del Universo.

<sup>7</sup> GONZÁLEZ DE POSADA, F. (1998a). También es formalmente idéntica a la de (2002d).

<sup>8</sup> El Fermilab es el Laboratorio Fermi de Chicago. Posee uno de los aceleradores más potentes del mundo para el estudio de partículas elementales. En él se descubrió el *quark top* con el que se completó el cuadro estándar de dichas partículas. El diagrama base, sobre el que se han introducido numerosas modificaciones y complementos, está tomado de Kolb-Turner, pág. 73.



En la parte central, sobre la escala de tiempos, se representa concatenadamente, mediante otra escala doble, la historia de las otras dos *categorías fundamentales* tradicionales, espacio y materia, mediante las variables tamaño (del Cosmos en el transcurso del tiempo) y densidad (media, asociada). Y sobre esta escala doble otra también doble con las magnitudes fundamentales de la Termodinámica, temperatura (absoluta, en grados kelvin) y energía (densidad media de energía).

En la parte inferior se representa específicamente la historia de los *constituyentes* desde la perspectiva actual de la Física de partículas elementales, separando las *partículas matéricas* (los constituyentes en sentido estricto, propio, tradicional) de las *partículas portadoras de las interacciones*.

En la parte superior se representa específicamente la historia del proceso de progresiva independización de las consideradas *fuerzas fundamentales* de la Naturaleza o de rupturas sucesivas de su (supuesta) unificación primordial.

Finalmente, de la conjunción de la historia de los constituyentes (parte inferior) con la historia de las interacciones (parte superior), se elabora una periodización en eras de la historia primitiva del Cosmos, que se explicita sobre la escala del tiempo (básica para todo el gráfico como puede observarse), historia que en lo aquí fundamental concluye con la aparición de la materia ordinaria y el desacoplamiento materia-radiación que originó la radiación de fondo fósil de microondas de 2,7 K.<sup>9</sup>

Esta historia primitiva del Cosmos así concebida muestra dos características fundamentales: 1.<sup>a</sup>, es *universal*; y 2.<sup>a</sup>, es sólo física, conoce sólo de *lo físico*.

---

<sup>9</sup> Esta historia con más detenimiento puede seguirse en GONZÁLEZ DE POSADA, F. (1998<sup>a</sup>) y (2002d). También pueden citarse, en el contexto de la abrumadora bibliografía existente, por su fácil acceso, entre otros muchos, los siguientes:

ALTSCHULER, D.R. (2001): *Hijos de las estrellas. Nuestro origen, evolución y futuro*. Cambridge: Cambridge University Press.

BARROW, J.A. y TIPLER, F.J. (1986): *The Anthropic Cosmological Principle*. Oxford: Oxford University Press

GEL-MANN, M. (1995): *El quark y el jaguar*. Barcelona: Círculo de Lectores.

HAWKING, S. (1994): *Historia del tiempo*. Madrid: Alianza Editorial.

TIPLER, F.J. (1996): *La física de la mortalidad*. Madrid: Alianza Editorial.

WEINBERG, S. (1978): *Los tres primeros minutos del Universo*. Madrid: Alianza Editorial.

YNDURÁIN, F.J. (2001) *Electrones, neutrinos y quarks*. Barcelona: Crítica.

## 2. LA VIDA EN LA TIERRA EN PERSPECTIVA CÓSMICA

Estamos en condiciones de establecer unas ideas tan fuertes como ciertas en la actualidad. Lo que sabemos acerca de la física del Cosmos, en todo caso y a todo lo largo de su historia, es *universal*, presupuestamente al menos (es decir, referido a todo tiempo, todo lugar, todo cuerpo y todo fenómeno). Y lo que sabemos, al menos hasta ahora, acerca de la Vida es exclusivamente *terrenal*.

Así, en el Gráfico nº 2, en escala natural de tiempos, se representan en la parte inferior, aproximadamente, los hitos fundamentales de la historia de la Tierra referidos a la historia total del Cosmos: aparición del «Proto-Sistema Solar», constitución independiente de los astros del Sistema Solar (Sol, planetas, satélites, cometas, ...) singularizando la Tierra, surgimiento (no necesariamente emergencia) de la Vida en la Tierra, y el momento de la explosión de biodiversidad. Todos estos acontecimientos han tenido lugar en el último tercio de la vida del Cosmos y ya con materia constituida por (todos) los elementos químicos (desde el hidrógeno —número atómico 1— hasta el uranio —número atómico 92—) por lo que puede afirmarse que el Sol, y con él todos los cuerpos del Sistema Solar, son astros de al menos segunda generación, ya que la producción de elementos pesados precisa de la «muerte» previa de estrellas preexistentes, dado que el Universo «directamente sólo fue capaz» de producir los elementos ligeros —H, D,  $^3\text{He}$ ,  $^4\text{He}$ ,  $^7\text{Li}$ —. Al proceso de defunción de las estrellas —explosiones y colapsos— se le adjudica la originación de los elementos pesados.

Esto invita a una reflexión concreta —entre otras muchas relativas al tema que nos ocupa—: ¿ha existido vida antes en otros lugares?, ¿existe ahora vida en otros astros? Aún conociendo la singularidad (verdaderamente impresionante cuando se analizan con precisión los concretísimos valores de los datos científicos asociados a toda la historia del Cosmos) de todos y cada uno de los entes que existieron o existen en el Universo y la especificidad de todos y cada uno de los procesos que han conducido primero a la Vida y después a la Inteligencia, desde la *perspectiva científica física referida al Cosmos*, parece hartamente probable que haya existido y que exista Vida en otros lugares diferentes de la Tierra. El tema de la aparición de la inteligencia no está tan claro como los

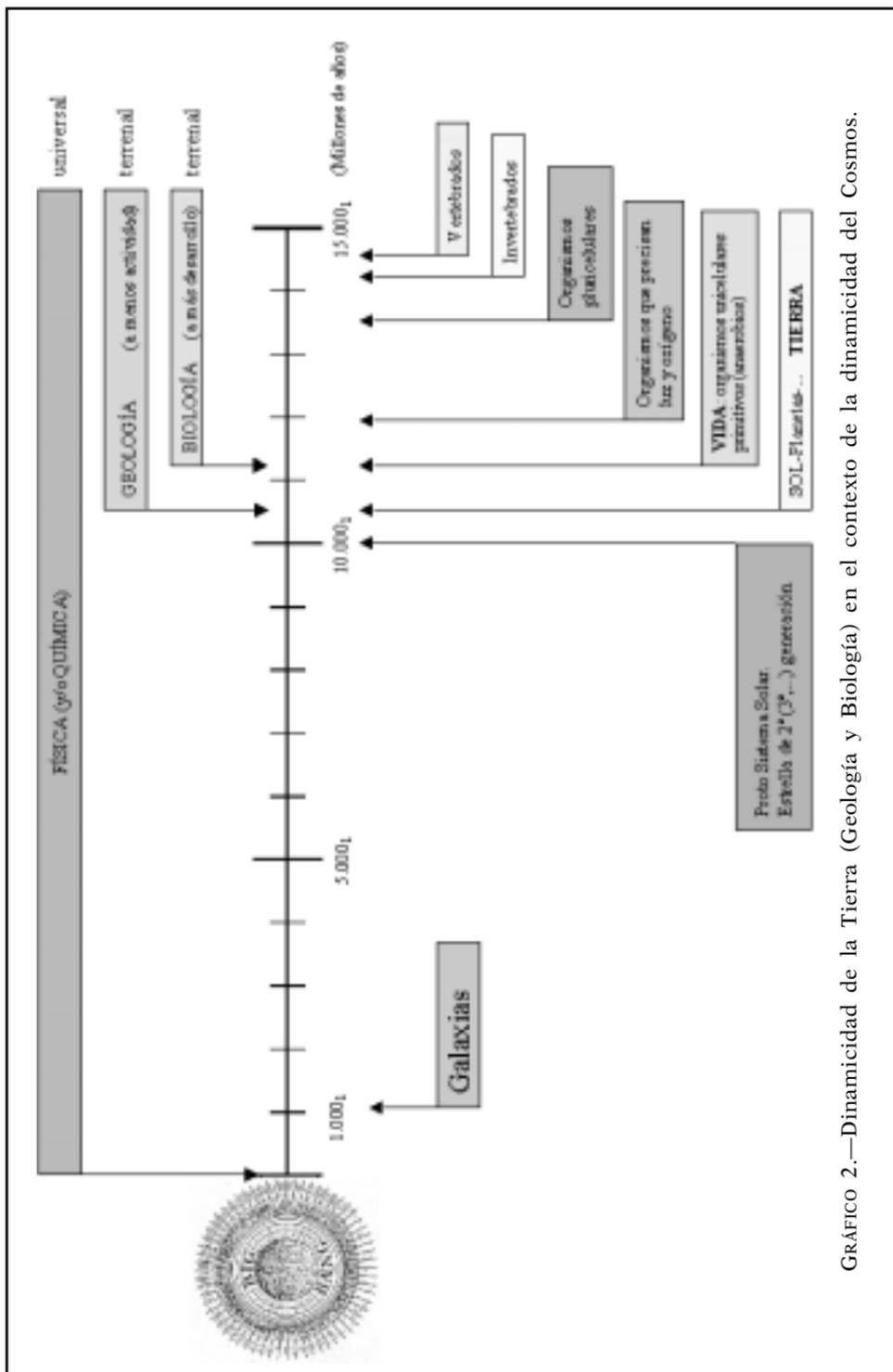


GRÁFICO 2.—Dinamicidad de la Tierra (Geología y Biología) en el contexto de la dinamicidad del Cosmos.

de tránsito de *lo físico a lo químico* y de *lo químico a lo biológico*. Hoy son muchos los esfuerzos que se dedican a la nueva ciencia Astrobiología. [Desde perspectivas no específicamente científicas se habla, por ejemplo, de *principio antrópico*, en sus versiones débil y fuerte, y de *teleonomía* y *teleología* del Cosmos].

En la parte superior del gráfico n.º 2 se hace una elemental pero significativa referencia a las disciplinas científicas clásicas Física y Química (de las que presupuestamente sus referentes son *universales*) y Geología y Biología (cuyos referentes son exclusivamente *terrenales*).

En el Gráfico n.º 3 se presta atención especial a los últimos (recientes) mil millones de años mediante escala natural opuesta (hace ... años) para recordar con algo más de detalle la historia de la evolución de la Vida en la Tierra.

Y en el Gráfico n.º 4 se amplían los últimos cien millones de años asimismo para recordar con más precisión la aparición de los homínidos en el marco de las sucesivas separaciones de los primates más próximos y conocidos.

### 3. A MODO DE CONCLUSIONES

A) Se han descrito, ciertamente que en síntesis extrema, los datos fundamentales del conocimiento actual acerca de la Historia del Cosmos. Como resumen cualitativo y con referencia exclusiva al punto de vista de la materia pueden formularse las siguientes conclusiones al hilo de dicha historia.

1.<sup>a</sup> Evolución *rapidísima* desde el *Big bang* hasta la formación de nucleones y sucesivas constituciones estructurales (sistemas constructos de notas en respectividad intrínseca) dinámicas (cuya dinamicidad se basa en dicha respectividad intrínseca y en la respectividad extrínseca con otras estructuras)<sup>10</sup> como son los núcleos de los elementos más ligeros: H<sup>+</sup>, D<sup>+</sup>, <sup>3</sup>He<sup>++</sup>, <sup>4</sup>He<sup>++</sup>, <sup>7</sup>Li<sup>+++</sup>.

2.<sup>a</sup> Evolución comparativamente muy lenta hasta la aparición de la materia ordinaria en forma de los elementos básicos, o más ligeros: H, D, <sup>3</sup>He, <sup>4</sup>He, ¿<sup>7</sup>Li? (y análogamente después).

3.<sup>a</sup> Evolución *lenta y trabajosa* (constitución de estrellas, tránsito por la vida de éstas hasta su muerte, medio) para la genera-

<sup>10</sup> Se utilizan términos, conceptos y expresiones de Zubiri.

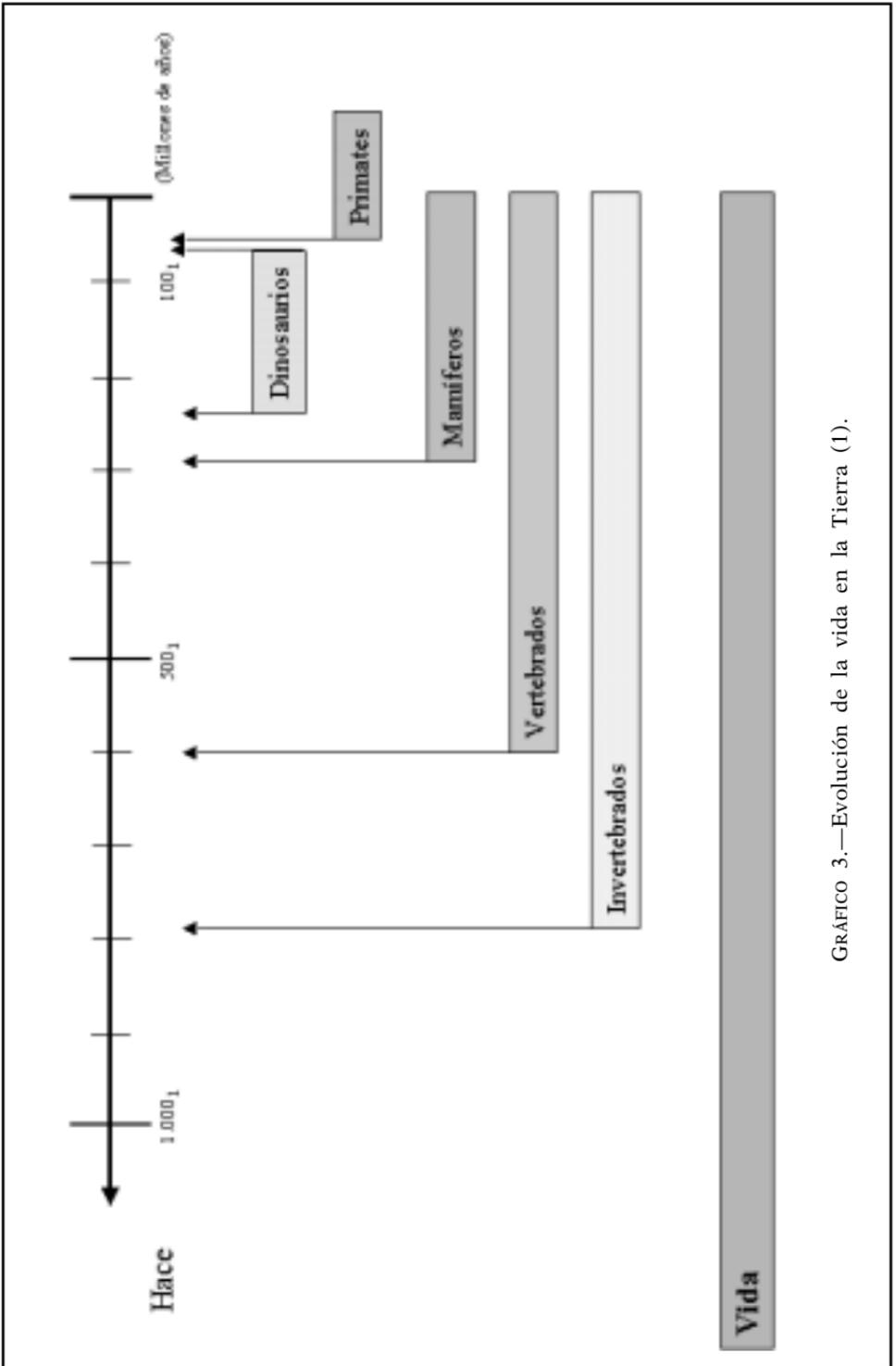


GRÁFICO 3.—Evolución de la vida en la Tierra (1).

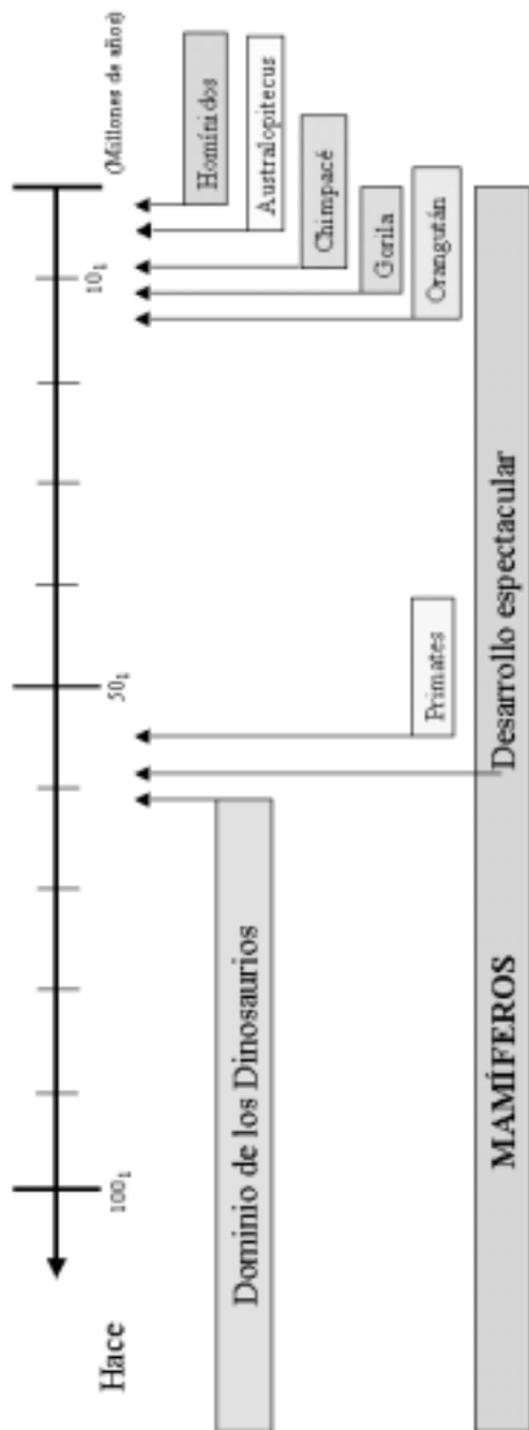


Gráfico 4.—Evolución de la vida en la Tierra (2)

ción de los elementos pesados, hasta constituirse en el Universo, al menos como posibilidad, todos los elementos de la tabla periódica, los 92, hasta el Uranio.

4.<sup>a</sup> Procesos *químicos* de constitución molecular lentos, diversos, tardíos y progresivamente complejos (en cuanto a las novedades, obviamente, porque también continúan los más elementales).

5.<sup>a</sup> Muy tardía aparición de *Vida*, en todo caso, aunque haya vida extraterrestre.

6.<sup>a</sup> En la *Tierra*, único lugar del que científicamente, por el momento, puede afirmarse que haya vida, cabe considerar la *evolución* de ésta como *lentísima* ... desde el primer microorganismo hasta la explosión de *vida compleja* (el proceso ha durado casi una tercera parte de la vida del Cosmos).

7.<sup>a</sup> Una vez alcanzada la vida compleja ... puede considerarse relativamente corto el proceso de consecución de la inteligencia, logrado bien con la aparición del género *homo* bien con la del *homo sapiens* o bien con la de algún *homo* intermedio.

B) En este contexto quedan libres —liberadas de conocimiento científico en sentido propio— nuestra mente y nuestra imaginación, nuestros saberes, creeres y sentires, para reflexionar acerca de la existencia de vida, de diferentes clases y formas e incluso de vida inteligente en otros lugares del Cosmos y en épocas anteriores o en la actual.

## INTERVENCIÓN DEL PROF. ESPINÓS PÉREZ

El Prof. González de Posada nos ha deleitado con su intervención. Es indudablemente un tema de gran profundidad que muy esquemáticamente nos ha expuesto.

Pienso que es muy importante el paso (?) de materia «física» a materia «biológica». Está claro que hay un momento en el que las condiciones ambientales permiten el paso hacia la vida biológica.

Son muchas las preguntas que, desde mi desconocimiento de este tema, le haría. Sólo le haré una porque me interesa muy en especial.

Yo conozco, o creo conocer, la base de la energía en el campo de la biología, pero mi pregunta es otra: ¿Puede Vd. indicarnos

cuál ha sido la energía capaz de desarrollar durante tantos Millones de años el Universo? ¿Cómo es posible que durante este dilatado período de tiempo se hayan desarrollado cada vez formas más complejas sin y con vida?

Le felicito por su comunicación.

## CONTESTACIÓN AL PROF. ESPINÓS

En primer lugar, muchas gracias, admirado y querido profesor Espinós.

Su pregunta, ya que, como dice, ciertamente es una y sólo una, es radical; si queremos, la radical, la primaria: se refiere, aunque no se nombre, a Dios, bien como Realidad o al menos como concepto. Pero la ciencia, como Vd. perfectamente sabe, se refiere en todo caso a la «obra de Dios» y no a Éste.

La respuesta a su pregunta la desglosaré según sus dos interrogaciones, ya que para la primera existen importantes y fundamentales consideraciones desde la Física; y sin embargo, para la segunda, aunque con referentes en Física, Química y Biología, las consideraciones han de ser prioritariamente de naturaleza más bien filosófica.

Por lo que respecta a la primera, en el intento de respuesta desde la Física, podemos recordar brevemente unas pocas ideas básicas.

a) En el ámbito de la Mecánica clásica se estableció en el siglo XVIII el *Principio de conservación de la masa*. (Se decía popularmente: «La materia ni se crea ni se destruye, sólo se conserva»).

b) A mediados del siglo XIX se establece el Primer Principio de la Termodinámica (descubierto por el médico alemán Mayer [1814-1878] en 1842): el *Principio de conservación de la energía*.

c) Con la aparición de la Relatividad especial o restringida (1905, Einstein) y en el contexto de la fórmula de transmutación masa-energía ( $E = mc^2$ ) se unifican los anteriores mediante una especie de generalización, de modo que puede considerarse el *Principio de conservación de la masa-energía*, establecido como universal (para todo lugar, tiempo y fenómeno).

En consecuencia, de manera simple —y a la espera de nuevos descubrimientos, de nuevas formulaciones teóricas y de enriquecimiento y pulido del lenguaje científico, actualmente insuficiente

a mi juicio— podría decirse que la cantidad de materia-energía existente en el Universo permanece constante desde el inicio — hipótesis del *Big bang*— hasta la actualidad —unos 14.000 millones de años terrestres- y permanecerá constante hacia el futuro. Esta cantidad es independiente por tanto de la edad que tenga el Universo: estuvo «impresa» en él desde el inicio de su vida.

Su pregunta, como me he atrevido a afirmar en el inicio de esta respuesta, parece que va más allá de la mera descripción científica de la evolución del Cosmos desde su origen, y en su ir más lejos se sitúa en el instante del *Big bang* o incluso en el inmediatamente anterior. Pues bien, **la Física actual** —independientemente de lo que unos físicos u otros pensemos, creamos o publiquemos— **no sólo no sabe lo que pudo ocurrir** —es decir, la causa generadora del *Big bang*, con esa impresionante cantidad de energía-materia y los sorprendentemente muy precisos valores de los constituyentes (matéricos, portadores de fuerzas y constantes) básicos del Universo— **sino que sabe perfectamente que no puede saberlo.**

Por lo que respecta a la segunda frase interrogativa, según mi entender, no sólo es de difícil respuesta desde la Física sino que es imposible hacerlo desde ésta. Por ello lo haré con expresiones filosóficas y a modo de aprendiz de Zubiri.

a) Reconocimiento obvio del *hecho científico*.

b) Comprensión del hecho como fruto de la *dinamicidad intrínseca* del Cosmos.

c) Esta dinamicidad ha ido produciendo progresivamente *novedades* como fruto de la *potencialidad impresa* en la estructura constitutiva del Cosmos.

En resumen, el Universo —puede afirmar la Física— «ha sido creado —o se ha originado—» muy concienzudamente, muy sabiamente. Aquí pide audiencia el «**principio antrópico**» del que, en su honor, profesor Espinós, y para una mejor contextualización de estas respuestas, fundamentadas en la Física, espero hablar en próxima ocasión.



# **TRASPLANTE DE NEURONAS CEREBRALES EN LA MÉDULA ESPINAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA PARAPLEJIA**

## ***TRANSPLANTATION OF CEREBRAL NEURONS INTO SPINAL CORD FOR THE TREATMENT OF PARAPLEGIA***

Por el Prof. Dr. D. JESÚS VAQUERO CRESPO

Catedrático de Neurocirugía

### **Resumen**

La presente comunicación muestra los resultados experimentales obtenidos tras el co-trasplante microquirúrgico de tejido cerebral fetal y nervio periférico en la médula espinal previamente lesionada. Entre 8 y 12 meses tras la cirugía se observa recuperación funcional en los animales trasplantados, lo que se asocia a un aumento de masa muscular en las extremidades posteriores. Los estudios morfológicos muestran una perfecta integración del tejido trasplantado en la médula espinal, con formación de fascículos de fibras nerviosas que emergen del tejido trasplantado y rodean la médula espinal infralesional. Estos resultados apoyan la posibilidad de recuperación funcional tras una paraplejia traumática.

### **Abstract**

This report shows the experimental results obtained after microsurgical co-transplantation of fetal cerebral tissue and peripheral nerve tissue into previously injured spinal cord. Between 8 and 12 months after surgery, functional recovery is observed in the grafted animals, associated with an increase in muscle mass in the lower extremities. At this time, donor cerebral tissue is integrated into previously injured spinal cord and results in formation of bundles of nerve fibers that emerge from the area of the transplant and surround the spinal cord beneath the lesion. These findings support the possibility of functional recovery after chronic traumatic paraplegia.

## PLANTEAMIENTO Y ANTECEDENTES

La paraplejia traumática representa un importante problema médico y social. En España existen más de 15.000 paraplégicos, en su mayor parte de origen traumático, cifra que se incrementa cada año como consecuencia, fundamentalmente, de los accidentes de tráfico.

Aunque se ha considerado desde antiguo que la lesión medular traumática causante de una paraplejia constituye un cuadro irreversible, en las últimas décadas se han diseñado numerosos modelos experimentales con objeto de conocer si de algún modo es posible favorecer los escasos mecanismos regenerativos ya demostrados por Ramón y Cajal después de un traumatismo medular. Con este objetivo, en la década de los 40 se realizaron trasplantes de tejido neural entre los cabos de sección medular, con resultados contradictorios (Sugar y Gerard, 1940; Brown y Mc Couch, 1947; Barnard y Carpenter, 1950). Posteriormente, el grupo de Kao, en Wisconsin, intentó interponer entre los cabos de sección medular, nervios periféricos, ganglio nodoso, tejido cerebral o cerebeloso cultivado, etc., en un intento de restaurar con estos implantes la continuidad anatómica de la médula espinal traumatizada (Kao, 1974, 1983; Kao y cols, 1977). Como consecuencia de estos estudios, se obtuvo evidencia de que los implantes de nervio periférico entre los cabos de sección medular son capaces de lograr un puente de unión entre ellos, disminuyendo al mismo tiempo la cicatriz mesodérmica local. Hacia 1980, el grupo de Aguayo, en Canadá, aborda el estudio experimental de las posibilidades reales, tanto anatómicas como funcionales, de los "puentes" de nervio periférico colocados entre los cabos de sección medular (Aguayo y cols, 1981, 1982; David y Aguayo, 1981). Por medio de las técnicas de marcaje axonal con peroxidasa, estos autores demuestran que las neuronas medulares pueden proyectar su axón a lo largo de estos trasplantes, y además, aportan evidencias de que, al menos en parte, los axones que colonizan los trasplantes representan fenómenos regenerativos de axones previamente lesionados.

Estas experiencias, así como las más recientes de Wrathall y cols (1982), o las del grupo de Pallini, en Roma (Fernández y cols, 1986) muestran que los trasplantes de nervio periférico pueden constituir un soporte válido para el crecimiento axonal entre los cabos de sección medular, tal vez en virtud de factores tróficos

aportados por las células de Schwann. Sin embargo, aunque los axones en regeneración penetran en el nervio trasplantado, cruzando fácilmente la unión médula-nervio, parecen encontrar una gran dificultad para atravesar la zona de separación entre el nervio periférico y el cabo medular opuesto (Richardson y cols, 1982; David y Aguayo, 1981).

Por otra parte, en los últimos años se ha constatado que fragmentos de tejido nervioso obtenidos de diversas regiones del neuroeje fetal, pueden sobrevivir, crecer y diferenciarse cuando se colocan en el cerebro de animales neonatales y adultos. Es más, estudios neuroanatómicos y electrofisiológicos han demostrado que se pueden formar conexiones sinápticas entre el tejido donante y el tejido nervioso receptor, lo que tiene gran importancia a la hora de intentar restaurar sistemas funcionales alterados (Björklund y Stenevi, 1984).

A pesar de estas evidencias, en la literatura se recogen escasos intentos para trasplantar tejido nervioso sobre la médula espinal traumatizada. La explicación a este hecho parece radicar en la dificultad técnica que supone realizar estos trasplantes y en los pobres resultados obtenidos en las pocas experiencias realizadas (Sugar y Gerard, 1940; Aihara, 1970; Kao y cols, 1970; Nygren y cols, 1977; Das, 1983).

## TRASPLANTES DE MEDULA ESPINAL FETAL

En cualquier caso, a la hora de buscar un tejido nervioso donante y capaz de restituir la médula espinal lesionada, parece lógico considerar el empleo de tejido medular y concretamente, tejido de médula espinal fetal. A pesar de que los primeros trasplantes experimentales de médula espinal fetal sobre médula espinal adulta seccionada mostraron una escasa supervivencia (Das, 1983) al menos en comparación con otros tipos de trasplante, como puede ser el tejido cerebral fetal, el hecho cierto es que la médula espinal fetal se ha configurado como el tipo de tejido donante más corrientemente utilizado en estos estudios.

La experiencia actualmente acumulada utilizando trasplantes de médula espinal fetal ha permitido establecer que la supervivencia de los mismos depende de la edad del tejido donante, siendo ésta óptima cuando el feto corresponde a un periodo entre 13 y 15 días de gestación en la rata. Se sabe también que estos tras-

plantas pueden sobrevivir largo tiempo y experimentar cambios madurativos, que se traducen, por ejemplo, por la formación de zonas amielínicas que recuerdan a la sustancia gelatinosa de las astas posteriores de la médula adulta, donde además se pueden identificar prolongaciones neuronales con inmunorreactividad para metencefalina y neurotensina (Reier, 1985). También se ha señalado que la integración de los trasplantes de médula fetal es mucho más fácil a nivel de la sustancia gris que a nivel de la sustancia blanca medular, donde al parecer se desarrolla una importante cicatriz glial que impide el paso de axones hacia el trasplante (Wujek y Reier, 1984). A pesar de todo, los estudios de inmunoperoxidasa indican que las neuronas presentes en los trasplantes pueden proyectar axones hacia el tejido receptor y que al menos una discreta población de axones descendentes, de naturaleza serotoninérgica, son capaces de penetrar en el tejido trasplantado (Reier, 1985). Más recientemente, Pallini y cols, han publicado su experiencia con trasplantes de médula fetal (13-14 días de gestación) sobre la médula espinal seccionada de ratas adultas. El trasplante fue realizado de forma inmediata tras la sección medular, lográndose una supervivencia en el 55 % de los casos y una buena integración entre el trasplante y la médula lesionada, lo que se pudo poner en evidencia por medio de las técnicas de trazadores axonales con peroxidasa. Sin embargo, la valoración clínica y electrofisiológica de los animales no mostró ningún tipo de recuperación funcional (Pallini y cols, 1989).

A pesar de todo, existen experiencias recientes que muestran recuperación funcional de los animales tras una sección medular y reconstrucción de la médula con trasplantes de médula fetal (véase como revisión el artículo de Zompa y cols, 1997) y se han publicado recientemente las primeras experiencias de trasplantes de médula espinal fetal en cavidades siringomiélicas de pacientes parapléjicos (Falci y cols., 1997; Wirth y cols., 2001) demostrándose la supervivencia del tejido nervioso trasplantado, al menos en los 18 meses siguientes a la cirugía.

## TRASPLANTE DE TEJIDO CEREBRAL FETAL

En cuanto a los estudios realizados con trasplantes de tejido cerebral fetal para reconstruir la médula espinal lesionada, las

primeras experiencias señalaban una escasa viabilidad de los mismos (Sugar y Gerard, 1940), tal vez como consecuencia de una deficiente técnica quirúrgica. Sin embargo, y al menos teóricamente, el empleo de tejido cerebral fetal puede tener la ventaja de su alta capacidad de proliferación, lo que ayudaría a la restauración anatómica entre los cabos de sección medular, algo que es difícil de alcanzar con otros trasplantes neurales (Das, 1983). De hecho, aunque en el momento actual existe una experiencia limitada acerca del empleo de trasplantes de corteza fetal sobre médula espinal previamente intacta o sobre médula lesionada (Hallas, 1982; Patel y Bernstein, 1983; Das, 1983; Bernstein y cols, 1984; Das, 1987) se ha podido confirmar que, con una técnica quirúrgica adecuada, el tejido cerebral fetal puede sobrevivir con relativa facilidad en la médula espinal adulta, siendo la integración del trasplante más fácil a nivel de la sustancia gris.

## MODELO DE LESION TRAUMATICA

Por otra parte, en cuanto a los modelos de lesión medular sobre los que se han llevado a cabo trasplantes neurales, casi todos ellos han consistido en una sección quirúrgica de la médula, lo que puede diferir significativamente de lo que acontece en el ser humano, donde la paraplejia traumática suele ser resultado de una lesión por contusión. Además, la colocación de trasplantes neurales sobre estos modelos experimentales casi siempre se ha hecho de forma inmediata tras la sección medular, es decir, en modelos de paraplejia aguda, como los estudios realizados recientemente por un grupo español utilizando glía envolvente del bulbo olfatorio (Ramón Cueto y cols, 2000) y debe tenerse en cuenta que realizar el trasplante en fase aguda puede ser una circunstancia desfavorable para la supervivencia del tejido trasplantado, si se tienen en cuenta los estudios que señalan la influencia beneficiosa de un cúmulo tardío de factores tróficos en zonas lesionadas del Sistema Nervioso (Nieto-Sampedro y cols, 1987). Además, teniendo como lógico objetivo la posible aplicación clínica de estas técnicas, es obvio que su utilización en humanos deberá ser hecha en fases de paraplejia crónica, cuando ya se hayan descartado las posibilidades de recuperación espontánea de los pacientes.

## ESTUDIOS EXPERIMENTALES DE NUESTRO GRUPO

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, nos planteamos estudiar, sobre un modelo de contusión medular causante de una paraplejia crónica los resultados morfológicos y funcionales del trasplante diferido de tejido neocortical fetal. La utilización de tejido neocortical obedece a la constatación de que este tejido muestra una alta capacidad mitótica, lo que teóricamente puede llevar a rellenar la zona de necrosis centromedular postraumática, aunque el tamaño del trasplante no fuera adecuado.

A principios de los 90, nuestros resultados experimentales con esta línea de investigación nos habían permitido obtener, entre otras, las siguientes conclusiones (Vaquero y cols., 1991 y 1992; Arias y cols., 1991):

1. El trasplante de tejido cerebral fetal sobre médula espinal contusionada en la rata adulta, y en unas condiciones experimentales que suponen tejido donante obtenido de fetos de 18 días de gestación (E18) y transplantado al menos una semana después de la lesión traumática, alcanza un índice de supervivencia, a largo plazo, superior al 80 %.

2. Estos resultados son similares si se realiza el trasplante a los 3-4 meses tras la lesión medular traumática. Los trasplantes efectuados consiguen restaurar la continuidad anatómica de la médula, mostrando una perfecta integración con el tejido huésped y sin que se observen signos de reacción inflamatoria que sugieran fenómenos inmunológicos de rechazo.

3. La integración de los trasplantes es independiente de su localización anatómica respecto de la sustancia gris o blanca medular, y no parece estar influenciada por la mayor o menor presencia de tejido conectivo.

4. Aunque la presencia de tejido conectivo en la zona del trasplante puede estar condicionada por la técnica quirúrgica, su mayor o menor intensidad no parece influir sobre la viabilidad de los trasplantes.

5. La presencia de un trasplante de tejido cerebral fetal sobre la médula traumatizada condiciona que al menos 8 meses después de la lesión continúen presentes, en la zona traumatizada, procesos de regeneración axonal.

6. Existen evidencias morfológicas del paso de fibras nerviosas entre el tejido transplantado y el tejido medular adyacente. El

origen de estas fibras parece ser tanto las raíces dorsales como fibras regenerativas de los cordones medulares.

7. La cicatriz glial en torno a los trasplantes es variable, de mínima intensidad en la mayor parte de ellos y, en todo caso, no parece influir sobre su viabilidad ni representa obstáculo importante para el paso de fibras entre el tejido trasplantado y el tejido medular adyacente.

8. Las neuronas del tejido cerebral trasplantado experimentan cambios madurativos, con aparición de la típica morfología piramidal de las neuronas corticales.

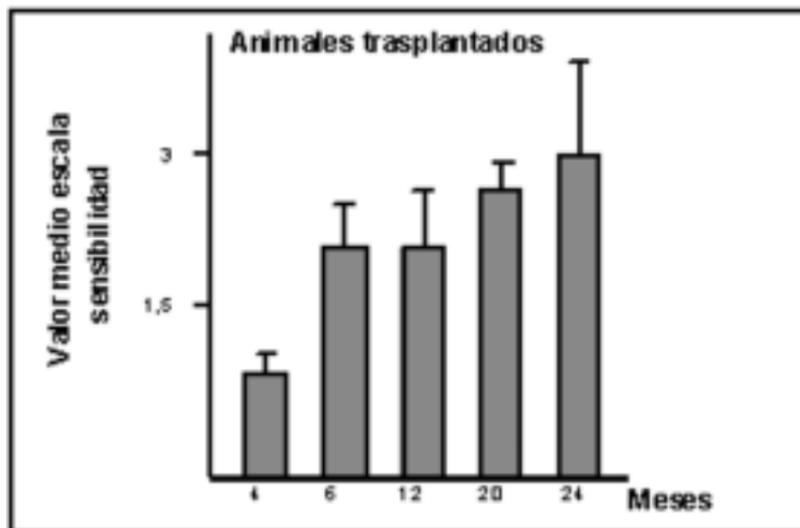
A partir de 1995, la discrepancia entre nuestros aceptables hallazgos morfológicos (integración del tejido cerebral fetal trasplantado a la médula y su posible funcionamiento como un puente activo) y pobres resultados funcionales (ausencia de recuperación motora) nos planteamos la necesidad de que los animales trasplantados fueran seguidos durante un tiempo de evolución suficientemente prolongado tras el trasplante, sobre todo ante el hecho de que las experiencias de la literatura se limitaban a unos pocos meses de seguimiento, lo que era fácilmente explicable por la enorme dificultad de mantener con vida, a largo plazo, a los animales parapléjicos. Una técnica microquirúrgica adecuada, profilaxis de infecciones, vaciamiento vesical en las fases precoces tras la lesión medular, cura de úlceras de decúbito y presencia de un único cuidador para nuestros animales, fueron los factores que nos permitieron mantener durante más de 1 año tras el trasplante a varios animales parapléjicos. Este logro nos llevó de forma paralela a la observación de que hacia el octavo mes tras el trasplante, la rata Wistar muestra signos de recuperación motora y sensitiva, que se inician por una serie de movimientos espontáneos del rabo y de las patas posteriores, junto a una respuesta al estímulo doloroso aplicado en estas extremidades. No obstante, los animales que sobreviven a largo plazo tras el trasplante suelen presentar importantes rigideces articulares que impiden cualquier movimiento útil.

A partir de 1996 iniciamos una nueva fase experimental, incorporando rehabilitación intensiva a los animales parapléjicos, lo que permite mantenerles vivos y sin rigideces articulares y evita, al igual que en el ser humano, la mayor parte de las complicaciones derivadas de la paraplejía traumática. Al mismo tiempo se estudiaron diferentes tejidos neurales donantes, en un intento de favorecer los mecanismos de regeneración en el tejido medular

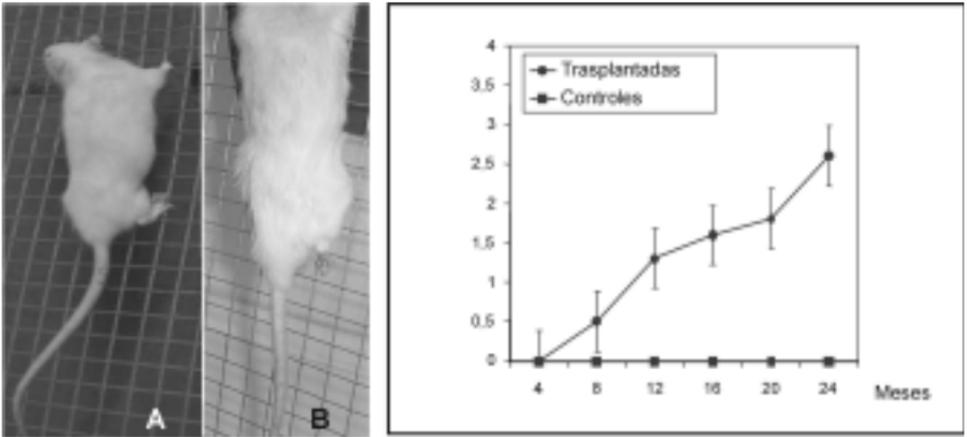
traumatizado, observándose que los mejores índices de regeneración tisular se obtenían si se rellenaba microquirúrgicamente la cavidad traumática centromedular con tejido cerebral fetal asociado a una suspensión de nervio periférico, posiblemente por el conocido efecto neurotrófico de las células de Schwann (Zurita y cols, 2000).

Con este modelo experimental, es posible mantener hasta 2 años ratas parapléjicas y evaluar la eficacia del cotrasplante intramedular de neuronas cerebrales fetales y tejido de nervio periférico. Un seguimiento más amplio parece limitado por la propia esperanza de vida de los animales, que difícilmente es superior a los 2 años en la rata Wistar. En cualquier caso, esta técnica permite objetivar una progresiva recuperación funcional, sensitiva y motora, que se hace evidente a partir de los 8 meses tras el trasplante (como tiempo medio de seguimiento evolutivo) y que en algunos animales puede llegar a ser completa (Figuras 1 y 2). De forma simultánea se objetiva una clara recuperación del trofismo muscular en los animales trasplantados, que se hace significativa después de 1 año de evolución tras el trasplante, tal como se muestra en la Figura 3 (Zurita y cols, 2001).

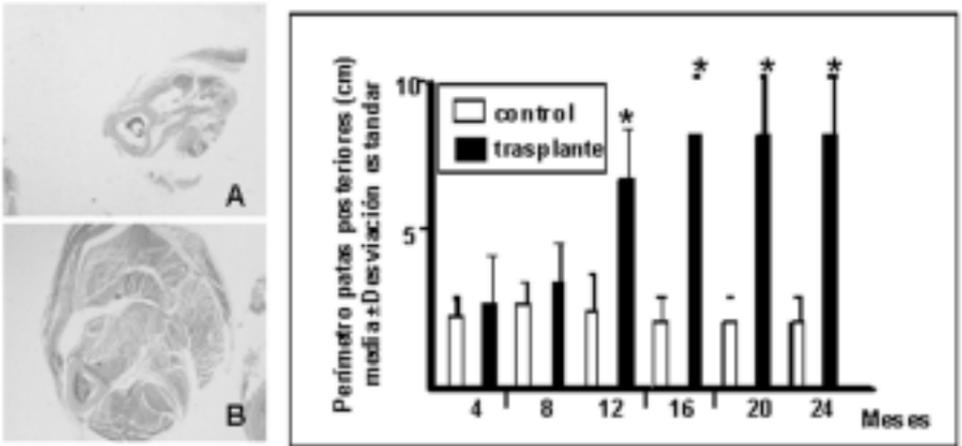
### Recuperación de sensibilidad tras el trasplante



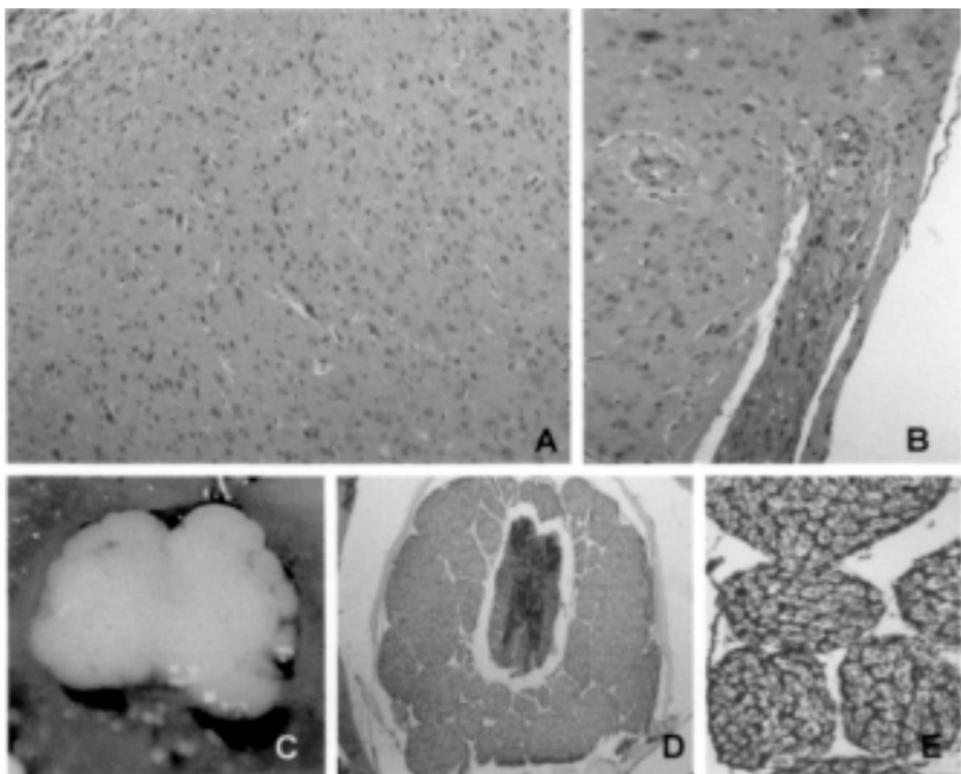
**FIGURA 1.**—Gráfica que muestra la progresión de recuperación en sensibilidad de miembros inferiores a lo largo de los meses tras el trasplante, en animales trasplantados y que tenían previamente una paraplejia completa. Test de respuesta al spray frío.



**FIGURA 2.**—En A se observa una rata Wistar previamente parapléjica a la que se realizó un trasplante intramedular tras 3 meses de paraplejía total. Dos años después del trasplante (corteza cerebral fetal y fragmentos de nervio periférico adulto con gran cantidad de células de Schwann) el animal es capaz de trepar por una rejilla vertical. En B se observa una rata control con mismo tiempo de evolución pero sin trasplante. Se observa que no flexiona la pata posterior, permaneciendo flácida. La gráfica muestra el ritmo de progresión de recuperación motora en los animales trasplantados y controles.



**FIGURA 3.**—Se aprecia la recuperación en masa muscular tras el trasplante. A: animal control (parapléjico crónico no trasplantado) mostrando histológicamente una gran atrofia muscular en torno al fémur. En B se muestra la recuperación de masa muscular en un animal parapléjico, 1 año tras el trasplante de corteza cerebral fetal con células de Schwann. La gráfica muestra el ritmo de recuperación de masa muscular en animales trasplantados, en comparación con controles, a lo largo de los meses tras el trasplante.



**FIGURA 4.**—Modificaciones histológicas 1 año tras el trasplante medular. A: El tejido medular, a nivel de la zona de lesión traumática, se encuentra reemplazado por tejido cerebral maduro. En B se observan “raíces” o fascículos de fibras nerviosas que emergen a partir del tejido cerebral trasplantado. C: Estos neofascículos se disponen en torno a la médula por debajo de la zona del trasplante. En D y E se aprecian estos neofascículos, originados en el tejido cerebral trasplantado y que rodean la médula infralesional. En E se observa el carácter mielinizado de estas fibras nerviosas.

El estudio histológico de los animales, tras más de 1 año de evolución tras el cotrasplante, muestra cómo existe una perfecta integración del tejido trasplantado, con identificación de tejido cerebral adulto a nivel de lo que antes era una cavidad centromedular. De este tejido parten fascículos de fibras nerviosas mielinizadas que descienden hacia segmentos infralesionales de la médula traumatizada (Figura 4).

Las perspectivas futuras de estas técnicas experimentales son prometedoras y marcan el inicio de una nueva era en el campo de los trasplantes de órganos. Los ensayos clínicos de Falci y cols., en Denver y de Wirth y cols., en Florida, publicados en los últi-

mos años, marcan el punto de partida para su aplicación en pacientes con una paraplejía establecida. Sin embargo, aunque se ha señalado una cierta recuperación de sensibilidad en los miembros inferiores de los pacientes, el tiempo transcurrido desde que se han realizado estas primeras intervenciones hasta ahora debería haber permitido unos resultados más espectaculares y cierto grado de recuperación motora. En nuestra opinión, los pobres resultados obtenidos pueden deberse a la utilización de tejido medular fetal en lugar de tejido cerebral y al hecho de que el trasplante realizado, aunque viable a largo plazo, no rellena completamente las cavidades postraumáticas centromedulares. Según nuestra propia experiencia, el trasplante diferido de médula espinal fetal en la médula espinal de ratas parapléjicas nunca ha permitido obtener recuperación motora ni modificación de las atrofiás musculares, al menos en los 10 meses siguientes a la realización del trasplante. Sin embargo, partiendo de similares parámetros de lesión neurológica, la utilización de tejido cerebral fetal en cotrasplante con nervio periférico permite unos resultados funcionales aceptables.

Es obvio que el animal de experimentación y el hombre representan sistemas biológicos diferentes, lo que hace difícil predecir que los resultados obtenidos con nuestra técnica experimental puedan ser aplicables con éxito al tratamiento de pacientes parapléjicos. Los ensayos con animales superiores diferentes al hombre, son problemáticos por la dificultad de mantener largo tiempo a los animales parapléjicos y la dificultad de su rehabilitación. Con estos condicionamientos hemos de plantearnos si tenemos suficientes argumentos para iniciar ensayos clínicos en pacientes, eligiendo las características del tejido donante de acuerdo con nuestros propios resultados experimentales. Desde hace 10 años nuestro hospital está acreditado por la Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid para la realización de trasplantes neurales y nuestro grupo tiene autorización específica para el trasplante de tejido cerebral fetal en pacientes parapléjicos desde hace 2 años. Creemos, sin embargo que debemos tener el suficiente sentido de responsabilidad para no buscar inútiles trofeos de prioridades ni para despertar falsas esperanzas en el contexto de ese diálogo sagrado que en nuestra profesión siempre se establece entre la confianza del enfermo y la conciencia del médico. Hemos visto y oído declaraciones sensacionalistas de quienes pretenden curar la paraplejía sin haber visto nunca un paciente parapléjico, olvidan-

do los ámbitos donde la grandeza y humildad de la Ciencia debe ser expuesta y discutida. Por esa razón hemos querido someter hoy nuestra modesta experiencia, al juicio de quienes han sido nuestros maestros y nos enseñan, desde esta Corporación, el sabio y necesario equilibrio entre lo nuevo, lo dudoso y lo consagrado. Sus críticas y comentarios nos servirán para responder a la pregunta acerca de si estamos preparados para abordar un nuevo campo de nuestro quehacer quirúrgico, pregunta de difícil respuesta y que conscientes de nuestros defectos, solo nos hemos atrevido a plantear recordando los consejos de Ramón y Cajal cuando señalaba que "defecto por defecto, preferible es la arrogancia al apocamiento: la osadía mide sus fuerzas y vence o es vencida; pero la modestia excesiva huye de la batalla y se condena a vergonzosa inacción".

## Agradecimientos

El trabajo experimental presentado ha sido posible gracias a la subvención que nuestra Unidad de Investigación en Neurociencias recibe, de forma mantenida, de la Fundación Mapfre-Medicina. Aspectos parciales del mismo se han realizado gracias a subvenciones de la Fundación Salud 2000 y de Proyectos de Investigación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 02/1081) y Comunidad de Madrid (CAM 08.5/0030/98).

## BIBLIOGRAFÍA

- AGUAYO, A.J.; DAVID, S.; BRAY, G.M.: «Influences of the glial environment on the elongation of axons after injury: trasplantation studies in adult rodents». *J Exp Biol* 95: 231-240, 1981.
- AGUAYO, A.J.; DAVID, S.; RICHARDSON, P.; BRAY, G.M.: «Axonal elongation in peripheral and central nervous system transplants». In: *Advances in Cellular Neurobiology*, Vol. 3, eds. S. Federoff and L. Hertz, pp. 215-234, Academic Press, New York, 1982.
- AGUAYO, A.J.; RICHARDSON, P.M.; DAVID, S.; BENFY, M.: «Transplantation of neurons and sheath cells-a tool for the study of regeneration». In: Nicholls, J.G. (ed.): *Regeneration of the Nervous System*. Berlín. Springer-Verlag, pp. 91-105, 1982.
- AIHARA, H.: «Autotransplantation of the cultured cerebellar cortex for spinal cord reconstruction». *Brain Nerv.* 22: 769-784, 1970.

- ARIAS, A.; VAQUERO, J.; OYA, S.; ZURITA, M.: «Morphological maturation of fetal cortical neurons grafted into injured spinal cord». *Transplante* 2: 56-60, 1991.
- AZMITIA, E.C.; BJÖRKLUND, A.: «Cell and tissue transplantation into the adult brain». *Ann NY Acad Sci*, Vol. 495, The New York Academy of Sciences, New York, 1987.
- BALLENTINE, J.D.: «Pathology of experimental spinal cord trauma. I. The necrotic lesion as a function of vascular injury». *Lab Invest* 39: 236-253, 1978.
- BARNARD, J.W.; CARPENTER, W.: «Lack of regeneration in spinal cord of rat». *J Neurophysiol* 13: 223-228, 1950.
- BERNSTEIN, J.J.; PATEL, U.; KELEMAN, M.; JEFFERSON, M.; TURTIL, S.: «Ultrastructure of fetal spinal cord and cortex implants into adult rat spinal cord». *J Neurosci Res* 11: 359-372, 1984.
- BERNSTEIN, J.J.; STANDLER, N.: «Dendritic alteration of rat spinal motoneurons after dorsal horn mince: Computer reconstruction of dendritic fields». *Exp Neurol* 82: 532-540, 1983.
- BROWN, J.O.; MCCOUGH, G.P.: «Abortive regeneration of the transected spinal cord». *J Comp Neurol* 87: 131-137, 1947.
- BUNGE, R.P.; JOHNSON, M.I.; THULINE, D.: «Spinal cord reconstruction using cultured embryonic spinal cord strips». In: *Spinal Cord Reconstruction*, eds. C.C. Kao, R.P. Bunge, P.J. Reier, pp: 341-358, Raven Press, New York, 1983.
- DAS, G.D.: «Neural transplantation in the spinal cord of adult rats. Conditions, survival, cytology and connectivity of the transplants». *J Neurol Sci* 62: 191-210, 1983.
- DAS, G.D.: «Neural transplantation in the spinal cord of the adult mammals». In: *Spinal Cord Reconstruction*, eds. C.C. Kao, R.P. Bunge, P.J. Reier, pp: 367-396, Raven Press, New York, 1983.
- DAS, G.D.: «Neural transplantation in normal and traumatized spinal cord». In: *Cell and tissue transplantation into the adult brain*. Azmitia EC, Björklund A (eds.). *Ann NY Acad Sci*, Vol 495, pp: 53-70. The New York Academy of Sciences, New York, 1987.
- DAVISON, C.: «Pathology of the spinal cord as a result of trauma». In: *Research Publications Association for Research in Nervous and Mental Diseases*, Vol. 24, pp. 157-187, ARNMD, New York, 1945.
- DE LA TORRE, J.C.: «Spinal cord injury: review of basic and applied research». *Spine* 6: 315-335, 1981.
- FALCI, S.; HOLTZ, A.; AKESSON, E.; AZIZI, M.; ERTZGAARD, P.; HULTLING, C.; KJAELDGAARD, A.; LEVI, R.; RINGDEN, O.; WESTGREN, M.; LAMMERTSE, D.; SEIGER, A.: «Obliteration of a posttraumatic spinal cord cyst with solid human embryonic spinal cord grafts: first clinical attempt». *J Neurotrauma* 14: 875-884, 1997.
- FERNÁNDEZ, E.; PALLINI, R.; MAIRA, G.; ROSSI, G.F.: «Peripheral nerve autografts to the injured spinal cord of the rat: An experimental model for the study of spinal cord regeneration». *Acta Neurochir (Wien)* 78: 57-64, 1985.
- FERNÁNDEZ, E.; PALLINI, R.; MINCIACCHI, D.; SBRICCOLI, A.: «Peripheral nerve autografts to the rat spinal cord: Study on the origin and course of regenerating fibres». *Acta Neurochir (Wien)* 82: 57-63, 1986.
- FERNÁNDEZ, E.; PALLINI, R.: «Connective tissue scarring in experimental spinal cord lesions: Significance of dural continuity and role of epidural tissues». *Acta Neurochir (Wien)* 76: 145-148, 1985.

- GUTH, L.; REIER, P.J.; BARRETT, C.P.; DONATI, E.J.: «Repair of the mammalian spinal cord». *Trends Neurosci* 6: 20-24, 1983.
- KAO, C.: «Comparison of healing process in transected spinal cords grafted with autogenous brain tissue, sciatic nerve, and nodose ganglion». *Exp Neurol* 44: 424-439, 1974.
- KAO, C.C.; BUNGE, R.P.; REIER, P.J.: «Spinal Cord Reconstruction». Raven Press, New York, 1983.
- KAO, C.C.; CHANG, L.W.; BLOODWORTH, J.M.B.: «The mechanism of spinal cord cavitation following spinal cord transection. II. Electron microscopic observations». *J Neurosurg* 46: 745-756, 1977.
- KAO, C.C.; CHANG, L.W.; BLOODWORTH, J.M.B.: «The mechanism of spinal cord cavitation following spinal cord transection. III. Delayed grafting with and without spinal cord retranssection». *J Neurosurg* 46: 757-766, 1977.
- KAO, C.C.; CHANG, L.W.: «The mechanism of spinal cord cavitation following spinal cord transection. I. A correlated histochemical study». *J Neurosurg* 46: 197-209, 1977.
- MANSOUR, H.; SANDILLON, F.; PRIVAT, A.: «Transplantation de neurones foetaux dans la moelle épinière après section». *Neurochirurgie* 32: 507-513, 1986.
- MATINIAN, L.A.; ANDREASIAN, A.S.: *Enzyme therapy in organic lesions of the spinal cord*. E. Tanasescu (Transl) Brain Information Service, University of California, Los Angeles. 1976.
- MATTHEWS, M.A.; ONGE, M.F.; FACIANE, C.L.; GELDERD, J.B.: «Axon sprouting into segments of rat spinal cord adjacent to the site of a previous transection». *Neuropath Appl Neurobiol* 5: 181-196, 1979.
- NORNES, H.; BJÖRKLUND, A.; STENEVI, U.: «Reinnervation of the denervated adult spinal cord of rats by intraspinal transplants of embryonic brain stem neurons». *Cell Tissue Res* 230: 15-35, 1983.
- NORNES, H.; BJÖRKLUND, A.; STENEVI, U.: «Transplantation strategies in spinal cord regeneration». In: *Neural Transplants-Development and Function*. Eds. J.R. Sladek and D.M. Gash. Plenum Press, New York, 1983.
- NYGREN, L.G.; OLSON, L.; SEIGER, A.: «Monoaminergic reinnervation of the transected spinal cord by homologous fetal brain grafts». *Brain Res* 129: 227-235, 1977.
- PALLINI, R.; FERNÁNDEZ, E.; GANGITANO, C.; DEL FA, A.; OLIVIERI-SANGIACOMO, C.; SBRICCOLI, A.: «Studies on embryonic transplants to the transected spinal cord of adult rats». *J Neurosurg* 70: 454-462, 1989.
- PARNAVELAS, J.G.; LYNCH, G.; BRECHA, N.; COTMAN, C.W.; GLOBUS, A.: «Spine loss and regrowth in hippocampus following deafferentiation». *Nature* 248: 71-73, 1974.
- RAMÓN-CUETO, A.; CORDERO, M.I.; SANTOS-BENITO, F.F.; AVILA, J.: «Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia». *Neuron* 25: 425-35, 2000.
- RAMÓN Y CAJAL, S.: *Estudios sobre la degeneración y regeneración del Sistema Nervioso*. Tomo II: *Degeneración y regeneración de los centros nerviosos*. Madrid, 1914.
- REIER, P.J.: «Neural tissue grafts and repair of the injured spinal cord». *Neuropath Appl Neurobiol* 11: 81-104, 1985.
- RICHARDSON, P.M.; MCGUINNESS, U.M.; AGUAYO, A.J.: «Peripheral nerve autografts to the rat spinal cord: studies with axonal tracing methods». *Brain Res* 237: 147-162, 1982.

- RIVLIN, A.S.; TATOR, C.H.: «Objective clinical assessment of motor function after experimental spinal cord injury in the rat». *J Neurosurg* 47: 577-581, 1977.
- VAQUERO, J.; ARIAS, A.; MARTÍNEZ, R.; OYA, S.; ZURITA, M.: «Maturation of embryonic cerebral tissue grafted into injured spinal cord». *Acta Neurochir.*(Wien) 117: 84, 1992.
- VAQUERO, J.; ARIAS, A.; OYA, S.; ZURITA, M.: Transplantes de tejido cerebral fetal en la paraplejía traumática: estudio anatomoclínico experimental. En: Fracturas y Hernias Discales de la Región Dorso-Lumbar. Libro del XVII Symposium Internacional de Traumatología. Fundación Mapfre Medicina. Editorial Mapfre, Madrid. pp. 339-350, 1991.
- VAQUERO, J.; COCA, S.; ARIAS, A.; OYA, S.; ZURITA, M.: «Delayed transplantation of fetal brain tissue into injured spinal cord of adult rats: immunohistochemical study of the astrocytic scar around transplanted tissue». *Transplante* 2: 86-89, 1991.
- VAQUERO, J.; ARIAS, A.; OYA, S.; COCA, S.; ZURITA, M.: «Delayed transplantation of foetal cerebral tissue into injured spinal cord of adult rats». *Acta Neurochir* (Wien) 115: 133-142, 1992.
- WINDLE, W.F.: *The Spinal Cord and its Reaction to Traumatic Injury*. Dekker, New York, 1980.
- WIRTH, III E.D.; REIER, P.J.; FESSLER, R.G.; THOMPSON, F.J.; UTHMAN, B.; BEHRMAN, A.; BEARD, J.; VIERCK, C.J.; ANDERSON, D.K.: «Feasibility and safety of neural tissue transplantation in patients with syringomyelia». *J. Neurotrauma* 18: 911-929, 2001.
- WOLMAN, L.: «The neuropathology of traumatic paraplegia: a critical historical review». *Paraplegia* 1: 233-251, 1964.
- WRATHALL, J.R.; RIGAMONTI, D.D.; BRAFORD, M.R.; KAO, C.C.: «Reconstruction of the contused cat spinal cord by the delayed nerve graft technique and cultured peripheral non-neuronal cells». *Acta Neuropathol* (Berl) 57: 59-69, 1982.
- WUJEK, J.R.; REIER, P.J.: «Fetal rat spinal cord tissue transplanted into rat spinal cord: immunocytochemical characterization of the host-graft interface». *Soc Neurosci Abstr* 10: 1023, 1984.
- YOUNG, W.: «Recovery mechanisms in spinal cord injury: Implications for regenerative therapy». In: *Neural Regeneration and Transplantation*, Seil FJ Ed., Alan R Liss Inc., New York. NY, pp: 157-169, 1989.
- ZAGER, E.L.; BLACK, P. McL.: «Neural transplantation». *Surg Neurol* 29: 350-366, 1988
- ZOMPA, E.A.; CAIN, L.D.; EVERHART, A.W.; MOYER, M.P.; HULSEBOSCH, C.E.: «Transplant therapy: Recovery of function after spinal cord injury». *J Neurotrauma* 14:479-506, 1997.
- ZURITA, M.; VAQUERO, J.; OYA, S.: «Grafting of neural tissue in chronically injured spinal cord: Influence of the donor tissue on regenerative activity». *Surg. Neurol.* 54: 117-125, 2000.
- ZURITA, M.; VAQUERO, J.; OYA, S.; MONTILLA, J.: «Functional recovery in chronic paraplegic rats after co-grafts of fetal brain and adult peripheral nerve tissue». *Surg. Neurol.* 55: 249-254, 2001.

## INTERVENCIONES

### **Prof. Pérez Pérez**

El Prof. Pérez Pérez toma la palabra para felicitar al Dr. Vaquero, por la magnífica exposición de un trabajo de investigación realmente ejemplar.

Mi pregunta se refiere a que considero importante que se valorase la longitud del segmento anulado por el traumatismo medular, así como el efecto de interferencia en orden a la neuroconexión de la magnitud de las lesiones: tejidos destruidos, hematoma, exudados, etc.

Pregunto asimismo el interés que pueden tener en la neurosíntesis medular la inyección de células madre procedentes de la sangre del cordón umbilical, ya que según publicaciones recientes tienen capacidad neurogénica y presentan efectividad en la conexión medular en rata.

Vuelvo a reiterar mi felicitación por la magnífica conferencia desarrollada.

### **Prof. Gil-Loyzaga**

Deseo felicitarle por su trabajo, que conozco y sigo desde hace mucho tiempo. En este sentido me gustaría que nos indicara el porcentaje de animales sometidos a lesión medular experimental que alcanzan una recuperación funcional alta. También me parece muy importante que comente cómo podrían establecerse los circuitos neurales entre el injerto y la zona lesionada y que permitan dicha recuperación funcional. Le reitero mi felicitación. Gracias.

## PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

En primer lugar, felicitar a los dos conferenciantes. El Prof. González de Posada nos ha hecho conocer cómo la Física hace su interpretación evolutiva, cronológica y los atisbos de relación con la biología. Magnífica su conferencia.

De igual manera ha sido magnífica la conferencia del Prof.

Vaquero Crespo, con datos propios experimentales sobre los trasplantes a nivel de médula espinal, consecuencia muchas veces de traumatismos y lesiones muy diversas. Aclara mucho los conceptos de lo que es la regeneración a nivel del sistema nervioso y, por tanto, la capacidad que se tiene a través de la experimentación y de su aplicación a corregir estos trastornos, que son, en muchas ocasiones difíciles, por no decir imposibles, de corregir.

He de ser breve, porque tenemos ahora una Junta de Gobierno, pero bien merecen sus conferencias prorrogarnos más en los comentarios que ellas suscitan. Mi felicitación, pues, a los dos.

Se levanta la sesión.