



Incógnitas que plantea el implante heterólogo y heterotópico de hipófisis porcina en humanos

Profr. Heberto Alcázar-Montenegro
Dra. Susana Alcázar-Leyva

Instituto de Investigaciones Científicas Hans Selye
Inscripción Núm. 88/256 CONACYT, México*

Desde hace varios años los médicos del Instituto Hans Selye de México han venido corroborando, en experiencias clínicas, la técnica del implante de hipófisis de porcino lactante en seres humanos afectados por diferentes enfermedades o con disminución de sus reservas energéticas dentro de la fisiología normal con resultados favorables a nivel clínico y de laboratorio, basados en resultados positivos que se obtuvieron en experimentos realizados en otros sistemas biológicos.¹⁻⁴ Esto nos permite proponer como terapéutica al implante tanto a nivel preventivo como curativo. La aceptación del implante se ve favorecida con el uso de un tipo de ARN de transferencia modificado (ARNt H.A.M.).

Introducción

Los organismos han desarrollado a través de la evolución una serie de mecanismos que le permiten reconocer lo "propio" y lo "no propio", gracias a lo cual pueden estar alerta ante una invasión de elementos extraños que pueden perjudicarlo.⁵ Este mecanismo de defensa en ocasiones llega a ser negativo, sobre todo cuando hay un requerimiento exógeno que sustituya a tejidos lesionados que se han perdido por algún proceso, ya sea patológico, traumático o por el paso del tiempo. Así, el problema del rechazo a los implantes se ha mantenido sin resolver totalmente hasta la actualidad durante mucho tiempo, pues existen poblaciones celulares encargadas de eliminar los tejidos de nuevo

ingreso, sobre todo si éstos son heterólogos.

También se sabe que existen mecanismos de supresión que permiten que en el organismo se lleve a cabo un fenómeno, si no de aceptación absoluta, sí de tolerancia, evitando la reacción violenta de rechazo; este proceso es mediado por factores químicos que activan a las células supresoras⁶ y químicamente puede ser inducido por varios compuestos introducidos exógenamente.

En el presente trabajo se plantea el uso de un compuesto que aumenta los niveles de interferón circulante, lo que reduce la respuesta de rechazo, además de que no produce efectos secundarios. Esto es lo que da la pauta para que el implante sea aceptado por el organismo y pueda desempeñar las funciones de sustitución o como coadyuvante de lo que en el organismo receptor está deficiente.

* Av. San Bernabé 416-100 D.
10200 México, D.F.

Material y métodos

La manipulación quirúrgica en estos procedimientos es relativamente simple, pero lo más importante de la técnica está representado por el uso del ARNt H.A.M., que evita que se produzca el fenómeno de rechazo en el huésped hacia el tejido implantado, lo que se demuestra en un sinnúmero de ensayos clínicos en animales y en personas tratados con la técnica Alcázar.^{1-4,7}

En ganado bovino, el implante fue de carácter homólogo y heterotópico. En cerdos lactantes se practicó implante homólogo, heterólogo y heterotópico, siendo los donadores un cerdo y un becerro lactantes. En equinos se realizaron implantes homólogos, heterólogos y heterotópicos. En humanos el implante se realiza con hipófisis proveniente de cerdo lactante; el número de las experiencias clínicas rebasa los 10 mil casos, haciendo un seguimiento de los pacientes desde hace 22 años a la fecha (figuras 1 y 2).

Resultados

Los resultados clínicos en animales² se podrían resumir *grossa modo*¹¹ como sigue:

En ganado bovino: en vaquillas con ovarios hipoplásicos se obtuvo maduración de las glándulas sexuales y por tanto capacidad reproductiva. En toros seniles incapaces ya para la monta se consiguió recuperar la capacidad perdida.

En cerdos lactantes la respuesta fue muy significativa en cuanto a aumento de talla e índice ponderal.

En yeguas y en vacas en anestro, o que habían disminuido en su capacidad de lactación, sistemáticamente se obtuvieron resulta-

dos muy satisfactorios en cuanto a la recuperación o mejoría de las funciones interesadas.

En humanos, se obtuvo una mejoría de la vitalidad prácticamente en todos los casos. Esta valoración se basó en la desaparición de la astenia, adinamia, aumento en la resistencia y en el desarrollo de las actividades intelectuales. Es notable la mejoría en los padecimientos que involucran procesos degenerativos a nivel articular (osteoartrosis, osteoporosis, enfermedad de Osgood-Schlatter y enfermedad de Chandler), enfermedades cardiovasculares (infarto agudo del miocardio, insuficiencia venosa, vasculitis necrotizante, arteritis), hepatopatías (cirrosis hepática, hepatitis crónica activa), enfermedades del sistema musculoesquelético (distrofia muscular), enfermedades endócrinas (diabetes tipo I y II, hipotiroidismo, hipogonadismo), lo cual implica actividad del tejido implantado a nivel celular.⁸

Comentario

La secuencia de la hipótesis que sirvió como punto de partida para la investigación básica, con el objeto de lograr un sistema que pudiera evitar la reacción inmunológica de rechazo sin daño alguno para el huésped, exhibe una serie de pasos lógicos cuyo punto de arranque es el análisis de una gráfica representativa de los valores de tres parámetros: virus, interferón y anticuerpos.

Desde hace más de 20 años se sabe que los títulos del virus y del interferón son semejantes tanto en su fase ascendente como descendente. Cuando los valores decrecen en forma casi total y esto sucede después de las 48 horas de empezada la infección, los anticuerpos

FIGURA I

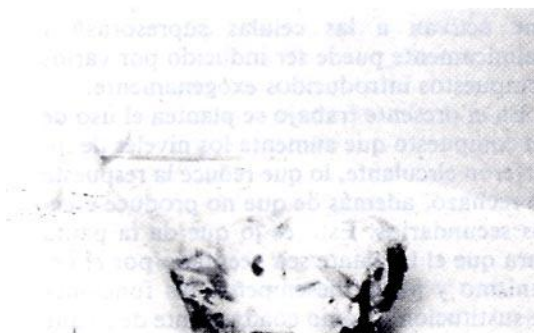
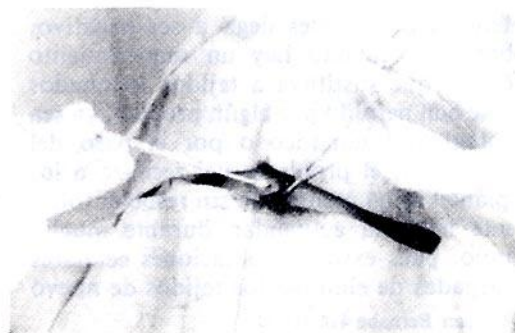


FIGURA II



inician su ascenso que se hace significativo hasta los seis o siete días.⁹ Existe un lapso en este fenómeno biológico, de poco más de 48 horas, en que el organismo infectado por un virus no tiene otro medio de defensa que el proporcionado por el interferón.

Una primera hipótesis de trabajo sugería la conveniencia de aprovechar ese paréntesis de 48 horas, en el que debe estar ausente la respuesta específica de rechazo inmunológico, para practicar en el huésped que estuviera en estas condiciones, un implante o trasplante, puesto que los anticuerpos *ex novo* no se producirían. Al propio tiempo las moléculas potencialmente antigénicas portadas por el tejido implantado entrarían en contacto con los macrófagos y linfocitos, que en esa fase son insensibles a ellos, ya que en esa etapa de su respuesta tienen a su cargo la elaboración del interferón, por lo que no tienen la capacidad de reconocer a la molécula antigénica como extraña. El resultado lógico sería una tolerancia inmunológica.

La investigación aplicada nos condujo a la obtención de un polinucleótido que mimetizara un tipo de virus, que indujera la producción de interferón en el organismo huésped al cual se fuera a aplicar el ribonucleato estimulador de la respuesta supresora y favorecer así la aceptación del implante.

El implante de hipófisis heterólogo y heterotópico en seres humanos se ha estado practicando de una a tres horas después de la administración parenteral del ARNt H.A.M. para dar tiempo a que se produzca el mecanismo de tolerancia inmunológica. Como la duración de esta condición es de 48 horas, se consideró pertinente repetir tal aplicación cada tercer día hasta los seis días, que se supone es el término máximo en que se presenta ostensiblemente el rechazo de un implante de hipófisis en un huésped no tratado con nuestro sistema.¹

Sin embargo, la corroboración plena de la hipótesis de trabajo se tuvo en dos casos de pacientes hipofisectomizados que evidenciaron la veracidad de aquella, que bien podría ostentarse ya, como un hecho.^{3,10}

A pesar de todo, quedan varias incógnitas por despejar porque partimos de un hecho incontrovertible: la hipótesis implantada funciona como tal en el huésped, pero ahora la

cuestión es saber cómo lo hace.

La hipótesis puede apoyarse en una ley biológica que establece la capacidad que tienen las células de un determinado tejido de reconocer a otras células provenientes de un tejido similar; éstas no sólo se reconocen sino que tienden a reunirse y llevar a cabo la función para la que están programadas genéticamente. En el mismo sentido, se podría conjeturar que: las células implantadas repoblarán la hipófisis del huésped, aun considerando que nuestra metodología implica que se trata de un trasplante heterotópico. Se ha demostrado en trabajos previos en que se ha aplicado un segundo implante como medida profiláctica, en donde se ha observado con técnicas de termografía, una reactivación en células implantadas uno o dos años antes;¹¹ lo que permite sugerir un efecto dirigido sobre células similares.

La otra hipótesis podría apoyarse en la posibilidad bioquímica de que células extrañas y fragmentadas en el tejido huésped pudieran inducir la expresión de la información contenida en los ácidos desoxirribonucleicos de manera similar a como podría hacerlo un virus ADN dependiente al ingresar en un determinado tejido receptor.

Cuando hayan despejado estas incógnitas se plantearán otras interrogantes en proporción directa a la fecundidad de la teoría expuesta.

Conclusiones

En base a los resultados obtenidos con pacientes hipofisectomizados,^{10,12} así como la evolución del implante analizado por técnicas radiográficas, termográficas y de ultrasonido,^{1,11} se puede proponer que las células de un determinado tejido pueden reconocer a otras células provenientes de otro tejido similar tendiendo a agruparse. Por ello las células hipofisiarias implantadas pueden sustituir la función que llevan a cabo las células de la hipófisis ausente o deficiente.

Muy probablemente la hipófisis implantada induzca a que se exprese la información contenida en los ácidos ribonucleicos en las células del tejido receptor, y que por alguna causa se mantenían reprimidos impidiendo la expresión de ciertas funciones.

Finalmente se propone que el polinucleótido ARNt H.A.M., por ser inductor de la

producción de interferón, provoca tolerancia inmunológica en el huésped.

REFERENCIAS

1. Alcázar-Leyva S, Loewe P, Lechuga C, Ortiz E: Evolución de un trasplante hipofisiario heterotópico: Resultado imagenológico. *Bioquímica* 7, 40:145-147, 1985.
2. Alcázar-Montenegro H: Maximización de la productividad. *Criador* 3,VI:36-41, 1986.
3. Alcázar-Leyva S: Heterotransplante heterotópico de hipófisis de cerdo lactante en paciente hipofisectomizado por craneofaringeoma. *Semana Médica de México* 102,4:118-122, 1985.
4. Alcázar-Montenegro H, Alcázar-Leyva S: Necrosis isquémica de cabezas femorales tratada con implantes heterólogo y heterotópico de hipófisis y médula ósea de porcino lactante. *Compendium Inv Lat Am Mex* 2,8:39-42, 1988.
5. Marchalonis J J: "The lymphocyte. Structure and function". Vol. 5. Immunology series. M. Dekker, Ed. Inc. New York. 1:369, 1977.
6. Novogrodsky A, Rubin A L y Stenzel K H: Triggering signals for T-cell activation. En: "Cell Biology and Immunology of leukocyte function". M. R. Quastel Ed. Acad. Press New York, 11-25, 1979.
7. Loya J G: "Prueba de los ácidos ribonucleicos como inhibidores del mensaje en el mecanismo de la reacción de cuerpo extraño en injertos de hipófisis". Tesis Profesional. Universidad de Coahuila. México, 1971.
8. Alcázar-Montenegro H: "Historia de una investigación biológica". Ed. Elarteh. México, 1988.
9. Baron S: The interferon system. *Am Soc. Microbiol News* 45:358, 1979.
10. Alcázar-Montenegro H, Alcázar-Leyva S: Implante de hipófisis en pacientes hipofisectomizados. *Inv Med Int* 3,15:135-139, 1988.
11. Alcázar-Leyva S, Alcázar-Montenegro H y Loewe P: Evolución de un trasplante hipofisiario heterotópico, resultados termográficos (II). *Bioquímica* 48,IX:26-27, 1987.
12. Jadresic A, Jimenez L E y Joplin G F: Long-term effect of 90Y pituitary implantation in acromegaly. *Acta Endocrinológica (Copenh)* 115:301-306, 1987.

SUMMARY

For several years, physicians at the Hans Selye Institute in Mexico have corroborated, in clinical experiences, the technique of implanting suckling pig hypophysis on human subjects suffering from different ailments or with diminished energetic reserves within normal physiology, with favorable results both at clinical and laboratory levels, as based on positive results obtained in experiments performed on other biological systems.¹⁻⁴ This allows the authors to propose said implantation as a therapy, both at preventive and curative levels. Acceptance of pituitary implantation is further favored by the use of a form of modified RNA transference (RNA_t H.A.M.).