

## Regeneración (reconstitución) animal

Empecemos con los términos y límites de esta nota: “[...] ‘*regeneración*’ como el término aplicado al reemplazo de un *único* tipo de células parenquimatosas por la multiplicación de las sobrevivientes de la misma clase, y ‘*reconstitución*’ que denota el más complicado y altamente coordinado reemplazo de un tejido, órgano o parte, en los cuales el reemplazo concierne a más de un tipo de célula”<sup>1</sup>. No trataremos del eterno hígado devorado y *regenerado* de Prometeo, ni de las *reconstituidas* cabezas de la Hidra de Lerna que Heracles tuvo que cortar. Tampoco del reemplazo de células envejecidas, dañadas o desprendidas, ni de la renovación celular fisiológica. Trataremos de la *reconstitución*, de cómo una réplica suplanta una estructura perdida. Hecha esta aclaración, y como el término reconstitución no se impuso, seguimos usando regeneración en su lugar.

La capacidad de regenerar órganos y tejidos complejos de los mamíferos es casi nula comparada con la que tienen las hidras, pólipos de agua dulce, que miden 5-20 mm de largo, las planarias, gusanos planos de vida libre, de 3.2 a 25.4 mm de largo, caracoles, crustáceos, salamandras y lagartos. Los mamíferos, si pierden un dedo, parte de una oreja, o células miocárdicas deben conformarse con una cicatriz fibrosa.

Aristóteles dice, en el 350 a.C.: “Algunos afirman que el mismo fenómeno se observa en las serpientes y en los pichones de golondrina, en otras palabras, dicen que si usted le saca los ojos a una serpiente estos crecen de nuevo. Más aún, que las colas de saurios y serpientes, si se cortan, crecerán de nuevo”<sup>2</sup>. Plinio el Viejo dice, en el 77 o 79 d.C.: “La cola de un lagarto o una serpiente, si se corta, crecerá de nuevo”<sup>3</sup>. Aristóteles y Plinio, haciéndose eco de una creencia popular, no hicieron ningún experimento.

En 1680, 1600 años después de Plinio, vuelven sobre el tema Melchisedech Thevenot (¿1620, 1621?-1692) y Claude Perrault (1613-1688) quienes, auspiciados por la *Académie des sciences* de París, realizaron una serie de observaciones sobre la regeneración de las colas de lagartijas, pero poco escribieron sobre ellas<sup>4</sup>. En 1712, René Antoine Ferchault de Réaumur (1683-1757), conocedor de las creencias populares, observó y publicó con ilustraciones sus metódicos experimentos sobre la regeneración de patas, antenas y pinzas de cangrejos de río y de mar, y de bogavantes (langostas con pinzas grandes)<sup>5</sup>.

Abraham Trembley (1710-1784), ginebrino, tutor de los hijos de Lord Bentinck, noble inglés y holandés, en La Haya, despierta una furia regeneradora cuando en 1740, en un pólipo de agua dulce (*Hydra*), que cree descubrir, encuentra que si lo divide longitudinal o transversalmente, en dos o más partes, cada una de ellas origina otras tantas réplicas perfectas.

Trembley, entusiasmado con sus experimentos, comunica los resultados a su sobrino, Charles Bonnet (1720-1793), otro entusiasta naturalista, quien le aconseja comunicarse con Réaumur. Bonnet, a los 17 años, se había animado a escribir al renombrado Réaumur, y tuvo éxito. Trembley sigue el consejo. Réaumur le contesta y le pide algunos pólipos, Trembley se los manda por correo; la primera vez los pólipos llegan muertos, selló los tubos con lacre, luego tapa los tubos con corcho, llegan vivos. A los pocos días, en abril de 1741, Réaumur repite los experimentos de Trembley en la *Académie des sciences*<sup>6</sup>. Los experimentos fueron pronto el comentario de todo París, y luego de Europa (Fig 1). Trembley repartía pólipos a quien se los pidiera, naturalistas y aficionados, para que repitieran y confirmaran sus observaciones. La *Royal Society* de Londres en 1742 conoció de sus experimentos por una carta

que Gronovius, un médico de Leiden, envió a un miembro de la sociedad, por un resumen en francés presentado por Lord Bentinck, que P.H.Z tradujo al inglés, y porque Réaumur los divulgó en el prefacio del sexto volumen de su *Mémoires pour servir à l'histoire des insectes*<sup>7-8</sup>. Trembley recibió la *Copley Medal* de la *Royal Society* en 1743; recién en 1744 publica su libro *Mémoires, pour servir à l'histoire d'un genre de polypes d'eau douce, à bras en forme de cornes*, en Leiden. El lector curioso puede consultarlo en: <http://books.google.com/>.

En 1766 se observa que las planarias son también capaces de reproducir réplicas cuando se cortan en cualquier sentido y en varias partes. Pronto se convierten en preciados objetos de interés para Darwin, Faraday y Thomas Hunt Morgan<sup>10</sup>. También en buenos ejemplos para simples docentes que deben dar clases sobre regeneración.

Spallanzani es el gran investigador de la regeneración animal; en 1768 publica su obra sobre la regeneración animal titulada *Prodomo di un opera da imprimersi sopra le riproduzioni animali*. Los estudiosos que llegaron a la obra

sostienen que Spallanzani en 1766, en una carta a Bonnet, el sobrino de Trembley, se extiende mucho más que en el libro en los detalles de sus experimentos de amputación de partes de lombrices, de antenas y cabezas de caracoles, de colas de renacuajos y miembros de salamandras. La carta es accesible<sup>11</sup>.

Todas estas asombrosas observaciones están teñidas por la pretérita y agria oposición entre preformistas y epigenetistas: “[...] donde preformación implicaba el despliegue de una estructura ya presente y epigénesis la de adquirir estructura y diferenciación en un sistema ostensiblemente sin estructura, como se pensaba en el huevo: Ahora que se conoce que el huevo está altamente estructurado a nivel molecular, la antítesis carece de sentido”<sup>12</sup>. En el huevo, y en las células, no hay organismos en miniatura sino información codificada en el ADN (preformada), pero la expresión de los genes está regulada e interpretada (epigénesis).

A estas noticias del pasado agregamos algunas novedades. Dos mamíferos tienen la capacidad de regenerar tejidos complejos, son dos ratones. El ratón **Murphy Roths Large** (MRL) una cepa encontrada en 1999, es capaz de “regenerar cartílago, piel, folículos pilosos y miocardio con casi perfecta fidelidad y sin cicatrices”, se lo llama también ratón de Spallanzani<sup>13</sup>. Al ratón espinoso africano *Acomys* si lo agarran de la cola escapa desprendiéndose de la piel que la cubre, luego la regenera por completo, y como el MRL, regenera agujeros en las orejas sin cicatriz, con piel con folículos pilosos glándulas sebáceas, dermis, y cartílago<sup>14</sup>. La biología celular de la regeneración ha sido objeto de una revisión reciente<sup>15</sup>

Como los naturalistas de antaño, los biólogos actuales no dejan de añadir tintes filosóficos a sus observaciones y laboriosos experimentos. A *Hydra* se le atribuye inmortalidad. En 1998, Daniel E. Martínez comunica que para determinar el envejecimiento en la *Hydra vulgaris* estudió los índices de mortalidad y

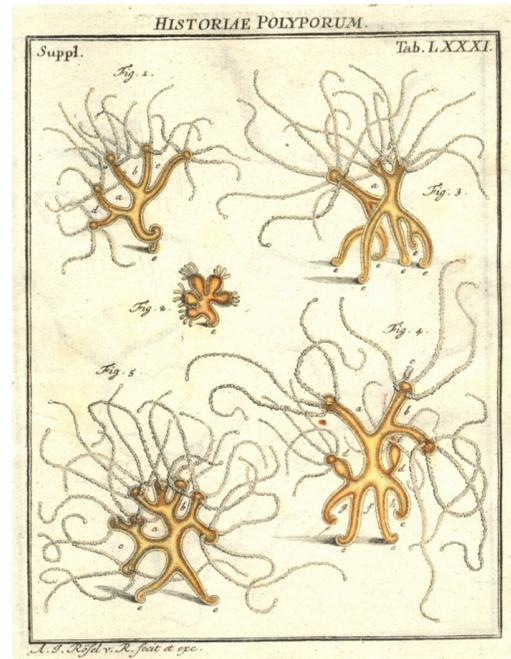


Fig. 1.— August Johann Rösel von Rosenhof. Lámina Nº 81 de *Historie der Polypen und anderer Wasserinsecten* (1755).

Rösel von Rosenhof (1705-1759) naturalista, miniaturista y grabador alemán, con la Hidra mítica en mente quiso saber cuántas cabezas podía regenerar el pólipo (*Hydra*) y produjo pólipos con numerosas cabezas y pies. En: [www.bewie.de](http://www.bewie.de/); 4/3/2013.

el reproductivo durante 4 años, tiempo suficiente para que esta *Hydra* muestre signos de envejecimiento (*Drosophila melanogaster* vive 30 días). Los índices de mortalidad fueron muy bajos y no declinaron los reproductivos. Por lo tanto, concluye: “*Hydra* pudo escapar al envejecimiento y podría ser inmortal”<sup>16</sup>. Pero ¿Cuál es la razón de este fenómeno? La razón parece ser la indefinida capacidad de renovación de las células madres, y uno de los impulsores de esa continua renovación es el factor de transcripción FoxO, relacionado con el aumento del promedio de vida y resistencia al estrés de moscas y gusanos, y asociado a una firma genética (mutación individual, pasajera, arrastrada por la deriva genética) en humanos de longevidad excepcional<sup>17</sup>. Martínez, además del factor FoxO, incluye como de particular interés en el fenómeno la familia de proteínas Hsp70, proteínas del *shock* térmico<sup>18</sup>. Los genes codificadores de FoxO como de Hsp70 son comunes a los seres vivos, se conservaron a lo largo de millones de años de evolución, y los comparten la *Hydra vulgaris* y el *Homo sapiens sapiens*.

Las esperanzas despertadas por la medicina regenerativa renovaron el interés en la reconstitución o regeneración de órganos: instituciones e investigadores disponen de cuantiosos recursos. Los investigadores fortifican cada artículo que publican, y cada pedido de subsidio, con una frase que insiste en el deseo esperanzado que sus hallazgos se apliquen al hombre. Esperamos que entre esos deseos no se encuentren ni la juventud eterna ni la inmortalidad. La literatura nos ha dado suficientes ejemplos de inmortales desdichados.

Juan Antonio Barcat  
e-mail: jabarcat@yahoo.com.ar

**Agradecimientos:** A B. B. por la ayuda con el alemán y la figura.

1. Payling Wright G. An Introduction to Pathology, 2nd. Edition. London: Longmans Green and Co, 1954. Chapter XV, Regeneration of parenchymal cells. p 254-76.
2. Aristotle. The History of Animals (350 a.C.), Book II, Part 17. Traducción inglesa de D'Arcy Wentworth Thompson. Oxford: Clarendon Press, 1910. En: [http://classics.mit.edu/Aristotle/history\\_anim.2.ii.html](http://classics.mit.edu/Aristotle/history_anim.2.ii.html); consultado 24/12/2012.
3. Pliny the Elder. The Natural History (c. 77-79 d.C). Book 11 (The various kinds of insects), Chapter 111 (50). The tails of animals. Traducción inglesa de John Bostock y H.T. Riley. London: Taylor and Francis, 1855. En: <http://www.perseus.tufts.edu/hopper/text?doc=Perseus%3Atext%3A1999.02.0137%3Abook%3D11%3Achapter%3D111>; consultado el 23/3/2013.
4. Benson KR. Observation versus philosophical commitment in eighteen-century ideas of regeneration. En: Dinsmore CE. A history of regeneration research. Milestones in the evolution of a science. Cambridge: Cambridge UP, 2007. Chapter 6, p 91-100. En: <http://books.google.com/>; consultado el 20/2/2013.
5. Reaumur M. de. Sur les diverses reproductions. Qui le se font dans les E'crevisses, les Omards, les Crabes, et entre autres sur celles de leurs jambes et de leurs écailles. Histoire de l'Académie royale des sciences ... avec les mémoires de mathématique & de physique... tirés des registres de cette Académie. Paris: J. Boudot 1712; 135: 223-246. En: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/cb32786820s/date>; consultado el 20/2/2013.
6. Ratcliff MJ. The Trembley effect or the birth of marine zoology. *Int J Dev Bio* 2012; 56: 425-36.
7. Gronovius JF. Extract of a Letter from J. F. Gronovius M.D. at Leyden, November 1742 to Peter Collinson, F.R.S. concerning a water insect, which, being cut into several pieces, becomes so many perfect animals. *Phil Trans* 1742-1743; 42: 218-20; doi: 10.1098/rstl.1742.0046; consultado el 20/2/2013.
8. Trembley M, PHZ. Observations and Experiments upon the Freshwater Polypus by Monsieur Trembley, at the Hague. Translated from French by PHZ, FRS. *Phil Trans* 1742-1743; 42: iii-xi; doi: 10.1098/rstl.1742.0005; consultado el 20/2/2013.
9. Anon. An abstract of what is contained in the preface to the sixth volume of Mons. Reaumur's History of Insects, relating to the above mentioned observations, and delivered in to the Royal Society, immediately after the foregoing paper. *Phil. Trans.* 1742-1743; 42: XII-XVII; doi: 10.1098/rstl.1742.0007; consultado el 20/2/2013.
10. Newmark PA, Sánchez Alvarado A. Regeneration in Planaria. Encyclopedia of life sciences. London: Nature Publishing Group, 2001. En: [www.els.net](http://www.els.net); consultado el 20/2/2013.
11. Panagiotis AT, Fox T. Regeneration According to Spallanzani. *Dev Dyn* 238: 2357-63.
12. Medawar PB, Medawar JS. Aristotle to Zoos. A philosophical dictionary of biology. Cambridge (MA); Harvard UP, 1983. Epigenesis, p13-4.
13. Heber-Katz E, Leferovich J, Bedelbaeva K, Gourevitch D, Clark L. The scarless heart and the MRL mouse. *Phil Trans R Soc Lond B* 2004; 359: 785-93.
14. Seifert AW, Kiama SG, Megan G, Goheen JR, Palmer TM, Maden M. Skin shedding and tissue regeneration in African spiny mice (*Acomys*). *Nature* 2012; 489: 561-66.
15. King RS, Newmark PA. The cell biology of regeneration. *JCB* 2012; 196: 553-62.
16. Martínez DE. Mortality patterns suggest lack of senescence in Hydra. *Exp Gerontol* 1998; 33: 217-25.
17. Boehma A-M, Khalturina K, Antón-Erlebena F, et al. FoxO is a critical regulator of stem cell maintenance in immortal Hydra. *PNAS* 2012; 109: 19697-702.
18. Martínez DE, Bridge D. Hydra, the everlasting embryo, confronts aging. *Int J Dev Biol* 2012; 56: 479-87.