Objetivos conceptuales y metodológicos de la investigación histológica

Conceptual and methodological objectives in histological research

Antonio Campos Muñoz

Departamento de Histología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada. Instituto de Salud Carlos III

El artículo define los objetivos de la histología humana necesarios para describir, con instrumentos y técnicas amplificantes, el cuerpo humano en los distintos estados de salud y la nueva orientación de la histología vinculada a la ingeniería tisular. Dichos objetivos, conceptuales y metodológicos, deben estar presentes en los profesionales sanitarios que quieran abordar cualquier protocolo de investigación médica en el que este presente la investigación histológica.

Palabras clave: *Histología, Ingeniería tisular, Metodología, Docencia, Investigación*

This article defines human histology objectives in order to describe, through instruments and amplification techniques, the human body in state of health and the new histology orientation linked to tissue engineering. These conceptual and methodological objectives should be known by health professionals who want to deal any biomedical research protocol in the histology research area.

Key words: *Histology, Tissue Engineering, Methodology, Teaching, Research*

INTRODUCCIÓN

Las distintas profesiones relacionadas con las ciencias de la salud están sometidas en nuestros días a unos profundos cambios como consecuencia del avance científico, de las importantes transformaciones sociales que han tenido lugar en los últimos años y de las sucesivas y crecientes demandas ciudadanas (Campos, 2001). Dichos cambios exigen en relación con la formación pregraduada y posgraduada de los futuros profesionales una profunda revisión de los objetivos utilizados hasta el presente en las distintas disciplinas y una definición mas clara y pertinente de los mismos en relación con las nuevas orientaciones curriculares por un lado y con las demandas profesionales y sociales por otro. La histología, que constituye uno de los ejes cognitivos del periodo preclini-

co -al ocuparse del estudio de los niveles de organización que se intercalan entre el nivel atómico-molecular (bioquímica) y el nivel morfológico-macroscópico (Anatomía) que configura nuestro organismo, debe también incorporar a sus objetivos docentes y de investigación las orientaciones antes señaladas. Por otra parte la investigación histológica, presente a distintos niveles, en numerosos protocolos de investigación clínica y terapéutica, exige que los profesionales sanitarios conozcan, cada vez mejor, las bases conceptuales y metodológicas en las que dicha investigación se asienta. El presente artículo tiene por objeto establecer, desde las bases conceptuales de la histología, los nuevos objetivos que esta debe tener al servicio de las ciencias de la salud así como las perspectivas docentes y de investigación a las que conducen dichos objetivos.

DELIMITACIÓN CONCEPTUAL Y OBJETIVOS

El concepto de histología ha sido objeto en los últimos años de una controvertida polémica. Sin embar-

Correspondencia:
Antonio Campos Muñoz
Instituto de Salud Carlos III
e-mail: acampos@isciii.es

go, parece que fruto de ella la histología, considerada básicamente una ciencia descriptiva, emerge como una disciplina científica bien delimitada (De Juan Herrero, 1999) a cuyo conocimiento se accede a través de los distintos métodos amplificantes.

En este contexto el conocimiento de los tejidos es posible gracias a la existencia por una parte de instrumentos amplificantes -los microscopios- y , por otra al desarrollo de las técnicas histológicas, histoquímicas o de cultivos celulares y tisulares que hacen posible la observación a través de ellos (Figura 1).

Es imprescindible y de capital importancia distinguir y diferenciar la histopatología, actividad esencial de la anatomía patológica, de la histología médica, aunque ambas compartan como objetivo básico

Figura 1.

común la investigación microscópica humana.

La histopatología tiene por objeto específico la investigación del estado lesional o, lo que es lo mismo, de las alteraciones morfoestructurales que se imprimen en los distintos niveles de organización del organismo humano. La histología médica, por el contrario, define sus objetivos en torno a la investigación de los estados euplásmicos, proplásmicos y retroplásmicos (Campos, 1985). Dichos estados no lesionales exis-

Figura 2.

tentes a nivel molecular, de orgánulos, células, tejidos y órganos, permiten comprender el sustrato morfoestructural en el que asientan las lesiones, los mecanismos microscópicos que conducen tanto a la formación como a la defensa y reparación de las mismas y las posibilidades terapéuticas y efectos microscópicos de determinadas técnicas farmacológicas, físicas y quirúrgicas (Figura 2).

El estado euplásmico es el estado ortotípico o estado de salud. La histología médica tendrá, por tanto, como primer objetivo específico la sistematización microscópica, en dicho estado, del organismo humano. Deberá hacerlo en todos y cada uno de los niveles de organización del mismo atendiendo, además, a cuantas variaciones temporales y homeostásicas puedan englobarse en dicho estado de salud. En este sentido, no es infrecuente encontrar publicaciones que describen modificaciones mitocondriales, lisosómicas, celulares o hícticas que pudiendo catalogarse como variaciones euplásmicas se tipifican, sin embargo, como lesiones pertenecientes a un determinado proceso patológico.

El estado proplásmico es un estado de actividad general incrementada. Lo constituyen los fenómenos de renovación, regeneración y reparación tendentes a la recuperación del estado de salud. Por último, el estado retroplásmico es un estado de actividad general disminuida. Lo constituyen los fenómenos de degeneración y envejecimiento tendentes a la pérdida del estado de salud. La histología médica tendrá asimismo como objetivo específico la sistematización microscópica del organismo humano en los estados proplásmicos y retroplásmicos. Contribuirá con ello a esclarecer los mecanismos que explican ciertas modificaciones microscópicas existentes en las células y en los tejidos humanos y que indebida-

mente son catalogadas como lesiones en el curso de la práctica diaria o en la interpretación que de dichas modificaciones microscópicas hacen algunos pseudoinvestigadores en histopatología ¿Cómo se proyectan estos objetivos de la histología médica en la enseñanza y la investigación de la medicina? ¿Son estos los únicos objetivos posibles de la histología médica en los albores del siglo XXI?

DOCENCIA

La histología que, de solito, se ha enseñado en las facultades de medicina, odontología o de ciencias de la salud ha adolecido, en general, de contenido médico y sanitario. La mayoría de los textos utilizados como base de la formación de los distintos profesionales sanitarios son textos, en general, comunes con estudios de ciencias biológicas en las que los objetivos indicados previamente apenas son esbozados.

Es por esto por lo que, desde hace algunos años se observa una progresiva demanda de histología médica en los programas de formación de los nuevos profesionales sanitarios. La obra *Medical Histology* de Bacon y Niles (1983) está escrita, como se afirma en la introducción de la misma desde una idea básica y fundamental: "el conocimiento de la estructura microscópica humana es vital para el éxito como profesional de salud". En dicho texto se afirma además, que la histología médica debe facilitar el paso entre las ciencias básicas y las ciencias clínicas. La utilización por otra parte de material patológico de la enseñanza de la histología no solo no interfiere los propósitos fundamentales de la enseñanza pregraduada, sino que, por el contrario, en opinión de los autores de dicha obra la refuerza e intensifica. En el texto se insertan, en efecto, junto a microfotografías histológicas y extensiones de citología exfoliativa imágenes histopatológicas relacionadas con las primeras. Snell (1984) autor asimismo de otro texto de histología médica –*Clinical and Functional histology*– insiste en la aplicación práctica de la misma y ofrece al final de cada capítulo una serie de problemas clínicos cuya solución requiere un exacto conocimiento histológico. A partir de estos textos iniciales esta orientación pedagógica está ya presente en la mayoría de los libros destinados a la formación específica de los profesionales sanitarios; algunos de los ejemplos más recientes son: *Histología Humana* de Stevens y Lowe (1998), la *Integrate Clinical Histology* de Cormack (1998) o la *Histología y Embriología Bucodental* de Ferraris y Campos (1999).

En relación con la enseñanza postgraduada de la

histología médica solo indicaremos aquí que dicha enseñanza parece exigitiva en la formación de los anatomopatólogos. Reconocer y describir la estructura histológica de los órganos humanos normales constituye por ello uno de los objetivos del programa de formación de los residentes en Anatomía Patológica. La enseñanza de la histología médica debería no obstante incorporarse a los programas de formación de otras especialidades médicas. En cualquier caso la participación del histólogo en la sesión anatomoclínica podría asegurar el intercambio informativo necesario que hiciese posible, por una parte, la incorporación de conceptos y métodos histológicos en el quehacer clínico y anatomopatológico y, por otra, la valoración por parte del histólogo tanto de la enfermedad como de la terapéutica y los efectos que esta última genera en células y tejidos. La formación específica de histólogos médicos rebasa el cometido de este artículo.

INVESTIGACIÓN

La investigación en histología se ha desarrollado extraordinariamente en los últimos cincuenta años. Charles Leblond (1981), el ilustre histólogo de la universidad de McGill, lo relató muy gráficamente al cumplir sus cincuenta años con la histología. "A la edad de veinte años, escribí, decidí hacerme histólogo; mis amigos intentaron disuadirme: la histología es un caballo muerto. El futuro es la bioquímica. Elegí la histología y nunca me arrepentí. Durante los últimos cincuenta años de mi vida dedicados a la histología muchas cosas excitantes tuvieron lugar en este campo: el desarrollo de la histoquímica, el nacimiento de la microscopía electrónica y el florecimiento de la autoradiografía. Todas, poderosas coces de un caballo muerto". La histología, en efecto, fruto de las innovaciones técnicas arriba expuestas y de la acertada combinación de las mismas, ha generado en las últimas décadas no solo un extraordinario caudal de información microscópica sino, lo que es sin duda más importante, una renovación de conceptos estructurales y funcionales que en algunos campos ha posibilitado avances considerables en el logro de los objetivos antes propuestos. De esta manera y a modo de ejemplo podemos señalar como las columnas celulares, unidades epiteliales proliferativas, están sustituyendo en algunos epitelios de revestimiento al clásico concepto estratificado de los mismos o como el concepto de paraneurona, al establecer un puente estructural y funcional entre los sistemas nerviosos y endocrino, está posibilitando una compresión más exacta del sistema endocrino difuso y del sistema nervioso autóno-

mo. La hematopoyésis, la organización de la barrera glomerular, los modelos de diferenciación citológica de las espermatogonias, la sistematización estructural de la plasticidad neuronal, la naturaleza de las distintas células madres, etc... constituyen otros tantos capítulos profundamente renovados conceptualmente con la información histológica. Resaltar la significación médica de estos conceptos parece completamente innecesarios. El futuro de la investigación en histología resulta, sin embargo, aun más atractivo. La renovación tecnológica y biotecnológica al completar la instrumentación y los medios hasta ahora utilizados facilitará el logro de los objetivos médicos de la misma. En primer lugar la denominada microscopía analítica aplicada al microscopio electrónico de transmisión y de barrido constituye una de las áreas de investigación más importantes en el futuro de la histología. Se trata de obtener junto a la imagen microscópica información cualitativa y cuantitativa de la composición y de la distribución topográfica de los elementos químicos que conforman la estructura (Campos et al. 2000; Fernández-Segura et al. 1995, 1999). En segundo lugar el desarrollo de los anticuerpos monoclonales y su aplicación a las técnicas inmunohistoquímicas está permitiendo tipificar subpoblaciones celulares y estudiar su distribución topográfica. Sin el uso de los mismos la diferenciación microscópica de dichos subtipos no sería, en absoluto, posible. Resulta, por tanto, imprescindible que la histología médica se ocupe de mapear los tejidos embrionarios, adultos y reactivos. Los anticuerpos monoclonales constituyen por otra parte, por su selectividad, un mecanismo idóneo para identificar los receptores antigénicos de la superficie celular. Con ello y en la medida en la que dichos anticuerpos se copulen con marcadores microscópicos como el latex, el bacteriófago T-4 o las partículas de oro será posible con la microscopía electrónica de barrido, que permite observar amplias superficies, localizar o cuantificar dichos receptores superficiales. Es sabido, a este respecto, que la significación médica lesional o no de las células y tejidos está frecuentemente relacionada con la diferenciación celular expresada a través de receptores antigénicos de membrana (Fernández-Segura et al. 1994, 1996).

INGENIERÍA TISULAR

La histología médica, aunque tal y como acabamos de ver tiene, en el momento presente, un amplio reto por delante ha recibido, sin embargo, en los últimos años un nuevo y revolucionario impulso, tanto conceptual como metodológico que va a condicionar, sin

duda alguna, durante las próximas décadas, la docencia, la investigación y la aplicación sanitaria de la misma. Se trata de lo que ha venido denominándose en los últimos tiempos como Ingeniería Tisular, un área en expansión que asentada en los conocimientos básicos de la histología tiene por objetivo construir tejidos nuevos, funcionalmente activos, a partir de células procedentes de cultivos desarrollados previamente y de biomateriales de distinta naturaleza que sirven como soporte o andamiaje (Langer y Vacanti, 1993, 1995; Nerem y Sambanis, 1995). El histólogo del futuro tendrá que conocer la estructura de los tejidos corporales no solo para alcanzar los objetivos que hemos enumerados a lo largo de este capítulo sino también porque dicho conocimiento será necesario para la construcción de los tejidos nuevos que habrán de sustituir terapéuticamente a los primeros, alterados por algún tipo de patología. Los nuevos tejidos fabricados resultaran de la asociación de células vivas y de una matriz o andamiaje natural artificial o mixto (Lanza et al. 1997). La ingeniería tisular se nutre y se asienta en los conocimientos histológicos y recibe asimismo aportaciones de otras disciplinas fundamentales que ayudan al logro final del objetivo propuesto: la construcción de un nuevo tejido vivo y funcional capaz de sustituir con eficacia terapéutica al tejido original dañado (Figura 3).

En el momento presente se han desarrollado tres mecanismos fundamentales para la creación de un nuevo tejido: En primer lugar el diseño y el posterior crecimiento de los tejidos fuera del cuerpo para una posterior implantación que repare o sustituya a los tejidos dañados. Un ejemplo de ello es la creación de piel artificial para su utilización en las quemaduras. En segundo lugar se ha inducido la creación de un nuevo tejido utilizando la implantación de dispositivos con determinados tipos de células o libres de células y el uso de los adecuados factores de crecimiento y estímulo del sustrato biológico en el que asienta el biomaterial que generalmente configura el

Figura 2.

dispositivo. La regeneración tisular guiada para estimular la regeneración ósea en periodoncia es un buen ejemplo de esta modalidad (Campos et al. 1993). Un tercer mecanismo para desarrollar nuevos tejidos por ingeniería tisular consiste en desarrollar dispositivos internos o externos conteniendo tejidos humanos especialmente diseñados para sustituir funcionalmente a los tejidos dañados. Este proceso implica aislar las células del organismo y situarlas sobre o dentro de matrices estructurales y ubicar el sistema de nuevo en el organismo o hacerlo funcionar desde fuera. Los injertos vasculares con revestimientos celulares y matrices constituyen un buen ejemplo de este mecanismo de ingeniería tisular (Campos 2004).

CONCLUSIÓN

Tras las consideraciones expuestas en este artículo es fácil comprobar que la ciencia histológica, que debe enseñarse e investigarse en las facultades de ciencias de la salud –medicina, odontología, etc.- y, asimismo, practicarse en el medio hospitalario es, en este momento, una ciencia básica que a sus tradicionales objetivos, meramente descriptivos, útiles para el conocimiento de la estructura corporal humana, añade ahora como objetivos fundamentales la enseñanza y la investigación de los distintos mecanismos microscópicos de renovación, regeneración, reparación, degeneración y envejecimiento existentes en los tejidos y poblaciones celulares de nuestro organismo. La docencia y la investigación en estos objetivos facilitará un mejor diagnóstico de las lesiones y una mejor interpretación biológica de los distintos tipos de procedimientos terapéuticos. La histología médica tiene por último, en nuestros días, un nuevo e importante reto: el de participar en la recientemente denominada Ingeniería tisular, esto es en el diseño y construcción de los nuevos tejidos que demanda, a su vez, la nueva terapéutica. A ello aportará el conocimiento sobre el origen, el desarrollo y la estructura de los tejidos así como las bases biológicas de la configuración arquitectural de los mismos. Los profesionales sanitarios que se impliquen en protocolos de investigación en los que la investigación microscópica este presente deberán incardinar dicha investigación en el contexto conceptual y metodológico que sintéticamente se ha expuesto previamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bacon RL, Niles NR. 1983. Medical histology. Nueva York: Springer-Verlag.
2. Campos A. 1985. Histología Médica. Medicina Clínica 85:63-65.
3. Campos A, Gonzalez-Jaranay M, Moreu G, Sanchez-Quevedo MC. 1993 Electron microprobe analysis in periodontal guided tissue regeneration. Cell Biol. Internat. 17: 695-696
4. Campos A, Rodríguez IA, Sánchez-Quevedo MC, García JM, Nieto-Albano OH, Gómez de Ferraris ME. 2000. Mineralization of human premolar occlusal fissures. A quantitative histochemical microanalysis. Histol Histopathol 15:499-502.
5. 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 Aranzábal y García Lorenzana Eds. Sociedad Mexicana de Histología. México
6. Campos, A. 2004. Cuerpo, histología y medicina. De la observación microscópica a la Ingeniería tisular. Discurso de Ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina y Cirugía. Madrid.
7. Cormack D H. 1998. Clinically Integrated Histology. New York: Lippincott-Raven.
8. De Juan Herrero J. 1999. ¿De que estan hechos los organismos? Publicaciones Universidad de Alicante. Alicante.
9. Fernández-Segura E, García JM, López-Escámez JA, Campos A. 1994. Surface expression and distribution of Fc receptor III (CD 16 Molecule) on human natural killer cells and polymorphonuclear neutrophils. Microscopy Research and Technique 28:277-285.
10. Fernández-Segura E, García JM, Campos A. 1995. Dynamic reorganization of the alkaline phosphatase-containing compartment during chemotactic peptide stimulation of human neutrophils images by backscattered electrons. Histochem Cell Biol 104:175-181.
11. 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. Cellular Immunology 171:120-125.
12. Fernández-Segura E, Cañizares FJ, Cubero MA, Warley A, Campos A. 1999. Changes in elemental content during apoptotic cell death studied by electron probe X-ray microanalysis. Experimental Cell Research 253:454-462.
13. Ferraris ME, Campos A. 1999. Histología y Embriología Bucodental. Madrid. Ed. Panamericana.
14. Langer R, Vacanti JP. 1993. Tissue engineering. Science 260:920-926.
15. Langer R, Vacanti JP. 1995. Artificial organs. Scientific American 273(3):130-133.
16. Lanza R, Langer R, Chick W. 1997. Principles of tissue engineering. R.G. Landes Company.
17. Leblond CP. 1981. The life history of cells in renewing systems. Am Anat 160:114-158.
18. López-Escámez JA, Cañizares FJ, Crespo PV, Baeyens JM, Campos A. 1994. Electron probe microanalysis of gentamicin-induced changes on ionic composition of the vestibular gelatinous membrane. Hear Res 76:60-66.
19. Nerem RM, Sambanis A. 1995. Tissue engineering from biology to biological substitutes. Tissue Engineering 1:3-12.
20. Snell RS. 1984. Clinical and functional histology. Boston: Little, Brown & Co.
21. Stevens A Lowe J. 1998. Histología Humana. Madrid. Harcourt Brace.