

## ENFERMEDAD DE PARKINSON Y TRANSPLANTE NEURAL

Aida J. Ortega Cambranis

Centro de Ciencias Fisiológicas

Instituto de Ciencias

Universidad Autónoma de Puebla

Durante los últimos años, la idea de transplantar tejido neural al cerebro del adulto se presentó como una interesante y prometedora posibilidad terapéutica en las enfermedades neurodegenerativas, desórdenes caracterizados por la pérdida de poblaciones discretas de neuronas. El prototipo de estos procesos es la enfermedad de Parkinson (o parálisis agitante), caracterizada originalmente por el médico inglés James Parkinson en 1817. Las principales manifestaciones clínicas del mal son: (1) temblor en reposo, (2) rigidez muscular, (3) dificultad para iniciar los movimientos, y (4) reducción en la amplitud y velocidad de los movimientos voluntarios. El conocimiento del substrato fisiopatológico de tal sintomatología se remonta a finales de la década del 50; para ese entonces, gracias a los estudios de Arvid Carlsson, se sabía que el 80% de la dopamina del cerebro se localiza en los ganglios basales, específicamente en el putamen, el núcleo caudado (llamados, en conjunto, núcleo estriado) y la sustancia nigra, y que su concentración en el cerebro normal es, al menos, tan alta como la de la noradrenalina. Este último hecho sugería que la dopamina no era tan sólo un precursor en la síntesis de la noradrenalina (véase figura 1), sino que podría tener un papel propio de mayor importancia. Poco después, Oleh Hornykiewicz, estudiando cerebros humanos obtenidos postmortem, encontró que, en aquellos que provenían de individuos con enfermedad de Parkinson, los contenidos de dopamina, noradrenali-

na y serotonina se hallaban anormalmente bajos y que, de las tres aminas biogénicas, era la dopamina la más drásticamente afectada. La enfermedad de Parkinson se convertía, así, en el primer padecimiento neurológico asociado con la deficiencia de un neurotransmisor específico.

Las implicaciones terapéuticas de estos hallazgos eran obvias: Walter Birkmayer y el mismo Hornykiewicz pensaron que los pacientes parkinsonianos mejorarían si la cantidad de dopamina en su cerebro era llevada a sus valores normales. Para ello, administraron a sus pacientes L-DOPA por vía intravenosa. Este aminoácido es el precursor inmediato de la dopamina, pero, a diferencia de ella, es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica. Birkmayer y Hornykiewicz lograron una remisión notoria, aunque breve, en la sintomatología de sus pacientes.

Las razones por las cuales la L-DOPA atenuaba las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson nunca fueron claras. La dopamina es sintetizada normalmente en las terminales nerviosas de las neuronas dopaminérgicas (llamadas así precisamente por su capacidad de sintetizar dopamina), cuyos cuerpos celulares se encuentran en la sustancia nigra. Sin embargo, en la enfermedad de Parkinson, un gran porcentaje de estas neuronas degeneran y mueren. Una posible explicación es que la L-DOPA sea capturada por las pocas neuronas dopaminérgicas funcionales que quedan y, en su interior, sea convertida a dopamina.

Aunque la terapia con L-DOPA representó un gran avance en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, las expectativas generadas en torno suyo no han sido suficientemente satisfechas. Se esperaba, por ejemplo, que además de disminuir la sintomatología, la L-DOPA fuese capaz de detener e, incluso, revertir en cierto grado la degeneración neuronal de las células dopamínergicas en la sustancia nigra. Esto no ocurrió. Peor aún: muchos pacientes tratados con el fármaco se hicieron refractarios al tratamiento o padecieron durante años sus efectos colaterales (náuseas, vómitos, arritmias cardiacas, hipotensión, movimientos involuntarios anormales, perturbaciones de la conducta). Se imponía, pues, una nueva aproximación: el reemplazo de las poblaciones neuronales perdidas; esto es, el transplante.

Diversos estudios en modelos animales demostraron que los transplantes de tejido dopamíngico sobreviven y revierten el déficit funcional observado en la enfermedad de Parkinson; sin embargo, los ensayos clínicos posteriores a estos estudios fueron, en gran medida, decepcionantes. Por ejemplo, el injerto de tejido de médula adrenal (que es un importante sitio de síntesis de catecolaminas y, por tanto, de dopamina) en pacientes con enfermedad de Parkinson no logró una mejoría sostenida sobre el curso de la enfermedad; algunos de los factores involucrados en el fracaso de este tejido son su supervivencia limitada y ciertos fenómenos relacionados con la edad del donador. La infusión intraputaminal de factor de crecimiento nervioso en pacientes con transplante autólogo adrenal (en el cual el tejido injertado proviene del cuerpo del paciente) ha dado buenos resultados en, al menos, un paciente y por un periodo de seguimiento de un año.

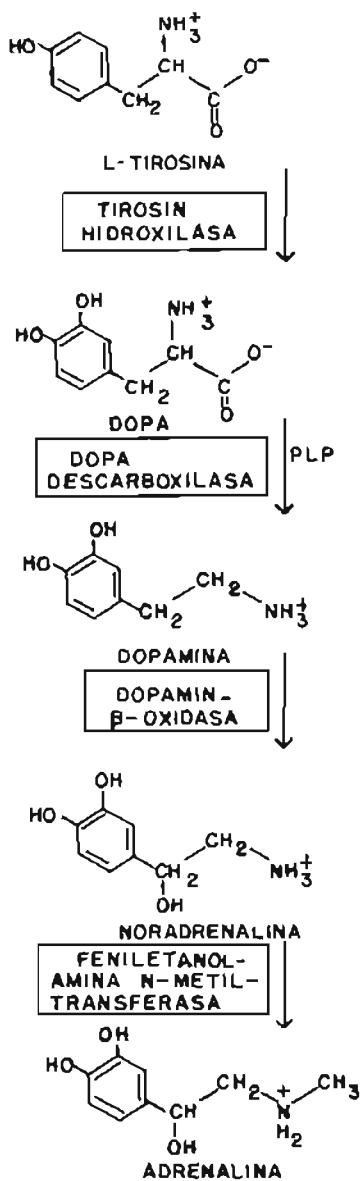
El transplante de células dopamínergicas provenientes de tejido fetal humano es, al parecer, una mejor opción.

Sin embargo, la escasa cantidad de tejido disponible y las consideraciones de índole ético y social imposibilitan, por el momento, su uso.

Una alternativa interesante puede ser el transplante de líneas celulares modificadas genéticamente *in vitro*, con el fin de que produzcan dopamina o tirosina hidroxilasa, la enzima limitante en la síntesis de catecolaminas. Por desgracia, en la actualidad, las neuronas no son susceptibles de modificaciones genéticas ya que es muy difícil mantenerlas en cultivo por lapsos prolongados, independientemente de que las técnicas actuales requieren de división celular y

las neuronas, como es sabido, no se dividen. Para superar este inconveniente, algunos investigadores han cultivado células periféricas -no neuronas- capaces de replicarse, tales como fibroblastos o células endoteliales; sin embargo, no ha sido posible mantener su expresión transgénica por mucho tiempo, además de que varias líneas celulares, al ser replicantes, han resultado tumorigenicas en experimentos con animales. Ambos son obstáculos que ha-

**FIGURA 1**



Conversión de tirosina a dopamina, noradrenalina y adrenalina en las células neuronales y suprarrenales. PLP, fosfato de piridoxal.

brá que salvar antes de pensar en esta técnica como una opción real para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Las experiencias relatadas líneas arriba han mostrado que el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson tiene, cuando menos, dos factores que lo limitan seriamente: por una parte, la administración sistémica de la droga resulta en su distribución hacia receptores dopaminérgicos no relacionados directamente con la fisiopatología de la enfermedad y cuya activación puede producir estados psicóticos y vómito; por la otra, los beneficios de la terapia con L-DOPA son rebasados progresivamente, conforme la enfermedad continúa su curso degenerativo. Por su lado, los transplantes de tejido dopaminérgico ubicados directamente en diversas áreas del cerebro han resultado sólo parcialmente eficaces debido a las dificultades de orden técnico y metodológico mencionadas en párrafos anteriores. Todo ello ha alentado la búsqueda de nuevas soluciones en las que la tecnología moderna juega un papel primordial.

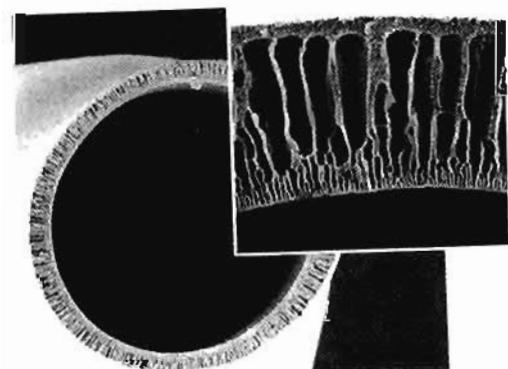
En un reporte reciente de Dwaine F. Emerich y colaboradores, publicado en 1992, se presenta un método que podría, en buena medida, salvar las dificultades inherentes al transplante de tejido fetal humano o al injerto autólogo de médula adrenal; se trata del transplante al núcleo estriado de células secretoras de dopamina encapsuladas en polímero. Las cápsulas utilizadas en dicha técnica se construyen de manera tal que las células quedan rodeadas por una membrana semipermeable e inmunoprotectora. La naturaleza semipermeable de la cápsula permite el flujo bidireccional de compuestos de bajo peso molecular. De esta forma es factible la entrada de glucosa y oxígeno, entre otros nutrientes, y la salida por difusión de la dopamina, la cual puede entonces actuar sobre el tejido circundante. Asimismo, impide el paso de los

elementos inmunes del hospedero hacia las células encapsuladas, protegiéndolas del rechazo inmunológico. La técnica permite realizar aloinjertos (transplantes en los cuales el tejido proviene de individuos de la misma especie del receptor) o, incluso, xenoinjertos (en los cuales el tejido proviene de individuos de una especie distinta a la del receptor) sin la necesidad de inmunosuprimir al receptor del transplante. Los ensayos realizados hasta el momento, tanto *in vitro*, como *in vivo*, indican que las células encapsuladas sobreviven y funcionan.

La encapsulación de las células productoras de dopamina puede ser de dos tipos: microencapsulación y macroencapsulación. En la primera, un grupo pequeño de células es rodeado con una película de polímero delgada, esférica y semipermeable. La cápsula es formada por enlaces iónicos o de hidrógeno entre dos polielectrolitos débiles que presentan cargas opuestas. El procedimiento de encapsulación inmoviliza a las células en una matriz cargada negativamente, logrado lo cual, pueden ser cubiertas con una delgada película formada por un polímero como la poli-L-lisina. Esta técnica tiene varias ventajas: no se utilizan solventes orgánicos, permite el uso de alo y xenoinjertos y no es necesario inmunosuprimir al receptor.

Con un control adecuado de la permeabilidad, las microcápsulas son muy efectivas para mantener viables a las células, permitiendo una difusión adecuada del neurotransmisor. Son, sin

FIGURA 2



Microfotografía electrónica de barrido que muestra la estructura tridimensional de las fibras que constituyen la cápsula para la macroencapsulación. El inserto a la derecha muestra la pared de la cápsula a mayor aumento (tomado de Emerich, Winn, Christenson, Palmatier, Gentile y Sanberg, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Vol. 16, 1992, pp. 437-447).

---

embargo, mecánica y químicamente frágiles, además de ser difíciles de recuperar.

En cuanto a la macroencapsulación, se logra utilizando fibras huecas fabricadas de un termoplástico mecánicamente estable y llenándolas con una suspensión celular (véase figura 2). Al igual que la microencapsulación, esta técnica permite el uso de alo y xenoinjertos sin anunosupresión, ofreciendo, además, una estabilidad mecánica bastante aceptable y la posibilidad de recuperar la cápsula cuando sea necesario. Como desventajas habría que mencionar que sus características internas pueden limitar potencialmente tanto la difusión del neurotransmisor como la viabilidad celular. Por otra parte, la necesidad de implantes múltiples puede producir daño tisular significativo.

Antes de que los implantes de células encapsuladas en polímero puedan ser usados en humanos deben cumplir dos requisitos indispensables: a) supervivencia a largo plazo de las líneas celulares utilizadas y b) eficacia demostrada en modelos de la enfermedad de Parkinson en primates. Por lo que toca al primer punto, algunos estudios han demostrado que ciertas células son capaces de mantenerse funcionales *in vitro* durante períodos superiores a los seis meses. Estudios *in vivo* muestran además que las cápsulas de polímero brindan un efectivo aislamiento inmunológico a las células encapsuladas. En lo que respecta al segundo punto, Aebischer y colaboradores reportan que, aunque las células implantadas fueron muy eficaces en la reversión de los síntomas, hubo un cierto grado de temblor residual que fue imposible revertir con el tratamiento.

Los datos acumulados indican que las células encapsuladas sobreviven, son funcionales y promueven una recuperación conductual satisfactoria tanto en roedores como en primates. Emerich aclara, sin embargo, que existe un

número de circunstancias que deben tomarse en cuenta antes de considerar a esta técnica como la panacea en el tratamiento de las enfermedades caracterizadas por disfunción de células secretoras; entre otras: 1) La efectividad de la terapia puede verse comprometida por una difusión limitada de la dopamina. Ello llevaría a la necesidad de realizar implantes múltiples, con el riesgo de daño tisular. 2) Aunque la recuperabilidad de las cápsulas implantadas puede considerarse como una ventaja, el procedimiento para extraerlas puede dejar una ruta potencial para la infección del tejido neural del receptor. 3) La ruptura de la cápsula durante su implante o recuperación puede inducir la respuesta inmune del tejido hospedero y el consecuente daño del mismo.

El uso de células secretoras encapsuladas en polímero puede representar una alternativa de gran importancia en el tratamiento de ciertas patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. Su aplicación en humanos tendrá que esperar a que sea colectado un mayor número de evidencias respecto de su eficacia, aunque, por los datos disponibles, puede esperarse que esta técnica signifique una opción accesible a corto plazo.

### Lecturas recomendadas

Aebischer, P., Winn, S. R., Galletti, P. M., "Transplantation of neural tissue in polymer capsules", *Brain Research*, Vol. 448, 1988, pp. 364-368.

Emerich, D.F., Winn, S. R., Christenson, L., Palmatier, M. A., Gentile, F. T., Sanberg, P. R., "A novel approach to neural transplantation in Parkinson's disease: use of polymerencapsulated cell therapy", *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Vol. 16, 1992, pp. 437-447.

Horn, A.S., Korf, J., Westerink, B.H.C., "The neurobiology of dopamine", Academic Press, New York, 1979.

Madrazo, I., Drucker, R., Diaz, V., Martíne, J., Torres, C., Becerril, J. J., "Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease", *New England Journal of Medicine*, Vol. 316, 1987, pp. 831-834.