

Terapia celular para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Ó. Arias-Carrión

Experimental Neurology. Philipps University. Marburg, Germany

Correspondencia:

Dr. Óscar Arias-Carrión
Experimental Neurology,
Philipps University
D-35033 Marburg, Germany
Fax: +49 6421-28-66122
(arias@exp-neuro.de)

Resumen

En la enfermedad de Parkinson, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra degeneran, lo que trae como consecuencia un déficit de dopamina en sus áreas de proyección. Estas alteraciones histológicas y neuroquímicas se traducen en la mayoría de los trastornos motores que presentan los pacientes parkinsonianos. Las estrategias terapéuticas actuales se basan en fármacos que mejoran la neurotransmisión dopaminérgica. Este enfoque terapéutico tiene efectos secundarios a largo plazo, como fluctuaciones de la respuesta motora y discinesias. El trasplante de células dopaminérgicas fetales ha demostrado una mejoría de los síntomas clínicos. Actualmente, se desarrollan nuevas estrategias terapéuticas para estimular un reemplazo neuronal endógeno a partir de precursores neuronales presentes en el cerebro adulto. Este trabajo resume los estudios que muestran el potencial de la terapia celular en la enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, neurogenesis, células troncales, dopamina, terapia celular, medicina regenerativa

Introducción

El trasplante intracerebral se define como el implante de tejido vivo neuronal o no neuronal en el sistema nervioso central (SNC) de un huésped. El primer trasplante de tejido nervioso fue reportado por W. Gilman Thompson¹ en 1890. El análisis histológico del tejido trasplantado, fue el objetivo principal de los estudios durante los siguientes 70 años (Tabla 1). Una nueva etapa de esta investigación comenzó en la década de 1960, cuando se describieron sus efectos funcionales, primero en reemplazos hormonales² y posteriormente en un modelo de la enfermedad de Parkinson^{3,4}. Poco después, se demostró la recuperación del ritmo circadiano inducido por el trasplante del núcleo supraquiasmático⁵, así como la reversión del hipogonadismo determinado genéticamente, en un ratón mutante, a consecuencia del trasplante heterotópico de bulbo olfatorio accesorio⁶. Estudios recientes han demostrado que el tejido

Summary

The pathological hallmark of Parkinson's disease is a gradual loss of nigrostriatal dopamine-containing neurons, which is responsible for the cardinal motor symptoms of the disease. Current therapeutic strategies are mostly based on pharmacological enhancement of dopaminergic neurotransmission. This therapeutic approach has several long-term side effects, such as dyskinesias and fluctuations of response, and is therefore limited in its use. Transplantation of fetal dopaminergic precursor cells has provided the proof that a cell replacement therapy can ameliorate clinical symptoms in affected patients. Novel therapies aiming at a stimulation of an endogenous dopamine production within the brain at a continuous rate might provide a more physiological and elegant way to overcome the dopaminergic deficiency in parkinsonian brains. This article will review recent studies demonstrating the potential of these alternative cell graft sources for treating Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease, neurogenesis, stem cells, dopamine, cell therapy, regenerative medicine

nervioso trasplantado sobrevive, se integra en el cerebro del huésped e induce una recuperación funcional en modelos animales de diversas enfermedades neurodegenerativas humanas, como la enfermedad de Parkinson (EP), Huntington, Alzheimer y Narcolepsia⁷⁻⁹.

Por otro lado, en los últimos años se ha demostrado que el cerebro adulto de mamíferos mantiene la capacidad de generar nuevas neuronas a partir de células troncales/progenitoras neuronales (CPN)¹⁰. Las nuevas neuronas, se integran a las redes preexistentes a través de un proceso denominado "neurogénesis en el cerebro adulto"¹⁰. Este descubrimiento, ha modificado nuestra comprensión de cómo el sistema nervioso central funciona en la salud y en la enfermedad¹¹. Hasta ahora, se ha realizado un gran esfuerzo para descifrar los mecanismos que regulan la neurogénesis en el adulto, lo cual podría permitirnos realizar un reemplazo neuronal endógeno en la EP y en diversos trastornos neurológicos¹⁰⁻¹².

Tabla 1. Historia de los trasplantes intracerebrales

I. Estudios anatómicos	
1890 W.G Thompon (EEUU)	Primer trasplante de tejido nervioso al cerebro adulto
1907 G. del Conde (Italia)	Primer trasplante de tejido embrionario al cerebro adulto
1909 W. Ranson (EEUU)	Primer trasplante de ganglios espinales al cerebro adulto
1911 F. Tello (España)	Primer trasplante de nervio periférico al cerebro adulto
1917 E. Dunn (EEUU)	Primer trasplante de tejido nervioso neonato a cerebro neonato
1921 Y. Shirai (Japón)	Primera demostración del cerebro como un sitio inmunológicamente privilegiado
1940 W.E Le Gross Clark (Inglaterra)	Primer trasplante de tejido nervioso fetal al cerebro neonato
1957 B. Flerko y J. Szentagothai (Hungria)	Primer trasplante intraventricular de tejido endocrino
2004 O. Arias-Carrión y col., (México)	Primer trasplante de neuronas hipocretinérgicas
II. Estudios funcionales	
1965 B. Halász y col., (Hungria)	Primer reporte de recuperación hormonal después de trasplante neuroendocrino
1979 A. Björklund y U. Stenevi (Suecia)	Primer trasplante de tejido fetal demostrando recuperación motora en lesiones de la vía nigroestriatal
1979 M. Perlow y col., (USA)	
1981 W.J. Freed y col., (USA)	Primer trasplante de tejido suprarrenal que demuestra la recuperación motora en animales con lesión de la SNC
1984 R. Drucker-Colín y col., (México)	Trasplante de núcleo supraquiasmático fetal que induce recuperación del ritmo circadiano
1987 M.J. Perlow y col., (USA)	Trasplante heterotópico fetal de bulbo olfatorio accesorio que revierte el hipogonadismo determinado genéticamente en un ratón mutante

Enfermedad de Parkinson

La EP, descrita por James Parkinson en 1817, es uno de los trastornos neurodegenerativos más frecuentes y mejor estudiados¹³. Clínicamente se caracteriza por escasez y lentitud de movimientos (bradicinesia), aumento del tono muscular (rigidez), rostro inexpressivo y un temblor característico (4 o 5 por segundo) en reposo. También destaca, la marcha festinante (arrastrando los pies), así como una postura flexionada y un equilibrio inestable^{13,14}.

Los defectos en la función motora se deben a una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNc), una población de neuronas en el mesencéfalo que se proyectan hacia sus blancos en el estriado, principalmente el núcleo caudado y putamen, por lo que su muerte representa un déficit de dopamina en estas estructuras (Figura 1)^{13,14}. En algunas neuronas que sobreviven, se observan inclusiones citoplasmáticas eosinófilas llamadas cuerpos de Lewy, formados por ubiquitina y alfa-sinucleína^{13,14}.

Los síntomas de la enfermedad, aparecen cuando la pérdida de las neuronas dopaminérgicas excede el umbral crítico: 70-80% de las terminales dopaminérgicas en el estriado y 50-60% del perikarion en la SNc. Una vez que aparecen los primeros síntomas, la muerte neuronal continua y los trastornos motores

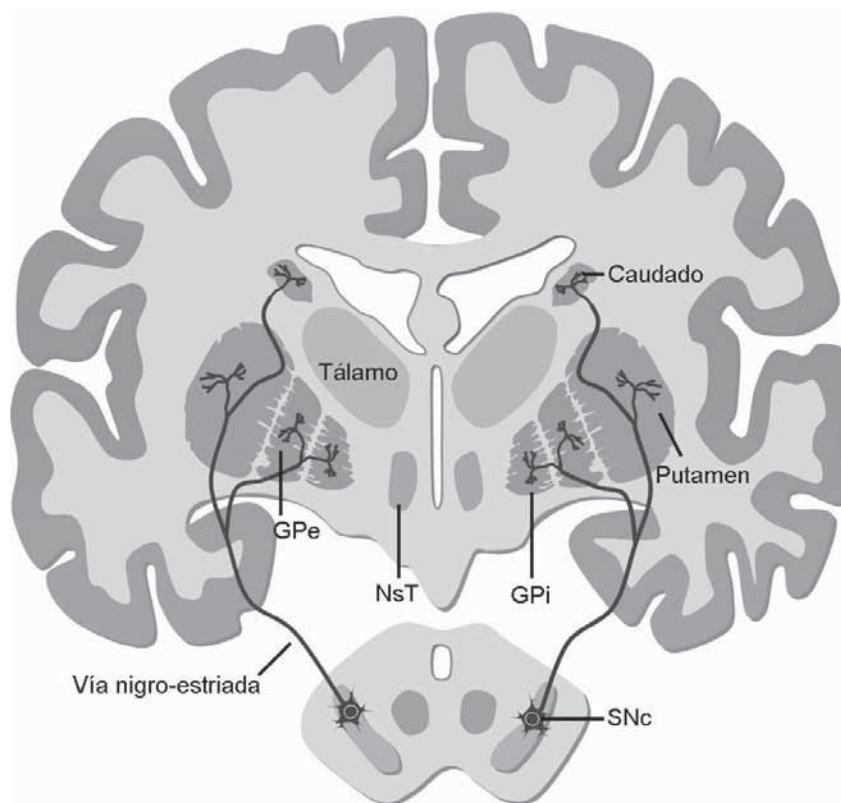
progresan lentamente. Diversos mecanismos compensatorios, retrasan la aparición de los síntomas^{13,14}.

La degeneración y muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SNc, es un problema fundamental de la EP. Esta degeneración se extiende a varios núcleos del tallo cerebral y otras áreas del cerebro donde hay células dopaminérgicas^{13,14}. Además, del déficit de dopamina en el estriado, se presentan alteraciones en otros neurotransmisores como: noradrenalina, 5-hidroxitriptamina (5-HT), acetilcolina y ácido gamma-aminobutírico (GABA)^{13,14}. Actualmente, se desconocen las causas que generan la EP. Sin embargo, se postula que el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, toxinas exógenas, acumulación intracelular de metabolitos tóxicos, infecciones virales, excitotoxicidad y deficiencias en el sistema inmune, pueden ser factores que favorecen la aparición de la EP¹³.

Tratamiento farmacológico

Los primeros esfuerzos en el tratamiento de la EP se redujeron a una ayuda sintomática y en algunos casos aislados, a procedimientos estereotáxicos ablativos que interrumpen la desinhibición resultante del eje globo pálido-tálamo-corteza hacia las neuronas motoras¹⁵.

Figura 1. Estructuras que integran a los ganglios basales en el cerebro humano. La mayoría de los componentes se hallan en el telencéfalo, aunque la sustancia negra se encuentra en el mesencéfalo y el núcleo subtálamico está en el diencefalo. Las proyecciones de la sustancia nigra llegan al estriado, principalmente al núcleo caudado y putamen. GPe: segmento externo del globo pálido; GPi: segmento interno del globo pálido; SNc: zona compacta de la sustancia nigra; NST: núcleo subtálamico



A mediados de los años cincuenta, Arvid Carlsson demostró que el 80% de la dopamina del cerebro se encuentra en los ganglios basales^{16,17}. Más tarde, Olen Hornykiewicz descubrió que el cerebro de los pacientes con EP tenía un déficit de dopamina en el estriado, sobre todo en el putamen. A principios de los años 60 se demostró que la EP se debe a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SNc. Con base en estos conocimientos, Walter Britkmayer y Olen Hornykiewicz reportaron que con la administración intravenosa de L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), la molécula precursora de la dopamina, se lograba una corrección llamativa, si bien breve, de los síntomas motores de la EP. La L-DOPA atraviesa la barrera hemato-encefálica y se metabolizada a dopamina en el estriado y de esa forma activa los receptores dopaminérgicos¹³. Así, en 1967 George Cotzias demostró que la administración de cantidades gradualmente mayores de L-DOPA por vía oral, daba como resultado una mejora significativa y continua de los síntomas¹⁸. Aún cuando esta terapia proporcionó un avance significativo en el tratamiento farmacológico, incluso con el desarrollo de fármacos antiparkinsonianos más específicos, sólo se ha logrado controlar parcialmente algunos síntomas de la EP, mismos que comienzan a desaparecer al cabo de cinco años, al tiempo que se producen molestos efectos secundarios

en forma de fluctuaciones de la respuesta motora y discinesias relacionadas con el fármaco¹³.

La limitación y duración corta del tratamiento farmacológico llevaron al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En 1979, se propuso el reemplazo de las neuronas dopaminérgicas, demostrándose resultados positivos primero en modelos experimentales y posteriormente en humanos^{19,20}.

Terapia celular en modelos experimentales de la Enfermedad de Parkinson^{13,14}

Desde su inicio, la mayoría de las investigaciones realizadas sobre trasplantes de tejido nervioso, tanto clínicos como básicos, se han relacionado con la EP. Diversos estudios han caracterizado el tejido dopaminérgico trasplantado, su capacidad para integrarse a las redes neuronales preexistentes, así como su potencialidad para corregir el déficit de dopamina en el estriado lesionado^{7,20}. Perlow y col., implantaron sustancia nigra fetal en el estriado de ratas hemiparkinsonianas²¹. En este trabajo, se reportó una mejoría significativa en el déficit motor de las ratas trasplantadas. Otros estudios, mostraron resultados similares con otras técnicas y tejidos^{19,20}. Por ejemplo, Freed y col., reportaron

Tabla 2. Tejidos transplantados en pacientes con enfermedad de Parkinson

	Características
I. Médula Suprarrenal	
Madrazo y col., (1987) Drucker-Colín y col., (1988) México	Primer trasplante de médula suprarrenal implantada con éxito en pacientes con EP. Mejoría marcada de los trastornos motores por 1 año
Hurtig y col., (1989) USA	Análisis postmortem de un paciente con autotrasplante de médula suprarrenal
Kordower y col., (1991) USA	Demuestra que las células cromafines sobreviven después del auto trasplante de médula suprarrenal
López-Lozano y col., (1991) España.	Perfusión de médula suprarrenal implantada en el núcleo caudado de pacientes con EP
Olson y col., (1991) Suecia	Infusión intraperitoneal de NGF y autotrasplante de médula suprarrenal en paciente con EP (1 año)
López-Lozano y col., (1992) España	Autotrasplante intraestriatal de co-cultivo de médula suprarrenal con nervio periférico en pacientes con EP
Goetz (1992) USA	Mejoría de los trastornos motores a largo tiempo (4 años) después del trasplante de médula suprarrenal
Drucker-Colín y col., (1999) México	Mejoría de los trastornos motores en una paciente implantada mediante cirugía estereotáxica de células cromafines diferenciadas en cultivo con campos magnéticos (7 meses) y seguimiento con tomografía por emisión de positrones (PET-scan).
II. Tejido Fetal	
Madrazo y col., (1990) México	Mejoría de los trastornos motores y descenso en la dosis de L-DOPA en 7 pacientes con microcirugía unilateral (6-19 meses)
Lindvall y col., (1990) Suecia	Mejoría marcada de los trastornos motores en 2 pacientes con implante bilateral mediante cirugía estereotáxica (22-24 meses)
Sawle y col., (1992) Suecia	Estudio con PET-scan en 2 pacientes con trasplante de neuronas dopaminérgicas implantadas en el putamen
Freed y col., (1992) USA	Mejoría a largo plazo de los trastornos motores y reducción de los requerimientos de L-DOPA en pacientes con EP severa, después del implante de tejido embrionario mesencefálico (5-45 meses)
Deacon y col., (1997) USA	Xenotrasplante de neuronas dopaminérgicas fetales de cerdo implantadas en pacientes con EP (7 meses)
López-Lozano y col., (1997) España	Mejoría a largo plazo de 10 pacientes con trasplante fetal de mesencéfalo ventral (5 años)
III. Otros tejidos	
Itakura y col., (1997) Japón	Autotrasplante de ganglio simpático en 35 pacientes con EP. Mejoría en los trastornos motores (3 años)
Freed y col., (2001) USA	Primer estudio doble ciego, utilizando placebo versus tejido dopaminérgico fetal en 20 pacientes. Mejoría de los trastornos motores (1 año)

el autotrasplante de médula suprarrenal, observando una recuperación funcional en los animales trasplantados²².

En la década de los 80, la mayoría de los estudios realizados, utilizaron como estrategia para inducir la recuperación de la asimetría motora, tejido o células cultivadas obtenidas de la médula suprarrenal y sustancia nigra fetal, así se demostró una superioridad funcional de la sustancia nigra fetal con respecto a las células de la médula suprarrenal^{19,20}. Sin embargo, las desventajas políticas y éticas de este tipo de donación que aún persisten en la clínica, dificultaron su aplicación. Por ello, el tejido obtenido de la médula suprarrenal demostró una mayor disponibilidad, además de sus ventajas inmunológicas, por lo que se desarrollaron rápidamente ensayos clínicos²⁰. La idea de utilizar médula suprarrenal en este modelo de la EP, se basó en el conocimiento previo de que las células cromafines sintetizan y liberan catecolaminas²². Recientemente, se ha utilizado tejido nervioso periférico, células tumorales encapsuladas, líneas celulares modificadas genéticamente y células troncales embrionarias¹⁹.

Trasplantes en pacientes con Enfermedad de Parkinson

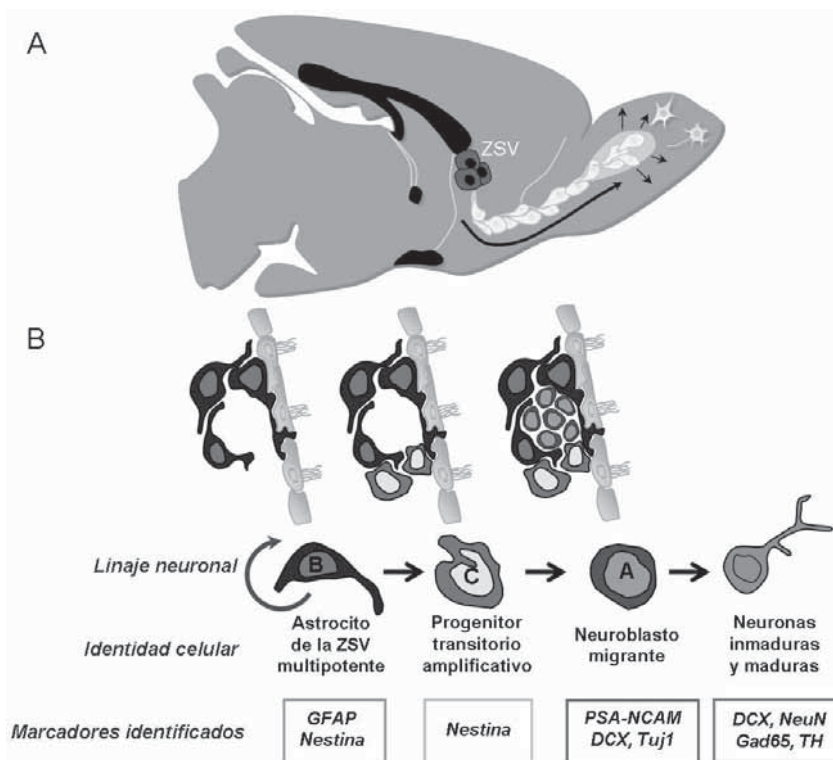
La aplicación clínica de los trasplantes neuronales se ha enfocado principalmente en la EP²³. Otras patologías, en las cuales se han realizados trasplantes en humanos son: enfermedad de Huntington²⁴, dolor crónico²⁵, y esquizofrenia²⁶.

El trasplante se ha considerado como una nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de los pacientes con EP, porque: 1) Se asocia con una degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la SNc. 2) La terapia de reemplazo dopaminérgico proporciona beneficios clínicos considerables. 3) Hay un área bien definida para realizar el trasplante. 4) Los implantes de células dopaminérgicas mejoran parcialmente la conducta observada en los modelos animales de la EP.

Trasplantes de Médula Suprarrenal

Los primeros pacientes parkinsonianos que recibieron trasplante autólogo de médula suprarrenal tuvieron una respuesta muy pobre²⁷. Posteriormente, el trasplante se puso en contacto con el líquido cerebroespinal (LCE), lo que incrementó probablemente la supervivencia del implante e indujo una mejoría significativa de la rigidez y la acinesia²⁸, esta mejoría persistió un año después de la cirugía²⁹. Este procedimiento propuesto en México, ha sido utilizado por varios grupos en el mundo, obteniéndose resultados variables (Tabla 2)³⁰⁻³⁵. Diferentes cambios clínicos se han descrito en un número considerable de pacientes con EP que han recibido trasplante de médula suprarrenal³⁰⁻³⁵. Esta mejoría clínica desaparece después de 1 a 2 años del trasplante²⁹, sin embargo, la autopsia realizada a algunos pacientes trasplantados, ha revelado que las células sobreviven por largos periodos³⁶.

Figura 2. Neurogénesis en el cerebro adulto: A) Vista sagital del cerebro de una rata adulta que muestra las células progenitoras neuronales (CPN) en la zona subventricular (ZSV) y su migración hacia el bulbo olfatorio. B) Secuencia de los tipos celulares involucrados en el linaje neuronal y sus marcadores específicos



Trasplante de tejido fetal

Las técnicas utilizadas para el trasplante de tejido fetal son: microcirugía abierta y cirugía estereotáxica³⁷⁻³⁸. El tejido fetal en todos los casos se ha obtenido de abortos electivos. Estos estudios han mostrado que las células fetales implantadas en el cerebro de pacientes con EP sobreviven 8 años después de la cirugía, ayudando a mejorar el temblor debilitante de la enfermedad (Tabla 2). A pesar de la mejoría funcional observada, el uso en humanos de tejido nervioso embrionario genera varios problemas, en particular, la dificultad para adquirir tejido suficiente para el implante (6-12 fetos por paciente), así como todos los problemas éticos asociados con el uso de tejido fetal humano obtenido de abortos. En la mayoría de los países, el uso de este tejido no se permite o existen muchas restricciones.

En resumen, como se observa en la Tabla 2, desde los primeros reportes a finales de los años ochenta hasta la fecha, han sido trasplantados aproximadamente unos 500 pacientes con EP en todo el mundo, y de ellos se ha obtenido un promedio de 30-40% de resultados benéficos, el resto ha tenido efectos nulos o una mejoría modesta. Los resultados en general sugieren que los trasplantes celulares al sistema nervioso son una alternativa en el tratamiento de la EP²⁰.

Neurogenesis en el cerebro adulto y enfermedad de Parkinson

La neurociencia había mantenido desde Ramón y Cajal, que el cerebro adulto de mamíferos era un órgano sofisticado,

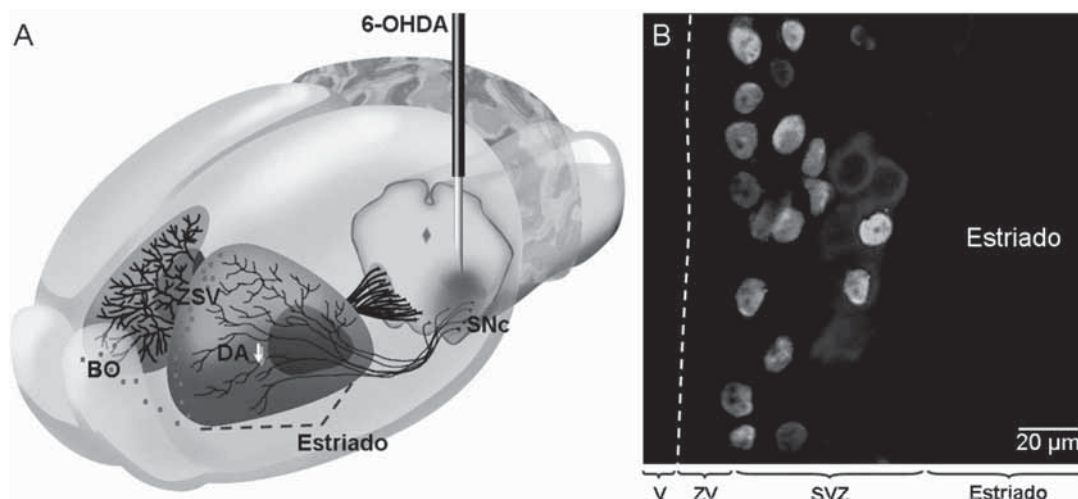
pero condenado a un declive inevitable por el tiempo, incapaz de generar nuevas neuronas o regenerar después de una lesión³⁹. En varias especies, durante la etapa postnatal y a lo largo de toda la vida, se ha demostrado que nuevas neuronas continúan generándose en la zona subventricular (ZSV) y en el giro dentado del hipocampo (GD)¹⁰⁻¹².

Las nuevas neuronas, se integran a las redes preexistentes¹⁰⁻¹¹ a través de un proceso denominado "neurogénesis en el cerebro adulto" (Figura 3). Los precursores primarios se han identificado en zonas especializadas denominadas 'nichos neurogénicos'. Una población de células troncales/progenitoras neuronales (CPN) persiste a lo largo de toda la vida, las cuales, una vez que se diferencian, se integran a las redes neuronales existentes¹⁰⁻¹¹. Esta capacidad del cerebro adulto ha despertado un gran interés por las potenciales aplicaciones terapéuticas en diversos trastornos neurológicos^{11,40}.

En relación a la EP, recientemente se ha reportado que al inducirse experimentalmente una depleción de dopamina en roedores por efecto de la administración intracerebral de 6-hidroxidopamina (6-OHDA), se observa una disminución en la tasa de proliferación celular de la ZSV y del GD⁴¹. Esta respuesta, se previene si administra ropinirole, un agonista del receptor D2 de dopamina. La tasa de proliferación celular en la ZSV y el número de CPN en el giro dentado y el bulbo olfatorio, están disminuidas en cerebros postmortem de individuos que presentaron EP⁴¹. Estas observaciones, sugieren que la dopamina es uno de los factores que regulan la tasa de neurogénesis en el cerebro adulto de mamíferos, incluido el humano (Figura 3).

Por otro lado, hay evidencias experimentales contradictorias, las cuales indican que la SNc adulta mantiene mecanismos

Figura 3. Dopamina y neurogenesis en el cerebro adulto: A) En el modelo animal de la enfermedad de Parkinson, la inyección estereotáxica de 6-OHDA destruye las células dopaminérgicas de la sustancia nigra (SNc) con la subsecuente depleción de dopamina (DA) en el estriado. Esto induce una disminución en la tasa de proliferación de las CPNs de la ZSCV que migran hacia el bulbo olfatorio (BO). B) Nuevas células dopaminérgicas en la ZSV. Micrografía confocal obtenida de la ZSV de una rata con lesión de la SNC y trasplante intraestriatal de células cromafines. Algunos núcleos marcados con bromo-deoxiuridina colocalizan con la marca citoplasmática a tirosina hidroxilasa, lo cual demuestra que algunas células que proliferan en la ZSV se diferencian en neuronas dopaminérgicas *in situ*



de reparación⁴². En este trabajo, Zhao y col., mostraron que las neuronas dopaminérgicas que mueren son reemplazadas en una proporción muy baja. Esta tasa de reemplazo se duplicó cuando se lesionó el sistema dopaminérgico mediante la administración de la neurotoxina 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)⁴². Cabe mencionar que estos resultados no han sido reproducidos por otros autores⁴³. Sin embargo, si la neurogénesis se presenta en la SNc del cerebro humano tendría importantes aplicaciones clínicas, sobre todo en la estrategia de reemplazo celular y en la patogénesis de la EP. La evolución de este desorden podría ser determinado no sólo por la tasa de degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SNc, sino también por la eficacia en la generación de nuevas neuronas.

Adicionalmente, se ha reportado recientemente que en respuesta a la lesión de la SNc algunos precursores que proliferan en la ZSV (identificados por medio de un análogo de timidina) se diferencian in situ en células tirosina hidroxilasa positivas (TH+), enzima limitante en la síntesis de catecolaminas. Este proceso se incrementa por efecto del trasplante de células cromafines (CCs) en el estriado denervado y/o la estimulación magnética transcraneal (Figura 2)⁴⁴. Estos resultados, además mostraron que ninguna célula TH+ fue inmunoreactiva a GFAP (marcador de células gliales), un 60% de las células TH+ expresaron NeuN (marcador neuronal) y un 45% de las células TH+ co-localizaron con el transportador de dopamina (DAT). En un estudio adicional, se examinaron las propiedades funcionales de las células TH+ generadas en la ZSV⁴⁵. Utilizando la técnica de célula completa, se registraron las células TH+ en la ZSV de animales con lesión de la SNc y trasplante de CCs. La mayoría de las células TH+ no desarrollaron potenciales de acción. No obstante, un 11% de las células TH+ registradas en la ZSV presentaron características electrofisiológicas de neuronas dopaminérgicas de la SNc y además mostraron potenciales postsinápticos espontáneos⁴⁵. También, se determinó la liberación de dopamina en la ZSV y en un fragmento proporcional del estriado. Doce semanas después de la lesión de la SNc, la liberación de dopamina disminuyó en un 70%. No obstante, ocho semanas después del trasplante de CCs en ratas con lesión de la SNc, la liberación de dopamina se recuperó en la ZSV e incluso superó la liberación obtenida en la ZSV de ratas control⁴⁵. Lo cual sugiere, que las células TH+ recientemente formadas en la ZSV liberan dopamina⁴⁵. Estos resultados, muestran por primera vez que la lesión de la SNc induce la diferenciación in situ de las CPN que proliferan en la ZSV, las cuales expresan TH+ y adquieren propiedades de neuronas dopaminérgicas excitables. Adicionalmente, la liberación de dopamina es Ca++ dependiente⁴⁵. La integración a la red neuronal representa un hallazgo cuya importancia funcional debe determinarse dadas sus potenciales aplicaciones terapéuticas.

Conclusiones

La pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SNc es una característica predominante de la EP. Por lo cual, tejido embrionario de esta región, rico en neuroblastos dopaminérgicos, se ha implantado en el estriado de pacientes con esta enfermedad. Estos ensayos clínicos, apoyan la hipótesis de utilizar como estrategia el reemplazo celular en el cerebro humano. Sin embargo, existen implicaciones éticas y políticas para el empleo rutinario en la clínica de células o tejido humano. Los

problemas se incrementan cuando el tejido proviene de una pequeña región del cerebro en desarrollo, como la SNc. Por lo cual, el desarrollo de técnicas para expandir las CPN adultas representa una posible solución. Estas células troncales pueden ser cultivadas en el laboratorio por largos periodos y ser diferenciadas en neuronas o glía cuando se requiera. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que las CPN adultas son capaces de diferenciarse en neuronas dopaminérgicas. Por ello, para poder desarrollar nuevas estrategias terapéuticas basadas en la modulación de los nichos neurogénicos adultos, es necesario terminar de comprender estos microambientes, así como su regulación sistémica. La comprensión integral permitirá general nuevas estrategias terapéuticas que permitan enfrentar la enfermedad de Parkinson y diversos trastornos del SNC.

Agradecimientos

Estudio financiado por la beca de postdoctorado DAAD.

Bibliografía

1. Thompson WG. Successful brain grafting. NY Med J. 1890; 51:701-702.
2. Halász B, Popp L, Vhlarik S, Tima L. (1965). Further studies on the hormone secretion of the anterior pituitary transplanted into the hypophysiotrophic area of the rat hypothalamus. Endocrinology. 77:343-355.
3. Björklund A, Steveni U. Reconstruction of the nigro-striatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. Brain Res. 1979; 177:555-560.
4. Perlow M, Freed WJ, Hoffer B, Seiger A, Olson L, Wyatt RJ. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. Science. 1979; 204:643-647.
5. Drucker-Colín R, Aguilar-Roblero R, García-Hernández F, Fernández-Cancino F, Bermúdez-Rattoni F. Fetal suprachiasmatic nucleus transplants: Diurnal rhythm recovery of lesioned rats. Brain Res. 1984; 311:353-357.
6. Perlow MJ, Kokoris G, Gibson MJ, Silverman AJ, Kreiger DT, Zimmerman EA. Accessory olfactory bulb transplants correct hypogonadism in mutant mice. Brain Res. 1987; 415:158-162.
7. Lindvall O, Lokaia Z, Martínez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work. Nat Med. 2004; 10: S42-S50.
8. Arias-Carrión O, Murillo-Rodríguez E, Xu M, Blanco-Centurion C, Drucker-Colín R, Shiromani PJ. Transplant of hypocretin neurons into the pontine reticular formation: preliminary results. Sleep 2004; 27:1465-1470.
9. Arias-Carrión O, Drucker-Colín R, Murillo-Rodríguez E. Survival rates through time of hypocretin grafted neurons within their projection site. Neuroscience letters 2005; 404: 93-97.
10. Arias-Carrión O, Olivares-Bañuelos T, Drucker-Colín R. Neurogénesis en el cerebro adulto. Rev Neurol 2007; 44: 541-50.
11. Arias-Carrión O, Drucker-Colín R. Neurogenesis as a therapeutic strategy to regenerate the central nervous system. Rev Neurol 2007; 45: 739-745.
12. Arias-Carrión O, Freundlieb N, Oertel WH, Höglinger GU. Adult Neurogenesis and Parkinson disease. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2007; 6: 326-35.
13. Hornykiewicz O. Parkinson Disease. In: Nature Encyclopedia of Life Sciences Nature Publishing Group, London; 2001.
14. Arias-Carrión O. Neurogénesis en el cerebro adulto: Promesas y posibilidades en la enfermedad de Parkinson. Rev Ecuat Neuro. 16: 118-126.

15. Lozano AM, Lang EA, Hutchison WD, Dostrovsky JD. New developments in understanding the etiology of Parkinson's disease and in its treatment. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 783-790.
16. Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 1959; 11:490-493.
17. Arias-Carrión O, Pöppel E. Dopamine, learning and reward-seeking behavior. *Act Neurobiol Exp*. En prensa
18. Cotzias GC, Van Woert, MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276:374-379.
19. Björklund A, Stevén U. Reconstruction of the nigro-striatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res* 1979; 177:555-560.
20. Drucker-Colín R, Verdugo-Díaz L. Cell transplantation for Parkinson's Disease: Present Status. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2004; 24: 301-316.
21. Perlow M, Freed WJ, Hoffer B, Seiger A, Olson L, Wyatt RJ. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. *Science*. 1979; 204:643-647.
22. Freed WJ, Morihisa JM, Spoor E, Hoffer BJ, Olson L, Seiger A, Wyatt RT. Transplanted adrenal chromaffin cells in rat brain reduce lesion-induced rotational behavior. *Nature*. 1981; 92: 351-352.
23. Olanow CW, Korkower JH, Freeman TB. Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 1996; 19:102-109.
24. Sanberg PR, Norman AB. (1988). Adrenal transplants for Huntington's disease? *Nature* 335:122.
25. Wang H, Sagen J. Optimization of adrenal medullary allograft conditions for pain alleviation. *J Neural Transplant Plast*. 1994; 5:49-64.
26. Kolarik J, Nadvornik P, Dvorak M, Andrs M. Crossed transvertebral puncture to block spinal ganglion in treatment of pain. *Zentralbl. Neurochir*. 1988; 49:185-188.
27. Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B, Knutson E, Martensson A, Sedvall G, Seiger A, Olson L. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials. *J Neurosurg*. 1985; 62:169-173.
28. Madrazo I, Drucker-Colín R, Díaz V, Martínez-Mata J, Torres C, Becerril JJ. Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1987; 316:831-834.
29. Drucker-Colín R, Madrazo I, Ostrosky-Solis F, Skhurovich M, Franco R, Torres C. Adrenal medullary tissue transplants in the caudate nucleus of Parkinson's patients. *Prog. Brain Res*. 1989; 78:67-574.
30. Allen GS, Burns RS, Tullipan MB. Adrenal medullary transplantation to the caudate nucleus in Parkinson's disease. Initial clinical results in 18 patients. *Arch. Neurol*. 1989; 46:487-491.
31. Penn RD, Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL, Shannn KM, Comella CL, et al. The adrenal medullary transplant operation for Parkinson's disease: Clinical observations in five patients. *Neurosurgery*. 1988; 22:999-1022
32. Goetz CG, Olanow CW, Koller WC, Penn RD, Cahill D, Morantz R, Stebbins G, Tanner CM, Klawans HL, Shannon KM, Comella CL, Witt T, Cox C, Wasman M, Cauger L. Multicenter study of autologous adrenal medullary transplantation of the corpus striatum in patients with advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1989; 320: 337-341.
33. Goetz CG. Adrenal medulla. *Clin. Restor. Neurol. Neurosci*. 1992; 4:194.
34. López-Lozano JJ, Bravo G, Abascal J. The CPH Neural Transplantation Group grafting of perfused adrenal medullary tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. *J. Neurosurg*. 1991; 75:234-243.
35. Jankovic J, Grossman R, Goodman C, Pirozzolo F, Schneider L, Zhu Z, et al. Clinical, bioquimical, and neuropathologic findings following transplantation of adrenal medulla to the caudate nucleus for treatment of Parkinson's Disease. *Neurology*. 1989; 39:1227-1243.
36. Date I, Imaoka T, Myshohi Y, Ono T, Asar S, Ohmoto T. Chromaffin cell survival and host dopaminergic fiber recovery in a patient with Parkinson's disease treated by cogafts of adrenal medulla and pretransected peripheral nerve. Case report. *J Neurosurg*. 1996; 84:685-689.
37. Madrazo I, Franco-Bourland R, Ostrosky-Solis F. Neural transplantation (autoadrenal, fetal nigral and fetal adrenal) in Parkinson's disease: The Mexican experience. *Prog. Brain Res*. 1990; 82:593-602.
38. Lindvall O, Brundin P, Widner H, Rehncrona S, Gustavii B, Frackowiak R, et al. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science*. 1990; 247: 574-577.
39. Ramón y Cajal S. *Degeneration and Regeneration of the Nervous System*. Ramón y Cajal S (Ed.), Haffner Publishing Co., 1928. New York, NY, USA.
40. Arias-Carrión O, Drucker-Colín R. Neurogenesis y enfermedad de Parkinson. *Bol Med UAS* 2006; 14: 20-27.
41. Höglinger GU, Rizk P, Muriel MP, Duyckaerts C, Oertel WH, Caille I, et al. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2004; 7 726-35.
42. Zhao M, Momma S, Delfani K, Carlén M, Cassidy RM, Johansson CB, et al. Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra. *Proc Natl Acad. Sci USA* 2003; 100:7925-30.
43. Flielingdorf H, Schwarz K, Brundin P, Mohopel P. No evidence for new dopaminergic neurons in the adult mammalian substantia nigra. *Proc. Natl. Acad. Sci* 2004; 101: 10177-10182.
44. Arias-Carrión O, Verdugo-Díaz L, Feria-Velasco A, Millán-Aldaco D, Gutiérrez AA, Hernández-Cruz A, Drucker-Colín R. Neurogenesis in the subventricular zone following transcranial magnetic field stimulation and nigro-striatal lesions. *J Neurosci Res* 2004; 78: 16-28.
45. Arias-Carrión O, Hernández-López S, Ibáñez O, Bargas J, Hernández-Cruz A, Drucker-Colín R. Neuronal precursors within the adult rat subventricular zone differentiate into dopaminergic neurons following substantia nigra lesion and chromaffin cell transplant. *J Neurosci Res* 2006; 84: 1425-37.