

Enfermedad de Parkinson y neurogénesis

Parkinson's disease and neurogenesis

Autor: Dr. Oscar Arias-Carrión

Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México

Contacto: Dr. Oscar Arias-Carrión E-mail: arias@ifc.unam.mx

Resumen

La dopamina es uno de los neurotransmisores implicados en la regulación del humor, motivación y movimiento. En la presente revisión, presentamos los datos que sugieren que además de ser un importante neurotransmisor, la dopamina también juega un papel en la regulación de la neurogénesis que se presenta en el cerebro adulto de mamíferos. Además, nos hacemos una pregunta muy polémica: ¿podrá el cerebro humano adulto utilizar la neurogenesis endógena para reemplazar las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra que degeneran en la enfermedad de Parkinson?

Palabras Clave: dopamina, enfermedad de Parkinson, neurogénesis, sustancia nigra, zona subventricular.

Abstract

Dopamine is an important neurotransmitter implicated in the regulation of mood, motivation and movement. We have reviewed here recent data suggesting that dopamine, in addition to being a neurotransmitter, also plays a role in the regulation of endogenous neurogenesis in the adult mammalian brain. In addition, we approach a highly controversial question: can the adult human brain use neurogenesis to replace the dopaminergic neurons in the substantia nigra that are lost in Parkinson's disease?

Key words: dopamine, Parkinson's disease, neurogenesis, substantia nigra, subventricular zone.

Introducción

El descubrimiento de que nuevas neuronas continúan generándose en el cerebro adulto ha modificado el concepto de plasticidad cerebral y ha revelado nuevos mecanismos que garantizan la homeostasis del sistema nervioso. La neurogénesis, proceso que involucra la generación de nuevas neuronas, se ha demostrado en el hipocampo y en el bulbo olfatorio de mamíferos adultos. Los precursores primarios se han identificado en zonas especializadas denominadas nichos neurogénicos. De forma interesante, la célula que da origen a las nuevas neuronas en el cerebro adulto expresa marcadores de células gliales, un linaje celular diferente al de las neuronas. Trabajos realizados durante el desarrollo del cerebro, han demostrado que la glía radial no solo origina astrocitos, también neuronas, oligodendrocitos y células ependimales. Además, se ha reportado que la glía radial es también la precursora de las células troncales/progenitoras neuronales del cerebro adulto. En conjunto, estos datos soportan la idea

de que las células troncales/progenitoras se desarrollan de un linaje neuroepitelial-glía radial-astrocítico. Es así que la identificación de los precursores primarios, tanto en el cerebro en desarrollo como en el cerebro adulto, es fundamental para comprender el funcionamiento del sistema nervioso y posiblemente desarrollar estrategias de reemplazo neuronal en diversos procesos neurodegenerativos.

La enfermedad de Parkinson (EP), descrita por James Parkinson en 1817, es uno de los trastornos neurodegenerativos más frecuentes y mejor estudiados. Clínicamente se caracteriza por escasez y lentitud de movimientos (bradicinesia), aumento del tono muscular (rigidez), rostro inexpresivo 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 ⁽¹⁾.

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 ⁽²⁾ [Figura 1]. En algunas neuronas que sobreviven, se observan inclusiones citoplasmáticas eosinófilas llamadas cuerpos de Lewy, formados por ubiquitina y alfa-sinucleína ⁽³⁾.

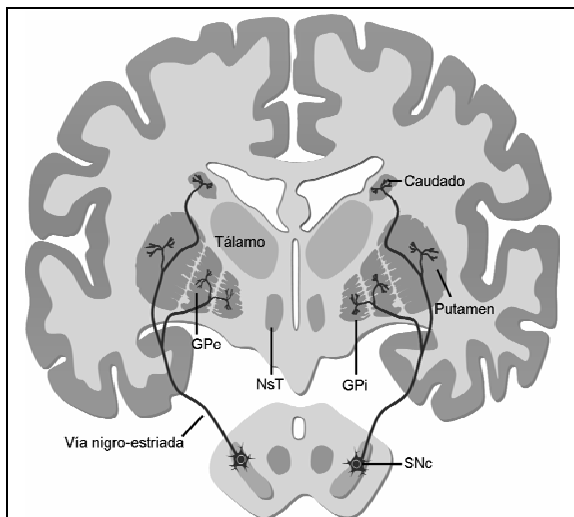


Figura 1. Estructuras que integran los ganglios basales en el cerebro humano. La mayoría de los componentes se hallan en el telencéfalo, aunque la sustancia nigra se encuentra en el mesencéfalo y el núcleo subtálamico está en el diencéfalo. Las proyecciones de la sustancia nigra llegan al estriado, principalmente 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.

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 ⁽²⁾.

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 ⁽²⁾. 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).

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 EP ^(1,2). 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 motoras ⁽⁴⁾.

A mediados de los años cincuenta, Arvid Carlsson demostró que el 80% de la dopamina del cerebro se encuentra en los ganglios basales⁵. Más tarde, Olen Horynekiewicz 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 60s 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 Horynekiewicz 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 dopaminérgicos ⁽²⁾. 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 continúa de los síntomas ⁽⁶⁾. 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 fármaco ^(2,4).

La limitación y duración corta del tratamiento farmacológico llevaron al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En 1979, se propuso como una nueva estrategia, el reemplazo de las neuronas

dopaminérgicas por trasplante celular, demostrándose resultados positivos primero en modelos experimentales y posteriormente en humanos ^(7,8).

Plasticidad cerebral

Uno de los dogmas fundamentales mantenido en las neurociencias hasta el siglo pasado sostenía que la regeneración del sistema nervioso no puede ocurrir en etapas de la vida adulta. Sin embargo, a partir de los trabajos de Joseph Altman en la década de los 60s, utilizando la técnica de autoradiografía con timidina tritiada (timidina-³H) para marcar células en división, se demostró la existencia de neurogénesis en algunas áreas del cerebro postnatal y adulto de la rata. Específicamente en el bulbo olfatorio (BO) y el giro dentado (GD) en el hipocampo ⁽⁹⁾. Estas observaciones recibieron poca atención durante los años siguientes, hasta que en la década de los 90s diversos grupos reforzaron las investigaciones con las que se demostró que la neurogénesis persiste en los mamíferos, incluido el humano ^(10,11).

Neurogénesis en el cerebro adulto

En varias especies, durante la etapa postnatal y a lo largo de toda la vida, se ha demostrado que nuevas neuronas continúan generándose en el BO, el GD, y posiblemente en algunas áreas corticales ⁽¹⁰⁾ y en la sustancia *nigra* ⁽¹²⁾. Cabe mencionar que estos últimos datos han sido muy debatidos. Sin embargo, hoy en día es posible especificar que las áreas con mayor actividad neurogénica son la zona subventricular (ZSV) delimitando los ventrículos, y la zona subgranular del GD del hipocampo.

En estas dos zonas del cerebro adulto de mamíferos existen células con actividad mitótica, las cuales pueden ser clasificadas en 2 grupos ^(13,14): las células troncales (con un ciclo celular superior a 28 días) y las células progenitoras neuronales (CPN, con un ciclo celular de 12 horas). Las células troncales tienen la capacidad de generar continuamente dos tipos de células: 1) nuevas células troncales (capacidad de auto-renovación) y 2) CPN. Las CPN al perder su capacidad mitogénica en etapas tempranas del desarrollo dan origen a neuronas,

mientras que en etapas tardías del desarrollo originan astrocitos y oligodendrocitos ^(15,16). Es importante señalar que se ha logrado aislar y cultivar células troncales a partir de tejido cerebral *postmortem* de humanos adultos ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Las células troncales embrionarias son pluripotentes, es decir, tienen la capacidad de originar distintos tipos celulares en el organismo en desarrollo, mientras que las células troncales del cerebro adulto pierden parte de esta capacidad, volviéndose multipotentes, lo que implica que solo pueden dar origen a tipos celulares específicos ⁽²⁰⁾.

A la fecha, la mayor controversia ha sido determinar la naturaleza de las células precursoras en las zonas germinativas del cerebro adulto. Existen dos teorías yuxtapuestas sobre el origen celular de las células troncales en la SVZ: 1) las células troncales de la ZSV provienen de células epéndimales ^(21,22) que expresan nestina; y 2) provienen de células del tipo astrocítico ^(23,24) (GFAP⁺ y nestina⁺), también llamadas células tipo B. Cabe mencionar, que las células progenitoras

del SNC y las células neuroepiteliales presentan inmunoreactividad a la nestina. La nestina reconoce a la proteína de tipo VI de los filamentos intermedios, expresada en células troncales/progenitoras del neuroepitelio primitivo, tanto *in vivo* como *in vitro* ⁽²¹⁾.

La mayoría de los estudios refuerza la segunda teoría, tanto en la ZSV como en la zona subgranular del GD en el hipocampo. Se ha demostrado que una población específica de la glía radial puede originar precursores neurales, los cuáles a su vez dan origen tanto a neuronas como a células de la glía ^(22,23). Durante el desarrollo embrionario tardío y postnatal, las células de la glía radial generan astrocitos ^(24,25) y en algunas especies, la glía radial mantiene sus propiedades precursoras aún en el animal adulto ⁽²⁶⁾. En este contexto, Merkle y colaboradores demostraron que en el adulto las células de la glía radial provienen de las células progenitoras de la ZSV ⁽²⁷⁾.

Por otro lado, los estudios realizados sobre el origen de las neuronas corticales apuntan hacia dos

direcciones. La primera sugiere que son las células de la SVZ las que las originan, como sucede con las nuevas neuronas granulares y periglomerulares del BO^(8,29). La segunda teoría se basa en el comportamiento de células troncales que presentan las células de la glía radial, las cuales generan neuronas y células gliales³⁰⁻³³. En conjunto, estos datos soportan la idea de que las células troncales se desarrollan de un linaje neuroepitelial-glía radial-astrocítico^(22,34).

Otro punto de controversia ha sido determinar si las nuevas neuronas originadas en el adulto provienen del mismo tipo de células neuroepiteliales que producen neuronas durante el desarrollo embrionario. Los tipos celulares retenidos dentro del neuroepitelio del sistema nervioso adulto, tales como las células endodiales o las llamadas células de la glía radial, son probablemente los precursores neurales equiparables a las células neuroepiteliales embrionarias, de las cuales son derivadas y las que conservan propiedades que les permiten responder a los patrones de

señales que inducen neurogénesis en el embrión^(22,35,36). Por lo tanto, las neuronas generadas en el adulto pueden tener distintos precursores, siendo algunos de ellos cercanos pero no directamente equivalentes a los del neuroepitelio embrionario. Por lo anterior, se cree que las células troncales en el adulto pueden ser más especializadas y solamente generar un rango limitado de subtipos neuronales. Además, estas células son incapaces de activar las cascadas de señalización que utilizan las células troncales embrionarias y que involucran a las proteínas proneurales bHLH.

Células troncales/progenitoras de la ZSV

Durante el desarrollo del cerebro de los mamíferos se forma a lo largo de los ventrículos laterales una capa germinativa (la zona ventricular) rica en CPN que dan origen a las neuronas que migran hacia todas las estructuras del cerebro. A finales del desarrollo embrionario se origina otra capa de células germinativas adyacente a la zona ventricular (denominada ZSV), la cuál está implicada también en generar nuevas neuronas [Figura 2]. En el desarrollo postnatal disminuye progresivamente la generación de neuronas y finalmente, en el cerebro adulto, desaparece la zona ventricular germinativa manteniéndose únicamente nichos de proliferación en la ZSV. En dichas regiones las nuevas neuronas generadas migran a través de la vía rostral migratoria (VRM) hacia el BO [Figura 2], donde se diferencian en dos tipos de interneuronas: las células granulares y las células periglomerulares⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

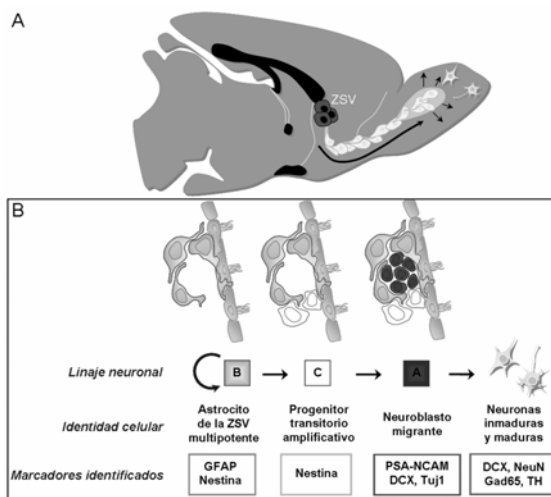


Figura 2. Neurogénesis en el sistema ZSV-BO. (A) La figura ilustra una vista sagital del cerebro de una rata adulta mostrando las CPN en la ZSV y su migración hacia el BO. (B) Secuencia de los tipos celulares involucrados en el linaje neuronal y sus marcadores específicos.

Diversas investigaciones han permitido determinar la presencia y el fenotipo de las células troncales en la ZSV del cerebro adulto de roedores^(23,41,42). Estudios cuantitativos indican que la tasa de neurogénesis en la ZSV del cerebro adulto de rata es de aproximadamente 80,000 nuevas neuronas granulares por BO, esto representa el 1% de la población de células granulares olfatorias por día⁽⁴³⁾. A partir de los estudios realizados se ha determinado que en la ZSV existen al menos cuatro tipos diferentes de células de acuerdo con su morfología, ultraestructura, propiedades electrofisiológicas y marcadores específicos que permiten su

identificación [Figura 2]. Estos tipos celulares son: 1) células endociliales, o células tipo E, ubicadas hacia el lumen del ventrículo y las cuales participan en la circulación del líquido cerebroespinal (LCE); 2) neuroblastos proliferativos, o células tipo A, las cuales presentan migración en cadena hacia el BO; 3) células astrocíticas de proliferación lenta, o células tipo B; y 4) células transitorias amplificadoras, o células tipo C, con proliferación activa y que forman cúmulos espaciados entre las cadenas constituidas por las células tipo A en toda la ZSV⁽⁴⁴⁾. La división de las células tipo B (astrocitos monociliados de la SVZ) y C (células transitorias amplificadoras) sugiere que uno o ambos tipos celulares están implicados en la generación de nuevas neuronas (células tipo A o neuroblastos). Sin embargo, las células tipo A son incapaces de auto-renovarse *in vitro*⁽⁴⁵⁾. A pesar de que se propuso que las CPN de la ZSV podría ser células tipo E, los trabajos de Doetsch y colaboradores⁽²³⁾ y más recientemente Spassky y colaboradores⁽⁴⁶⁾, contradicen esta hipótesis y muestran a

las células astrocíticas como las protagonistas de la neurogénesis en la ZSV [Figura 2]. En los experimentos de Doetsch se observó que la administración del antimetabólico citosina- β -D-arabinofuranósido (AraC) elimina a las células tipo A y C pero no a las células tipo B. Una vez que cesa el tratamiento con AraC, la población de células tipo C se regeneran y posteriormente se observa la formación de neuroblastos.

Así, se sabe que las células tipo B son las células precursoras de las nuevas neuronas y que son capaces de generar neuroesferas (cúmulos de células troncales y CPN), tanto *in vivo* como *in vitro*, que expresan receptores de diversos factores de crecimiento^(23,24). La capacidad de generar neuroesferas *in vitro* también ha sido observada en los astrocitos extraídos de cualquier área cerebral de animales jóvenes (menos de diez días), capacidad que se pierde con el desarrollo postnatal tardío y con la maduración cerebral⁽²⁴⁾. Estos resultados demuestran el potencial neurogénico de las células tipo B presentes en la ZSV del cerebro adulto

y explica parcialmente el origen del linaje de las neuronas y la neuroglía. Con base en estos resultados se ha propuesto un modelo neurogénico en la ZSV, en el cual las células tipo B dan origen a las células tipo C y éstas a su vez a las células tipo A [Figura 2].

No obstante, hasta fechas recientes no se conocía el origen exacto de dichos precursores neuronales. Con los trabajos de Merkle y colaboradores se ha descubierto que los astrocitos neurogénicos de las etapas adultas derivan de glía radial que persiste en la pared de los ventrículos laterales de ratas recién nacidas ⁽²⁷⁾. Al utilizar marcadores moleculares en estas células se observó que las células de la glía radial del neonato dan origen a neuronas, astrocitos, células endodiales y oligodendrocitos y posteriormente, desaparecen a pocos días del nacimiento. En la VRM se observó la presencia de neuroblastos marcados en todas las etapas de la edad adulta e incluso, se encontró que nuevas neuronas continúan generándose a partir de los precursores derivados de la glía radial. Con este

trabajo se concluyó que la glía radial es la célula precursora de neuronas y células gliales en la etapa neonatal, además de que genera a las células tipo B de la ZSV, las cuales continúan generando nuevas neuronas a lo largo de la vida adulta.

Las células tipo A, formadas a partir de los astrocitos subventriculares (células tipo B) migran una distancia considerable, alrededor de 5 mm en roedores y hasta 20 mm en primates, durante un periodo de 6 a 15 días para alcanzar el BO [Figura 3]. A pesar de que se ha sugerido que el BO puede tener un carácter quimioattractor, su participación en la proliferación, migración y diferenciación de las células recientemente formadas permanece incierta. Al alcanzar la parte media del BO las nuevas neuronas se separan de las cadenas formadas por las células tipo A y migran radialmente para dirigirse a la capa granular y periglomerular [Figura 3]. Ahí llegan como neuronas inmaduras, las cuales extienden ramificaciones dendríticas y más adelante se diferencian en

interneuronas GABAérgicas y dopaminérgicas⁽⁴⁷⁾.

Con base en estas investigaciones, podemos definir a la neurogénesis en la ZSV del cerebro adulto como el proceso mediante el cual las células troncales/progenitoras neuronales proliferan en la ZSV, originan neuroblastos que migran en cadena al BO, donde se diferencian en interneuronas que se integran a la red neuronal, manteniendo así la homeostasis del BO⁽²⁰⁾ [Figura 3].

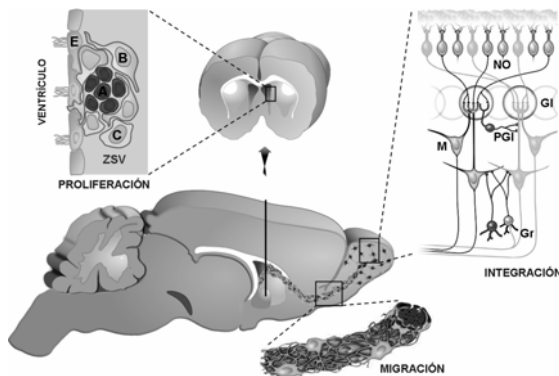


Figura 3. Migración e integración de las nuevas neuronas desde la ZSV hasta el BO siguiendo la VRM. La migración tangencial de las nuevas neuronas en la VRM se divide en tres fases simultáneas: (1) Las células ya están migrando pero aún son capaces de dividirse. Las células migratorias con actividad mitótica se observan en las regiones más cercanas a la ZSV adyacente a los ventrículos laterales. (2) En un momento determinado dentro de la VRM, las células salen del ciclo celular y continúan su proceso de migración hacia el BO. (3) Una vez dentro del BO, las células cambian su migración tangencial por radial e invaden el parénquima de esta estructura, diferenciándose en células granulares y periglomerulares. *Abreviaturas:* NO, nervio olfatorio; GI, células gromerulares; PGI, células periglomerulares; M, células mitrales; Gr, células granulares.

NEUROGENESIS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En EP, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia SNc degeneran, lo que trae como consecuencia un déficit de dopamina en sus áreas de proyección [Figura 1]. 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 GD⁽⁴⁸⁾.

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 GD y el BO, están disminuidas en cerebros *postmortem* de individuos que presentaron EP⁽⁴⁸⁾. 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.

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

mantiene mecanismos de reparación ⁽¹²⁾. En un trabajo reciente, el cual tenía como objetivo determinar si la SNc adulta era una zona neurogénica, se demostró que las neuronas dopaminérgicas que mueren son reemplazadas en una proporción muy baja [20 nuevas células por día]. La tasa de reemplazo se duplica cuando se destruye parcialmente las neuronas dopaminérgicas mediante la administración de la neurotoxina 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Cabe mencionar que estos resultados no han sido reproducidos por otros autores ⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, si la neurogénesis se presenta en la SNc del 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 ⁽¹²⁾. La neurogénesis es un proceso que continúa en la ZSV del cerebro adulto de mamíferos. Los precursores

neuronales generados en la ZSV migran a través de la vía rostral migratoria para reemplazar a las interneuronas del BO. Sin embargo, recientemente nuestro grupo ha demostrado 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 (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 ⁽⁵⁰⁾. 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 colocalizaron con el transportador de dopamina (DAT). Además, en este estudio se examinaron las propiedades funcionales de las células TH generadas en la ZSV⁵¹. 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 espontáneos⁽⁵¹⁾. Además, se determinó la liberación de (DA) en la ZSV y en un fragmento proporcional del estriado. Doce semanas después de la lesión de la SNc, la liberación de DA disminuyó en un 70%. No obstante, 8 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 control. Lo cual sugiere, que las células TH recientemente formadas en la ZSV liberan DA. Estos resultados, muestran por primera vez que la lesión de la SNc induce la diferenciación *in situ* de células precursoras que proliferan en la ZSV, las cuales expresan TH y adquieren propiedades de neuronas dopaminérgicas excitables. Adicionalmente, la liberación DA es

Ca⁺⁺ dependiente. La integración a la red neuronal representa un hallazgo cuya importancia funcional debe determinarse.

Conclusiones

En las enfermedades neurodegenerativas, una pérdida específica de células causa que los pacientes presenten síntomas psiquiátricos y neurológicos. Por lo cual, la perspectiva de reemplazar las células faltantes o dañadas es muy atractiva^(8,52-54).

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 EP⁽⁸⁾. Estos ensayos clínicos apoyan la hipótesis de utilizar como estrategia el reemplazo celular en el cerebro humano. Sin embargo, hay importantes dificultades logísticas para el uso rutinario en la clínica de células o tejido humano. Estos 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 los precursores proporciona una posible solución. Células troncales con capacidad auto-regenerativa han sido identificadas tanto en el sistema nervioso fetal como en el adulto ⁽²⁰⁾. Estas células troncales pueden ser cultivadas en el laboratorio por largos periodos y pueden ser diferenciadas en neuronas o glía ⁽²⁰⁾.

La estrategia de reemplazo celular, esta basada en una serie de estudios en modelos animales, en los cuales se ha demostrado que el implante de tejido neuronal embrionario, restaura los niveles de dopamina en el estriado y puede llevar a la recuperación funcional duradera ^(8,52). Estudios clínicos han demostrado que las neuronas dopaminérgicas implantadas pueden sobrevivir y re-inervar al estriado por al menos 10 años a pesar que la neurodegeneración continua ⁽⁸⁾. Estudios funcionales, han mostrado que las células trasplantadas liberan dopamina en el estriado, lo cual posiblemente restaura la activación cortico-frontal asociada con los

movimientos ⁽⁸⁾. Sin embargo, aunque algunos pacientes han mostrado una mejoría clínica, hay una variable en el resultado funcional, ya que otros pacientes han mostrado una mejoría modesta o nula. Movimientos involuntarios inoportunos, también llamados discinesias, han ocurrido en 7-15% de los pacientes implantados, pero no hay evidencia que estas discinesias sean causadas por el crecimiento dopaminérgico o sean una característica general de el reemplazo de neuronas dopaminérgicas *per se*.

Sin embargo, no se aprovecharía adecuadamente la terapia celular si el cerebro adulto no conserva la capacidad regenerativa. No importa cuantas células puedan ser generadas en el laboratorio, todo esto sería inútil si el cerebro adulto no las aceptara. Evidencias experimentales, hacen pensar que las células troncales endógenas participan en la regeneración neuronal, ya que se ha observado que estas células proliferan en respuesta a diferentes tipos de lesiones ⁽⁵⁵⁾.

La investigación generada en los últimos años, ha permitido aceptar que nuevas neuronas continúan generándose en el cerebro adulto de mamíferos. La importancia funcional de las nuevas neuronas está aún bajo investigación. Sin embargo, existen resultados sorprendentes, los cuales indican que las nuevas neuronas se integran en el cerebro adulto y participan en diferentes procesos ⁽⁵⁶⁾. Además, se ha despertado un gran interés en la neurogénesis del cerebro adulto por las potenciales aplicaciones terapéuticas.

Bibliografía

1. Langston J.W., Irwin I., Ricaurte G.A. Neurotoxins, Parkinsonism and Parkinson's disease. *Pharmacol Ther* 1987; 32: 19-49.
2. Hornykiewicz O. Parkinson Disease. *Encyclopedia of life sciences* 2001; 1-10.
3. Fahn S. Parkinson's disease and other basal ganglion disorders. In Asbury, AK, McKlann GM, McDonald WI. (eds.), *Clinical Neurobiology*. London. Saunders, 1986, p. 1217-1228.
4. Lozano A.M., Lang E.A., Hutchison W.D., Dostrovsky J.D. New developments in understanding the etiology of Parkinson's disease and in its treatment. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 783-790.
5. Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 1959; 11:490-493.
6. Cotzias G.C., Van Woert M.H., Schiffer L.M. Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276:374-379.
7. Björklund A., Steveni U. Reconstruction of the nigro-striatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res* 1979; 177:555-560.
8. Drucker-Colín R., Verdugo-Díaz L., Cell transplantation for Parkinson's Disease: Present Status. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2004; 24: 301-316.
9. Altman J., Das G.D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*. 1965; 124:319-35.
10. Eriksson P.S., Perfilieva E., Björk-Eriksson T., Alborn AM., Nordborg C., Peterson D.A., Gage F.H. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Med* 1998; 4: 1313-17.
11. Gould E., Reeves A.J., Graziano M.S., Gross C.G. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*. 1999; 286:548-52.
12. 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* 2003; 100:7925-30.
13. Morshead C.M., van der Kooy D. Postmitotic death is the fate of constitutively proliferating cells in the subependymal layer of the adult mouse brain. *J Neurosci* 1992; 12:249-56.
14. Morshead C.M., Reynolds B.A., Craig C.G., McBurney M.W., Staines W.A., Morassutti D., et al. Neural stem cells in the adult mammalian forebrain: a relatively quiescent subpopulation of subependymal cells. *Neuron* 1994; 13:1071-82.
15. Reynolds B.A., Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992; 255:1707-10.
16. Lois C., Álvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:2074-7.
17. Laywell E.D., Kukekov VG., Steindler D.A. Multipotent neurospheres can be derived from forebrain subependymal zone and spinal cord of adult mice after protracted postmortem intervals. *Exp Neurol* 1999; 156:430-3.
18. Roisen F.J., Klueber K.M., Lu C.L., Hatcher L.M., Dozier A., Shields C.B., et al. Adult human olfactory stem cells. *Brain Res* 2001; 890:11-22.
19. Palmer T.D., Schwartz P.H., Taupin P., Kaspar B., Stein S.A., Gage FH. Cell culture. Progenitor cells from human brain after death. *Nature*. 2001; 411:42-3.
20. Arias-Carrión O., Olivares-Bañuelos T., Drucker-Colín R. Neurogenesis en el Cerebro adulto. *Rev Neurol (España)* 2007; En prensa.
21. Johansson C.B., Momma S., Clarke DL., Risling M., Lendahl U., Frisen J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell* 1999; 96:25-34.
22. Chiasson B.J., Tropepe V., Morshead C.M., van der Kooy D. Adult

- mammalian forebrain ependymal and subependymal cells demonstrate proliferative potential, but only subependymal cells have neural stem cell characteristics. *J Neurosci* 1999; 19:4462-71.
23. Doetsch F., Caillé I., Lim D.A., García-Verdugo J.M., Álvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999; 97: 703-16.
 24. Laywell E.D., Rakic P., Kukekov V.G., Holland E.C., Steindler D.A. Identification of a multipotent astrocytic stem cell in the immature and adult mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:13883-8
 25. Misson J.P., Austin C.P., Takahashi T., Cepko C.L., Caviness V.S Jr. The alignment of migrating neural cells in relation to the murine neopallial radial glial fiber system. *Cereb Cortex* 1991; 1:221-9.
 26. Álvarez-Buylla A., Theelen M., Nottebohm F. Proliferation "hot spots" in adult avian ventricular zone reveal radial cell division. *Neuron* 1990; 5:101-9.
 27. Merkle F.T., Tramontin A.D., García-Verdugo J.M., Álvarez-Buylla A. Radial glia give rise to adult neural stem cells in the subventricular zone. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101:17528-32.
 28. Bernier P.J., Parent A. Bcl-2 protein as a marker of neuronal immaturity in postnatal primate brain. *J Neurosci* 1998; 18:2486-97.
 29. Kornack DR, Rakic P. Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex. *Science* 2001; 294:2127-30.
 30. Hartfuss E., Galli R., Heins N., Gotz M. Characterization of CNS precursor subtypes and radial glia. *Dev Biol* 2001; 229:15-30.
 31. Miyata T., Kawaguchi A., Okano H., Ogawa M. Asymmetric inheritance of radial glial fibers by cortical neurons. *Neuron* 2001; 13:727-41.
 32. Malatesta P., Hartfuss E., Gotz M. Isolation of radial glial cells by fluorescent-activated cell sorting reveals a neuronal lineage. *Development* 2000; 127:5253-63.
 33. Noctor S.C., Flint A.C., Weissman T.A., Dammerman R.S., Kriegstein A.R. Neurons derived from radial glial cells establish radial units in neocortex. *Nature* 2001; 409:714-20.
 34. Tramontin A.D., Garcia-Verdugo J.M., Lim D.A., Álvarez-Buylla A. Postnatal development of radial glia and the ventricular zone (VZ): a continuum of the neural stem cell compartment. *Cereb Cortex* 2003; 13:580-7.
 35. Tamamaki N., Nakamura K., Okamoto K., Kaneko T. Radial glia is a progenitor of neocortical neurons in the developing cerebral cortex. *Neurosci Res* 2001; 41:51-60.
 36. Kintner C. Neurogenesis in embryos and in adult neural stem cells. *J Neurosci* 2002; 22:639-43.
 37. Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. 3. Dating the time of production and onset of differentiation of cerebellar microneurons in rats. *J Comp Neurol* 1969; 136:269-93.
 38. Corotto F.S., Henegar J.A, Maruniak J.A. Neurogenesis persists in the subependymal layer of the adult mouse brain. *Neurosci Lett* 1993; 149:111-14.
 39. Luskin M.B. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron* 1993; 11:173-89.
 40. Lois C., Álvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* 1994; 264:1145-81.
 41. Seaberg R.M., van der Kooy D. Adult rodent neurogenic regions: the ventricular subependyma contains neural stem cells, but the dentate gyrus contains restricted progenitors. *J Neurosci* 2002; 22:1784-93.
 42. Song H.J., Stevens C.F., Gage F.H. Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons. *Nat Neurosci* 2002; 5:438-45.
 43. Kaplan M.S., McNelly N.A., Hinds J.W. Population dynamics of adult-

- formed granule neurons of the rat olfactory bulb. *J Comp Neurol* 1985; 239:117-25.
44. Álvarez-Buylla A., García-Verdugo J.M. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neuroscience* 2002; 22:629-34.
45. Lim DA., Alvarez-Buylla A. Interaction between astrocytes and adult subventricular zone precursors stimulates neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:7526-31.
46. Spassky N., Merkle FT., Flames N., Tramontin A.D., Garcia-Verdugo J.M., Alvarez-Buylla A. Adult ependymal cells are postmitotic and are derived from radial glial cells during embryogenesis. *J Neurosci* 2005; 25:10-8
47. Carleton A., Petreanu L.T., Lansford R., Alvarez-Buylla A., Lledo P.M. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat Neurosci* 2003; 6:507-18.
48. Höglinger G.U., Rizk P., Muriel M.P., Duyckaerts C., Oertel W.H., Caille I., et al. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2004; 7 726-35.
49. Flielingsdorf H., Schwarz K., Brundin P., Mohopel P. (2004) No evidence for new dopaminergic neurons in the adult mammalian substantia nigra. *Proc. Natl. Acad. Sci* 101:10177-10182.
50. Arias-Carrión O., Verdugo-Díaz L., Fera-Velasco A., Millán-Aldaco D., Gutiérrez A., Hernández-Cruz A., Drucker-Colín R. (2004) Neurogenesis in the subventricular zone following transcranial magnetic field stimulation and nigro-striatal lesions. *J. Neurosci Res* 78:16-28.
51. Arias-Carrión O., Hernandez-Lopez S., Ibáñez O., Bargas J., Hernandez-Cruz A., Drucker-Colín R. (2006) Differentiation into DA-like cells of neuronal precursor within the SVZ in grafted nigro-striatal lesioned rats. *J. Neurosci Res* 84:1425-1437.
52. Arias-Carrión O., Drucker-Colín R. Plasticidad cerebral y campos magnéticos. *Temas Selectos de Neurociencias III*. Pags., 169-180. Ed. Javier Velásquez Moctezuma, U.A.M. 2004.
53. Arias-Carrión O., Murillo-Rodríguez E., Xu M., Blanco-Centurion C., Drucker-Colín R., Shiromani P.J. Transplant of hypocretin neurons into the pontine reticular formation: preliminary results. *Sleep* 2004; 27:1465-1470.
54. 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.
55. Lindvall O., Kokaia Z., Martinez-Serrano A. Stem Cell Therapy for Human Neurodegenerative Disorders-How to Make it Work. *Nature Medicine* 2004; Neurodegeneration S42-S50.
56. Abrous D.N., Koehl M., Le Moal M. Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. *Physiol Rev* 2005; 85: 523-569.