



# Las células pluripotentes neurales y sus potenciales aplicaciones terapéuticas

Christian Schmeer

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

## RESUMEN

La presencia de las células pluripotentes neurales, tanto en el sistema nervioso embrionario como en el adulto de todos los organismos mamíferos - incluyendo los humanos -, ofrece una alternativa prometedora para las terapias de reemplazo celular, y por tanto, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

**PALABRAS CLAVE:** células pluripotentes neurales, terapia celular, enfermedades neurodegenerativas, regeneración, sistema nervioso.

## SUMMARY

The presence of neural stem cells, both in the embryonic and adult nervous system of all mammals - including humans-, offers a promising alternative in cellular replacement therapies, and therefore, treatment of neurodegenerative disorders.

## INTRODUCCIÓN

## LA NEUROGÉNESIS EN MAMÍFEROS ADULTOS

Durante el desarrollo, todos los órganos se originan a partir de un grupo de células proliferativas, las cuales tienen el potencial de diferenciarse en los tipos celulares requeridos para el funcionamiento de un órgano (Figura 1). En los tejidos adultos, estas células pluripotentes parecen desempeñar un rol importante en el reemplazo de células perdidas por desgaste fisiológico o por lesión (Michalopoulos y col., 1997; Martín, 1997). Hay evidencia creciente de que el sistema nervioso central también deriva de células pluripotentes embrionarias, y de que estas células también se encuentran en tejido adulto (Reynolds y Weiss, 1992; Gage, 2000).

En el sistema nervioso central adulto existe un proceso de neurogénesis activo en dos áreas principales: la zona subgranular del hipocampo (Eriksson y col., 1998; Gould y col., 1998), y la zona subventricular del bulbo olfatorio (Doetsch y col., 1999; Pagano y col., 2000), lo que sugiere un potencial del cerebro para regenerarse (Lowenstein, 1999). De estas zonas proliferativas, se han aislado las células pluripotentes y se han clonado y expandido en cultivo. Bajo condiciones *in vitro*, o luego de ser transplantadas, estas células tienen la capacidad de generar los tres principales tipos celulares del sistema nervioso central y, por ello, son clasificadas como células pluripotentes neurales (Gage y col., 1995).

En estudios recientes se ha demostrado la presencia de células pluripotentes neurales en áreas cerebrales de mamíferos, tales como las cortezas frontal y temporal, y la amígdala, inclusive en tejidos humanos (Arsenijevic y col., 2001).

La neurogénesis en el hipocampo se incrementa en algunos estados patológicos que incluyen la adrenalectomía (Cameron y Gould, 1994), las lesiones mecánicas en el giro dentado (Gould y Tanapat, 1997), y la isquemia (Liu y col., 1998). En el caso particular del daño isquémico en rata, el número de células con actividad mitótica en la zona subgranular del hipocampo alcanza un pico a los 8 días después de la isquemia y regresa a niveles basales a los 15 días después de la lesión (Yagita y col., 2001). El proceso de neurogénesis parece estar balanceado por un proceso de eliminación, como se muestra en estudios realizados en cerebro de rata adulta, los cuales sugieren que los mecanismos apoptóticos juegan un papel importante en el proceso de auto-renovación en este órgano (Biebl y col., 2000).

## LA NEUROGÉNESIS EN VERTEBRADOS INFERIORES

En contraste con los mamíferos adultos, en vertebrados inferiores como los peces y en algunos anfibios el proceso de neurogénesis persiste aún en la etapa adulta. En diferentes zonas del sistema nervioso central, incluyendo la retina, aparecen nuevas neuronas a partir de células neuroepiteliales y se unen a las estructuras cerebrales existentes. A pesar de las diferencias entre los mamíferos y otras especies menos complejas, como los peces, la neurogénesis parece ser una característica evolutivamente conservada del cerebro de los vertebrados y podría implicar a los mismos linajes celulares (Otterson y col., 2001).

En estudios recientes se han podido identificar células pluripotentes neurales en la retina de mamíferos adultos, lo cual era impensable dada la incapacidad mostrada por dicho tejido para

regenerar luego de una lesión (Tropepe y col, 2000). Las células con capacidad proliferativa fueron identificadas como células pigmentadas del margen ciliar de la retina de ratón y tienen la capacidad de generar colonias de esferas secundarias independientemente de la presencia de factores de crecimiento, lo cual es característico de las células pluripotentes neurales (Tropepe y col., 2000).

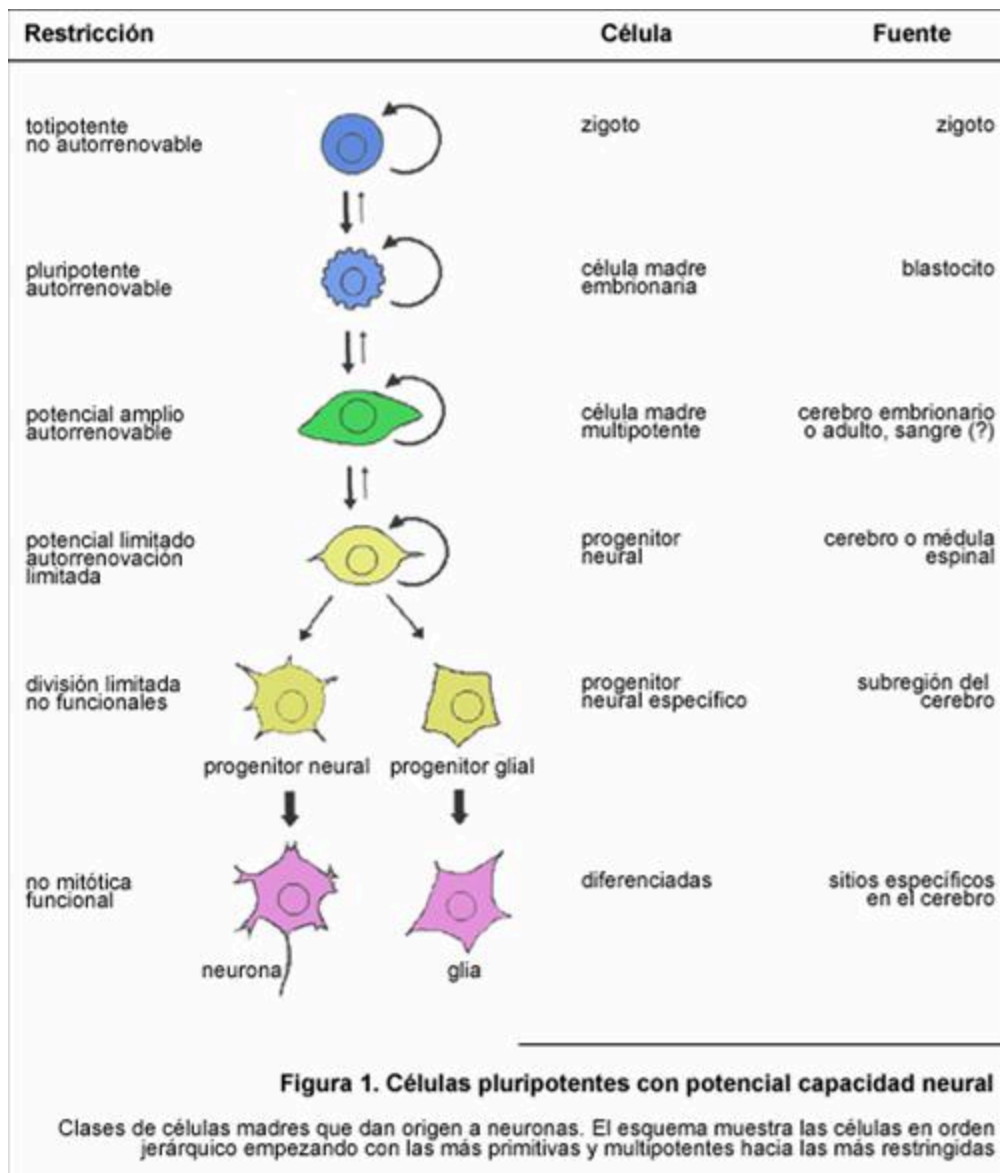
Al igual que lo observado en mamíferos adultos, las lesiones ocasionadas al sistema visual del pez pueden modular el proceso de neurogénesis en la retina de estos animales. Henken y Yoon (1989) mostraron que la lesión por aplastamiento del nervio óptico parece modular la proliferación celular en la capa nuclear externa de dos maneras. Primero, el número de precursores de bastones que entran en la fase S del ciclo de generación de células aumenta y luego disminuye. En segundo lugar, la proporción de células que sintetizan activamente ADN son inducidas a continuar, ya sea en el ciclo de generación celular, o a morir. La regeneración del nervio óptico también afecta la tasa de proliferación de células del órgano blanco, el techo óptico (Stevenson y Yoon, 1982).

Otro tipo de lesión, utilizando un haz de rayos láser para producir fotocoagulaciones en la retina (Braisted y col., 1994), también produce un incremento local en el número de progenitores en la capa nuclear interna, los cuales dan origen no solamente a los bastones, sino también a los conos (Wu y col., 2001).

## POTENCIALES APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los recientes avances en el campo de las células pluripotentes neurales han originado una gran expectativa en cuanto a la potencial capacidad de reparar daños al sistema nervioso central utilizando estas células (Gage, 1998; Shihabuddin y col., 2000). Se han desarrollado protocolos que permiten el cultivo y la proliferación de las mismas, lo cual provee una fuente virtualmente ilimitada para el trasplante celular. Las células pluripotentes embrionarias cultivadas responden a señales ambientales para migrar y diferenciarse, y tienen el potencial para reconstituir líneas neuronales y gliales cuando son implantadas en los ventrículos cerebrales de ratas en estadio embrionario (Brüstle y col., 1997).

Utilizando este enfoque, se ha podido corregir parcialmente un defecto en el proceso de mielinización en un modelo en ratas de la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central de carácter recesivo y asociada al cromosoma X, que involucra mutaciones en el gen de la proteína proteolipídica de la mielina (Brüstle y col., 1997). También, utilizando la misma metodología, se ha transplantado células pluripotentes neurales derivadas de hipocampo de rata en retinas lesionadas por isquemia temporal, y estas fueron capaces de integrarse al tejido y de reemplazar las neuronas perdidas (Kurimoto y col., 2001). Las células pluripotentes de embrión humano muestran la misma capacidad para proliferar y diferenciarse en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos *in vitro*, y se incorporan de manera eficiente al tejido nervioso de ratón neonato (Zhang y col., 2001).



## CONCLUSIONES

El campo de las células pluripotentes neurales ofrece nuevas perspectivas para el desarrollo de enfoques terapéuticos en el tratamiento de patologías del sistema nervioso central que, hasta ahora, eran difíciles de tratar. La terapia celular, basada en el transplante de las células pluripotentes cultivadas *in vitro*, derivadas de tejidos embrionarios o adultos, será sin duda alguna de gran utilidad, en un futuro no muy lejano, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el mal de Parkinson, el de Alzheimer, y la enfermedad de Huntington, entre muchas otras.

## BIBLIOGRAFIA

1. Arsenijevic, Y., Villemure, J., Brunet, J., Bloch, J., Deglon, N., Kostic, C., Zurn, A., Aebischer, P. (2001) Isolation of multipotent neural precursors in the cortex of the adult human brain. *Exp. Neurol.* 170, 48-62.
2. Biebl, M., Cooper, C., Winkler, J., Kuhn, G. (2000) Analysis of neurogenesis and programmed cell death reveals a self-renewing capacity in the adult rat brain. *Neurosci. Lett.* 291, 17-20.

3. Braisted, J., Essman, T., Raymond, P. (1994) Selective regeneration of photoreceptors in goldfish retina. *Development*, 120, 2409-2419.
4. Brüstle, O., Spiro, C., karram, K., Choudhary, K., Okabe, S., McKay, R. (In vitro generated neural precursors participate in mammalian brain development. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94, 14809-14814.
5. Cameron, A., Gould, E. (1994) Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience*, 61, 203-209.
6. Doetsch, F., Caille, I., Lim, D., Garcia-Verdugo, J., Alvarez-Buylla, A. (1999) ventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*, 97, 703-716.
7. Eriksson, P., Perfilieva, E. Bjork-Eriksson, T., Alborn, A., Norborg, C., Peterson, D., Gage, F. (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* 4, 1313-1317.
8. Gage, F., Coates, P., Palmer, T., Kuhn, H., Fisher, L., Suhonen, J., Peterson, D., Suhr, S., Ray, J. (1995) Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92, 11879-11883.
9. Gage, F. (1998) Cell therapy. *Nature*, 392, 18-24.
10. Gage, F (2000) Mammalian neural stem cells. *Science* 287, 1433-1438.
11. Gould, E., Tanapat, P. (1997) Lesion-induced proliferation of neuronal progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*, 80, 427-436.
12. Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B., Flugge, G., Fuchs, E. (1998) Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95, 3168-3171.
13. Henken, D., Yoon, M. (1989) Optic nerve crush modulates proliferation of rod precursor cells in the goldfish retina. *Brain. Res.*, 501, 247-259.
14. Kurimoto, Y., Shibuki, H., Kaneko, Y., Ichikawa, M., Kurokawa, T., Takahashi, M., Yoshimura, N. (2001) Transplantation of adult rat hippocampus -derived neural stem cells into retina injured by transient ischemia. *Neurosci. Lett.*, 306, 57-60.
15. Liu, J., Solway, K., Messinger, R., Sharp, F. (1998) Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J. Neurosci.*, 18, 7768-7778.
16. Martin, P. (1997) Wound healing- aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276, 75-81.
17. Michalopoulos, G., DeFrances, M. (1997) Liver Regeneration. *Science*, 276, 60-66.
18. Pagano, S., Impagnatiello, F., Girelli, M., Cova, L., Grioni, E., Onofri, M., Cavallaro, M., Etteri, S., Vitello, F., Giombini, S., Solero, C., parati, E. (2000) Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb. *Stem Cells*, 18, 295-300.
19. Reynolds, B., Weiss, S. (1992) Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*, 255, 1707-1710.

