

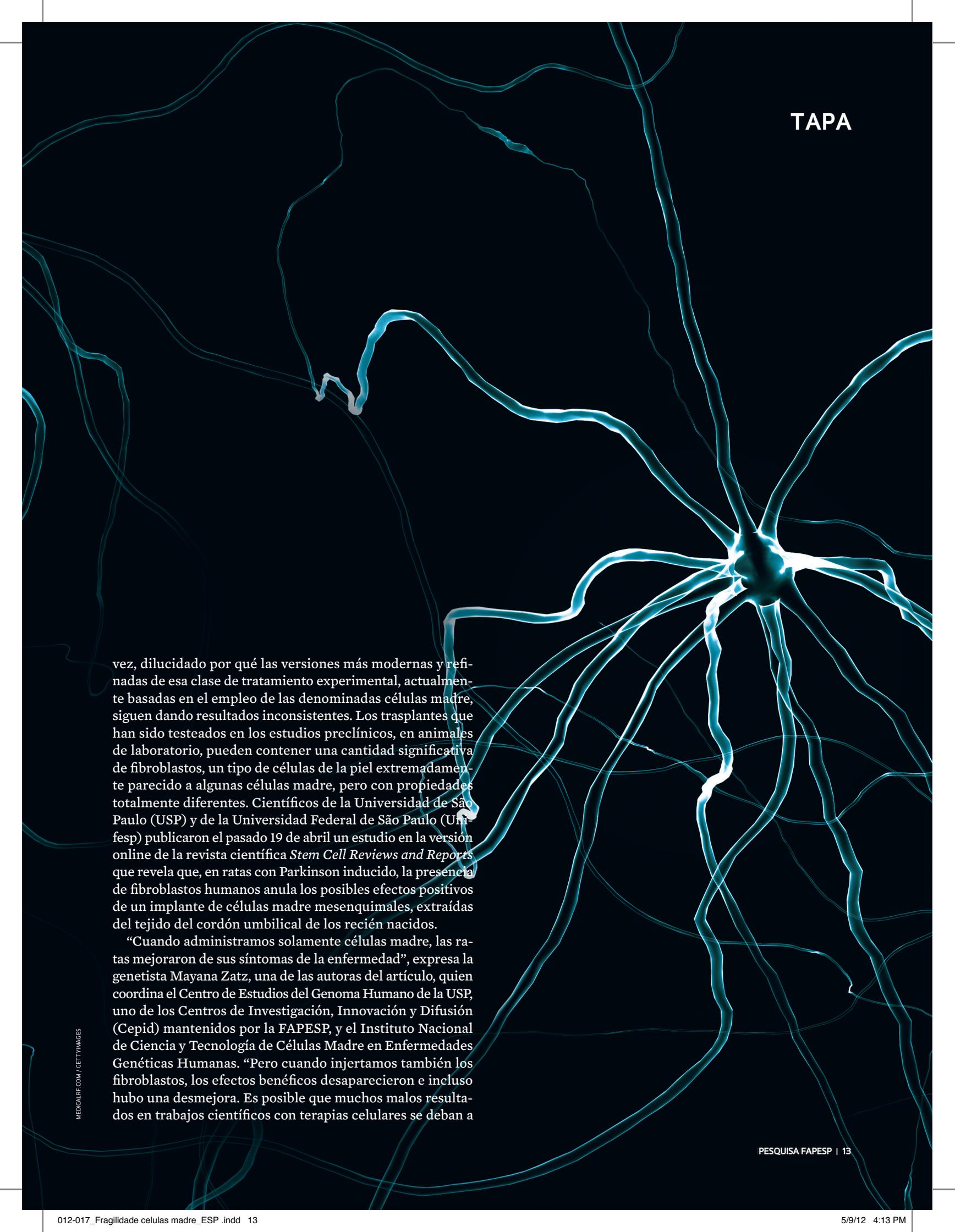
LA DEBILIDAD DE LAS CÉLULAS MADRE

La contaminación puede ser la causa de los malos resultados en el tratamiento contra el Parkinson

Marcos Pivetta

Desde hace tres décadas la terapia celular viene siendo una fuente sucesiva de entusiasmo y decepción para los pacientes con mal de Parkinson, una enfermedad caracterizada por la muerte progresiva de las neuronas responsables de la producción de una importante sustancia química, el neurotransmisor dopamina. En los años 1980, un polémico abordaje contra la afección, que inicialmente se mostraba prometedor, fue probado en animales y también en humanos en países tales como Suecia, Estados Unidos y México: la realización de trasplantes con células extraídas de la glándula adrenal o del tejido cerebral inmaduro de fetos abortados. La lógica de esas cirugías, discutibles incluso desde un punto de vista ético, era dotar a la estructura cerebral conocida como sustancia negra –lesionada en los pacientes debido a la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas– de una nueva población de células capaces de fabricar el neurotransmisor. De esa forma, los principales síntomas del Parkinson, tales como los temblores, la rigidez muscular, la lentitud de movimientos y la dificultad para hablar y escribir, podían eliminarse. Los resultados del tratamiento fueron decepcionantes. En los casos en que se observó mejoría, el bienestar de los pacientes resultó pasajero. En otros, ni siquiera ocurrió y la tentativa de tratamiento incluso agravó la enfermedad, causando la muerte de algunos individuos.

Un grupo de biólogos y neurocientíficos paulistas puede haber descubierto uno de los motivos causantes del fracaso de las antiguas terapias celulares contra el Parkinson y, tal

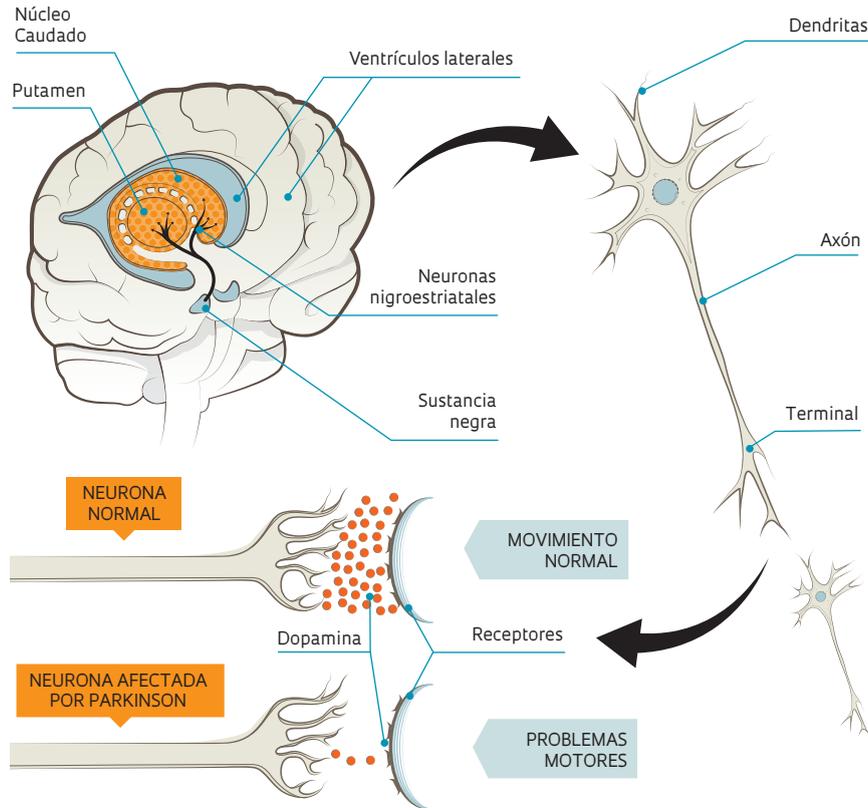


vez, dilucidado por qué las versiones más modernas y refinadas de esa clase de tratamiento experimental, actualmente basadas en el empleo de las denominadas células madre, siguen dando resultados inconsistentes. Los trasplantes que han sido testeados en los estudios preclínicos, en animales de laboratorio, pueden contener una cantidad significativa de fibroblastos, un tipo de células de la piel extremadamente parecido a algunas células madre, pero con propiedades totalmente diferentes. Científicos de la Universidad de São Paulo (USP) y de la Universidad Federal de São Paulo (Unifesp) publicaron el pasado 19 de abril un estudio en la versión online de la revista científica *Stem Cell Reviews and Reports* que revela que, en ratas con Parkinson inducido, la presencia de fibroblastos humanos anula los posibles efectos positivos de un implante de células madre mesenquimales, extraídas del tejido del cordón umbilical de los recién nacidos.

“Cuando administramos solamente células madre, las ratas mejoraron de sus síntomas de la enfermedad”, expresa la genetista Mayana Zatz, una de las autoras del artículo, quien coordina el Centro de Estudios del Genoma Humano de la USP, uno de los Centros de Investigación, Innovación y Difusión (Cepid) mantenidos por la FAPESP, y el Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología de Células Madre en Enfermedades Genéticas Humanas. “Pero cuando injertamos también los fibroblastos, los efectos benéficos desaparecieron e incluso hubo una desmejora. Es posible que muchos malos resultados en trabajos científicos con terapias celulares se deban a

El circuito cerebral del Parkinson

Las señales que controlan los movimientos del cuerpo son transmitidas por neuronas que se proyectan desde la sustancia negra hacia el núcleo caudado



este tipo de contaminación”. Según los investigadores, el trabajo es el primero en revelar, en el modelo animal, tanto los efectos positivos del empleo de células madre mesenquimales contra el Parkinson como los perjuicios de la contaminación con fibroblastos.

Además de representar un avance en el conocimiento básico al respecto de los eventuales beneficios de las terapias celulares en un órgano tan complejo y delicado como el cerebro, el resultado del trabajo constituye una advertencia para los familiares de pacientes con Parkinson. No hay, en ningún país del mundo, un tratamiento oficialmente aprobado a base de células madre para combatir esa u otras enfermedades neurodegenerativas. “Es necesario revisar cuidadosamente las investigaciones con células madre y no realizar falsas promesas de curación”, afirma otro de los autores del artículo,

el neurocientífico Esper Cavalheiro, de la Unifesp, quien encabeza los trabajos del Instituto Nacional de Neurociencia Traslacional, un proyecto conjunto de la FAPESP y del Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCT). “Antes que propongamos terapias, necesitamos comprender todo el mecanismo de diferenciación de las células madre en los diversos tejidos del organismo y cómo hace el cerebro para ‘conversar’ y orientar la actuación de esas células”. Hasta ahora, las únicas enfermedades que cuentan con un tratamiento a base de células madre son las de la sangre, en particular los cánceres (leucemias). Contra ese tipo de afección, los médicos echan mano, desde hace décadas, del trasplante de médula ósea, rica en células madre hematopoyéticas, que son precursoras de la sangre.

Todavía sin cura, el Parkinson se controla con ayuda de medicamentos, tales

como la levodopa, que pueden ser transformados en dopamina por el cerebro. Para los casos más graves, existe incluso una segunda alternativa: el implante de electrodos en el cerebro de los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento o padecen muchos efectos colaterales debido al uso de los medicamentos. Conectados con un pequeño generador implantado debajo de la piel, los electrodos intentan mejorar la comunicación entre las neuronas. La delicada cirugía destinada a la colocación de los electrodos se conoce como estimulación cerebral profunda (*deep brain stimulation*, o simplemente ECP). Con excepción de esos dos abordajes, el resto de los procedimientos contra la enfermedad aún se encuentran en período de ensayo, sin aprobación de los órganos médicos.

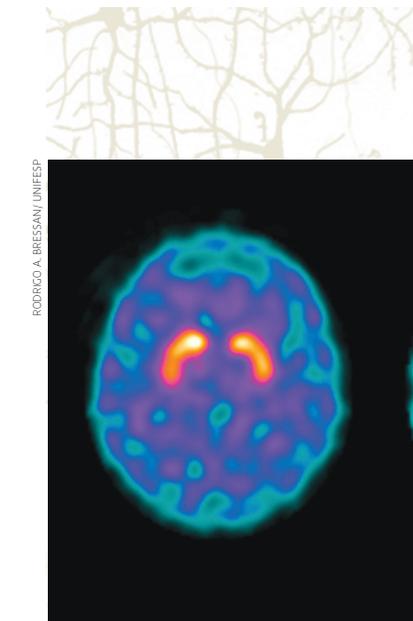
Las dopamina, una mensajera química producida por menos del 0,3% de las células nerviosas, perteneciente a un tipo de sustancias denominadas neurotransmisores, cuya función básica consiste en transmitir la información, bajo la forma de señales eléctricas, entre una neurona y otra. Ese proceso de comunicación entre neuronas se conoce con el nombre de sinapsis. La dopamina actúa específicamente en los centros cerebrales involucrados con las sensaciones de placer y dolor, cumpliendo un rol comprobado en los mecanismos que generan adicciones, como así también en el control de los movimientos. En los casos de Parkinson, la cuestión motriz se ve claramente afectada debido a la falta del neurotransmisor.

Resulta muy sencillo mezclar los fibroblastos con las células madre mesenquimales, y esa confusión puede ser la causa de los resultados inconsistentes y contradictorios de muchas tentativas de tratamiento del Parkinson con terapias celulares. Ambos tipos de célula tienen un mismo origen. Derivan del mesénquima, el tejido conjuntivo elemental, presente en los embriones, a partir del cual se formarán varios tipos de células. Pese a su origen común, los fibroblastos y las células madre mesenquimales exhiben propiedades distintas. Los fibroblastos, responsables por la síntesis del colágeno, conforman la base del tejido conjuntivo en el individuo adulto. Son, por ende, células especializadas y diferentes. En el caso de las células

madre mesenquimales, aún no se encuentran suficientemente diferenciadas, y poseen la capacidad de generar diversos tipos de tejidos, tales como huesos, cartílagos, grasa, células de soporte para la formación de la sangre y también tejido fibroso conectivo. “Resulta casi imposible distinguir esos dos tipos de células simplemente observándolas en un microscopio”, comenta el bioquímico Oswaldo Keith Okamoto, del Centro de Estudios del Genoma Humano, y coordinador del artículo publicado en *Stem cell Reviews and Reports*. “Ellas crecen *in vitro* bajo las mismas condiciones y sólo logramos distinguirlas con la ayuda de marcadores y ensayos específicos”. Las células madre mesenquimales presentan además una importante particularidad. Poseen propiedades inmunosupresoras, y pueden reducir la necesidad de tomar remedios para disminuir el rechazo en órganos y tejidos transplantados.

No existen evidencias sólidas de que las células madre mesenquimales cuenten con la capacidad para generar las neuronas que faltan o son poco funcionales en los pacientes con Parkinson. Parecen mejorar el ambiente en que ocurren las lesiones asociadas con las enfermedades, disminuir la inflamación local y favorecer la preservación de otras células nerviosas. “Sus efectos podrían ser indirectos, al disminuir la inflamación en el cerebro”, expresa Okamoto. Eso fue lo que los investigadores paulistas verificaron en el experimento con ratas. Injertaron las células madre en los cerebros de un grupo de 10 roedores enfermos con Parkinson inducido y, un mes más tarde, observaron que los mismos no exhibían síntomas del mal. Se hallaban tan sanos como los animales del grupo control que no padecían Parkinson. Este resultado corrobora otras conclusiones de estudios similares realizados en Brasil y en el exterior.

Lo novedoso ocurrió en la segunda parte del experimento. Los científicos injertaron un cultivo de fibroblastos en otro grupo de 10 ratas, también con Parkinson. El resultado fue desastroso. Un mes después del procedimiento, los animales exhibían mayores problemas motrices y la cantidad de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra se había reducido a la mitad. A una tercera camada de roedores enfermos se le administró una mezcla, en partes igua-



RODRIGO A. BRESSANI/UNIFESP

Imagen de un cerebro sano con más neuronas que producen dopamina (a la izquierda), y de otro afectado por Parkinson

La inyección de fibroblastos hizo que ratas con Parkinson empeorasen en lo que hace a los síntomas de la enfermedad y anuló los beneficios ocasionados por las células madre

les, con ambos tipos de células. En ese grupo no se verificó ninguna mejora. Parecía que los fibroblastos hubiesen anulado los aparentes efectos benéficos de las células madre. “Parecen ser neurotóxicos”, afirma Mayana.

En la India, un grupo de médicos y científicos del BGS-Global Hospital, de Bangalore, está ensayando con el uso de células madre mesenquimales en siete pacientes humanos con Parkinson, con edades entre 22 y 62 años. Las células, extraídas de la médula ósea de los propios pacientes, se injertaron en los cerebros dañados de acuerdo con un protocolo local creado por los indios.

En un artículo publicado en febrero del año pasado en la revista *Translational Research*, los investigadores reportaron una disminución de los síntomas de la enfermedad en tres de los siete pacientes y dijeron que el abordaje parece seguro. Los resultados, sin embargo, todavía son preliminares y deben ser tratados con reservas. “Tal vez los trasplantes de células madre mesenquimales no se conviertan en un tratamiento definitivo para el Parkinson, sino más bien complementario, como una especie de neuroprotección”, pondera Okamoto. “Este tipo de estudios puede ayudarnos a entender cómo mitigar el ámbito degenerativo en el cerebro y –quién sabe– crear nuevos fármacos contra la enfermedad”.

GENES, ÁMBITO Y MISTERIO

Pese a que existen casos de individuos jóvenes con Parkinson, como el caso del famoso actor canadiense Michael J. Fox, quien, a los 30 años, recibió el diagnóstico de la enfermedad, ese desorden neurológico aparece con mayor frecuencia en personas con más de cinco o seis décadas de vida. “A los pacientes menores de 50 años se los considera precoces y representan un 20% del total”, dice el neurólogo Luiz Augusto Franco de Andrade, del Instituto De Enseñanza e Investigación del Hospital Albert Einstein, de São Paulo. “Aunque ya he tratado a un niño de 13 años con Parkinson”.

Existen evidencias crecientes de que factores ambientales y genéticos pueden hallarse involucrados en la aparición de la enfermedad, al menos en algunos casos. Un estudio de investigadores de la Escuela Médica de Harvard, publicado

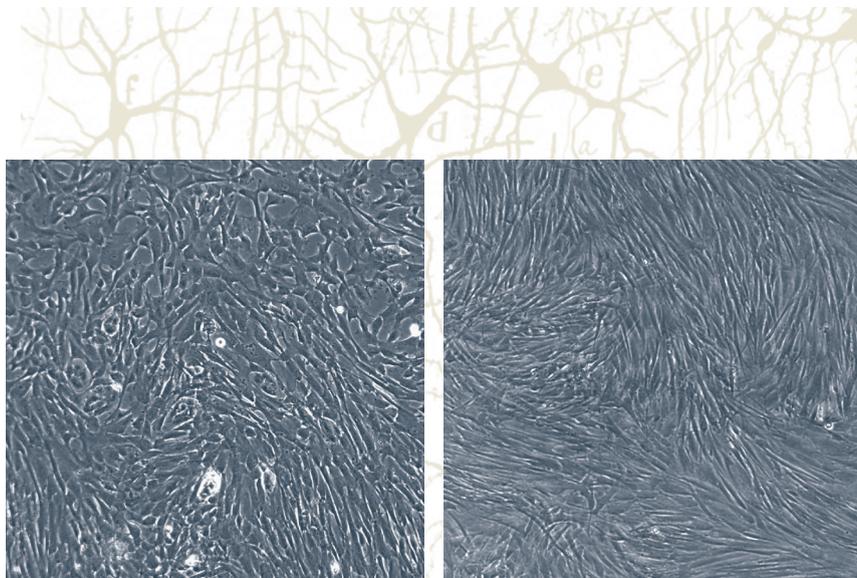
en octubre del año pasado en la revista *Science Translational Medicine*, reveló que centenares de genes relacionados con el funcionamiento de las mitocondrias, los orgánulos que constituyen la central de energía del organismo, se encuentran menos activas en los pacientes con Parkinson. Incluso las personas que se encuentran en un estadio inicial o también en uno pre-Parkinson parecen presentar estas alteraciones. Si esa conexión entre las mitocondrias y la enfermedad se confirmara, las drogas que actúan sobre esos genes pueden resultar útiles para el tratamiento del trastorno.

EL DOBLE DE ENFERMOS EN 2030

En una línea similar de investigación, un estudio dado a conocer en septiembre de 2010 por los National Institutes of Health (NIH), de Estados Unidos, sugirió que los individuos con una determinada versión del gen GRIN2A podrían beneficiarse mayormente con el consumo de café y té. En las personas con ese perfil genético, la ingestión de bebidas con cafeína actuaría como un factor de protección ante el Parkinson. La búsqueda de sustancias que ayuden a la preservación de las neuronas constituye una sólida estrategia adoptada por varios grupos de investigación. El suministro de la proteína GDNF, que actúa en ese sentido, es objeto de pruebas desde hace años, para constatar su posible acción contra la enfermedad.

Más allá de los avances particulares en la comprensión de los posibles mecanismos implicados en su génesis, el Parkinson todavía mantiene el status general de enfermedad neurodegenerativa de causa misteriosa y sin explicación. Nadie sabe con certeza por qué las neuronas productoras de dopamina comienzan a morir o directamente dejan de funcionar en un momento de la vida de ciertos individuos. De hecho existe un dato comprobable en la realidad actual: el envejecimiento de una población constituye un gran factor de riesgo para la incidencia del Parkinson. Esto resulta particularmente preocupante para las naciones en desarrollo que están modificando velozmente la estructura etaria antes de hacerse ricas.

Brasil, que todavía es visto como una nación de jóvenes, verá alterado drásticamente su perfil demográfico durante las próximas décadas. Un informe del Banco



Células madre mesenquimales (a la izquierda) y fibroblastos: difíciles de distinguir

La cantidad de casos de la enfermedad crece de manera más significativa en los países en desarrollo que en las naciones ricas

Mundial divulgado el mes pasado destaca que su segmento de habitantes con 65 años o más preparará del actual 11% hasta un 49% en 2050. En un período de 40 años la cantidad de ancianos se triplicará. Saltará de menos de 20 millones hasta alrededor de 65 millones de personas. “La velocidad del envejecimiento poblacional en Brasil será significativamente mayor que la ocurrida en las naciones más desarrolladas durante el siglo pasado”, dicen los responsables del informe *Envejeciendo en un Brasil de más edad*. En Francia, se necesitó más de un siglo para que su población con edades iguales o superiores a 65 años aumentara desde el 7% hasta el 14% del total. “Durante los últimos años la gerontología

moderna enfatizó más las mejoras que las pérdidas físicas y mentales del proceso de envejecimiento”, afirma la antropóloga Guita Grin Debert, de la Universidad Estadual de Campinas (Unicamp), quien estudia las cuestiones relacionadas con las mujeres y la vejez. “Contamos con expertos en enfermedades, pero no tantos en el proceso de envejecimiento”.

Un estudio de revisión publicado en enero de 2007 en la revista *Neurology* analizó datos divulgados por otros 62 trabajos y arribó a la conclusión de que el número de casos de Parkinson en individuos mayores de 50 años se duplicará durante las próximas dos décadas en 15 países del globo. El trabajo analizó estadísticas de las naciones más populosas del mundo, entre las cuales se ubica Brasil, y de las cinco mayores de Europa. En 2005 este conjunto de países contaba con entre 4,1 millones y 4,6 millones de pacientes con Parkinson. En 2030 tendrá entre 8,7 millones y 9,3 millones de casos de la enfermedad. Para ese mismo período, la cantidad de enfermos en Brasil crecerá de 160 mil a 340 mil. Según el artículo científico, los índices estimados de crecimiento de la incidencia del Parkinson en los países en desarrollo, tales como China, la India y Brasil, que se encuentran atravesando recién ahora un proceso de envejecimiento de su población, serán superiores al 100%. En las economías ya desarrolladas y compuestas actualmente por una gran cantidad de ancianos, tales como Japón, Alemania, Italia y el Reino Unido, la cifra de enfermos aumentaría menos de un 50%.

Grosso modo, se estima que el 1% de los habitantes del planeta mayores de 65 años padecerán Parkinson. Aunque dicho índice puede variar bastante de acuerdo con las características de la población

analizada. Un estudio realizado en 2006 en la ciudad de Bambuí, en Minas Gerais, reveló una elevada incidencia del Parkinson, de más del 7,2%, en promedio, de un grupo de 1.186 individuos mayores de 64 años. Ese porcentaje resultó tres o cuatro veces mayor al hallado en trabajos similares realizados en Europa, Asia y Estados Unidos. Casi la mitad de los casos de la enfermedad en Bambuí había sido inducida por el uso descontrolado de medicamentos contra la psicosis y los vértigos. “Actualmente consideramos que la cantidad de casos de la enfermedad producto del empleo sin control de drogas ha disminuido”, afirma Francisco Cardoso, de la Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG), y coordinador del estudio. “El control en la venta de fármacos ha mejorado en el país”.

Las células madre representan la única apuesta de la ciencia para perfeccionar las formas de tratamiento del Parkinson. No existen perspectivas de cura de la enfermedad a corto plazo. Con todo, los investigadores creen que será posible detener el avance de ese trastorno neurológico o al menos retardar su progresión mediante el desarrollo de nuevos remedios y cirugías más eficaces, y, de ser factible, menos invasivas. “Actualmente intentamos compensar los efectos del Parkinson mediante la administración de medicamentos orales”, expresa Cardoso. “Pero la forma en que reponemos la dopamina no es buena”. Cuando, por ejemplo, el paciente consume la droga levodopa, un precursor de la dopamina, su cerebro entra en contacto con altas concentraciones del neurotransmisor. Con el correr del tiempo, la cantidad de la sustancia disminuye. De esa manera, el enfermo tratado experimenta ciclos de exceso y de carencia del neurotransmisor, vivenciando un movimiento que parece un columpio químico, con altibajos de dopamina.

Algunos medicamentos intentan regular el momento en que la dopamina, producida en forma artificial debido a la ingesta de levodopa, se encuentra disponible para su utilización en el cerebro del enfermo. Pero el control de ese proceso todavía debe perfeccionarse y la reproducción de los mecanismos fisiológicos resulta imperfecta. La situación se vuelve aún más compleja cuando las drogas dejan de controlar los síntomas del Parkinson o comienzan a provocar



Las cirugías menos invasivas destinadas a mejorar la comunicación entre las neuronas representan otra de las apuestas contra el Parkinson

efectos colaterales. El uso prolongado de precursores de la dopamina causa, en ocasiones, movimientos involuntarios y repetitivos, denominados técnicamente con el nombre de discinesias, que pueden originar que el paciente se muerda los labios, saque la lengua o guiñe un ojo rápidamente. En esos casos, la cirugía de estimulación profunda del cerebro, la ECP, puede ser lo indicado.

Hace dos años, un equipo del neurocientífico Miguel Nicolelis, de la Universidad Duke (Estados Unidos) y fundador del Instituto Internacional de Neurociencias de Natal Edmond y Lily Safra (IINN-ELS), sugirió que la estimulación eléctrica quizá produzca buenos resul-

tados contra el Parkinson sin necesidad de abrir el cráneo de los enfermos. En un artículo que fue tapa de la revista científica *Science*, en su edición del 20 de marzo de 2009, Nicolelis reportó un exitoso experimento con ratas y ratas con Parkinson inducido: la instalación de pequeños electrodos en la superficie de la médula espinal de los animales los condujo a recobrar la capacidad normal de locomoción. Según el científico, el procedimiento de colocación de los electrodos demora 20 minutos, resulta poco invasivo (sólo se corta la piel del animal) y seguro. Este nuevo abordaje, que actualmente está probándose en monos, constituyó el primer intento de tratamiento para el Parkinson sin actuar directamente en el cerebro.

Resulta difícil prever si nuevas terapias contra el Parkinson surgirán de estudios tales como los realizados por los equipos de Mayana Zatz, de la USP, y Esper Cavalheiro, de la Unifesp. Por el momento, estos trabajos, y también los de otros científicos, constituyen líneas de investigación que deben ser exploradas y no posibilidades inmediatas de tratamiento. Aunque los médicos que atienden a las personas con Parkinson no encuentran motivos para el pesimismo. Los pacientes viven cada vez por más tiempo aun con la enfermedad, décadas inclusive, pese a que existe la delicada cuestión de los efectos colaterales causados por los medicamentos, y los electrodos y de baterías utilizados en las cirugías de ECP se van tornando menores y más eficientes. “Todavía no conocemos cómo ‘conversan’ las neuronas entre sí, pero actualmente logramos registrar la actividad de una mayor cantidad de células del cerebro”, afirma el neurocirujano Manoel Jacobsen Teixeira, docente de la USP y miembro del Instituto de Enseñanza e Investigación del Hospital Sirio-Libanés de São Paulo. ■

Artículos científicos

1. PEREIRA, M.C. *et al.* Contamination of mesenchymal stem-cells with fibroblasts accelerates neurodegeneration in an experimental model of parkinson's disease. stem cell reviews and reports. Publicado *online*, el día 19 de abril de 2011.
2. VENKATARAMANA, N. K. *et al.* Open-labeled study of unilateral autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in Parkinson's disease. **Translational Research**, v. 155 (2), p. 62-70. Feb. 2010.