

## Trasplantes neurales. Una actualización

Drs. Leonardo Lustgarten, Francisco Kerdel-Vegas\*

Departamento de Neurocirugía. The Radcliffe Infirmary, Oxford, Inglaterra.

### INTRODUCCIÓN

El primer trasplante neural realizado data de 1890 (1), pero es a partir de 1970, cuando ocurre una enorme expansión, convirtiéndola en una importante técnica utilizada para el estudio de ciencias básicas involucradas en fenómenos tales como plasticidad cerebral, regeneración neural y formación sináptica, así como también para investigar aspectos claves sobre el estado inmunológico del cerebro. El tejido neural trasplantado al sistema nervioso central (SNC) de animales ha demostrado que puede sobrevivir, crecer en tamaño, diferenciarse, y en algunos casos, hasta secretar neurotransmisores y formar nuevas sinapsis con el huésped. Algunos modelos animales de enfermedades neurodegenerativas han establecido que son dependientes del trasplante neural, ya sea para la inducción de la patología, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer, o como parte del tratamiento, como en la enfermedad de Parkinson (2). La mejoría funcional también ha sido reportada posterior a trasplantes neurales.

Estos avances en el campo de la biología celular y molecular, han creado grandes oportunidades para la aplicación clínica de estas técnicas a pacientes con diversas enfermedades del SNC.

#### Controversias en la interpretación de la literatura

Una de las mayores críticas hechas a la literatura sobre trasplantes neurales experimentales, ha sido la incapacidad de poder distinguir el tejido trasplantado del tejido del huésped. Muchos investigadores han usado marcadores celulares, que

a pesar de ser muy específicos para ciertos tipos celulares, no permiten delinear bien todo el injerto.

De las mayores dudas en cuanto a los trasplantes neurales, ha sido determinar si la estructura neural y la función defectuosa del huésped pueden ser reparadas o reemplazadas por los implantes neurales. Para ello es importante establecer si la interconexión estructural (sinapsis) del trasplante con el tejido neural del huésped ocurre, y con ello su efecto resultante: función.

Una aspecto de vital importancia, y que ha generado duda y controversia, es que los modelos animales de estas enfermedades no son una representación exacta de la enfermedad en humanos, y por ello sus resultados no necesariamente pueden ser extrapolados.

De gran trascendencia es asimismo, el hecho que el cerebro no es un sitio inmunológicamente privilegiado para trasplantes como se pensaba anteriormente. Un tejido inmunológicamente extraño implantado en el cerebro mamífero será eventualmente rechazado (3,4). Los mecanismos de este rechazo se están tratando de dilucidar y se están desarrollando técnicas que permitan superar este problema y eviten la necesidad de inmunosupresión (5-7). Esto tienen grandes implicaciones para el trasplante neural humano, porque la mayoría de los grupos utilizan inmunosupresión en sus protocolos, sin embargo, la duración exacta de la inmunosupresión tampoco se conoce con exactitud.

Otro factor asimismo importante, es la edad del huésped debido a que los trasplantes neurales tienden a sobrevivir más tiempo en huéspedes neonatales que en huéspedes adultos.

¿A qué se debe realmente la mejoría después del trasplante? No se sabe con precisión. Pudiera deberse

\* Ex-Profesor de Dermatología; Embajador de Venezuela en Francia; Embajador de Venezuela para la UNESCO. Individuo de Número.

a los efectos directos del injerto, o indirectamente, a la activación de vías alternas en el del huésped, o a la inducción de una recuperación en el tejido del huésped. Un ejemplo importante de este fenómeno es la inducción de la tirosina hidroxilasa en el tejido del huésped circundante a los injertos fetales dopaminérgicos en primates (6). En este caso, la mejoría funcional se debe primariamente a la liberación de dopamina del huésped y no del injerto.

Los efectos no debidos al injerto también son de importante consideración, porque se puede crear, por ejemplo, una lesión en los ganglios basales, y ésta puede aminorar los trastornos del movimiento sin la necesidad de un trasplante. En este caso el trauma creado por la lesión puede liberar factores neutrópicos de crecimiento que inducen la actividad de la tirosina hidroxilasa en el cerebro circundante, y aumentan la producción local de dopamina.

Los auto-injertos adrenales examinados en estudios posmortem han demostrado estar necróticos. Por ello, los efectos no debidos al injerto, deben ser implicados en cualquier mejoría clínica encontrada. A pesar de haber poca información sobre injertos fetales humanos en exámenes posmortem, es sabido que el tejido fetal humano sobrevive bien en el cerebro animal.

Un punto difícil de evaluar ha sido el de cómo determinar la mejoría clínica en estas series, porque muchos sistemas de gradación han sido utilizados. Las conclusiones al respecto han sido difíciles de determinar debido a que las series han sido pequeñas (5,6), el tiempo de seguimiento corto, y los resultados a largo plazo desconocidos. Por esta razón se debe ser muy cauteloso al tratar de evaluar el éxito en los resultados obtenidos con trasplantes neurales.

Un aspecto que definitivamente ha generado gran controversia en estos trasplantes, y que ha sido extensamente discutido en la literatura (8-10), es su ética. No solamente es esta técnica controversial, sino emotiva al mismo tiempo. No obstante, como científicos, debemos tener presente el potencial beneficio que con ella se puede ofrecer a la humanidad.

Siempre que exista aprobación para el procedimiento de trasplante, y éste sea mantenido aislado de la recolección del material a donar (por ejemplo, la madre de un feto abortado no debe tener ninguna relación con el probable receptor), entonces la ética del proceso no ha de ser diferente de cualquier otra operación de trasplantes en cadáveres (10). El argumento de que los trasplantes fetales aumentará

el número de abortos está pobremente fundamentada.

### **Enfermedad de Parkinson**

Existe en la actualidad una importante literatura respecto al desarrollo de modelos animales con enfermedad de Parkinson, y de los efectos que tienen los trasplantes neurales en ellos, cuyos alentadores resultados llevaron a la aplicación de estas técnicas en pacientes con Parkinson (4,11). A pesar de esto, ha habido mucha crítica de que el trabajo clínico estaba avanzado muy rápido y un tanto descontrolado, antes de que una base experimental para esta operación se haya establecido en el laboratorio (12).

### **La experiencia con médula adrenal**

Los auto-injertos de médula adrenal al núcleo caudado se han realizado desde 1985 (13). En las revisiones más recientes, los resultados, de estas operaciones han sido desalentadores: la morbilidad ha sido alta, y la mejoría general pobre, transitoria, e impredecible. Esto ha provocado que la mayoría de los centros hospitalarios ya no prosigan con esa operación.

Una de las razones por la cual las células cromafines adrenales sobreviven poco, es debido a la baja concentración del "factor de crecimiento neural" (FCN) en el striatum. La médula adrenal necesita FCN para sobrevivir fuera de la glándula. Un co-injerto de nervio periférico con tejido adrenal, mejora la supervivencia de las células cromafines en 4 a 8 veces, y esto ha iniciado estudios al respecto en humanos. De igual forma, la infusión de FCN al sitio del injerto antes de, o durante el trasplante, también está procediendo con éxito en animales y humanos (15).

### **Trasplante fetal humano**

El éxito obtenido en injertar tejido humano en muchos animales, y la poca mejoría con trasplantes adrenales, ha promovido el trasplante de mesencéfalo fetal humano al striatum (núcleo caudado y putamen) de pacientes con enfermedad de Parkinson. Los resultados hasta ahora reportados han sido promisorios, y en general mejores que el grupo adrenal (5).

Lindvall y col. reportaron mejorías en sus pacientes con Parkinson tratados de esta forma (7,16,17), así como evidencia con tomografía de

emisión de positrones (PET) de que los injertos estaban funcionando (18). Otros grupos también han reportado mejorías significativas posterior al trasplante de mesencéfalo fetal (19), sin embargo algunos investigadores no han sido tan exitosos (20,21).

La técnica de recolección y preparación del tejido fetal humano ha sido descrita en la literatura (22). En general se necesitan de 3-4 fetos, productos de abortos inducidos, entre 6,5 a 8 semanas pos concepción, momento para el cual, las neuronas dopaminérgicas ya han aparecido; después de las 8 semanas, las neuronas ya han crecido y la preparación de los injertos pudiera alterarlas.

El problema de usar aborto espontáneo ha sido múltiple: muchos de estos fetos tienen anomalías cromosómicas, la contaminación vaginal y la transferencia de una infección es de considerable riesgo, la muerte fetal en el útero es una asociación frecuente que conduce a la muerte del tejido fetal, la determinación de la verdadera edad del feto puede ser difícil por ultrasonido, debido a lo pequeño de estos fetos, los defectos del SNC son comunes, y usualmente sólo se dispone de un donante (23).

El mesencéfalo ventral es el tejido preferido debido a su rica concentración de neuronas dopaminérgicas, se utiliza una cánula muy fina para su inyección y colocación estereotáctica en múltiples lugares en el putamen (22).

En la actualidad, todavía quedan muchas dudas y preguntas por resolver al respecto. Por ejemplo, el momento ideal del trasplante; el lugar óptimo, y si éste debe ser único, múltiple o bilateral; la necesidad y duración de la inmunosupresión; la cantidad de tejido a injertar; ¿desarrollan interconexiones las células injertadas?; ¿cuál es la influencia de los factores de crecimiento?; ¿cuál es la duración de los efectos del injerto?; ¿son realmente necesarias las células dopaminérgicas?

Hay una proliferación dopaminérgica en el cerebro huésped adyacente, inducida por el injerto, y este efecto parece ser mediado por factores tróficos.

Algunas nuevas drogas y diferentes alternativas en esta línea de tratamiento se están estudiando: el uso de líneas celulares de fibroblastos genéticamente diseñados para secretar factores de crecimiento o dopamina: cápsulas de liberación lenta de dopamina; injerto de primates o de cerdos (24), etc. De igual forma, la cirugía estereotáctica (25-27), que fue un poco abandonada para este propósito, ha retomado

un nuevo auge en la actualidad, con muy recientes tecnologías que han logrado mejorar la precisión de las clásicas talamotomías y palidotomías (28). El desarrollo de líneas celulares que secretan factor neurotrófico derivado de cerebro (FNDC) o su infusión tópica, se cree que pudiera proteger la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra (29,30).

### Otras patologías

Otras enfermedades también han sido el foco de investigación respecto a trasplantes neurales, pero han sido menos estudiados que la enfermedad de Parkinson, por ello sólo se harán algunas consideraciones al respecto.

El trasplante de cerebelo embrionario humano a los núcleos cerebelosos profundos en pacientes con ataxia cerebelosa hereditaria, todavía está en un estado muy preliminar (31).

Un modelo de enfermedad de Huntington (32), ha sido producido en ratas con la inyección en el striatum de ácidos neurotóxicos kaínico e iboténico, evidenciándose que las neuronas estriatales embrionarias trasplantadas, reinervan el área dañada hasta cierto punto, siendo todavía el número de neuronas sobrevivientes, crucial para la recuperación (33). A pesar de que algunos investigadores han realizado injertos fetales en humanos con enfermedad de Huntington, todavía es prematuro hacer conclusiones (34).

En cuanto a la enfermedad de Alzheimer, su compromiso en el cerebro es tan extenso que es difícil entender cómo un injerto fetal pudiera mejorar la función cerebral en estos pacientes.

Hasta que la enfermedad no se conozca con mayor precisión, es prematuro injertarles tejido fetal humano.

La utilización de injertos neurales para trasplantes en trauma medular tiene como objetivos teóricos los de actuar como un relevo local, suplir neurotransmisores adecuados para compensar la pérdida de información supraespinal, actuar como un puente a través del cual los axones crecerán y se reconectarán en el otro extremo, o para rescatar neuronas axotomizadas (35).

Algunos resultados preliminares después de trasplantes fetales, muestran mejorías en el área motora en ratas recién nacidas y gatos, pero la regeneración axonal está más restringida en los

huéspedes adultos. Una de las mayores metas en trasplantes de médula espinal es el de promover crecimiento neural central e interconexión. La mielina central inhibe este crecimiento y se están estudiando los anticuerpos que bloquean este efecto.

### Aplicaciones futuras

La aplicación de los trasplantes neurales, pudiera extenderse a enfermedades como Alzheimer, distonías, trauma o daño isquémico cortical, trauma medular, mediante elementos neurales faltantes, la reparación de circuitos dañados o el bombardeo de ciertos neurotransmisores o factores de crecimiento. El dolor crónico y enfermedades psiquiátricas pudieran responder a injertos que secretan neurotransmisores selectos y los tumores cerebrales pudieran responder a injertos que secreten factores de crecimiento, factores inhibidores de crecimiento, o componentes de matriz intercelular.

### CONCLUSIONES

Se puede decir que desde el punto de vista clínico, la investigación sobre trasplantes neurales ha alcanzado su máximo en pacientes con enfermedad de Parkinson (36,37). Injertos neurales ricos en dopamina tomados del mesencéfalo ventral e implantados en el striatum denervado de dopamina de ratas y monos, pueden reinervar al striatum, formar sinapsis con neuronas del huésped, liberar dopamina y mejorar los síntomas motores parkinsonianos. Hasta el momento aproximadamente unos 150 pacientes con esta enfermedad han recibido implantes de tejido fetal mesencefálico en el striatum (36). Los resultados pueden ser resumidos como sigue:

a. Se ha observado una mejoría general de síntomas en casi todos los pacientes, que va desde leve a moderada. b. Ha habido una mejoría en la respuesta de los pacientes a L-dop, con mayor tiempo en su fase "on" y una reducción de los síntomas de su fase "off". La mejoría más consistente en esta área ha sido para la rigidez y bradiquinesia, con muy poco cambio en el temblor. c. La mejoría se ha registrado hasta 2-3 años posteriores al injerto. d. Se ha reportado un aumento en la transmisión de dopamina en el injerto trasplantado, evidenciado por tomografía de emisión de positrones (18). Esta evidencia, aunada a los hallazgos clínicos, así como a un estudio patológico reciente (37) de un paciente

que murió 18 meses después del trasplante, demuestran que los injertos neurales pueden sobrevivir largo tiempo y mostrar efectos funcionales en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, lo que representa un gran avance hacia la terapia de trasplantes en esta enfermedad.

A pesar de esto, muchos aspectos deben mejorar todavía, antes de convertirla en una técnica rutinaria. Para ello tres grandes estrategias deberán desarrollarse en el futuro cercano: aumentar el número de neuronas fetales que sobreviven al trasplante; aumentar el volumen de reinervación en el striatum; y encontrar otras fuentes celulares susceptibles de ser trasplantadas.

La falta de efectos adversos en los ensayos clínicos hechos en pacientes con Parkinson, junto con la evidencia funcional y de sobrevivencia del injerto, parecieran justificar la aplicación de esta técnica.

A pesar de que los trasplantes neurales son un campo muy dinámico, el clínico debe resistir la fuerte tentación de tratar la enfermedad humana antes de que una terapia particular haya sido extensamente investigada en el laboratorio. Hay que recordar que este campo todavía es netamente experimental, y que los pacientes deben registrarse e investigarse de acuerdo a protocolos muy bien desarrollados. A pesar de haber recorrido sólo un corto trayecto del camino, se esperan grandes promesas científicas de esta técnica para el futuro.

### REFERENCIAS

1. Bjorklund A, Stenevi U. Intracerebral neural grafting: A historical perspective. En: Bjorklund A, Stenevi U, editores. Neural grafting in the mammalian CNS. Amsterdam: Elsevier; 1985.p.3-14.
2. Bjorklund A, Stenevi U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. Brain 1979;177:55-560.
3. Kerr RSC, Bartlett PF. The immune response to intraparenchymal fetal CNS transplants. Transplant Proc 1989;21:3166-3168.
4. Fiandaca MS. Brain grafting for Parkinson's disease. Transplantation 1991;51:549-556.
5. Rosenfeld JV, Kilpatrick TJ, Bartlett PF. Neural transplantation for Parkinson's disease: critical appraisal. Aust NZ J Med 1991;21:477-484.

6. Rosenfeld JV. Current issues in neural transplantation. *Ann Acad Med Singapore* 1993;22(Suppl):464-469.
7. Lindvall O. Brain tissue transplantation. *J Neuropathol. Exp Neurol* 1995;(Suppl 35).
8. Greely HT, Hamm T, Johnson R, Price C, Weingarten R, Raffin T. The ethical use of human fetal tissue in medicine. *N Engl J Med* 1989;320:1093-1096.
9. Smith ML. Ethics issues and fetal tissue transplantation. *Cleve Clin J Med* 1990;57:251-254.
10. Koshland DE. Fetal tissue research. *Science* 1992;256:1741.
11. Sladek JR, Gash DM. Nerve cell grafting in Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1988;68:337-351.
12. Sladek JR, Shoulson I. Neural transplantation: call for patience rather than patients. *Science* 1988;241:1386-1388.
13. Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B, et al. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism: First clinical trials. *J Neurosurg* 1985;62:169-173.
14. Goetz CG, Stebbins GT, Klawans HL, et al. United Parkinson Foundation Neurotransplantation Registry on adrenal medullary transplants, presurgical, and 1 and 2 year follow-up. *Neurology* 1991;41:1719-1722.
15. Fiandaca MS, Gash DM. New insights and technologies in brain graftin. *Clin Neurosurg* 1992;39:482-508.
16. Lindvall O, Brundin P, Widner H, Rehncrona DS, Gustavii B, Frackowiak R, Leenders K, et al. Grafts of fetal dopamine neurones survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science* 1990;247:574-577.
17. Lindvall O, Widner H, Rehncrona S, et al. Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease: one year clinical and neurophysiological observations in two patients with putaminal implants. *Ann Neurol* 1992;31:155-165.
18. Sawle GV, Bloomfield PM, Bjorklund A. Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease: PET (13F) 6-L-Fluorodopa studies in two patients with putaminal implants. *Ann Neurol* 1992;31:166-173.
19. Madrazo I, Franco-Bourland R, Aguilera M, et al. Fetal ventral mesencephalon brain homotransplantation in Parkinson's disease. En: Lindvall O, Bjorklund A, Widner H, editores. *Intracerebral transplantation for movement disorders*. Amsterdam: Elsevier; 1991.p.227-241.
20. López-Lozano JJ, Bravo B, Brera B, et al. Can an analogy be drawn between the clinical evolution of Parkinson's patients who undergo autoimplantation of adrenal medulla and those of fetal mesencephalon transplant recipients? En: Lindvall O, Bjorklund A, Widner H, editores. *Intracerebral transplantation for movement disorders*. Amsterdam: Elsevier; 1991.p.227-241.
21. Hitchcock ER, Henderson BTH, Kenny BG, Clough CG, Hughes RC, Detta A. Stereotactic implantation of foetal mesencephalon. En: Lindvall O, Bjorklund A, Widner H, editores. *Intracerebral transplantation for movement disorders*. Amsterdam: Elsevier; 1991.p.227-241.
22. Brundin P, Sauer H. Grafting human fetal brain tissue: a practical guide. En: Lindvall O, Bjorklund A, Wildner H, editores. *Intracerebral transplantation for movement disorders*. Amsterdam: Elsevier; 1991.p.227-241.
23. Freeman TB, Olanow GW. Fetal homotransplants in the treatment of Parkinson's disease (carta). *Arch Neurol* 1991;900-901.
24. Bredesen DE, Manaster JS, Rayner S, Kane D, Markham CH. Functional improvement in Parkinsonism following transplantation of temperature-sensitive immortalized neural cells. *Neurology* 1991;41(Suppl):325.
25. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436-1438.
26. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61.
27. Benavid A, Pollak P, Gervason C, et al. Long term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337:403-405.
28. Papanastassiou V, Rowe J, Aziz T. Use of the radionics image fusion and stereoplan programme for target localization in neurosurgery (En prensa).
29. Hyman C, Hofer M, Barde YA, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra *Nature* 1991;350:230-232.
30. Snyder SH. Fresh factors to consider. *Nature* 1991;350:195-196.
31. Sotelo C, Alvarado-Mallart RM. Growth and differentiation of cerebellar suspensions transplanted into the adult cerebellum of mice with heredodegenerative ataxia. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* 1986;83:1135-1139.
32. Isacson O, Dunnett SB, Bjorklund A. Graft induced behavioural recovery in an animal model of Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci* 1986;83:2728-2732.

33. Deckel AW, Moran TH, Coyle JT, Sanberg PR, Robinson RG. Anatomical predictors of recovery following fetal striatal transplants. *Brain Res* 1986;365:249-258.
34. Barinaga M. Grafts For Huntington's Too much too soon? *Science* 1991;254:1108-1109.
35. Tessler A. Intraspinial transplants. *Ann Neurol* 1991;29:115-123.
36. Dunnett SB, Bjorklund A, editores. *Functional neural transplantation*. New York: Raven Press; 1994.
37. Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, Vingerhoets F, Mufson E, Sandberg P, Hauser R, et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1995;332:1118-1124.

Dirección para correspondencia:  
 Dr. Leonardo Lustgarten  
 The Radcliffe Infirmary  
 Dept of Neurological Surgery  
 Woodstock Road, Oxford  
 OX2 6HE UK.  
 Fax Dept Neurosurgery: (01865) 224898

## “Los médicos americanos y la investigación y experticia en sexo, 1900-1990”

“Como una actividad médica, la investigación moderna sobre sexo primero emergió en Alemania. Continuó siendo esencialmente una actividad médica hasta bien entrado el siglo veinte. Tan identificada estaba con los médicos la investigación sobre sexualidad, que Havelock Ellis creyó esencial estudiar medicina antes de que pudiese escribir sobre el tópico con alguna experiencia. No fueron solamente los conocimientos básicos de anatomía y fisiología que creyó eran necesarios, sino que también creía que un grado médico detrás del nombre del autor, servía como una especie de justificación para investigar tal tópico, y aseguraba al lector que el autor no estaba motivado por un interés lascivo, sino más bien con el deseo de ayudarlo a enfrentar sus problemas. Como adición a esta aura de respetabilidad, la mayoría de los tratados sobre el sexo impresos en la primera mitad del siglo veinte, llevaban el alerta de que estaban dirigidos para audiencias médicas y profesionales, no para el público en general, opinión que probablemente hizo al público más interesado de lo que podía haber ocurrido.

Aun cuando un número de autores no médicos de manuales populares sexuales, aparecieron en Estados Unidos durante la última parte del siglo diecinueve, una parte desproporcionada fueron escritos por profesionales médicos. Probablemente, la inmensa mayoría de estos médicos fueron prácticos sectarios, y apenas algunos de ellos habían hecho serias investigaciones sobre el tópico.

En realidad, los médicos asociados con el alto estado de la Asociación Médica Americana (AMA) eran, por decir lo menos, ambivalentes acerca de los tópicos sexuales. Una buena ilustración de esto fue la hostilidad del ginecólogo de la Universidad Johns Hopkins, Howard Kelly, a la presentación del trabajo de Denslow Lewis, “Higiene el acto sexual”, en la reunión de 1899 de la AMA. Kelly opinaba que la “discusión del tema estaba acompañado con obscenidad y nosotros (profesionales médicos) nos ensuciamos a nosotros mismos discutiéndolo en público”. Más tarde, el editor del *Journal of the American Medical Association* rehusó publicar el trabajo de Lewis porque él se oponía a publicar esa “clase de literatura” (Bullough VL. *J Hist Med Allied Sc* 1997;52:236-253).