

JOSÉ LÓPEZ BARNEO  
Catedrático de Fisiología de la Facultad  
de Medicina de Sevilla

# TERAPIAS CELULARES EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS



225 ANIVERSARIO



225 ANIVERSARIO



LA REAL SOCIEDAD ECONOMICA DE AMIGOS DEL PAIS Y  
LA FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA DE VALENCIA UNIVERSITAT DE VALENCIA

Se complacen en invitarle a la Conferencia que se celebrará el día 28 de Noviembre, a las 19:30 horas en el Centre Cultural de BANCAIXA, Plaza de Tetuán, 23, a cargo del:

***Prof. D. José López Barneo***

(Catedrático de Fisiología de la Facultad de Medicina de Sevilla).

Sobre el tema: **“Terapias celulares en las enfermedades neurodegenerativas”**

Colabora: **BANCAIXA**

Valencia, Noviembre de 2002

**B**UENAS tardes, en primer lugar quería agradecer a la doctora Elena Bendala y al profesor Vilata la amable invitación de venir aquí a Valencia, a dar esta conferencia y participar con la Real Sociedad Económica de Amigos del País de Valencia en sus actividades, esta institución que ya es bicentenaria y que según he podido ver tanto servicio importante ha hecho a España y a Valencia.

Mi conferencia tratará sobre los trasplantes de células en enfermedades neurodegenerativas; voy a hacer una presentación muy general (me van a tener que perdonar algunos colegas que están aquí sentados y que son expertos en alguno de estos temas), la idea va a ser muy divulgativa, presentar el concepto de enfermedad neurodegenerativa, resaltar el problema social que representan, presentar cuáles han sido los avances recientes que se están haciendo en este campo, alguno de ellos de mi grupo de investigación y al final concluir, espero con algún coloquio, y si alguien de la sala tiene interés en que ahondemos o que profundicemos en alguna cuestión, al final pueda haber un turno de preguntas y comentarios.

Las enfermedades neurodegenerativas son enfermedades que afectan al sistema nervioso, fundamentalmente al sistema nervioso central. El sistema nervioso central, que se puede nombrar coloquialmente como cerebro es esta estructura que almacenamos en el interior del cráneo, que en el hombre pesa aproximadamente unos 1500 gramos, es el órgano por excelencia, donde se realizan las funciones que más nos caracterizan como especie individualizada. Este órgano, es fundamental, como saben para el control motor, para el movimiento, para procesar toda la información que nos llega por los sentidos, pero también en él radican todas las llamadas funciones psíquicas superiores, todos los procesos como el aprendizaje, la memoria, y toda la vida emocional, la vida instintiva etc. Esta estructura, este órgano, se sabe que está formado por multitud de elementos individuales que son las neuronas, que son las células que forman el sistema nervioso.

Fue el mérito de Santiago Ramón y Cajal el estudio, que empezó cuando era Catedrático de la Universidad de Valencia y que desarrolló en Barcelona y

Madrid, el primero en enunciar hace 110 o 115 años el concepto que el sistema nervioso, como otros órganos, está formado por células individualizadas, en este caso por neuronas. Si uno coge un trocito de cerebro y lo mira al microscopio observa pequeñas estructuras con una apariencia morfológica especial. Las células normales de nuestro cuerpo suelen ser circulares u ovoides o poligonales pero las células nerviosas son enormemente complicadas, su morfología recuerda a un árbol con un cuerpo y muchas ramificaciones; estas células constituyen todas las redes neuronales que permiten que se comunican entre sí, envían unas a otras impulsos nerviosos, de los que surge todas las actividades del circuito normal y periférico, insisto todo el control motor, todo el procesado de sensualidad y todo lo que conocemos. La computación neuronal que ocurre en nuestro cerebro no es más que el fruto de la actividad de las redes neuronales.

El número de neuronas en el cerebro es incontable y una cifra aproximada es de casi 10 elevado a 12, casi el billón, es decir, que en el cerebro no se han podido contar una a una todas las neuronas pero las estimaciones que se hacen es que en este órgano suele haber del orden de 10 elevado a 12 neuronas, que son por ejemplo, más que estrellas hay en la vía láctea.

Ahora bien, esta estructura que cuenta con este número de células nerviosas o neuronas tan extraordinario, sufre un proceso de envejecimiento y normalmente con la edad se produce una muerte neuronal. Las neuronas tienen la propiedad que una vez que se producen no pueden regenerarse, si una neurona se destruye el cerebro no puede producir otra, en general, salvo excepciones muy contadas; no puede producirse, al menos en los mamíferos superiores, entre ellos el hombre, no puede producirse una nueva neurona en el sistema nervioso central, por esa razón una vez que alcanzamos la dotación total de neuronas que se alcanza alrededor del primer, segundo o tercer año de la vida, el número de neuronas permanece constante y comienzan a decrecer con la edad. Por esa razón, por la edad y debido a la muerte neuronal por pequeños traumatismos, por pequeñas lesiones, hay una muerte que podíamos llamar entre comillas “fisiológica” y el número de células nerviosas empieza a disminuir, tanto es así que el peso del cerebro de una persona a partir de los 60 ó 70 años es alrededor de un 90% del peso que tenía con 20 años y de ahí alrededor de un 10% de disminución del peso del cerebro se debe a la “muerte neuronal fisiológica” entre comillas insisto.

Las enfermedades neurodegenerativas ocurren cuando esa muerte neuronal en vez de ser paulatina, lenta, como la fisiológica, digamos que es mucho más segura y mucho más rápida. Cuando las neuronas mueren o degeneran se produce las llamadas enfermedades neurodegenerativas que no son más que enfermedades debidas a la muerte de neuronas. Cuando la muerte neuronal afecta a zonas muy extensas del cerebro, entonces se producen cuadros patológicos que se denominan de déficit cognitivo, cuyos síntomas fundamentales son deficiencias en los procesos psíquicos superiores como por ejemplo, en la memoria o en el entendimiento y denominamos a esta alteración como demen-

cia. Una demencia no es más que la alteración de la capacidad intelectual, la desconexión con la realidad tempo-espacial; este tipo de alteraciones se dan en enfermedades neurodegenerativas que cursan con muerte neuronal muy extensa, sobre todo afectando a áreas amplias de la corteza cerebral.

La demencia degenerativa por excelencia es la enfermedad de Alzheimer que es una enfermedad bastante frecuente y que está incrementándose mucho en la población; según cifras que he leído viniendo hoy en el avión en el periódico (*La Vanguardia* traía en un cuadro muy interesante de la prevalencia de enfermedades neurológicas en España), alrededor de medio millón de enfermos con Alzheimer existen en nuestro país, lo que representa aproximadamente el 1%-1,2% de la población, que es una cifra bastante alta.

Cuando la muerte neuronal afecta a zonas más localizadas, se producen enfermedades neurodegenerativas en las que los síntomas que se manifiestan son según la zona que se destruye. Por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, que es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia en España con alrededor de unos 200.000 enfermos, es también bastante frecuente, como les digo, alrededor del 0,5% de la población. Entre ambos, Parkinson y Alzheimer, las dos enfermedades neurodegenerativas más frecuentes, se alcanza el 1,5% de la población española.

La enfermedad de Parkinson afecta a zonas más concretas del cerebro, más específicas, que están involucradas en el control motor y que por esa razón los síntomas fundamentales no son de tipo cognitivo sino de tipo motor; las personas empiezan a tener temblores, dificultad en la marcha, pero en general, aunque no siempre, no tienen déficit cognitivo. ¿A qué se deben estas enfermedades?

Las enfermedades neurodegenerativas, que muchos opinan que están creciendo entre la población, aunque de esto no hay estudios epidemiológicos definitivos, tenemos la impresión sin embargo que el número de enfermos con patología de Alzheimer o de Parkinson en los países de la OCDE, en Europa Occidental, en Canadá y en los EE.UU., están incrementando, aunque las razones se desconocen. Hay desde luego un origen genético claro puesto que familias que un afecto que tuvo una demencia presenil o enfermedad de Alzheimer o Parkinson, lo han desarrollado también algún hijo, nieto, o familiar. Las enfermedades neurodegenerativas de origen genético familiar representan menos del 1%, o lo que es lo mismo, casi más del 99% de los afectos son de origen no familiar no genético, y son por causas diversas, y se discute mucho cuáles son los factores, nadie sabe por qué se sufre la enfermedad de Alzheimer o por qué se sufre la enfermedad de Parkinson. Entre las hipótesis que se han barajado están los factores tóxicos; un factor tóxico que presumiblemente está incrementando con el consumo de algún tipo de alimento, algún tipo de material que está abundando en nuestras sociedades podría ser el causante de ello. Hubo una época que el aluminio estuvo de moda y se creía que al menos la demencia senil o la demencia presenil, la enfermedad de Alzheimer, tenía que ver con el incremento de los niveles plasmáticos de aluminio; incluso algunos creían que dicho aumento se debía al uso de materiales de cocina ricos en alu-

minio y que desprendían partículas y se incorporaban a los alimentos cocinados y de esta forma incrementaba en la población el aluminio. Esta idea cayó hace años en descrédito puesto que nadie pudo demostrar que realmente fuera así. También se ha implicado a otros metales tóxicos, a disolventes orgánicos, etc...: por ejemplo hay algunos insecticidas que son particularmente tóxicos y se sabe que producen Parkinson si las personas que los utilizan no se protegen adecuadamente con mascarillas etc., pueden tener parkinsonismo tóxico. Una de estas moléculas sería la rotenona, es un tóxico muy potente y que es un insecticida que puede producir Parkinson. Estoy seguro que muchos de ustedes habrán oído hablar del estrés oxidativo, las células están permanentemente utilizando glucosa y utilizando nutrientes y fruto del metabolismo se están produciendo lo que se llaman los radicales libres o especies reactivas de oxígeno, es oxígeno activado, ese oxígeno activado puede oxidar componentes celulares y producir también muerte celular; algunos investigadores le echan la culpa de este proceso al calcio intracelular que es un ión que a niveles bajos cumple muchas funciones beneficiosas pero a niveles altos puede ser deletéreo para las células. En definitiva, ha habido diferentes sugerencias pero realmente la etiología de las enfermedades que se llaman no familiares de Alzheimer o de Parkinson es desconocida, aunque sí hay un factor muy importante, la edad. Son enfermedades que aunque pueden aparecer en personas relativamente jóvenes, por ejemplo el Alzheimer se describió por primera vez en una persona con menos de 50 años, y el Parkinson se observa en ocasiones hoy en día incluso en personas con 25-30 años (comienzan los síntomas), las enfermedades neurodegenerativas generalmente se asocian a la edad, y conforme más avanza la edad mayor riesgo hay de padecer la enfermedad. Esto da lugar a que tienen un componente sociológico muy importante puesto que como bien saben Uds., en los países desarrollados la edad media de la población va incrementando muchísimo; en 1990 alrededor del 18% de la población, uno de cuatro o uno de cada cinco personas, tenía más de 60 años en el mundo civilizado, en el mundo occidental, en el mundo desarrollado, sin embargo la previsión para el año 2030 es alrededor del 30%, uno de cada tres personas tendrá más de sesenta años, es decir el envejecimiento de la población de los países desarrollados es vertiginoso y además imparable y si el esfuerzo de la medicina es mantenernos sanos, atléticos, con un corazón fuerte, un hígado fuerte, un pulmón que al no fumar está en buenas condiciones, si llega a la edad de 60 años con muy buena salud de qué nos sirve si luego sufrimos una enfermedad neurodegenerativa que nos deja sin memoria, nos deja sin poder comunicarnos o nos deja la enfermedad de Parkinson postrado en una silla o en un sillón sin poder movernos.

Por ello, la neurodegeneración es un problema muy de moda en el que se le está invirtiendo una gran cantidad de dinero en los países occidentales sobre todo en EE.UU. y en Europa porque realmente es un problema epidemiológico muy importante porque se prevé que el no ponerse coto o freno da lugar a una patología muy abundante y muy incapacitante para las poblaciones del

futuro. Pero insisto, el envejecimiento “per se”, no tiene por qué dar patología neurodegenerativa, sin embargo se asocia con más frecuencia a la edad.

Las enfermedades neurodegenerativas, como la raíz de ellas, es la destrucción de neuronas, la destrucción de células nerviosas. Aunque hay multitud de tratamientos y en algunos casos en las enfermedades se pueden ir paliando síntomas con tratamientos farmacológicos, el tratamiento que desde hace ya tiempo, al menos una década y media o dos décadas desde los años 80 o así, se comenzó a pensar que una terapia posible para estas enfermedades podrían ser las terapias celulares, es decir, si lo que está ocurriendo es que mueren neuronas, intentemos transplantarlas en el cerebro, ya que en el cerebro no se reproducen las neuronas, intentemos transplantar en él células que hagan el mismo oficio que las neuronas con el objeto de que suplamos aquellas células que se hayan muerto, eso es un trasplante. Y desde el punto de vista amplio un trasplante, Uds. ya habrán oído hablar de trasplantes de órganos, de tejidos y hablamos ahora de trasplantes de células. Por crear una terminología que sirva para entendernos posteriormente los trasplantes celulares pueden ser autotrasplante cuando se coge tejido del sujeto, células del sujeto y se le transplantan en su propio cerebro; por ejemplo, eso es un autotrasplante, y un alo-trasplante es cuando se le transplantan células procedentes de alguien de su misma especie, en el caso del hombre se le transplanta tejido procedente de otro humano, de otra persona o un xenotrasplante que es un trasplante procedente de otra especie, por ejemplo trasplante de neuronas procedentes del cerdo han sido donantes para implantar células dentro del cerebro humano.

La ventaja del autotrasplante como Uds. saben es que en nuestro organismo cuando se introduce una célula que no es propia, se obtiene una respuesta inmunitaria que intenta rechazar, destruir el tejido transplantado que no se reconoce como propio, pues bien, los autotrasplantes tienen las ventajas de que no generan ninguna respuesta inmunitaria puesto que naturalmente las células son del propio individuo. Los xenotrasplantes tienen la enorme desventaja, entre otras, de que se puede dar una respuesta inmunitaria bastante importante. Bien, en el caso de las enfermedades neurodegenerativas dentro de los trasplantes celulares, algunos de los tipos celulares que se han ido utilizando a lo largo de los años, han sido células de órganos del mismo sujeto como luego veremos, neuronas de fetos humanos, fetos humanos que proceden de las clínicas donde se producen abortos y que la familia dona el feto para la investigación o para la medicina; a los tejidos del feto se le puede extraer células del cerebro y transplantarlas a pacientes. También se pueden transplantar neuronas procedentes de otros mamíferos como por ejemplo cerdos y últimamente está muy de moda lo de las células madres que al final de la charla volveremos sobre ellas, que son células multipotentes que también son llamadas “stem cell” en inglés. De este tipo de células madres hay de dos tipos, células madres embrionarias que luego discutiremos al final, que son las células que proceden de los embriones y que se pueden “in vitro”, en el laboratorio, diferenciarlas a diferentes tipos de células y luego utilizarlas para el trasplante en

pacientes con la enfermedad de Parkinson. Hoy, podemos coger células madres y diferenciarlas “in vitro” hacia neuronas y una vez que se han producido las neuronas transplantárselas a las personas dentro del cerebro y también hay una colección de trabajos en el sentido inverso de lo que yo he dicho al principio; les recuerdo que dije que en el tejido nervioso las neuronas casi no se regeneran, pero existe un pequeño número de neuronas que pueden regenerarse, en el sistema nervioso de los primates y del hombre existe una dotación muy pequeña de neuronas que conservan cierta capacidad de división y de diferenciación, a ese tipo de células se les llama “células madre”. Hoy en día se están utilizando estas células madre de adulto para intentar, a partir de ellas extraerlas del sujeto, expandirlas en el laboratorio y posteriormente usarlas para el trasplante. Pues bien, una vez hecha esta presentación general quería centrarme en una enfermedad neurodegenerativa que es donde mi grupo de investigación ha hecho algunas aportaciones recientes como antes comentaba el doctor Vilata, que es la enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson, es una enfermedad neurodegenerativa por muerte neuronal que afecta a unas zonas específicas del cerebro y fundamentalmente a un núcleo que se llama la sustancia nigra. La sustancia nigra es una estructura que se localiza en la parte baja del cerebro, en ella en el hombre hay varios millones de neuronas, existe una sustancia nigra a cada lado y en ella se originan unas fibras nerviosas que se proyectan a una zona del cerebro que es el estriado, se llama la vía nigroestriada y esa vía nigroestriada en las personas normales funciona regulando los movimientos, no es la que genera el movimiento, el movimiento se genera en el corte cerebral, así que participa haciendo que el movimiento no sea a saltos, sea suave, que no sea rígido sino que se mueva suavemente alrededor de una articulación, que los músculos se contraigan suavemente, permiten que la persona se mueva, que no tiemble por ejemplo; entonces cuando esta vía está alterada los pacientes en los que se mueren estas neuronas y se alteran estas vías se produce una característica que típicamente presenta tres tipos de síntoma, presenta temblor, presenta lo que se llama rigidez, el paciente no puede apenas mover las articulaciones y presenta lo que se llama la bradicinesia o akinesia, la persona se mueve muy lentamente y apenas puede arrancar a andar y si anda, anda con pasitos muy cortos son los típicos síntomas de la enfermedad del Parkinson, pues bien esta enfermedad insisto se produce por muerte de estas neuronas.

Se llaman las sustancias nigras, porque las neuronas que aquí se encuentran, alrededor de unos varios millones, tienen un pigmento en su interior que les da un color negruzco, por esa razón cuando se corta el cerebro y se mira ahí aparece como manchas negras que son simplemente cúmulos de varios millones de neuronas que tienen un pigmento de color negro.

En este tipo de patologías que se producen por, insisto, destrucción de estas vías, de las vías nigroestriadas se descubrió hace unos años que estas neuronas como funcionan es sintetizando un producto, una sustancia, la dopamina, una molécula y esta dopamina se libera aquí en la zona que yo he

llamado el estriado y que la enfermedad se debe a que hay déficit de dopamina en esta zona, ese descubrimiento fue muy importante, de hecho la persona que descubrió hace unos años le dieron el Nóbel de medicina. Tanto es así que a raíz de este descubrimiento lo que se hizo fue que los pacientes parkinsonianos darles un fármaco, un medicamento, la L-dopa, precursor de la dopamina.

Como en estas personas hay pocas neuronas que produzcan dopamina porque se han muerto éstas, lo que se hace es darles una sustancia precursora de la dopamina, la L-dopa, que hace que las neuronas, las pocas que quedan produzcan más dopamina y así intentar paliar los síntomas. Lo negativo de esta terapia es que funciona bien sólo durante un tiempo y mejoran bastante los pacientes; este efecto de compensación de fabricar más dopamina dura poco tiempo puesto que con el transcurso de los años las neuronas van muriendo hasta que desaparecen casi totalmente y entonces la L-dopa deja de tener efecto, en esas circunstancias el único remedio es hacer una terapia de reemplazamiento o de trasplante. Lo que se hace normalmente, lo que se ha planteado, como ya les he dicho que en esta zona en el Parkinson es una zona donde hay mucha dopamina, una forma de diagnosticar el Parkinson mediante una exploración llamada PED, una topografía por emisión de positrones en la que se utiliza una dopamina o dopa que es un precursor radioactivo y se ve la zona del cerebro que está utilizando, que está captando esta dopa para producir dopamina que es esta zona que antes he llamado como el estriado. Pues bien, mediante esta técnica se puede medir, ver el tamaño que es mucho más pequeño y es porque el número de neuronas que está produciendo dopamina ha disminuido muchísimo, esta técnica insisto se utiliza muchísimo para evaluar la progresión de la enfermedad, para ver cómo es el tamaño de la zona dopaminérgica del cerebro, y cómo con los años va disminuyendo en personas con Parkinson. Insisto, lo que se ha puesto en marcha en muchos laboratorios es intentar en enfermos de Parkinson depositar aquí células que se sintetizan dopaminas y que hagan la labor que hacían las células nativas, como han muerto células que producen dopaminas el objetivo es introducir dopaminas aquí, al introducir dopaminas se esperaba que los pacientes mejorarían muchísimo.

La cuestión que se ha planteado en la investigación sobre el Parkinson en los últimos 10-15 años ha sido qué células transplantar, cuáles son las células adecuadas que produzcan dopamina para transplantarlas al los pacientes en el sitio de cerebro donde les falta. Yo resumiría en tres grupos de células las que en mi opinión han sido más utilizadas y son más interesantes, una de ellas son los trasplantes de células fetales, como yo antes comentaba los fetos que en las clínicas donde se hacen abortos los fetos que nacen con 10, 12, 13, 14, semanas, fetos que ya tienen hecho lo que es el primordio de lo que va a ser el cerebro, se pueden extraer de ellos neuronas y estas neuronas transplantarlas al paciente. Este tipo de tratamiento, se ha hecho muchísimo en el trasplante de células fetales en diferentes hospitales de Méjico, de EE.UU., de Suecia,

de Francia, me parece que algunos también en España y con resultados variables. Aquí he traído un ejemplo donde el resultado fue bastante bueno, un paciente normal y una persona afecta con la enfermedad de Parkinson. En este tipo de estudio el color rojo indica que hay mucha dopamina y los colores más fríos indican que hay muy poca dopamina, Vean Uds. esta típica mancha roja de un sujeto normal, quiere decir que hay mucha dopamina en los dos estriados del cerebro, fíjense en un paciente de Parkinson, pues como disminuye muchísimo la dopamina en este paciente y aquí hay un caso en el que al paciente se le transplantaron, con una aguja se le pone en la cabeza en un marco metálico y considerar el cerebro como una esfera y cada punto del cerebro se puede referir con un eje de tres coordenadas, con una aguja se llega al sitio adecuado y allí se le inyectan las células correspondientes, eso se llama implantación de células con la técnica de la cirugía esterotáxica. Pues bien, con esa técnica se implantaron células a este paciente aquí y vean pasado un año se le hizo un PET (tomografía positrones) y vean como tiene una cantidad de dopamina prácticamente igual o incluso más de la que tiene un sujeto normal, esto es un experimento hecho de un sujeto, esto fue publicado hace un año en una revista muy prestigiosa de EE.UU., y este tipo de experimento conlleva controles que eran sujetos parkinsonianos a los que se les había hecho la trasplante pero no se les había hecho inyección para evitar los efectos placebo, todas las enfermedades neurodegenerativas y todas las enfermedades psiquiátricas o neuropsiquiátricas en ellas el componente placebo es muy importante, entonces para demostrar que no hay efectos placebo en los procedimientos quirúrgicos hay que hacer controles, vean Uds. como en el caso control de las personas incluso el falso operado, que no fue operado, se le hizo el agujero, etc., pero no se le implantaron células, vean Uds. como no hay mejoría.

Entonces esta técnica quería decirles que esta técnica durante 10-15 años dominó mucho la cirugía reparadora en el Parkinson y que en algunos pacientes los resultados han sido francamente buenos, lo único que esta técnica ha estado sujeta a multitud de críticas durante toda su existencia. La crítica más importante es que es un alotransplante, es un transplante que procede de otro sujeto y por lo tanto requiere tratamiento inmunológico puesto que las células que uno recibe de unos fetos, esto normalmente se hace en los equipos de cirugía que están cercanos a las clínicas ginecológicas, normalmente se utilizan 7-8 cerebros de fetos por paciente parkinsoniano, lo cual de nuevo es bastante engorroso porque no es fácil coleccionar cerebros de 8 fetos a la vez para poder transplantárselo a un solo paciente parkinsoniano. Presenta este problema de que para ser un alotransplante requiere inmunosupresión, por lo tanto el individuo tiene que estar toda su vida con un tratamiento inmunosupresor, también levanta enormes polémicas de tipo ético, de tipo legal pues porque el uso de tejido fetal está sujeto a multitud de discusiones de tipo ético, aunque la legislación lo permite, pero sin embargo desde el punto de vista de la conciencia está bajo debate. Es muy engorroso el disecar el cerebro de un embrión de

12 semanas, es muy difícil, una gran cantidad de neuronas mueren en el proceso, es decir esta técnica ha tenido críticas desde los comienzos aunque insisto en muchos pacientes ha dado resultados interesantes. En mi grupo de investigación comenzamos un proyecto de trabajo hace 3-4 años basado en el uso de transplantes de células del cuerpo carotídeo como elemento tejido, como material, que podía en algunos aspectos mejorar al tejido fetal y poder dar una alternativa terapéutica al paciente con Parkinson, y entonces voy a explicarles de qué trata este segundo tipo de células. El cuerpo carotídeo es una estructura que se localiza aquí en el cuello y que aquí en el cuello sale una arteria grande del corazón que es la arteria carótida que uno se la puede tocar con el dedo, se nos nota el latido, es una arteria muy gruesa en el hombre. Esta arteria carótida se bifurca aquí debajo de la mandíbula en dos ramas, la arteria carótida externa que riega la cara, la carótida interna que riega el cerebro, en esta bifurcación, hay una estructura, una pequeña glándula que realmente tiene el tamaño de una lenteja o de un grano de arroz que se llama el cuerpo carotídeo, el cuerpo carotídeo es una estructura muy interesante, una estructura que ya se descubrió en el siglo XVI cuando comenzaron los anatómicos a hacer las primeras disecciones de cadáveres. Vesalio, que seguro que a alguno le puede sonar, los médicos naturalmente sí que fue el primer científico que comenzó a hacer disecciones de cadáveres humanos y a describir la anatomía, describió el cuerpo carotídeo como el "corpus minimum" porque era muy pequeñito y esta estructura se mantuvo olvidada prácticamente hasta los años 20 en el que el discípulo más joven de Ramón y Cajal que murió hace poco y se llamaba Fernando de Castro, cuando Cajal estaba en Madrid un poco antes de la Guerra Civil española, Fernando de Castro fue al laboratorio y Cajal le dijo: El cerebro ya lo conocemos muy bien. ¿Por qué no se pone Ud. a estudiar el sistema nervioso paritorio?

Entre otras cosas estudió esta estructura y De Castro fue el primero en demostrar que esta estructura era de origen nervioso, aunque era una glándula que procedía de la misma zona del embrión que del cerebro y además demostró que era una estructura muy curiosa, muy interesante, porque estaba muy irrigada, de aquí salía una arteria que le mandaba gran cantidad de sangre, además vio que esa estructura tenía muchas fibras nerviosas que iban al cerebro, estas dos características de estar tan irrigadas, hizo los cálculos y observó que la cantidad de sangre que riega esta estructura es mayor que ningún otro órgano por gramo de tejido, por unidad de peso, al estar en esta zona y recibir tanta sangre quizá su papel sea, le llamaba literalmente *degustar la composición química de la sangre* y él dijo que era un quimiosensor que lo que hacía era medir una variable química de la sangre para si alguna de ellas baja informar al cardiólogo. Por ejemplo, la sangre tiene que tener unos niveles constantes de oxígeno, de dióxido de carbono, de pH, de glucosa, etc. Él propuso que el cuerpo carotídeo sería una especie de medidor de sensor de todos esos parámetros que son importantísimos para el cerebro y que si por

alguna razón se alteran informarían al cerebro para que el cerebro diese una orden para intentar compensar estas alteraciones. De hecho, poco tiempo después, De Castro está demostrando que tenía previsto hacer unos experimentos con un fisiólogo catalán que se llamaba Augusto Pi i Sunyer antes de la Guerra Civil y que no lo hicieron para demostrar esta hipótesis y como vino la Guerra Civil no lo hicieron y lo hizo un belga, un tal Cornelius Heymans que demostró que el cuerpo carotídeo efectivamente es un sensor de oxígeno, es el causante de que cuando uno por ejemplo sube a una montaña y baja la presión parcial de oxígeno el sistema respiratorio empieza a respirar con mayor frecuencia o que cuando uno va a hacer el ejercicio físico y comienza a gastar el oxígeno y baja el nivel de oxígeno de la sangre. El oxígeno es fundamental para el cerebro, si no hay oxígeno se mueren rápidamente las neuronas, bien esta estructura está aquí localizada de forma estratégica para medir el oxígeno que va al cerebro y si baja producir una respuesta en el sistema respiratorio compensatoria para producir más oxígeno dentro de nosotros. Esto funciona, insisto, en dos circunstancias muy características: cuando hacemos ejercicio físico o cuando subimos una gran altura, un monte de 3000 m. en donde la presión parcial de oxígeno disminuye y hace faltar respirar con mayor frecuencia.

Cornelius Heymans demostró que esto es un sensor de oxígeno y que gracias a esto ganó el premio Nóbel de Medicina (1938) poco después y en su época fue muy criticado y se pensó que De Castro hubiese merecido también haber compartido el premio Nóbel, pero De Castro en esa época, era la época de la posguerra y naturalmente no tuvo poder para poder ser contemplado, como para poder compartir el premio Nóbel con Heymans. Pues bien, el cuerpo carotídeo, aquí hay una figura para que se hagan más idea de cómo es, aquí se ve la arteria carótida interna, la arteria carótida externa, esto es una sección y aquí se ve esta estructura del cuerpo carotídeo está compuesto por una célula, que nosotros, mi grupo de investigación hace 15 años comenzamos a estudiar el cuerpo carotídeo y no voy a entrar en detalles pero hemos hecho una investigación que yo creo que ha sido bastante exhaustiva y bastante productiva, hemos descrito los mecanismos básicos por los que el cuerpo carotídeo mide el oxígeno de la sangre que no se conocía, mide el dióxido de carbono de la sangre y mide la glucosa que es una variante nueva que tampoco se conocía que acabamos de descubrir hace 2-3 años y que yo de eso no les voy a hablar.

Como fruto de ese trabajo sí nos dimos cuenta que el cuerpo carotídeo, para su propia fisiología produce muchísima dopamina, como produce muchísima dopamina y aquí de hecho hay una tinción, donde lo que ven azul o marrón es una tinción específica para mostrar si hay o no dopamina en un tejido, entonces como es un tejido tan rico en dopamina pensamos que podía ser un buen donante para suplir a las células que han muerto en pacientes de Parkinson, y que en principio tendría una gran ventaja porque permitiría,

hay dos cuerpos carotídeos, se puede extraer uno, se sabe que el cuerpo carotídeo cuando se extrae uno es totalmente compatible con la vida. El cuerpo carotídeo, la extracción de los dos es totalmente compatible con la vida normal, solamente hace falta, cuando sube uno a grandes alturas o hace ejercicio físico intenso. Pero es más, extrayendo solamente uno, incluso puede uno moverse a grandes altitudes sin ningún problema, entonces pensamos que al poder extraer un cuerpo carotídeo y poder usar sus células en enfermos parkinsonianos podía ser interesante porque de ese modo se podían hacer autotransplantes, evitábamos los dos grandes problemas de las células fetales, uno de ellos es el uso de inmunosupresores que no harían falta en este caso y el segundo es el tema de los problemas ético-legales, etc. Que tampoco son importantes porque el tejido de estos sujetos adultos que los ceden para estar implantando en el cerebro. Con esta idea comenzamos con un proyecto, en lo que consistía era hacer una disección, llegar hasta la carótida, extraer el cuerpo carotídeo, se limpia. Aquí ven Uds. un típico colgajo de tejido que se reseca de la carótida y aquí ven Uds. un cuerpo carotídeo limpio, varía mucho de un sujeto a otro pero en el hombre varía de 1, 2, 3, 4 mm de diámetro mayor, es un ovoide por un par de milímetros de diámetro menor, una especie de lenteja pequeña o de un grano de arroz, entonces lo que nosotros hacemos es que el cuerpo carotídeo lo troceamos, lo hacemos a cúmulos pequeños con una tijera que va haciendo muchos cortes, se convierte en unos 200-250 trozos y estos trozos se absorben en una jeringa y por exteroctasia se inyectan en la zona del cerebro que antes comentábamos, lo que se hace es: inyectamos cuerpos carotídeos y hacemos tres inyecciones, una anterior, una media y una posterior librando ahí células productoras de dopamina que presumiblemente creíamos que podían ser beneficiosas para temas de Parkinson.

Este tipo de experimentos lo hicimos en animales primero, en ratas, y al modelo que utilizamos se le llama las ratas *parkinsonianas*. Yo antes les he dicho que la sustancia negra es bilateral, es decir, que esta vía, existe una vía en un lado y una igual que ésta en el otro lado, aquí es una visión de una parte de la mitad del cerebro, otra igual existe en el otro lado del cerebro, entonces lo que hacemos es destruir una vía y dejar la otra intacta y hacer lo que se llama una rata parkinsoniana y así es como aparece el cerebro de una rata parkinsoniana, vean Uds. la sustancia negra del lado izquierdo, lo que aquí está de color marrón indica un sitio del cerebro donde hay mucha dopamina, vean Uds., lo que se hace es destruir la sustancia negra del lado derecho, y se produce una rata que tiene Parkinson solamente una parte del cerebro, porque con un tóxico que se llama la 6-hidroxidopamina, con un tóxico que se le inyecta con una aguja en la propia sustancia negra se destruye una sustancia negra pero no la otra, y por lo tanto se produce una asimetría en el cerebro del animal. El animal se hace parkinsoniano y el síntoma más característico es que el animal empieza a rodar hacia el lado de la lesión, porque el sistema motor de la rata es así, el experimentador mide la gravedad del Parkinson, calculando cuántas

vueltas da el animal, cuantas más vueltas quiere decir que mayor grado de lesión hay.

Debido a este desbalance de las dos partes del cerebro se produce esta simple patología que es girar hacia el lado de la lesión. Bien, con este tipo de animales lo que hacemos es quitarles un cuerpo carotídeo y transplantárselo en esta zona, a la parte del cerebro donde no había dopamina que está desnervada, que está sin fibras nerviosas, y lo que observamos es que en animales esto funciona bastante bien, aquí se ve un animal de experimentación donde aquí se hizo un trasplante 3 o 4 meses antes y fijense como esto era la zona normal, la zona que previamente estaba totalmente desnervada, vean Uds. que tiene un color bastante marrón no está totalmente restaurada, es decir que hay una recuperación parcial debido al trasplante, el trasplante tiene las características de que vive muchísimo tiempo, cuando se hace un estudio se ven células del trasplante vivas durante mucho tiempo, en fin, no quiero entrar en detalle que seguro que no les interesa. Pero sí que hicimos experimentos en este modelo de animal parkinsoniano para mostrar realmente que el trasplante de cuerpos carotídeos producía un incremento de dopamina en la zona lesionada y también este tipo de experimentos se acompañaron de experimentos comportamentales, es decir que lo que hicimos es ver si los animales mejoraban o no, dejaban de dar vueltas. Aquí ven Uds. un resumen, si nos fijamos aquí, por ejemplo, aquí ven Uds. animales, estos círculos claros, vacíos, blancos son animales normales.

Estos triángulos son animales que se han hecho parkinsonianos y después de la lesión comienzan a dar vueltas hacia el lado de la lesión y están dando vueltas todo el tiempo habitual hasta los tres meses de la lesión y si hacemos un trasplante tan pronto como 10 días o un mes después del trasplante los animales dejan de dar vueltas y se mantienen con un número de vueltas de promedio 0, es decir que una forma de ver que el trasplante funcionaba era que los animales que estaban dando vueltas cuando se les hace el trasplante dejan de dar vueltas, lo cual quiere decir luego posteriormente se les hace un estudio histológico, se sacrifica el animal, se le estudia el cerebro y se observa que realmente ha habido una renovación, hay más dopamina en el sitio del cerebro donde no había anteriormente, pues bien, estos estudios hechos en ratas nos animaron muchísimo a seguir con esta investigación, hicimos un estudio en monos en colaboración con un grupo de la Universidad de Navarra que también un poco confirmó, fue un estudio muy preliminar con solamente dos animales que confirmó los datos hechos en ratas y pasamos a hacer un estudio en pacientes, lo que se hizo en pacientes es intentar hacer el mismo protocolo que hicimos en las ratas. Antes de entrar a resumir lo que hemos hecho en pacientes quería llamar la atención y es que inicialmente nuestro trabajo en animales se basaba en la idea si la vía nigroestriada está alterada lo que intentamos es inyectar a esta zona del cerebro células que reemplacen a las que han muerto y que produzcan dopamina.

Nos dimos cuenta muy pronto que el efecto del cuerpo carotídeo, el efecto beneficioso del cuerpo carotídeo no se debía solamente a se produjesen

dopamina sino que recientemente hemos visto que estas células además de producir dopamina son muy ricas en un factor que se llama neurotrófico que es este factor que aquí está, sus siglas el BDNF. Mediante técnicas que no voy a explicarles con detalles hemos demostrado que el cuerpo carotídeo tiene dos ventajas fundamentales, una es producir dopamina pero una segunda quizá más importante es que produce un factor neurotrófico que normalmente no se encuentra en el cerebro salvo casos excepcionales y que este factor neurotrófico tiene la propiedad de estimular a las propias neuronas para que crezcan, por lo tanto nosotros creemos que el efecto que nosotros esperamos tener del trasplante de cuerpos carotídeos es doble, por un lado daría lugar a que hubiese más dopamina en esta zona que hacía falta, pero además las células del cuerpo carotídeo además de producir dopamina producen este factor neurotrófico, esta molécula, este factor neurotrófico activa las propias neuronas que aún no han muerto, las otras células del sujeto que todavía no se han destruido y hace que no mueran para así contribuir a seguir produciendo más dopamina, es decir que tienen un efecto protector y un efecto productor de dopamina.

En medicina cuando se investiga con animales todo va muy bien, se cura el Parkinson, se cura el cáncer, etc., pero es mucho más difícil curar la enfermedad y la causa fundamental es porque nosotros en el laboratorio trabajamos con un modelo de enfermedad que no es la enfermedad, la enfermedad es algo que ni siquiera conocemos qué la produce, por lo tanto es muy difícil establecer un paralelismo entre la enfermedad y el modelo de enfermedad que se utiliza entre los animales de experimentación, pero en fin, algunos datos interesantes sí que hemos tenido, la idea era coger enfermos de Parkinson y mediante la técnica estereotáctica inyectarle células del grupo carotídeo en el cerebro, esto se hace en un solo acto quirúrgico: al paciente se le lleva por la mañana al quirófano, se le extrae mediante incisión con anestesia general el cuerpo carotídeo, el cuerpo carotídeo nos ponemos a limpiarlo y mientras tanto el paciente se despierta y se le lleva a hacer los cálculos estereotácticos para calcular dónde se le va a poner mediante la aguja, se le va a hacer la inyección.

Una vez hechos estos cálculos se le vuelve otra vez al quirófano y ya despierto, porque el cerebro no duele en contra de lo que la gente podía pensar, ya despierto con anestesia local se le hace una pequeña incisión en el cráneo, se le hace un trépano y a través del trépano se le mete la aguja y se hacen estas inyecciones a las que yo me refería. Se hacen 3 inyecciones: una anterior, en esta zona se llama el estriado, una media y una posterior en los dos lados; con esta técnica hemos hecho actualmente un grupo de pacientes, aquí se resumen, son 6 pacientes del primer estudio piloto y aquí, bueno, los pacientes después del trasplante se estudiaron en un tiempo y ya llevamos pacientes de este estudio después de 2 años y medio, después de ser transplantado, entonces el resultado ha sido variable, aquí se mide en ordenadas, cómo estaban antes, cómo de mal se mide mediante un índice que es la UPDRS que es una escala que se utiliza para medir la gravedad de los síntomas y se ve cómo estaban los

síntomas al principio de cada paciente y cómo han ido evolucionando, aquí se ilustra solamente 18 meses pero les digo que ya llevamos 30 meses de evolución de algunos pacientes, algunos pacientes han tenido una evolución, de los 6 pacientes yo diría que ha habido 2 pacientes con una evolución muy interesante, bastante positiva, que dos años y medio después del trasplante tienen una mejoría de la mitad, es decir que están la mitad de mal que estaban antes del trasplante. Esto en el caso del Parkinson es una mejora bastante importante puesto que una persona que está tomando L-dopa y que mejora el 50% de una patología como esta, es de una mejoría muy importante, sin embargo ha habido varios pacientes que la mejoría fue, ha sido muy leve, todos se encuentran mucho mejor lo que yo antes les decía del efecto placebo, todos cuando se les pregunta están mucho mejor que antes porque han vencido el miedo a meterse en el quirófano, entonces están muy contentos consigo mismos, entonces son muy estimulantes para el paciente, pero objetivamente solamente de los 6 estudiados dos han tenido una mejoría franca que se mantiene después de los dos años, uno tiene una mejoría muy ligera del 20% o algo así y los otros tres apenas han mejorado. ¿Y por qué ha sido así? ¿Por qué ha habido esta variación? Pues lo desconocemos, aunque el número es muy pequeño, el número de pacientes, si uno hace un diagrama entre mejoría y edad de los pacientes se observa que han mejorado mucho aquellos pacientes que eran relativamente jóvenes, menos aquellos que eran más mayores, prácticamente nada los que tenían más de 60 años.

La causa de esto es que creemos, todavía no sabemos por qué es así, pero naturalmente es la edad. Los pacientes cuanto más jóvenes mejor les va el trasplante y es por dos razones fundamentales, una porque el cuerpo carotídeo que es el tejido que se les va a transplantar, cuanto más joven es el paciente en mejor estado está, naturalmente mejor efecto hace una vez que es transplantado puesto que con la edad el grupo carotídeo sufre un proceso de fibrosis y de degeneración bastante importante de forma fisiológica, además se duda sobre si el grupo carotídeo sufre o no sufre Parkinson. Muchos creen que el Parkinson no sólo afecta a una zona específica sino que también puede afectar al mismo grupo carotídeo, pero la edad es el factor determinante y una segunda característica es que como yo antes les he dicho el efecto del cuerpo carotídeo inicialmente lo planteamos como terapia para inyectar dopamina donde falta, posteriormente hemos visto que tiene un efecto neuroprotector que produce factores neurotróficos que hacen que las propias neuronas del sujeto no mueran, se protejan y sigan produciendo.

Pues bien, cuando más afectado está el paciente más neuronas ya han muerto, menos probable es que el efecto neuroprotector se dé. Por esa razón creemos que esta técnica de aplicarse de forma mucho más amplia debe aplicarse en pacientes por debajo de 50-55 años. En este momento cuando estamos haciendo un segundo estudio piloto que comenzamos hace 6 meses en el que hemos transplantado a 10 pacientes y estamos justamente ahora siguiendo la evolución de los que creíamos que los habíamos seleccionado mejor; casi

todos son algo más jóvenes y estamos en este segundo estudio piloto viendo que se cumple este concepto que cuanto más jóvenes son, pues mejor van. Siguiendo con esta idea y para terminar en el tema de los pacientes estábamos planteándonos si no sería interesante el utilizar donantes jóvenes y hacer alo-transplantes de cuerpos carotídeos en pacientes de Parkinson en cuyo caso desde el punto de vista del donante, en España como saben hay una organización de transplante que funciona muy bien que es la que se encarga de distribuir los órganos del corazón, hígado, etc., para los transplantes y un 30% proceden de personas de menos de 25 años, por accidentes de tráfico, etc. Un grupo carotídeo enormemente sano estamos planteando en hacer un estudio piloto en el que hagamos un alotransplante del cuerpo carotídeo en pacientes parkinsonianos.

Para terminar les quería hablar de la tercera... porque seguro que Uds. han oído hablar en los medios recientemente sobre este tema que está muy de moda y muy en todos los periódicos, que es el tema de las células madre, una tercera alternativa que por el momento es experimental y que se está investigando en los laboratorios, entre ellos el nuestro, es utilizar células madres de embriones pero fundamentalmente las células madres embrionarias y estas células madres embrionarias multipotenciales diferenciarlas, hacia tejidos específicos, concretamente en nuestro caso hacia neuronas, y ser transplantadas, lo que se hace es coger el embrión una vez que se produce la fecundación del óvulo espermatozoide y se produce el cigoto que es una única célula que comienza a dividirse y en muy pocos días se forma lo que se llama un blastocito, una estructura con una capa de células periféricas y una masa de células que puede tener 100 o 200 células antes de que comience a hacerse el embrión. Eso ocurre a la semana, a los 10 días en el hombre después de la fecundación, de lo que se trata es esos blastocitos extraerlos o hacer fecundación “in vitro”, hacer “in vitro” que se produzcan el blastocito y se crezcan estas células y en estas circunstancias destruir blastocitos para que no continúe, sacar estas células, que son las células embrionarias que tienen la capacidad una de ellas de dar todo un ser, es lo que ocurre con los gemelos por ejemplo, cuando se fecunda el óvulo con un espermatozoide y se produce el cigoto el blastocito más pequeño es cuando hay dos o tres células nada más y cada una de estas células que se para dentro del útero dará lugar a una persona distinta, es cuando ocurre un parto general. Pues bien, “in vitro” esto se puede sacar cuando ya hay no dos o tres sino cien o doscientas, cada una de estas células tiene una enorme potencialidad biológica, puede dar lugar a todos los tejidos de nuestro cuerpo, lo que hay que intentar es aprender cómo hacerlas que produzcan cerebro, que produzcan piel, que produzcan páncreas, que produzcan hígado etc., y una vez que se han producido puedes transplantarlas y transplantarlas en el cartílago por ejemplo, convertirlas en hueso y utilizarlas para procesos de diferenciación y convertirlas también por ejemplo en islotes pancreáticos y dar lugar a que produzcan insulina y se usen en diabetes. Uds. saben que hay un investigador valenciano, es Bernat Soria que trabaja en este campo, convertir-

las en células miocárdicas y por ejemplo transplantarlas en los corazones infartados y hacer que el infarto de miocardio que saben Uds. que es una enfermedad muy prevalente, ese corazón pueda ser regenerado a partir de células madre que se están inyectando y que son músculos creados, otras plantadas en el cerebro y resolver patologías como la enfermedad de Parkinson. Este tipo de tecnología por el momento obviamente está a nivel experimental, personalmente opino que estamos muy lejos de poder utilizarlas en los humanos por dos causas fundamentalmente, una de ellas metodológica y es que todavía hay que aprender a estas células a diferenciarlas y una vez que se diferencien hay que saber que cuando se transplanten no van a producir nada negativo, nada malo, por ejemplo, ahora mismo hay casos se ha podido hacer en varios laboratorios y entre ellos el nuestro coger células madres embrionarias, convertirlas en células dopamiméticas que producen dopaminas que se transplantan en una rata pero que entonces en la rata se diferencian y además de producir dopamina producen pelos, producen piel, producen lo que se llama teratoma, naturalmente en el cerebro no se puede transplantar algo que luego a medio plazo va a dar lugar a un tumor, a un teratoma, eso es la limitación importante de esta técnica que es que todavía las células embrionarias no se sabe bien cómo se comportan cuando se transplantan a medio y largo plazo y sobre todo no se sabe si se van a diferenciar y van a producir tumores, etc.

Que van a producir efectos desastrosos sobre todo si se transplantan estas células en el páncreas o en el hueso y producen un tumor se puede quitar sin más problemas, pero si se transplantan en el cerebro naturalmente el problema va a ser muy grave, por esta razón está por el momento, son más promesas que realidades, se sigue investigando en el laboratorio, yo creo que podría ser interesante de cara a medio plazo y creo que va a ser útil en la medicina pero por supuesto que está muy lejos de poder digamos controlarlas, domesticarlas y poder utilizarlas en pacientes, pero luego además hay un segundo problema importante y es que los embriones que se obtienen son embriones de donantes y por lo tanto serían alotransplantes, lo cual produciría un rechazo inmunológico en esos transplantes. Eso nos lleva a un tema mucho más complicado y es hacer una clonación terapéutica y es que a un paciente a él mismo se le done y se produzca un blastocito con sus propios genes que no pase de blastocito y produzcan células que se transplanten y entonces sería un alotransplante con células madres, eso da lugar a unos problemas éticos que están además actualmente en la población y que seguro que atrasarán la investigación en este campo, indudablemente en mi opinión es el futuro, el futuro no son tanto las células madres embrionarias de donante sino las células madres producidas por la clonación del propio individuo, la clonación terapéutica no para hacer otro individuo como hicieron con la oveja Dolly, eso está ya absolutamente prohibido en el caso del hombre, sino para hacer un blastocito que dé lugar a células madres que puedan cuando se conozcan bien ser utilizadas para el transplante.

Por tanto con esto termino lo que yo quería comentarles, un breve repaso de las diferencias de metodologías, tecnologías, y que vieran el importante

impacto social que tiene este tipo de trabajo pues como decía al principio las enfermedades neurodegenerativas a veces le llaman a la enfermedad de Alzheimer y a todo este tipo de enfermedades la epidemia silenciosa, cuanto que realmente en los países occidentales su frecuencia se está incrementando muchísimo y de alguna forma habrá que ponerles remedio si no acabamos bueno, pues todos muy adultos, muy maduros, buena salud física pero de mala salud mental y también un poco hablarles que la terapia celular pues seguro que va a ser uno de los abordajes más útiles a corto y medio plazo. Muchas gracias.