

# Trasplante de células troncales: mecanismos de acción para sus usos potenciales en neurología

## Stem cells transplant: potentially useful mechanism for neurology

Bernardita Soler<sup>1</sup> y Rommy von Bernhardt<sup>1</sup>

**Introduction:** Stem cells have a great potential for the treatment of presently incurable neurological diseases, including spinal trauma, cerebrovascular pathology, brain tumor and neurodegenerative processes, such as Parkinson and Alzheimer's disease, Huntington, multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. **Aims:** To discuss the characteristics of the various stem cells types having been proposed for cell therapy, and the biological mechanisms responsible for their therapeutic effects. **Report:** Stem cells can be induced to differentiate into specialized cells such as neurons and glial cells, and they can influence the environment around them, both through the secretion of neurotrophic factors and immunomodulation of the host neuroimmune response. Furthermore, the understanding of the modulatory effect of stem cells could lead to the development of new therapeutic paradigms. Nevertheless, two important limitations of the field are that the ideal source for stem cells is not well defined yet and the mechanism of stem cell mediated functional improvement is not well understood. **Conclusions:** Research is currently focused on the biological mechanisms of stem cells therapy and the assessment of stem cell programming and delivery to the target regions. Furthermore, future research will increasingly target ways to enhance effectiveness of the stem cell therapy, including its combination with gene therapy. Regardless its enormous potentials, there are still many problems to be solved before clinical application of stem cell therapy can be used in neurological disease patients.

**Key words:** Angiogenesis. Glia. Immunomodulation Neuroinflammation. Neurotrophic factor. Transdiferentiation.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2011; 49 (2): 189-199

### Introducción

El término “célula troncal” (CT) fue acuñado en 1868 por Ernst Haeckel, biólogo alemán quien utilizó “Stammzelle” (célula troncal en español) para denominar el organismo unicelular ancestro

de todos los organismos multicelulares. Hoy en día, las CT, también llamadas células progenitoras o madres, son un grupo de células caracterizado por su capacidad de auto renovación a lo largo de la vida, desarrollando funciones de homeostasis celular y en la reparación y regeneración de tejidos, y

Recibido: 23/09/2010

Aprobado: 6/12/2010

Conflictos de Interés: No hay

<sup>1</sup> Departamento de Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

por responder a señales o estímulos presentes en su micro-ambiente donde se encuentran, induciendo su diferenciación hacia linajes celulares con características y funciones especializadas<sup>1</sup>.

Las CT tienen un gran potencial para el tratamiento de diversas enfermedades neurológicas que hasta el momento son incurables, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). El objetivo de esta revisión es presentar los diversos mecanismos mediante los cuales estas células podrían ejercer su efecto beneficioso.

## Generalidades de las células troncales

Durante las últimas décadas, el reconocimiento de CT durante el desarrollo embrionario, y su persistencia en la vida adulta, ha permitido el reconocimiento de características inherentes a ellas, validándolas como alternativas terapéuticas en patologías degenerativas. Existen CT en múltiples tejidos<sup>2</sup>, incluyendo algunos que históricamente se consideraban carentes de células con capacidad regenerativa, como son el sistema nervioso y el músculo cardíaco.

Las CT pueden ser definidas según tres criterios centrales: (i) habilidad para auto renovarse indefinidamente mediante divisiones celulares (clonogénica), lo cual es necesario para el mantenimiento de la población de precursores; (ii) habilidad para generar una progenie diferenciada (diferenciación), en general de múltiples linajes, a partir de una sola célula<sup>3</sup> y (iii) habilidad para reconstituir funcionalmente un tejido *in vivo*<sup>4</sup>. Estas células se clasifican según dos criterios, como CT embrionarias y adultas según el tejido de origen, y en células totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales según su potencial de diferenciación.

Las CT totipotenciales derivan de embriones tempranos (1-3 días) y pueden dar origen a tejidos extraembrionarios (placenta y anexos placentarios) y embrionarios. Las CT pluripotenciales derivan de blastocitos de 5-14 días de edad y tienen la capa-

cidad de diferenciarse en cualquiera de los tejidos procedentes de las 3 capas embrionarias de un organismo adulto, incluyendo las células germinales. Finalmente, las CT multipotenciales son células capaces de diferenciarse a distintos tipos celulares, pero restringiendo su potencial a tejidos derivados de una única capa embrionaria, mesodermo, ectodermo o endodermo<sup>5</sup>.

El compartimiento de las CT está organizado de manera jerárquica, desde una célula muy primitiva con alto potencial de diferenciación (totipotente), a una célula terminalmente diferenciada comprometida con un linaje (unipotente). El interés terapéutico por el potencial de las CT de regenerar tejidos dañados se ha incrementado notablemente debido a las evidencias que algunas CT adultas, particularmente las ubicadas en la médula ósea, pueden implantarse exitosamente en diversas localizaciones, especialmente si el sitio aceptor está dañado. Una vez establecidas en un micro ambiente, estas CT proliferan, se diferencian, y contribuyen a la regeneración del tejido lesionado. El potencial de diferenciación de algunos tipos de CT es mayor al originalmente estimado; bajo condiciones adecuadas, muestran capacidad de diferenciarse en células de diferentes linajes<sup>2</sup>. Por ello, las CT podrían ser empleadas tanto para regenerar tejidos lesionados, como para crear fragmentos u órganos completos *ex vivo*.

Hasta la fecha no se cuenta con una CT ideal para la medicina regenerativa, ya que presentan gran heterogeneidad y un amplio espectro de desarrollo jerárquico<sup>6</sup>. Se ha considerado históricamente, que la CT ideal para la regeneración tisular son las CT pluripotenciales, las que se obtienen hasta el momento de la formación de la masa de células internas del blastocisto. Sin embargo, su uso en terapia humana es éticamente complejo dado que implica la destrucción de los embriones donantes. Más aún, su uso conlleva riesgos potenciales, ya que hay evidencia de desarrollo de teratomas *in vitro* e *in vivo*. En cambio, las CT adultas han ganado mayor popularidad, al mostrar capacidad para diferenciarse en células de diverso linaje, sin desarrollar teratomas y carecer de impedimentos de carácter ético<sup>6</sup>. Especialmente interesantes son

las CTmesenquimáticas (MSC)<sup>7,8</sup>, las que son razonablemente accesibles, proliferan adecuadamente y han demostrado ser capaces de diferenciarse en múltiples tipos celulares<sup>9</sup>.

La posibilidad de inducir a CT a diferenciarse en células especializadas y que ellas puedan interactuar con su entorno al ser trasplantadas, resulta en un tremendo potencial terapéutico. En años recientes se ha mostrado que CTsomáticas, denominadas CTpluripotentes inducidas (iPS), pueden ser reprogramadas a compararse como células tipo CT<sup>10</sup>.

### Células troncales del sistema nervioso

Hasta hace dos décadas, se pensaba que no existía reemplazo neuronal en mamíferos adultos. Sin embargo, hoy sabemos que existe neurogénesis a partir de CTneurales localizadas en los nichos neurogénicos en la zona subgranular del giro dentado hipocampal, el área subventricular del bulbo olfativo y el área subependimaria en la médula espinal. Dicha neurogénesis se encuentra limitada y depende de la actividad de los astrocitos que secretan factores y citoquinas, generando un microambiente inductor del desarrollo y la diferenciación neuronal en el área del hipocampo, pero que al mismo tiempo cumplirían una función inhibitoria de la proliferación de las CTneurales en el resto del sistema nervioso central (SNC)<sup>11</sup>. Este efecto dual se traduce en una respuesta reparativa restringida del SNC ante una lesión y enfermedades neurodegenerativas, como es la enfermedad de Huntington, donde se observó que la rata transgénica modelo de Huntington muestra una declinación progresiva de la neurogénesis asociada a la evolución de la enfermedad mediada por un aumento de la señalización de TGF $\beta$  que el nicho de CTneuronales hipocampales<sup>12</sup>.

El bajo potencial de reparación del SNC ha llevado a desarrollar estrategias terapéuticas enfocadas en mantener la viabilidad del tejido dañado, limitando el área de injuria o deteniendo la progresión de la enfermedad neurodegenerativa. Por sus características de auto renovación y diferenciación,

las CT tienen la potencialidad de responder frente a una lesión del SNC<sup>13,14</sup>. Este trabajo sistematiza los posibles mecanismos a través de los cuales actuarían estas CT, permitiendo la reparación y regeneración del SNC en una respuesta compuesta.

### Terapia regenerativa-mecanismos de acción de las células troncales

Se propone el uso de CT para promover la reparación y regeneración de tejidos dañados en diversas patologías neurológicas<sup>15,16</sup>, para las que actualmente se carece de terapias curativas, incluyendo entre otras, la isquemia<sup>17</sup>, el Parkinson<sup>18</sup> y el trauma medular<sup>13</sup>, en que se obtuvo beneficios tanto estructurales<sup>14</sup> como funcionales<sup>13</sup>. Existe evidencia de la capacidad de auto renovación y diferenciación, de las CT como también de su capacidad de secretar factores tróficos, inducir señales de sobrevivencia para la célula e interferir a largo plazo con los mecanismos responsables de la apoptosis neuronal. Además, inhiben directamente la muerte celular mediante la inducción de proteínas anti apoptóticas y anti oxidantes<sup>19</sup>, mecanismos de acción que se discutirán a continuación.

Son escasos los estudios clínicos con trasplantes de CT, siendo la ELA una de las patologías con más ensayos clínicos<sup>20</sup>. Un ensayo clínico reciente evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo de MSC intravenosa en pacientes con infarto severo del territorio de la arteria cerebral media. Los autores indicaron que el procedimiento era seguro y reportaron mejoría clínica asociada a los niveles del "stromal cell-derived factor-1" y al grado de compromiso de la región subventricular del ventrículo lateral<sup>21</sup>. Resultados preliminares en pacientes con esclerosis múltiple tratados con MSC autólogas intratecales sugiere que los efectos terapéuticos dependerían tanto de reemplazo celular como la liberación de factores tróficos e inmunomoduladores<sup>22</sup>.

#### I. Autorenovación

Una característica compartida por las CTadultas es su relativa quiescencia, su baja tasa de recambio. Aunque la mayoría de las MSC obtenidas de la

médula ósea permanecen quiescentes en fase G0, pueden entrar al ciclo celular para dividirse. La dinámica que regula cuáles células se auto-renuevan para mantener la población, y cuáles proliferan y llegan a comprometerse para producir células diferenciadas, aún no es clara<sup>23</sup>. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (bFGF) entre otros<sup>16</sup>, parecen tener un papel decisivo en la regulación de la activación de las CT. Dicha activación conlleva cambios celulares que inducen el paso de fase G0 a G1, señalando el inicio de la división celular y la pérdida gradual de la multipotencialidad con las divisiones celulares sucesivas<sup>23</sup>.

## II. Diferenciación y transdiferenciación

Históricamente se planteó que la diferenciación de las CT se restringía a su mismo origen germinal. Sin embargo, las CT adultas pueden generar células maduras derivadas de otras capas embrionarias, lo que se denomina transdiferenciación<sup>24,25</sup>. Un caso emblemático son las CT hematopoyéticas, que son capaces de diferenciarse en hepatocitos, músculo, endotelio, astrocitos, neuronas y otros<sup>26-30</sup>. Por otro lado, si bien se ha descrito la expresión de marcadores neurales en estas células<sup>31,32</sup>, la capacidad de transdiferenciación de las CT es cuestionada<sup>33</sup>, planteándose la existencia de fenómenos de fusión celular, o a la coexistencia de diversos tipos de CT en un mismo tejido<sup>34,35</sup>.

En el SNC, las MSC, tanto humanas como murinas, tienen la capacidad de diferenciarse en células neurales específicas cuando se implantan durante el desarrollo y en individuos adultos, efecto que sería facilitado por los astrocitos<sup>29</sup>. Sin embargo, cuando estas células son implantadas en áreas no neurogénicas del SNC, se mantienen indiferenciadas o se diferencian preferentemente a células gliales, y sólo derivan a células neurales específicas, motoneuronas por ejemplo, si son pretratadas *in vitro*. Éste es un aspecto importante, dado que la reparación del SNC no sólo demanda la diferenciación de una célula en la estirpe adecuada<sup>36</sup>, sino que ésta debe adquirir una identidad neuronal específica. Por otro lado, estas células CT-multipotentes pueden ser excelentes herramientas

para estudiar mecanismos de neurodegeneración célula-autónoma y no-autónoma<sup>36</sup>.

### *Diferenciación en células gliales:*

La especialización de CT en células gliales puede ser responsable de varios de sus beneficios en desórdenes del SNC. La transdiferenciación de CT en astrocitos es la más frecuente tanto en cultivo como *in vivo*<sup>37</sup>. Su importancia radica en su potencial neuroprotector, mayormente determinado por la producción de factores de crecimiento<sup>18</sup>. De hecho, debido a la infrecuente diferenciación a neurona, se esperaba un mal resultado terapéutico para la terapia con CT. Sin embargo, en modelos de isquemia focal cerebral se ha observado una reducción del déficit sensitivo motor tras el trasplante de CT neurales, aunque éstas se diferenciaron casi en su totalidad en astrocitos<sup>37</sup>.

También hay evidencia en la diferenciación de CT trasplantadas a oligodendrocitos en modelos de desmielinización del SNC con ratones con encéfalo mielitis aguda experimental (EAE) y en modelos de trauma medular. En ellos, se ha constatado recuperación funcional que se correlaciona con la diferenciación de los CT neurales y MSC a oligodendrocitos con capacidad mielinizante<sup>38-42</sup>.

### III. Producción de factores neurotróficos

Los factores neurotróficos (FN) son necesarios para el crecimiento axonal, la maduración y diferenciación neuronal, su plasticidad y neurotransmisión. Los FN interactúan con receptores específicos generando señales de sobrevivencia; interfiriendo con los mecanismos responsables de la apoptosis neuronal en modelos de daño degenerativo, e inhibiendo la muerte celular en forma directa a través de la regulación positiva de proteínas anti apoptóticas y anti oxidantes<sup>19,43</sup>. Hay evidencia que la administración de FN produce una protección eficiente de neuronas dañadas en diversos modelos animales. Por ejemplo, el factor de crecimiento insulínico (IGF-1) en la ELA y la degeneración neuromuscular; el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) en Parkinson y ELA; el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de hepatocito

(HGF) en ratones con ELA<sup>44</sup>, y el factor neurotrófico ciliar (CNTF) en el ratón wobbler con enfermedad de moto neurona.

La distribución de los FN en el parénquima encefálico se restringe por su difusión limitada y por su vida media corta. La administración de FN por vía sistémica puede inducir toxicidad en el organismo, por lo que se han evaluado mecanismos de liberación restringidos a la zona lesionada<sup>15</sup>; mostrándose que las CT pueden actuar como vectores para la administración dirigida de FN recombinantes. Las CT son atraídas a áreas dañadas del SNC secretando un gran número de factores de crecimiento que tendrían beneficio clínico.

Se sugiere que el trasplante de CT promueve la recuperación funcional en modelos animales de trauma encéfalo craneano. Sin embargo, estudios recientes muestran que el reemplazo celular no explica el beneficio terapéutico, y existirían otros mecanismos de acción posibles, como son la síntesis de diversos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento neuronal (NGF), factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) y neurotrofina 3 (NT-3)<sup>45</sup>. Estudios en cultivo muestran que las MSC producen cantidades elevadas de NGF por al menos 7 semanas. Además, estudios en modelos murinos que recibieron una inyección intraventricular de MSC, mostraron incremento del NGF en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Los FN serían secretados tanto por las CTs como por las células del parénquima o inflamatorias activadas por las CT, a través del contacto celular o, a partir de los factores secretados<sup>46,47</sup>.

#### **IV. Interacción con células inflamatorias e inmunomodulación**

En el SNC, las células microgliales constituyen la primera línea de defensa, mediando la respuesta inmune innata en las enfermedades infecciosas y el trauma del SNC. Hoy se reconoce la importancia de la respuesta inflamatoria en el desarrollo de los desórdenes neurodegenerativos; ya que, si bien la microglía cumple funciones neuroprotectoras, su activación también puede promover diversos procesos asociados a la neurodegeneración. La mi-

croglía reacciona rápidamente al daño, liberando citoquinas y factores de crecimiento, fagocitando el debris y actuando como células presentadoras de antígenos<sup>48</sup>. Sin embargo, la activación microglial también se asocia a una disminución de factores de crecimiento para el soporte trófico de glías y neuronas. En los modelos de trauma medular, las CTneurales interactúan con la microglía del propio organismo, promoviendo la producción de FN y contribuyendo a la recuperación funcional<sup>49</sup>.

Las MSC inyectadas en la circulación<sup>50,51</sup> o localmente<sup>52</sup> son atraídas por citoquinas como el factor estimulador de colonia de granulocito (GCSF), quemoquinas como SDF-1, y FN como el BDNF y GDNF, todos ellos elevados en respuesta a la injuria del SNC. Su presencia en las áreas dañadas, favorece el paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE), promoviendo la regeneración y reparación neuronal<sup>53</sup>; existiendo en accidentes isquémicos, evidencia de neuroprotección por líneas MSC inmortalizadas<sup>51</sup>.

Las MSC y las CTneurales presentan actividad inmunoreguladora<sup>54</sup>. Disminuyen la respuesta aguda severa de huésped *versus* injerto<sup>55,56</sup>, tienen función anti inflamatoria en la injuria pulmonar, y regulan eficientemente la respuesta de las células T<sup>57,58</sup>, células B<sup>59</sup>, y Natural Killer<sup>60</sup>. La función inmunomoduladora de las CTneurales se ejemplifica en el estudio realizado por Pluchino y cols<sup>53</sup>, quien inyectó CTneurales en ratones modelos de EAE, por vía endovenosa y en el LCR. Se observó ingreso de CT al SNC y disminución del número de linfocitos T mediada por el aumento de su apoptosis<sup>41</sup>. Se desconoce si la inmunosupresión es inducida por factores solubles o por contacto directo entre las MSC y las células inmunes<sup>41</sup>; pero es claro que la activación de las CT por factores pro inflamatorios es necesaria para el desarrollo de sus propiedades inmunomoduladoras, mostrando una íntima interacción entre las células injertadas y las células inmunes del huésped<sup>56</sup>.

La inmunosupresión no es una propiedad innata de las MSC, sino que es inducida por señales locales, ilustrando a su vez la capacidad de adaptación al medio de estas células. Existiría una pérdida de la respuesta anti inflamatoria mediada por CT al



remover el bazo<sup>61</sup>, sugiriendo la participación de la respuesta inmune en este efecto. No es claro cómo ocurre la inmunomodulación a nivel del SNC. Se ha reportado que la inyección de MSC induce la disminución del paso de células sanguíneas al SNC en el ratón EAE, lo que se correlaciona con una mejoría de su capacidad funcional<sup>62</sup>. Además, las CT inyectadas en forma sistémica producen una regulación negativa de la respuesta inflamatoria esplénica y de la actividad de linfocitos T en los ratones EAE<sup>63</sup>.

### ***V. Inducción de procesos reparativos endógenos***

Se ha observado un aumento de la neurogénesis endógena en modelos de accidente cerebrovascular encefálico<sup>17,64</sup>, epilepsia, desórdenes neurodegenerativos<sup>65</sup>, como la enfermedad de Alzheimer<sup>64</sup>, y ELA<sup>66</sup>. En la activación del proceso regenerativo endógeno, las MSC forman soportes mecánicos para la regeneración del neuropilo en el trauma raquímedular<sup>67</sup>. También hay aumento de la neurogénesis en la zona subventricular al inyectar CT a nivel intraestriatal en ratas con enfermedad de Parkinson<sup>43</sup>; y se ha descrito una inducción de la proliferación de precursores mediada por IGF en ratones con enfermedad desmielinizante presintomática<sup>68</sup>, favoreciendo la proliferación y diferenciación de progenitores neuronales<sup>62</sup>.

La evidencia muestra que las MSC modularían las células progenitoras neuronales durante su diferenciación; induciendo la proliferación de progenitores neurales y su diferenciación a oligodendrocitos<sup>69-71</sup> o astrocitos<sup>72</sup>. En el hipocampo, el trasplante de MSC estimula la proliferación, migración y diferenciación de progenitores endógenos a glía y neuronas, aumentando la secreción de los factores neurotróficos VEGF, NGF, CNTF y FGF<sup>73</sup>.

### ***VI. Estimulación de la angiogénesis***

El sistema nervioso y el vascular presentan similitudes en su estructura anatómica y en su desarrollo. Nervios y vasos sanguíneos presentan rutas similares de migración durante la embriogénesis, conformando una compleja trama en los distintos órganos, proceso denominado congruencia

neurovascular. Esta congruencia se debería a que el sistema vascular y nervioso comparte patrones y mecanismos de señalización que incluyen semaforinas, VEGF, angiopoyetina, y receptores como neuropilinas y plexinas; moléculas que en su conjunto son denominadas angioneurinas.

El papel de estas moléculas en los procesos regenerativos se ha descrito en el trasplante de CT para el tratamiento en modelos de accidente vascular, mostrando que la neovascularización y la restauración del flujo sanguíneo y de la BHE, requiere de la presencia de VEGF, FGF-1 y otras angioneurinas<sup>74</sup>. En modelos experimentales de lesión medular, la regeneración tisular muestra correlación con el aumento de vasos sanguíneos y la recuperación funcional del animal; mostrándose la migración de células progenitoras neuronales trasplantadas al área isquémica y su asociación con el incremento en la angiogénesis en infartos embólicos encefálicos<sup>75</sup>.

## **Conclusiones**

La terapia de células troncales tiene enorme potencialidad como tratamiento para un amplio espectro de enfermedades neurológicas que incluye problemas agudos como el trauma, hasta procesos que se desarrollan a lo largo de décadas como son las enfermedades neurodegenerativas; procesos patológicos que tienen en común alteraciones funcionales profundas o la muerte de neuronas y células gliales en distintos territorios del sistema nervioso. Se ha investigado en CTembrionarias, MSC, CTneuronales, además de CT de diversos orígenes, con el objetivo de estandarizar protocolos de trasplante. Sin embargo, las dificultades para encontrar el tipo de CT adecuado, ya sea por consideraciones éticas, el potencial desarrollo de malignidades u otras complicaciones, o limitaciones en la capacidad multiplicativa o de diferenciación de las células han enlentecido el avance.

Las MSC son candidatos atractivos, a los que en los últimos años se han agregado las CTpluripotentes inducidas. Los estudios realizados sugieren que los efectos terapéuticos de estas CT están mediados por su capacidad de diferenciarse en neuronas y

glías, la secreción de factores tróficos, inmunomodulación y mecanismos angiogénicos. Sin embargo, los mecanismos biológicos responsables en definitiva de la mejoría funcional y estructural aún no

están claramente dilucidados. Investigación básica y preclínica adicional en el desarrollo de terapias con CT sigue siendo necesaria para consolidar la investigación a nivel clínico.

## Resumen

**Introducción:** Las células troncales tienen un gran potencial para el tratamiento de enfermedades neurológicas actualmente incurables, incluyendo el trauma espinal, patología cerebrovascular y procesos neurodegenerativos como el Parkinson, Alzheimer, Huntington, esclerosis múltiple o la esclerosis lateral amiotrófica. **Objetivo:** Discutir las características de diversas células troncales que han sido propuestas para terapia celular, y los mecanismos biológicos responsables de sus efectos terapéuticos. **Desarrollo:** Las células troncales pueden ser inducidas a diferenciarse en células especializadas como neuronas y células gliales, y pueden influenciar su entorno, tanto a través de la secreción de factores neurotróficos como por la inmunomodulación de la respuesta neuroinmune. La comprensión del efecto modulador de las células troncales podría orientar el desarrollo de nuevos paradigmas terapéuticos. Sin embargo, dos limitaciones importantes que persisten son, que la célula troncal ideal aún no está bien definida, y que los mecanismos que median la mejoría inducida por ellas no se comprende bien. **Conclusiones:** La investigación se enfoca actualmente en los mecanismos biológicos de la actividad terapéutica de las células troncales, en la evaluación de la programación celular y en su acceso a las regiones blanco. La investigación futura se dirigirá progresivamente a encontrar formas de aumentar la efectividad de las células troncales, incluyendo su combinación con terapia genética. Sin embargo, aún existen numerosos problemas que resolver antes que la terapia con células troncales pueda ser usada en pacientes con enfermedades neurológicas.

**Palabras clave:** Angiogénesis. Factor neurotrófico. Glía. Inmunomodulación Neuroinflamación. Transdiferenciación.

## Referencias

1. Horwitz E. Stem Cell Plasticity: The growing potential of cellular therapy. Arch Med Res 2003; 34: 600-6.
2. Clinical and preclinical translation of cell-based therapies using adipose tissue-derived cells Stem Cell Res Ther 2010; 1: 19.
3. Ramalho Santos M, Willenbring H. On the origin of the term "Stem Cell". Cell Stem Cell 2007; 1: 35-8.
4. Roobrouck V, Ulloa-Montoya F, Verfaillie C. Self-renew and differentiation capacity of young and aged stem cells. Exp Cell Res 2008; 314: 1937-44.
5. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. Annu Rev Cell Dev Biol 2001; 17: 387-403.
6. Ratajczak M, Zuba-Surma E, Wysoczynski M, Wan W, Ratajczak J, Wojakowski W, et al. Hunt for pluripotent stem cell-Regenerative medicine search for almighty cell. J Autoimmun 2008; 30: 151-62.
7. Barry FP. Biology and clinical applications of mesenchymal stem cells. Birth Defects Res 2003; 69: 250-6.
8. Brooke G, Cook M, Blair C, Han R, Heazlewood C, Jones B. Therapeutic applications of mesenchymal stromal cells. Seminars in Cell & Develop Biol 2007; 18: 846-58.

9. Phinney DG, Isakova I. Plasticity and therapeutic potential of mesenchymal stem cells in the nervous system. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1255-65.
10. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-76.
11. Barkho BZ, Song H, Aimone JB, Smart RD, Kuwabara T, Nakashima K, *et al.* Identification of astrocyte-expressed factors that modulate neural stem/progenitor cell differentiation. *Stem Cells Dev* 2006; 15: 407-21.
12. Kandasamy M, Couillard-Despres S, Raber KA, Stephan M, Lehner B, Winner B, *et al.* Stem cell quiescence in the hippocampal neurogenic niche is associated with elevated transforming growth factor-beta signaling in an animal model of Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010; 69: 717-28.
13. Cizkova D, Rosocha J, Vanicky I, Jergova S, Cizek M. Transplants of human mesenchymal stem cells improve functional recovery after spinal cord injury in the rat. *Cell Mol Neurobiol* 2006; 26: 1167-80.
14. Parr AM, Tator CH, Keating A. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the repair of central nervous system injury. *Bone Marrow Transplantation* 2007; 40: 609-19.
15. Goldman S. Stem and progenitor cell-based therapy of the human central nervous system. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 862-71.
16. Imitola J. Prospects for neural stem cell-based therapies for neurological diseases. *Neurotherapeutic* 2007; 4: 701-14.
17. Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002; 8: 963-70.
18. Redmond DE, Bjugstad KB, Teng YD, Ourednik V, Ourednik J, Wakeman DR, *et al.* Behavioral improvement in a primate Parkinson's model is associated with multiple homeostatic effects of human neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 12175-80.
19. Madhavan L, Ourednik V, Ourednik J. Neural stem/progenitor cells initiate the formation of cellular networks that provides neuroprotection by growth factor-modulated antioxidant expression. *Stem Cells* 2008; 26: 254-65.
20. Soler B, Fadic R, von Bernhardt R. Transplante de células troncales como terapia para la esclerosis lateral amiotrófica. Una mirada crítica. *Rev Neurol* 2010.
21. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, Lee PH, Ahn YH, Bang OY; STARTING collaborators. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells* 2010; 28: 1099-1106.
22. Martino G, Franklin RJ, Van Evercooren AB, Kerr DA; Stem Cells in Multiple Sclerosis (STEMS) Consensus Group. Stem cell transplantation in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 247-55.
23. Marone M, De Ritis D, Bonanno G, Mozzetti S, Rutella S, Scambia G, *et al.* Cell Cycle regulation in human hematopoietic stem cells: From isolation to activation. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 493-501.
24. Cogle CR, Yachnis AT, Laywell ED, Zander DS, Wingard JR, Steindler DA, *et al.* Bone marrow transdifferentiation in brain after transplantation: a retrospective study. *Lancet* 2004; 363: 1432-7.
25. Keilhoff G, Stang F, Goihl A, Wolf G, Fansa H. Transdifferentiated mesenchymal stem cells as alternative therapy in supporting nerve regeneration and myelination. *Cell Mol Neurobiol* 2006; 26: 1235-52.
26. Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, Hazzi C, Stedeford T, Willing A, *et al.* Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells *in vitro*. *Exp Neurol* 2000; 164: 247-56.
27. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, *et al.* Multi-organ, multilineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001; 105: 369-77.
28. Bossolasco P, Cova L, Calzarossa C, Rimoldi SG, Borsotti C, Delilieri GL, *et al.* Neuro-glial differentiation of human bone marrow stem cells *in vitro*. *Exp Neurol* 2005; 193: 312-25.
29. Reali C, Scintu F, Pillai R, Cabras S, Argioli F, Ristaldi MS, *et al.* Differentiation of human adult CD34<sup>+</sup> stem cells into cells with a neural pheno-



- type: role of astrocytes. *Exp Neurol* 2006; 197: 399-406.
30. Cabanes C, Bonilla S, Tabares L, Martínez S. Neuroprotective effect of adult hematopoietic stem cells in a mouse model of motoneuron degeneration. *Neurobiol Dis* 2007; 26: 408-18.
  31. Goolsby J, Marty MC, Heletz D, Chiappelli J, Tashko G, Yarnell D, *et al.* Hematopoietic progenitors express neural genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 14926-31.
  32. Deng J, Petersen BE, Steindler DA, Jorgensen ML, Laywell ED. Mesenchymal stem cells spontaneously express neural proteins in culture and are neurogenic after transplantation. *Stem Cells* 2006; 24: 1054-64.
  33. Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, Weissman IL. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002; 297: 2256-9.
  34. Terada N, Hamazaki T, Oka M, Hoki M, Mastalerz DM, Nakano Y, *et al.* Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002; 416: 542-5.
  35. Ying QL, Nichols J, Evans EP, Smith AG. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature* 2002; 416: 545-8.
  36. Wichterle H, Przedborski S. What can pluripotent stem cells teach us about neurodegenerative diseases? *Nat Neurosci* 2010; 13: 800-4.
  37. Jeong SW, Chu K, Jung KH, Kim SU, Kim M, Roh JK. Human neural stem cell transplantation promotes functional recovery in rats with experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 2258-63.
  38. Yandava BD, Billingham LL, Snyder EY. "Global cell" replacement is feasible via neural stem cell transplantation: evidence from the dysmyelinated shiverer mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7029-34.
  39. Akiyama Y, Honmou O, Kato T, Uede T, Hashi K, Kocsis JD. Transplantation of clonal neural precursor cells derived from adult human brain establishes functional peripheral myelin in the rat spinal cord. *Exp Neurol* 2001; 167: 27-39.
  40. Akiyama Y, Radtke C, Kocsis JD. Remyelination of the rat spinal cord by transplantation of identified bone marrow stromal cells. *J Neurosci* 2002; 22: 6623-30.
  41. Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E, Gritti A, Salani G, Dina G, *et al.* Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. *Nature* 2003; 422: 688-94.
  42. Karimi-Abdolrezaee S, Eftekharpour E, Wang J, Morshead CM, Fehlings MG. Delayed transplantation of adult neural precursor cells promotes remyelination and functional neurological recovery after spinal cord injury. *J Neurosci* 2006; 26: 3377-89.
  43. Yasuhara T, Matsukawa N, Hara K, Yu G, Xu L, Maki M, *et al.* Transplantation of human neural stem cells exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2006; 26: 12497-511.
  44. Zhang J, Li Y, Chen J, Cui Y, Lu M, Elias SB, *et al.* Human bone marrow stromal cell treatment improves neurological functional recovery in EAE mice. *Exp Neurol* 2005; 195: 16-26.
  45. Lu P, Jones LL, Snyder EY, Tuszynski MH. Neural stem cells constitutively secrete neurotrophic factors and promote extensive host axonal growth after spinal cord injury. *Exp Neurol* 2003; 181: 115-29.
  46. Mahmood A, Lu D, Yi L, Chen JL, Chopp M. Intracranial bone marrow transplantation after traumatic brain injury improving functional outcome in adult rats. *J Neurosurg* 2001; 94: 589-95.
  47. Capone C, Frigerio S, Fumagalli S, Gelati M, Principato MC, Storini C, *et al.* Neurosphere-derived cells exert a neuroprotective action by changing the ischemic microenvironment. *PLoS ONE* 2007; 2: e373.
  48. Hess DC, Borlongan CV. Cell-based therapy in ischemic stroke. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 1193-201.
  49. Ziv Y, Avidan H, Pluchino S, Martino G, Schwartz M. Synergy between immune cells and adult neural stem/progenitor cells promotes functional recovery from spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13174-9.
  50. Chen J, Li Y, Wang L, Zhang Z, Lu D, Lu M, *et al.* Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ische-

- mia in rats. *Stroke* 2001; 32: 1005-11.
51. Honma T, Honmou O, Iihoshi S, Harada K, Houkin K, Hamada H, *et al.* Intravenous infusion of immortalized human mesenchymal stem cells protects against injury in a cerebral ischemia model in adult rat. *Exp Neurol* 2006; 199: 56-66.
  52. Himes BT, Neuhuber B, Coleman C, Kushner R, Swanger SA, Kopen GC, *et al.* Recovery of function following grafting of human bone marrow-derived stromal cells into the injured spinal cord. *Neurorehabil Neural Repair* 2006; 20: 278-96.
  53. Pluchino S, Zanotti L, Rossi B, Brambilla E, Ottoboni L, Salani G, *et al.* Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism. *Nature* 2005; 436: 266-71.
  54. Krampera M, Sartoris S, Liotta F, Pasini A, Angeli R, Cosmi L, *et al.* Immune regulation by mesenchymal stem cells derived from adult spleen and thymus. *Stem Cells Dev* 2007; 16: 797-810.
  55. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Gotherstrom C, Hassan M, Uzunel M, *et al.* Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 2004; 363: 1439-41.
  56. Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI, *et al.* Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell* 2008; 2: 141-50.
  57. Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, *et al.* Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol* 2002; 30: 42-8.
  58. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, Matteucci P, *et al.* Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002; 99: 3838-43.
  59. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, *et al.* Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood* 2006; 107: 367-72.
  60. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, *et al.* Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006; 24: 386-98.
  61. Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim SJ, Kim DH, Kang KM, *et al.* Anti-inflammatory mechanism of intravascular neural stem cell transplantation in haemorrhagic stroke. *Brain*. 2008; 131: 616-29.
  62. Zhang J, Moats-Staats BM, Ye P, D'Ercole AJ. Expression of insulin-like growth factor system genes during the early postnatal neurogenesis in the mouse hippocampus. *J Neurosci Res* 2007; 85: 1618-27.
  63. Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, Benvenuto F, Bonanni I, Gerdoni E, *et al.* Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood* 2005; 106: 1755-61.
  64. Jin K, Galvan V, Xie L, Mao XO, Gorostiza OF, Bredesen DE, *et al.* Enhanced neurogenesis in Alzheimer's disease transgenic (PDGF-APP<sup>Sw</sup>, Ind) mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13363-7.
  65. Curtis MA, Penney EB, Pearson AG, Roon-Mom WM, Butterworth NJ, Dragunow M, *et al.* Increased cell proliferation and neurogenesis in the adult human Huntington's disease brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9023-7.
  66. de Hemptinne I, Boucherie C, Pochet R, Bantubungi K, Schiffmann SN, Maloteaux JM, *et al.* Unilateral induction of progenitors in the spinal cord of hSOD1<sup>G93A</sup> transgenic rats correlates with an asymmetrical hind limb paralysis. *Neurosci Lett* 2006; 401: 25-9.
  67. Ankeny DP, McTigue DM, Jakeman LB. Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 2004; 190: 17-31.
  68. Corti S, Locatelli F, Papadimitriou D, Donadoni C, Del Bo R, Crimi M, *et al.* Transplanted ALD-HhiSSClo neural stem cells generate motor neurons and delay disease progression of nmd mice, an animal model of SMARD1. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 167-87.
  69. Mahmood A, Lu D, Chopp M. Intravenous administration of marrow stromal cells (MSCs)

- increases the expression of growth factors in rat brain after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004; 21: 33-9.
70. Mahmood A, Lu D, Chopp M. Marrow stromal cell transplantation after traumatic brain injury promotes cellular proliferation within the brain. *Neurosurgery* 2004; 55: 1185-93.
  71. Rivera FJ, Couillard-Despres S, Pedre X, Ploetz S, Caioni M, Lois C, *et al.* Mesenchymal stem cells instruct oligodendrogenic fate decision on adult neural stem cells. *Stem Cells* 2006; 24: 2209-19.
  72. Wislet-Gendebien S, Wautier F, Leprince P, Rogister B. Astrocytic and neuronal fate of mesenchymal stem cells expressing nestin. *Brain Res Bull* 2005; 68: 95-102.
  73. Muñoz JR, Stoutenger BR, Robinson AP, Spees JL, Prockop DJ. Human stem/progenitor cells from bone marrow promote neurogenesis of endogenous neural stem cells in the hippocampus of mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 18171-6.
  74. Kasper G, Dankert N, Tuischer J, Hoeft M, Gaber T, Glaeser JD, *et al.* Mesenchymal stem cells regulate angiogenesis according to their mechanical environment. *Stem Cells* 2007; 25: 903-10.
  75. Jiang Q, Zhang ZG, Ding GL, Zhang L, Ewing JR, Wang L, *et al.* Investigation of neural progenitor cell induced angiogenesis after embolic stroke in rat using MRI. *Neuroimage* 2005; 28: 698-707.

---

Correspondencia:

Rommy von Bernhardt  
 Departamento de Neurología,  
 Facultad de Medicina, Pontificia  
 Universidad Católica de Chile  
 Marcoleta 391, Santiago, Chile.  
 Fax: (56-2) 632 1924  
 E-mail: rvonb@med.puc.cl