

Terapia celular “neuro-restauradora” en la enfermedad de Parkinson: un debate pendiente***“Neurorestorative” cell therapy in Parkinson’s disease: an unresolved debate***J.L. Lanciego¹, N. Gonzalo¹, M.C. Rodríguez-Oroz¹, M. Rodríguez², J.A. Obeso¹**RESUMEN**

Existe en la actualidad un gran entusiasmo sobre las perspectivas derivadas de la denominada terapia celular en la enfermedad de Parkinson. Este entusiasmo ha sobrepasado la esfera de la comunidad médica, llegando hasta el público general, y se ha venido alimentando de un considerable debate ético y político, hurtándose en todo momento la necesidad de un análisis realmente científico sobre las cualidades y limitaciones reales del tratamiento con células madre en las enfermedades neurodegenerativas. La enfermedad de Parkinson con frecuencia se observa desde una perspectiva simplista, como una mera neurodegeneración de la vía dopaminérgica nigroestriada, punto de vista bajo el que se colocan diferentes diseños tendientes a reemplazar la falta de dopamina en el estriado, mediante el empleo de distintos tipos de terapia celular. En este sentido, es necesario señalar por un lado la naturaleza multisistémica y generalizada de la enfermedad, y por otro lado el carácter progresivo del proceso neurodegenerativo de la enfermedad de Parkinson. Bajo este enfoque, pretender que el mero reemplazo de la dopamina estriatal mediante terapia celular sustitutiva, pueda corregir el carácter generalizado y progresivo de la enfermedad es una aspiración quimérica, que únicamente contribuye a generar expectativas infundadas en el público general. Este artículo pretende argumentar desde un punto de vista puramente científico las dudas sobre las expectativas creadas con estos nuevos diseños terapéuticos.

Palabras clave. Neurodegeneración. Dopamina. Estimulación cerebral profunda. Vía nigroestriada.

ABSTRACT

At present there is great enthusiasm over the perspectives deriving from so-called cell therapy in Parkinson’s disease. This enthusiasm has spread beyond the ambit of the medical community, reaching the general public, and has been fuelled by a considerable ethical and political debate, sidestepping the need for a really scientific analysis of the real qualities and limitations of treatment with stem-cells in neurodegenerative diseases. Parkinson’s disease is frequently observed from a simplistic perspective, as a mere neurodegeneration of the nigrostriatal dopaminergic pathway. This viewpoint encompasses different designs that tend to replace the lack of dopamine in the striatum through the use of different types of cell therapy. In this respect, it is important to indicate, on the one hand, the multisystemic and generalised nature of the disease and, on the other, the progressive character of the neurodegenerative process of Parkinson’s disease. With this approach, to claim that the mere replacement of striatal dopamine through replacement cell therapy can correct the generalised and progressive character of the disease is a fanciful aspiration, which can only contribute to generating unfounded expectations in the general public. This article attempts to set out from a purely scientific point of view the doubts over the expectations created by these new therapeutic designs.

Key words. Neurodegeneration. Dopamine. Deep cerebral stimulation. Nigrostriatal pathway.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (3): 299-304

1. Área de Neurociencia. Centro para la Investigación Médica Aplicada (C.I.M.A.). Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.
2. Departamento de Fisiología. Universidad de La Laguna. Tenerife.

Correspondencia:

Dr. José Luis Lanciego
Clínica Universitaria de Navarra
Avda. Pío XII, 36
31008 Pamplona

ESTADO ACTUAL DEL MANEJO TERAPÉUTICO EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

La definición inicial de la enfermedad de Parkinson (PD) como la falta de dopamina en el estriado como consecuencia de la neurodegeneración acontecida en la sustancia negra compacta (SNc), permitió la introducción del tratamiento con levodopa como referencia clásica en la neurofarmacología^{1,2}. No obstante, pronto se pudo comprobar cómo la terapia con levodopa implicaba la rápida aparición de efectos indeseables, especialmente fluctuaciones motoras y discinesias inducidas por medicación transcurridos 5-10 años de tratamiento^{3,4}. En consecuencia, los principales esfuerzos investigadores fueron dirigidos durante años a conseguir entender los mecanismos implicados en la aparición de dichas complicaciones motoras derivadas de la medicación, así como a diseñar nuevas estrategias terapéuticas destinadas a un mejor manejo de los síntomas motores en PD, obteniéndose un considerable éxito en ambos casos⁵. Así, ha quedado demostrado en tres ensayos clínicos controlados que el tratamiento inicial con un agonista dopaminérgico en lugar de levodopa convencional, consigue una reducción significativa en la probabilidad de desarrollar complicaciones motoras, manteniendo un nivel similar de recuperación clínica^{6,8}. No obstante, aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento con un agonista dopaminérgico necesitaron recibir levodopa suplementaria transcurridos entre 5 y 7 años desde el inicio del tratamiento.

En pacientes con una enfermedad más avanzada, el manejo de complicaciones motoras inicialmente se enfocó mediante el empleo de agonistas dopaminérgicos de mayor vida media, preparaciones para la liberación controlada y sostenida de levodopa, así como los inhibidores de la COMT y MAO-B. A pesar de estas herramientas terapéuticas, la mayoría de los pacientes presentan complicaciones motoras tras 10-15 años de evolución, complicaciones difícilmente tratables mediante medicaciones convencionales. En este punto, un espectacular beneficio terapéutico se ha conseguido mediante el empleo de bombas de infusión con agonistas dopaminérgicos tipo lisuride o apomorfina, inyectados subcutáneamente, así como con la infusión enteral de levodopa^{9,11}. Estos procedimientos, aunque consiguen mejorar los episodios de fluctuaciones complejas y las discinesias, raramente las resuelven por completo, al tiempo que tienen escasa influencia en la movilidad nocturna y en la distonía matutina. Además, hay que tener en cuenta que las bombas de infusión dependen de una tecnología relativamente compleja, así como la posible aparición de complicaciones psiquiátricas y conductuales que pueden limitar la dosis a administrar.

En los últimos años se ha producido un resurgimiento de los tratamientos quirúrgicos en PD, particularmente debido al diseño de un convincente modelo animal en primates que replica los principales síntomas cardinales de la enfermedad mediante la intoxicación con la neurotoxina MPTP¹². En estos animales se ha comprobado que la deficiencia dopaminérgica origina una serie de cambios funcionales en los circuitos de los ganglios basales, entre los que destaca una hiperactividad manifiesta del núcleo subtalámico (NST). Las neuronas de NST son excitadoras, utilizan glutamato como neurotransmisor, y proyectan sobre los núcleos de salida globo pálido interno (GPi) y sustancia negra reticulada (SNr), los cuales son inhibidores y

utilizan GABA como neurotransmisor. El resultado final es que las estructuras diana de los núcleos de salida quedan hiperinhibidas al recibir un exceso de GABA. En este contexto, se comprobó que tras reducir la actividad anormal de STN se conseguía una muy marcada mejoría motora, al tiempo que se restauraban las anomalías electrofisiológicas y bioquímicas de los núcleos de salida. En consecuencia, a la luz de estos resultados experimentales se han revitalizado los procedimientos de neurocirugía funcional, en primer lugar la palidotomía (hoy en claro retroceso), rápidamente seguida por la estimulación cerebral profunda (DBS) en GPi o NST.

El empleo de DBS en GPi o en NST es hoy en día el tratamiento de elección en pacientes con complicaciones motoras complejas. La diana preferentemente usada para DBS es NST, debido a que se conoce que la dosis de levodopa requerida post-cirugía se reduce significativamente con esta diana, reducción que no ocurre con DBS del GPi. Además, es más sencillo alcanzar la región motora en STN que en GPi, al tiempo que la DBS del GPi necesita de mayor consumo de energía, con el consiguiente gasto acelerado de la batería. En general, la mayoría de centros punteros utilizan NST como diana preferida para DBS. Son numerosos los estudios^{12,13} que demuestran el gran potencial de DBS-STN para mejorar los síntomas motores clásicos, así como las complicaciones derivadas del tratamiento con levodopa, mejorías en todo caso mantenidas al menos tras 4-5 años de seguimiento. No obstante, el mejor resultado obtenido con DBS-STN no mejora sustancialmente la respuesta óptima frente a la levodopa y no frena el carácter progresivo de la enfermedad, existiendo un porcentaje significativo de pacientes que, en un seguimiento a 5 años o superior, desarrollan demencia y otras manifestaciones como desequilibrio, incontinencia, etc. Muy posiblemente las manifestaciones no motoras clásicas se hubiesen presentado igualmente sin la intervención, pues forman parte sustancial de la evolución a largo plazo de la enfermedad de Parkinson^{5,14}.

NECESIDADES TERAPÉUTICAS DE FUTURO

Como se ha señalado anteriormente, las principales características de la enfermedad de Parkinson, así como las complicaciones motoras inducidas por medicación son manejadas muy satisfactoriamente con el arsenal terapéutico disponible actualmente, garantizándose una evolución favorable a largo plazo. Por el contrario, manifestaciones clínicas "no-dopaminérgicas" tales como dificultades para mantener el equilibrio, disfunción del sistema nervioso autónomo y compromiso cognitivo, implican un deterioro a largo plazo en la calidad de vida del paciente. Estos aspectos son consecuencia del carácter progresivo de la enfermedad, de tal manera que posiblemente el mismo proceso neurodegenerativo –que empieza afectando a la vía nigroestriada– acaba por extenderse hacia otras zonas cerebrales, tales como el córtex, diferentes núcleos subcorticales y troncoencefálicos, así como al sistema nervioso autónomo¹⁴.

En consecuencia, el principal objetivo a conseguir es el diseño de terapias neuroprotectoras o neurorestauradoras capaces de detener la progresión de la enfermedad, no sólo a nivel nigroestriado, sino también a todas las demás zonas cerebrales que se van a ver irremediamente afectadas por el proceso neurodegenerativo. Teniendo en

mente esta perspectiva de enfermedad generalizada y progresiva, la pregunta es si la terapia celular destinada a un reemplazo dopaminérgico en la vía nigroestriada puede ser la solución a plantear. La respuesta depende, por un lado, de cuales sean los mecanismos implicados en el origen y progresión de la enfermedad, y por otro lado en lo adecuado del implante celular a la hora de restaurar el déficit.

¿QUE PROBLEMAS PLANTEA LA TERAPIA CELULAR COMO ESTRATEGIA PARA REEMPLAZAR EL DÉFICIT DOPAMINÉRGICO?

El déficit dopaminérgico en pacientes parkinsonianos puede ser compensado mediante el implante de células dopaminérgicas en el estriado o bien mediante la inducción de nuevo crecimiento de fibras dopaminérgicas para inervar el estriado denervado. Recientemente se han divulgado los resultados fallidos correspondientes a dos ensayos clínicos doble ciego que pretendían demostrar una mejoría motora significativa en pacientes parkinsonianos mediante la implantación de células dopaminérgicas mesencefálicas fetales^{15,16}. Además, especial precaución merece la demostración de que un número significativo de pacientes transplantados desarrolló fenómenos discinesias en situación de "off", lo que se conoce con el nombre de *off-medication dyskinesias* o *runaway dyskinesias*. Estas discinesias de nuevo cuño no se redujeron tras la retirada de la medicación, llegando al extremo de que en algunos pacientes su manejo requirió DBS-GPi. No obstante, se observó cierta mejoría en algunos pacientes, en consonancia con lo publicado en otros estudios iniciales^{17,18}. Por ejemplo, Freed y col¹⁵ publicaron la existencia de una mejoría significativa en pacientes con la enfermedad poco avanzada, los cuales además eran los que en inicio poseían una mejor respuesta a la levodopa, si bien dichos pacientes resultaron ser los más propensos a desarrollar discinesias en situación "off". Un resultado similar se deriva de los estudios de Olanow y col¹⁶.

Si se seleccionan los pacientes con una mejor respuesta al implante, tanto en los estudios iniciales¹⁹, como los procedentes de los estudios doble ciego^{15,16}, es característico que la mejoría clínica obtenida en ningún caso alcanza la mejoría obtenida con los tratamientos actuales de infusión continuada de fármacos dopaminérgicos o con DBS-GPi y DBS-STN. Si se considera el mejor escenario de los posibles, esto es, conseguir una completa reinervación estriatal, restaurando los mecanismos moduladores presinápticos²⁰, sería esperable el observar mejorías en el tiempo de reacción, duración del movimiento en movimientos secuenciales, etc. Además, las discinesias en situación "off" podrían ser un fenómeno controlable a largo plazo, mejorando también otros aspectos conductuales más complejos. En cualquier caso, el impacto real de estas presuntas mejorías sobre la calidad de vida diaria del paciente es poco probable y cuestionable. Finalmente, otros síntomas tales como el temblor de reposo aparentemente no responde al trasplante estriatal, ni siquiera considerando a aquellos pacientes con mayor mejoría clínica.

LA TERAPIA CELULAR EN PERSPECTIVA

Consideramos que las posibilidades reales de la terapia celular en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa como la enfer-

medad de Parkinson son inciertas. En primer lugar, es necesario una mejor comprensión de la biología y fisiología de los tipos celulares "implantables", junto con una mayor definición de la anatomía y fisiología de la zona receptora de dicho implante. En segundo lugar, los actuales diseños de terapias celulares asumen como axioma el hecho de que la enfermedad de Parkinson es una degeneración nigroestriada, lo cual es una visión simplista de un problema neurológico mucho más complejo, generalizado y multisistémico. Además, no tiene en cuenta el carácter progresivo de la enfermedad, pues por su diseño simplemente intenta restaurar el déficit dopaminérgico en el estriado, ni se conoce la vulnerabilidad de las células implantadas a largo plazo.

El actual estado de conocimientos en la enfermedad de Parkinson necesita prioritariamente el desentrañar los factores que inician la enfermedad en primer lugar, para seguidamente analizar que factores contribuyen a su progresión. El diseño de nuevas perspectivas terapéuticas debe venir de la mano de estudios enfocados sobre ambas perspectivas. Mientras tanto, el arsenal farmacológico y quirúrgico disponible es suficiente para controlar las características principales de la enfermedad, consiguiendo una buena calidad de vida transcurridos entre 10 y 15 años desde el diagnóstico. Aquellos pacientes que se encuentren en estadios más avanzados (precisamente aquellos en los que se ha propuesto como destino de la terapia celular) se caracterizan por presentar distintos síntomas derivados de la biología de la enfermedad, la mayoría de ellos derivados de causas no dopaminérgicas.

Agradecimientos

Financiado por el acuerdo entre Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA) y la UTE Proyecto CIMA.

BIBLIOGRAFÍA

1. HORNYKIEWICZ O, KISH SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987; 45: 19-34.
2. COTIZAS GC, VAN WOERT MH, SCHIFFER LM. Aromatic aminoacids and modification of parkinsonism. *N Eng J Med* 1967; 276: 374-379.
3. YAHR M, DUVOSIN RC, SCHEAR MJ. Treatment of parkinsonism with levopoda. *Arch Neurol* 1969; 280: 343-354.
4. MARSDEN CD, PARKERS JD. 'On-off' effect in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1976; 1: 292-295.
5. LANG AE, LOZANO AM. Parkinson's disease – First of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339: 1044-1053.
6. RASCOL O, BROOKS D, KORZYN A, DE DEYN P, CLARKE CE, LANG AM. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropirinole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-1491.
7. RINNE U, BRACCO F, CHOUZA C, DUPONT E, GERSHANIK O, MARTI MASSO JF et al. Early treatment of Parkinson's disease with carbegoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. *Drugs* 1998; 55: 23-30.
8. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284: 1931-1938.

9. STOCCHI F, RUGGIERI S, VACCA L, OLANOW CW. Prospective randomized trial of lisuride infusion versus oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 2058-2066.
10. MANSON AJ, TURNER K, LEES AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 2002; 17: 1235-1241.
11. NYHOLM D, ASKAMARK H, GOMES-TROLIN C, KNUTSON T, LENNERNAS H, NYSTROM C et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 156-163.
12. The Deep Brain Stimulation for Advanced Parkinson Disease Study Group. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 956-963.
13. KUMAR R, LANG AE, RODRÍGUEZ-OROZ MC, LOZANO AM, LIMOUSIN P, POLLAK P et al. Deep brain stimulation of the globus pallidus pars interna in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55: 34-39.
14. LANG AE, OBESO JA. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurology* 2004; 3: 309-316.
15. FREED CR, GREENE PE, BREEZE RE, TSAI WY, DUMOUCHEL W, KAO R et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710-719.
16. OLANOW CW, GOETZ CG, KORDOWER JH, STOESSI AJ, SOSSI V, BRIN MF et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 403-414.
17. LINDVALL O. Neural transplantation: a hope for patients with Parkinson's disease. *NeuroReport* 1997; 8: III-X.
18. BJÖRKLUND A, DUNNET SB, BRUNDIN P, STOESSL AJ, FREED CR, BREEZE RE et al. Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2003; 2: 437-445.
19. HAGELL P, SCHRAG A, PICCINI P, JEHANSHANI M, BROWN R, REHNCRONA S et al. Sequential bilateral transplantation in Parkinson's disease: effects of the second graft. *Brain* 1999; 122: 1121-1132.
20. KIRIK D, GEORGIEVSKA G, BJÖRKLUND A. Localized striatal delivery of GDNF as a treatment for Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2004; 7: 105-110.