

CAPITULO 3

ANTECEDENTES

A pesar de que ha habido gran interés en investigar el uso de células madre fetales o cultivadas para terapias de reemplazo neuronal (Björklund, L.M. *et al*, 2002; Englund, U. *et al*, 2002; Kim, J.H. *et al*, 2002), existen también grandes ventajas en el empleo de células precursoras residentes en el cerebro adulto. Una de las más importantes es que el trasplante de tejido autólogo evita un potencial rechazo por parte del sistema inmune y no requiere de terapia inmunosupresiva para sobrellevarlo. En otra perspectiva, la gran controversia ética que representa el uso de células derivadas de tejido embrionario puede ser eliminada con el uso de precursores de origen autólogo.

A este respecto, el potencial de las CPN de la ZSV y de otras regiones neurogénicas para ser usadas en terapias de reemplazo neuronal ya ha sido ampliamente discutido (Björklund, A. y Lindvall, O., 2000; Arvidsson, A. *et al*, 2002; Lim, D.A., *et al*, 2002; Zhang, R.L. *et al*, 2003). Puesto que ya se tiene cierto conocimiento sobre señales moleculares que determinan la diferenciación, migración, supervivencia e integración funcional en los tejidos, la verdadera limitante reside principalmente en confinar los precursores neuronales al sitio específico de acción. Se ha comprobado la presencia de células astrocíticas en la ZSV del cerebro humano adulto, asemejando a las CPN subventriculares

de los modelos de rata adulta, que proliferan *in vivo* y se comportan como progenitores mutipotenciales *in vitro*. Sin embargo, no se ha encontrado patrón de migración alguno de estos precursores como ocurre, por ejemplo, con la VMR hacia el BO en las ratas adultas (Sanai, N. *et al*, 2004); la efectividad del uso de factores quimioattractores permanece, de igual manera, prácticamente incierta. Con más razón es necesario desarrollar técnicas alternas que permitan ubicar a las CPN en el área cerebral.

El aprovechamiento de las características magnéticas de las NP puede ser de gran utilidad para superar estos obstáculos. Utilizando campos magnéticos localizados se podría, en principio, hacer que las partículas lleguen al sitio deseado por atracción magnética y se mantengan ahí el tiempo que se requiera. Esta nueva línea de investigación ya ha comenzado a desarrollarse con los trabajos de Ito, A. *et al* (2004) en ingeniería tisular. Utilizando liposomas (con núcleos de magnetita) para favorecer su acumulación en células endoteliales y hepatocitos, se dirige magnéticamente la localización de las células con el fin de construir capas heterotípicas que posteriormente permanecerán adheridas entre sí tras la formación de la matriz extracelular.

Si a las CPN se les confieren de manera similar las propiedades magnéticas de las NP se tendrán células que, además de las ventajas que implica su carácter pluripotencial, podrán ser dirigidas específicamente a los sitios de acción o función biológica para ejercer el mayor efecto terapéutico posible. Una vez localizadas, estas CPN tendrán la capacidad de diferenciarse e integrarse al tejido, ya sea por la capacidad neurogénica del microambiente en el que se encuentran o bien por estimulación externa (figura 6). Más aún,

se ha observado que los campos magnéticos de baja frecuencia tienen diversos efectos en los sistemas biológicos (Ahlbom, A. y Feychting, M., 2003), incluso en la estimulación directa de procesos neurogénicos en la ZSV (Arias-Carrión, O. *et al*, 2004).

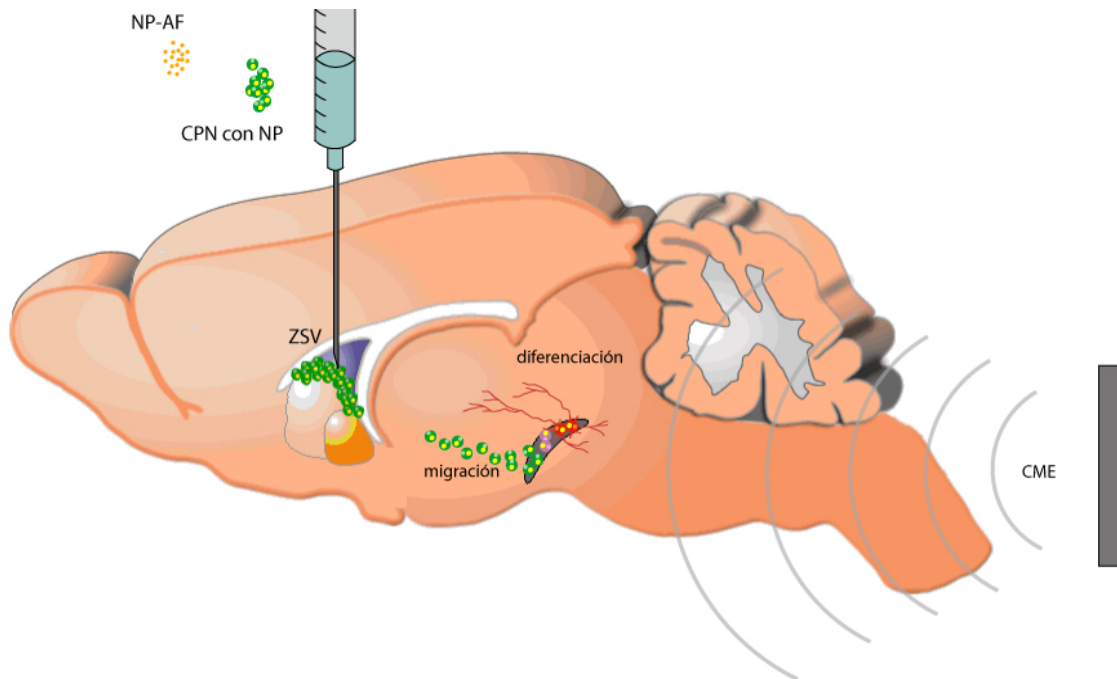


Figura 6. Modelo hipotético de migración celular mediada por NP y CME. En la ZSV se inyectan CPN cultivadas que hayan incorporado NP previamente, o bien, NP funcionalizadas con AF para ser internalizadas por las CPN residentes en la ZSV. Las células con el número adecuado de NP en su citoplasma podrían ser dirigidas a una zona estratégica del cerebro a través de CME para posteriormente diferenciarse.

Se han empleado NP ferromagnéticas sin funcionalizar para detectar CPN en técnicas de trasplante a diferentes zonas cerebrales (Magnitsky, S. *et al*, en prensa). Sin embargo, el grado de incorporación es deficiente puesto que se lleva a cabo por endocitosis en fase fluida. En otros estudios se han usado instrumentos de biobalística para introducir las NP a CPN de la ZSV (Zhang, Z.G. *et al*, 2003), pero el daño intrínseco que se ocasiona

a las células puede afectar su viabilidad y su capacidad neurogénica. Se opta, por lo tanto, por utilizar NP modificadas con moléculas de bajo peso molecular, no tóxicas, que utilicen procesos de endocitosis mediada por receptores.

En este sentido, el AF ha mostrado facilitar la entrada de NP en diversos tipos de células pues es un cofactor requerido para las fases proliferativas de los ciclos celulares (Zhang, Y. *et al*, 2002; Zhang, L. *et al*, 2004). Es una molécula estable, de bajo costo, no inmunogénica, que se une con alta afinidad a los receptores de folato presentes en la membrana plasmática; estos receptores pueden, además, introducir macromoléculas conjugadas con su ligando y transportarlas al citoplasma (Stella, B. *et al*, 2000). Estas características, junto con las mencionadas anteriormente, brindan en conjunto una buena perspectiva para el uso del AF como molécula guía para la incorporación de NP en CPN.