



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
TSU CITOTECNOLOGÍA
INFORME MONOGRÁFICO**



**CELULAS MADRE COMO TRATAMIENTO REGENERATIVO PARA LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Autores:
GARCÍA YOETSY
GONZÁLEZ ROXANA
RANGEL FRANCISCO
TORRES VICTOR
Tutor:
GOMEZ LAURA

BÁRBULA, 2017



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÈDICAS Y TECNOLÓGICAS
TSU CITOTECNOLOGÍA
INFORME MONOGRÁFICO



CONSTANCIA DE ENTREGA

La presente es con la finalidad de hacer constar que el Informe Monográfico titulado:

CELULAS MADRE COMO TRATAMIENTO REGENERATIVO PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Presentado por los bachilleres:

García Yoetsy C.I.26.246.609
González Roxana C.I.25.441.801
Rangel Francisco C.I.23.430.324
Torres Víctor C.I.24.328.362

Fue leído y se considera apto para su presentación desde el punto de vista metodológico, por lo que tienen el derecho de hacer la presentación final de su **INFORME MONOGRAFICO**. Sin más que hacer referencia, se firma a petición de la parte interesada a los ____ días del mes de JUNIO del año 2017

Nombre del tutor:
Gómez Laura
C.I.: 5.117.052

Firma



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÈDICAS Y TECNOLÒGICAS
TSU CITOTECNOLOGÌA
INFORME MONOGRÀFICO



CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Los suscritos miembros del jurado designado para examinar el Informe Monográfico titulado: **CELULAS MADRE COMO TRATAMIENTO REGENERATIVO PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.**

Presentado por los bachilleres:

García Yoetsy C.I.26.246.609
González Roxana C.I.25.441.801
Rangel Francisco C.I.23.430.324
Torres Víctor C.I.24.328.362

Hacemos constar que hemos examinado y aprobado el mismo, y que aunque no nos hacemos responsables de su contenido, lo encontramos correcto en su calidad y forma de presentación.

Fecha: _____

Profesor

Profesor

Profesor



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMEDICAS Y TECNOLOGICAS
TSU CITOTECNOLOGIA
INFORME MONOGRÁFICO**



**CELULAS MADRE COMO TRATAMIENTO REGENERATIVO PARA LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Autores:
GARCÍA YOETSY
GONZÁLEZ ROXANA
RANGEL FRANCISCO
TORRES VICTOR
TUTOR: GÓMEZ LAURA
Año: 2017

RESUMEN

El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa, poco frecuente dentro de una población, ésta, presenta una sintomatología que afecta el movimiento de pacientes que la padecen. El objetivo de este trabajo es indagar en diferentes artículos científicos, un tratamiento para la enfermedad de Parkinson a partir de las células madre, mediante investigaciones de los diferentes tipos de células madre para encontrar su posterior uso en pacientes que sufran esta enfermedad. Por otro lado, las células madre, se encuentran en todos los organismos multicelulares y tienen la capacidad de dividirse y diferenciarse en distintos tipos de células especializadas. La medicina regenerativa en los últimos años da lugar a la posibilidad de curar enfermedades degenerativas, incluyendo la enfermedad de Parkinson, utilizando la capacidad terapéutica de las células madre. Al pasar los años se ha evaluado el potencial de estas células y su capacidad para la regeneración del tejido dañado causado por la enfermedad de Parkinson.

Palabras claves: Células madre, enfermedad de Parkinson, tratamiento regenerativo.



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMEDICAS Y TECNOLOGICAS
TSU CITOTECNOLOGIA



STEM CELLS AS REGENERATIVE TREATMENT FOR PARKINSON'S
DISEASE

Author:

GARCÍA YOETSY
GONZÁLEZ ROXANA
RANGEL FRANCISCO
TORRES VICTOR

Tutor:

GÓMEZ LAURA

Year: 2017

SUMMARY

Parkinson's is a neurodegenerative disease which does not manifest itself in a very steadily way, however, it presents symptoms that affect the free movement of patients who suffer from it. The fundamental objective of this study is to investigate a regenerative treatment for Parkinson's disease from stem cells, thus, extensive research using different types of stem cells to find further use and/or applications for patients suffering from this disease. Stem cells are those found in all multicellular organisms that have the ability to divide and differentiate in the same way in different types of specialized cells. The advancement of regenerative medicine in recent years has made available all the potential to alleviate or cure many degenerative diseases, which include Parkinson's disease using the therapeutic capacity of the called stem cells that is, perhaps the subject of experimentation of greater importance today. Over the years the therapeutic potential of these cells has been evaluated, even the similarly in animal models of Parkinson's disease has been examined as well, assessing the neuro-restorative ability of stem cells, resulting in satisfactorily regeneration of damaged tissue that causes Parkinson's disease.

Keywords: Stem cells, Parkinson's disease, regenerative treatment.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	7
ENFERMEDAD DE PARKINSON Y LOS EFECTOS QUE PRODUCE EN EL PACIENTE AFECTA.....	9
TIPOS DE CÉLULAS MADRES ASOCIADAS A TRATAMIENTOS REGENERATIVOS PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON....	14
TRATAMIENTO REGENERATIVO A PARTIR DE LAS CÉLULAS MADRE PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	18
CONCLUSIÓN.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad degenerativa la cual se caracteriza principalmente por un temblor que se desarrolla en un estado de reposo, además de rigidez, bradicinesia y pérdida de los reflejos posturales. Hasta la actualidad no se conoce con exactitud una causa que desarrolle esta enfermedad pero al pasar el tiempo investigadores han establecidos que la EP es provocada por la degeneración de células que sintetizan el neurotransmisor dopamina, sumándole también una disminución de conexiones con otras células nerviosas y músculos, lo cual puede presentarse de forma repentina en una persona, esta será conducida con el tiempo a un estado de incapacidad provocada por la destrucción de neuronas denominadas como sustancia negra, por causa que aún en la actualidad y a pesar de todos los avances tecnológicos desarrollados por la ciencia se desconocen(1,2).

Hoy en día la enfermedad de Parkinson se considera la segunda enfermedad neurodegenerativa más común en las personas a nivel mundial, además está extendida por todo el mundo y afecta tanto al sexo masculino como al femenino, siendo frecuente que aparezca a partir del sexto decenio de vida, sin embargo a pesar de esta variedad tardía, existe una versión precoz que se manifiesta en edades inferiores de cuarenta años. Para esta enfermedad neurodegenerativa solo existen tratamientos que tienen como objetivo principal tratar los síntomas para hacer más llevadera la EP. Una de las razones más notoria que hace difícil el desarrollo de una cura para la enfermedad de Parkinson, es que la ubicación del tejido dañado se encuentra profundamente en el cerebro, siendo esto un área sensible vuelve complicado la administración de tratamientos, que erradiquen por completo la degeneración neurológica. Sin embargo, aunque no existe una cura oficial se puede administrar a los pacientes con enfermedad de Parkinson medicamentos que neutralicen los síntomas de esta enfermedad de manera temporal, o mientras se esté bajo el efecto de los fármacos (2).

Después de diversos estudios en medicina regenerativa, se ha demostrado la capacidad que tienen las células madre para renovar tejido dañado, por esta razón, cada vez parece más viable como solución a enfermedades degenerativas para las que aún no se han encontrado cura incluyendo la enfermedad de Parkinson; entonces si las células madre regeneran

tejidos ¿Se podrá regenerar también el tejido dañado consecuente de la enfermedad de Parkinson?

A partir de esta incógnita se plantea como objetivo general indagar sobre tratamientos que puedan ser utilizados para la regeneración de los tejidos cerebrales, atrofiados en pacientes con la enfermedad de Parkinson mediante la implementación de células madre. Es por ello que para llevar a cabo este objetivo se formularon objetivos específicos, enfocados en describir la enfermedad de Parkinson y los efectos que produce en el paciente afectado, identificar los tipos de células madres asociadas a tratamientos regenerativos para la enfermedad de Parkinson y por último señalar el tratamiento regenerativo a partir de las células madre para la enfermedad de Parkinson.

La implementación de las células madre en el organismo de los pacientes con enfermedades degenerativas podrían ser favorables para la regeneración del desgaste en tejidos afectados a causa de la enfermedad de Parkinson, ya que estas células madre se activan y tienen la tarea de reparar los tejidos dañados o sustituir si es necesario las células atrofiados o que han muerto. De esta manera las células madre podrían considerarse como un ejército de médicos microscópicos.

Por otra parte es importante conocer cuales son las células neurales degeneradas por esta enfermedad de Parkinson, así como también las células que conforman aquellos tejidos que con el tiempo pueden atrofiarse por los signos y síntomas de la EP. Además de reconocer que sólo estas células podrían regenerarse o sustituirse dependiendo del tejido afectado por otro tipo de células más especializadas y con funciones ya establecida en su ADN cómo lo son las células madre.

Estas células después de ser estudiadas pueden trasplantarse o incorporarse al organismo receptor, de forma que se multipliquen y se distribuyan por todo este organismo, las cuales las hace un vehículo adecuado para la recuperación de tejidos atrofiados. También pueden ser consideradas células neurales ya que se estima que estas células logran identificar, localizar y transformar células que estén atrofiadas. Por esto las células madre pueden ser las mejores candidatas para múltiples abordajes de terapia regenerativa en las enfermedades degenerativas, así como la enfermedad de Parkinson.

ENFERMEDAD DE PARKINSON Y LOS EFECTOS QUE PRODUCE EN EL PACIENTE AFECTADO

Antes de realizar una evaluación práctica de lo que es en sí la enfermedad de Parkinson (EP), su tratamiento y etiología, es fundamental diferenciar esta enfermedad del síndrome que es conocido con el nombre de Parkinsonismo. El Parkinsonismo se caracteriza por un trastorno del movimiento de la persona, cuyos elementos característicos son el temblor, la rigidez, la bradiquinesia, la hipoquinesia, la aquinesia y algunas anomalías de tipo postural (3).

La enfermedad de Parkinson fue descrita por primera vez por el doctor James Parkinson en Inglaterra en el año de 1817. Esta enfermedad afecta aproximadamente a 2 de cada 1.000 personas, aparece comúnmente después de los 50 años de edad, muy pocas veces se presenta en jóvenes y en niños. La enfermedad de Parkinson es denominada también mal de Parkinson, parálisis agitante o sencillamente Parkinson (4, 5). El Parkinson se considera una enfermedad degenerativa que es producida por la muerte de neuronas de la sustancia negra, que producen dopamina. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la pérdida de células a nivel de la sustancia negra, como serían, aumento del estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la excitotoxicidad (5). Existen muchos estudios en los cuales la edad es un factor importante en el desarrollo de la EP, en otros estudios tiene una menor importancia. Se estima que la prevalencia de la enfermedad es de 0.35% en personas por encima de 40 años, y de 1% y 2% en mayores de 60 y 80 años respectivamente. A pesar de todos los avances de la neurología, hoy en día se desconoce la etiología o causa de la enfermedad de Parkinson, por lo que también se desconoce cómo prevenirla. En la actualidad se puede resumir que la EP no tiene una causa única, existiendo casos familiares con anomalías genéticas conocidas y otros casos en los que una conjunción de factores genéticos y ambientales serían los responsables de la muerte neuronal (6).

En realidad, en las últimas décadas se considera que la enfermedad de Parkinson no impide que las personas afectadas disfruten de una vida productiva y satisfactoria durante los primeros años, sin embargo como dicha enfermedad es degenerativa, no deja de disminuir al pasar el tiempo la calidad de vida de quien lo padece. La comprensión de los síntomas de la enfermedad de Parkinson y su tratamiento es clave para mantener la capacidad de

sensación de estabilidad y control que tiene cada persona. Existen numerosos ejemplos de enfermedades que son crónicas, incluyendo la artritis, el asma, la diabetes y la propia enfermedad de Parkinson. En cada uno de estos ejemplos, la receta para vivir bien con la enfermedad, incluye tener una clara comprensión tanto de la enfermedad, como del papel fundamental que una persona preparada pueda asumir en el control de su propia salud. En la actualidad, no existe una fórmula para el tratamiento satisfactorio de la enfermedad de Parkinson, en este sentido, es un problema progresivo, que empeora gradualmente con el tiempo. La mayoría de las personas creen que las dificultades principales de la EP se relacionan con los problemas en el movimiento, incluyendo el típico temblor y la deambulación. Sin embargo, los pacientes que ya tienen experiencia con esta enfermedad también están familiarizados con diversos síntomas que no son de índole motriz. Por esta razón, se ha investigado y estudiado numerosos síntomas no motores, que puede padecer un paciente, como lo es la depresión, apatía, ansiedad, sudoración, disfunción sexual, problemas de memoria, trastornos del sueño, problemas de la vejiga urinaria y estreñimiento (7).

El posible origen genético de la EP dejó de lado lo que produce el daño y la muerte neuronal de las células dopaminérgicas, a través, de mecanismo de oxidación y de daño mitocondrial. Los avances recientes obtenidos en genética molecular han revelado influencias genéticas importantes en la EP. En 1977, con el hallazgo de mutaciones en el gen codificante de la alsinucleína en formas autonómicas dominantes de la EP y la alfasinucleína fue la primera proteína implicada en la EP. Estos últimos están presentes no sólo en los pacientes portadores de la mutación del gen, sino también en aquellos con la forma esporádica de la EP, de allí que los avances genéticos lleven a un entendimiento mayor de la patogénesis de la EP. Hasta el presente se han identificado por lo menos once formas genéticamente diferentes de la enfermedad de Parkinson (8).

En la actualidad se calcula que los casos nuevos de enfermedad de Parkinson en una población determinada se pueden subestimar por la falta de pericia diagnóstica de los diferentes profesionales de la salud (9). La enfermedad de Parkinson afecta a todos los grupos étnicos, en ambos sexos con ligera predilección por los varones. La incidencia es menor entre individuos de raza negra y aquellos provenientes de Asia y África, en

comparación con los de raza blanca, donde su frecuencia es claramente mayor. Ahora bien, si se compara la incidencia entre las personas de raza negra que residen en África y las de América, es menor en las primeras (10).

El 95% de los casos, la mayoría de estos enfermos, son pacientes de más de 60 años, lo cual es de gran interés para los estudios del tema, pues se trata de una variante esporádica de la enfermedad en la que no se ha demostrado vínculo familiar o genético como principal causa, por lo que se han propuesto diferentes teorías sobre el efecto determinante de los factores ambientales en sus inicios. Como su causa es incierta existen limitaciones para estimar correctamente nuevos casos, no obstante, hay consideraciones epidemiológicas con base en los estudios que estiman su incidencia (como grupos de edad, tipo de población, etc.), estas variables han impactado en los resultados de diversos estudios (11).

Se ha demostrado que en la EP existe pérdida neuronal y de pigmentación de la sustancia negra y en otros núcleos subcorticales pigmentados. La gravedad de los cambios de la sustancia negra es paralela a la reducción y pérdida de dopamina en el cuerpo estriado, esto debido a que la zona compacta de la sustancia negra contiene la mayor parte de los cuerpos dopaminérgicos del cerebro (12,13).

Neuroanatomicamente la denervación del estriado afecta su salida a la corteza a través de los sistemas estriado-pálido-tálamo-cortical (corteza motora) y el sistema negro (parte reticular) (12,14). El circuito motor se encarga en su totalidad del control de los parámetros de movimiento e incluye el área sensoriomotora agranular y áreas corticales. Los síntomas como el temblor y la rigidez se deben a la disminución de actividad dopaminérgica en el circuito motor. Por esta razón, se ha especulado que la pérdida de fibras pálido-corticales es importante en la génesis del temblor y que la rigidez se relaciona con la pérdida de fibras estriado-palidales; todo esto está basado en autopsias realizadas en pacientes con EP (12, 15). En cuanto a la fisiopatología de los trastornos cognitivos en la EP aún es controvertida. Sin embargo, diversos factores sugieren que la deficiencia de dopamina contribuye al deterioro intelectual. En la EP la reducción máxima de dopamina ocurre en la cabeza antedorsal, que es el área que recibe proyecciones masivas de la corteza prefrontal y particularmente de la convexidad lateral (12,16). A pesar de que la patología primaria de la EP es la degeneración de la proyección dopaminérgica al estriado, no todos los síntomas de

estos pacientes se atribuyen a la pérdida de dopamina. La causa de la EP es desconocida y los principales factores son de naturaleza genética y ambiental. Su diagnóstico es exclusivamente clínico ya que no hay marcadores bioquímicos ni de neuroimagen que lo confirmen y a pesar de las numerosas investigaciones, todavía no se cuenta con un tratamiento que prevenga de forma fiable la presentación de la enfermedad o que detenga su progresión cuando se manifiesta clínicamente o revierta el proceso degenerativo.

En total existen 4 categorías para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la primera se basa en una preventiva llamada neuroprotectora que intenta evitar o reprimir su progresión; una sintomática cuyo objetivo se basa en restaurar los niveles normales de la dopamina, en tercer lugar tenemos la cirugía basada en diferentes técnicas quirúrgicas por una lesión o estimulación y por último una restauradora, la cual no ha dejado de ser estudiada para garantizar la eficacia de su función. Hay que tener siempre en cuenta las normas generales para el tratamiento de la EP, como lo es comenzar con una dosis baja de fármacos e ir aumentando la dosis poco a poco, utilizar domperidona si se presentan vómitos o hipotensión, evitar el uso de anticolinérgicos en personas mayores de 60 años y por último si se llegan a presentar efectos secundarios no muy graves disminuir la dosis pero nunca suspenderla (17).

En los últimos años se han realizado múltiples estudios con el fin de identificar factores exógenos que pudieran modificar el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson. Mediante estudios retrospectivos de casos y controles se ha intentado relacionar el consumo regular de antiinflamatorios no esteroides y ciertas vitaminas con un menor riesgo de contraer la enfermedad pero los resultados obtenidos son contradictorios y no es posible inferir que el consumo de esos fármacos reduzca el riesgo. La asociación más firme en este momento es la mayor incidencia de enfermedad de Parkinson entre no fumadores; existe una relación entre la alteración de los niveles de dopamina producida por el tabaco y una disminución del riesgo de contraer Parkinson pero los mecanismos de esa relación aún no han sido determinados (18).

En diversos estudios llevados a cabo, en los que no sólo se investigó la relación de la enfermedad de Parkinson con el tabaco sino también con el café se confirmó que el consumo de ambos disminuye el riesgo de padecer esta enfermedad porque una serie de

receptores y sustancias, como la dopamina mencionada anteriormente, podrían proteger a las neuronas relacionadas con esa afección. Esto conlleva a que la enfermedad de Parkinson no posee una cura total de su atrofia si no, diversos tratamientos que se aplican en cada uno de los pacientes afectados para así poder reducir sus niveles de riesgos. Aunque esta enfermedad no se declara mortal, no es un motivo para descuidarla ya que al paso de los años el índice de personas afectadas ha ido aumentando notablemente, he aquí donde se debe aplicar cada uno de los tratamientos de regeneración de la pérdida de la dopamina para así poder reducir los niveles de complicaciones que presenta el paciente afectado (19).

TIPOS DE CÉLULAS MADRES ASOCIADAS A TRATAMIENTOS REGENERATIVOS PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La historia y el estudio de las células en general han producido un cambio radical en el horizonte de la medicina, permitiendo diseñar nuevos tratamientos que antes se consideraban imposibles para la cura y regeneración de algunas enfermedades. Uno de ellos, es el tratamiento para la enfermedad de Parkinson, que se produce por la muerte de una célula cerebral. Las células madre poseen distintas funciones o potenciales, es por esta razón que tanto el investigador como el médico, tienen la esperanza de que ellas formen parte y tengan las suficientes capacidades para llevar a cabo tratamientos que propicien excelentes resultados en la regeneración de la enfermedad de Parkinson (20,21). Existen dos tipos reconocidos de células madre; La diferencia entre ellas radica en la capacidad que posee cada una para generar la línea germinal del organismo. El requerimiento que tienen las células madre en la enfermedad de Parkinson es regenerar células las cuales sean capaces de sintetizar y liberar dopamina, después de ser implantadas en la zona estriada (22).

Las células madre forman parte de una reserva natural del cuerpo y llevan a cabo funciones para ayudar a mantener las otras células existentes en el organismo, que se encuentran agotadas por sus funciones diarias o que estén dañadas por distintos factores. Estas células se pueden encontrar en el organismo desde la octava semana de gestación o incluso mucho antes, las cuales ya son adultas y son capaces de diferenciarse en cualquier otra célula (23,24).

Según su potencialidad estas células se pueden clasificar en totipotenciales que son aquellas que pueden generar en condiciones apropiadas un individuo completo, pluripotenciales que tienen la habilidad de diferenciarse en tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas embrionarias, y por último las multipotenciales, que pueden diferenciarse en distintos tipos celulares pero procedentes de las mismas capas embrionarias, lo que las capacita para originar distintos tipos de células pero no todas. Según el estado evolutivo de estas células se clasifican en embrionarias y adultas o somáticas (entre las principales células madre potencialmente terapéuticas se han señalado las embrionarias, las fetales, las amnióticas, las de la sangre del Cordón umbilical, las adultas y más

recientemente, las células con características embrionarias que se han obtenido mediante la reprogramación de células adultas llamadas “células madre pluripotentes inducidas”) (25). Las células madre embrionarias derivan del embrión, exactamente en la etapa donde se le conoce como blastocito y posee la capacidad de generar cualquier célula diferenciada en el organismo. Entre las desventajas de este tipo de célula madre está los problemas éticos que provienen de la necesidad de extraerla de su medio natural que es un embrión en desarrollo, lo cual equivaldría a la interrupción de la vida de un nuevo ser en proceso de formación, teniendo en cuenta que estas células se encuentra en la capa interna del blastocito llamada embrioblasto (25, 26,27).

En cuanto a las células madre adultas o somáticas, se han definido como células que están restringidas en su capacidad de diferenciarse y que es capaz únicamente de generar células del tejido que representa, sin embargo, en los últimos años se han realizado varios estudios que han aportado resultados sorprendentes, donde sugieren que la potencialidad de algunos tipos de células madre adultas es mayor de lo que se creía, pues han demostrado la capacidad de diferenciarse en células de distintos linajes. Entre estas células madre adultas presentes en la médula ósea se pueden encontrar no solo las hematopoyéticas como antes se creía, sino también las mesenquimales (estromales) entre otras, pero estas se consideran las más importantes y más utilizadas en ensayos clínicos, terapias celulares, y tratamientos regenerativos. Estas células mesenquimáticas o mesenquimatosas provenientes del estroma de la médula ósea, son necesarias para el mantenimiento y expansión de células madre hematopoyéticas derivadas de la médula ósea de adultos y de la sangre del Cordón umbilical, además pueden diferenciarse en osteoblastos, condroblastos, adipoblastos y mioblastos. Por otra parte, investigaciones recientes señalan la diferenciación de células con marcadores asociados a las neuronas, lo que proporciona las posibilidades para la aplicación de tratamientos regenerativos en distintas enfermedades con afecciones neurológicas(27,28,29). Las ventajas de las células madres adultas o somáticas, son que no producen trastornos inmunológicos ni problemas éticos, pueden ser de diferentes tipos y obtenerse de distintas fuentes, pueden auto renovarse y modificar posiblemente su diferenciación y transferencia génica; a pesar de esto estas células tienen su auto-renovación limitada y su manipulación es engorrosa y costosa, sin embargo lo resultados y

métodos de obtención de las células madres adultas que provienen de la médula ósea es más flexible y menos costoso (29).

Las células madre, sean las embrionarias o adultas, son células no especializadas que tienen como función diferenciarse en otro tipo de células especializadas en el organismo, estas forman una especie de sistema de reparación para el cuerpo dividiéndose potencialmente sin límites para reponer otras células que han sido dañadas. Otra capacidad que tienen es que pueden seguir siendo una célula madre, esto se entiende como auto-renovación (29,30).

En muchos tejidos del cuerpo tales como médula ósea, tejido adiposo, tejido sanguíneo y otros órganos como el corazón, pueden encontrarse las células madre; mientras que en un embrión se encuentra específicamente en el cordón umbilical o en la capa interna del embrión cuando es blastocito. La auto-renovación es de gran importancia, es la cualidad que las define, pues este proceso se mantiene a lo largo de toda la vida del organismo. El número y el tipo de células que las células madre producen varía dependiendo del tipo de tejido y del estado de desarrollo, pues a medida que el organismo se desarrolla, el potencial de las células madre para producir cualquier otro tipo de célula del cuerpo se va reduciendo gradualmente.

Actualmente en los casos de pacientes con quemaduras extensas se utiliza el tratamiento con células madre para restaurar el tejido dañado, aunque este tejido no tendrá las mismas características normales de un tejido que no ha sido afectado. Desde los años setenta, se han utilizado las células madre cutáneas para el crecimiento de tejidos en pacientes que han sufrido quemaduras corporales graves o muy extensas, y en algunos centros clínicos este tratamiento suelen reservarse para esos pacientes con riesgos vitales. Pero éste como muchos otros tratamientos con células madre están en investigación para mejorar las técnicas y para garantizar un resultado seguro y efectivo, hasta los momentos son pocas las terapias celulares bien acreditadas que proporcionan eficacia y cumplen con las expectativas de los clínicos y pacientes. La mayoría de los ensayos clínicos utilizan las células madre del mesénquima que derivan de fuentes como el tejido adiposo, la médula ósea y el tejido conectivo, y solo una pequeña parte utilizan las células madre sanguíneas (23,25).

En Europa, cada año, más de 26.000 pacientes reciben tratamiento con células madre sanguíneas, ya que los tejidos y órganos donados como tratamientos para sustituir los tejidos dañados no cubre la demanda de pacientes que necesitan esos trasplantes, es por esto, que las células madre se han vuelto un tratamiento viable para sustituir esas células que conforman los tejidos y órganos afectados por algunas patologías (20,23).

Entre los ensayos clínicos más avanzados se encuentran aquellos que están dirigidos a tratar ciertas enfermedades o lesiones óseas, cutáneas y corneales mediante un injerto de tejido, que crece a partir de células madre procedentes de estos órganos. A partir de aquí se tiene que las células madre son fundamentales para el mantenimiento de los tejidos de todo el cuerpo, así como la renovación constante de las células de órganos según sus necesidades.

TRATAMIENTO REGENERATIVO A PARTIR DE LAS CÉLULAS MADRE PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson es un proceso degenerativo cerebral de etiología desconocida, que carece de un marcador biológico que permita su diagnóstico definitivo (31). Debido a que la causa de los síntomas es la falta de dopamina, el tratamiento se ha enfocado en la administración de dopamina a través de diferentes medicamentos que hace mejorar los síntomas, pero a medida que pasa el tiempo se torna menos eficaz, es así, que con la esperanza de encontrar un mejor tratamiento, investigadores desde el año de 1980 han estado tratando de reemplazar la deficiencia de la dopamina a través de la traducción de trasplantes de células madre embrionarias. Las células derivadas de la región media cerebral del feto pueden modificar el curso de esta enfermedad, aunque debe tenerse en cuenta que ellas son una fuente inadecuada de neuronas productoras de dopamina debido a su estabilidad; así, el uso de células madre adultas al diferenciarse son una mejor opción debido a la mayor estabilidad en neuronas degeneradas (32).

En la actualidad se ha ido implementando el término de regeneración dentro de la rama de la medicina, refiriéndose a ella como el proceso mediante el cual un tejido especializado que se ha perdido es reemplazado por la proliferación de células especializadas que no están dañadas (33). Partiendo de este término y las investigaciones que se han realizado de tratamientos especializados para la regeneración de un órgano adulto a través de las células madre, se emplea el concepto de medicina regenerativa o también conocida como ingeniería de los tejidos la cual es una rama de la medicina que se ha desarrollado considerablemente en los últimos años, aplicando estrategias que contribuyen a mejorar los procesos por los que los órganos y los tejidos son capaces de renovarse y restituir su integridad después de sufrir algún daño o enfermedad (33,34).

La medicina regenerativa es tan complicada y compleja que se considera una ciencia multidisciplinaria ya que requiere y es necesaria la integración de variadas especialidades como lo son la biología celular, hematología, inmunología, biología molecular, biomateriales, transplantología e investigación científica, entre otras ciencias que colaboran en la participación de soluciones a situaciones cada vez más complicadas que se van adquiriendo los conocimientos necesarios y a su vez colaboran con el desarrollo de los

aspectos básicos de la medicina regenerativa. A lo largo del tiempo los avances científicos sobre la regeneración de un tejido a través de células madre derivadas de la médula ósea ha sido el tema central y más debatido en la aplicación clínica obteniendo resultados positivos en varias enfermedades, aunque no se conoce bien los mecanismos mediante los cuales las células trasplantadas podrían mejorar o promover la regeneración de los tejidos. Se han ido estableciendo una serie de hipótesis para poder explicar este fenómeno que incluyen, la transdiferenciación celular, la fusión de células o un efecto autocrino/paracrino secundario a la liberación por las células de diferentes moléculas solubles o citocinas con acciones específicas, que incluyen varios factores de crecimiento. Probablemente una de estas hipótesis ejecute el mecanismo de acción de este fenómeno regenerativo, se estima que estos mecanismos son realizados por señales que envían las células residentes o contactos que se producen entre ellas y las células trasplantadas, lo que permite su integración apropiada para su acción regenerativa. Igualmente se plantea la fusión de las células implantadas con las células residentes del tejido provocando así la creación de nuevas células características funcionales que dan paso a la participación de la actividad regenerativa (35).

Mediante los nuevos avances dentro del área de la medicina regenerativa, se pueden desarrollar nuevos tratamientos para la enfermedad de Parkinson mediante la aplicación de la terapia celular. Esto se debe a la identificación de varios cocteles de factores de transcripción que permiten la transdiferenciación de fibroblastos humanos adultos en un sub tipo específico de neuronas dopaminérgicas que permiten sustituir las neuronas que degeneran en pacientes con EP.

La medicina regenerativa con células madre naturales o inducidas por reprogramación celular ofrece una clara promesa para el tratamiento de estas devastadoras patologías, aunque su proceso de desarrollo se encuentra todavía en un estadio muy temprano. Por su parte, la terapia con células madre adultas se ha evaluado en modelos animales y también en algunos ensayos clínicos para enfermedades neurodegenerativas, como es la enfermedad de Parkinson. Debido a los múltiples efectos secundarios que se presentan con las terapias farmacológicas y lo invasivo que resulta el tratamiento quirúrgico para mitigar algunos síntomas de la EP, se han buscado terapias alternativas. En este contexto, el trasplante de

neuronas dopaminérgicas surgió recientemente como una terapia potencial y la investigación en este campo aumenta rápidamente. Es muy importante señalar que los trasplantes de neuronas dopaminérgicas no son una terapia que actualmente se use de manera rutinaria en la medicina para el tratamiento de la EP, ya que aún está en etapa de investigación en algunos centros especializados. Sin embargo, existe mucha controversia al respecto y en clínicas particulares realizan trasplantes con “células madre” a altísimos precios y que prometen curar la EP. Incluso se ha dicho que estos tratamientos son funcionales; sin embargo los protocolos que usan no están basados en investigación científica rigurosa y de calidad que asegure su eficiencia y reproducibilidad (36).

El uso de células madre embrionarias como fuente de neuronas dopaminérgicas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es un prospecto de creciente interés, y existe evidencia de que las neuronas dopaminérgicas derivadas de células madre embrionarias de ratón sobreviven durante extensos períodos de tiempo (más de 37 semanas) en modelos murinos de la enfermedad de Parkinson. Las neuronas dopaminérgicas así generadas causan una reversión conductual gradual y sostenida de la asimetría motora mediada por las neuronas dopaminérgicas (37,38).

El potencial terapéutico de las células madre mesenquimales se ha examinado también en modelos animales de enfermedad de Parkinson, y se ha evaluado la capacidad neuro-restaurativa intrínseca de las células madre mesenquimales y su utilidad como fuente de neuronas dopaminérgicas. Al igual que las células madre embrionarias, las células madre pluripotentes inducidas pueden diferenciarse en neuronas dopaminérgicas en cultivo e implantarse subsecuentemente en el cerebro de ratas utilizadas como modelo de enfermedad de Parkinson, donde son capaces de mejorar el comportamiento de los animales (39). La posibilidad de inducir células madre neurales originadas a partir de células somáticas humanas, por ejemplo fibroblastos, ha abierto nuevos horizontes para la investigación tanto para el tratamiento de enfermedades como para aplicaciones de terapia celular en el campo neurológico. El hecho de que las células madre neurales inducidas puedan ser expandidas *in vitro* por un número de pasajes potencialmente ilimitados constituye una característica conveniente, ya que las aplicaciones clínicas que involucran

trasplante de células madre usualmente requieren grandes cantidades de células del donante (37,39).

Entre los antecedentes de la aplicación clínica de la medicina regenerativa en enfermedades neurodegenerativas, está el uso de injertos de células fetales en pacientes con enfermedad de Parkinson. A pesar de que los estudios iniciales no controlados parecieron prometedores, ya que se comunicaron algunas mejorías de la enfermedad, surgieron varios problemas prácticos que frenaron esta conducta terapéutica, entre ellos los diferentes métodos usados que hacían difícil una adecuada comparación de los resultados, la dificultad para la obtención de células que se necesitan para aplicar como tratamiento, la conservación del material hístico que se utilizaría en el implante y los problemas éticos relacionados con la obtención, manipulación y empleo de tejido fetal humano. Por medio de todos estos estudios y avances tecnológicos e investigaciones realizadas a lo largo de los años la medicina regenerativa abre caminos para la implementación de nuevos tratamientos para aquellas enfermedades neurodegenerativas que no son curables como lo es la enfermedad de Parkinson. Parece, por tanto, plausible mantener la hipótesis que en un futuro no muy distante, una tecnología de reprogramación celular madura nos brindará medios efectivos para restaurar funcionalmente el cerebro envejecido.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad degenerativa a la que no se le conoce una cura, por lo tanto se ha visto la necesidad de implementar nuevos tratamientos que ayuden a regenerar los tejidos lesionados o revertir los síntomas causados por la lesión. Las células madre se han vuelto las mejores candidatas debido a sus capacidades para cumplir con las expectativas que se requieren para estos tratamientos regenerativos.

La EP es causada por una lesión o daño en la sustancia negra, que es una estructura compuesta por células dopaminérgicas las cuales actúan como neurotransmisor o neurohormona, esta sustancia se encarga de mantener un equilibrio en las capacidades motoras del organismo. Tiende a desarrollarse a partir del sexto decenio de vida; y los síntomas más comunes que presenta son la rigidez, bradicinesia, depresión, entre otros. Como consecuencia esta enfermedad limita al paciente para llevar a cabo acciones diarias en su vida cotidiana y es por ello que se busca incansablemente conocer aun más sobre tratamientos que puedan ayudar a revertir los síntomas e incluso reparar o regenerar el tejido lesionado en el organismo.

A partir de ahí, se señala que las células madre se han utilizado para diseñar nuevos tratamientos que permitan la regeneración de tejidos dañados por algunas enfermedades, lo que facilita la cura o hace más llevaderos los síntomas que presentan. Las células madre pueden clasificarse según su potencialidad y evolución en células madre embrionarias (totipotenciales, generan un individuo completo) (pluripotenciales, se diferencian en células de tejido procedente de cualquiera de las tres capas germinales) y las células madre adultas o somáticas (multipotenciales, diferenciación en distintos tipos de células especializadas procedente de la misma capa embrionaria). Estas células una vez diferenciadas tienen como función reparar o regenerar los tejidos atrofiados, pero su cualidad principal o una de las más importantes es la de la auto-renovación.

En muchos tejidos del cuerpo tales como la médula ósea, el tejido sanguíneo, y otros órganos, pueden encontrarse las células madre y en un embrión se encuentran específicamente en el cordón umbilical o en la capa interna del embrión cuando es blastocito (embrioblasto). Estas células madre han sido utilizadas en pacientes con alguna lesión, con el fin de restaurar tejido dañado; pero estos tratamientos se encuentran en

investigación para poder mejorar las técnicas, y garantizar resultados eficientes que cumplan con las expectativas de los clínicos y pacientes.

Las terapias celulares a partir de las células madre a pesar de ser pocas, se han intentado implementar como tratamiento en la medicina regenerativa, esta ciencia complicada y compleja se considera una rama multidisciplinaria que se nutre de todos aquellos aportes que con el tiempo van desarrollando otras especialidades o ciencias sobre un mismo tema en específico.

A lo largo del tiempo los avances científicos sobre este tratamiento regenerativo, ha sido un tema debatido en la aplicación clínica, ya que según los estudios realizados se ha logrado establecer que estas células trasplantadas podrían mejorar la calidad de vida del paciente.

Es por esto que mediante los nuevos avances en la medicina regenerativa se tiene la esperanza que los tratamientos o terapias celulares para la EP se puedan implementar en pacientes que se encuentren en etapas avanzadas de dicha enfermedad, con el fin de revertir los síntomas o en mejores instancias regenerar las células dopaminérgicas de la sustancia negra.

Se sugiere que los profesionales de la salud tomen en cuenta el efecto curativo que poseen las células madre en el organismo, por su potencialidad y cualidad, además de considerar como punto importante los nuevos avances científicos sobre efectos curativos por células madre, en casos como regeneración de enfermedades. Por otro lado se propone que entes educativos de nivel superior, así como, la Universidad de Carabobo, intente proyectar y profundizar como punto de gran relevancia los nuevos conocimientos obtenidos a partir de investigaciones exhaustivas, que abordan distintos temas de gran relevancia y que logran aludir diversos avances.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Micheli F. Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados [En línea]. 2 ed. Buenos Aires: medica panamericana; 2016 [Fecha de acceso 8 de junio del 2016]. URL disponible en: <http://www.medicapanamericana.com>
2. Dmedicina.com. salud y bienestar. [Sede web]: Unidad editorial revistas, S.L. 2016 [Actualizado 16 de septiembre de 2015; citado 16 de junio 2016]. Enfermedad de Parkinson. [Una pantalla]. Disponible en: <http://www.cuidateplus.com/enfermedades/2007/01/04/parkinson-15135.html>
3. Fearnley J, Lees D. Pathology of Parkinson's disease. In Neurodegenerative Diseases; 1994: 545-554.
4. Kumar V, Ramsi S. Patología humana. Octava edición. Saunders Elsevier. España. 2006.
5. Real Academia Española y Asociación de Academias de la Lengua Española [en línea]. 1ª edición. Madrid: Santillana, 2005. Edición en cartón. URL disponible en: <http://www.rae.es>
6. Toro J. Enfermedad de Parkinson. Acta Medica Colombiana. 1996;21(6) URL disponible en <http://actamedicacolombiana.com>
7. Weiner WJ, Shulman LM, Lang AE. La enfermedad de Parkinson: Una guía completa para pacientes y familiares [En línea]. España: Paidós; 2002. [Fecha de acceso 3 de julio del 2016].
8. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). National Institutes of Health [Base de datos en internet]. USA, 2005. [Acceso 4 de julio del 2016] disponible en <https://www.omim.org/entry/168600?search=National%20Institutes%20of%20Health%20parkinson&highlight=institute%20of%20national%20parkinson%20health%20nationality>
9. Suarez S, Dávalo E, Castillo J, García S. Perspectiva histórica y aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Parkinson. Medigraphic [En línea]. 2008. [Fecha de

acceso 2 de junio del 2016]; 24 (1):28-37. Disponible en:
http://cmim.org/boletin/pdf2008/MedIntContenido01_06.pdf

10. Jendroska K, Olasode BJ, Daniel SE. Incidental Lewy body disease in black Africans. *Lancet* [En línea]. 1994 [Fecha de acceso 3 de junio del 2016]; 344. Disponible en:
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(94\)92854-1/fulltext?version=printerFriendly](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(94)92854-1/fulltext?version=printerFriendly)

11. Albin RL. Parkinson's disease: background, diagnosis and initial management. *Clin Geriatr Med* [En línea]. 2006 [Fecha de acceso 4 de junio del 2016]; 22(4): 731-51. Disponible en <http://puhuahospital.com/diagnoses/parkinson-s-disease>

12. Ostrosky-Solis F. Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*. 2000 [Fecha de acceso 3 de junio del 2016]; 30 (80): 788-796. Disponible en:
<http://aemep.mex.tl/imagesnew/7/0/4/8/6/Caracteristicas%20neuropsicologicas%20de%20a%20enfermedad%20de%20parkinson.pdf>

13. Hornykiewicz O, Kirsh S. Neurochemical basis of dementia in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*.1984 [Fecha de acceso 3 de junio del 2016]; 11: 185-90.

14. DeLong MR, Georgopoulos AP, Crutcher MD. Cortico-basal ganglia relations and coding of motor performance. In *Neural coding of motor performance. Experimental brain research*. Berlin: Springer. 1983 [Fecha de acceso 4 de junio del 2016]. p.30-40.

15. Selby G. Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. Part I. A critical review. *J Neurol Sci*.1967 [Fecha de acceso 4 de junio del 2016]; 5: 315-42.

16. Johnston T, Rosvold H, Mishkin M. Projections from behaviorally defined sectors of the prefrontal cortex to the basal ganglia, septum and diencephalon of the monkeys. *Exp Neurol*. 1968 [Fecha de acceso de junio del 2016]; 21: 20-30.

17. Rodríguez L, Sanchez AP, Rodriguez DR. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Jano* 2005. [Acceso 5 de junio del 2016]; VOL. LXVIII N° 1559

18. Ritz B. y Rhodes S.L., “After half a century of research on smoking and PD, where do we go now”, *Neurology*. 2010: [Fecha de acceso 5 de junio del 2016]; 74 (11): 870-871.
19. Hernán M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Otero J. tabaco y café en la enfermedad de Parkinson, Portal médico de la Facultad de Medicina, Universidad Complutense. 2009.
20. Freed CR. Will embryonic stem cells be a useful source of dopamine neurons for transplant into patients with Parkinson’s disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:1755-1757.
21. Lovell- Badge R. The future for stem cell research. *Nature*. 2001; 414:88-91.
22. Temple S. The development of neural stem cells. *Nature* 2001; 414,112-117.
23. Eurostemcell [en línea].Europa. 01 octubre 2010. [Fecha de acceso; 12 junio 2016]. Stemcell. Disponible en <http://www.Eurostemcell.org>.
24. Eurostemcell. Europa. 16 febrero 2012. [Fecha de acceso; 13 julio 2016]. Acción de las células madres. Diponible en <http://www.Eurostemcell.org>.
25. Eurostemcell. Europa. 01 junio 2009. [Fecha de acceso; 13 junio 2016]. Aplicaciones potenciales de las células madre. <http://www.Eurostemcell.org>.
26. Eurostemcell. Europa. 01 octubre 2011. [Fecha de acceso; 15 junio 2016].Células madres como tratamiento. Disponible en <http://www.eurostemcell.org>.
27. Ordoñez L, Células madre medicina regenerativa, costa rica. 25 mayo 2015. [Fecha de acceso; 10 julio 2016]. Disponible en <http://www.cellsmadreCR.com>.
28. Texas heart institute. Estados unidos. Marzo 2013. [Fecha de acceso;12 julio 2016]. Células madre. Dsiponible en <http://www.texashearth.org>.
29. Hernández P, Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2009. V25.N1
30. Hernández P, Dorticos E. Medicina regenerativa Células madre embrionarias y adultas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2004. V20.N3
31. Hughes A, Be-Sholomo Y, Daniel S, Lees A. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson’s disease. *Neurology*. 1992; 42:1142-1146.
32. Kim JH. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson’s disease. *Nature*. 2002; 418:50-16.

33. Hernández P, Medicina regenerativa y células madre. Mecanismo de acción de las células madre adultas. Scielo [En línea]. 2009 [Fecha de acceso 15 de junio del 2016]. 25:1 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002
34. Zapata L, García F. Preguntas y repuestas sobre medicina regenerativa. Scielo [En línea]. 2011 [Fecha de acceso 15 de junio del 2016]; 10 (5): 1. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rinbi/v5n10/v5n10a04.pdf>
35. Hernández P. Medicina Regenerativa II. Aplicaciones, realidad y perspectiva de la terapia celular. Scielo [En línea]. 2006. [Fecha de acceso 16 de julio del 2016]. 22; 1. Disponible en: scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000100002
36. Ávila E. Trasplante celular: cura para el Parkinson. Cienriorama [En línea]. [Fecha de acceso 15 de julio del 2016]; Disponible en: <https://cienciorama.unam.mx>
37. López M, Goya R. Medicina regenerativa para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. ResearchGate [En línea]. 2015 [Fecha de acceso 16 de julio del 2016] Disponible en: <https://rearchgate.net>
38. Rodríguez J, Lu JQ, Velasco I, Rivera S, Zaghbi SS, Liow SS, et al. Persistent dopamine functions of neurons derived from embryonic stem cells in a rodent model of Parkinson disease. Stem Cells. 2007; 25: 918-928.
39. Politis M, Lindvall O. Clinical application of stem cell therapy in Parkinson's disease. BMC Med. 2012; 10: 1-7.