



Regeneración axónica en el sistema nervioso lesionado

Axonal Regeneration in Damaged Nervous System

■ Almudena Ramón Cueto

Resumen

Durante muchas décadas ha sido un principio bien asentado en la medicina que los órganos nobles –el cerebro por antonomasia– no se regeneran. La autora repasa las diferentes líneas de trabajo que están en desarrollo sobre la regeneración axónica en el sistema nervioso lesionado y los resultados –todavía experimentales– que se están obteniendo con el uso de diversas estrategias reparadoras entre las que se incluyen el trasplante de células madre y el de glía envolvente olfatoria.

Palabras clave

Glía envolvente olfatoria. Sistema nervioso central. Sistema nervioso periférico. Trasplantes celulares. Lesiones de la médula espinal. Ramón y Cajal

Abstract

For many decades, it has been a well-established principle in medicine that the noble organs –the brain by antonomasia– do not regenerate. The author reviews the different work lines that are being developed on axonal regeneration of the injured nervous system and the results –still experimental– that are being obtained with the use of different repair strategies, such as transplantation of stem cells and olfactory ensheathing glia.

Key words

Olfactory ensheathing glia. Central nervous system. Peripheral nervous system. Cell transplants. Spinal cord injuries. Ramón y Cajal

La autora es Doctora en Medicina y Cirugía y Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (España). Es Directora de la Unidad de Regeneración Neural en el Instituto de Biomedicina de Valencia (CSIC) y del Laboratorio de Regeneración en el Sistema Nervioso de Primates. Preside la Fundación Investigación en Regeneración del Sistema Nervioso y es Consultora Honorífica del Hospital Nacional de Parapléjicos de Toledo.

■ El legado de Santiago Ramón y Cajal

Antes de referirnos a los aspectos biológicos, histológicos e histopatológicos de la lesión, degeneración y regeneración del sistema nervioso, es obligado recordar la vasta, revolucionaria y original obra científica del insigne neurobiólogo español don Santiago Ramón y Cajal. No cabe duda de que su legado sustentó las bases de la neurobiología moderna, y tanto sus estudios como los de sus discípulos sobre degeneración y regeneración del sistema nervioso, constituyen el punto de partida para las investigaciones actuales sobre reparación del sistema nervioso lesionado. Aquellos estudios abarcaron gran parte de la actividad científica de lo que ha venido a llamarse su "tercer período", el transcurrido en la Universidad de Madrid durante los últimos años de su carrera científica (1892-1934), y que comprende los años que siguieron a la concesión del premio Nobel en Medicina en 1906. Durante esa no menos fructífera etapa investigadora, Cajal, y sobre todo Tello, uno de sus discípulos, hicieron reveladoras observaciones en torno a la capacidad regeneradora de los sistemas nerviosos periférico y central¹, que han servido de base para las numerosas investigaciones que se sucedieron a lo largo del siglo xx y que aún se desarrollan en nuestros días (1, 2). Por primera vez estos científicos pioneros describieron cómo el sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema nervioso central (SNC) de mamíferos no responden de la misma manera frente a las lesiones que cursan con interrupción de las fibras nerviosas (lesiones por axotomía). Así, mientras que en el SNP las neuronas son capaces de regenerar espontáneamente sus axones y, en el mejor de los casos, alcanzar sus dianas denervadas restableciendo contacto sináptico con ellas, en el SNC los axones dañados no presentan esta facultad "auto-reparadora". Cajal atribuyó este comportamiento tan diferente al entorno distinto generado por las células de glía alrededor de los axones lesionados, permisivo en el caso del SNP e inhibitorio en el SNC. En este último, describió que, aunque los axones tenían potencial para regenerar, la cicatriz de glía formada en el lugar de la lesión actuaba de barrera física e impenetrable, impidiendo a los brotes axonales generados en el cabo proximal progresar dentro del muñón distal a la lesión. Esta limitada capacidad regenerativa de los axones en el SNC es la responsable del déficit funcional permanente e irreversible que se produce tras una lesión por axotomía (traumática, isquémica, degenerativa, tumoral, etcétera), y de las consecuencias devastadoras en los individuos que las padecen. Ya por entonces, a Tello se le ocurrió que una forma de franquear "el muro glial" podría ser aportar a los axones un entorno permisivo en el lugar de la lesión. Puesto que los nervios periféricos parecían ser fuente de tal ambiente favorable, pensó que injertos de los mismos podrían ejercer de puente entre ambos muñones y permitir a los axones cruzar la

¹ Para saber más acerca de los trabajos de Ramón y Cajal sobre degeneración y regeneración del sistema nervioso recomiendo la lectura de sus libros publicados en 1913 y 1914 "Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso", Vol.2 (Imprenta Hijos de Nicolás Moya, Madrid). Existe copia de estos libros en la biblioteca del Instituto Cajal del CSIC, Madrid. Esta obra fue traducida al inglés por Raoul May en 1928.

lesión y regenerar hacia destinos más lejanos. Aunque tras realizar estos experimentos la buena noticia fue que los axones crecieron en el interior de estos puentes de nervio periférico, no fue buena la observación de que los axones, una vez que alcanzaban el extremo más distal del injerto eran incapaces de salir de él, imposibilitándose por tanto la progresión de los mismos hacia sus dianas, y permaneciendo la desconexión existente entre un lado y el otro de la lesión.

En definitiva, la conclusión de estas investigaciones fue que ni siquiera aportando un entorno amable, los axones lesionados en el SNC eran capaces de penetrar las "sombrias tierras" labradas por el entramado de células gliales. Estas observaciones, que llevaron al grupo de Cajal a establecer como dogma la imposibilidad de auto-reparación del SNC, motivaron que en los años que siguieron, un "obscurantismo" creciente y un cierto misticismo dominaran la investigación científica en torno a la reparación del sistema nervioso lesionado.

Cien años de investigación científica en búsqueda de nuevas terapias

Tras las reveladoras observaciones de Cajal y Tello en el campo de las lesiones del sistema nervioso, los científicos de los años inmediatamente posteriores, quizás desanimados por el dogmático pesimismo de Cajal, no se atrevieron a recoger el "testigo" que éste había cedido. Durante décadas, los científicos del siglo xx parecieron olvidar los resultados positivos de la obra cajaliana para mirar más de cerca el principio de "no regenerabilidad" del SNC lesionado, impulsado por este mismo científico. No fue hasta finales de los años setenta y principios de los ochenta, en que Alberto Aguayo y sus colaboradores apostaron por una visión más optimista, retomando los estudios de Cajal y adentrándose en un campo hasta entonces poco abonado por otros investigadores, y que *a priori* parecía estéril: el de la promoción de la reparación del SNC lesionado. Siguiendo los pasos que Cajal y Tello iniciaran décadas antes, el grupo de Aguayo comenzó a utilizar injertos de nervios periféricos para estimular la elongación de axones lesionados en el SNC (3). Estos científicos comenzaron su andadura colocando injertos de nervio periférico en modelos animales de lesión del nervio óptico y de médula espinal, con la finalidad de que actuaran de puente en la zona de la lesión o de camino alternativo. De esta forma los axones lesionados que regeneraran serían reconducidos a través de los injertos directamente desde el punto de lesión bien hasta el otro muñón, o directamente hasta su diana sin necesidad de atravesar el entorno inhibitorio del SNC. De forma parecida a Cajal, estos investigadores observaron que los axones eran capaces de crecer en el injerto de nervio periférico a lo largo de todo su trayecto, pero al llegar a su extremo y salir de él, sólo se adentraban unos pocos micrómetros en el entorno inhibitorio del SNC. La incursión del grupo de Aguayo en este campo, y la amplia elongación de axones lesionados en el interior de injertos, animó a otros investigadores, y en poco tiempo se multiplicó el número de grupos que trabajaban en el campo de la promoción de la regeneración de axones en el sistema nervioso dañado. Sin duda, la más vasta producción científica encaminada a encontrar una

estrategia experimental para reparar el sistema nervioso lesionado data de los últimos veinticinco años.

Desde entonces y hasta la fecha, la mayoría de las técnicas reparadoras empleadas por los diversos laboratorios obedecen a un mismo principio general: el de proporcionar a las neuronas lesionadas los factores tróficos más adecuados para su supervivencia, y el de administrar a los axones dañados el entorno que necesitan para su elongación. Esto último se podría conseguir, bien bloqueando los inhibidores del crecimiento axónico, o aportando las moléculas promotoras necesarias para ofrecer a los axones un sustrato permisivo (4, 5). En este contexto, hasta la fecha, en el lugar de la lesión se han colocado injertos de nervio periférico (al igual que hiciera Cajal años antes) e implantes de tejido nervioso embrionario, y se han administrado factores neurotróficos, moléculas de adhesión y otros promotores. También se han inyectado moléculas bloqueadoras de los inhibidores de la cicatriz glial y de la mielina, se han implantado matrices, biomateriales y polímeros como sustratos regeneradores y se han transplantado células normales o modificadas genéticamente (véase apartado siguiente).

En general, para que una estrategia reparadora del sistema nervioso dañado sea eficaz debería ser capaz de: 1) garantizar la supervivencia de las células (tanto neuronas como glía); 2) estimular la entrada de las neuronas dañadas en "estado regenerativo"; 3) promover que sus axones crezcan atravesando la zona de la lesión e invadan regiones distantes a ella, 4) guiar a los axones hacia dianas específicas, favoreciendo el restablecimiento de conexiones sinápticas adecuadas con ellas, y 5) permitir la remielinización de los axones que se acaban de regenerar. Aunque muchas de las técnicas reparadoras mencionadas y empleadas hasta la fecha han conseguido una mejor supervivencia de las neuronas lesionadas, el crecimiento de sus axones más allá de la lesión sigue siendo hoy en día bastante limitado. Ello se debe a que los axones se pueden regenerar en el interior de los diferentes entornos permisivos administrados, pero no son capaces de salir de ellos ni de regenerar hacia destinos distantes, quedando, de este modo, inevitablemente atrapados en el lugar donde se hizo el implante. Al no poderse restablecer los circuitos dañados y permanecer la desconexión entre uno y otro lado de la lesión, la pérdida de la función mediada por las neuronas dañadas resulta permanente e irreversible.

Trasplantes celulares como estrategia reparadora del sistema nervioso

Los trasplantes celulares se encuentran entre las terapias experimentales que han emergido con más fuerza en los últimos años. Esto se debe a que, a diferencia de las otras estrategias, las células trasplantadas pueden ejercer un efecto dual sobre las neuronas lesionadas, al ser promotoras de la supervivencia por un lado y, por otro, conductoras de los axones hacia destinos específicos (4, 6). Además, algunos de los tipos celulares empleados, como es el caso de la glía envolvente olfatoria, permiten la regeneración de los axones más allá de la lesión (información ampliada en el apartado siguiente).

La finalidad última de los trasplantes celulares también se ajusta al principio general de promoción de supervivencia y de regeneración de los axones de las neuronas dañadas. La mayoría de los grupos que han investigado e investigan en este campo emplean células que, bien de forma espontánea, o tras ser modificadas genéticamente, producen factores de supervivencia y/o promotores del crecimiento de axones. Entre las primeras se encuentran las células de Schwann procedentes de los nervios periféricos, que fueron las primeras en ser utilizadas, sobre todo por los resultados positivos obtenidos previamente con injertos de nervios periféricos. También se han utilizado implantes de astrocitos inmaduros procedentes de cerebros en desarrollo, porque se sabe que son útiles para la supervivencia de neuronas y para el establecimiento de conexiones en el sistema nervioso en desarrollo. Otras células empleadas son los tanicitos del hipotálamo y la glía envolvente olfatoria, ya que ambos tipos celulares tienen la capacidad de estimular, respectivamente, el crecimiento de axones hipotalámicos y olfatorios de forma espontánea. También se han utilizado células inflamatorias y del sistema inmune (macrófagos, microglía, linfocitos T activados) ya que parecen jugar un papel esencial en la reparación y regeneración del sistema nervioso, al favorecer la eliminación de moléculas inhibitorias de la regeneración de la zona de la lesión. Son, además, una fuente de citoquinas y éstas estimulan la producción de factores tróficos en las células gliales. Algunos de los tipos celulares mencionados y otros, han sido modificados genéticamente para que expresen y secreten factores promotores de la supervivencia neuronal y del crecimiento de axones (7). Sobre todo se han utilizado células de Schwann y fibroblastos a los que se les han introducido neurotrofinas y otros factores promotores de supervivencia.

Recientemente, algunos científicos han comenzado a utilizar células madre con la idea de que estas células pluripotenciales pudieran generar neuronas que se integraran en el lugar de la lesión, y que ejercieran de puente conectando ambos lados de la misma. Sin embargo, los estudios realizados empleando estas células con este fin no han sido demasiado alentadores (7, 8). La razón principal es que, en el animal vivo, no es posible controlar el entorno que dirige la diferenciación de estas células pluripotenciales hacia neuronas. Mientras que en una placa de cultivo el entorno está definido y puede controlarse para guiar la diferenciación de las células madre hacia fenotipos específicos, en el animal vivo esto no es posible. En el lugar de la lesión se liberan gran cantidad de moléculas que escapan al control externo y que actúan sobre las células indiferenciadas, modulando su destino hacia fenotipos muchas veces no deseados (algunos autores incluso han descrito la formación de tumores). En general, las células madre trasplantadas en el SNC dan lugar de forma mayoritaria a células gliales, y en un menor porcentaje a neuronas. Se sabe ahora, por trabajos de F. Gage que, a diferencia de lo que ocurre en regiones neurogénicas (por ejemplo el hipocampo), los astrocitos de varias regiones, incluida la médula espinal, son no-neurogénicos y conducen la diferenciación de células madre, tanto *in vitro* como *in vivo*, hacia fenotipos gliales. Esta gliogénesis a partir de células madre es mayor aún si éstas se trasplantan en el SNC lesionado, donde los astrocitos reactivos tampoco son neurogénicos. En el caso particular que nos ocupa, el de la reparación

de patologías que cursan con axotomía, el grupo de Denis Choi ha utilizado células madre embrionarias en lesiones de la médula espinal (8), y sus resultados confirman lo mencionado previamente. Aunque las células trasplantadas sobrevivieron al implante, generaron sobre todo astroglia y oligodendroglia, y sólo un pequeño porcentaje de neuronas. Además, estas nuevas neuronas generadas se encontraron con el mismo problema de inhibición que tienen las neuronas lesionadas del huésped: aunque eran capaces de generar un pequeño axón, éste no progresaba más allá de la lesión y por lo tanto no podía hacer de puente entre ambos muñones. La recuperación funcional obtenida por este grupo en sus animales trasplantados fue muy parecida (o incluso inferior) a la conseguida por grupos que emplean otras estrategias reparadoras (4, 7). Seguramente, la recuperación se deba a la producción de factores tróficos por las células gliales generadas.

A pesar de la gran cantidad de tipos celulares experimentalmente probados en los distintos modelos de lesión del sistema nervioso, todos ellos, a excepción de la glía envolvente olfatoria, tienen limitada su capacidad de migrar dentro del SNC una vez trasplantados. Por este motivo, y al igual que ocurriera con las terapias "no celulares", las células trasplantadas sólo pueden ejercer su efecto reparador localmente en el lugar del implante, y no en regiones distantes, dificultándose también en este caso tanto la regeneración de axones por distancias largas, como la reparación completa del sistema dañado.

Trasplantes de glía envolvente olfatoria: células antiguas para terapias nuevas

El bulbo olfatorio, una de las partes más antiguas de nuestro cerebro (arquicortex), tiene la peculiaridad de permitir el crecimiento a su través de axones olfatorios normales y lesionados; y ello a lo largo de toda la vida del individuo. Esto, que probablemente es una reminiscencia de nuestros antepasados, contrasta con lo que ocurre en otras áreas del SNC donde la elongación de axones no es posible de forma espontánea debido al entorno inhibitorio creado por la glía. Curiosamente, en el bulbo olfatorio existe un tipo de célula glial única, que no pertenece a los tipos de glía "clásicos", y que no está presente en otras regiones del SNC: la glía envolvente olfatoria (9). La glía envolvente olfatoria (OEG) se localiza en el epitelio olfatorio (SNP), y dentro del SNC en las dos primeras capas del bulbo olfatorio (capa de las fibras olfativas y glomerular). Como su nombre indica, estas células envuelven a los axones olfatorios en todo su recorrido evitando que entren en contacto con el entorno inhibitorio del SNC, y proporcionando los factores requeridos para su elongación. Por este motivo, y porque pensamos que la glía envolvente podría ser utilizada para promover el crecimiento de axones en otras regiones del SNC donde éste no es posible, estas células han constituido el eje de nuestras investigaciones durante los últimos trece años. Hemos centrado nuestros estudios en la reparación de las lesiones de la médula espinal que cursan con

axotomía (sobre todo las de tipo traumático) ya que este tipo de lesiones son muy frecuentes en clínica y tienen consecuencias devastadoras en los pacientes que las sufren. El objetivo último de nuestras investigaciones es poder encontrar en animales de experimentación una estrategia reparadora de las lesiones medulares que pueda tener, en un futuro, aplicación clínica.

Con esta finalidad, diseñamos en roedores un método para el cultivo y purificación de OEG a partir de bulbos olfatorios adultos. Utilizamos individuos adultos como donantes, ya que esto abriría la posibilidad futura de realizar trasplantes autólogos eliminándose las complicaciones que conllevan los trasplantes heterólogos (rechazo del injerto, inmunosupresión de por vida, encontrar donante adecuado). Elegimos el bulbo olfatorio como fuente de células, en vez del epitelio olfatorio, por varias razones. La primera es que, en condiciones normales, el bulbo olfatorio es una estructura del SNC donde la OEG interacciona de forma directa con glía del SNC. Pensamos que, al ser el SNC el entorno natural en el que la OEG ejerce su función reparadora, células procedentes de esta estructura se integrarían mejor en el parénquima nervioso del huésped que las procedentes del epitelio olfatorio, cuyo entorno es periférico y en el que existen tipos celulares "no neurales"; de hecho, se sabe que la glía procedente del SNP no se integra adecuadamente en el SNC. La segunda razón es que se puede obtener OEG pura del bulbo olfatorio, mientras que del epitelio no es posible por ser difícil separar la OEG de las células de Schwann. La tercera razón es que, a diferencia del epitelio, el bulbo olfatorio es una fuente aséptica de células, reduciéndose con su uso la posible entrada de agentes infecciosos en el sistema nervioso.

En un estudio pionero publicado en 1994 y realizado en ratas, demostramos que la OEG promovía el crecimiento de axones del SNP lesionados (de una raíz dorsal) dentro de la médula espinal (10), véase la tabla 1. Sin embargo, dado que las lesiones medulares en pacientes son más complejas y normalmente afectan a varios tipos de haces del SNC o incluso a todos, posteriormente adoptamos como modelo la sección medular completa. La razón es que cualquier estrategia capaz de reparar lesiones tan graves, seguramente será eficaz en lesiones más leves. En estudios recientes (tabla 1) hemos observado que la OEG puede reparar funcional y estructuralmente médulas espinales seccionadas de mamífero adulto, cuando los trasplantes se hacen inmediatamente después de la lesión (fase aguda). En un primer trabajo, la OEG se utilizó para potenciar la capacidad regeneradora de implantes de células de Schwann en las médulas espinales lesionadas, a nivel torácico 8, de ratas adultas (11). En estos animales, axones serotoninérgicos descendentes y propioespinales ascendentes crecieron distancias largas (hasta nivel lumbar 1 y cervical 7 respectivamente) en los muñones medulares. Sin embargo, en su camino hacia el muñón distal, los axones serotoninérgicos evitaron entrar en contacto con las células de Schwann, por lo que no parecía que estas células del SNP constituyeran un sustrato adecuado para la elongación de, al menos, este tipo de axones. Por este motivo, en un segundo estudio se evaluó el potencial reparador que la OEG tiene *per se* y sin estrategias adicionales, también en ratas con sección completa de su médula espinal (12). Trasplantando

Tabla 1. Estudios científicos en los que se ha trasplantado OEG en la médula espinal de roedores adultos para promover la regeneración de axones lesionados.

Tipo de lesión	Edad del donante	Autores, revistas y año de las publicaciones
1. Traumáticas:		
Lesiones selectivas de nervios periféricos		
Rizotomías dorsales	Rata adulta	Ramón-Cueto y Nieto-Sampedro. <i>Exp Neurol</i> , 127:232-244 (1994)
	Rata adulta	Navarro et al. <i>Ann. Neurol</i> , 45: 207-215 (1999)
	Rata adulta	Pascual et al. <i>J Urol</i> , 167: 1522-1526 (2002)
Lesiones de tractos del sistema nervioso central		
<i>Sección completa de la médula espinal</i>		
	Rata adulta	Ramón-Cueto et al. <i>J Neurosci</i> , 18: 3803-3815 (1998)
	Rata adulta	Ramón-Cueto et al. <i>Neuron</i> , 25: 425-435 (2000)
	Rata adulta	Lu et al. <i>Brain Res</i> , 889: 344-357 (2001)
	Rata adulta	Lu et al. <i>Brain</i> , 125: 14-21 (2002)
	Rata adulta	Shen et al. <i>Chin J Traumatol</i> , 5: 136-141 (2002)
<i>Lesiones parciales de la médula espinal</i>		
Hemisección dorsal	Rata neonato	Imaizumi et al. <i>Brain Res</i> , 854: 70-78 (2000)
	Cerdo adulto	Imaizumi et al. <i>Nat Biotechnol</i> , 18: 949-953 (2000)
	Ratón neonato	Borouch et al. <i>Glia</i> , 33: 225-229 (2001)
	Rata adulta	Nash et al. <i>J Neurosci</i> , 22: 7111-7120 (2002)
	Rata adulta	Ruitenberget al. <i>Gene Ther</i> , 9: 135-146 (2002)
Constusión dorsal	Rata adulta	Takami et al. <i>J Neurosci</i> , 22: 6670-6681 (2002)
Hemisección lateral	Rata adulta	Li et al. <i>J Neurosci</i> , 23: 727-31 (2003)
2. Otro tipo de lesiones		
<i>Lesiones selectivas de tractos de la médula espinal</i>		
Lesión electrolítica (haz corticoespinal)	Rata adulta	Li et al. <i>J Neurosci</i> , 18: 10514-10524 (1998)
Lesión fotoquímica	Rata adulta	Verdú et al. <i>Neuroreport</i> , 12: 2303-2309 (2001)
		Verdú et al. <i>Glia</i> , 42: 275-86 (2003)

Los estudios se han clasificado en grupos atendiendo al modelo de lesión utilizado. Tanto el tipo de lesión como los trabajos científicos dentro de cada grupo se citan de forma cronológica.

OEG se consiguió que estas ratas parapléjicas recuperasen el movimiento voluntario de sus patas traseras, la sensibilidad al tacto leve y propioceptiva, y que axones motores (corticoespinales, serotoninérgicos y noradrenérgicos) regeneraran largas distancias (desde nivel torácico 8 hasta nivel lumbar 5) en sus médulas espinales.

Nuestros resultados representan la mayor recuperación funcional e histológica descrita hasta la fecha en mamíferos adultos con lesión medular completa y, por ello, la OEG ha generado nuevas expectativas en el campo de la reparación de las lesiones medulares. Tanto es así que varios grupos de distintos países, y de forma independiente, han corroborado en sus modelos de lesión, y también tras lesión completa de la médula espinal, que la OEG promueve la regeneración de axones lesionados (tabla 1). Además, muchos de estos grupos también han evaluado en sus animales el grado de recuperación funcional, comprobando que la OEG mejoraba los déficits debidos a la lesión. Esto no sólo establece de forma indiscutible que los trasplantes de OEG constituyen un instrumento eficaz para la reparación de lesiones de la médula espinal de mamíferos, sino que además, la OEG ha abierto una nueva vía en la búsqueda de una terapia para el tratamiento de las lesiones medulares en otros mamíferos, como son las personas.

Traspassando la frontera del laboratorio hacia la práctica clínica

El trasplante de OEG para reparar lesiones de la médula espinal presenta una serie de ventajas respecto a otras estrategias reparadoras. En primer lugar, la OEG sobrevive tras ser trasplantada y se integra adecuadamente en el huésped, mezclándose bien con las células gliales y las neuronas. Esto tiene sentido, si se tiene en cuenta que la OEG se ha obtenido del SNC (bulbo olfatorio), por lo que se está trasplantando en su entorno natural. En segundo lugar, y a diferencia de otras estrategias que se han empleado para reparar la médula espinal, la OEG es capaz de migrar del lugar de inyección, atavesando la cicatriz glial formada en el lugar de la lesión, y adentrándose, junto con los axones, en los muñones medulares alcanzando ambas distancias grandes. Por lo tanto, la OEG constituye un "injerto móvil" que parece acompañar a los axones en regeneración en su recorrido dentro del SNC, seguramente proporcionándoles los factores que necesitan para su elongación en todo el trayecto. Además, la OEG parece ser más eficaz que otros tipos celulares probados hasta la fecha en su capacidad de promover el crecimiento de fibras nerviosas tanto *in vivo* como *in vitro*. En tercer lugar, en todos nuestros estudios y en la mayoría de los realizados por otros grupos, los animales donantes de OEG eran adultos. Esto ofrece la posibilidad de hacer trasplantes autólogos, lo que abre un abanico de ventajas. Por una parte se evita el riesgo de rechazo que existe cuando los trasplantes son heterólogos; también se evita el uso de inmunosupresores de por vida en los individuos trasplantados, y además, se elimina la dificultad de encontrar un donante adecuado y los problemas éticos que pudiera conllevar el empleo de embrio-

nes como fuente de células. Las ventajas del uso de OEG como estrategia reparadora del sistema nervioso se podrían resumir, por tanto, en cinco palabras: disponibilidad, autotrasplante, integración, migración y eficacia.

Todas estas ventajas que ofrece el trasplante de OEG como terapia reparadora, han motivado que esta estrategia sea considerada en la actualidad como una de las más prometedoras y con más proyección futura. El ocho de mayo de 2003 la revista *Nature* publicó al respecto un artículo, escrito por la propia revista, tras investigar sobre las diferentes terapias experimentales que están generando más esperanzas (13). En ese artículo, la revista se refiere de forma positiva al trabajo realizado por nuestro grupo, e indica que la mayoría de los científicos que trabajan en este campo están de acuerdo en que los trasplantes de OEG tienen capacidad regeneradora de axones.

¿Cómo podríamos trasladar los resultados obtenidos en roedores a la aplicación clínica en personas? Soy de la firme opinión de que no se deben extrapolar directamente los resultados obtenidos en roedores a las personas, ya que esto supondría un tremendo salto cualitativo. La razón es que, aunque desde un punto de vista puramente histológico, el SNC de los roedores y personas se comporta de la misma forma frente a las lesiones, la mayor complejidad de la arquitectura del SNC humano obliga a comprobar la eficacia de las diferentes estrategias reparadoras en animales más cercanos y con una organización funcional más parecida a la nuestra. Por este motivo, en la actualidad estamos comprobando si también en primates los trasplantes autólogos de OEG permiten reparar lesiones traumáticas de la médula espinal. Para el desarrollo de este estudio, en primer lugar hemos puesto a punto la metodología que nos permita el desarrollo de esta fase "preclínica", siguiendo pautas quirúrgicas y médicas que puedan ser extrapolables a humanos (esta puesta a punto ha estado co-dirigida por la Dra. Carmen Cavada). De esta forma, si se tuviera éxito en la reparación de las lesiones medulares en aquellos animales, la traducción de estos protocolos al escenario clínico sería más inmediata. En concreto, hemos diseñado (y llevado a cabo) en varios monos *Macaca Mulatta* una nueva metodología para extraer de forma inocua un bulbo olfatorio de un lado, dejando el otro bulbo intacto, además del método para la obtención y preparación de OEG para su posterior autotrasplante, y los protocolos para el acceso quirúrgico a la médula espinal y para el trasplante estereotáxico y "atraumático" de OEG. Asimismo, se han diseñado y puesto a punto los tests para la evaluación de la recuperación funcional de estos monos parapléjicos mediante pruebas neurofisiológicas (estimulación magnética transcraneal y potenciales evocados) y comportamentales (test específico para medir la fuerza en el cuádriceps y el momento de la articulación de la cadera). También se ha establecido la pauta médica a seguir en el cuidado postoperatorio de los monos parapléjicos, utilizando los protocolos que se usan habitualmente en los pacientes, adaptados a estos animales. En definitiva, estamos a las puertas de poder elucidar si los trasplantes de OEG son realmente útiles para tratar las lesiones de la médula espinal de primates. De ser así, tendríamos en nuestras manos una nueva terapia frente a una patología que hasta la fecha carece de cura.

Bibliografía

1. Ramón y Cajal, S. Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso. vol. 2. Imprenta Hijos de Nicolás Moya, Madrid, 1914.
2. Ramón y Cajal, S. Degeneration and regeneration of the nervous system. En: De Felipe and EG Jones, editores. New York: Oxford University Press, 1991.
3. David S, Aguayo AJ. Axonal elongation into peripheral nervous system "bridges" after central nervous system injury in adult rats. *Science* 214:931-933, 1981.
4. Horner PJ, Gage FH. Regenerating the damaged central nervous system. *Nature* 407:963-970, 2000.
5. Schwab ME. Repairing the injured spinal cord. *Science* 295:1029-1031, 2002.
6. Ramón-Cueto A, Santos-Benito FF. Cell therapy to repair injured spinal cords: olfactory ensheathing glia transplantation. *Restor. Neurol. Neurosci.* 19:149-156, 2001.
7. Blesch A, Lu P, Tuszynski MH. Neurotrophic factors, gene therapy, and neural stem cells for spinal cord repair. *Brain Res. Bull.* 57:833-838, 2002.
8. McDonald JW, Liu XZ, Qu Y, Liu S, Mickey SK, Turetsky D, Gottlieb DI, Choi DW. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat. Med.* 5:1410-1412, 1999.
9. Ramón-Cueto A, Valverde F. Olfactory bulb ensheathing glia: a unique cell type with axonal growth-promoting properties. *Glia* 14:163-173, 1995
10. Ramón-Cueto A, Nieto-Sampedro M. Regeneration into the spinal cord of transected dorsal root axons is promoted by ensheathing glia transplants. *Exp. Neurol.* 127:232-244, 1994.
11. Ramón-Cueto A, Plant GW, Avila J, Bunge MB. Long-distance axonal regeneration in the transected adult rat spinal cord is promoted by olfactory ensheathing glia transplants. *J. Neurosci.* 18:3803-3815, 1998.
12. Ramón-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, Avila J. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron* 25:425-435, 2000.
13. Pearson H. In search of a miracle. *Nature* 423: 112-113, 2003.