

# REMIELINIZACIÓN MEDIANTE EL TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES EN UN MODELO DE LEUCODISTROFIA

**Jesús Jaramillo-Merchán, Jonathan Jones y Salvador Martínez**

Instituto de Neurociencias (Universidad Miguel Hernández -CSIC). Campus de S. Juan.

Sant Joan d'Alacant. Nacional 332. 03550 Alicante. España.

Las células madre mesenquimales obtenidas de la médula ósea de individuos adultos son capaces de paliar gran variedad de enfermedades incluyendo enfermedades neurodegenerativas. En este estudio se describe como las células madre mesenquimales trasplantadas en el cerebro de un ratón con leucodistrofia, estimulan su cerebro desmielinizado, induciendo la remielinización endógena. Esto sucede mediante la activación (proliferación y migración) de sus propias células madre neurales periventriculares.

Para llevar a cabo el estudio, se utilizaron ratones a los que previamente se les trató con cuprizona. Éste tóxico es un potente quelante de cobre que disminuye los niveles de cobre en sangre. Los oligodendrocitos (células productoras de mielina) y las células progenitoras de oligodendrocitos (células marcadas con NG2) son muy sensibles a la carencia del cobre. Si se administra durante tres meses a ratones adultos una dieta que contenga cuprizona, se consigue un modelo crónico de desmielinización, desapareciendo la mielina, la mayoría de oligodendrocitos maduros y sus progenitores.

Tres meses después de haber realizado el trasplante de las células madre mesenquimales en la fimbria desmielinizada del modelo de ratón, se observa un claro incremento en su densidad celular debido a dos causas:

- Al injerto de las células madre mesenquimales trasplantadas. Esto es un buen indicativo de la viabilidad celular y la ausencia de rechazo del trasplante a largo plazo. Estas células mesenquimales inyectadas activan genes tempranos, implicados en proliferación, diferenciación y desarrollo del tubo neural.

- A la aparición en la fimbria trasplantada de células progenitoras de oligodendrocitos NG2 positivas. Estas células provienen de las zonas neurogénicas del cerebro enfermo, y se disponen rodeando a las células madre mesenquimales trasplantadas. Muchas de ellas expresan Ki67, una proteína nuclear propia de células proliferantes, indicativo de la activación de señales neuroregeneradoras desencadenadas por el trasplante.

Esta estimulación del cerebro desmielinizado, se debe a que las células madre mesenquimales liberan un conjunto de factores tróficos (NGF, NT-4/5, NT-3, PDGF, FGF8) que activan zonas neurogénicas del cerebro lesionado, que normalmente presentan escasa o nula actividad en este estado de desmielinización crónica. Así pues, el trasplante induce la proliferación de progenitores neurales y su diferenciación en progenitores de oligodendrocitos (NG2+) que migran hacia el lugar donde se están liberando los factores tróficos. Estas células reciben señales todavía desconocidas,

posiblemente provenientes de la zona afectada, que dirigen su diferenciación a oligodendrocitos maduros capaces de mielinizar los axones desmielinizados.

Se han realizado estudios electrofisiológicos para demostrar que los axones remielinizados en la fimbria, recuperan la velocidad de transmisión del impulso nervioso previo al tratamiento desmielinizante, por lo que se concluye que la mielina de nueva formación es capaz de cumplir sus funciones en la transmisión de las señales nerviosas.

En conclusión, las células madre mesenquimales pueden ser trasplantadas en zonas desmielinizadas del cerebro donde tienen un efecto trófico, atrayendo a precursores oligodendrocíticos que se diferencian a células productoras de mielina, capaces de mielinizar las zonas del cerebro desmielinizadas reestableciendo la velocidad normal del impulso nervioso propio de axones sanos.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido financiado por ELA Foundation (U01/07), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC, 5321617002-B10001A201), y Generalitat Valenciana (APOSTD/2007/016, 6).