

Actualización en la investigación de la Regeneración de lesión de la médula espinal

Marque Tuszynski, M. D. p.H. D.

Director, centro para la reparación de los nervios
Universidad de California, San Diego

La realización de la regeneración de la médula espinal es un desafío difícil. Con todo el paso y la cantidad de investigación es fuertes, y los últimos años han dado lugar a varias brechas en la investigación animal que rinden la promesa verdadera para el desarrollo de terapias humanas. Este artículo repasará la investigación reciente en el campo de la regeneración de lesión de la médula espinal, e intentará proporcionar un gravamen realista de cómo y de cuando algo de esta investigación puede encontrar su manera a los ensayos clínicos humanos.

¿Por qué la médula espinal no regenera?

Cuando un nervio en el brazo o la pierna (un "nervio periférico") se daña, regeneró a menudo con éxito. Con todo la médula espinal no regenera. En los diez años pasados, los científicos han hecho progreso significativo en entender cómo los nervios periféricos regeneran con éxito, y éste ha rendido las pistas importantes para generar estrategias para promover la regeneración de la médula espinal.

Regenerado periférico de los nervios por lo menos cinco razones:

1. - Las proteínas estimuladoras del crecimiento, llamadas "los factores nerviosos del crecimiento del sistema", son producidas por las células de la ayuda en nervios periféricos dañados. Los factores del crecimiento no se producen en suficientes cantidades, en el tiempo apropiado, o en la localización apropiada, en la médula espinal dañada.
2. - Los "puentes" se producen en el nervio periférico después de lesión para apoyar la regeneración de las conexiones dañadas (llamadas los "axones"). En la médula espinal dañada, los puentes no se producen después de lesión. En lugar, el sitio de lesión se llena del líquido o una cicatriz que no apoye el nuevo crecimiento de las conexiones dañadas (axones).
3. - El nervio periférico se subdivide en los compartimientos individuales o las estructuras tubulares, desemejante de la médula espinal. Así, cuando se daña el nervio periférico, las conexiones se pueden dirigir de nuevo a sus blancos naturales por estos tubos. Tales tubos de la dirección no están presentes en la médula espinal.

4.- La médula espinal carece no sólo factores, los puentes, y la dirección del crecimiento, sino que las sustancias están presentes en la médula espinal normal, intacta que inhibe activamente el nuevo crecimiento de conexiones. Estos inhibidores ayudan probablemente a mantener la organización complicada de la médula espinal normal, intacta. Sin embargo, después de lesión estos inhibidores impiden "inadvertidamente" la regeneración. Los inhibidores a la regeneración no están presentes en nervio periférico.

5.- Finalmente, las células dañadas de los nervios periféricos aparecen hacer las proteínas que asisten a la regeneración que no es producido necesariamente por las células en el cerebro y la médula espinal. Así, la capacidad intrínseca de células en la médula espinal de regenerar puede ser menos que que de las células que dan lugar a los nervios periféricos. Investigación para promover la regeneración de la médula espinal.

Los 5 factores antedichos que aparecen apoyar el crecimiento acertado de nervios periféricos sugieren las estrategias claras para la regeneración que estimula de la médula espinal. Estas estrategias se pueden agrupar en 5 categorías:

- 1. Abastecimiento de factores del crecimiento a la médula espinal dañada.*
- 2. La colocación "tiende un puente sobre" para el crecimiento del axones en la médula espinal dañada.*
- 3. Abastecimiento de la dirección a los axones dañados.*
- 4. Sustancias inhibitorias que neutralizan en la médula espinal.*
- 5. Estimulando la producción de proteínas dentro de las células que aumentan crecimiento.*

1. Factores del crecimiento, puentes y terapia del genes

En 1994, nuestro equipo de investigadores en la universidad de California - San Diego en la colaboración con los colegas en el instituto de Salk comenzó los experimentos en los cuales los factores del crecimiento fueron entregados a los sitios de lesión de la médula espinal en ratas. Para entregar factores del crecimiento exacto a los sitios de lesión, utilizamos técnicas de la ingeniería genética. Las células fueron tomadas de la piel de las ratas dañadas del adulto y genético dirigidas para producir cantidades grandes de factores nerviosos del crecimiento del sistema. Este el crecimiento factor-produciendo, las células genético modificadas entonces fue puesto en un gel del colágeno para hacer un "puente", y puesto en sitios de lesión de la médula espinal. Consecuentemente, las conexiones dañadas (axones) de la médula espinal crecieron extensivamente en los puentes factor-que produci'an del crecimiento. En 1997, encontramos que este acercamiento podría dar lugar a la recuperación funcional parcial en ratas cuerda-dañadas espinales. En años subsecuentes, nosotros y otros científicos probamos los efectos animadores del crecimiento de varios diversos tipos de factores nerviosos del crecimiento del sistema. Ahora tenemos una buena idea con respecto que los factores del crecimiento puedan sacar el mejor grado de crecimiento de diversas clases de las conexiones (axones) en la médula espinal.

Estos experimentos todavía no han conducido a los ensayos clínicos por dos razones: 1) porque hasta nosotros careció muy recientemente un "puente clínico práctico" en cuál para implantar estas células genético dirigidas en seres humanos con lesión de la médula espinal, y 2) porque las conexiones

(axones) crecieron en, pero no más allá, el sitio de lesión de la médula espinal. Ahora creemos que un puente clínico práctico puede estar disponible. Además, en el año pasado se ha desarrollado un método experimental que podría potencialmente estimular las conexiones (axones) para crecer más allá del sitio de lesión. Nosotros y otros estamos probando actualmente estos avances recientes en ratas con lesiones de la médula espinal. Además, los experimentos están comenzando en animales más grandes a determinarse si estas estrategias experimentales serán prácticas para probar en seres humanos.

2. Otros Puentes

Puentes Periféricos Del Nervio:

Quizás el primer éxito moderno en promover la regeneración de la médula espinal dañada fue divulgado por Sam David y Albert Aguayo en Canadá en 1981. Colocaron los pedazos pequeños de nervios periféricos en la médula espinal dañada, y encontraron que los axones de la médula espinal podrían utilizar el nervio periférico como puente para apoyar el crecimiento largo de una pequeña cantidad de axones. Este acercamiento todavía se está utilizando en estudios experimentales hoy, con varias modificaciones. Por ejemplo, las combinaciones de los puentes periféricos del nervio empapados en factores del crecimiento se han estudiado en ratas con lesión de la médula espinal. De acuerdo con el éxito divulgado con este acercamiento en los experimentos de la rata conducidos en Suecia en 1996, varios seres humanos con lesión de la médula espinal en el Brasil y Taiwán experimentaron una tentativa en la reparación de la médula espinal usando los puentes periféricos del nervio sobre el último varios años. Los doctores en el Brasil divulgaron que sus pacientes no mejoraron. Desafortunadamente, los informes confiables con respecto a resultados pacientes no han sido próximos de los estudios en Taiwán. En hecho, varios grupos de científicos procuraron sin éxito repetir en ratas los resultados experimentales de los investigadores suecos, dejando esta rama de la investigación con una cierta incertidumbre.

Puentes Fetales De la Médula Espinal: Comenzando la parte posterior tan lejana como los inicios del 1900, los científicos procuraron colocar el tejido fino fetal de la médula espinal en la médula espinal dañada de la rata del adulto para promover la regeneración. Generalmente, la mayoría de los experimentos encontraron modesto si cualquier ventaja de este acercamiento experimental. A pesar del éxito mezclado del injerto fetal, investigadores en la universidad de la Florida - Gainesville comenzó ensayos clínicos humanos del trasplante fetal de la médula espinal hace algunos años. Los primeros pacientes para experimentar esta terapia experimental tenían una condición adicional que ocurre en el aproximadamente 10% de gente con lesión de la médula espinal: "syringomyelia", o una ampliación progresiva de la original quiste-como la cavidad de la lesión en la médula espinal. Hasta la fecha, los investigadores en la Florida no han divulgado éxito dramático con su ensayo clínico del injerto fetal, aunque los estudios todavía están en marcha. Muy recientemente, los científicos en la universidad de Georgetown combinaron el injerto fetal con el tratamiento del factor del crecimiento en ratas con lesión de la médula espinal, y divulgaron la recuperación funcional parcial. Estos experimentos están continuando.

Células De Vástago: Las células de vástago son temprano-etapa, "indiferenciadas" las células del cuerpo que ésta tiene el potencial de convertirse en varios tipos de células maduras en el cuerpo. Las células de vástago se pueden obtener de fetos o, en hecho, de mamíferos del adulto (seres humanos incluyendo). En lesión de la médula espinal, las células de vástago ofrecen el potencial de constituir los puentes en los sitios del excedente de lesión que dañaron las conexiones (axones) podrían extender. Las células de vástago pudieron también substituir las células huésped dañadas para restaurar hipotéticamente directamente la función de células perdidas. Comenzando en 1999, investigadores en la universidad de Washington en el St. Louis divulgó que los trasplantes de las células de vástago a las ratas con lesión de la médula espinal podrían restaurar parcialmente la función, quizás estimulando la actividad de conexiones ahorradas pero no funcionales en la médula espinal dañada. Un número de diversos grupos de investigación están estudiando activamente el potencial de las células de vástago para lesión de la médula espinal, y los ensayos de hecho clínicos de las células de vástago se planean en el St. Louis. Esta investigación todavía está en primeros tiempos en animales; si las células de vástago vivirán hasta su el "potencial" será descubierto en la investigación continuada, activa

Células De Schwann: Las células de Schwann son las células de la ayuda del nervio periférico que contribuyen substancialmente a la reparación después de lesión. Varios investigadores, incluyendo científicos en el proyecto de Miami, Yale, y en nuestro laboratorio en UCSD, han demostrado que los trasplantes de las células de Schwann a la médula espinal pueden apoyar el nuevo crecimiento de las conexiones (axones) después de lesión de la médula espinal. De acuerdo con crecimiento y las características el reparación-inducir de las células de Schwann, se están probando actualmente en un ensayo clínico en pacientes con esclerosis múltiple en la universidad de Yale. En el ensayo clínico, las células de Schwann se obtienen de los pacientes ellos mismos después de biopsias del nervio, y se implantan en el cerebro en sitios del demielinización esclerosis-relacionado múltiple (pérdida de aislamiento del nervio). Las células de Schwann siguen siendo un asunto del estudio activo en lesión de la médula espinal, y los ensayos clínicos de trasplantes de las células de Schwann en pacientes con lesión de la médula espinal pueden comenzar en los varios años próximos. Desafortunadamente, la recuperación funcional es solamente modesta en las ratas que reciben trasplantes de las células de Schwann después de lesión de la médula espinal, y la investigación animal adicional se requiere para amplificar los efectos regeneración que promueven de los trasplantes de la célula de Schwann. Combinar las células de Schwann con factores del crecimiento puede en última instancia ser más útil que trasplantes de las células de Schwann solamente.

Células Olfativas de Ensheathing: Las células ensheathing olfativas son un tipo de la célula que está presente en la única parte del cerebro del adulto que regeneró naturalmente: el sistema olfativo (del olor). En esta parte de olor-detección del cerebro, las células ensheathing olfativas ayudan a dirigir las conexiones (axones) a sus blancos apropiadas. Comenzando en 1997, dos diversos sistemas de científicos divulgaron que los trasplantes de células ensheathing olfativas a la médula espinal dañada promueven la regeneración moderada y recuperación funcional. Otros científicos están procurando repetir el éxito de estos primeros experimentos. Si las células ensheathing olfativas tienen verdad el potencial de promover la regeneración

después de que siga habiendo lesión de la médula espinal ser establecido, y estas células son un tema del estudio activo actual.

Canales Sintéticos de la Dirección: Además de los canales biológicos de la dirección descritos arriba, varios investigadores están examinando si las sustancias sintéticas tales como polímeros y otros materiales de la "matriz", combinados posiblemente con las sustancias regeneración-que promueven tales como factores del crecimiento, se pueden utilizar para promover la regeneración de la médula espinal. Hasta la fecha, solamente el éxito modesto ha resultado de estos acercamientos. Sin embargo, los avances rápidos e impresionantes en química, bioquímica y la ingeniería biomédica hacen esto un campo que cautiva y potencialmente importante que podría rendir progreso significativo en el futuro.

3. Abastecimiento de la dirección a los axones dañados

La mayoría de los investigadores en el campo de lesión de la médula espinal creen que los axones que tienden un puente sobre con éxito el boquete de lesión de la médula espinal restaurarán la función por lo menos a un grado parcial, sin requerir un grado substancial de "dirección adicional" a un blanco. Esta creencia se basa sobre la observación que otras áreas del cerebro "recablea" ellos mismos después de que lesión de una manera que pueda restaurar por lo menos una cierta función - por ejemplo, después de un movimiento. Además, cuando los axones tienden un puente sobre un sitio experimental de lesión en el cerebro, aparecen ocasionalmente poder localizar blancos generalmente correctas cuando están dados varias diversas opciones.

¿Este optimismo con respecto a la dirección demostrará estar correcto? Actualmente, no sabemos. La mayoría de la investigación de la regeneración continúa centrándose en axones que estimulan para crecer, y relega la dirección a un asunto de la importancia secundaria. Esperamos que esta fe no sea equivocada.

4. Inhibidores que neutralizan

Varios diversos tipos de sustancias naturales existen en la médula espinal que bloqueen activamente el nuevo crecimiento de conexiones después de lesión. Algunos de estos inhibidores al crecimiento se encuentran en las células que aíslan las conexiones (axones) en la médula espinal ("inhibidores myelin-asociados"), y encuentran algunos en espacios entre las células ("moléculas extracelulares inhibitorias de la matriz").

Los investigadores en Suiza, Canadá, Ohio y localizaciones uC-Irvine-Irvine y otras han investigado medios potenciales de neutralizar estas sustancias inhibitorias para realzar la regeneración de la médula espinal. Hasta la fecha, los grados modestos de la recuperación funcional se han divulgado después de estas estrategias experimentales en ratas. Ser óptimo útil, sin embargo, él es probable que los acercamientos de la neutralización del inhibidor necesiten ser combinados con las estrategias crecimiento-que realzan descritas arriba.

5. Estimulando la producción de proteínas dentro de las células que aumentan crecimiento

Una pregunta que la investigación de SAM David y Albert Aguayo contestado en 1981 era si las conexiones (axones) de la médula espinal del adulto podrían crecer en todos: claramente, podrían. ¿Pero son las células del cerebro y de la médula espinal igualmente intrínsecos capaces de crecer conexiones como, por ejemplo, las células que hacen para arriba el nervio periférico? La respuesta a esta pregunta más sutil aparece ser "no". La investigación por un número de años, sin embargo, ha demostrado que un nervio de la médula espinal se puede "preparar", o "precondicionado", para realzar su regeneración a un nivel más similar a el de un nervio periférico. El proceso del oscurecimiento aparece consistir en el aumentar de los niveles de ciertas proteínas (o, dando vuelta a "on" los genes que hacen las proteínas) en las células que subsecuentemente conducen al crecimiento realzado. Mucha investigación se está dedicando actualmente a este asunto en el campo de lesión de la médula espinal. Los científicos están procurando descubrir qué genes y son las más importantes las proteínas para aumentar la capacidad de células al regenerado, y entonces con técnicas tales como terapia del gene para introducir esos genes en las células dañadas.

Un tipo de proteína que esté de interés particular en la regeneración potencialmente de aumento es una proteína energética llamada "amperio cíclico". Cuando es presente en altos niveles en células, esta proteína aparece aumentar la capacidad de una célula al regenerado.

Resumen

Esperanzadamente es evidente del antedicho que el nuevo conocimiento mucho relacionado con la regeneración de la médula espinal se ha ganado en el último varios años. De hecho, varios acercamientos iniciales han comenzado ensayos clínicos, aunque es probable que los acercamientos más prometedores sean todavía venir.

¿Qué se puede razonablemente esperar para emerger de los ensayos clínicos que procurarán promover la regeneración de la médula espinal?

En mi opinión, los ensayos clínicos próximos iniciarán un proceso de generar mejoras pequeñas en segmentos espinales del excedente apenas uno o dos de la función. Por ejemplo, una persona con lesión clínica de C5-level puede recuperar la función de algún C6-level; esto significa que un individuo que ha ahorrado la función del bíceps y una muñeca que está fijada en la flexión

parcial puede, después del tratamiento, alcanzar el movimiento de la muñeca. O un individuo con lesión del nivel C7, que puede mover la muñeca pero no los dedos, puede recuperar un cierto control del dedo. Aunque esto puede no sonar como mucho al principio, tal regeneración podría mejorar perceptiblemente la calidad de la vida. Además, estos esfuerzos tempranos conducirán a las modificaciones y a los refinamientos en nuestros tratamientos experimentales que puedan restaurar posteriormente niveles más significativos de la función. Realista, esto es probable ser el patrón de nuestras primeras tentativas de promover la regeneración en la gente con lesiones crónicas, estables.

