

Encapsulación de células para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central

Aitziber Portero, Gorka Orive, Rosa M. Hernández, José Luis Pedraz

Introducción. Uno de los principales problemas que presenta la administración de fármacos en el sistema nervioso central (SNC) es atravesar la barrera hematoencefálica. Esto hace que, en muchos casos, el producto terapéutico no acceda en cantidad suficiente o que sea necesaria la utilización de sistemas especiales para su correcta administración.

Objetivo. Presentar un sistema tecnológico que permite la administración de forma continua y directa del producto terapéutico en el SNC; este sistema consiste en la inmovilización, en una matriz semipermeable, de células secretoras del producto terapéutico que se desea administrar. Se implanta en el SNC, facilitando el acceso del principio activo al lugar de la lesión.

Desarrollo. Durante los últimos años se ha investigado la utilización de esta tecnología en el tratamiento de diversas enfermedades que afectan al SNC, aunque la mayoría de los estudios realizados se han llevado a cabo en animales de experimentación y se encuentran, por tanto, en fase experimental. Se pretende revisar el estado actual del uso de esta tecnología como posible tratamiento de las enfermedades que afectan al SNC.

Conclusión. En vista de los resultados obtenidos en los distintos estudios realizados, la tecnología de encapsulación de células podría ser una estrategia eficaz para el tratamiento de enfermedades del SNC. Sin embargo, aún quedan por resolver varios aspectos importantes antes de que la tecnología de encapsulación de células pueda convertirse en una realidad en el ámbito clínico.

Palabras clave. Encapsulación de células. Enfermedades neurodegenerativas. Factores neurotróficos. Neuroprotección. Neurorregeneración. Terapia celular.

Introducción

La administración de medicamentos en el sistema nervioso central (SNC) está limitada por la barrera hematoencefálica (BHE). Esta barrera biológica hace que el 98% de las moléculas pequeñas y casi el 100% de las moléculas grandes, entre las que se encuentran los anticuerpos monoclonales, las proteínas recombinantes y los productos de terapia génica, no atraviesen la BHE [1]. Para que una molécula tenga capacidad de atravesar la BHE en una cantidad significativa tiene que presentar dos características [2]: un peso molecular menor de 400 Da y una alta liposolubilidad. Todo ello dificulta de manera notable el tratamiento de las enfermedades que afectan al SNC.

En los últimos años se han estudiado numerosos productos terapéuticos para hacer frente a las patologías que afectan al SNC [3,4], encontrándose entre ellos los denominados factores neurotróficos. Estos factores corresponden a un grupo de moléculas, generalmente proteínas, que regulan la diferenciación, el desarrollo y el mantenimiento del fenotipo neuronal, así como la sinaptogénesis y el desarrollo axónico y dendrítico [5]. Además, pueden proteger

a las neuronas ante determinadas situaciones patológicas como la muerte por apoptosis o el daño celular producido por diferentes agresiones [6].

Aunque en algunos casos, como en las enfermedades de Parkinson [7], Alzheimer [8], Huntington [9] y la epilepsia [10] entre otras, puedan llegar a ser eficaces, la administración de estos factores también se encuentra limitada por su baja capacidad para atravesar la BHE. Teniendo en cuenta que algunos de ellos no atraviesan la BHE [11,12] y que presentan una semivida de eliminación muy corta [13-15], la administración debe ser continua y próxima al lugar donde tienen que ejercer su efecto. No obstante, algunos grupos de investigación están trabajando en la elaboración de nanopartículas que permitan a los factores encapsulados atravesar la BHE cuando se administran por vía sistémica, lo que podría evitar la administración directa en el cerebro del paciente [16]. Además, dichos factores pueden generar efectos adversos importantes [17-21], lo cual ha provocado incluso la suspensión de ensayos clínicos ya iniciados [22]. Por otro lado, estas sustancias presentan un estrecho margen terapéutico, lo cual dificulta aún más su utilización [23].

Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Vitoria-Gasteiz, Álava, España.

Correspondencia:

Dr. José Luis Pedraz. Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco (UPV/EHU). P.º Universidad, 7. E-01006 Vitoria (Álava).

Fax:

+34 945 013 040.

E-mail:

joseluis.pedraz@ehu.es

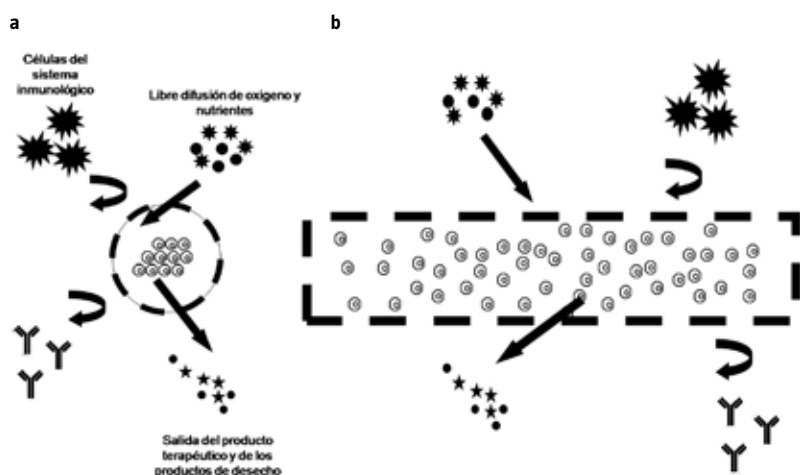
Aceptado tras revisión externa: 09.03.10.

Cómo citar este artículo:

Portero A, Orive G, Hernández RM, Pedraz JL. Encapsulación de células para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central. Rev Neurol 2010; 50: 409-19.

© 2010 Revista de Neurología

Figura. Dibujo representativo de los diferentes sistemas utilizados para la encapsulación de células: a) Microcápsula; b) Fibra hueca.



Para poder administrar los factores neurotróficos de forma continua en el cerebro y así evitar el paso a través de la BHE, una posible estrategia tecnológica es la implantación de cápsulas con células productoras de dichos factores neurotróficos.

Tecnología de la encapsulación de células: tipo de cápsulas y materiales empleados

Las cápsulas que pueden emplearse para la inmovilización de las células pueden ser de dos tipos: macrocápsulas y microcápsulas (Figura). Las macrocápsulas, también denominadas fibras huecas, están constituidas por un polímero semipermeable que rodea a las células encapsuladas. Su tamaño puede ser de unos milímetros hasta llegar a unos pocos centímetros. Las microcápsulas pueden ser de unas 200-600 micras. En este caso, las células se incorporan en matrices poliméricas recubiertas de una membrana semipermeable, la cual incrementa la estabilidad a la vez que regula la permeabilidad de la microcápsula. Las microcápsulas presentan una relación superficie/volumen más adecuada que las macrocápsulas, lo que favorece la difusión del oxígeno al interior de la cápsula y, por consiguiente, la viabilidad celular [24]. Por el contrario, las macrocápsulas son más sencillas de retirar una vez implantadas, facilitando así la paralización del estudio en el caso de que el producto activo secretado produzca efectos secundarios importantes [25].

Los materiales utilizados para la encapsulación de las células son en la mayoría de los casos materiales no biodegradables, ya que no se busca la adaptación de las células inmovilizadas al SNC del paciente, sino la protección de éstas. No obstante, hoy día, se están desarrollando sistemas elaborados con materiales biodegradables que faciliten la integración de las células inmovilizadas en el paciente [26], aunque dichos sistemas no son objeto de esta revisión. Además, los materiales utilizados en la encapsulación de células también han de ser biocompatibles [27,28] para poder evitar la respuesta del sistema inmunitario del paciente. En el caso de las microcápsulas, el material más ampliamente utilizado es el alginato, un polímero de origen natural obtenido a partir del alga *Laminaria hyperborea*, compuesto de ácido manurónico y ácido gulurónico, que ha demostrado ser biocompatible [29]. Para la elaboración de las denominadas fibras huecas se han utilizado distintos materiales como polisulfona [30], polietersulfona [31] y polietersulfona con polivinilalcohol [32].

Ventajas de la tecnología de encapsulación de células

Una de las principales ventajas es que la cápsula permite el tránsito de nutrientes, oxígeno y desechos celulares mientras impide la entrada de moléculas y células de la respuesta inmune [33]. Esto podría evitar la respuesta inmunológica frente a las células implantadas, aumentando la supervivencia de éstas y disminuyendo o incluso evitando tener que administrar un tratamiento inmunosupresor, como sucede en un alto porcentaje de los pacientes trasplantados. En un trabajo en el que se implantaron intratecalmente cápsulas con fibroblastos BHK (*baby hamster kidney*) modificados genéticamente para producir el factor neurotrófico ciliar (CNTF) en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), se estudió la respuesta inmunológica durante 20 semanas [34]. Los autores llegaron a la conclusión de que no se producía una respuesta inmunológica significativa frente a las cápsulas implantadas.

Además, las cápsulas permiten la salida del principio activo secretado, convirtiendo las células en una fuente continua del producto terapéutico [35]. Nuestro grupo de investigación ha conseguido liberar de forma continua eritropoyetina en un modelo murino durante más de 330 días mediante esta tecnología, realizando una única administración y sin tratamiento inmunosupresor [36].

Por otra parte, la encapsulación permite la inmovilización de células genéticamente modificadas

sin alterar el genoma del huésped, lo que disminuye el riesgo de formación de tumores [25].

Inconvenientes de la tecnología de encapsulación de células

A pesar de las ventajas anteriormente expresadas, la tecnología de encapsulación de células para el tratamiento de enfermedades del SNC presenta varios inconvenientes que deben optimizarse.

Una de las principales limitaciones, en comparación con la administración por vía sistémica de sustancias terapéuticas, es que la implantación de las cápsulas en el SNC requiere cirugía, lo que hace que su administración sea más complicada y peligrosa para el paciente.

Otra de las desventajas de esta tecnología es la correcta selección de la línea celular a encapsular. Ello ha suscitado cierta controversia a la hora de elegir entre xenotrasplantes o alotrasplantes [37]. Las células para la realización de xenotrasplantes pueden obtenerse más fácilmente, pero existe el riesgo de transmisión de virus de animales al ser humano, por lo que los alotrasplantes presentan una mayor bioseguridad. Además, la línea celular a encapsular ha de presentar nula o baja capacidad de proliferación una vez encapsulada, ya que de lo contrario podrían generarse ciertos inconvenientes como son la salida de las células de la cápsula [33] o la formación, en el interior de la cápsula, de agregados celulares con células necróticas por la falta de difusión del oxígeno [35].

Además, el uso de células y no del producto terapéutico directamente dificulta el control de la dosis administrada. En algunos estudios se ha visto que la producción entre una cápsula y otra puede mostrar cierta variabilidad aunque éstas se hayan fabricado para su utilización en el mismo estudio y deriven del mismo clon celular [38,39]. También se ha visto que la producción de una misma cápsula durante un estudio puede ser bastante variable [40]. Quizá el mayor inconveniente encontrado es que en algunos estudios se ha observado que las células han dejado de producir la sustancia terapéutica [31,34]. Todo esto indica que para que la terapia con este tipo de sistemas tenga garantías de éxito, debe utilizarse una línea celular con una producción estable y duradera.

Objetivo

El objetivo de esta revisión es estudiar el potencial de la encapsulación de células para tratar las enfermedades del SNC. Las enfermedades que afectan al

SNC pueden ser muy diversas y variables, llegando a existir grandes diferencias entre ellas. Sin embargo, la versatilidad de la tecnología de células encapsuladas ha posibilitado su estudio en distintos tipos de enfermedades del SNC (Tabla). A continuación se describen las principales enfermedades que se han intentado afrontar con esta tecnología.

Enfermedad de Parkinson

Una de las enfermedades neurodegenerativas en las que se ha ensayado la utilización de la tecnología de encapsulación de células es la enfermedad de Parkinson (EP). Se caracteriza por la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y de sus proyecciones al cuerpo estriado. El factor neurotrófico derivado de las células gliales (GDNF) es uno de los factores que más está siendo investigado para el tratamiento de esta patología. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados hasta el momento no se han obtenido evidencias clínicas sólidas sobre su eficacia [22,41,42]. Sajadi et al [40] implantaron las cápsulas una semana después de la lesión y aunque en el test de comportamiento se consiguieron mejores resultados en comparación con el control, no se observó un incremento significativo en el número de neuronas tiroxina hidroxilasa positivas (TH⁺), por lo que puede decirse que en este caso el GDNF no ejerció un efecto neuroprotector. Sin embargo, en otro estudio [43], habiéndose implantado las cápsulas dos semanas después de la lesión, sí se pudo observar un mayor número de neuronas TH⁺ conjuntamente con una disminución en el número de rotaciones. Nuestro grupo de investigación realizó un estudio en el que se implantaron las cápsulas cuatro semanas después de la lesión y aunque se observó un descenso en el número de rotaciones, no se detectaron diferencias significativas en el número de neuronas TH⁺ [44]. En otros dos estudios [45,46] se determinó el efecto del tiempo en el cual se administró el GDNF, ya que en unos grupos experimentales las cápsulas se implantaron antes de provocar la lesión, y en otros, una vez provocada. Los resultados de ambos grupos de investigación coincidieron en que se conseguían mejores resultados si el GDNF se administraba de forma previa a la realización de la lesión, ya que la supervivencia de las neuronas TH⁺ y el descenso en el número de rotaciones fueron mayores en este caso. En estos estudios también se realizó una comparación entre los grupos a los que se les habían implantado las cápsulas a distintos tiempos una vez provocada la lesión. En ambos se comprobó que el

Tabla. Enfermedades del sistema nervioso central tratadas con la tecnología de encapsulación de células.

	Tipo de célula	Principio activo	Tipo de cápsula	Lugar de implante	Ref.
Parkinson	PC12	Dopamina, levodopa	Fibras huecas	Caudado	[28]
Parkinson	BHK	VEGF	Fibras huecas	Estriado derecho	[47-49]
Parkinson	MDX12	GDNF	Fibras huecas	Estriado	[40]
Parkinson	BHK	GDNF	Fibras huecas	Estriado	[43,45,46]
Parkinson	Fischer 3T3	GDNF	Microcápsulas de alginato	Estriado derecho	[44]
Parkinson	C2C12	GDNF	Fibras huecas	Ventrículo lateral	[31]
Parkinson	PC12	Dopamina	Fibras huecas	Estriado izquierdo	[50]
Parkinson	Células endoteliales de retina porcina	BDNF, GDNF, dopamina, ácido homovalínico	Microcápsulas de alginato	Estriado derecho	[51]
Parkinson	Epitelio pigmentado de retina humana	Levodopa, dopamina	Microtransportadores de gelatina	Putamen	[52]
Huntington	BHK	CNTF	Fibras huecas	Caudado, putamen y ventrículo lateral derecho	[38,65,66]
Huntington	Plexos coroideos		Microcápsulas de alginato	Estriado, caudado y putamen	[67-69]
Esclerosis lateral amiotrófica	BHK	CNTF	Fibras huecas	Intratecal	[34,39]
Parálisis medular	Fibroblastos de rata	BDNF	Microcápsulas de alginato	Cavidad de la lesión (entre vértebras C3 y C4)	[71,72]
Isquemia	BHK	VEGF	Fibras huecas	Estriado	[74]
Isquemia	Plexos		Microcápsulas de alginato	Duramadre	[75,76]
Isquemia	BHK	GDNF	Fibras huecas	Hemisferio cerebral izquierdo	[77,78]

número de rotaciones disminuía de manera más significativa cuando las cápsulas se implantaban dos semanas después de la lesión que cuando se implantaban a las cuatro semanas. Con estos datos, los autores concluyeron que la administración del producto terapéutico debe realizarse lo antes posible para que sea más eficaz.

Por último, cabe destacar un estudio realizado en monos parkinsonizados mediante la administración de una inyección semanal, durante 60 semanas, de MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina), una toxina específica que afecta a las neuronas dopaminérgicas y que se usa para obtener el modelo de la EP en primates. A éstos se les implantaron las cápsulas en el ventrículo y se fueron reemplazando en las semanas 8, 25 y 47 del estudio. El GDNF me-

jó en cierta medida algunas propiedades motoras de los primates, pero no llegó a incrementar el número de neuronas TH⁺ [31]. Este estudio demuestra que con esta tecnología es posible reemplazar las cápsulas varias veces mediante cirugía, ya que los monos no sufrieron ningún efecto adverso destacable durante las numerosas intervenciones a las que se los sometió. Pero uno de los principales inconvenientes que destacaron los autores fue que varias de las cápsulas implantadas habían dejado de producir la sustancia terapéutica antes de sustituirse.

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) también se ha propuesto para hacer frente a esta enfermedad. En dos trabajos [47,48] se ha estudiado la capacidad neuroprotectora del VEGF. Las cápsulas se implantaron en el estriado una se-

mana antes de provocar la lesión y se observó que, mientras en el grupo control el número de rotaciones se incrementaba con el paso del tiempo, en el grupo tratado se mantenía estable [48].

Además, cuando se estudió el efecto de las distintas dosis de VEGF pudo concluirse que con la dosis más baja de VEGF se conseguía un efecto neuroprotector mayor [47]. Otro dato importante es que con la dosis más alta no sólo se conseguía un menor grado de neuroprotección, sino que también aumentaba el riesgo de edema [47]. Por otra parte, cuando las cápsulas se implantaron una o dos semanas después de provocar la lesión, aunque en ambos períodos se consiguieron mejores resultados respecto al control, se demostró que el VEGF es menos eficaz cuanto más tarde se implantan las cápsulas [49]. Por tanto, puede concluirse que, al igual que sucede con el GDNF, el VEGF también debe administrarse lo antes posible y su dosis tiene que estar muy bien ajustada debido al alto riesgo de aparición de edemas.

A partir de los resultados antes mencionados se puede concluir que el VEGF ejerce una función más neuroprotectora que neurorescatadora, es decir, es más eficaz cuando se administra antes de producirse la lesión que cuando se administra una vez que ésta se ha producido.

Para tratar la EP también se ha investigado el potencial de otro tipo de células, como las PC12 o las células epiteliales procedentes de retina. Así, Date et al [50] implantaron cápsulas que contenían células PC12 secretoras de dopamina en ratas parkinsonizadas. En este caso, el estudio duró 12 meses y las cápsulas se implantaron tres meses después de producirse la lesión. Los autores destacaron que se habían logrado ciertas mejoras motoras, a la vez que no se había observado respuesta inmunológica alguna contra las cápsulas. Zhang et al [51] encapsularon células epiteliales procedentes de retina porcina con capacidad de secretar varias sustancias como dopamina, ácido homovalínico, GDNF y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), entre otros. En este trabajo sólo se vieron diferencias significativas en el descenso del número de rotaciones respecto al grupo control en tres de las seis ratas tratadas.

Uno de los estudios más importantes es el ensayo clínico realizado con células del epitelio pigmentado de retina humana productoras de levodopa y dopamina [52]. En dicho ensayo clínico, las células se cultivaron y encapsularon en microtransportadores de gelatina que luego se implantaban en la parte posterior del putamen del paciente; de este modo, las células microencapsuladas podían fun-

cionar como 'bombas' de dopamina durante un tiempo. Desafortunadamente, dicho ensayo clínico en fase II ha tenido que suspenderse debido al alto índice de efectos adversos producidos [53].

Aunque los resultados obtenidos preclínicamente son prometedores, todavía quedan varios obstáculos por superar. Uno de los más importantes es que la mayoría de los estudios se han realizado en ratas y, por tanto, los resultados obtenidos son difíciles de extrapolar al ser humano, ya que entre la EP humana y el modelo animal (rata y mono) existen diferencias importantes que deben tenerse en cuenta [54]: así, en el modelo animal, la lesión es un proceso agudo, mientras que en el ser humano es un proceso más largo y progresivo; por otra parte, en el modelo animal sólo están afectadas las neuronas dopaminérgicas, mientras que en el ser humano también están afectadas otras poblaciones neuronales y sistemas neuroquímicos. Otra cuestión es que la duración de los estudios no supera en ninguna investigación los 12 meses y la EP es una enfermedad que puede durar años. Además, es necesario realizar estudios adicionales para determinar el lugar más adecuado donde efectuar el implante, evaluando tanto la funcionalidad como la seguridad, porque aunque la mayoría de los estudios se han realizado implantando en el estriado, no se han hecho estudios comparativos.

Uno de los posibles ensayos que podría proponerse en un futuro no muy lejano es la administración de distintos factores neurotróficos de forma simultánea implantando cápsulas que contengan células de distinta naturaleza con capacidad de secretar varios factores neurotróficos.

Aunque las enfermedades neurodegenerativas tienen diferentes rasgos e inicios, todas comparten la pérdida progresiva por apoptosis de neuronas de diferentes áreas [55]. Por ello, en algunas ocasiones, para tratar la EP se han implantado células con el objetivo de regenerar o restaurar la zona afectada por la enfermedad, siendo numerosas las líneas celulares utilizadas con este fin [11]. Aunque podría ser una buena alternativa, uno de los principales problemas es la baja supervivencia que presentan las células implantadas: se considera que ésta sólo llega al 5% [54]. Parte de las células mueren durante la preparación del tejido para el implante [56], pero en la mayoría de los casos esto ocurre durante la primera semana después del implante [57]. Esto se debe a que las células entran en un proceso de apoptosis [57] y uno de los posibles motivos puede ser la falta de factores neurotróficos [58]. De hecho, en un estudio realizado por Zawada et al [59] se demuestra que la adición de factores neurotrófi-

cos provoca una disminución de la apoptosis en las células embrionarias implantadas. Una posible alternativa podría ser implantar dichas células junto a células encapsuladas que tengan la capacidad de secretar algún factor neurotrófico.

Las células encapsuladas productoras del factor de crecimiento nervioso (NGF) han conseguido aumentar la supervivencia de las células cromafines que se habían implantado en el estriado de ratas parkinsonizadas [60]. De hecho, el número de rotaciones sólo disminuyó cuando se implantaron las células cromafines junto a células secretoras de NGF inmovilizadas, no así cuando se implantaron las células cromafines solas. En otro estudio, el GDNF secretado por las células encapsuladas aumentó tanto la supervivencia como el número de axones de las células fetales del mesencéfalo ventral que se habían implantado en ratas parkinsonizadas [61]. Ahn et al implantaron células embrionarias del mesencéfalo ventral junto a cápsulas que contenían células productoras de GDNF en ratas parkinsonizadas [62]. No observaron diferencias significativas en el número de rotaciones, pero las ratas que recibieron el doble implante se recuperaron antes.

Uno de los aspectos a tener en cuenta para que el coimplante sea efectivo es la correcta elección del lugar en el que se debe realizar el implante. En un estudio llevado a cabo con ratas parkinsonizadas a las que se les implantaron células adrenales y cápsulas con células productoras de NGF, las diferencias no fueron significativas con respecto al control cuando las cápsulas se implantaron en el ventrículo. Sin embargo, cuando las cápsulas se implantaron en el estriado sí se consiguieron diferencias significativas tanto en el número de rotaciones como en el número de células no encapsuladas viables [63].

A pesar de que la supervivencia de las células implantadas para regenerar la zona dañada ha mejorado, sigue siendo muy escasa, por lo que podría proponerse el uso de distintos mecanismos que permitan incrementar la supervivencia de aquellas de manera simultánea. Una de las posibles combinaciones podría ser el uso de sustancias antiapoptóticas y de factores neurotróficos, ya que ambos, por separado, han demostrado su capacidad de aumentar la supervivencia de las células implantadas [60-64].

Enfermedad de Huntington

Esta patología se caracteriza por la muerte de las neuronas gabérgicas del estriado. La mayoría de los trabajos han valorado el poder neuroprotector de la terapia, por lo que debería aplicarse de forma

previa a que la enfermedad se hubiese desarrollado. La ventaja es que al tratarse de una enfermedad con herencia autosómica dominante puede realizarse un diagnóstico precoz de ella, haciendo posible la aplicación de un tratamiento neuroprotector que frene su avance. En un trabajo realizado en monos, se implantaron cápsulas con células modificadas genéticamente que secretaban el CNTF [65,66]. Las cápsulas se implantaron en dos modelos distintos; en el primero de ellos la toxina se administró una sola vez, una semana después de la implantación de las cápsulas [65]. En este trabajo se demostró el efecto neuroprotector del CNTF sobre diversas poblaciones estriatales como las neuronas colinérgicas y las gabérgicas, lo que respalda la idea de que este factor pueda ayudar a prevenir la degeneración de las poblaciones neuronales dañadas en esta patología. En el segundo modelo, la toxina se administró semanalmente durante los cinco meses que duró el estudio y la implantación de las cápsulas se realizó dos meses después de haber iniciado la administración de la toxina [66]. En el grupo tratado, el volumen de la lesión disminuyó a la vez que mejoraban las funciones cognitivas y motoras, poniéndose de manifiesto la capacidad del CNTF de ralentizar el avance de la enfermedad.

También se ha estudiado el efecto neuroprotector que pueden ejercer los plexos coroideos tanto en ratas [67] como en monos [68]. En el caso de las ratas, el tamaño de la lesión, producida por la toxina en el estriado, disminuyó en un 86%, pero en el test de comportamiento no se observaron diferencias significativas respecto a los controles. En el caso de los monos, la supervivencia de las neuronas gabérgicas aumentó hasta el punto de no observarse diferencias significativas con la parte del estriado sano. Una característica que presentan los plexos coroideos es que el tiempo que permanezcan en cultivo no condiciona su capacidad neuroprotectora [69]. Este hecho es importante porque, al ser células primarias, antes de implantarlas hay que efectuar un estudio para demostrar la ausencia de virus y bacterias que puedan infectar al huésped, y durante la realización de dichos estudios las células deben permanecer en cultivo.

Cabe destacar el ensayo clínico realizado con fibras huecas en seis pacientes a los que se les implantaron células encapsuladas productoras de CNTF [38]. La fibra hueca se implantó en el ventrículo y cada seis meses se sustituía por otra hasta completar una duración de dos años. Aunque no se vieron beneficios clínicos en ninguno de los pacientes, se detectaron cambios electrofisiológicos en tres de los seis pacientes estudiados, lo que demuestra una me-

jora en los circuitos neuronales. Otro dato importante es que no se produjeron los efectos secundarios observados tras la administración sistémica del factor [20,21], demostrando la seguridad de esta vía de administración a largo plazo. Uno de los posibles motivos del fracaso de este estudio pudo ser la gran variabilidad en los niveles de producción entre una cápsula y otra observados antes de realizar el implante, ya que oscilaban entre 47 y 617 ng/mL/24 h. Además, la mitad de las células implantadas, transcurridos seis meses desde la administración, no producían una cantidad detectable de CNTF, aunque se descarta que la falta de producción se deba a una respuesta inmunológica aguda. Estos datos demuestran la importancia de conseguir una línea celular con capacidad de secretar el principio terapéutico durante más tiempo y de una manera más estable. También debería tenerse en cuenta el lugar donde se realiza su implantación porque el CNTF ha demostrado mayor eficacia cuando se administra en el parénquima [70]. Sin embargo, en este estudio, las cápsulas se implantaron en el ventrículo. Por último, la dosis administrada podría no ser la más idónea porque en este estudio sólo se ha implantado una macrocápsula, mientras que en monos fue necesario administrar cuatro para conseguir un resultado satisfactorio [66].

Esclerosis lateral amiotrófica

La ELA se caracteriza por la pérdida progresiva de las neuronas motoras del SNC. Cabe destacar que se ha realizado un ensayo clínico en el que participaron seis pacientes con una duración de 17 meses [39]. En este ensayo, las macrocápsulas contenían células productoras de CNTF y se implantaron intratecalmente. Aunque el avance de la enfermedad no se detuvo, se obtuvieron dos datos muy relevantes: el primero es que no se detectó respuesta inmunológica alguna frente a las cápsulas, a pesar de que a los pacientes no se les había administrado tratamiento inmunosupresor; y el segundo, que no se observaron los efectos secundarios que se vieron cuando el mismo factor neurotrófico se administró por vía sistémica [20,21]. La ausencia de efectos secundarios puede deberse a que la liberación del producto se efectuó directamente en el SNC, impidiendo su salida al torrente sanguíneo y, por tanto, haciendo que su difusión fuera mucho más limitada que cuando se administra por vía sistémica. Uno de los motivos de que no se consiguieran mejores resultados podría ser la variabilidad en los niveles de CNTF en el SNC detectados entre un paciente

y otro. Además, el número de pacientes que participaron en el ensayo fue reducido y la duración, bastante corta. Este estudio demuestra que con esta tecnología se puede conseguir una liberación continua del principio activo durante largos períodos mediante una única administración, un dato a tener en cuenta debido a la baja estabilidad que presentan las proteínas administradas en el SNC.

Lesión traumática medular

En un modelo de rata con lesión traumática medular se implantaron cápsulas con células productoras del BDNF [71,72] y se apreció una regeneración mayor en las ratas tratadas en comparación con las no tratadas. Además, en estos trabajos también se implantaron células encapsuladas y sin encapsular en ratas inmunosuprimidas e inmunocompetentes. Las células sin encapsular sólo fueron efectivas cuando las ratas estaban inmunosuprimidas, ya que en el caso contrario el sistema inmunológico las eliminaba, mientras que las células que estaban encapsuladas sobrevivieron durante los dos meses que duró el ensayo. Por tanto, podría decirse que la tecnología de encapsulación de células puede sustituir, al menos en parte, al tratamiento inmunosupresor.

Isquemia cerebral

La enfermedad vascular cerebral provoca más muertes que las enfermedades de origen vascular de cualquier otro órgano, con la excepción del corazón en el hombre, aunque no en la mujer. Además, es la primera causa de incapacidad en los adultos. Por ello, en los últimos años se han centrado muchos recursos en la búsqueda de un tratamiento eficaz [73].

En un modelo de rata con isquemia cerebral se implantaron en el estriado, durante 14 días, cápsulas con células secretoras de VEGF [74]. La implantación de las cápsulas redujo el volumen de la zona cerebral afectada por la isquemia de manera significativa y en el test de comportamiento las ratas tratadas obtuvieron mejores resultados que el grupo control. Cabe destacar que el VEGF no sólo retrasó la muerte de las neuronas, sino que aumentó la supervivencia de éstas, demostrando su capacidad neuroprotectora. Los plexos coroideos también se han utilizado en modelos de isquemia. En un trabajo realizado por Borlongan et al [75], los plexos coroideos disminuyeron el tamaño de la lesión un 25%, mientras que el déficit neurológico y motor mejoró en un 40%. En otro estudio se implantaron

plexos encapsulados y sin encapsular [76]. La respuesta inmunológica contra los plexos sin encapsular fue mucho mayor que contra los plexos encapsulados, afectando de manera muy significativa a su viabilidad. Además, la afectación motora y el déficit neurológico sufrieron una mejora significativa cuando los plexos se implantaron encapsulados en comparación con los plexos sin encapsular.

Con esta tecnología también se ha intentado abordar la isquemia producida en ratas recién nacidas mediante dos estudios con cápsulas que contenían células productoras de GDNF [77,78]. El GDNF resultó ser neuroprotector, aumentando la supervivencia de las neuronas a la vez que mejoraba los resultados de las ratas implantadas en los distintos test de memoria y aprendizaje realizados [77]. Además, no se detectó respuesta inmunológica alguna alrededor de las cápsulas y las células seguían viables cuando se extrajeron [78].

Un desarrollo reciente que está siendo evaluado en ensayos clínicos es el sistema *EC biodelivery*, desarrollado por la empresa NsGene, para la implantación de células encapsuladas en el SNC [79,80]. Este sistema puede retirarse sin grandes dificultades y sin peligro para el paciente, haciendo más segura la aplicación de esta tecnología. Este dispositivo tiene una forma parecida a la de una fibra hueca y se encuentra dividido en dos partes: la parte inferior contiene las células rodeadas por la membrana semipermeable y mide aproximadamente 1,5 cm de longitud, mientras que la parte superior se compone de un catéter que permite retirar todo el dispositivo del cerebro del paciente en caso de que resulte necesario.

NsGene ha comenzado dos ensayos clínicos junto a instituciones de prestigio, como el Instituto Karolinska de Suecia y el Queens Square y el Imperial Collage del Reino Unido, entre otros. Uno de ellos se relaciona con la enfermedad de Alzheimer, y el otro, con la EP. Además de estos dos ensayos clínicos, este dispositivo se está ensayando preclínicamente en otras patologías, entre las que se encuentran la enfermedad de Huntington, la epilepsia, la ELA, la esclerosis múltiple y el infarto cerebral.

Conclusiones

En vista de los pobres resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados en humanos puede decirse que la tecnología de encapsulación de células se encuentra, a día de hoy, lejos de poder aplicarse como tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Deben efectuarse más estudios en modelos animales porque exceptuando la EP, en el resto de enfermedades no han sido muy numerosos los realizados. Además, los modelos animales deben mejorarse porque se encuentran, en estos momentos, demasiado lejos de reproducir lo que ocurre en la enfermedad humana. Estos estudios podrían resultar útiles para optimizar tanto la dosis como el lugar de implante, dos de los puntos que todavía no se han aclarado convenientemente.

Respecto a los ensayos clínicos realizados en humanos, deben tener una mayor duración y un número más elevado de pacientes para que así los resultados obtenidos sean más significativos. En estos estudios también se ha demostrado la importancia de disponer de líneas celulares con producciones constantes y duraderas.

Los autores confían en que la importancia de esta tecnología se vaya incrementando en los próximos años debido al potencial que presenta, pero se precisaría la realización de un mayor número de estudios, junto con la mejora en distintos campos como la genética o la ingeniería química, así como un mejor entendimiento de las enfermedades del SNC.

Tampoco sería descartable que esta tecnología pudiera utilizarse junto a otro tipo de tratamientos que puedan desarrollarse para hacer frente a la enfermedad mediante distintos mecanismos.

Bibliografía

1. Pardridge WM. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx* 2005; 2: 3-14.
2. Pardridge WM. Brain drug targeting: the future of brain drug development. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001.
3. Singh N, Pillay V, Choonara YE. Advances in the treatment of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2007; 81: 29-44.
4. Shah RS, Lee HG, Xiongwei Z, Perry G, Smith MA, Castellani RJ. Current approaches in the treatment of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother* 2008; 62: 199-207.
5. Moris G, Vega JA. Factores neurotróficos: fundamentos para su aplicación clínica. *Neurología* 2003; 18: 18-28.
6. Fumagalli F, Molteni R, Calabrese F, Maj PF, Racagni G, Riva MA. Neurotrophic factors in neurodegenerative disorders: potential for therapy. *CNS Drugs* 2008; 22: 1005-19.
7. Chiocco MJ, Harvey BK, Wang HY, Hoffer BJ. Neurotrophic factors for the treatment of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007; 13: S321-8.
8. Cattaneo A, Capsoni S, Paoletti F. Towards non invasive nerve growth factor therapies for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008; 15: 255-83.
9. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 311-22.
10. Mejía-Toiber J, Castillo CG, Giordano M. Terapia celular y terapia génica *ex vivo*: avances en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2009; 49: 483-9.
11. Mínguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F. Terapia celular y otras estrategias neuroregenerativas en la enfermedad de Parkinson (II). *Rev Neurol* 2005; 41: 684-93.

12. Zhou JP, Feng ZG, Yuan BL, Yu SZ, Li Q, Qu HY, et al. Transduced PTD-BDNF fusion protein protects against beta amyloid peptide-induced learning and memory deficits in mice. *Brain Res* 2008; 1191: 12-9.
13. Sendtner M, Carrol P, Holtman B, Hughes RA, Thoenen H. Ciliary neurotrophic factor. *J Neurobiol* 1994; 25: 1436-53.
14. Sendtner M, Dittrich F, Hughes RA, Thoenen H. Actions of CNTF and neurotrophins on degenerating motoneurons: preclinical studies and clinical implications. *J Neuro Sci* 1994; 124 (Suppl): 77-83.
15. Wang YQ, Guo X, Qiu MH, Feng XY, Sun FY. VEGF over-expression enhances striatal neurogenesis in brain of adult rat after a transient middle cerebral artery occlusion. *J Neurosci Res* 2007; 85: 73-82.
16. Schnyder A, Huwyler J. Drug transport to brain with targeted liposomes. *NeuroRX* 2005; 2: 99-107.
17. Dittrich F, Theonen H, Sendtner M. Ciliary neurotrophic factor: pharmacokinetics and acute-phase response in rat. *Ann Neurol* 1994; 35: 151-63.
18. Kordower JH, Palfi S, Chen EY, Ma SY, Sendera T, Cochran EJ, et al. Clinicopathological findings following intraventricular glial-derived neurotrophic factor treatment in a patient with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 419-24.
19. Miller RG, Bryan WW, Dietz MA, Munsat TL, Petajan JH, Smith SA, et al. Toxicity and tolerability of recombinant human ciliary neurotrophic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 1329-31.
20. The pharmacokinetics of subcutaneously administered recombinant human ciliary neurotrophic factor (rhCNTF) in patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to parameters of the acute-phase response: the ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II study group. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: 500-14.
21. Miller RG, Petajan JH, Bryan WW, Armon C, Barohn RJ, Goodpasture JC, et al. A placebo-controlled trial of recombinant human ciliary neurotrophic (rhCNTF) factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 256-60.
22. Nutt JG, Burchiel KJ, Comella CL, Jankovic J, Lang AE, Laws ER, et al. Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD. *Neurology* 2003; 60: 69-73.
23. Hovland DN, Boyd RB, Butt MT, Engelhardt JA, Moxness MS, Ma MH, et al. Six-month continuous intraputamenal infusion toxicity study of recombinant methionyl human glial cell line-derived neurotrophic factor (r-metHuGDNF in rhesus monkeys). *Toxic Pathol* 2007; 35: 1013-29.
24. Murúa A, Portero A, Orive G, Hernández RM, De Castro M, Pedraz JL. Cell microencapsulation technology: towards clinical application. *J Control Release* 2008; 132: 76-83.
25. Orive G, Hernández RM, Gascón AR, Pedraz JL. Challenges in cell encapsulation. In Viktor N, Ronnie W, ed. *Applications of cell immobilization technology*. Amsterdam: Springer; 2005. p. 185-96.
26. Ballios BG, Cooke MJ, Van der Kooy D, Shoichet MS. A hydrogel-based stem cell delivery system to treat retinal degenerative diseases. *Biomaterials* 2010; 31: 2555-64.
27. Sieving PA, Caruso RC, Tao W, Coleman HR, Thompson DJS, Fullmer KR, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 3896-901.
28. Yoshida H, Date I, Shingo T, Fujiwara K, Kobayashi K, Miyoshi Y, et al. Stereotactic transplantation of a dopamine-producing capsule into the striatum for treatment of Parkinson disease: a preclinical primate study. *J Neurosurg* 2003; 98: 874-81.
29. Orive G, Tam SK, Pedraz JL, Hallé JP. Biocompatibility of alginate-poly-L-lysine microcapsules for cell therapy. *Biomaterials* 2006; 27: 3691-700.
30. Nakama H, Ohsugi K, Otsuki T, Date I, Kosuga M, Okuyama T, et al. Encapsulation cell therapy for mucopolysaccharidosis type VII using genetically engineered immortalized human amniotic epithelial cells. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 23-32.
31. Kishima H, Poyot T, Bloch J, Dauguet J, Condé F, Dollé F, et al. Encapsulated GDNF-producing C2C12 cells for Parkinson's disease: a pre-clinical study in chronic MPTP-treated baboons. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 428-39.
32. Consiglio A, Martino S, Dolcetta D, Cusella G, Conese M, Marchesini S, et al. Metabolic correction in oligodendrocytes derived from metachromatic leukodystrophy mouse model by using encapsulated recombinant myoblasts. *J Neuro Sci* 2007; 255: 7-16.
33. Orive G, Gascón AR, Hernández RM, Igartua M, Pedraz JL. Cell microencapsulation technology for biomedical purposes: novel insights and challenges. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 207-10.
34. Zurn AD, Henry H, Schluep M, Aubert V, Winkler L, Eilers B, et al. Evaluation of an intrathecal immune response in amyotrophic lateral sclerosis patients implanted with encapsulated genetically engineered xenogeneic cells. *Cell Transplant* 2000; 9: 471-84.
35. Orive G, Hernández RM, Gascón AR, Calafiore R, Chang TMS, De Vos P, et al. History, challenges and perspectives of cell microencapsulation. *Trends Biotechnol* 2004; 22: 87-92.
36. Orive G, De Castro M, Kong HJ, Hernández RM, Ponce S, Mooney DJ, et al. Bioactive cell-hydrogel microcapsules for cell-based drug delivery. *J Control Release* 2009; 135: 203-10.
37. Orive G, Hernández RM, Gascón AR, Calafiore R, Chang TMS, De Vos P, et al. Cell encapsulation: promise and progress. *Nat Med* 2003; 9: 104-7.
38. Bloch J, Bachoud-Lévi AC, Déglon N, Lefaucheur JP, Winkler L, Palfi S, et al. Neuroprotective gene therapy for Huntington's disease, using polymer-encapsulated cells engineered to secrete human ciliary neurotrophic factor: results of a phase I study. *Hum Gen Ther* 2004; 15: 968-75.
39. Aebischer P, Schluep M, Déglon N, Joseph JM, Hirt L, Heyd B, et al. Intrathecal delivery of CNTF using encapsulated genetically modified xenogeneic cells in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Nat Med* 1996; 2: 696-9.
40. Sajadi A, Bensadoun JC, Schneider BL, Lo Bianco C, Aebischer P. Transient striatal delivery of GDNF via encapsulated cells leads to sustained behavioural improvement in a bilateral model of Parkinson disease. *Neurobiol Dis* 2006; 22: 119-29.
41. Lang AE, Gill S, Patel NK, Lozano A, Nutt JG, Penn R, et al. Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 459-66.
42. Mínguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F, Hotton GR, Toledo-Aral JJ, Ortega-Moreno A, Méndez-Ferrer S, et al. Carotid body autotransplantation in Parkinson disease: a clinical and positron emission tomography study. *J Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 825-31.
43. Date I, Shingo T, Yoshida H, Fujiwara K, Kobayashi K, Takeuchi A, et al. Grafting of encapsulated genetically modified cells secreting GDNF into the striatum of parkinsonian model rats. *Cell Transplant* 2001; 10: 397-401.
44. Grandoso L, Ponce S, Manuel I, Arrúa A, Ruiz-Ortega JA, Ulibarri I, et al. Long-term survival of encapsulated GDNF secreting cells implanted within the striatum of parkinsonized rats. *Int J Pharm* 2007; 343: 69-78.
45. Shingo T, Date I, Yoshida H, Ohmoto T. Neuroprotective and restorative effects of intrastriatal grafting of encapsulated GDNF-producing cells in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2002; 69: 946-54.
46. Yasuhara T, Shingo T, Muraoka K, Kobayashi K, Takeuchi A, Yano A, et al. Early transplantation of an encapsulated glial cell line-derived neurotrophic factor-producing cell demonstrating strong neuroprotective effects in a rat model of Parkinson disease. *J Neurosurg* 2005; 102: 80-9.
47. Yasuhara T, Shingo T, Muraoka K, Wen Ji Y, Kameda M, Takeuchi A, et al. The differences between high and low-dose administration of VEGF to dopaminergic neurons of in vitro and in vivo Parkinson's disease. *Brain Res* 2005; 1038: 1-10.
48. Yasuhara T, Shingo T, Kobayashi K, Takeuchi A, Yano A, Muraoka K, et al. Neuroprotective effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) upon dopaminergic

- neurons in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 1494-504.
49. Yasuhara T, Shingo T, Muraoka K, Kameda M, Agari T, Ji YW, et al. Neurorescue effects of VEGF on a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res* 2005; 1053: 10-8.
 50. Date I, Shingo T, Yoshida H, Fujiwara K, Kobayashi K, Ohmoto T. Grafting of encapsulated dopamine-secreting cells in Parkinson's disease: long-term primate study. *Cell Transplant* 2000; 9: 705-9.
 51. Zhang HL, Wu JJ, Ren HM, Wang J, Su YR, Jiang YP. Therapeutic effect of microencapsulated porcine retinal pigmented epithelial cells transplantation on rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Bull* 2007; 23: 137-44.
 52. Stover NP, Watts RL. Spheramine for treatment of Parkinson's disease. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 252-9.
 53. Falk T, Zhang S, Sherman SJ. Pigment epithelium derived factor (PEDF) is neuroprotective in two in vitro models of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2009; 458: 49-52.
 54. Mínguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F. Terapia celular y otras estrategias neurorregenerativas en la enfermedad de Parkinson (I). *Rev Neurol* 2005; 41: 604-14.
 55. Fernández-Verdecia CI, Díaz del Guante MA, Castillo-Díaz L, Álvarez-Blanco J. Neurogénesis como diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2009; 49: 193-201.
 56. Brundin P, Karlsson J, Emgard M, Schierle GS, Hansson O, Petersen A, et al. Improving the survival of grafted dopaminergic neurons: a review over current approaches. *Cell Transplant* 2000; 9: 179-95.
 57. Emgard M, Karlsson J, Hansson O, Brundin P. Patterns of cell death and dopaminergic neuron survival in intrastriatal nigral grafts. *Exp Neurol* 1999; 160: 279-88.
 58. Sortwell CE, Pitzer MR, Collier TJ. Time course of apoptotic cell death within mesencephalic cell suspension grafts: implications for improving grafted dopamine neuron survival. *Exp Neurol* 2000; 165: 268-77.
 59. Zawada WM, Zastrow DJ, Clarkson ED, Adams FS, Bell KP, Freed DCR. Growth factors improve immediate survival of embryonic dopamine neurons after transplantation into rats. *Brain Res* 1998; 786: 96-103.
 60. Date I, Shingo T, Ohmoto T, Emerich DF. Long-term enhanced chromaffin cell survival and behavioural recovery in hemiparkinsonian rats with co-grafted polymer-encapsulated human NGF-secreting cells. *Exp Neurol* 1997; 147: 10-7.
 61. Sautter J, Tseng JL, Bragaglia D, Aebischer P, Spenger C, Seiler RW, et al. Implants of polymer-encapsulated genetically modified cells releasing glial cell line-derived neurotrophic factor improve survival, growth, and function of fetal dopaminergic grafts. *Exp Neurol* 1998; 149: 230-6.
 62. Ahn YH, Bensadoun JC, Aebischer P, Zurn AD, Seiger A, Björklund A, et al. Increased fiber outgrowth from xenotransplanted human embryonic dopaminergic neurons with co-implants of polymer-encapsulated genetically modified cells releasing glial cell line-derived neurotrophic factor. *Brain Res Bull* 2005; 66: 135-42.
 63. Date I, Ohmoto T, Imaoka T, Ono T, Hammang JP, Francis J, et al. Cografting with polymer-encapsulated human nerve growth factor-secreting cells and chromaffin cell survival and behavioural recovery in hemiparkinsonian rats. *J Neurosurg* 1996; 84: 1006-12.
 64. Schierle GS, Hansson O, Leist M, Nicotera P, Widner H, Brundin P. Caspase inhibition reduces apoptosis and increases survival of nigral transplants. *Nat Med* 1999; 5: 97-100.
 65. Emerich DF, Winn SR, Hantraye PM, Peschanski M, Chen ER, Chu Y, et al. Protective effect of encapsulated cells producing neurotrophic factor CNTF in a monkey model of Huntington's disease. *Nature* 1997; 386: 395-9.
 66. Mittoux V, Joseph JM, Conde E, Palfi S, Dautry C, Poyot T, et al. Restoration of cognitive and motor functions by ciliary neurotrophic factor in a primate model of Huntington's disease. *Hum Gene Ther* 2000; 11: 1177-87.
 67. Borlongan CV, Skinner SJM, Geaney M, Vasconcellos AV, Elliot RB, Emerich DF. Neuroprotection by encapsulated choroid plexus in a rodent model of Huntington's disease. *Neuroreport* 2004; 15: 2521-5.
 68. Emerich DF, Thanos CG, Goddard M, Skinner SJM, Geany MS, Bell WJ, et al. Extensive neuroprotection by choroid plexus transplants in excitotoxic lesioned monkeys. *Neurobiol Dis* 2006; 23: 471-80.
 69. Emerich DF, Thanos CG. In vitro culture duration does not impact the ability of encapsulated choroid plexus transplants to prevent neurological deficits in excitotoxin-lesioned rats. *Cell Transplant* 2006; 15: 595-602.
 70. Kordower JH, Isacson O, Emerich DF. Cellular delivery of trophic factors for the treatment of Huntington's disease. Is neuroprotection possible? *Exp Neurol* 1999; 159: 4-20.
 71. Tobias CA, Dhoot NO, Wheatley MA, Tessler A, Murray M, Fischer I. Grafting of encapsulated BDNF-producing fibroblasts into the injured spinal cord without immune suppression in adult rats. *J Neurotrauma* 2001; 18: 283-300.
 72. Tobias CA, Han SSW, Shumsky JS, Kim D, Tumolo M, Dhoot NO, et al. Alginate encapsulated BDNF-producing fibroblast grafts permit recovery of function after spinal cord injury in the absence of immune suppression. *J Neurotrauma* 2005; 22: 138-56.
 73. Brea D, Sobrino T, Ramos-Cabrer P, Castillo J. Reorganización de la vascularización cerebral tras la isquemia. *Rev Neurol* 2009; 49: 645-54.
 74. Yano A, Shingo T, Takeuchi A, Yasuhara T, Kobayashi K, Takahashi K, et al. Encapsulated vascular endothelial growth factor-secreting cell grafts have neuroprotective and angiogenic effects on focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 2005; 103: 104-14.
 75. Borlongan CV, Skinner SJM, Geaney M, Vasconcellos AV, Elliot RB, Emerich DF. CNS grafts of rat choroid plexus protect against cerebral ischemia in adult rats. *Neuroreport* 2004; 15: 1543-7.
 76. Borlongan CV, Skinner SJM, Geaney M, Vasconcellos AV, Elliot RB, Emerich DF. Intracerebral transplantation of porcine choroid plexus provides structural and functional neuroprotection in a rodent model of stroke. *Stroke* 2004; 35: 2206-10.
 77. Katsuragi S, Ikeda T, Date I, Shingo T, Yasuhara T, Mishima K, et al. Implantation of encapsulated glial cell line-derived neurotrophic factor-secreting cells prevents long-lasting learning impairment following neonatal hypoxic-ischemic brain insult in rats. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1028-37.
 78. Katsuragi S, Ikeda T, Date I, Shingo T, Yasuhara T, Ikenoue T. Grafting of glial cell line-derived neurotrophic factor secreting cells for hypoxic-ischemic encephalopathy in neonatal rats. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1137-45.
 79. NsGene. URL: <http://www.nsgene.dk>. [28.01.2010].
 80. Lindvall O, Wahlberg LU. Encapsulated cell delivery of GDNF: a novel clinical strategy for neuroprotection and neurodegeneration in Parkinson's disease? *Exp Neurol* 2008; 209: 82-8.

Cell encapsulation for the treatment of central nervous system disorders

Introduction. One of the main matters of drug administration into the central nervous system (CNS) is to cross the blood brain barrier. For this reason, in some cases the drug does not reach the therapeutic level or is necessary to use some special systems to get a right administration.

Aim. To present a technological system which allow continuous and direct administration of the drug into the CNS. It consists of enclosing secreting-cells of the desired product within a semipermeable polymeric matrix. Furthermore, this device could be implanted easily into the CNS which improves the access of the drug to the injured places.

Development. During the last years the use of this technology has been researched in the treatment of diverse diseases affecting the CNS. Although it is important to point out that the majority of the studies done have been carried out in experimental animals therefore, it is in experimental state. The aim of this article is to review the current state of the use of cell encapsulation technology as treatment of CNS disorders.

Conclusion. Taking into account the results obtained in different research works cell encapsulation technology could be a useful strategy to treat CNS disorders. However, some important matters are still to be solved out, before than technology of cell encapsulation could be a reality at clinical level.

Key words. Cell encapsulation. Cell therapy. Neurodegenerative disorders. Neuroprotection. Neuroregeneration. Neurotrophic factors