

Trabajo de investigación

Estudio comparativo sobre la aplicación de células troncales derivadas de médula ósea y tejido adiposo como alternativa para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Gerónimo Rubio Guzmán,^{1,2} Ramón Herrera Lozada,^{2,3} José Arturo Miranda Nava,^{2,3}
Verónica del Pilar Morales Hernández^{2,3}

¹ Rubio Cancer Center.

² Federación Internacional de Medicina Bioregenerativa.

³ Comisión Mexicana de Trasplantes Autólogos de Células Progenitoras Mesenquimales.

Resumen

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune en la cual las células T autólogas son activadas y entran al sistema nervioso central; atacan la mielina y producen una respuesta inflamatoria que causa desmielinización multifocal y, en ocasiones, pérdida axonal y cicatrización de la materia blanca, lo que puede conducir a una discapacidad grave y a defectos neurológicos. Las terapias utilizadas hasta el momento, como el interferón beta o el acetato de glatiramer, están enfocadas en reducir el daño causado por las propias células linfoides y retrasar en la degeneración del sistema nervioso central. La terapia con células madre es un área creciente de investigación que puede contribuir a las opciones terapéuticas adicionales, lo que lleva a un tratamiento más eficaz de la esclerosis múltiple, que integra los criterios de bloqueo en la progresión de la enfermedad y la regeneración de los sitios dañados. Dos terapias con células madre que se utilizan actualmente para el tratamiento de la esclerosis múltiple son el trasplante de células madre hematopoyéticas y, una terapia de reciente aparición, el trasplante de células madre mesenquimales. El estudio propuesto se basa en el análisis de los pacientes antes

Abstract

Multiple sclerosis is an autoimmune disease in which the autologous T cells are activated and enter the central nervous system and attacking myelin producing a multifocal demyelinating to inflammatory and sometimes healing axonal loss and white matter. This can lead to severe disability and neurological defects. The therapies used so far as the beta interferon or glatiramer acetate are focused on reducing the harm caused by lymphoid cells themselves helping to delayed central nervous system degeneration. The stem cell therapy is a growing area of research that may contribute to additional treatment options, leading to more effective management of multiple sclerosis, unifying criteria block in the progression of the disease and promoting regeneration of damaged sites. As regeneration we understand the functional recovery of a damaged tissue. Two stem cell therapies currently used for treating multiple sclerosis are the hematopoietic stem cell transplantation and emerging therapy transplant mesenchymal stem cells. The proposed study is based on analysis of the patients before and after treatment with mesenchymal stem cells

y después del tratamiento con células madre mesenquimales ayudando a la estandarización de un procedimiento de tratamiento efectivo e innovador para esta enfermedad.

helping standardizing an effective procedure and innovative treatment for this disease.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, células madre mesenquimales, enfermedad autoinmune.

Key words: Multiple sclerosis, mesenchymal stem cells, autoimmune disease.

Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune en la cual las células T autólogas son activadas y entran en el sistema nervioso central, atacando la mielina y produciendo una respuesta inflamatoria. El aumento en la expectativa de vida y el medio ambiente han causado un patrón cambiante de las enfermedades en los países desarrollados hacia un incremento de las enfermedades degenerativas y autoinmunes. Las células madre se han convertido en una herramienta prometedora para su tratamiento mediante la promoción de la reparación de tejidos y la protección contra el daño causado por el ataque autoinmune.

Las células troncales autólogas representan una opción segura para este tipo de terapias, ya que no inducen rechazo inmune y, por tanto, la administración de múltiples tratamientos es posible sin ningún riesgo de sensibilización alogénica, el cual podría surgir del trasplante de células troncales alogénicas. Sin embargo, se requiere mayor investigación en este campo, dado que es necesario estandarizar el procedimiento y hacer predecibles los desenlaces en cada paciente.

En el sistema nervioso central existen progenitores endógenos oligodendrogiales (POG) que promueven la regeneración y funcionalidad del mismo. Sin embargo, su nivel de actividad y cualidades son aparentemente insuficientes para generar una reparación endógena sostenida; por lo tanto, los tratamientos para las enfermedades desmielinizantes deben ayudar a reducir la respuesta del sistema inmunocompetente y promover la regeneración de la mielina dañada. Las células troncales mesenquimales (CTM) representan una alternativa atractiva para desarrollar una terapia basada en células en pacientes que presentan esclerosis múltiple. Este tipo de células tienen características del estroma y una actividad inmunomoduladora transitoria, aunado a su

efecto neuroprotector. Es importante destacar que las células madre mesenquimales (MSC) pueden generar oligodendrocitos y promover la maduración de progenitores neurales, lo que sugiere un concepto de regeneración y recuperación de la función en lesiones desmielinizantes. Por otra parte, se ha demostrado la recuperación funcional y la reparación de la mielina en los diferentes modelos de animales de esclerosis múltiple. Sobre este punto se basan muchos grupos de investigación para dar inicio a las pruebas clínicas con células troncales mesenquimales, sugiriendo a la terapia celular como una estrategia prometedora en el tratamiento de esclerosis múltiple.

Las células madre mesenquimales representan una prometedora herramienta terapéutica para el tratamiento de enfermedades neurológicas autoinmunes. En estudios previos, se ha probado la eficacia de la administración de células troncales de médula ósea (CTMO) en modelos experimentales de esclerosis múltiple, en los que al inducir la modulación del sistema inmune se logra reducir la gravedad de la encefalomielitis.

Cabe destacar el que se ha demostrado que las células troncales de tejido adiposo (CTTA) con preferencia por órganos linfoides presentan la capacidad de migrar dentro del sistema nervioso central. Más importante aún, la administración de las CTTA en encefalitis autoinmune aminora significativamente el curso de la enfermedad, al reducir tanto la desmielinización como la pérdida axonal e inducir un cambio de citocinas de tipo Th2 en las células T, aunado a que un subconjunto de CTTA expresa la integrina 4, la cual fomenta la adherencia celular a las vénulas cerebrales inflamadas. Es importante señalar que se ha demostrado que las CTTA producen factor de crecimiento de fibroblastos básico, factor de crecimiento derivado del encéfalo y factor de crecimiento derivado de plaquetas, los cuales son necesarios para la regeneración del sistema nervioso central. Por último, está comprobado que la infiltración de las CTTA

va acompañada de un incremento en progenitores oligodendrocíticos en las áreas de desmielinización y una reducción en la presencia de células gliales.

Dentro de los cambios a nivel celular se pueden encontrar desmielinización multifocal y pérdida axonal. La inflamación focalizada en el sistema nervioso central provoca la cicatrización de la materia blanca que puede conducir a una discapacidad grave y defectos neurológicos, los cuales pueden ser inhibidos por el uso de antiinflamatorios. Sin embargo, las lesiones cicatrizadas son las que generan la discapacidad. El uso de células mesenquimales puede ayudar a aminorar el proceso de cicatrización y ayudar a la recuperación en la función de los tejidos.

Las células mesenquimales pueden ser utilizadas principalmente para la terapia clínica, dado que poseen un efecto inmunomodulador originado por las citocinas que producen como parte de su metabolismo, entre ellas tenemos el IL-4 y TGFβ, que actúan con un efecto antiinflamatorio. Otra premisa para el uso de estas células sería la capacidad que tienen para generar células funcionales del tejido en el que se implantan, por lo que, si administramos estas células en el sitio de lesión medular o con daño axonal, las oportunidades de ayudar al paciente con la regeneración del tejido lesionado se multiplican.

A pesar de la presencia de progenitores oligodendrogliales en el sistema nervioso central, la capacidad de regeneración es insuficiente para una reparación funcional endógena. Por ello, nuevas terapias que suplementen un perfil inmunomodulador y regenerador del tejido lesionado representan un avance significativo para el tratamiento de esclerosis múltiple.

Con bse en lo expuesto, el objetivo de este trabajo fue usar células mesenquimales aisladas de tejido adiposo autólogo y médula ósea como adyuvantes en el tratamiento de esclerosis múltiple.

Metodología

Al llegar el paciente a la clínica se le evaluó con la escala de discapacidad de Kurtzke. Esta prueba es un instrumento validado para el reporte de los pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple.

Posteriormente, antes del estímulo y al inicio del tratamiento, se obtuvo la muestra del paciente. Las muestras de médula ósea fueron procesadas por medio de separación de gradiente de concentración mediante la centrifugación como medio de selección.

La administración de las células se realizó por vía endovenosa, en solución salina fisiológica, de forma lenta a razón de 15 gotas por minuto. Después del procedimiento, se le aplicó una terapia de quelación al paciente; se inició el tratamiento de tres días con metilprednisolona 500 mg cada 24 horas. Al cuarto día, se aplicaron las células mesenquimales como dosis única.

Diariamente se le aplicaron quelaciones, aminoácidos multivitamínicos y ozonoterapia. Desde luego se realizó un manejo de dieta especial de acuerdo con el tipo sanguíneo, tratamiento natural y tratamiento no tóxico.

Resultados

Los resultados obtenidos con el tratamiento se muestran en el cuadro I. De acuerdo con la escala de Kurtzke, se observa que hubo mejoría después de aplicado el tratamiento de células mesenquimales aisladas de médula ósea.

Cuadro I. Escala ampliada de Kurtzke del estado de discapacidad.		
	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Piramidal	6	3
Cerebelo	4	3
Tronco del encéfalo	5	3
Sensibilidad	6	2
Vejiga	2	2
Intestino	5	2
Visión	1	1
Funciones mentales	3	2
Dentro del test existe un apartado para otorgar al paciente una calificación global, la cual al ingreso fue de 6 y después de seis meses se redujo a 3.		

Conclusión

Hasta ahora, el manejo para la esclerosis múltiple se fundamentaba en prolongar la supervivencia del paciente y la reducción del daño ocasionado por el progreso de la enfermedad. Actualmente, con el tratamiento de células mesenquimales autólogas como adyuvante en la terapia de esclerosis múltiple, el paciente puede aspirar a una mejor calidad de vida e inclusive a la independencia personal.

Es importante una buena comunicación con los pacientes y sus cuidadores, se debe suministrar toda la información con respecto a la enfermedad, los tratamientos, la ayuda y el apoyo disponible. Además hay que velar por el apoyo a la rehabilitación, el empleo y la movilidad, fomentar la autonomía/autoges-

tión, apoyo a la familia y sus cuidadores, incluyendo el cuidado de relevo y aumentar la cooperación y la comunicación entre todos los profesionales de la salud involucrados en el cuidado de la persona (incluyendo su médico de cabecera, personal de enfermería y médicos especialistas).

BIBLIOGRAFÍA

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002; 359: 1221-1231.
2. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*. 1997; 120: 393-399.
3. Bjartmar C, Kidd G, Mörk S, Rudick R, Trapp BD. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2000; 48: 893-901.
4. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998; 338: 278-285.
5. Simon JH. From enhancing lesions to brain atrophy in relapsing MS. *J Neuroimmunol*. 1999; 98: 7-15.
6. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, Miller D et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*. 2002; 59: 1412-1420.
7. Evangelou N, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM. Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000; 47: 391-395.
8. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsoopoulos NA, Moutsianas L, Dilthey A et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011; 476: 214-219.
9. Raff MC, Whitmore AV, Finn JT. Axonal self-destruction and neurodegeneration. *Science*. 2002; 296: 868-871.
10. Chandran S, Hunt D, Joannides A, Zhao C, Compston A, Franklin RJ. Myelin repair: The role of stem and precursor cells in multiple sclerosis. *Philos Trans R Soc B*. 2008; 363: 171-183.
11. Raine CS, Cross AH. Axonal dystrophy as a consequence of long-term demyelination. *Lab Invest*. 1989; 60: 714-725.
12. Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: A comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol*. 2000; 157: 267-276.
13. Rodriguez, M. A function of myelin is to protect axons from subsequent injury: Implications for deficits in multiple sclerosis. *Brain*. 2003; 126: 751-752.
14. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, Sorensen PS, Brück W, Lucchinetti C, Lassmann H. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*. 2006; 129: 3165-3472.
15. Patani R, Balaratnam M, Vora A, Reynolds R. Remyelination can be extensive in multiple sclerosis despite a long disease course. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007; 33: 277-287.

Correspondencia:

Gerónimo Rubio Guzmán

E-mail: drrubiojr80@hotmail.com