

Caso clínico

Efecto inmunomodulador de la administración de células troncales mesenquimales en pacientes con lupus eritematoso

Gerónimo Rubio Crisóstomo¹¹ Rubio Cancer Center.

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por un involucramiento multiorgánico. Al comprometer el reconocimiento de antígenos autólogos entendido como tolerancia inmune, los pacientes con esta alteración tienen una respuesta inmune alterada, tanto innata como adquirida, mecanismos involucrados directamente en la patogénesis de la enfermedad. Actualmente el tratamiento se sustenta en la supresión de la respuesta inmune y tratamiento sintomático para los órganos y tejidos afectados. La medicina regenerativa es una disciplina en desarrollo que se sustenta en la reparación de tejidos lesionados utilizando terapia celular, factores de crecimiento, citosinas y, en ocasiones, andamios y polímeros biocompatibles. Una vertiente de la medicina regenerativa es la terapia con células troncales mesenquimales (CTM); ahora se sabe que no sólo pueden generar tejidos de distinto linaje embrionario, también se encuentra documentada su actividad antiinflamatoria. En el presente proyecto se pretende evaluar el efecto de las células troncales mesenquimales autólogas y alogénicas en pacientes con lupus eritematoso, evidenciando diferentes proteínas de la fase inflamatoria antes y después del tratamiento con células troncales mesenquimales.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease characterized by multiorgan involvement. By compromising the recognition of autologous antigens understood as immune tolerance, patients with this condition have an altered immune response, both innate and acquired, mechanisms directly involved in the pathogenesis of the disease. Currently the treatment is based on the suppression of the immune response and symptomatic treatment for affected organs and tissues. Regenerative medicine is a developing discipline that is based on the repair of damaged tissues using cell therapy, growth factors, cytokines, and sometimes, scaffolding and biocompatible polymers. One aspect of regenerative medicine is the therapy with mesenchymal stem cells (MSCs); now it is known that these not only generate different embryonic tissue lineage, but also anti-inflammatory activity is documented. The present project aims to evaluate the effect of autologous and allogeneic mesenchymal stem cells in patients with lupus erythematosus, showing different proteins in the inflammatory phase before and after treatment with mesenchymal stem cells.

Palabras clave: Lupus eritematoso, células mesenquimales, enfermedades autoinmunes.

Key words: Lupus, Stem cells, Autoimmune diseases.

Introducción

El lupus eritematoso, una enfermedad autoinmune, produce cuadros inflamatorios crónicos, los cuales pueden afectar a múltiples órganos y sistemas con manifestaciones y pronósticos variables. El objetivo del tratamiento en los pacientes con lupus es conseguir un equilibrio entre la supresión de las manifestaciones clínicas y los efectos secundarios del tratamiento, dado que, por elección, el tratamiento se enfoca en el uso de antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides y administración de inmunosupresores como ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina y ciclosporina. Debido a que este tipo de tratamientos dejan secuelas en ocasiones prolongadas y daños potencialmente irreversibles en los pacientes, consideramos necesario indagar el uso de otras opciones de tratamiento. En Estados Unidos, la prevalencia se ha reportado en 14.6 a 50.8 casos por 100,000 personas. En México se ha registrado prevalencia de 0.06%. La incidencia se ha estimado de 1.8 a 7.6 casos por 100,000 personas/año.

El inicio de los síntomas suele comenzar entre los 17 y 35 años. La incidencia mujer:hombre es de 10:1, y la relación es menos marcada cuando la enfermedad inicia en edad pediátrica o después de los 60 años. Más de la mitad de los afectados desarrollarán daño permanente en diferentes órganos y sistemas. Sin embargo, el pronóstico ha mejorado drásticamente durante los últimos tres años. La supervivencia a 10 y 20 años es de 80 y 65% respectivamente; no obstante, la mortalidad es todavía un problema mayor, porque es tres veces superior que en la población general. Por otro lado, la mortalidad en etapas tempranas está asociada con actividad de la enfermedad e infecciones; mientras que la mortalidad tardía se asocia con enfermedad vascular por aterosclerosis.

El objetivo del tratamiento es conseguir un equilibrio entre la supresión de las manifestaciones clínicas y los efectos secundarios de la terapia. Actualmente, no existe una terapéutica estándar, lo que hace necesario individualizar el tratamiento. En la actualidad ha surgido una innovadora terapia que consiste en la inmunomodulación de los pacientes utilizando células mesenquimales autólogas. Este tipo de células pueden ser un adyuvante en el proceso de una enfermedad autoinmune, al causar un efecto inmunomodulador, ya que producen citosinas como: Interleucina 10 (IL-10), factor de crecimen-

to transformante beta (TGF- β), prostaglandina E2 (PGE2) y ayudan a la regeneración de tejido lesionado, produciendo factores de crecimiento tales como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).

Actualmente no existe ningún tratamiento para lupus que detenga el progreso de la enfermedad, reduzca sus secuelas y ayude a la regeneración del tejido lesionado sin causar daño colateral al paciente. Las células mesenquimales autólogas aisladas de tejido adiposo para su cultivo y administración sistémica generarán una reducción en los síntomas del lupus y una consecuente reducción en el tiempo de convalecencia.

Procedimiento

El paciente fue sometido al siguiente protocolo: Al llegar se inició el tratamiento tomando una muestra autóloga de tejido adiposo para procesamiento de la muestra y aislamiento de células mesenquimales. Después se inició el tratamiento de tres días con metilprednisolona 500 mg por 24 horas. Al terminar el cuarto día, se administró un gramo de ciclofosfamida. Al quinto día, se aplicó la primera dosis de 15 millones de células mesenquimales. Posteriormente dosis semanales de células en cultivo.

El paciente lleva cuatro dosis de 15 millones de células, contadas con cámara de Neubauer.

Básicamente, el tratamiento se fundamenta en el uso de los factores de crecimiento que generan las células mesenquimales. Las células fueron cultivadas bajo condiciones de expansión, utilizando medio DMEM (Duedio DMEM, Dulbecco's Modified Eagle Media) enriquecido con citosinas y antibiótico antimicótico.

Resultados

Al llegar a la clínica, para evaluar el progreso del paciente, se tomaron fotos de sus lesiones y se le efectuó el seguimiento, realizando un archivo fotográfico (Figuras 1 y 2). El paciente actualmente se encuentra dado de alta con seguimiento clínico y nutricional. No se reportan nuevas lesiones, y las que tenía antes se encuentran totalmente regeneradas.

Conclusión

En pacientes previamente tratados sin el uso de células mesenquimales, la mejoría clínica era evidente hasta la décima segunda semana de tratamiento.



Figura 1. Aspecto de las lesiones en la tercera semana.



Figura 2. Condición de las lesiones en la sexta semana.

Con el uso de células mesenquimales, la mejoría del paciente se logra a partir de la cuarta semana, reduciéndose el dolor en las lesiones a partir del segundo día de tratamiento. En suma, el uso de células me-

senquimales aisladas de tejido adiposo en pacientes con lupus eritematoso sistémico logra reducción en la convalecencia, incremento en su calidad de vida y estabilidad emocional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burt RK, Traynor A, Statkute L, Barr WG, Rosa R, Villa M et al. Non myeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 2006; 295: 527-535.
2. Carrion F, Nova E, Ruiz C, Díaz F, Inostroza C, Rojo D, Monckeberg G, Figueroa FE. Autologous mesenchymal stem cell treatment increased T regulatory cells with no effect on disease activity in two systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2010; 19: 317-322.
3. Conget PA, Minguell JJ. Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. *J Cell Physiol*. 1999; 181: 67-73.
4. El-Badri NS, Hakki A, Ferrari A, Shamekh R, Good RA. Autoimmune disease: Is it a disorder of the microenvironment? *Immunol Res*. 2008; 41: 79-86.
5. Crow MK. Developments in the clinical understanding of lupus. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: 245.
6. Fan L, Lin C, Zhuo S, Chen L, Liu N, Luo Y, Fang J, Huang Z, Lin Y, Chen J. Transplantation with survivin-engineered mesenchymal stem cells results in better prognosis in a rat model of myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11: 1023-1030.
7. Khan WN. B cell receptor and BAFF receptor signaling regulation of B cell homeostasis. *J Immunol*. 2009; 183 (6): 3561-3567.
8. Huston DP. The biology of the immune system. *JAMA*. 1997; 278 (22): 1804-1814.
9. Kurosaki T, Hikida M. Tyrosine kinases and their substrates in B lymphocytes. *Immunol Rev*. 2009; 228 (1): 132-148.
10. Le Pottier L, Devauchelle V, Pers J, Jamin C, Youinou P. Themosaic of B-cell subsets (with special emphasison primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2007; 6 (3): 149-154.
11. Palanichamy A, Barnard J, Zheng B, Owen T, Quach T, Wei C, Looney RJ et al. Novel human transitional B cell populations revealed by B cell depletion therapy. *J Immunol*. 2009; 182 (10): 5982-5993.
12. Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, Cachero TG, Shulga-Morskaya S, Dobles M, Frew E et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. *Science*. 2001; 293: 2111-2114.

Correspondencia:
Gerónimo Rubio Crisóstomo
 E-mail: drrubiojr80@hotmail.com