

## La terapia celular en enfermedades no hematológicas: ¿sueño o realidad?

José María Moraleda-Jiménez\*

La expresión “terapia celular” se emplea, habitualmente, para definir un tratamiento que implica la utilización de células para curar enfermedades. En la última década, la terapia con células madre o “*stem cell*” ha sido motivo de enorme interés científico y mediático, porque en la Medicina Regenerativa se ha sugerido su uso como base para la regeneración o reparación de órganos y tejidos dañados. Aunque los avances del conocimiento en este tema han crecido exponencialmente, existen aún muchos aspectos científicos, sociales y económicos no resueltos que hacen de la terapia con células madre un tratamiento experimental en la mayoría de sus indicaciones. Por tanto, es de gran interés aclarar lo que son esperanzas y lo que son realidades en este apasionante campo.<sup>1</sup>

Las células madre se definen por dos propiedades funcionales intrínsecas: su capacidad de autorrenovación y su potencial de diferenciación en, al menos, una estirpe celular madura. Existe una gran variedad de células madre que suelen clasificarse atendiendo a su tejido de origen y su potencial de especificación, aunque su caracterización es difícil y está mal definida.<sup>2</sup> Las células madre embri-

narias poseen una capacidad de autorrenovación ilimitada y son pluripotentes, mientras que las células madre de los tejidos tras el nacimiento, o células madre del adulto, se diferencian sólo hacia células de una capa embrionaria determinada. Por tanto, las ventajas teóricas del uso de células madre embrionarias en medicina regenerativa parecen obvias: son una fuente inagotable de células para reponer cualquier tejido. Las desventajas, además de los problemas éticos no resueltos y de su carácter alogénico, surgen del limitado conocimiento acerca del control de su diferenciación y de su estabilidad genética y epigenética. Por todo ello, aunque de gran interés científico, son muy escasos los ensayos clínicos de terapia celular con células embrionarias que estén actualmente en marcha.

En contraste, son muy numerosos los ensayos realizados con células madre adultas porque están fácilmente accesibles en tejidos del propio paciente, lo que evita la inmunogenicidad, son seguras, y no plantean problemas éticos.<sup>2</sup> Además, en el caso de la terapia con células de médula ósea, la eficacia del trasplante de células madre hematopoyéticas en la regeneración de la hematopoyesis y la inmunidad está demostrada. Un hallazgo interesante en estudios necrópsicos de pacientes a quienes se efectuó un trasplante alogénico de médula ósea con un donante de sexo diferente, es la identificación por técnicas de hibridación *in situ* fluorescente de un porcentaje variable de células de donante integradas en tejidos no hematopoyéticos del huésped, como: el endotelio, hígado, epitelio gastrointestinal, miocardio o músculo esquelético. A partir del año 2000 varios grupos de investigadores han demostrado, en modelos murinos, que las células madre adultas procedentes de médula ósea, cuando se trasplantaban en tejidos dañados de diferente capa embrionaria, eran capaces de “transdiferenciarse”, adoptando las características fenotípicas y funcionales de las células del

\* Coordinador de Trasplante y Terapia Celular. Catedrático de Hematología. Servicio de Hematología, Unidad de Trasplante y Terapia Celular, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia, España.

Correspondencia: Prof. Dr. José María Moraleda. Servicio de Hematología. Unidad de Trasplante y Terapia Celular. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena. El Palmar 30120, Murcia, España. Correo electrónico: jmoraled@um.es

Este artículo debe citarse como: Moraleda-Jiménez JM. La terapia celular en enfermedades no hematológicas: ¿sueño o realidad?. Rev Hematol Mex 2011;12(4):239-241.

tejido huésped y de contribuir a su regeneración. En años posteriores se publicaron datos de regeneración tisular en modelos animales de infarto de miocardio, diabetes, esclerosis múltiple, y muchas otras enfermedades. El concepto de plasticidad o “transdiferenciación” de células madre hematopoyéticas dio pie al desarrollo de gran número de ensayos clínicos fase I-II de terapia celular en pacientes con infarto de miocardio, isquemia vascular periférica, diabetes, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, y otras enfermedades isquémicas o degenerativas.<sup>1-3</sup> La mayoría de estos ensayos ha demostrado la factibilidad y seguridad de la terapia con células de médula ósea y, en algunos casos, datos esperanzadores de aparente eficacia. Sin embargo, los escasos ensayos controlados y con asignación al azar fase III publicados muestran, en general, beneficios clínicos moderados, sin una clara significación estadística.

Parte de esos estudios han sido criticados no sólo por su metodología, sino por lo que algunos investigadores consideran una traslación clínica prematura sin tener conocimiento suficiente de la naturaleza y mecanismos de acción de las células que se infunden, y de otros aspectos básicos, como su destino dentro del organismo o la optimización de la dosis celular y su secuencia y lugar óptimo de infusión. Actualmente, el fenómeno de la “transdiferenciación” es muy discutido y se considera que, de existir, su contribución a los efectos observados es marginal. Por esto, la mejoría funcional observada en los pacientes que reciben este tipo de terapia se atribuye, más bien, a la secreción de factores y moléculas tróficas por parte de las células madre infundidas, que tienen múltiples efectos reparadores del microambiente y de las células madre locales del tejido dañado.<sup>3</sup>

También es motivo de controversia la naturaleza de las células infundidas, porque en la médula ósea, además de las células madre hematopoyéticas, existen otras subpoblaciones de células madre con un potencial de autorrenovación y diferenciación heterogéneo. Entre ellas, las células madre mesenquimales, también conocidas como células multipotentes mesenquimales estromales, que conforman un subgrupo de células no hematopoyéticas, encargadas de mantener el micromedioambiente de la médula ósea. Estas células suponen el 0.01-0.001% de la población medular, pero tienen una alta capacidad proliferativa *in vitro*. Las células madre mesenquimales también pueden aislarse de otros tejidos, como: la grasa, la

pulpa dental, la sangre del cordón umbilical o la membrana amniótica.<sup>4</sup> Los criterios definitorios mínimos, adoptados por la Sociedad Internacional de Terapia Celular, para las células madre mesenquimales humanas incluyen: su adhesión al plástico, la expresión de antígenos de superficie como el CD105, CD73 y el CD90, con negatividad para CD45, CD34, y otros marcadores de línea hematopoyética, y su capacidad para diferenciarse *in vitro* en células de la línea mesenquimal, como los osteoblastos, condroblastos y adipocitos. En determinadas condiciones de cultivo, las células madre mesenquimales también pueden diferenciarse en células endoteliales, hepatocitos, queratinocitos o neuronas. Además, las células madre mesenquimales pueden modificarse *in vitro*, alterando sus glicoproteínas de superficie, para dirigir su tráfico a los lugares de acción deseados.<sup>5</sup> Lo más trascendental bajo el punto de vista traslacional es la creciente acumulación de evidencias que demuestran que las células madre mesenquimales tienen una potente actividad inmunomoduladora, pro-angiogénica y antiinflamatoria *in vitro* e *in vivo*.<sup>6</sup>

La infusión local o sistémica de células madre mesenquimales se ha utilizado con éxito en la reparación funcional de lesiones isquémicas de diferentes localizaciones en modelos animales. Los ensayos clínicos iniciales realizados en pacientes con infarto de miocardio, ictus isquémico o isquemia crítica de extremidades inferiores han demostrado la seguridad y factibilidad de la infusión de las células madre mesenquimales y, aunque los datos de eficacia no son consistentes, se han evidenciado mejorías en la fracción de eyección ventricular y fenómenos de neoangiogénesis que, en algunos casos de pacientes con isquemia crítica, han evitado la amputación.

La capacidad de las células madre mesenquimales de diferenciarse en el hueso y el cartílago, así como su actividad pro-angiogénica y antiinflamatoria ha estimulado su utilización como vehículo de reparación e ingeniería tisular en diferentes padecimientos osteoarticulares y en la cicatrización de heridas.<sup>7</sup> Los ensayos clínicos realizados en pacientes con pseudoartrosis o necrosis aséptica de cadera, o en pacientes con fistulas o grandes heridas, utilizando células madre mesenquimales asociadas o no a diferentes tipos de matrices, han demostrado la seguridad del procedimiento y resultados preliminares de eficacia muy esperanzadores.

El efecto positivo de las propiedades inmunomoduladoras de las células madre mesenquimales se ha demostrado

en modelos experimentales de diabetes y esclerosis múltiple, y están en marcha varios ensayos clínicos en estas y otras enfermedades de base autoinmune. En pacientes a quienes se ha realizado trasplante de médula ósea alogénica, la infusión de células madre mesenquimales ha resultado exitosa en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped resistente, por eso esta indicación es una de las más investigadas.<sup>8</sup>

En virtud de su mecanismo de acción multifactorial, las células madre mesenquimales se han convertido en una de las fuentes más utilizadas en ensayos clínicos de terapia celular; sin embargo, al igual que con las células madre hematopoyéticas, aún queda por demostrarse su eficacia en ensayos fase III en la mayoría de las potenciales indicaciones, y quedan las mismas preguntas básicas por resolver. La obtención de suficientes cantidades de células madre mesenquimales para uso clínico requiere su expansión en cultivos *in vitro*, en salas blancas de producción celular autorizadas por las agencias reguladoras y con estricta vigilancia de su seguridad biológica. La aplicación inmediata puede dificultarse por el enorme costo que tienen esas salas y por su limitada existencia.

La terapia celular o, dicho de otro modo, la posibilidad de utilizar células para curar, o para reparar o regenerar tejidos, se presenta como un nuevo enfoque terapéutico con enormes posibilidades y límites son difíciles de prever, pero que está en sus comienzos y que, actualmente, ofrece más esperanzas que realidades. Como ocurre con otras ideas innovadoras en Medicina, existe una disociación entre los avances en el laboratorio y las posibilidades de traslación a la clínica humana, de difícil explicación para los pacientes con enfermedades graves susceptibles de recibir estos tratamientos. En este caso, a las clásicas dificultades de financiación para la investigación básica y clínica, y del tiempo necesario para el desarrollo de las diferentes fases de los ensayos clínicos, se ha sumado la necesidad de crear un entorno regulatorio apropiado para considerar a la célula un medicamento, inexistente hasta el momento. Todo ello ha abierto el camino a grupos con pocos escrúpulos que realizan tratamientos con células para todo tipo de enfermedades, fuera de ensayos clínicos y sin ningún tipo de control, que ponen en peligro la seguridad de los pacientes, y que dañan la credibilidad y el futuro de esta forma de terapia. Para evitar estos problemas y que se

produzca un desarrollo adecuado de esta línea de progreso científico, es necesaria la creación de grupos multidisciplinarios de trabajo en los que se den cita los investigadores básicos, los clínicos y el entorno regulatorio, con objeto de acelerar en lo posible los progresos preclínicos a la práctica médica, siguiendo los estándares de calidad internacionalmente aceptados. En algunos países, esta labor ha sido promoviendo desde entidades públicas. En España, bajo el auspicio del Instituto de Salud Carlos III, se ha creado la Red de Terapia Celular ([www.red-tercel.com](http://www.red-tercel.com)), que agrupa a 27 nodos de investigadores básicos y clínicos repartidos por todo el país, que colaboran en esta línea de investigación para facilitar la traslación de estas terapias al sistema nacional de salud.

En este contexto, los hematólogos pueden y deben jugar un papel central. Como responsables de las unidades de trasplante de médula ósea y de medicina transfusional, están familiarizados con el manejo clínico de las células madre hematopoyéticas y con las técnicas de manipulación en el laboratorio de estos y otros tipos celulares. Además, conocen las ventajas y desventajas de la reposición celular y el entorno regulatorio, por lo que están en una situación de privilegio para liderar el desarrollo adecuado de estas terapias.

## REFERENCIAS

1. Moraleda JM, Blanquer M, Bleda P, et al. Adult stem cell therapy: dream or reality? *Transplant Immunol* 2006;17:74-77.
2. Moraleda JM, Ruiz F, Blanquer M, Arriba F. ¿Que son las células madre? *Hematología Mol* 2004;3:2-5.
3. Moraleda JM, Blanquer M, Gomez-Espuch J, et al. La terapia con células madre en enfermedades neurodegenerativas. *Rev Hematol Mex* 2011;12(3):
4. Insausti CL, Blanquer M, Bleda P, et al. The amniotic membrane as a source of stem cells. *Histol Histopathol* 2010;25:91-99.
5. Sackstein R, Merzaban JS, Cain DW, et al. Ex vivo glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone. *Nature Med* 2008;14:181-187.
6. Salem HK, Thiemermann C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status. *Stem Cells* 2010;28(3):585-596.
7. Insausti CL, Alcaraz A, Garcia-Vizcaino EM, et al. Amniotic membrane induces epithelialization in massive post-traumatic wounds. *Wound Rep Reg* 2010;18(4):368-377.
8. Le Blanc K, Frassonni F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid resistant severe acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008; 371:1579-1586.