

# Terapia celular para la reparación de las lesiones de la médula espinal



**Xavier Navarro**

*Grupo de Neuroplasticidad y Regeneración, Instituto de Neurociencias y Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universitat Autònoma de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Institut Guttmann.*



**Joaquín Hernández**

*Grupo de Neuroplasticidad y Regeneración, Instituto de Neurociencias y Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universitat Autònoma de Barcelona.*

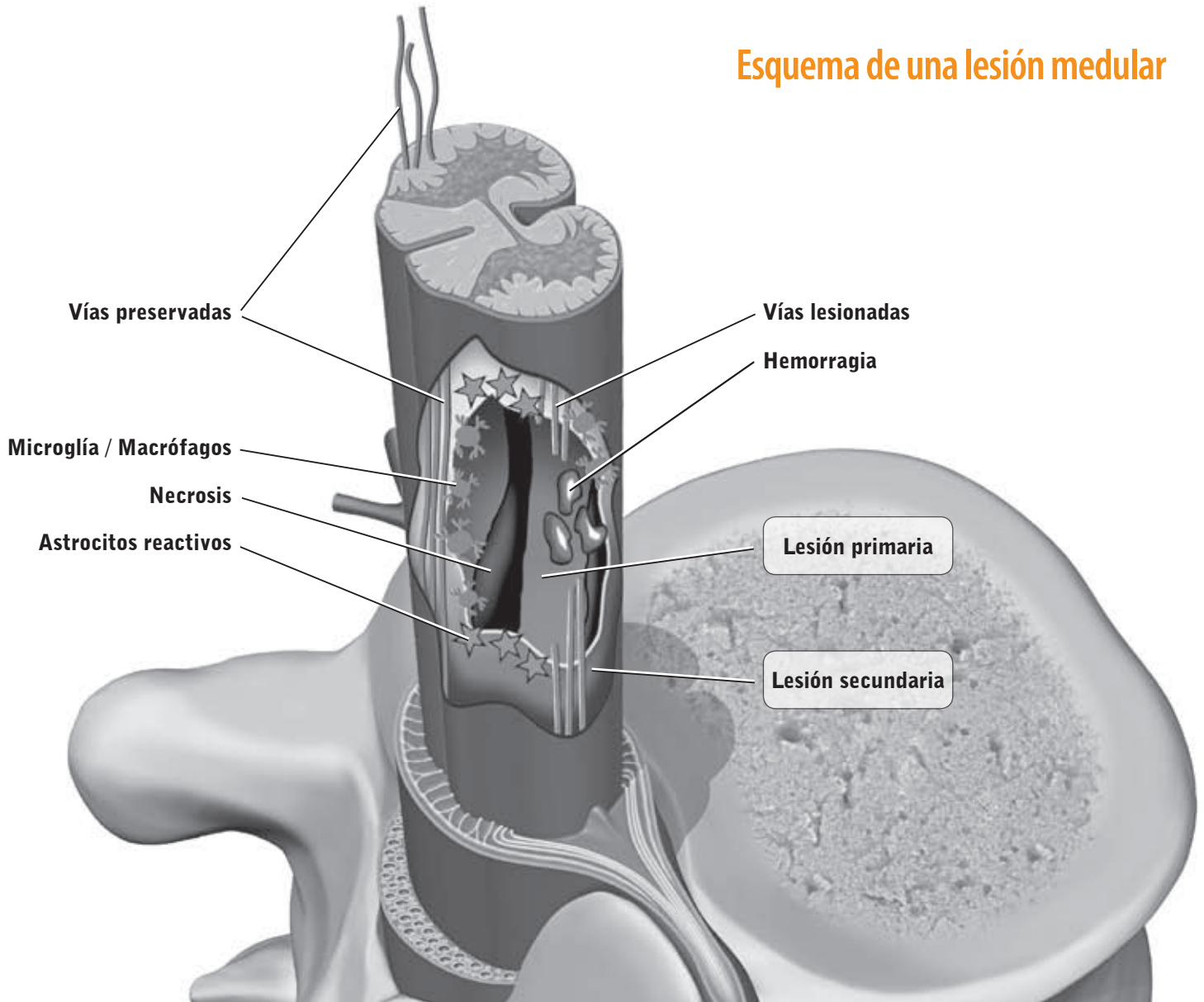
La lesión traumática de la médula espinal causa una pérdida de funciones motoras, sensoriales y autonómicas por debajo del nivel de la lesión, dejando parapléjicos o tetrapléjicos a los sujetos que las padecen. Los déficits funcionales provocados por la lesión medular se mantienen de por vida, ya que la ausencia de regeneración en el sistema nervioso central (SNC) hace que las vías espinales queden interrumpidas indefinidamente. Esta ausencia de regeneración no se debe a la incapacidad intrínseca de la prolongación de las neuronas que transmiten los impulsos nerviosos (axones) del SNC para crecer, ya que éstos generan brotes tras una lesión y son capaces de crecer a través de implantes de nervio periférico. Por otra parte, sólo un número relativamente pequeño de neuronas de la médula espinal muere inmediatamente como consecuencia directa del traumatismo. Sin embargo, un fenómeno más insidioso, denominado muerte neuronal secundaria, extiende la pérdida de células en el tiempo y en el espacio y es responsable de la muerte de muchas más neuronas que la lesión primaria (figura 1). Así, pues, los dos problemas fundamentales asociados a las lesiones de la médula espinal son la muerte neuronal secundaria y la formación en la zona afectada de un ambiente inhibitorio de la regeneración axónica.

La neurociencia reparativa, que busca restituir las funciones neurales de la médula espinal por debajo de los segmentos lesionados, debe plantearse hoy en día como complemento de la neurorrehabilitación convencional, que tiende a concentrarse en la mejoría de las funciones residuales y en la adquisición de habilidades compensatorias. Empleando una variedad de estrategias, puede ser factible mejorar las disfunciones del sistema nervioso de forma que se derive un beneficio clínico para el paciente, ya que, probablemente, ningún tratamiento aislado por sí sólo tiene expectativas de llegar a conseguir la curación.

El conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares de los procesos degenerativos que se suceden después de una lesión medular ha permitido abordar tres tipos de estrategias en terapia celular (figura 2):

- Neuroprotectora, para preservar o modular el daño generado durante la fase secundaria de la lesión;
- Regenerativa, que permita crear un ambiente propicio para la regeneración axónica de las neuronas;
- Restitutiva de las neuronas dañadas, ya sea por trasplante celular o favoreciendo la neurogénesis endógena de la propia médula.

## Esquema de una lesión medular



El interés de los trasplantes celulares en las lesiones medulares radica en la posibilidad de afrontar varias estrategias en una sola terapia. Por ejemplo, en modelos animales los trasplantes de células mesenquimatosas (de tejido embrionario) o de células gliales (células con largas prolongaciones ramificadas que se encuentran tanto en la sustancia gris como en la blanca) han mostrado efectos neuroprotectores, inmunomoduladores y, en algunos casos, regenerativos.

### Terapia neuroprotectora

Los daños provocados por la lesión primaria no se pueden evitar, ya que son consecuencia directa del traumatismo inicial. Sin embargo, sí que se pueden evitar o modular los procesos lesivos durante la fase de la lesión secundaria. En las últimas décadas la investigación básica se ha centrado en fármacos que, administrados de forma temprana, sean capaces de frenar el inicio de alguno de los procesos implicados en la lesión secundaria. Diversos fármacos han mostrado propiedades neuroprotectoras en modelos experimentales de lesión medular. Sin embargo, la utilización clínica de

alguno de estos fármacos no ha demostrado efectos notables, incluyendo la metilprednisolona, que es actualmente el único fármaco de aplicación tras una lesión medular. En un futuro, el desarrollo de fármacos que bloqueen varios de los mecanismos involucrados en la lesión secundaria, o bien la aplicación conjunta de varios de ellos, puede ser un punto clave para el tratamiento agudo de las lesiones medulares.

### Terapia prorregeneradora de la médula espinal

Cuando la médula espinal sufre un traumatismo se destruyen las vías nerviosas motoras y sensoriales en el lugar de la lesión, lo que interrumpe la transmisión de impulsos nerviosos desde el cerebro y hacia el mismo. El fracaso de la regeneración de los axones del SNC se debe, sobre todo, a una insuficiente producción de factores neurotróficos, a la formación de la cicatriz glial tras la lesión y a la presencia de moléculas inhibitoras de la regeneración asociadas a oligodendrocitos.

Los axones seccionados de la médula espinal son capaces de regenerarse en injertos de nervio periférico, pero no a lo largo de la propia médula espinal. La ausencia de regeneración en el SNC parece debida más a una limitación que a una ausencia de la síntesis de factores neurotróficos. Los factores neurotróficos son moléculas capaces de promover la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación de las neuronas y de regular su plasticidad sináptica en el sistema nervioso. Existen gran variedad de estudios en los que se ha demostrado que la aplicación de diferentes factores neurotróficos, tales como FGF, NGF, EGF, BDNF, GDNF, VEGF, PDGF, NT3 y NT4/5, aumenta la supervivencia de las neuronas supraespinales y tiende a promover la regeneración en la médula espinal, tanto de los axones procedentes de vías motoras como en los de las vías sensoriales, aunque en un grado limitado.

Las lesiones del SNC se caracterizan por la activación de los astrocitos, que da lugar al proceso conocido como reactividad glial. Los astrocitos (células nerviosas en forma estrellada presentes en el cerebro) reactivos colocan sus engrosadas prolongaciones alrededor de la zona de lesión, separando así la región lesionada del resto del tejido medular. Ello constituye la denominada cicatriz glial. Esta cicatriz no sólo está formada por los astrocitos reactivos, sino también por precursores de oligodendrocitos, células meníngeas y fibroblastos, que ayudan a la formación de una lámina rica en proteoglicanos alrededor de la zona lesionada. Los proteoglicanos limitan la regeneración de los axones centrales a través de la cicatriz glial. Se ha demostrado que el uso de condroitinasa-ABC, una enzima que degrada proteoglicanos, permite la regeneración de los axones medulares a través de la cicatriz glial y mejora las respuestas funcionales, ofreciendo resultados prometedores.

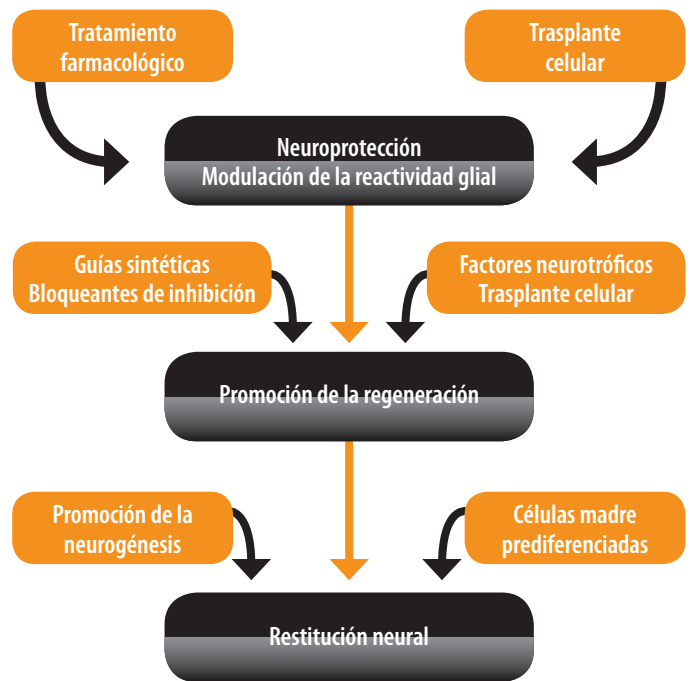
La mielina del SNC representa otra de las fuentes con mayor poder inhibitorio de la regeneración axónica. En la actualidad se conocen tres inhibidores de la regeneración asociados a la mielina: Nogo, la glicoproteína asociada a la mielina (MAG) y la glucoproteína mielínica del oligodendrocito (OMgp). Los tres inhibidores actúan mediante el mismo receptor (NgR) y la misma vía de transducción intracelular (RhoA). Se han ensayado algunos tratamientos para bloquear los inhibidores asociados a la mielina con buenos resultados experimentales.

## Terapia celular

Los trasplantes celulares o de tejido son la estrategia que probablemente ha ofrecido resultados más esperanzadores en la reparación de las lesiones de la médula espinal en estudios experimentales. Los beneficios de trasplantar tejido o células en la médula espinal dañada podrían deberse a que son capaces de rellenar la cavidad cística originada tras la lesión, modular los procesos lesivos de la fase de lesión secundaria, proporcionar un soporte adecuado por donde los axones espinales puedan regenerarse, sintetizar factores de crecimiento necesarios para la regeneración axónica y para la supervivencia de las neuronas afectadas tras la lesión y, en el caso de contener células madre, sustituir las neuronas y células gliales que han muerto tras el proceso de lesión.

En las últimas dos décadas se han efectuado numerosos estudios experimentales trasplantando una gran variedad de células con el fin de reparar las lesiones medulares. Entre ellas, inicialmente

## Estrategias multifactoriales para la reparación de la lesión medular



destacaron los injertos de nervio periférico y los trasplantes de células de Schwann, de células de glía envolvente del bulbo olfatorio y de macrófagos activados. Posteriormente, con el desarrollo del conocimiento sobre las células madre, el interés por la terapia celular se ha generalizado a diversas patologías, incluidas las lesiones del SNC.

### Trasplantes de células de Schwann

Las células de Schwann son las células gliales que sirven de soporte en el SNP. Dado que las células de Schwann son esenciales para la regeneración axónica en las lesiones de los nervios periféricos, los injertos de células de Schwann aisladas se han estudiado ampliamente como posible terapia para promover la regeneración axónica tras una lesión medular. Diferentes estudios han demostrado remielinización, regeneración axónica y recuperación funcional tras injertos de nervio periférico, implantados mediante microcirugía en una sección medular, o de células de Schwann, trasplantadas en la región de médula lesionada, especialmente cuando se suplementan con algunos factores neurotróficos. A pesar de ello, esta estrategia tiene ciertas limitaciones, ya que los axones se regeneran en la región del trasplante, pero son incapaces de atravesar la interfase injerto-SNC y, por lo tanto, no consiguen conectar nuevamente con sus dianas. Este hecho se debe a que las células de Schwann producen una influencia negativa sobre los astrocitos, de forma que éstos forman una barrera en la interfase con el injerto con alto contenido en proteoglicanos que impiden la regeneración axónica.

### Trasplantes de células de glía envolvente

En el sistema olfatorio hay una renovación constante de las neuronas sensoriales olfativas. Los axones de las neuronas generadas son capaces de crecer y cruzar la frontera SNP-SNC

# Adaptamos tu futuro

Libertad, confort, seguridad...



## Transporte

Adaptaciones para los usuarios que han de ser transportados con o sin silla de ruedas.



## Conducción

Adaptaciones que posibilitan la conducción de usuarios con diversas afecciones.

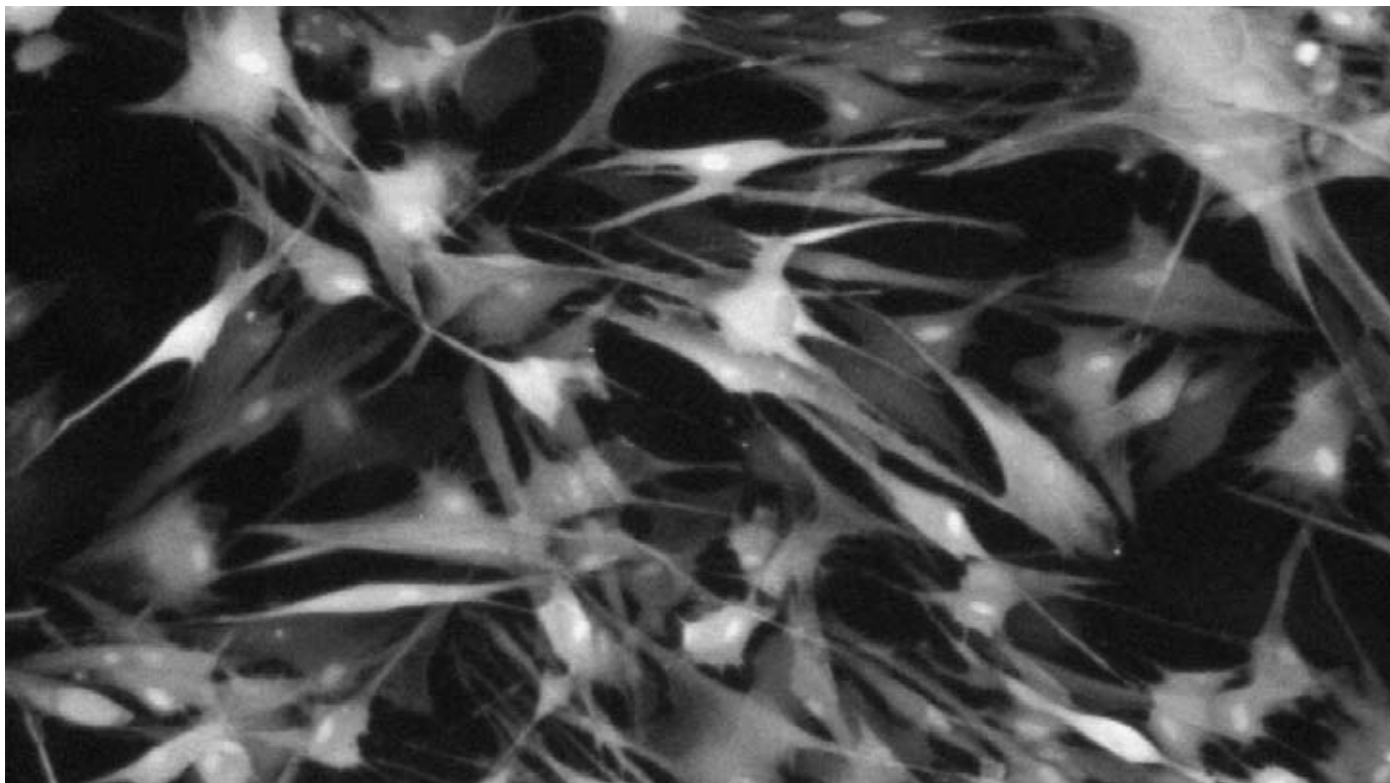
**Sillas:** Todo tipo de sillas y ayudas técnicas.



**Guidosimplex del Minusválido S.L.**

C/ Sant Pere, nº 5 - 08291 Ripollet (Barcelona) • [guidosimplex@im-guidosimplex.com](mailto:guidosimplex@im-guidosimplex.com) • [www.im-guidosimplex.com](http://www.im-guidosimplex.com)





Células de glía envolvente marcadas para p75.

para reconectar con neuronas del bulbo olfatorio. Esta inusual capacidad regenerativa parece deberse a un tipo de célula glial, denominada glía envolvente, que rodea los axones olfatorios, aislándolos del entorno inhibitorio del SNC. Se ha demostrado que los trasplantes de glía envolvente pueden promover la neuroprotección, remielinización y regeneración axónica en la médula espinal lesionada con mayor eficacia que los de células de Schwann. A diferencia de éstas, la glía envolvente interacciona positivamente con los astrocitos, reduciendo su reactividad y expresión de proteoglicanos y favoreciendo que los axones puedan regenerarse más allá de la región de trasplante. Tras una lesión medular moderada, se ha demostrado que el trasplante agudo de glía envolvente aumenta la preservación de la médula espinal lesionada y promueve la recuperación funcional parcial, ejerciendo una acción inmunomoduladora. Tras la sección completa de la médula espinal en ratas, el trasplante favorece la recuperación funcional y electrofisiológica, lo que indica que se ha producido una reconexión entre las vías supraespinales y las motoneuronas lumbares. A pesar de la reconexión funcional de las vías descendentes, la recuperación funcional aún es escasa.

### Trasplantes de células madre

La terapia de restitución celular pasa por trasplantar elementos con elevada potencialidad para integrarse en el parénquima medular lesionado y diferenciarse adecuadamente en neuronas o glía endógena. Las células madre (*stem cells*) presentan la pluripotencialidad que permite obtener diferentes tipos de neuronas y células gliales a partir de ellas. Las células madre pueden subdividirse en dos grandes grupos:

**Células madre embrionarias**, las cuales pueden generar la gran mayoría de estirpes celulares del organismo. Su uso es controvertido por razones éticas derivadas de su obtención.

**Células madre adultas**, presentes en muchos tejidos del organismo como células no diferenciadas que pueden dividirse para restituir células dañadas. Su uso no contempla problemas éticos. Pueden aislarse a partir de muestras de tejidos adultos y utilizarse tanto en modelos animales experimentales como en aplicaciones clínicas.

Centrándonos en las células madre adultas, se han investigado diversos tipos como método reparador de la médula espinal lesionada en modelos experimentales.

- *Células madre neurales*, que se originan en ciertas regiones cerebrales y tienen la capacidad de generar los diferentes linajes neurales del sistema nervioso. A pesar de que su purificación no resulta fácil, son muy prometedoras para biomedicina. También se han localizado en la médula espinal y, si bien difieren ligeramente de las células madre neurales del cerebro, se han podido estudiar experimentalmente en médulas lesionadas. Representan una fuente celular específica a partir de la cual se están desarrollando diferentes aplicaciones terapéuticas.

- *Células mesenquimales*, que se obtienen de diferentes tejidos, principalmente de médula ósea, y están constituidas por células de estroma y hematopoyéticas capaces de diferenciarse en diferentes estirpes celulares, incluyendo neuronas. Las células mesenquimales tienen una serie de ventajas, como la facilidad de obtención y el potencial para trasplantes autólogos (de un

individuo a sí mismo), evitando así problemas de rechazo y, de hecho, son muy utilizadas en la clínica para tratar enfermedades hematopoyéticas. Numerosos estudios experimentales relacionados con lesiones medulares se han realizado con células mesenquimatosas, con resultados positivos, incluyendo la reducción de la cavidad lesional y la mejoría de la recuperación funcional de los animales. Sin embargo, la variedad de métodos de trasplante, condiciones de cultivo y metodología de evaluación hacen que todavía sea necesario establecer unos criterios comunes de análisis.

- *Células madre de cordón umbilical.* La sangre de cordón umbilical se ha convertido en una fuente importante de células madre y constituye una alternativa a las células mesenquimatosas de médula ósea con una serie de ventajas inmunológicas importantes en los trasplantes. El cordón umbilical contiene células madre progenitoras, hematopoyéticas y endoteliales, entre otras. En modelos animales se han realizado pocos estudios con el fin de esclarecer el potencial de las células madre de cordón en lesiones medulares, con resultados prometedores, aunque quedan aún por definir los mecanismos implicados.

- *Células pluripotentes inducidas.* Descubiertas muy recientemente, las células pluripotenciales inducidas han despertado una gran expectación en el campo de la terapia celular. Se trata de células somáticas que, con la introducción de varios factores de transcripción, se reprograman a estadios prácticamente idénticos a los de las células madre embrionarias. A pesar de que

ya se han logrado varias generaciones de células pluripotentes inducidas con nuevos métodos, el riesgo latente de una reprogramación incompleta, o de la posible formación de tumores, hace que aún esté limitada su aplicación terapéutica.

En general, todos los tipos de células madre, al ser trasplantadas en la médula espinal lesionada, han demostrado capacidad de integrarse en el tejido del huésped y de diferenciarse en distintos tipos celulares: oligodendrocitos, astrocitos y neuronas. Sin embargo, la supervivencia de las células trasplantadas suele ser corta (semanas) y mayoritariamente se diferencian en astrocitos y sólo un porcentaje muy bajo en neuronas. En algunos estudios se ha descrito que el trasplante de células madre favorece la recuperación funcional motora y la remielinización de los axones desmielinizados. A pesar de ello, aún es una incógnita si la reorganización tisular que se produce en la zona de la lesión se debe a la integración de las células trasplantadas en el tejido huésped, a factores tróficos liberados por ellas o a su influencia en el tejido remanente.

### Terapia celular combinada

Dados los todavía limitados efectos de los tratamientos con trasplantes celulares, que, como mucho, han demostrado una parcial aunque significativa mejoría de la locomoción y de las pruebas electrofisiológicas tras lesiones medulares en animales de laboratorio, algunos estudios experimentales recientes han empleado terapia celular, con células gliales

**gracare**  
Institut català d'ajudes tècniques

## LA MÉS ÀMPLIA EXPOSICIÓ DE PRODUCTES A BARCELONA

- Cadires de rodes:
  - Manuals
  - Elèctriques
- Llits i mobiliari adaptat a la llar
- Grues de transferència
- Caminadors i bastons
- Ajudes de bany:
  - Cadires
  - Barres
- Servei d'adaptació de productes.

- Línea infantil:
  - Cadires de rodes
  - Caminadors
  - Trones
- Coixins i matalassos anti-escares
- Ajudes per les activitats domèstiques:
  - Ajudes menjar
  - Ajudes vestir
- Ajudes per a la comunicació
- Adaptació de vehicles
- Servei d'assistència tècnica.

C/ Entença n° 165, 08029 Barcelona • TEL. 93 490 26 29 • FAX. 93 490 75 73 • [www.gracare.com](http://www.gracare.com)

o células madre neurales, al mismo tiempo que la administración de moléculas como la condroitinasa o factores de crecimiento, que promueven la plasticidad y la regeneración axónica y han demostrado efectos sinérgicos. Una mejora que podría potenciar los efectos del trasplante celular viene dada por la manipulación génica de las células trasplantadas, consistente en el trasplante de células modificadas genéticamente para la producción controlada de determinados factores neurotróficos o de productos bloqueantes de los inhibidores que se reexpresan tras la lesión. En este sentido, se ha observado que el trasplante de glía que sobreexpresa GDNF, BDNF o NT-3 favorece la regeneración axónica y, parcialmente, la recuperación funcional.

Por otra parte, el trasplante celular suele realizarse mediante microinyección en la zona de la lesión y el tejido medular adyacente. En el caso de lesiones crónicas en que se han desarrollado cavidades císticas tabicadas por la cicatriz glial, se ha planteado la conveniencia de emplear biomateriales, en forma de geles o microestructuras, que actúen rellenando dichas cavidades, además de ofrecer un soporte a las células trasplantadas. Estas estrategias de ingeniería tisular revisten una mayor complejidad, pero pueden suponer un avance si se consigue remedar la compleja microestructura de la médula espinal.

Otros estudios proponen una combinación de terapia celular y programas intensivos de rehabilitación, particularmente de la función locomotora, lo que sería siempre necesario desde un punto de vista clínico.

## Perspectivas

Las lesiones medulares siguen un proceso fisiopatológico multifactorial para el cual no hay un tratamiento único que permita la restauración total de la lesión. Muchos de los estudios experimentales en modelos animales están revelando resultados prometedores, lo que ha generado grandes expectativas entre los científicos y también entre los pacientes afectados sobre el potencial de las terapias celulares en las lesiones de la médula espinal. Sin embargo, para llegar a aplicar clínicamente alguna de las terapias celulares ensayadas en el laboratorio, es necesario resolver una serie de aspectos técnicos antes de promover su traslación clínica. Algunos de estos aspectos hacen referencia al riesgo de formación de tumores que suponen los trasplantes, al rechazo inmunitario o a inesperados cambios del fenotipo de las células injertadas. Otros aspectos que deben considerarse son el estado de las células en términos de estadios de diferenciación en el momento del trasplante. En definitiva, es esencial definir perfectamente los protocolos de actuación en cuanto a esterilidad, pureza, potencialidad, identidad, estabilidad, seguridad y eficacia. Otras cuestiones aún abiertas se refieren al método de trasplante y a la fase posterior a la lesión en que pueden recomendarse.

La opinión mayoritaria entre los investigadores sobre lesiones de médula espinal es que deben realizarse más estudios experimentales en modelos animales, fundamentalmente para:

→ Aclarar las diferencias de los resultados experimentales entre laboratorios independientes, atribuidas a orígenes celulares distintos, así como a metodologías desiguales;

→ Replicar los resultados positivos de otros laboratorios independientes del primero;

→ Utilizar modelos de lesión clínicamente relevantes, especialmente modelos crónicos;

→ Desarrollar, de forma específica, terapias combinadas con otros tratamientos, como terapias farmacológicas o de rehabilitación.

En los últimos años la comunidad científica ha enunciado unas líneas generales de recomendación de la metodología idónea que debe seguirse en los ensayos clínicos futuros, ya que se ha planteado el paso a la fase de ensayo clínico de algunas de las terapias celulares más prometedoras. Las dificultades de la traslación clínica en las lesiones medulares son importantes. A título de ejemplo, cabe destacar que, durante el 2009, en Estados Unidos, uno de los primeros ensayos clínicos con trasplante de células en lesionados medulares (de progenitores de oligodendrocitos derivados de células madre embrionarias, promovido por la empresa Geron), que había sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration), tras analizar un extenso informe de datos experimentales fue pospuesto por razones de seguridad. Tampoco pudo finalizarse el ensayo clínico de trasplante de macrófagos activados que, tras superar la fase I de seguridad, se inició en fase II en centros de Israel y Norteamérica (Procord Clinical Trial) y fue suspendido por problemas económicos. A pesar de tales dificultades, son necesarios más estudios clínicos controlados y monitorizados para avanzar hacia la aplicación de las terapias experimentales en la clínica. Así, diferentes estudios se han encaminado a demostrar la seguridad de los trasplantes en pacientes, con resultados esperanzadores que han de servir para diseñar ensayos clínicos eficaces. **SR**

### BIBLIOGRAFIA

- Bunge MB, Pearce DD. Transplantation strategies to promote repair of the injured spinal cord. *J Rehabil Res Dev* 2003; 40: 55-62.
- Bunge MB. Novel combination strategies to repair the injured mammalian spinal cord. *J Spinal Cord Med* 2008; 31: 262-9.
- Coutts M, Keirstead HS. Stem cells for the treatment of spinal cord injury. *Exp Neurol* 2008; 209: 368-77.
- David S, Lacroix S. Molecular approaches to spinal cord repair. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 411-40.
- Ronaghi M, Erceg S, Moreno-Manzano V, Stojkovic M. Challenges of stem cell therapy for spinal cord injury: human embryonic stem cells, endogenous neural stem cells, or induced pluripotent stem cells? *Stem Cells* 2010; 28: 93-9.
- Schwab JM, Bregtels K, Mueller CA, et al. Experimental strategies to promote spinal cord regeneration – an integrative perspective. *Prog Neurobiol* 2006; 78: 91-116.
- Tator CH. Review of treatment trials in human spinal cord injury: issues, difficulties, and recommendations. *Neurosurgery* 2006; 59: 957-82.
- Tetzlaff W, Okon EB, Karimi-Abdolrezaee S, et al. A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2010; Epub April 20.
- Thuret S, Moon LD, Gage FH. Therapeutic interventions after spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 628-43.