

Terapias avanzadas con células madre en la lesión medular



Joan Vidal
Director Docente
Institut Guttmann

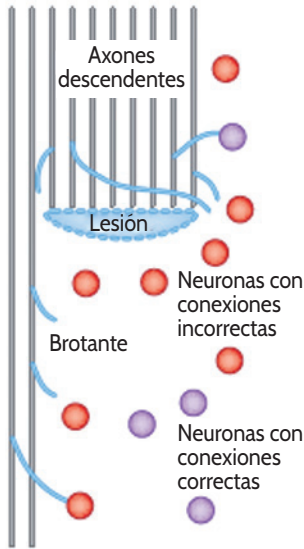
La lesión medular es una de las discapacidades más severas que pueden ocurrir de forma súbita y causar graves alteraciones en la mayoría de los órganos, y que, en muchos de los casos, dejarán secuelas permanentes e irreversibles.

En estos últimos años se han producido avances importantes en la mejora funcional de las secuelas de esta grave discapacidad neurológica, y en estas tres últimas décadas es, probablemente, cuando se han producido los mayores avances en investigación para la mejora funcional de los pacientes que padecen una lesión medular.

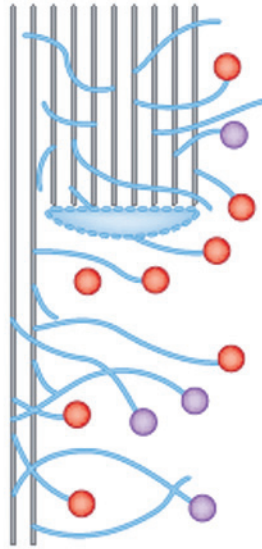
Los mecanismos neuronales dirigidos a la recuperación funcional sin necesidad de restaurar la estructura original es lo que hoy en día es conocido como neuroplasticidad. Este campo de las neurociencias se ha convertido en un *topic* atractivo tanto para clínicos, científicos como, incluso, para pacientes, que ha posibilitado que actualmente se acepte, por toda la comunidad científica internacional, que se pueden conseguir “mejoras funcionales sin reparaciones estructurales”.

Una de las reflexiones que con más insistencia nos hacemos es si existe algún tratamiento o estrategia que minimize los efectos dramáticos de una paraplejía o tetraplejía.

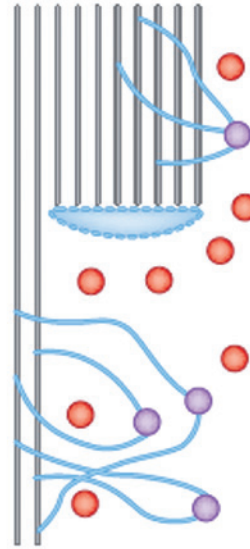
a. Crecimiento axonal espontáneo después de la lesión.



b. Crecimiento axonal aleatorio masivo tras tratamiento inductor de cambios neuroplásticos.



c. Cambios en el crecimiento axonal espontáneo cuando lo asociamos a tratamiento rehabilitador, aumentando las sinapsis correctas (neuroplasticidad adaptativa) y eliminando las incorrectas (neuroplasticidad maladaptativa).



James W Fawcett & Armin Curt, Nature Medicine (2009)

“Es posible la curación?” Es una pregunta difícil o casi imposible de contestar con certeza, ya que, si bien la mayoría de las opiniones médicas ve difícil conseguir la “curación”, las líneas actuales de investigación han introducido cambios significativos que han supuesto pequeños pasos, pero críticos, hacia una deseada respuesta afirmativa.

¿Que entendemos por “curar” a una persona con lesión medular (LM)?

Definir este término es uno de los aspectos más controvertidos entre los neurocientíficos. Para el público en general, cuando se habla de curación, el término se interpreta como la recuperación de la función motora útil para volver a caminar o bien movilizar manos y brazos, en el caso de un tetrapléjico. Sin embargo, las consecuencias de una LM afectan a muchos sistemas y funciones del cuerpo vitales para el estado de salud de una persona que ha sufrido esta grave discapacidad. Por este motivo, la comunidad científica ha intentado definir las bases de lo que entendemos por curación. Las líneas de la investigación sobre la LM deben centrarse en la prevención de la pérdida de la función motora y la recuperación

de las funciones perdidas –entre ellas, sensibilidad, función motora, vejiga, intestino, sistema autónomo y función sexual– y la eliminación de complicaciones –en particular, dolor, espasticidad, úlceras por presión, depresión–, con el último objetivo que consiste en conseguir que la persona vuelva a alcanzar los niveles funcionales y de actividad previos a sufrir la lesión.

Durante muchos años, la LM se ha considerado totalmente permanente e irreversible, si bien en estas últimas décadas se ha iniciado un progresivo

“Es posible la curación?” Es una pregunta difícil o casi imposible de contestar con certeza, ya que, si bien la mayoría de las opiniones médicas ve difícil conseguir la ‘curación’, las líneas actuales de investigación han introducido cambios significativos que han supuesto pequeños cambios, pero críticos, hacia una deseada respuesta afirmativa.”



cambio en el campo de la investigación de la LM, abriendo nuevos caminos de esperanza que hasta hace bien poco eran imposibles de imaginar.

Estamos en la era de los ensayos clínicos en lesionados medulares. Los clínicos e investigadores especializados en el tratamiento de la LM hemos vivido la aprobación y luego el abandono de uno de los tratamientos estrella que durante muchos años se ha venido utilizando en los hospitales de agudos, un fármaco dirigido a la neuroprotección aplicada en las fases iniciales tras la lesión, el uso a altas dosis de metilprednisolona (MP). Este tratamiento, aprobado en los años noventa, fue luego abandonado debido a los efectos secundarios graves que podía producir. Asimismo, hemos evolucionado desde la filosofía del tratamiento conservador, es decir evitar cirugías de raquis tras una fractura vertebral, al concepto de descompresión quirúrgica temprana y aplicación de terapias intensivas; en definitiva, cambios en el paradigma de los tratamientos neurorrehabilitadores de hoy en día que han mejorado el pronóstico funcional de la persona que ha sufrido una lesión medular.

Lo que sí sabemos es que aún no existe un tratamiento validado, una terapia que consideremos como “el trata-

miento eficaz” para curar esta afección neurológica, pero sí existen toda una serie de líneas de investigación, cada vez con resultados más esperanzadores, para mejorar el pronóstico final de una lesión medular.

El gran reto de la investigación de hoy en día es conseguir que la investigación básica o preclínica se convierta en investigación aplicada, cubriendo todas las etapas de la investigación traslacional y la innovación clínica, para fomentar la colaboración multidisciplinar, acelerando la traslación a la clínica de los prometedores resultados conseguidos en la investigación experimental en animales.

Es indudable que el mayor rigor en los ensayos preclínicos y clínicos ha facilitado estos objetivos, así como la aparición de las llamadas neurotecnologías, que han revolucionado las terapias rehabilitadoras actuales facilitando este mejor control de los estudios de investigación.

Dado que no existe un tratamiento eficaz para la LM traumática, se han diseñado varias estrategias terapéuticas, incluyendo las terapias celulares, farmacológicas y neurorrehabilitadoras. Muchas de las terapias farmacológicas con potencial neuroprotector y agentes proregenerativos se han ensayado en modelos animales.

Sin embargo, hasta ahora, el uso clínico de cualquiera de estos fármacos no ha mostrado efectos significativos. El trasplante de células para el tratamiento de la LM ha ido ganando interés en las últimas dos décadas, principalmente con la aplicación de células madre como base de la terapia regenerativa. Aunque se han publicado resultados alentadores en investigación básica, y se han iniciado ensayos clínicos en humanos con alguna de estas terapias prometedoras, sigue siendo necesario realizar estudios clínicos cuidadosamente controlados para la transferencia de los resultados obtenidos en experimentación animal.

De las diferentes aproximaciones hacia la mejora del pronóstico de una lesión medular, la terapia celular es una de las líneas más esperanzadoras y con más proyección de futuro.

Si bien hemos vivido la llegada del *marketing* de internet basado en el “turismo sanitario” en búsqueda de la curación “milagrosa”, cada vez más grupos internacionales están participando en diferentes ensayos con células madre aplicadas a personas con lesiones medulares en fases subagudas y crónicas, con resultados interesantes y que muestran ciertos cambios esperanzadores que obligan a seguir por esta senda, profundizando en esta línea de investigación.

Los tipos de células utilizadas en la terapia neurorregenerativa incluyen células de Schwann, células del bulbo olfatorio, células madre adultas, como las neurales, células derivadas de sangre del cordón umbilical y células madre mesenquimales (MSC) o células madre embrionarias humanas.

Entre los inicios más optimistas con el uso de células madre, destaca cierta capacidad regenerativa que se produce después de una lesión de un nervio periférico y que puede facilitar la reparación estructural de la médula espinal lesionada. El uso de nervio periférico como puente para el crecimiento axonal puede representar un elemento esencial para la regeneración axonal y la mielinización

nerviosa. El desarrollo de técnicas para purificar y expandir células de Schwann de pequeños segmentos de nervio donante autólogo permite iniciar ensayos para valorar los efectos de las células de Schwann trasplantadas en la médula espinal lesionada.

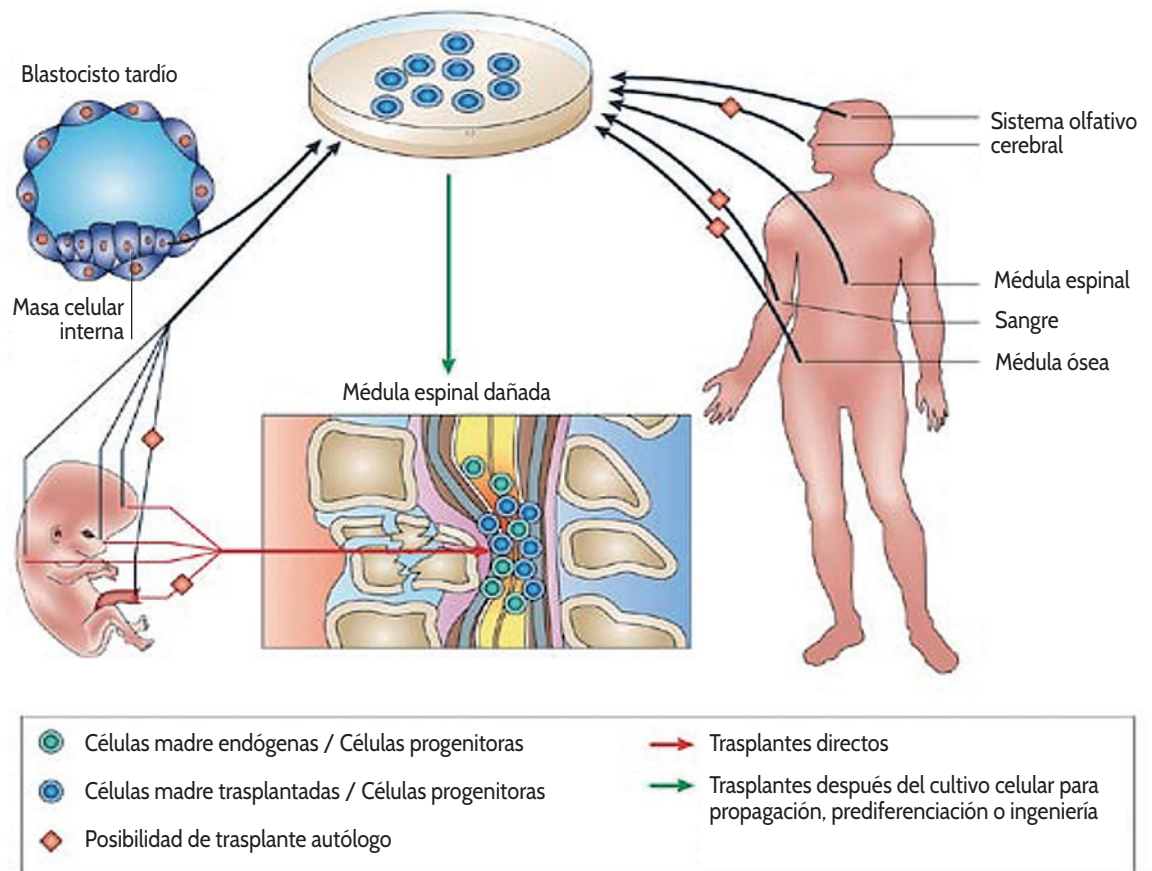
Hoy en día hay una gran cantidad de datos preclínicos que demuestran que los trasplantes autólogos con células de Schwann en la médula espinal tienen efectos beneficiosos, así que diversos grupos de investigación en el mundo están desarrollando ensayos clínicos con humanos utilizando esta línea de trasplante celular.

Enfoques recientes están asociando terapias basadas en el trasplante de células madre asociado a moléculas o a factores que promueven la plasticidad y la regeneración axonal. Se ha visto que los injertos de las células mesenquimales (MSC) facilitan la regeneración en una LM.

La sangre del cordón umbilical, como es bien sabido, contiene células madre inmaduras y progenitoras de linaje hematopoyético, células madre pluripotentes y células progenitoras de otros linajes. Tal composición celular ha sido la base de su uso en diferentes situaciones clínicas, algunas de ellas con el objetivo de la regeneración de los tejidos.

Las enfermedades degenerativas y traumáticas del sistema nervioso central son los objetivos actuales de los tratamientos mediante el uso de células madre obtenidas de cordón umbilical.

La investigación en modelos animales también ha demostrado que el tratamiento experimental con células de sangre de cordón en modelo animal de ictus puede mejorar los síntomas neurológicos. Estos efectos parecen estar relacionados con propiedades antiinflamatorias que parecen depender de las células mesenquimales (MSC) contenidas en la sangre del cordón umbilical y también en la gelatina de Wharton. En general, se sabe que las MSC tienen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras potentes que



Copyright ©2006 Nature Publishing Group

“Estas terapias han conseguido demostrar cierta evidencia de mejoría parcial tras el trasplante celular en algunos estudios publicados por grupos de investigación en todo el mundo. Si bien se han obtenido algunas mejorías clínicas, aún estamos lejos de conseguir la curación de las personas que padecen esta discapacidad.”

ejercen su acción, prácticamente, sobre todo el sistema inmunológico.

El trasplante de MSC de cordón umbilical en la médula espinal lesionada, administrado de forma intratecal –inyección en el espacio subaracnoideo por donde circula el líquido cefalorraquídeo (LCR)–, puede tener funciones positivas como: evitar la desmielinización; eliminación de factores inhibitorios en el lugar de la lesión que impiden el crecimiento axonal; promoción de la regeneración axonal; fenómenos de guiar adecuadamente conexiones sinápticas; creación de

puentes, y probable sustitución de las células perdidas. En consecuencia, el comportamiento pleotrófico de las MSC ha inducido a los clínicos a evaluar el potencial de tales células obtenidas de médula ósea y del cordón umbilical en el tratamiento de la lesión medular, observando respuestas experimentales positivas.

En resumen, existen datos que apoyan el efecto beneficioso de la utilización de células madre de cordón umbilical, incluyendo las MSC, en el tratamiento de enfermedades neurológicas. Además, estos datos también apoyan su seguridad en modelos experimentales, incluyendo la aplicación de esas células más allá de las barreras derivadas de la histocompatibilidad, el sexo y las especies.

El Institut Guttmann se ha convertido en unos de los centros con más experiencia en la aplicación de terapias avanzadas en el modelo de lesión medular en humanos. En definitiva, esta línea de investigación se basa en las diferentes potencialidades de los grupos de investigación implicados en el tratamiento y rehabilitación de la LM

y en el potencial de la terapia celular como herramienta para el tratamiento de esta patología.

Por ello, se ha articulado la creación de una red estable de colaboración entre un grupo clínico de referencia en lesiones medulares (Hospital de Neurorehabilitació Institut Guttmann), un grupo también de referencia en el desarrollo de medicamentos de terapias avanzadas basados en terapia celular, el BST (Banc de Sang i Teixits de Catalunya) y un grupo básico de experimentación animal de la UAB para desarrollar ensayos clínicos con células madre, en el intento de mejorar el pronóstico funcional de personas que han sufrido esta grave discapacidad.

Es indudable que estas terapias han conseguido demostrar cierta evidencia de mejoría parcial tras el trasplante celular en algunos estudios publicados por grupos de investigación en todo el mundo. Si bien se han obtenido algunas mejorías clínicas, aún estamos lejos de conseguir la curación de las personas que padecen esta discapacidad, pero es necesario continuar profundizando en este campo de la investigación, que seguirá dando frutos muy importantes en el futuro a corto y medio plazo.

Todavía no se conoce en qué momento desde la instauración de la lesión, qué tipo de células y qué vía de administración son los más adecuados para obtener mejores resultados, pero seguro que las mejorías funcionales se conseguirán en tratamientos llamados multimodales, combinando el uso de terapias avanzadas con otros tipos de terapias.

La regeneración medular es, actualmente, un área de investigación, y aún no es una forma de tratamiento consolidado, así que los estudios clínicos son imprescindibles para transferir los resultados de la investigación preclínica con animales a humanos lo más pronto posible, con garantías de no provocar efectos secundarios graves, y así crear evidencia clínica que se focalice en conseguir mejoras en las personas que viven y sufren con una LM.

La realidad y la esperanza para muchos clínicos y pacientes es que hoy en día existen más ensayos clínicos en curso que todos los acumulados en tiempos anteriores, y además, hay una mayor conciencia de cómo mejorar los diseños de los protocolos de investigación para detectar adecuadamente los posibles beneficios terapéuticos de todos estos ensayos.

El futuro de la investigación en la LM y en otras muchas enfermedades neurológicas está en desarrollar tratamientos multimodales utilizando terapias combinadas con células madre junto a otros productos biológicos destinados a aumentar la potencialidad del crecimiento axonal y reducir el mal ambiente inhibitorio en el lugar de la lesión espinal, asociado a largos procesos de neurorehabilitación, aplicando sistemas de neuromodulación y neuroestimulación a nivel de circuitos espinales, de cara a conseguir movimientos voluntarios.

En el futuro, es probable que todas estas líneas de investigación permitan reparar parcial o totalmente una lesión de la médula espinal, por ejemplo, induciendo fenómenos de neuroregeneración. Estos fenómenos, como hemos podido constatar, se han podido demostrar ya a nivel básico con animales de experimentación y con resultados interesantes, y se empiezan a demostrar ya en los diferentes ensayos clínicos en humanos. Trasladar estos hallazgos experimentales a los humanos es uno de los retos más importantes que tenemos que potenciar durante estos próximos años, de aquí la necesidad de crear grupos interdisciplinarios de investigadores básicos y clínicos.

Los hospitales de neurorehabilitación, como el Institut Guttmann, tienen un reto apasionante por delante, y deben estar preparados para incluir estas nuevas terapias en tratamientos clínicos habituales de los pacientes afectados de daño neurológico, para poder valorar, después, si son realmente eficaces, analizando los resultados de todas estas terapias con rigor científico para que permita validarlas y convertirlas en tratamientos convencionales aceptados por toda la comunidad científica.