



EDITORIAL

Células para curar. Del corazón al todo

Cells for curing. From the heart to everything

D. García-Olmo^{a,*} y M. García-Arranz^b

^a Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Unidad de Terapia Celular del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España

^b Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Laboratorio de Terapia Celular del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España

La revista ANALES DE PEDIATRÍA publica en este número el trabajo de Rivas et al¹, del Hospital Universitario La Paz, en el que se describe como dos lactantes con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca grave a los que se había indicado trasplante cardiaco, fueron tratados con inyección intracoronaria de células progenitoras. Observaron buenos resultados y evitaron, al menos por el momento, el trasplante. Concluyen que esta terapia puede suponer una alternativa terapéutica en estos niños, pudiendo disminuir la mortalidad en lista, mejorar su situación clínica y ofrecer mayor tiempo de espera para recibir un órgano idóneo, o incluso hacer innecesario el trasplante. A propósito de esta interesante publicación, el editor me propone que enjuicie estos hallazgos en el contexto mundial de la terapia celular. Por ello me gustaría en este editorial poner en perspectiva las realidades clínicas actuales en terapia celular e informar al lector sobre lo que parecen las tendencias más definidas en esta novedosa manera de tratar las enfermedades.

Si exceptuamos las terapias relacionadas con el trasplante de médula ósea, hay que reconocer que la terapia celular empezó en el ambiente de la cardiología. Hace ya una década se comunicaron las primeras inyecciones de células en pacientes con infarto de miocardio^{2,3}. Desde entonces, los estudios sobre el uso de las células madre para tratar todo tipo de enfermedades no hematológicas han tenido una gran repercusión en la literatura científica y sorprendentemente en los medios de comunicación de masas. Muchos de los ambiciosos estudios preclínicos y experimentales han aportado el conocimiento suficiente para dar el

salto a los pacientes en el contexto de ensayos clínicos y usos compasivos. Sin embargo, la realidad es que todavía no podemos considerar rutina clínica ninguna de las promesas iniciales.

Una aproximación a la situación real de los ensayos clínicos en terapia celular en los países occidentales puede estudiarse en la base de datos del Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos de Norteamérica⁴. Actualmente (febrero-2011) se están desarrollando más de 3.400 ensayos, todos utilizando células obtenidas de sujetos adultos (los dos registrados con células embrionarias están inactivos en este momento). La gran mayoría son con células hematopoyéticas, pero podemos encontrar más de un centenar con células no hematopoyéticas⁵. Con células mesenquimales (probablemente el tipo de célula madre que más esperanzas suscita para su traslado a la clínica) encontramos más de 140. La mayoría de las investigaciones usan células mesenquimales derivadas del estroma de la médula ósea, ya que aprovechan toda la infraestructura que los servicios de hematología tienen para el trasplante. Estos datos son aún más interesantes si los comparamos con los de hace tan sólo 8 años cuando sólo existía registrado un ensayo clínico que utilizaba células mesenquimales. La gran mayoría de estos ensayos clínicos están aun en fases iniciales (fases I y II) y ningún grupo ha publicado ningún ensayo clínico avanzado (fase III) que haya terminado con éxito. Por ello, estrictamente no podemos decir que estas terapias hayan demostrado verdadera eficacia clínica en ninguno de los campos estudiados.

Las enfermedades que estos ensayos clínicos están estudiando podemos clasificarlas según el campo de aplicación:

- Campo cardiovascular: las enfermedades cardiovasculares fueron las pioneras en los ensayos de terapia celular

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: damian.garcia@uam.es (D. García-Olmo).

y actualmente podemos decir que es el área que más ensayos clínicos mantiene abiertos. Se están realizando ensayos clínicos para tratar el fallo cardiaco. El objetivo es conseguir un nuevo tejido cardiaco funcional. Merece la pena destacar que hay inscritos 8 ensayos clínicos en fase III y que 5 de ellos van dirigidos a la cardiomiopatía dilatada. Aunque queda mucho por conocer, parece que se aumenta el número de cardiomiocitos y la angiogénesis. En el caso del infarto de miocardio se produce un remodelado de la cicatriz después de un infarto. Por último, hay ensayos dirigidos a tratar la enfermedad vascular periférica con prometedores resultados.

- Campo de la cirugía plástica y reconstructiva: el uso de células en grandes quemados, en lesiones cutáneas secundarias a radioterapia y úlceras cutáneas han demostrado un aumento de los vasos y una importante regeneración del tejido epitelial. Además hay que destacar el actual uso de las células mesenquimales en clínicas de cirugía estética, afortunadamente cada vez más controlados.
- Campo de cirugía ortopédica y traumatología: se pretende obtener hueso trasplantable y mejorar la reparación ósea. Actualmente, hay ensayos clínicos activos en osteogénesis imperfecta, necrosis avascular, reparación de lesiones cartilaginosas y grandes fracturas. Destacaremos que en el año 2010 la EMEA ha aprobado el primer fármaco basado en células madre, más específicamente condriocitos a un laboratorio farmacéutico⁶.
- Campo de la oftalmología: el tratamiento de las lesiones corneales es uno de los principales objetivos y el uso en degeneraciones retinianas empieza a entrar en ensayos clínicos en fases iniciales.
- Campo de cirugía general y digestiva: el tratamiento de las patologías del tracto digestivo mediante células madre va aumentando en los últimos años, pero sobre todo ha destacado el tratamiento de las fistulas de distintas localizaciones, las cuales son actualmente objeto de ensayos clínicos avanzados, incluyendo un fase III finalizado y pendiente de su publicación⁷.
- Campo de cirugía torácica: el tratamiento de defectos del árbol respiratorio está llegando a los ensayos clínicos con resultados alentadores.

Además se están realizando avances en investigación en el campo de las enfermedades de base inmunológica, la diabetes, de las enfermedades neurodegenerativas y de la regeneración hepática⁸, pero aún están en la fase de prueba de concepto.

Partiendo de esta situación actual nos preguntamos ¿a dónde va la terapia celular?

Por ahora la experiencia común coincide sobre todo con la seguridad, pero la eficacia de los productos celulares estudiados tiene pendiente la realización de ensayos clínicos avanzados. Por ello, la evolución lógica de esta nueva modalidad terapéutica es hacia un incremento del número y la calidad de los ensayos clínicos y a un aumento del número de aplicaciones con el fin de aclarar sus verdaderas virtudes terapéuticas.

Por otro lado, el reconocimiento de las células madre como medicamento y la legislación^{9,10} creada al respecto, hará que su irrupción en el mercado sea más segura y con-

trolada. Es esperable la aparición de células madre para uso clínico rutinario (como un fármaco más) si se completan con éxito los estudios en fase III (ensayos clínicos de eficacia) que actualmente están en marcha. Hay que resaltar que empresas biofarmacéuticas y biotecnológicas están invirtiendo en el campo de la terapia celular como una buena oportunidad de negocio, lo que sin duda ayudará a que los avances desarrollados en el laboratorio lleguen al paciente. En este sentido, un hecho a destacar es que estamos viviendo una colaboración exhaustiva entre científicos básicos y clínicos. De forma que podríamos decir que la ciencia básica, los investigadores clínicos y los elementos de producción se están alineando en el campo de las células madre. Esta realidad está consiguiendo acelerar el normal tránsito del laboratorio a la clínica y con ello el aumento en la demanda de productos celulares para su aplicación. Se trata pues de un claro ejemplo de lo que se ha denominado «investigación traslacional».

Otra tendencia de futuro que se detecta es hacia el uso de células procedentes de donantes sanos y bancos celulares. La terapia autóloga (usar las células del propio individuo enfermo para curar sus propias enfermedades) puede retrasar la aplicación terapéutica en patologías urgentes como por ejemplo el ictus cerebral, y puede excluir determinados pacientes como por ejemplo aquellos en los cuales no se pueda obtener tejido o tengan enfermedades autoinmunitarias. Por ello, cada vez se están realizando más estudios y ensayos con células alogénicas (de donantes)¹¹. Si se demostraran buenos resultados en los ensayos que actualmente se han iniciado, se podrían crear bancos de células madre preparadas para un uso clínico rápido y seguro. De esta forma, en un futuro la terapia celular se podría convertir en un tratamiento utilizable diariamente para una gran cantidad de problemas clínicos, cuya resolución sería imposible con las herramientas clásicas disponibles.

Mientras esperamos que los ensayos clínicos nos informen de las verdaderas capacidades terapéuticas de las células, miramos al laboratorio para que nos busquen nuevos tipos celulares más eficaces y que nos ofrezcan una total seguridad para el receptor. Pero lo que más nos gustaría es que estas células fueran capaces de integrarse y funcionar en el contexto de un órgano y de la compleja homeostasis de un organismo adulto. Si esto se consiguiera se podría dar el ansiado salto desde la terapia celular a una verdadera medicina regenerativa que podría resolver problemas clínicos de gran trascendencia. Pero la imaginación, aunque es buen motor para la ciencia, requiere del contraste riguroso y metódico para llegar a realidades válidas para el paciente y en tanto no se demuestren, no deberían comunicarse infundadas esperanzas.

Finalmente, me gustaría destacar que en el campo de la investigación con células madre hemos vivido unos episodios apasionantes en la discusión sobre las mejores fuentes celulares o sistemas de aplicación. Tras una polémica falaz sobre si eran mejores las células madre embrionarias o las adultas, la realidad científica demostró que la seguridad de nuestros pacientes solo permitía el uso de éstas últimas. Actualmente, estamos viviendo dos de estos apasionantes episodios, el primero de ellos se produce tras los experimentos de Yamanaka¹², demostrando que podemos obtener células con una gran pluripotencialidad mediante reprogramación genética de células diferenciadas (iPs), tan sólo

añadiendo tres genes que codifican factores de transcripción a las células diferenciadas. Esto nos abre ante nuestros ojos un futuro muy esperanzador para lo que podría ser la ansiada medicina regenerativa de órganos y funciones. El segundo apasionante episodio que estamos viviendo se deriva de los estudios de Doris Taylor basados en la descelularización de órganos y posterior recelularización de estos con células madre adultas¹³). De nuevo hay que decir que la cardiología, actuando como pionera, nos lleva desde el corazón al todo de la medicina regenerativa.

Bibliografía

1. Rivas J, Menéndez JJ, Arrieta R, Alves J, Romero MP, García-Guereta L, et al. Utilidad de la terapia intracoronaria con células progenitoras en pacientes con miocardiopatía dilatada: ¿puente o alternativa al trasplante cardiaco? *An de Pediatr (Barc)*. 2011;74:218–25.
2. Flynn A, O'Brien T. Stem cell therapy for cardiac disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11:177–87.
3. Pelacho B, Prosper F. Stem cells and cardiac disease: where are we going? *Curr Stem Cell Res Ther*. 2008;3:265–76.
4. Disponible en: <http://www.clinicaltrial.gov/>.
5. García Olmo D, García-Verdugo JM, Alemany J, Gonzalez M, Gutierrez-Fuentes JA, editores. *Cell therapy*. Madrid: Ed. Mac Graw Hill; 2007.
6. Aprobación de ChondroCelect por las agencias reguladoras. Disponible en: .
7. García-Olmo D, Herreros D, Pascual M, García-Arranz M, et al. Expanded adipose derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a Phase II Clinical Trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:79–86.
8. Lopez JT, Hristov TG, García-Arranz M, García-Olmo D. Stem cell therapy for digestive tract diseases: current state and future perspectives. *Stem Cells Dev*. 2011 Feb 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21187000.
9. Directivas 2001/20/CE; 2003/63/CE y 2004/23/CE del Parlamento europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004.
10. Orden SCO/3461/2003, Real Decreto 223/2004 y Real Decreto 1301/2006.
11. García-Olmo D, Herreros D, De-La-Quintana P, Guadalajara H, Trébol J, Georgiev-Hristov T, et al. Adipose-derived stem cells in Crohn's rectovaginal fistula. *Case Report Med*. 2010;2010:961758.
12. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;30:861–72.
13. Taylor DA, From stem cells, cadaveric matrix to engineered organs. *Curr Opin Biotechnol*. 2009;20:598–605.