

Terapia celular en los errores congénitos del metabolismo



Cell therapy in inborn errors of metabolism

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el artículo publicado por Pareja et al.¹ sobre el trasplante hepatocelular en el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Los autores describen su experiencia en 4 casos y resumen la experiencia global en otros 25 casos¹.

En los resultados descritos llama la atención que, en la mayoría de los casos, se produjo una corrección parcial y temporal del déficit metabólico, requiriendo posteriormente un trasplante hepático¹⁻³.

Dichos hallazgos indican que los hepatocitos trasplantados son incapaces de revertir el déficit enzimático de forma permanente, probablemente por alteraciones en su división y proliferación en el hígado. Este hecho contrasta con estudios en roedores, en los que se ha documentado —en un modelo murino de tirosinemia (FAH -/-)— que los hepatocitos trasplantados pueden realizar hasta 69 divisiones sucesivas, equivalente a generar 50 hígados de ratón sin sufrir un déficit funcional⁴. Aunque es bien conocida la extraordinaria capacidad replicativa de los hepatocitos^{5,6}, la regeneración hepática es un proceso muy complejo y regulado genéticamente, en el que interrelacionan células de estirpe mesenquimal (células Kupffer, células endotelio-sinusoidales), epitelial (hepatocitos, colangiocitos) y células madre hematopoyéticas (CD133, CD117), con múltiples factores endocrinos, paracrinos y autocrinos (hormonal, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, etc.)^{5,6}.

En animales knock-out y tipo silvestre (wild type), se ha confirmado la estricta regulación de la duplicación de los hepatocitos por las moléculas reguladoras del ciclo celular (p53, p21, p27), de forma que la división celular es detenida y las células entran en apoptosis cuando no se dan las condiciones necesarias, o ante un estrés hiperproliferativo excesivo^{7,8}.

Con la descripción de las células madre pluripotenciales inducidas (iPSC) por el premio Nobel (2012) Shinya Yamanaka en 2005⁹, se ha producido un renovado interés en la terapia celular, como posibilidad terapéutica en diversas hepatopatías. Recientemente Takebe et al. han generado

estructuras «organoides» con fenotipo hepático a partir de hepatocitos derivados de iPSC humanas, cultivadas con células endoteliales y mesenquimales¹⁰.

Con la experiencia de grupos como el de Pareja et al. y las contribuciones recientes de la plasticidad de las iPSC, se abre una nueva era en la terapia celular en el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo.

Bibliografía

1. Pareja E, Ribes C, Gómez-Lechón MJ, Cortes M, Vila JJ, Dalmau J, et al. Liver cell therapy in the treatment of inborn errors of metabolism in children. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:390.e1–390.e8.
2. Dhawan A, Puppi J, Hughes RD, Mitry RR. Human hepatocyte transplantation: current experience and future challenge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:288–98.
3. Enns GM, Millan MT. Cell-based therapies for metabolic liver disease. *Mol Genet Metab*. 2008;95:3–10.
4. Azuma H, Paulk N, Ranade A, Dorrell C, Al-Dhalimy M, Ellis E, et al. Robust expansion of human hepatocytes in Fah^{-/-}/Rag2^{-/-}/Il2rg^{-/-} mice. *Nat Biotechnol*. 2007;25:903–10.
5. Michalopoulos GK. Liver regeneration: alternative epithelial pathways. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43:173–9.
6. Michalopoulos GK. Principles of liver regeneration and growth homeostasis. *Compr Physiol*. 2013;3:485–513.
7. Kurinna S, Stratton SA, Coban Z, Schumacher JM, Grompe M, Duncan AW, et al. p53 regulates a mitotic transcription program and determines ploidy in normal mouse liver. *Hepatology*. 2013;57:2004–13.
8. Duncan AW, Taylor MH, Hickey RD, Hanlon Newell AE, Lenzi ML, Olson SB, et al. The ploidy conveyor of mature hepatocytes as a source of genetic variation. *Nature*. 2010;467:707–10.
9. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126:663–76.
10. Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature*. 2013;499:481–4.

J.A. Cienfuegos*, F. Martínez Regueira, J. Baixauli y F. Rotellar

Departamento de Cirugía General, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjacienc@unav.es (J.A. Cienfuegos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.10.009>