



Esclerosis lateral amiotrófica y células madre, una unión prometedora

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una compleja enfermedad, también conocida como Enfermedad de Lou-Gehrig, debido al nombre del beisbolista estrella de los Yankees de Nueva York, quien falleció el año 1941 producto de esta patología. En ese entonces era una enfermedad rara, de inicio tardío y fatal. Hoy se sabe que se dañan las neuronas motoras. Pero, ¿qué la causa? Es algo no del todo dilucidado.

Hoy en día sabemos que el ELA es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por una muerte progresiva de las neuronas motoras, lo que causa atrofia muscular, debilidad, fasciculación (contracciones musculares involuntarias por descargas nerviosas) y espasticidad (músculos tensos y rígidos). Las personas que la padecen, experimentan debilidad en sus extremidades, seguido de una progresiva y rápida parálisis, lo que conduce a problemas para deglutir y para respirar, principal causa de muerte, por lo que la esperanza de vida no supera los 5 años.

Cada año, más de 5.000 personas en Estados Unidos son diagnosticadas con ELA, y en Chile tenemos 600 pacientes que la padecen, según la Corporación ELA. La prevalencia mundial es de 4 a 6 por cada 100.000 personas de entre 40 a 70 años de edad.

Esta enfermedad es de etiología desconocida. El 90% de los casos son causados por una combinación de mutaciones genéticas y/o variables ambientales. Solo el 10% de los casos de ELA son causados por herencia de genes conocidos, que conducen a la interrupción de los procesos de comunicación entre neuronas. Esta heterogeneidad hace que sea difícil identificar la causa exacta de la enfermedad y así desarrollar terapias efectivas.

Se ha probado varios agentes terapéuticos potenciales y modificadores de la enfermedad en estudios preclínicos utilizando modelos animales, y algunos han llegado a ser utilizados en ensayos con seres humanos. Sin embargo, muchos no cumplen con los requisitos de seguridad o eficacia.

En los últimos 20 años, solo dos medicamentos modificadores de la enfermedad han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU: Rilutek (Riluzol) de Sanofi, que retrasa la progresión de la enfermedad, y Radicava (Edaravone) de MT Pharma America, que disminuye el daño celular causado por los radicales libres. Pero a pesar de esto, a la fecha no existe una cura para la enfermedad y continúa siendo un problema grave.

El trasplante de células madre representa un nuevo enfoque terapéutico. Las células madre mesenquimales (MSCs) permitirían reemplazar las neuronas dañadas o disfuncionales, detener la progresión de la enfermedad y mejorar los síntomas de los pacientes (ver referencias 1 a 4).



Las MSCs se pueden aislar y expandir desde varias fuentes neonatales y de adultos, incluido el cordón umbilical, la médula ósea, el tejido adiposo y el tejido dental. Además, las células madre tienen una gran capacidad para producir distintas moléculas de señalización que pueden modular su entorno. Dentro de estas moléculas, están las del tipo antiinflamatorias y de supervivencia, que potencialmente evitarían la degeneración neuronal y la muerte celular observada en la ELA.

Hasta el momento, los estudios preclínicos con modelos animales de ELA han demostrado los efectos beneficiosos del trasplante de MSC, que mejora la función motora y prolonga la vida de los animales. Más recientemente, los ensayos clínicos de fase 1 han demostrado la seguridad de varias rutas de administración de las MSCs, proporcionando soporte para futuros desarrollos en el tratamiento de células madre (NCT03067857, NCT02242071).

Los resultados preliminares de los ensayos de fase 2, sugieren que el trasplante de células madre puede tener potencial terapéutico para la ELA. Aunque los resultados no fueron sorprendentes, se informaron algunas mejoras en la capacidad respiratoria de los pacientes y la reducción de las tasas de progresión de la enfermedad, en comparación con los grupos control (NCT01984814, NCT01933321).

En el año 2003, Mazzini y sus colegas realizaron los primeros estudios clínicos para determinar la seguridad y tolerabilidad del trasplante de MSCs del propio paciente para el tratamiento de ELA. Si bien no hubo una mejoría funcional, no se informaron efectos adversos graves ni efectos perjudiciales sobre la función neurológica. Los estudios de seguimiento, que duraron más de 4 años después de la cirugía, no revelaron signos de toxicidad o crecimiento celular anormal y mostraron que 4 pacientes, de los 7 que entraron en el estudio, recuperaron gradualmente la fuerza muscular en sus extremidades (ver referencia 5).

Es importante destacar además que estas células pueden manipularse genéticamente para mejorar su actividad terapéutica dirigida al ELA. El Dr. Bor Luen Tang, profesor asociado en la Escuela de Medicina de la Universidad de Singapur y autor de una revisión que proporciona una visión general del potencial terapéutico del trasplante de células madre como terapia para el ELA, publicada en la revista "Reviews in the Neurosciences", escribió que "Las MSCs del propio paciente podrían ser una fuente de fácil obtención, que además se pueden modificar genéticamente, permitiendo construir terapias combinadas". "La indicación reciente (aunque modesta y limitada) de la seguridad del procedimiento dentro de la duración típica de la enfermedad, y el efecto beneficioso moderado del trasplante de MSC en pacientes con ELA, debería proporcionar un ímpetu suficiente para ensayos más grandes de Fase 2b-3", escribió el investigador (ver referencia 6).

Relacionado con lo anterior, la empresa BrainStorm Cell Therapeutics desarrolló un tipo de célula denominada "NurOwn™" para el tratamiento de ELA. Estas son MSCs del propio paciente, inducidas a secretar factores neurotróficos de manera estable. En el año 2014, se inició un ensayo clínico de fase 2 para evaluar la seguridad y la eficacia de estas células (NCT02017912). En paralelo, están desarrollando otro estudio de fase 2 que usa células NurOwn™, en este caso para analizar la dosis y la vía de inoculación (NCT01777646).



Más de 60 pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) han sido tratados con NurOwn™ en ensayos clínicos realizados en los Estados Unidos e Israel, estableciendo un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad y demostrando signos prometedores de eficacia. Actualmente, han iniciado un ensayo clínico en fase 3 (NCT03280056) en proceso de reclutamiento de aproximadamente 200 pacientes, en este estudio se evaluará la seguridad y la eficacia de la administración repetida, por vía intratecal, de células NurOwn™, esperando que las neuronas y las células gliales absorban los factores neurotróficos secretados por las células trasplantadas.

Aunque todavía existe un largo camino por recorrer, el tratamiento de ELA con células madre sigue siendo una alternativa viable y prometedora.

A continuación, algunas referencias y ensayos clínicos.

Referencias:

1. Ciervo y colaboradores. Molecular neurodegeneration (2017) 12:85
2. Forostyak S y Sykova E. Frontiers in Neuroscience (2017)
3. Wahid y colaboradores Cochrane Database of Systematic Reviews (2016) Issue 11
4. Stonesifer y colab. Progress in Neurobiology 158 (2017) 94 – 131
5. Mazzini y colaboradores. ALS 2003; 4: 158 - 161 ([Informahealthcare.com](http://informahealthcare.com))
6. Tang, Bor Luen. Reviews in Neuroscience (2017); 28(7): 725 – 738

Ensayos Clínicos:

1. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067857>
2. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02242071>
3. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984814>
4. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01933321>
5. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02017912>
6. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01777646>
7. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280056>