

TRATAMIENTOS REGENERATIVOS EN ENFERMEDADES DEL NEURODESARROLLO:

TERAPIAS DE ALTO FUNCIONAMIENTO

Salvador Martinez

RESUMEN

Las dificultades persistentes en la comunicación e interacción social y los patrones repetitivos y Las terapias avanzadas son nuevos productos médicos que usan terapia génica, terapia celular e ingeniería de tejidos. Se aplican para tratar enfermedades o lesiones, enfermedades degenerativas, enfermedades congénitas y cáncer; con gran potencial para la medicina.

Las enfermedades hereditarias asociadas a mutaciones de genes conocidos están siendo tratadas con estrategias de remplazo del producto codificado por el gen alterado (ER). En aquellas enfermedades en las que el producto del gen puede ser producido por células de la médula ósea (MO) y transferido a otras células, el trasplante alogénico de médula ósea (TMO) es muchas veces una solución terapéutica. Cuando no se encuentra el donante, se puede acudir a modificar genéticamente células del propio paciente y realizar trasplante autólogo con terapia génica.

Los trastornos heredados del metabolismo son enfermedades graves de la infancia que cursan con un gran deterioro cognitivo y de desarrollo psicomotor. Aunque el factor patogénico decisivo es la mutación de un gen implicado en alguna ruta del metabolismo con la acumulación de un producto mal procesado, el progresivo deterioro del sistema nervioso suele estar asociada a una severa neuroinflamación, desmielinización y neurodegeneración. Por el momento no tienen cura y precisan de actitudes terapéuticas precoces y agresivas, que conllevan altas tasas de mortalidad y, muy frecuentemente, escasos grados de mejoría funcional y supervivencia. El tratamiento ha de estar dirigido a remplazar el producto del gen mutado y, sobretodo, a reducir el estado inflamatorio y la disregulación del sistema inmune.

El TMO o de células mesenquimales de MO son terapias de elección y experimentales que consiguen mejorar el curso de estas enfermedades mediante remplazo del enzima deficiente, intercambio de membranas y regulación del proceso inflamatorio.

En esta ponencia se revisarán y discutirán los mecanismos de la terapia celular en ciertas enfermedades lisosomales y peroxisomales de depósito.

ENFERMEDADES LISOSOMIALES DE DEPOSITO

Las enfermedades lisosomales de depósito (ELD) es un grupo heterogéneo de patologías producidas por mutaciones en genes que codifican proteínas específicas de los lisosomas. La

función de los lisosomas va más allá de su papel en la degradación y el reciclaje de productos celulares, desempeñando un papel crucial en la reparación de la membrana plasmática y en el intercambio de lípidos y metabolitos entre los orgánulos celulares. El mecanismo de la lesión celular en las ELD no está bien conocida, pero se debe en parte a la acumulación primaria de sustratos no digeridos y mal procesados dentro de los lisosomas y a la posterior patología derivada de estos depósitos. Esta disfunción en el manejo de sustratos parece debida fundamentalmente a la alteración de los procesos regulados por proteínas de la pared de los lisosomas; proteínas que son necesarias para la maduración funcional de los procesos de digestión y reciclaje de residuos celulares.

Indicación para CMO en ELD

Las ELD requieren intervención precoz, para evitar el daño irreversible de los tejidos más afectados; por lo tanto, deben tratarse en fases asintomáticas o al inicio de los síntomas y abordarse desde un manejo multidisciplinar, para optimizar la respuesta al tratamiento, la calidad de vida después de este y prevenir la mortalidad prematura. El mecanismo de acción del TMO en las ELD se conoce como corrección cruzada: las células trasplantadas proporcionan a las células del receptor una fuente continua de enzimas. Además, la capacidad de las células derivadas de la MO donante para migrar a través de la barrera hematoencefálica y diferenciarse en microglía. Esta microglía donante secreta la enzima deficiente al espacio extracelular de parénquima del sistema nervioso central (SNC) y mejora la afectación neural y con ello los resultados neurocognitivos. La mucopolisacaridosis (MPS) son el paradigma del éxito del TMO en la enfermedad metabólica. El TMO es la opción de tratamiento de elección para pacientes con MPS II (Síndrome de Hurler) que son menores de 2 años, que no tienen o tienen un deterioro cognitivo mínimo. Los tratamientos farmacológicos de remplazo enzimático disponibles actualmente no previenen el deterioro cognitivo, ya que no cruzan la barrera hematoencefálica en dosis suficientes. Además, la terapia farmacológica a largo plazo está limitada por la inducción de anticuerpos antienzimáticos, lo que disminuye la reducción del sustrato.

ENFERMEDADES PEROXISOMIALES DE DEPOSITO

La adrenoleucodistrofia (ALD) cerebral ligada al cromosoma X (X-CALD), es una enfermedad peroxisomal caracterizada por una desmielinización inflamatoria grave en el cerebro y a menudo asociada a insuficiencia suprarrenal. Se debe a mutaciones en el gen *ABCD1* (Xq28) que codifica para la ALDP, una proteína transmembrana peroxisomal implicada en el transporte del citosol al peroxisoma de ésteres-CoA de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA). La resonancia magnética cerebral (RM) es el único medio para detectar la desmielinización cerebral antes de la aparición de los síntomas, incluso los déficits cognitivos leves.

El curso clínico de la enfermedad y la falta de signos de remielinización en estudios neuropatológicos y de resonancia magnética, sugieren que la regeneración de la mielina está obstaculizada, por razones que actualmente no se conocen.

El TMO solo está indicado en la forma de afectación cerebral y es el único tratamiento disponible para mejorar de la enfermedad. La eficacia del TMO en X-CALD se debe a la corrección cruzada y a otros factores de la enfermedad, como el neurotrofismo y un efecto antiinflamatorio. El TMO puede detener el proceso de desmielinización al disminuir el proceso

inflamatorio, regular el sistema inmune y reemplazar la microglia disfuncional con macrófagos derivados de la médula ósea. Esta multiplicidad de mecanismos de acción puede explicar de forma individual y conjunta la actividad terapéutica de la terapia celular.

Indicación actual de terapia celular en trastornos heredados del metabolismo

Dos mecanismos están especialmente presentes en los trastornos hereditarios del metabolismo asociados a la disfunción de los lisosomas. Estos mecanismos tienen que ser adecuadamente conocidos para buscar nuevos tratamientos de terapias avanzadas:

1) Terapia celular usando las células como biofármacos: se emplean células mesenquimales de MO o de cordón umbilical (CMMO) como una alternativa terapéutica al TMO.

1) Experimentos en modelos animales de enfermedad han demostrado que las CMMO son capaces de ralentizar, detener o incluso regenerar daños en los tejidos. Esto es debido a la vasta variedad de mecanismos de señalización celular que estas células pueden llevar a cabo, tales como la capacidad de fusión celular, liberación continuada de factores moleculares funcionalmente activos (incluida la corrección cruzada), inmunomodulación y la activación de las células progenitoras de los órganos donde se implantan. Paralelamente, experimentos de co-cultivo de células mesenquimales de diferentes orígenes con células neurales han descubierto la capacidad de las células mesenquimales para producir vesículas extracelulares (exosomas y microvesículas) que pueden transportar elementos tróficos y beneficiosos a las células con las que se fusionan. Pero, lo que parece más importante para ayudar a las células a eliminar depósitos de sustancias tóxicas es proporcionarles una membrana celular abundante normal (portadora de proteínas deficientes de membrana características de estas enfermedades), con la posibilidad de introducir receptores y activar señales lisosomiales. En nuestro laboratorio hemos aislado células mesenquimales de la pulpa dental, mostrando características de las células madre de la cresta neural y, por lo tanto, pueden generar neuronas en cultivos neurogénicos. Con cultivos adecuados estas células de pulpa dental nos han permitido desarrollar un modelo de Ataxia de Friedreich, demostrando el benéfico terapéutico de las células mesenquimales (en co-cultivos celulares) y sus sobrenadantes (en cultivos aislado) para la expresión del gen de la Frataxina.

2) Además depósito en los lisosomas de sustratos mal procesados, en las ELD acompaña de un proceso de neuroinflamación muy importante, con disfunción del sistema inmune. La pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica y la activación de la inmunidad innata nos aparecen como elementos patogénicos importantes para entender el proceso de inflamación crónica y para ser estudiado como posible diana terapéutica.

Las células, actuando como bio-fármacos, tienen la capacidad de actuar sobre el déficit de factores y tienen propiedades neurotróficas e inmunoreguladores, además de activar localmente los progenitores indiferenciados. Creemos que la terapia celular puede representar en un futuro próximo una vía terapéutica por estas enfermedades, que por el momento carecen de ella.