



EDITORIAL

Terapia celular en la esclerosis lateral amiotrófica: ciencia y controversia

L. Galán^{a,*}, A. Guerrero-Sola^a, U. Gómez-Pinedo^b y J. Matias-Guiu^c

^a Unidad de ELA, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Centro de Investigación Príncipe Felipe y CIBERNED, Valencia, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 26 de febrero de 2010; aceptado el 27 de febrero de 2010

Accesible en línea el 17 Septiembre 2010

PALABRAS CLAVE

Esclerosis lateral amiotrófica;
Células madre;
Enfermedad neurodegenerativa;
Terapia celular

KEYWORDS

Amyotrophic lateral sclerosis;
Stem cells;
Neurodegenerative disease;
Cell therapy

Resumen La terapia con células madre se vislumbra como una posible terapia alternativa al tratamiento de diferentes patologías degenerativas, entre las cuales se encuentra la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En la actualidad, a pesar de que existen trabajos de investigación básica con esta terapia en la ELA, todavía quedan sin esclarecer los mecanismos de actuación de las células madre implantadas, además de no tener claro el tipo de células a utilizar (medula ósea, grasa, pulpa dentaria, etc.) y vía de administración más idónea. A su vez, existen ensayos clínicos con células madre mesenquimales con resultados poco concluyentes, por lo que no se ha podido establecer con contundencia como una terapia alternativa en ELA o cualquier otra enfermedad neurodegenerativa. A pesar de las evidencias científicas, en los últimos años han aparecido diferentes clínicas que ofrecen tratamientos con células madre para enfermedades neurodegenerativas, dando lugar a lo que se conoce como "turismo celular". Este fenómeno ha activado alarmas y reacciones en la comunidad científica. La aplicación de estas terapias se debe realizar siguiendo las normas de buena práctica clínica en investigación, la metodología basada en la evidencia y las recomendaciones éticas y científicas internacionales.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: science and controversy

Abstract Stem cell therapy is seen as a possible alternative for the treatment of different degenerative diseases, among which includes amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Despite there being basic research works with this therapy in ALS, the mechanism of action of the implanted cells are still unclear. It is also unclear which type of cells to use (bone marrow, fat, dental pulp, etc.), or the most ideal administration route. Furthermore, clinical trials with mesenchymal stem cells are not very conclusive, therefore it has not been convincingly established

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elainvestigacion@luciagalan.es (L. Galán).

as an alternative therapy in ALS or any other neurodegenerative disease. Despite the scientific evidence, several clinical trials have been conducted in the last few years that offer stem cell treatments for neurodegenerative diseases, giving rise to what is known as "cellular tourism". This phenomenon has set off alarms and reactions in the scientific community. The application of these therapies must be performed following the good clinical practice guidelines in research, evidence based methodology and international ethical and scientific recommendations.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa con un único tratamiento aprobado, el riluzole, cuyo efecto es moderado¹. En los últimos años, la terapia celular ha despertado un gran interés científico y social, ya que supone explorar nuevas estrategias terapéuticas en enfermedades que hasta ahora no tienen tratamiento, como las enfermedades neurodegenerativas². Sin embargo, sus indicaciones aprobadas son mínimas². En el caso de la ELA, al igual que en las otras enfermedades neurodegenerativas, a pesar de una intensa investigación básica, no existe suficiente evidencia sobre la eficacia de este tipo de terapia^{3,4} ni sobre su seguridad⁵ como para poder aprobar su indicación, aunque sí se ha podido avanzar en la realización de algunos ensayos clínicos⁶⁻⁹, fundamentalmente con células madre mesenquimales.

La ELA presenta algunas características que la hacen especial a la hora de considerar la terapia celular. La primera es que su etiopatogenia es desconocida¹⁰. Además, en los últimos años se ha puesto de manifiesto en la etiopatogenia de la ELA la importancia de las células que forman el ambiente de las motoneuronas¹¹. La segunda es que se desconoce la forma en que la enfermedad se difunde en el humano¹², con la consiguiente dificultad de elección del sitio ideal de implantación de las células.

El efecto de la terapia celular en la ELA se podría producir por sustitución de las células implantadas por otros tipos celulares dañados. Parece lógico pensar que en el caso de la ELA, las células que deban ser sustituidas sean las motoneuronas. Esa sustitución, requeriría el desarrollo de conexiones con otras neuronas y crecimiento axonal en el músculo diana. Sin embargo, estas estrategias sólo parecen efectivas en los modelos de daño estático y no de daño progresivo como es la ELA^{13,14}. A pesar de ello, y por un posible efecto sobre otras neuronas, se ha aprobado recientemente por la FDA la realización de un ensayo clínico con células madre neurales en pacientes con ELA. El recambio a astrocitos o a microglia podrían tener un papel más importante¹⁵.

Pero la estrategia más prometedora de las células madre consiste en la liberación de los factores neurotróficos y la modulación de la inflamación. Cuando las células madre precursoras se modifican para expresar GDNF y se implantan en ratas transgénicas SOD previenen la degeneración de las motoneuronas, si se administran además en el músculo mejoran la función motora^{16,17}.

Es este mecanismo el que consigue dar lugar a neuroprotección en los modelos transgénicos para la SOD de ELA¹⁸. Por ello se llegó a la realización de un ensayo clínico con células mesenquimales exógenas intramedular en localización torácica⁸ y en otro implantación cervical⁹; ambos eran ensayos abiertos y en ellos se describe un discreto beneficio para los pacientes.

También las células procedentes de cordón umbilical mostraron un efecto beneficioso en el modelo animal a

través de la función inmune¹⁹. En humanos se ha llevado a cabo el trasplante de células autólogas hematopoyéticas a nivel frontal en una pequeña parte de pacientes⁷.

Beers et al llevaron a cabo una serie de experimentos para identificar el papel de la microglia y las células CD4+ en el daño a las motoneuronas trasplantando células de médula ósea en ratones transgénicos para la SOD cruzados con ratones que carecen de CD4+. La falta de células T aceleraba la progresión de la enfermedad, pero su reintroducción a través del trasplante de médula ósea daba lugar a neuroprotección²⁰.

Otra estrategia de actuación sería la estimulación de la neurogénesis endógena presente en los nichos neurogénicos del SNC del paciente con ELA (esta vía ya ha sido propuesta en otras enfermedades), pero hasta el momento no se usa³.

En conclusión, la terapia celular en la ELA se encuentra todavía en una fase muy preliminar; aunque se han realizado algunos ensayos clínicos sus resultados son difíciles de interpretar, dado el pequeño número de pacientes y la falta de homogeneidad de sus diseños. Sigue siendo una incógnita cuál es el tipo celular idóneo, la vía o el sitio anatómico óptimo para la introducción de las células. La mayoría de los grupos consideran, por ello, que es necesario realizar más estudios básicos antes de avanzar a la clínica²¹.

El turismo celular

A pesar del estado tan precoz en el que se encuentra la terapia celular, en los últimos años han aparecido en el mercado numerosas clínicas que ofrecen a través de Internet tratamiento con células madre en diferentes patologías, fundamentalmente en enfermedades neurodegenerativas. Estas clínicas se encuentran generalmente en países con legislaciones más laxas. Los tratamientos se realizan, además, a un coste bastante alto, sin contar el que supone el traslado del paciente.

En el año 2008 científicos de la Universidad de Alberta²² realizaron un brillante trabajo que causó un enorme impacto entre la comunidad científica. En él analizaban las clínicas que ofrecían tratamientos con células madre en Internet, realizando una búsqueda a partir de Google. En él encontraron que todas las clínicas menos una ofrecían tratamiento para indicaciones no aprobadas y que en la mayor parte de ellas existía una sobreestimación de la eficacia del mismo y una subestimación de los riesgos. Este artículo dio lugar a que la Sociedad para la Investigación sobre células madre publicara una guía para la investigación responsable con las mismas²³.

Recientemente se ha publicado el caso de un paciente que años después de un trasplante de células madre presentó tumores múltiples en el SNC, que cuando fueron analizados presentaban genotipos masculinos y femeninos,

por lo que eran al menos de dos donantes⁵. Este caso ha avivado la polémica sobre la utilización de este tipo de terapias.

En nuestra opinión, la terapia celular debe continuar siendo estudiada a través de estudios básicos y ensayos clínicos bien diseñados. Su aplicación fuera de estos ámbitos, cuando se realice, debe ser igualmente controlada y revisada de forma externa para asegurar que se cumplen estándares de calidad, seguridad y ética, siguiendo las guías de actuación de la ISSCR²³.

Bibliografía

1. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330:585–91.
2. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders-time for clinical translation? *J Clin Invest*. 2010;120:29–40.
3. Matias-Guiu J, Barcia JA, García-Verdugo JM, Galán L, Vela A, García-Ramos R. Terapia celular en la Esclerosis Lateral Amiotrófica. *Neurología*. 2008;23:226–37.
4. Papadeas ST, Maragakis NJ. Advances in stem cell research for amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Biotechnol*. 2009;20(5):545–51.
5. Amariglio N, Hirshberg A, Scheithauer BW, Cohen Y, Loewenthal R, Trakhtenbrot L, et al. Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. *PLoS Med*. 2009;6:e1000029.
6. Appel SH, Engelhardt JI, Henkel JS, Siklos L, Beers DR, Yen AA, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2008;71:1326–34.
7. Martínez HR, González-Garza MT, Moreno-Cuevas JE, Caro E, Gutiérrez-Jiménez E, Segura JJ. Stem-cell transplantation into the frontal motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Cytotherapy*. 2009;11:26–34.
8. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, Vassallo E, Oliveri G, Nasuelli N, et al. Stem cell treatment in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008;265:78–83.
9. Deda H, Inci MC, Kurekci AE, Sav A, Kayihan K, Ozgun E, et al. Treatment of amyotrophic lateral sclerosis patients by autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year follow-up. *Cytotherapy*. 2009;11:18–25.
10. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2007;369:2031–41.
11. Boillee S, Vande Velde C, Cleveland DW. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron*. 2006;52:39–59.
12. Ravits JM, La Spada AR. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration. *Neurology*. 2009;73:805–11.
13. Gao J, Coggeshall RE, Tarasenko YI, Wu P. Human neural stem cell-derived cholinergic neurons innervate muscle in motoneuron deficient adult rats. *Neuroscience*. 2005;131:257–62.
14. Wichterle H, Lieberam I, Porter JA, Jessell TM. Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. *Cell*. 2002;110:385–97.
15. Lepore AC, Rauck B, Dejea C, Pardo AC, Rao MS, Rothstein JD, et al. Focal transplantation-based astrocyte replacement is neuroprotective in a model of motor neuron disease. *Nat Neurosci*. 2008;11:1294–301.
16. Suzuki M, McHugh J, Tork C, Shelley B, Klein SM, Aebischer P, et al. GDNF secreting human neural progenitor cells protect dying motor neurons, but not their projection to muscle, in a rat model of familial ALS. *PLoS One*. 2007;2:e689.
17. Suzuki M, McHugh J, Tork C, Shelley B, Hayes A, Bellantuono I, et al. Direct muscle delivery of GDNF with human mesenchymal stem cells improves motor neuron survival and function in a rat model of familial ALS. *Mol Ther*. 2008;16:2002–10.
18. Vercelli A, Mereuta OM, Garbossa D, Muraca G, Mareschi K, Rustichelli D, et al. Human mesenchymal stem cell transplantation extends survival, improves motor performance and decreases neuroinflammation in mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*. 2008;31:395–405.
19. Garbuzova-Davis S, Sanberg CD, Kuzmin-Nichols N, Willing AE, Gemma C, Bickford PC, et al. Human umbilical cord blood treatment in a mouse model of ALS: optimization of cell dose. *PLoS One*. 2008;3:e2494.
20. Beers DR, Henkel JS, Zhao W, Wang J, Appel SH. CD4+ T cells support glial neuroprotection, slow disease progression, and modify glial morphology in an animal model of inherited ALS. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:15558–63.
21. Badayan I, Cudkovicz ME. Is it too soon for mesenchymal stem cell trials in people with ALS? *Amyotroph Lateral Scler*. 2008;9:321–2.
22. Lau D, Ogbogu U, Taylor B, Stafinski T, Menon D, Caulfield T. Stem cell clinics online: the direct-to-consumer portrayal of stem cell medicine. *Cell Stem Cell*. 2008;3:591–4.
23. Hyun I, Lindvall O, Ahrlund-Richter L, Cattaneo E, Cavazzana-Calvo M, Cossu G, et al. New ISSCR guidelines underscore major principles for responsible translational stem cell research. *Cell Stem Cell*. 2008;3:607–9.