

Terapia con “células madre” en enfermedad de Parkinson: ¿dónde estamos?

Stem cell-based treatment for Parkinson's disease: Where are we?

Nilton Custodio^{1,2,a,b}

En los últimos 30 años, la terapia celular ha emergido como una atractiva opción para la investigación y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas y consiste en la administración de injertos de células o de tejidos, mediante la selección apropiada de un tipo celular específico según el mecanismo reconocido de la enfermedad a tratar. Las “células madre” tienen la capacidad de proliferar y diferenciarse hacia múltiples linajes celulares e incluyen las células madre embrionarias (CME)-derivada de blastocistos; células madre mesenquimales (CMM)-derivadas de médula ósea; células madre pluripotenciales inducidas (CMPi)-derivadas de blastocistos y fibroblastos; y células progenitoras neurales (CPN)-derivadas de tejido cerebral fetal humano.

En teoría, en aquellas enfermedades donde existe pérdida de subpoblaciones específicas de neuronas, el reemplazo celular puede reproducir o estabilizar las redes neuronales, y además pueden proveer soporte neurotrófico o prevenir la acumulación de factores tóxicos; sin embargo, estos supuestos no se han reflejado en los escasos estudios clínicos no aleatorizados, y las interrogantes a resolver en el futuro radican en el tipo y el medio en el cual se desarrolla la “célula madre” a utilizar, la forma correcta de administrarla, y el estadio de la enfermedad en el que el procedimiento ofrece mejores resultados; pero sobre todo en estudios clínicos debidamente aprobados por comités de ética y agencias regulatorias.

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo desorden neurodegenerativo más común, después de la enfermedad de Alzheimer y presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, incluyendo características motoras y no-motoras; siendo el temblor de reposo, bradicinesia, rigidez y pérdida de los reflejos posturales los síntomas cardinales de la enfermedad. Patológicamente se define como la pérdida severa y relativamente selectiva de neuronas dopaminérgicas en la *pars compacta* de la sustancia negra y la presencia de cuerpos de Lewy, sinucleína positivas en regiones específicas. El objetivo principal del tratamiento farmacológico es restaurar los bajos niveles de dopamina estriatal dorsal; sin embargo, todos ellos desarrollan complicaciones motoras (discinesias y fluctuaciones motoras) después de 5 a 15 años de iniciado el tratamiento, las cuales pueden ser manejadas luego con estimulación bilateral del núcleo subtalámico o estimulación cerebral profunda; pero dichos procedimientos tampoco están exentos de complicaciones y además no cambian la evolución de la enfermedad; por lo que es urgente la necesidad de contar con terapias que no solo sean capaces de reemplazar de manera más efectiva a la dopamina; si no también reemplazar o proteger a la sustancia negra de la neurodegeneración. Los ensayos en EP se iniciaron a fines de los 80, después que los estudios pre-clínicos demostraron que injertos de neuronas dopaminérgicas fetales podían sobrevivir por largos períodos, reinervar el estriado del huésped trasplantado y secretar dopamina de manera regulada en modelos animales de EP. Dado que los primeros ensayos realizados con implantes estriatales de tejido mesencefálico ventral fetal humano (MVfh) rico en neuroblastos dopaminérgicos (realizados por estereotaxia) mostraron algunos beneficios clínicos y restauración de la dopamina estriatal según estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP), pero que fueron realizados de manera abierta, y con escasos números de pacientes; el National Institutes of Health (NIH) en 1993 aprobó fondos para la realización de dos ensayos doble-ciego,

¹ Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

² Revista de Neuro-Psiquiatría. Lima, Perú.

^a Neurólogo.

^b Editor Asociado.

controlados con placebo, el Colorado/Columbia Trial (1) y el Tampa/Mount Sinai/Rush Trial (2), los cuales fallaron para alcanzar significancia en los objetivos primarios del estudio. Se ha debatido al respecto, y las explicaciones probables están relacionadas con la selección de los pacientes, preparación e implante del tejido, tipo y duración de la inmunoterapia y elección de los parámetros primarios de evaluación. Por otro lado, estos estudios reportaron un número significativo de pacientes trasplantados con discinesias inducidas por el injerto (DII), las cuales podrían ser explicadas por la creación de *hot spots* dopaminérgicos, y por la contaminación del tejido donador con neuronas serotoninérgicas. Con la finalidad de mejorar estos resultados el proyecto TRANSEURO (www.transeuro.org.uk) va a continuar usando tejido MVfh, pero mejorará la selección de pacientes (más jóvenes y en estadios tempranos de la enfermedad) y va a optimizar la preparación de los tejidos a trasplantar para reducir el riesgo de DII, no obstante su aplicación práctica en el futuro encontrará barreras en los aspectos legales y éticos de la mayoría de países, por lo que se están buscando terapias basadas en “células madre”. Aún en fases pre-clínicas las neuronas dopaminérgicas obtenidas a partir de CME han demostrado sobrevivencia en el tejido huésped y algunos beneficios funcionales en una variedad de modelos animales de EP. De la misma manera neuronas dopaminérgicas obtenidas de CMPi han demostrado ciertos efectos terapéuticos en ciertos modelos de ratas con EP, pero no están exentas de la posibilidad de generación de tumores y rechazo al injerto. En el año 2012 (3) se reportó los resultados de 17 pacientes con una variedad de desórdenes parkinsonianos, quienes recibieron en Alemania e Italia, tratamiento intra-tecal con CMM a partir de un preparado autólogo de médula ósea. Si bien es cierto, no se demuestran efectos colaterales significativos, ninguno de los pacientes mostró mejoría en las escalas motoras de la EP.

En nuestro país, algunos centros ofrecen la “cura milagrosa” de la EP mediante la aplicación intravenosa de “células madre” a partir de un preparado autólogo obtenido de la cresta iliaca; pero, no existe un reporte de sus resultados en una revista científica indizada, se desconoce el linaje celular preparado, es incierto el lugar del cerebro a donde llegan, asumiendo que atraviesan la barrera hemato-encefálica, no es posible establecer migración hacia la sustancia negra o al estriado, o su integración al sistema nervioso del huésped. No es posible descartar el efecto placebo de cualquier procedimiento, peor aún se desconoce la certificación de los investigadores en evaluación motora y no motora de la EP, por lo tanto no existe la posibilidad de una adecuada evaluación basal y de seguimiento y los pacientes son seleccionados luego de pagar elevadas cantidades de dinero. Pero, sí conocemos sus efectos colaterales debido a las múltiples denuncias de pacientes realizadas al Colegio Médico del Perú.

Las razones por las que en este momento las “células madre” no representan la cura de la EP podrían plantearse de la siguiente manera: Primero, los ensayos aleatorizados controlados no han demostrado beneficio motor significativo. Segundo, las terapias celulares solo han enfocado los síntomas motores mediante el restablecimiento del sistema dopaminérgico, no obstante la EP también representa en la progresión de la enfermedad el compromiso de los sistemas serotoninérgico y colinérgico. Tercero, la aparición de severas discinesias intratables (DII) y la posibilidad de formación de tumores cerebrales; y cuarto, el progreso de esta enfermedad neurodegenerativa no se retrasa, y termina comprometiendo el tejido injertado en los cuales se ha demostrado presencia de cuerpos de Lewy. Entonces, antes que esta terapia pueda ser recomendada en humanos con EP, es pertinente exigir que los nuevos estudios clínicos experimentales puedan ser realizados por científicos y clínicos expertos que aseguren evaluación pre-clínica satisfactoria de toxicidad y eficacia, revisión del protocolo por una agencia regulatoria, aprobación del protocolo por un comité de ética central, y firma de consentimiento informado aprobado por el comité de ética en el cual todos los riesgos potenciales y beneficios sean explicados de manera clara y en lenguaje nativo del paciente; pero sobre todo, los resultados deben ser compartidos con la comunidad médica. Realizado de otra manera, este tipo de experimentación humana no se justifica, representa una injusticia para los pacientes y retrasa el progreso científico, por lo que la comunidad clínica y científica debe condenar tales prácticas y asegurar que la evaluación de “células madre” como posible tratamiento para EP sea realizada de manera científica y ética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001;344: 710-719.
2. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2003; 54:403–414.
3. Storch A, Csoti I, Eggert K, et al. Intrathecal application of autologous bone marrow cell preparations in parkinsonian syndromes. *Mov Disord.* 2012; 27:1552–1555.