

> EDITORIAL

Presente y futuro de las terapias con células madre mesenquimales en patología pulmonar

Isabel Mirones-Aguilar¹, Luis Mariñas-Pardo^{1,2}

¹ Unidad de Biotecnología Celular. Área de Biología Celular y Desarrollo. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda Madrid.

² Unidad de Investigación Respiratoria. Instituto de Investigación Biomédica A Coruña. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Las células madre mesenquimales (MSCs) son células pluripotentes que se encuentran en numerosos tejidos del individuo adulto. Poseen un papel central en procesos tan importantes como la reparación tisular, regeneración, fibrosis, inflamación o angiogénesis¹. Han sido identificadas en la práctica totalidad de órganos en que han sido estudiadas (páncreas, hígado, músculo esquelético, dermis,...) incluido tejido pulmonar^{1,2}, sin embargo su aislamiento y caracterización resulta técnicamente más sencillo y eficaz cuando se parte de médula ósea o tejido adiposo. Debido a estos orígenes tan diversos y a su elevada plasticidad fenotípica, en el año 2006 la Sociedad Internacional de Terapia Celular (International Society Cellular Therapy) propuso tres criterios para su caracterización³: en primer lugar han de ser células adherentes a plástico cuando son cultivadas in vitro; en segundo lugar han de expresar los antígenos de superficie CD73, CD90 y CD105 en ausencia de antígenos hematopoyéticos como CD34 o CD45; y por último estas células han de ser capaces de diferenciarse en osteoblastos, adipocitos y condrocitos cuando son estimulados con medios de diferenciación específicos.

Sin embargo, la característica que puede ser más relevante para su utilización terapéutica a corto plazo es su capacidad de modulación del sistema inmune. En primer lugar se trata de células hipo-inmunogénicas⁴ lo que abre la puerta a la utilización de terceros donantes sin necesidad de estudios previos de histocompatibilidad y sin que exista riesgo de rechazo. Esta característica abre la puerta a la existencia de “bancos de células madre” en los propios complejos hospitalarios para su utilización directa en el momento en que se presente la necesidad terapéutica. En segundo lugar, poseen capacidades inmunomoduladoras, siendo capaces de interactuar con linfocitos T, linfocitos B, células NK, células dendríticas, regulando el estado de activación de estas células. Los primeros ensayos clínicos realizados en pacientes en los cuales las MSCs mostraron su capacidad inmunomoduladora han sido los realizados en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda (EICH)⁵, donde se demostró la seguridad de las MSCs provenientes de un tercer donante, y su capacidad para reducir y tratar la EICH tras los trasplantes alógenos de médula ósea.

Una característica adicional de las MSCs es su habilidad para migrar selectivamente a los sitios de daño. Numerosas quemoquinas han sido identificadas como factores clave para la regulación de esta migración específica debido a la gran diversidad de receptores específicos que las células

expresan en superficie⁶. Además es bien conocido el efecto de “filtro pulmonar”, que hace que sean retenidas en primer lugar en los pulmones tras su administración sistémica intravenosa, característica que las hace poseer mayor relevancia en el tratamiento de lesiones pulmonares.

Este panorama general, nos muestra que nos encontramos ante un tipo celular, que puede ser considerado como agente terapéutico seguro en aquellas enfermedades pulmonares de base inmune y/o en las que sea necesaria reparación tisular. Actualmente existen evidencias científicas que muestran su potencial en el tratamiento de enfermedades etiogénicamente tan dispares como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar o rechazo post-trasplante, cuyas líneas generales de investigación comentaremos a continuación.

Asma

Una de las enfermedades crónicas inflamatorias, que se encuentra relacionada con la hiperreactividad bronquial e inflamación local, donde el remodelado bronquial juega un papel central. Ya han sido publicados varios trabajos en modelos murinos de asma bronquial inducida mediante instilación nasal de ovoalbúmina que muestran la capacidad de las MSCs para disminuir la inflamación pulmonar característica de esta enfermedad⁷ y la reparación del epitelio pulmonar⁸. Se desconoce su mecanismo exacto de actuación, pero su capacidad de inmunomodulación y restauración del equilibrio Th1-Th2 parecen jugar un papel central. Sin embargo, todavía no existen trabajos que muestren los posibles efectos a largo plazo sobre el remodelado bronquial.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Una de las enfermedades pulmonares con mayor índice de mortalidad y morbilidad entre la población fumadora, que cursa con enfisema y bronquitis crónica. Las terapias regenerativas con MSCs intentan revertir los déficits estructurales y funcionales de la EPOC, bien mediante regeneración del tejido dañado o bien mediante un efecto local paracrino y antiinflamatorio que estas células puedan ejercer, como ha sido demostrado en modelos animales de enfisema⁹. Actualmente, y una vez se ha verificado la seguridad de la administración intravenosa de las MSCs en pacientes con EPOC, han comenzado ensayos clínicos tanto en fase I (NCT01306513) como en fase II (NCT00683722)¹⁰ que evalúan las dosis efectivas en aquellos pacientes con enfermedad moderada y severa, refractarios a tratamientos convencionales con esteroides. A falta de hacerse públicos los informes finales del

estudio, ya se conoce que estos ensayos han confirmado el descenso de los niveles de Proteína C Reactiva en aquellos pacientes en los que estaba elevada al inicio del estudio.

Hipertension Pulmonar

Enfermedad fatal caracterizada por un incremento en la presión arterial pulmonar, que conduce a la hipertrofia del ventrículo derecho y fallo ventricular. Los tratamientos actuales pueden mejorar los síntomas y reducir la severidad de los desórdenes hemodinámicos¹¹, pero el deterioro gradual y continuo conduce al trasplante pulmonar. En modelos animales en rata, induciendo la enfermedad con monocrotalina, tras la infusión intravenosa o intratraqueal¹² de MSCs, se vio atenuada la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular, restaurando la repuesta a acetilcolina y disminuyendo la hipertrofia ventricular. Este modelo animal también ha sido utilizado para ensayar terapias génicas en las que las MSCs son utilizadas como vector, siendo modificadas genéticamente para sobreexpresar genes como la Prostaciclina-sintasa¹³ o la Óxido Nítrico Sintasa¹⁴, observando en ambos casos una mejora significativa en la esperanza de vida de los animales.

Rechazo post-trasplante pulmonar

Existe cada vez más interés en el uso de MSCs como terapia coadyuvante en el trasplante de órganos sólidos. Centrándonos en el trasplante pulmonar, el rechazo crónico se produce generalmente en forma de bronquiolitis obliterante y tiene una alta incidencia en los enfermos que sobreviven al trasplante. Modelos preclínicos muestran la eficacia de estas células prolongando la supervivencia de los pacientes y la disminución del rechazo^{15,16}, lo que ha conducido al inicio de un ensayo clínico fase I (NCT01175655) para evaluar su potencial terapéutico en este tipo de pacientes. Además, se han descrito efectos sinérgicos con drogas inmunosupresoras¹⁷, lo que permitiría disminuir la dosis administrada a los pacientes disminuyendo la toxicidad y las infecciones oportunistas asociadas al tratamiento inmunosupresor.

Sin embargo, como paso previo a la utilización sistemática de terapias con células madre mesenquimales, son necesarios más estudios que estandaricen protocolos para su aislamiento, caracterización y variables a cuantificar a la hora de valorar la efectividad del tratamiento. Además, existe una elevada variabilidad entre cultivos iniciados a partir de muestras de diferentes donantes, variabilidad que se ve agravada si tenemos en cuenta los diferentes nichos de donde estas células pueden ser extraídas. Todavía nos quedan numerosas preguntas por resolver, ¿existe verdadera y funcional diferenciación hacia los diversos tipos celulares que conforman el sistema respiratorio?, ¿es mantenida esta diferenciación en el tiempo?, ¿cuáles son los mecanismos moleculares mediante los cuales las MSCs modulan la respuesta inmune?. Desconocemos además cual es la vía de administración óptima para cada patología, sin embargo todo este desconocimiento de los mecanismos mediante los cuales actúan las MSCs no impide que su utilización en la clínica sea ya un hecho.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jun DH, Garat C, West J, Thorn N, Chow KS, Cleaver T, Sullivan T, Torchia EC, Childs C, Shade T et al: The Pathology of Bleomycin Induced Fibrosis is Associated with Loss of Resident Lung Mesenchymal Stem Cells Which Regulate Effector T-Cell Proliferation. *Stem Cells* 2011.
2. Lama VN, Smith L, Badri L, Flint A, Andrei AC, Murray S, Wang Z, Liao H, Toews GB, Krebsbach PH et al: Evidence for tissue-resident mesenchymal stem cells in human adult lung from studies of transplanted allografts. *J Clin Invest* 2007, 117(4):989-996.
3. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop D, Horwitz E: Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006, 8(4):315-317.
4. Garcia-Castro J, Trigueros C, Madrenas J, Perez-Simon JA, Rodriguez R, Menendez P: Mesenchymal stem cells and their use as cell replacement therapy and disease modelling tool. *J Cell Mol Med* 2008, 12(6B):2552-2565.
5. Aggarwal S, Pittenger MF: Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005, 105(4):1815-1822.
6. Beider K, Abraham M, Peled A: Chemokines and chemokine receptors in stem cell circulation. *Front Biosci* 2008, 13:6820-6833.
7. Bonfield TL, Koloze M, Lennon DP, Zuchowski B, Yang SE, Caplan AL: Human mesenchymal stem cells suppress chronic airway inflammation in the murine ovalbumin asthma model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010, 299(6):L760-770.
8. Knight DA, Rossi FM, Hackett TL: Mesenchymal stem cells for repair of the airway epithelium in asthma. *Expert Rev Respir Med* 2010, 4(6):747-758.
9. Hind M, Maden M: Is a regenerative approach viable for the treatment of COPD? *Br J Pharmacol* 2011.
10. [http://www.osiristx.com/prod_pulmonary.php]
11. Umar S, Steendijk P, Ypey DL, Atsma DE, van der Wall EE, Schali J, van der Laarse A: Novel approaches to treat experimental pulmonary arterial hypertension: a review. *J Biomed Biotechnol* 2010, 2010:702836.
12. Baber SR, Deng W, Master RG, Bunnell BA, Taylor BK, Murthy SN, Hyman AL, Kadowitz PJ: Intratracheal mesenchymal stem cell administration attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, 292(2):H1120-1128.
13. Takemiya K, Kai H, Yasukawa H, Tahara N, Kato S, Imaizumi T: Mesenchymal stem cell-based prostacyclin synthase gene therapy for pulmonary hypertension rats. *Basic Res Cardiol* 2010, 105(3):409-417.
14. Kanki-Horimoto S, Horimoto H, Mieno S, Kishida K, Watanabe F, Furuya E, Katsumata T: Implantation of mesenchymal stem cells overexpressing endothelial nitric oxide synthase improves right ventricular impairments caused by pulmonary hypertension. *Circulation* 2006, 114(1 Suppl):1181-1185.
15. Hoogduijn MJ, Popp FC, Grohnert A, Crop MJ, van Rhijn M, Rowsani AT, Eggenhofer E, Renner P, Reinders ME, Rabelink TJ et al: Advancement of mesenchymal stem cell therapy in solid organ transplantation (MISOT). *Transplantation* 2010, 90(2):124-126.
16. Popp FC, Eggenhofer E, Renner P, Slowik P, Lang SA, Kaspar H, Geissler EK, Piso P, Schlitt HJ, Dahlke MH: Mesenchymal stem cells can induce long-term acceptance of solid organ allografts in synergy with low-dose mycophenolate. *Transpl Immunol* 2008, 20(1-2):55-60.
17. English K, French A, Wood KJ: Mesenchymal stromal cells: facilitators of successful transplantation? *Cell Stem Cell* 2010, 7(4):431-442.