

Células madre: comprensión de su función en el tratamiento de la EM

Jack Antel, MD y Peter Darlington, PhD,
Montreal Neurological Institute & Hospital
(Instituto y hospital neurológico de
Montreal), McGill University, Montreal,
Québec, Canadá.

La pérdida constante de mielina puede hacer que los axones se tornen más vulnerables a las lesiones reiteradas. Las células madre tienen la capacidad de diferenciarse a todos los diversos tipos de células que componen el cuerpo. El desafío es la reparación del SNC en casos de EM.

La esclerosis múltiple (EM) se caracteriza con frecuencia por un curso clínico de recaídas y remisiones durante el cual la persona afectada desarrolla uno o más déficits neurológicos que después se resuelven, parcial o completamente, durante los días o semanas posteriores. Estas recaídas reflejan el desarrollo de nuevas lesiones dentro del sistema nervioso central (SNC), según se visualizan mediante una resonancia magnética (RM). Dichas lesiones, al examinarse en el laboratorio, presentan inflamación, destrucción de mielina y una lesión de extensión variable en los axones subyacentes.

Otra preocupación es que la constante ausencia de mielina contribuye a la continua pérdida de axones, la base aparente de la naturaleza progresiva de la EM en algunos casos. La pérdida constante de mielina puede hacer que los axones se vuelvan más vulnerables a las lesiones reiteradas, inducir a los axones a realizar cambios compensatorios en sus propiedades (cambios en la expresión del canal iónico), lo que pueden dar como resultado más insultos retardados al axón, y

eliminar los factores de apoyo necesarios para la supervivencia de los axones a largo plazo. Esta edición de MS *in focus* se centra en determinar si el tratamiento con células madre puede reparar o sustituir la mielina dañada como medio de restauración de la conducción eléctrica efectiva en el SNC, dando como resultado, por ende, la recuperación de la función neurológica.

¿Qué son las células madre y qué es lo que hacen?

Las células madre, y determinados tipos de “células progenitoras”, se definen clásicamente como células autorrenovables (que pueden dividirse y producir más de sí mismas) y que pueden diferenciarse en un tipo de célula madura, con las propiedades de las células que componen los órganos específicos. Las células madre iniciales son aquellas producto de las primeras divisiones celulares tras la fertilización del óvulo, lo que se conoce como concepción. Tales células tienen la capacidad de diferenciarse en todos los diversos tipos de células que componen el cuerpo, y se denominan *células madres pluripotentes*.

Durante este proceso de diferenciación, hay células que aún mantienen la capacidad de renovarse a sí mismas, pero tienen un potencial más restringido en cuanto a la diferenciación; por ejemplo, están más limitadas respecto a los tipos de célula que pueden producir. Los artículos de esta edición tratarán sobre los tipos específicos de células madre. Las células madre que residen dentro del SNC y pueden desarrollarse en células neurales suelen denominarse *células neurales*

La pérdida persistente de mielina puede hacer más vulnerables los axones frente a los daños reiterados.

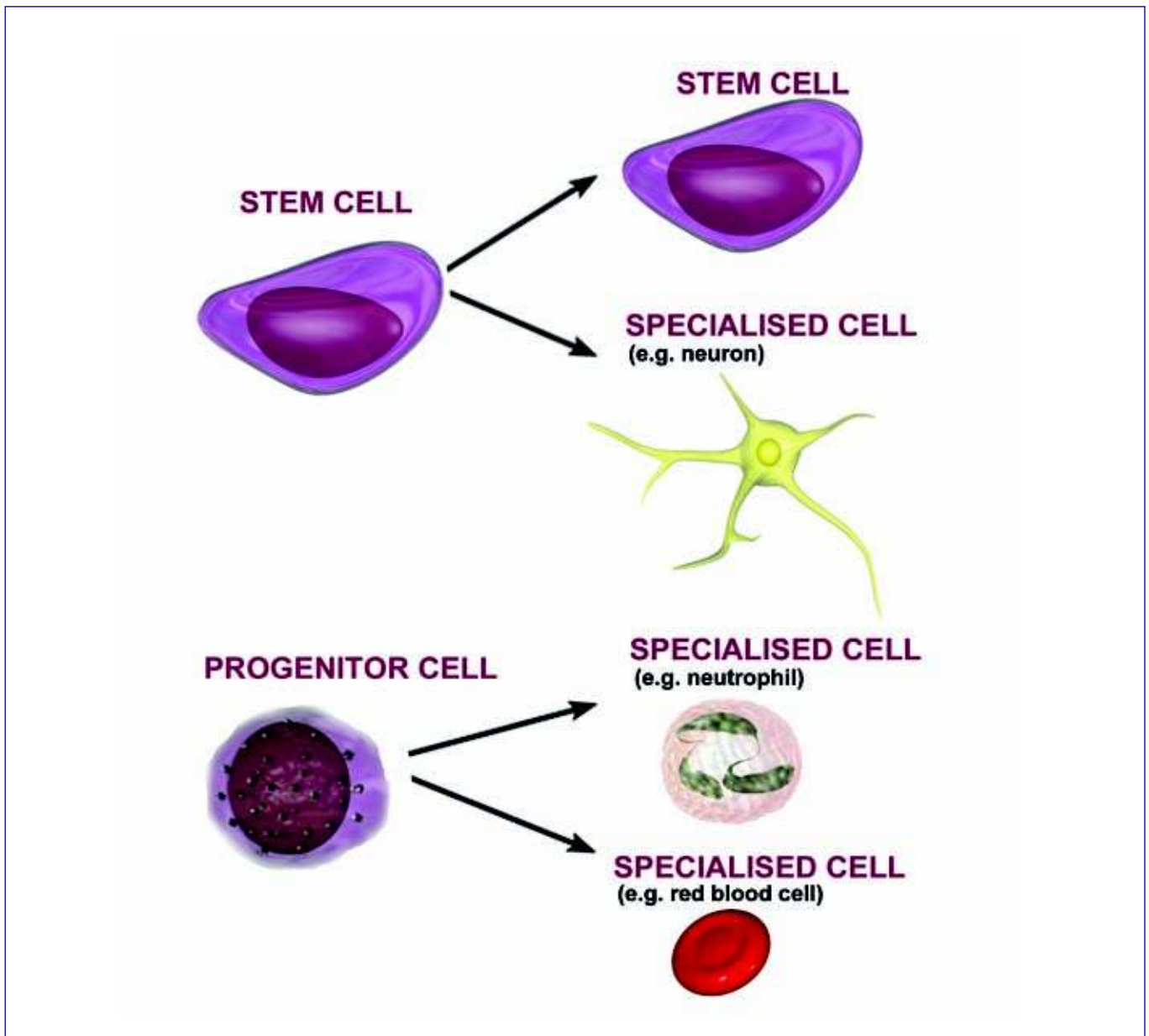
madre o células neurales progenitoras. Algunas pueden producir todo tipo de células neurales, mientras que otras parecen tener más restricciones, incluyendo las que sólo pueden desarrollarse en células formadoras de mielina (células progenitoras de mielina u oligodendrocitos). Cada célula del cuerpo está creada con proteínas especializadas, o receptores, y cada célula tiene una combinación específica de receptores. Los científicos han utilizado esta singularidad biológica de las células madre receptoras para etiquetar o marcar las células. Tal como se comentó en artículos individuales, estos tipos de células se pueden identificar por su

expresión de marcadores celulares específicos que están correlacionados con su estado de maduración y/o por la expresión de los productos genéticos que regulan sus respuestas a las señales del entorno.

¿Por qué pueden las células madre cumplir una función en la EM?

Tanto los estudios histológicos como las RM indican que en las lesiones de EM puede ocurrir remielinización. El alcance de dicha remielinización varía según las lesiones. Existe una serie de modelos de EM en animales en los que la desmielinización experimental inducida por toxinas,

Las células madre tienen la capacidad de diferenciarse en todos los tipos celulares que se encuentran en el cuerpo.



virus o mecanismos inmunes protagoniza posteriormente una reparación casi completa. En estos modelos, la desmielinización se lleva a cabo no por las células (oligodendrocitos) que originalmente elaboraron la mielina, sino por células progenitoras o células madre inmaduras. Estas células se mueven hasta el lugar de la lesión (donde ocurrió la desmielinización) y se desarrollan en células productoras de mielina. Dichas células pueden identificarse en varios sitios del SNC del ser humano adulto, incluyendo en zonas que rodeen lesiones de EM.

¿Qué necesitamos saber sobre las células madre en la EM?

Un desafío crucial para la investigación sobre la EM es definir cuáles son los límites de la capacidad de las células progenitoras para reparar las lesiones de EM. Los factores a tener en cuenta incluyen:

- la cantidad de células progenitoras disponibles

- si las progenitoras presentes tienen algún tipo de defecto
- si existen deficiencias en las señales necesarias para convocar dichas células a las lesiones y estimularlas para que maduren y se transformen en células productoras de mielina o, a la inversa, si las señales reales del entorno del SNC inhiben que puedan darse tales respuestas. ¿Está limitada la reparación por la extensión del daño a los axones subyacentes?

Un tema de esta edición de *MS in focus* es hacer un breve resumen de los enfoques utilizados para comprender la composición de las células madre o progenitoras.

Cómo traducir la biología de células madre en una terapia de remielinización para la EM

La edición actual presentará perspectivas específicas sobre la biología y los usos clínicos terapéuticos potenciales de una gama de poblaciones de células madre. Las poblaciones de células madre que no se encuentran habitualmente en el SNC deben hacerse llegar al mismo (reparación exógena) y luego inducir las a participar directamente en el proceso real de reparación. En el caso de las células madre que residen dentro del SNC, existe el potencial de promover la reparación endógena (dentro del cuerpo), por ejemplo, el uso de agentes biológicos o farmacéuticos que puedan atravesar la barrera sanguínea del cerebro para aumentar la cantidad de células y promover su desarrollo en células productoras de mielina útiles.

El futuro de la tecnología de células madre y la EM

Esta edición de *MS in focus* comentará el modo en que los avances en la comprensión de la biología de células madre podría guiarnos hacia el potencial uso de la terapia con células madre para la EM, específicamente a través de la combinación de información sobre las características patológicas de las lesiones de EM, terapias de control de la fase de lesión inmunomediada de la EM y la RM para controlar en forma dinámica el proceso de la enfermedad de EM. Cuanto más sólida sea la base de nuestro conocimiento, más probable será que esta "nueva biología" se traduzca en un tratamiento racional, seguro y efectivo.



Illustration copyright © Peter J. Darlington PhD, 2007

The challenge of repairing the CNS in MS.