

# Doble tratamiento

La utilización combinada de células madre y factor de crecimiento reduce los síntomas de la enfermedad en ratones

**Marcos Pivetta**

PUBLICADO EN JULIO DE 2012

El empleo de inyecciones periódicas de un tipo de célula madre humana adulta combinadas con dosis diarias de un factor de crecimiento puede ser una alternativa prometedora para el tratamiento de distrofias musculares progresivas. Investigadores del Centro de Estudios del Genoma Humano de la Universidad de São Paulo (USP) lograron, mediante este abordaje, resultados alentadores en pruebas con células musculares de pacientes con distrofia de Duchenne y en ratones con una forma congénita de distrofia muscular. En la terapia combinada se utilizaron células madre mesenquimales (CTMs) extraídas de cordones umbilicales de recién nacidos, conjuntamente con dosis de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). En los tejidos humanos, este esquema terapéutico incrementó la expresión (activación) de la distrofina, una proteína esencial para mantener la integridad de los músculos. En los roedores, el protocolo de tratamiento testeado disminuyó la inflamación y la fibrosis muscular, lo cual condujo a una mejoría de la condición clínica de los animales. Los resultados de este trabajo se publicaron el 4 de junio en la versión *online* de la revista científica *Stem Cell Reviews and Reports*.

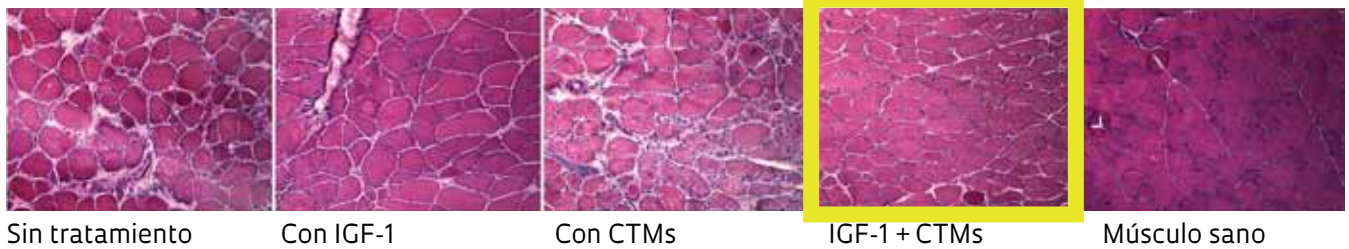
La dupla conformada por células madre e IGF-1 no generó nuevos músculos sanos, tal como se esperaba en un principio. Pero parece haber generado mejores condiciones para la preservación de la funcionalidad de la musculatura ya existente. De tal manera que este abordaje podría constituir una alternativa para evitar o disminuir la degeneración provocada por las distrofias en general. Y la terapia conjunta también ofrece una ventaja extra. “Las células madre mesenquimales poseen propiedades inmunosupresoras”, explica Mayana

Zatz, coordinadora del equipo que realizó el estudio y del centro perteneciente a la USP, uno de los Centros de Investigación, Innovación y Difusión (Cepid) financiados por la FAPESP. “Con ellas redujimos el riesgo de rechazo al material injertado”. El sistema inmunológico de los ratones del experimento, por ejemplo, no tuvo que ser “desconectado” previamente a que los animales recibieran las inyecciones de células madre humanas.

Normalmente, cuando el donante y el receptor de tejidos o células no constituyen un mismo individuo, hay que destruir temporalmente las defensas inmunológicas del organismo objeto del implante, un procedimiento siempre riesgoso, que deja al paciente vulnerable ante agresiones externas. No obstante, si no se hace eso, el material cedido por el donante será interpretado por las defensas del receptor como un agente potencialmente peligroso y el implante será fatalmente rechazado. Mediante el empleo de células mesenquimales, la cuestión del rechazo aparentemente puede eludirse sin necesidad de anular al sistema inmunológico del paciente, incluso en casos extremos, tal como en el experimento realizado en la USP, cuando el receptor (ratón) y el donante (ser humano) pertenecen a distintas especies.

Existen indicios de que ambos componentes de la posible terapia combinada contra la distrofia pueden ser beneficiosos para los músculos. Las células madre mesenquimales son bastante indiferenciadas y poseen la capacidad de generar varios tipos de tejidos, tales como huesos, cartílagos, grasa, células de soporte para la formación de la sangre y también tejido fibroso conectivo. Se sospecha también que pueden desempeñar alguna función en el proceso de regeneración muscular. Entre otras funciones, el IGF-1 está

# Una posible terapia contra la distrofia



involucrado en los procesos de desarrollo y crecimiento muscular. Por ende, la evaluación de los posibles efectos de un esquema terapéutico con ambos componentes era imprescindible.

En los test *in vivo*, los investigadores evaluaron durante alrededor de 60 días diferentes protocolos de tratamiento en 46 ratones que presentaban un cuadro clínico tomado como modelo de las distrofias musculares congénitas. Debido a una mutación en el gen de la laminina alfa 2, los animales sufren una deficiencia en la producción de la proteína merosina, una disfunción que provoca debilidad muscular y reduce la expectativa de vida. “Ellos arrastran sus patas traseras y se reduce considerablemente su fuerza muscular”, afirma la bióloga Mariane Secco, principal responsable de los experimentos en tejidos humanos y animales.

Los roedores fueron separados en cuatro grupos: el primero no fue tratado y funcionó como grupo control; el segundo

tan sólo recibió inyecciones de células madre; el tercero, solamente dosis del factor de crecimiento; y el cuarto fue objeto de la terapia combinada. Se inyectaron células madre una vez por semana en los roedores. Una pequeña bomba implantada bajo la piel proveía diariamente una dosis de dos miligramos de IGF-1 por kilogramo corporal de los animales. Al final del estudio se realizó una biopsia de los tejidos musculares, constatándose una mejoría significativa entre los animales que fueron tratados con la terapia combinada.

Frente a los resultados positivos, Zatz, Secco y sus colaboradores sospecharon, inicialmente, que el IGF-1 había estimulado a las CTMs a convertirse en células musculares. Pero tal transformación no se detectó en ninguno de los cuatro grupos de ratones. La mejoría comprobada fue ocasionada por la disminución de la inflamación y del nivel de fibrosis muscular, que, a su vez, puede haber conducido a un aumento en la fortaleza de la

musculatura esquelética de los animales enfermos. Aparentemente, el factor de crecimiento potencia los efectos de las células madre y viceversa. “Creemos que no es necesario que se produzca la diferenciación de las células madre injertadas en células musculares para que haya un beneficio clínico”, afirma Zatz. El tratamiento combinado será probado en canes con distrofia para verificar si los resultados positivos también se manifiestan en estos animales. ■

## El proyecto

Centro de Estudios del Genoma Humano n° 1998/14254-2 **Modalidad** Centros de Investigación, Innovación y Difusión (Cepid) **Coordinadora** Mayana Zatz – IB-USP **Inversión** R\$ 34.412.866,53 **Artículo científico**

SECCO, M. *et al.* Systemic delivery of human mesenchymal stromal cells combined with IGF-1 enhances muscle functional recovery in LAMA2dy/2j dystrophic mice. **Stem Cells Reviews and Reports**. Publicado *online* el 4 de jun. 2012.