



EDITORIAL

AVANCES EN TERAPIA CELULAR

Mariano García-Arranz. Profesor asociado. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Director del laboratorio de Nuevas Terapias. Instituto de Investigación Sanitario Fundación Jiménez Díaz.

Todos los tejidos de nuestro organismo se van desgastando con el paso del tiempo, y de forma natural son capaces de limitar este desgaste desarrollando una interesante capacidad de regeneración y reparación, lo cual nos permite alcanzar a la mayoría de los seres humanos la madurez y una esperanza de vida que se va elevando continuamente. Estos mecanismos de regeneración intrínsecos son muy limitados, posiblemente asociado a que durante el desarrollo y evolución de la especie hemos preferido aumentar nuestro sistema defensivo ante agresiones externas, mediante un entramado inmunológico muy eficaz, en lugar de seleccionar la regeneración de nuestros tejidos como ocurre en otras especies animales como el ocelote, la estrella de mar... a expensas de una menor capacidad defensiva ante agresiones externas; lo cual impide a nuestro organismo reparar o renovar grandes cantidades de tejido dañado de forma aguda por medios naturales. Actualmente, para paliar estar grandes agresiones a tejidos específicos, la medicina y en especial la cirugía ha desarrollado un sistema de trasplantes de órganos que, aún siendo en nuestro país uno de los más eficaces del mundo, no está exento de complicaciones como la escasez de donantes o el rechazo inmunológico.

En las últimas décadas las Terapias avanzadas y más concretamente la terapia celular ha generado nuevas esperanzas para tratar de colaborar con nuestro organismo en la reparación de grandes daños tisulares. la terapia celular, basada en el uso terapéutico de células "stem" (aunque popularmente se las conoce como células madre) se está demostrando como un importante apoyo en enfermedades degenerativas, inflamatorias e



Archivos de Coloproctología, 2019; 2(4):1-5

DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/arch_colo.201944158

inmunológicas principalmente. Brevemente, podemos definir una célula madre como aquella con capacidad de autorrenovación y diferenciación, al menos en las células que forman los diferentes órganos en los que residen. Esta capacidad de diferenciarse si hay que renovar células en algún tejido (división asimétrica) o mantenerse en su estadio de células madre (división simétrica) es la que las permite reemplazar células dañadas de los diferentes órganos, atendiendo a pequeños daños asociados con el desgaste celular o con agresiones agudas localizadas. Las células madre se han clasificado en la literatura científica dependiendo de su origen en células embrionarias, adultas e iPS (células pluripotentes inducidas); o dependiendo de su capacidad de diferenciación en totipotentes, pluripotentes, multipotentes o unipotentes, acorde a ir perdiendo capacidad de diferenciarse a tejidos de las diferentes láminas embrionarias.

Un breve repaso de la historia de la terapia celular nos lleva a 1959 donde el Dr. Edward Donnall Thomas demostró que un organismo irradiado podría beneficiarse de un trasplante de médula ósea, lo cual junto con el Dr. Josep Murray les valió el premio Nobel de medicina. Este primer uso en humanos de la terapia celular permitió realizar en la siguiente década estudios con células de diferentes orígenes para repoblar la médula de ratones irradiados a diferentes grupos de investigación (Siminovitch, Till o Mc Culloch). Un avance que, desde mi punto de vista, fue relevante se produjo en 1981 cuando Evans y Kaufman cultivaron por primera vez células embrionarias de ratón y posteriormente Thompson a finales del s XX cultivo en el laboratorio células embrionarias humanas. Con estos estudios se demostró que los cultivos de células madre podían mantenerse de forma ilimitada en el tiempo sin perder las células sus capacidades reparativas o regenerativas; la continuación de estos trabajos por los grupos de los Dres M. Capecchi, M. Evans y O. Smithies fueron reconocidos con el premio Nobel de Medicina en el año 2007. Paralelamente, se empezaron a desarrollar trabajos para el aislamiento de células adultas a partir de diferentes tejido del organismo, tal ha sido la avalancha de trabajos en este sentido que



Archivos de Coloproctología, 2019; 2(4):1-5

DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/arch_colo.201944158

desde hace años ya se conocen células madre de todos los órganos, y se ha comprobado por numerosos grupos de investigación que estas células residentes en los diferentes órganos tienen menor capacidad de diferenciación que las células embrionarias, por ello la comunidad científica estuvo años intentando modificar estas células adultas para aumentar su capacidad de diferenciación intentando imitar las posibilidades de las células embrionarias. Estos trabajos de investigación dieron su fruto y en el año 2012 le valió al Dr. Shinya Yamanaka el premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de las células iPS (células pluripotentes inducidas), un tipo de células adulta que tras ser reprogramada mediante transfección con 4 genes específicos se comportaba de forma idéntica a las células embrionarias.

Actualmente, sabemos que el principal efecto de la terapia celular, especialmente dentro de las células madre adultas, está asociado a la secreción de proteínas a su entorno y al torrente sanguíneo provocando, en el caso de las células madre mesenquimales un efecto antiinflamatorio e inmunoregulador que ha permitido avanzar en el tratamiento de numerosas patologías mediante ensayos clínicos registrados en las bases de datos internacionales para diferentes patologías que abarcan desde el tratamiento de lesiones medulares hasta infarto de miocardio pasando por fístulas perianales complejas. Es en esta última indicación donde la investigación clínica-experimental en terapia celular ha alcanzado su mayor hito en la actualidad superando todas las fases de ensayos clínicos en una colaboración entre instituciones pública y empresas farmacéuticas llegando a generar el primer medicamento de terapia celular (Darvastrocell) aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y que a finales del año 2019 se ha autorizado su comercialización en España. Este medicamento de terapia celular de origen español y que actualmente se fabrica en España para todo el mundo ha sido el "pistoletazo" de salida para que grandes empresas farmacéuticas aumenten su interés por las terapias avanzadas y actualmente si uno analiza las bases de datos donde se recogen los ensayos



Archivos de Coloproctología, 2019; 2(4):1-5

DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/arch_colo.201944158

clínicos a nivel mundial actualmente hay más de 1000 ensayos clínicos activos de los cuales 263 son de terapia celular y 362 de terapia génica. La importancia de la terapia génica en los últimos años ha estado provocada por la modificación del genoma de las células madre para mejorar su anidamiento o efectos y por la aparición de las denominadas CAR-T Cell (Chimeric Antigen Receptor), las cuales modifican los antígenos de membrana de las células T encargadas de responder a los tumores sanguíneos para eliminar todas las células tumorales mediante una secreción masiva de interleuquinas. Actualmente existen 2 medicamentos basados en tratamientos de CAR-t cells para leucemias linfoblásticas CD19 + (Kymriah y Yescarta) que han demostrado una remisión completa del tumor sobre aquellos pacientes que se superponen al shock provocado por la liberación masiva de citoquinas.

Realmente el futuro de las terapias avanzadas es muy prometedor, tanto en el caso de la terapia celular como en el caso de la terapia génica. No obstante, el proceso de aprobación de los diferentes fármacos será lento y muy costoso, lo que hace que esta tendencia a la medicina personalizada de precisión tenga un coste muy elevado para los sistemas sanitarios y sólo en el caso de una buena gestión y ayudas económicas para su implantación se podrá generalizar su uso para diferentes patologías a un coste asequible para los sistemas nacionales de salud.

Ahora bien, hay tres aspectos fundamentales que deben cambiar el concepto de la medicina y principalmente de los agentes implicados en ella, médicos y enfermeras. Los tratamientos de terapias avanzadas son medicamentos vivos, lo cual implica que su manipulación y uso necesita una curva de manejo y aprendizaje para no matarlos antes de implantarlos en el organismo, segundo los productos de terapia celular deben considerarse como un "arma" más dentro del arsenal que tienen los facultativos para el tratamiento de las diferentes patologías, no la solución; y por último, los resultados de los tratamiento de terapia celular se observan a largo plazo, este medicamento vivo



Archivos de Coloproctología, 2019; 2(4):1-5
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/arch_colo.201944158

debe adaptarse a su nueva localización tisular y ser capaz de activar a las células madre residentes en el organismo, de ahí que sus efectos sean mejores con el paso del tiempo, algo que se está observando en los diferentes ensayos clínicos realizados hasta la fecha.

Referencias.

1. García-Olmo D, García-Verdugo JM, Alemany J, Gutierrez-Fuentes JA. 2008. Cell Therapy. Ed. Mc Graw Hill
2. Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2007;448(7151):313-7.
3. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, Dignass A, Nachury M, Ferrante M, Kazemi-Shirazi L, Grimaud JC, de la Portilla F, Goldin E, Richard MP, Leselbaum A, Danese S; ADMIRE CD Study Group Collaborators. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10051):1281-90
4. Rosenbaum, L. The Story of CAR-T Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377 (14): 1313-1315.