

Células madre: ¿Aplicación clínica precoz? Aprendiendo lecciones del pasado

Stem cells: Early clinical translation? Learning lessons from the past

Gustavo Villoldo

Unidad de Regeneración Tisular en Urología (URTU).

Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental del Hospital Italiano de Buenos Aires.

En el siglo pasado, el descubrimiento de nuevas drogas permitió curar enfermedades y prolongar la vida de millones de pacientes; sin embargo, el envejecimiento poblacional del siglo actual nos enfrenta a enfermedades degenerativas y falla de múltiples órganos. Es poco probable que tales patologías mejoren con la utilización de fármacos únicamente, siendo necesarios nuevos tratamientos para restaurar o mejorar la función de tejidos dañados. El trasplante de órganos ha salvado innumerable cantidad de vidas, pero tales estrategias se ven limitadas debido a la falta de donantes; de hecho, en la última década, el número de pacientes que necesita ser trasplantado ha aumentado considerablemente y la cantidad de órganos donados se mantiene en una meseta. Para todas esas enfermedades donde la falla de un órgano es debido al envejecimiento del mismo y no existe cura, la ingeniería de tejidos y las terapias celulares basadas en células madre aparecen como la solución.

El trasplante de células madre hematopoyéticas es la más utilizada terapia celular que emplea células madre y la de mayor éxito. Los resultados han ido mejorando con el correr de los años y actualmente genera la posibilidad de curación para una gran variedad de enfermedades, aunque siempre con riesgo de morbimortalidad que depende de numerosos factores. La evolución del trasplante de células madre hematopoyéticas, desde su origen experimental hasta llegar a la aplicación clínica, nos debe generar inspiración, pero al mismo tiempo debe hacernos pensar con cautela. Donnall Thomas y equipo fueron los primeros en hacer un trasplante de médula ósea a un paciente con leucemia en 1950¹. Comenzaron sus primeros ensayos en roedores, los que resultaron poco exitosos y pese a esto, decidieron seguir intentando en un modelo canino al mismo tiempo que trataban pacientes que carecían, de todas formas, de otra alternativa terapéutica. Obtuvieron malos resultados en su modelo animal y muchos pacientes que fueron tratados en aquel momento, murieron. Pese a este pesimista escenario, Thomas y equipo siguieron trabajando y no fue hasta 1970 (20 años después del primer trasplante) cuando lograron mayor tasa de éxito. De estos acontecimientos surgen dos principios: 1) el riesgo de la intervención debe corresponderse con la gravedad de la enfermedad; esto significa que aunque los estudios preclínicos resultaban desalentadores, el equipo de Thomas estuvo justificado por la evolución fatal de la enfermedad que trataban; 2) la biología del ser humano es solo parcialmente predecible por los modelos animales, de todas maneras, los estudios preclínicos son una herramienta muy importante para el desarrollo de nuevos tratamientos.

Retrospectivamente, se evidencia que probablemente el primer trasplante de células madre hematopoyéticas se haya realizado prematuramente, con poca evidencia de éxito en los modelos animales y con alta chance

Correspondencia

Email: gustavo.villoldo@hospitalitaliano.org.ar

de fracaso. La pregunta que surge es si un protocolo de tratamiento con alta toxicidad como éste y con malos resultados preclínicos hubiese sido aprobado hoy. En la actualidad existe un clima regulatorio más estricto, por lo cual podríamos suponer que debido a los malos resultados preclínicos, el trabajo de Thomas no hubiese sido aprobado, y en caso de haberse aprobado, muy probablemente hubiese sido interrumpido por alta toxicidad y mortalidad. La conjetura de que el trabajo de Thomas no hubiese podido desarrollarse, no implica que el trasplante de células madre hematopoyéticas no hubiese emergido de todas formas bajo las condiciones regulatorias actuales. Por el contrario, seguramente se hubiese desarrollado igual, aunque en forma más conservadora, disminuyendo la morbilidad y mortalidad ocasionada a los pacientes en aquellos años.

Toda nueva tecnología requiere de una gran comprensión antes de ser trasladada con seguridad a los pacientes. De hecho, la inexactitud de los ensayos clínicos tempranos se ve reflejada en los siguientes números: aproximadamente el 60-70% de los estudios farmacológicos tempranos fallan y cerca del 50% de los fase III no arrojan resultados positivos². Existen varios antecedentes a lo largo de la historia que lo reflejan; la terapia génica con sus prematuros intentos de aplicación clínica en el inicio de los 90, es uno de ellos. La muerte de un joven paciente llamado Hesse Relingar, de 18 años, determinó la interrupción del ensayo clínico por parte de la FDA, además de la inhabilitación del investigador principal, James Wilson, para la conducción de nuevos protocolos. James Wilson escribió años más tarde recomendaciones y consejos dirigidos a los investigadores de células madre, advirtiendo que muchos de los errores del pasado como los intentos de aplicación clínica precoz se estaban repitiendo en el área de las células madre. "No deben caer en el concepto simplista de: coloco las células allí y listo..."³. Muchos investigadores tienden a manejarse inicialmente con demasiada energía, donde la "esperanza" triunfa sobre la "experiencia" y ese entusiasmo está plagado de poco sentido crítico.

Poner a punto nuevas estrategias terapéuticas lleva décadas, como por ejemplo los anticuerpos monoclonales que fueron desarrollados hace décadas, pero debieron pasar más de 15 años antes de lograr un gran impacto en el campo de la medicina. Más de 50 años pasaron después del primer trasplante de células madre hematopoyéticas, este año se está conmemorando la realización del trasplante número 1.000.000, los avances en el área son muchísimos pero aún se requieren nuevos para optimizar los resultados. Incluso hoy, con mejor conocimiento y comprensión de las incompatibilidades inmunológicas, la probabilidad de éxito sigue siendo inadecuada.

Creo que el desarrollo de nuevas terapéuticas utilizando células madre se beneficiará del aprendizaje de los errores cometidos en el pasado y de la experiencia adquirida con el trasplante de médula ósea. Ignorar el reto que implica aplicar células madre en distintos tejidos con una complejidad anatómica superior al de tejido hematopoyético y manejarse simplemente pensando que las células inyectadas en cualquier sitio desarrollarán tejidos nuevos funcionales, sería condenar los futuros experimentos al fracaso. A corto plazo, no es difícil percibir que las nuevas terapias celulares utilizando células madre tienen más probabilidad de fracaso que de éxito, pudiendo esperar que los expertos en medicina regenerativa puedan aprender la lección del pasado y manejarse con precaución y prudencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957; 257:491-496.
2. Ledford H. Translational research: 4 ways to fix the clinical trial. *Nature* 2011; 477:526-528.
3. Wilson JM. Medicine. A history lesson for stem cells. *Science* 2009; 324:727-728.