

Tratamiento con células madre en gastroenterología y hepatología

Stem cell treatment in gastroenterology and hepatology

Rubén Berenguer Guirado¹, Ascensión Moreno Arco²

¹ Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario San Cecilio. Granada

² Centro de Salud Cartuja. Granada

Resumen

Las células madre están presentes en la mayoría de los tejidos del organismo, permitiendo su renovación periódica y su regeneración en caso de producirse un daño tisular. Debido a su capacidad de autorrenovación y de diferenciación en diversos tipos celulares maduros, se están estudiando para el tratamiento de diferentes enfermedades del aparato digestivo, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la celiaquía y en el fallo hepático. En esta revisión se incluyen resultados sobre el beneficio de su posible aplicación terapéutica en el campo de la gastroenterología y hepatología, a pesar de que se necesitan muchos más estudios para la comprensión de la biología de las células madre y de su discutida relación con el proceso de carcinogénesis.

Abstract

Stem cells are present in the most human tissues. They have the capabilities of self-renewal and differentiation, allowing the regeneration of a tissue in case of damage. Due to those properties, stem cells have been studied as treatment of numerous gastrointestinal and liver diseases, i.e., inflammatory bowel disease, celiac disease and liver failure. In this review we present results of therapeutic applications of stem cells in fields of gastroenterology and hepatology, even though further studies are needed to better understand biology of stem cells and their controversial role in the carcinogenesis process.

Palabras clave: Células madre, medicina regenerativa, gastroenterología, hepatología.

Keywords: Stem cells, regenerative medicine, gastroenterology, hepatology.

INTRODUCCIÓN

La patología digestiva comprende múltiples enfermedades cuya clínica y evolución presentan una diversidad enorme. Entre ellas se encuentran la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), que son las dos principales formas de enfermedad inflamatoria intestinal. Su incidencia y prevalencia está aumentado en estos últimos años, lo que está aumentando su interés en la comunidad médica (1). La EC afecta principalmente al tracto gastrointestinal, aunque puede tener afectación extraintestinal, y cursa habitualmente con dolor abdominal, diarrea con productos patológicos, así como obstrucción de la luz y fístulas cuando la enfermedad está más evolucionada. Las causas de su aparición se han asociado a causas genéticas, factores medioambientales, alteraciones en la inmunidad innata y adaptativa, así como de la microbiota comensal (2).

Otra enfermedad muy importante en el área gastrointestinal es la enfermedad celíaca. Afecta al intestino delgado en personas que tienen susceptibilidad genética junto con otros cofactores ambientales, habiendo un aplanamiento de las vellosidades intestinales e hiperplasia de las criptas tras la ingestión de trigo, centeno y cebada, alimentos con proteínas ricas en glutamina y prolina. Es una enfermedad clínicamente heterogénea, incluyendo desde pacientes que están prácticamente asintomáticos a casos

muy graves y refractarios al tratamiento convencional (3).

En cuanto a la enfermedad hepática, hay un gran auge en su investigación por múltiples grupos alrededor del mundo. El fallo hepático se produce cuando el hígado es incapaz de llevar a cabo su función sintética y metabólica. Este puede aparecer de forma aguda (por ejemplo, tras la ingesta masiva de paracetamol), sin que haya afectación hepática previa y con alteraciones analíticas como la hiperbilirrubinemia y la coagulopatía, así como la aparición de encefalopatía. Sin embargo, lo más frecuente es que aparezca tras un curso crónico, en el contexto de una enfermedad que evoluciona a cirrosis, como ocurre en las personas alcohólicas, infectados por VHB y VHC, por causas autoinmunes o, incluso, enfermedades metabólicas. Generalmente, aunque el fallo agudo puede revertirse espontáneamente y el crónico puede sufrir reagudizaciones potencialmente reversibles, el único tratamiento curativo es el trasplante hepático. El problema es que los trasplantes están limitados por la escasez de donantes, su alto coste y por el riesgo de rechazo y de complicaciones posteriores. Por este motivo, se están investigando diversos tratamientos alternativos para suplir estas carencias, entre ellos el uso de células madre (SCs) (4).

Las SCs presentan una enorme capacidad para diferenciarse en una gran variedad de tipos celulares maduros y para

autorrenovarse, permitiendo así asegurar la población de las mismas. Estas características permiten el mantenimiento y la viabilidad de los tejidos, incluyendo el tracto gastrointestinal (5). Hay diferentes tipos de células madre, siendo las más importantes en el campo de la gastroenterología las mesenquimales (MSCs), adultas (ACS), embrionarias (ESCs) y las células madre pluripotentes inducidas (iPSCs). Tanto su origen como su potencialidad son diferentes, siendo las dos primeras pluripotentes y las dos últimas totipotentes, y proviniendo de la médula ósea o tejido graso, del tejido adulto, del blastocisto y de células somáticas respectivamente (6). En los últimos años ha habido avances muy importantes en el desarrollo de este campo y se ha generado un enorme interés en las posibles aplicaciones terapéuticas de las SCs en diversas patologías del Aparato Digestivo, cuya patogenia tiene relación con una alteración en la cascada inflamatoria o en inmunología del paciente (ej. Enfermedad de Crohn, celiaquía, entre otras) o son debidas al fallo de algún órgano (como el hígado cuando se establece la cirrosis) (7). Las células madre embrionarias son las que más potencial tienen debido a sus características intrínsecas pero su uso ha generado controversias éticas por lo que actualmente se están utilizando otras fuentes de células madre (8).

Por otro lado, debido a las propiedades que tienen las SCs, se debe de considerar y evaluar el posible potencial carcinogénico que tienen, ya que una alteración genética en las mismas puede perpetuarlas y hacer difícil su control proliferativo, haciéndolas susceptibles de una transformación maligna, como parece ocurrir en el adenocarcinoma ductal pancreático (PDCA) (9).

En esta revisión, se analiza el avance que va a suponer la aplicación de las SCs en diversas patologías del Aparato Digestivo según lo que se ha publicado en este campo en los últimos años.

APLICACIÓN DE CÉLULAS MADRE EN GASTROENTEROLOGÍA

Enfermedad de Crohn

En un principio, se utilizó el trasplante de células madre hematológicas (HSCT) en diversas patologías malignas. La técnica consistía en conseguir células madre sanas de la médula ósea o de sangre periférica y posteriormente proceder a la ablación del sistema inmune y de la infusión intravenosa de las células madre cultivadas (10). Siguiendo este modelo, se realizó un estudio por López-Cubero *et al.* en 1998, donde 6 pacientes que padecían leucemia y EC se les sometió a un trasplante alogénico de HSCs de donantes sanos mediante un régimen mieloablativo y se siguieron durante 15 años. El resultado muestra que 5 de los casos estuvieron libres de enfermedad sin el uso de medicación habitual en la EC durante este tiempo y uno murió debido a sepsis postrasplante (11). En otro estudio realizado en 2003, se escogieron 11 pacientes con patología hematológica maligna y enfermedad inflamatoria intestinal que fueron sometidos a HSCT, 10 de los cuales sobrevivieron y permanecieron en remisión de la EC durante el periodo de seguimiento y uno de ellos murió a causa de una complicación infecciosa (12). En 2005 y 2008 se realizaron dos estudios, uno en Milán y otro en Chicago, donde las HSC fueron obtenidas de sangre periférica y fueron administradas a pacientes con EC refractaria al tratamiento, siendo un total de 16 pacientes, de los cuales 14 experimentaron una remisión clínica, e incluso se cerraron fistulas. Sin embargo, fueron documentados varios efectos adversos importantes como citopenias, neutropenia febril, diarrea, náuseas, vómitos, anorexia y abscesos perianales (13)(14). En 2012 se publicó la guía europea de HSCT para enfermedades autoinmunes graves, donde se recomendaba que en ausencia de mayores estudios sistemáticos, este procedimiento terapéutico debería reservarse para los casos graves cuando no hay respuesta a las múltiples terapias ya disponibles, incluyendo a los agentes inmunomoduladores y los fármacos antiTNF, teniendo que ser evaluado cada caso de forma individualizada (15).

En otros estudios, se usan MSCs que se obtienen mediante lipoaspiración (células madre de tejido adiposo, ASCs) para el tratamiento de las fistulas perianales. En 2005 se publicó la fase I del ensayo clínico que concluía que era un procedimiento seguro

(16). En 2009 se publicó la fase II, donde se incluían 47 pacientes con fistulas perianales, que fueron aleatoriamente asignados a un tratamiento con fibrina o fibrina más 20 millones de ASCs y evaluándose el resultado a las 8 semanas y al año. Si la fistula no se curaba en 8 semanas, se aplicaba otra dosis de fibrina o de fibrina más 40 millones de ASCs. Se concluyó que la administración de fibrina más ASCs era un tratamiento efectivo y seguro, así como que había una mayor tasa de curación que en el grupo tratado con fibrina simplemente (17). Sin embargo, la fase III del ensayo clínico, que ha sido multicéntrico, aleatorizado y habiendo sido tratados 200 pacientes, no ha podido confirmar estos resultados, no encontrándose diferencias significativas entre el tratamiento solo con fibrina y el que usaba ASCs (18). Por tanto, se requieren más estudios para definir correctamente a la población que se podría beneficiar del tratamiento de fistulas perianales con ASCs.

Colitis ulcerosa

La investigación para el uso de SCs en esta forma de enfermedad inflamatoria intestinal es mucho menos intensa que en el caso de la enfermedad de Crohn. Ha habido algunos estudios donde se utilizaban ratones con enfermedad inflamatoria intestinal inducida que han sido tratados con MSCs, demostrando la viabilidad de esta aplicación (19)(20). En otro artículo, se expone el caso de cuatro pacientes con colitis ulcerosa y leucemia que tras ser tratados con ASCT permanecieron en remisión de ambas patologías (21).

Enfermedad celiaca

La enfermedad celiaca refractaria con células T aberrantes (RCD tipo II) no responde al tratamiento convencional y se asocia al desarrollo de un linfoma de células T asociado a enteropatía (EATL). Por este motivo, hay varios estudios donde se evalúa el trasplante de HSC en este tipo de pacientes. En Holanda, Al-toma *et al.* plantearon un ensayo clínico donde siete pacientes fueron trasplantados. En seis de ellos se constató una mejora histológica tras la toma de biopsias de duodeno, junto a una mejoría clínica y de los marcadores hematológicos y bioquímicos establecidos tras 15.5 meses de seguimiento (22). El mismo grupo publicó un artículo donde pacientes que no respondieron al tratamiento con cladribina fueron tratados con un trasplante de SC autólogas, siendo bien tolerado y habiendo una mejoría clínica e histológica, aumentando la tasa de supervivencia en estos pacientes, posiblemente por el retraso en la aparición de EATL, aunque se necesitan más ensayos clínicos para confirmar resultados (23). En 2013 se publicó otro artículo donde dos pacientes que sufrían enfermedad celiaca fueron sometidos a un HSCT debido a que padecían beta talasemia mayor. Tras el trasplante, la reintroducción del gluten no provocó una recaída clínica, serológica o histológica de la celiaquía durante los 5 años de seguimiento (24). Sin embargo, pacientes que ya padecían linfoma T asociado a enteropatía han sido tratados mediante HSCT en varios ensayos clínicos, sin que haya habido una mejoría en el pronóstico de los mismos, indicando un escaso beneficio de esta terapia en este tipo de pacientes (25).

APLICACIÓN DE CÉLULAS MADRE EN HEPATOLOGÍA

MSCs son capaces de diferenciarse en hepatocitos funcionalmente activos si están en el medio adecuado. Incluso un estudio demuestra en ratas que la infusión de MSCs protege de la aparición de fibrosis respecto al grupo control cuando se induce la misma por inhibición de la fibrogénesis (26). En otro artículo se evaluó el uso de células madre derivadas de tejido adiposo (ADSCs) como terapia regenerativa en ratones donde se inducía una esteatohepatitis no alcohólica, llegando a la conclusión que podría ser un tratamiento beneficioso para restaurar la función hepática en un hígado enfermo (27). En 2007 se publicó un artículo donde se trataron a 6 pacientes con tumor hepático que requirió de hepatectomía derecha y posteriormente se realizó una embolización de la vena porta y se administró células madre de médula ósea (BMSCs) CD133+. Se demostró que la regeneración del tejido hepático estaba incrementado en este grupo frente al control, donde solo se realizaba la embolización de la vena porta (28). En 2008, 9 pacientes con cirrosis alcohólica fueron tratados

mediante HSCT tras la expansión *in vitro* de las células CD34+ y su infusión a través de la arteria hepática. Se determinó la seguridad del tratamiento y se obtuvo una mejora de los parámetros de función hepática. Un grupo chino publicó en 2011 un ensayo clínico donde se incluían a 158 pacientes infectados de forma crónica por VHB, a 53 de los cuales se realizó un trasplante autólogo de BMSCs que consistió en infundir la suspensión a través de la arteria hepática. A las 2-3 semanas tras el tratamiento mejoraron los niveles de albúmina, bilirrubina, actividad de protrombina y la puntuación MELD. Sin embargo, a las 192 semanas de seguimiento no se apreciaban diferencias significativas respecto a la mortalidad o incidencia de hepatocarcinoma entre los dos grupos, que se deberían de valorar en estudios posteriores con más sujetos (29). En otro estudio egipcio, se extrajeron células madre de médula ósea a 20 pacientes con hepatitis crónica C que posteriormente se diferenciaron a hepatocitos para ser infundidos en los mismos pacientes, demostrando la seguridad y la eficacia a corto plazo de este tratamiento respecto a los controles tratados de manera convencional, pues mejoraba la puntuación de Child-Pugh y el MELD (30). Los estudios que he mencionado anteriormente y otros más pequeños sugieren que el tratamiento con células madre es seguro en pacientes con enfermedad hepática. Sin embargo, hacen falta más ensayos clínicos controlados, aleatorizados y con ciego que permitan comprobar la seguridad, dosificación, indicación y eficacia de estas terapias en humanos (31).

En cuanto a la utilización de células madre pluripotentes inducidas todavía la investigación no está muy desarrollada. Song *et al.* demostraron que las iPSCs tienen capacidad para diferenciarse en células hepáticas, siendo este el primer paso para el desarrollo de técnicas que permitan su potencial uso en la reparación del hígado enfermo (32).

OTRAS POSIBLES FUTURAS APLICACIONES

El potencial que ofrecen las células madre como tratamiento para las enfermedades digestivas es enorme, quedando mucho por investigar y desarrollar en las diferentes patologías que antes he expuesto, así como en otras patologías que se deben a alteraciones genéticas como la hemocromatosis primaria, la enfermedad de Wilson y el déficit de α -1-antitripsina. Además, el uso de las iPSCs, que se generarían a partir de células del propio paciente con la ventaja de evitar un posible rechazo inmunológico, es muy interesante para manipular y/o corregir las alteraciones/deficiencias genéticas.

Otra área donde tendría un gran impacto la terapia con células madre sería en las enfermedades de la motilidad gastrointestinal (33). En concreto, en la enfermedad de Hirschsprung podría ser muy útil el trasplante de células madre para generar el sistema nervioso entérico de la zona intestinal agangliónica (34).

Por otro lado, en algunos artículos se ha relacionado a las células madre con el desarrollo de neoplasias, incluyendo de páncreas (35) y colon (36). Se basa en una teoría que propone que en los tumores solo hay una pequeña parte de las células capaces de poder generar el tumor, debido a sus propiedades de autorrenovación y su enorme potencial proliferativo. Además, estas células eran especialmente resistentes a la radioterapia y a la quimioterapia por lo que se están estudiando diferentes marcadores para identificarlas y poder actuar sobre ellas con mayor especificidad para la erradicación del tumor. Por este motivo, hay que prestar atención a la seguridad del tratamiento con SCs.

CONCLUSIONES

Las SCs tienen un potencial terapéutico y regenerativo muy importante y que actualmente se está estudiando con gran interés por múltiples grupos de investigación en todo el mundo. En el campo de la gastroenterología, se están dando los primeros pasos en su uso, necesitando muchos más ensayos clínicos para poder aplicar sus posibles beneficios con seguridad en humanos. Para esto será necesario entender mejor las características

biológicas de este tipo de células, la respuesta inmunológica y aclarar qué papel pueden desempeñar en el proceso de carcinogénesis. Además, hay que optimizar el proceso de obtención de células madre, así como la cantidad de SCs a utilizar en cada procedimiento, y la técnica del mismo. Se ha iniciado el camino, aunque queda mucho por hacer.

REFERENCIAS

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142(1):46-54.e42.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* (London, England) 2012;380(9853):1590-1605.
3. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* (London, England) 2009;373(9673):1480-1493.
4. Lorenzini S, Gitto S, Grandini E, Andreone P, Bernardi M. Stem cells for end stage liver disease: how far have we got?. *World Journal of Gastroenterology* 2008;14(29):4593-4599.
5. Reya T, Morrison SJ, Clarke M F, Weissman I L. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001;414(6859):105-111.
6. Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. *Cell* 2004;116(5):639-648.
7. Quante M, Wang TC. Stem cells in gastroenterology and hepatology. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2009;6(12):724-737.
8. DeRouen MC, McCormick JB, Owen Smith J, Scott CT. The race is on: human embryonic stem cell research goes global. *Stem Cell Reviews and Reports* 2012;8(4):1043-1047.
9. Abel EV, Simeone DM. Biology and clinical applications of pancreatic cancer stem cells. *Gastroenterology* 2013;144(6):1241-1248.
10. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *The New England journal of medicine* 2006;354(17):1813-1826.
11. Lopez Cubero SO, Sullivan KM, McDonald GB. Course of Crohn. *Gastroenterology* 1998;114(3):433-440.
12. Ditschkowski M, Einsele H, Schwerdtfeger R, et al. Improvement of inflammatory bowel disease after allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2003;75(10):1745-1747.
13. Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn. *Gastroenterology* 2005;128(3):552-563.
14. Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn. *Gut* 2008;57(2):211-217.
15. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone marrow transplantation* 2012;47(6):770-790.
16. García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodríguez-Montes JA. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn. *Diseases of the colon & rectum* 2005;48(7):1416-1423.
17. García-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Diseases of the colon & rectum* 2009;52(1):79-86.
18. Herreros MD, García-Arranz M, Guadalajara H, De-La-Quintana P, García-Olmo D. Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: a phase III randomized clinical trial (FATT 1: fistula

- Advanced Therapy Trial 1) and long-term evaluation. *Diseases of the colon & rectum* 2012;55(7):762-772.
19. He X, Lian L, Wu X, Lan P. Systemic infusion of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of experimental colitis in mice. *Digestive diseases and sciences* 2012;57(12):3136-3144.
 20. Shaker A, Rubin DC. Stem cells: One step closer to gut repair. *Nature* 2012;485(7397):181-182.
 21. Ditschkowski M, Einsele H, Schwerdtfeger R, et al. Improvement of inflammatory bowel disease after allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2003;75(10):1745-1747.
 22. Al-Toma A, Visser OJ, van Roessel HM, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood* 2007;109(5):2243-2249.
 23. Tack GJ, Wonderegem MJ, Al-Toma A, et al. Auto-SCT in refractory celiac disease type II patients unresponsive to cladribine therapy. *Bone marrow transplantation* 2011;46(6):840-846.
 24. Ciccocioppo R, Bernardo ME, Russo ML, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may restore gluten tolerance in patients with celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2013;56(4):422-427.
 25. Al-Toma A, Verbeek WH, Visser OJ, et al. Disappointing outcome of autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Digestive and liver disease* 2007;39(7):634-641.
 26. Zhao D, Lei J, Chen R, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect against experimental liver fibrosis in rats. *World Journal of Gastroenterology* 2005;11(22):3431-3440.
 27. Seki A, Sakai Y, Komura T, Nasti A, Yoshida K, Higashimoto M, Honda M, Usui S, Takamura M, Takamura T, Ochiya T, Furuichi K, Wada T, Kaneko S. Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a murine steatohepatitis-induced cirrhosis model. *Hepatology* 2013.
 28. Fürst G, Schulte am Esch J, Poll LW, et al. Portal vein embolization and autologous CD133+ bone marrow stem cells for liver regeneration: initial experience. *Radiology* 2007;243(1):171-179.
 29. Peng L, Xie D, Lin B, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes. *Hepatology* 2011;54(3):820-828.
 30. Amer M, El-Sayed SZ, El-Kheir WA, et al. Clinical and laboratory evaluation of patients with end-stage liver cell failure injected with bone marrow-derived hepatocyte-like cells. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2011;23(10):936-941.
 31. Takami T, Terai S, Sakaida I. Stem cell therapy in chronic liver disease. *Current opinion in gastroenterology* 2012;28(3):203-208.
 32. Song Z, Cai J, Liu Y, et al. Efficient generation of hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells. *Cell Research* 2009;19(11):1233-1242.
 33. Hotta R, Natarajan D, Burns AJ, Thapar N. Stem cells for GI motility disorders. *Current opinion in pharmacology* 2011;11(6):617-623.
 34. Wilkinson DJ, Edgar DH, Kenny SE. Future therapies for Hirschsprung. *Seminars in pediatric surgery* 2012;21(4):364-370.
 35. Li C, Lee CJ, Simeone DM. Identification of human pancreatic cancer stem cells. *Methods in molecular biology* 2009;568:161-173.
 36. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007;445(7123):106-110