

Utilización de las células madre mesenquimales en el trasplante renal

Use of mesenchymal stem cells in kidney transplant

Lic. Luz Mireya Morera Barrios, Lic. Bertha Beatriz Socarrás Ferrer, DrC. Antonio Bencomo Hernández, Lic. Raúl González-Mugica Romero

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

Al Director:

El trasplante renal está ampliamente aceptado y es la opción de tratamiento más efectivo para los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio terminal; la necesidad de utilizar inmunosupresores postrasplante durante toda la vida es un riesgo constante. La presencia de las infecciones oportunistas, la toxicidad de las drogas y la malignidad, están incrementadas en estos pacientes, y no todos evaden el rechazo agudo o crónico.¹⁻²

En Cuba, desde hace 34 años se realiza trasplante renal, por lo que es uno de los primeros países de nuestro continente con esta experiencia. Este tipo de trasplante es el pionero en el mundo y su tasa de realización se ha incrementado en los últimos 3 años por encima de 17 por millón de habitantes, la cifra más elevada en Latinoamérica.³

La insuficiencia renal crónica es catalogada internacionalmente como una epidemia y considerada también una enfermedad catastrófica. La realización del trasplante renal permite que muchos pacientes puedan salir de la lista de espera. Este tipo de trasplante no solo es mejor en el orden biológico, sino también, económicamente más rentable. Si comparamos, por ejemplo, en Estados Unidos mantener un paciente en diálisis peritoneal o hemodiálisis cuesta alrededor de 47 000 dólares al

año y el trasplante cuesta solo 17 000 el primer año y luego se abarata más por recibir menos drogas.³

Uno de los principales problemas tras recibir un trasplante es el rechazo del nuevo órgano en los primeros días de la intervención o a largo plazo.¹

Durante la última década, diferentes grupos de investigadores han definido varias fuentes de células progenitoras, las cuales se reconocen por su capacidad de autorrenovación y potencial de diferenciación a diversas estirpes celulares.³ Hoy día se acepta la existencia de células que cumplen ambas premisas en casi todos los órganos de individuos adultos, así como su participación en la reparación de pequeñas lesiones que se producen constantemente. Dentro de este grupo de células, las más conocidas son las residentes en la médula ósea, que se han clasificado en relación con su principal función en precursores hematopoyéticos y en células unidas al estroma de la médula ósea, también llamadas células mesenquimales.³⁻⁵

Las células madre mesenquimales (CMM) son progenitores multipotentes no hematopoyéticos encontrados en la médula ósea, cordón umbilical, corazón, músculo, esqueleto y tejido adiposo; también en la pulpa dental y en tejidos fetales y placentarios.³

Estas células tienen efecto inmunorregulatorio, son capaces de diferenciarse en líneas celulares del mesénquima y no expresan antígenos HLA clase II. Tienen la capacidad de diferenciarse en diversos tipos celulares. Se consideran importantes en la reparación de médula ósea, cartílago, piel y enfermedades neurales y mejoran la función cardíaca y renal. El efecto de las CMM es dosis dependiente y parece que es independiente del complejo principal de histocompatibilidad (CPH).³⁻⁵

Existen investigaciones recientes sobre el papel inmunorregulador de las CMM en el trasplante de órganos sólidos.⁶ Tan⁷ y otros investigadores publicaron los resultados de un estudio randomizado y controlado con CMM autólogas en trasplantes de riñón. Los pacientes, después de trasplantados con un donante vivo relacionado, fueron tratados con el régimen convencional de inmunosupresores, con CMM autólogas y receptor de anticuerpos anti IL-2. Los autores encontraron un efecto beneficioso en la terapia de inducción de las CMM sobre el receptor de anticuerpos anti IL-2, demostrado por la baja incidencia de rechazo agudo e infecciones oportunistas. En otro estudio que analizó la vía y el tiempo de administración de las CMM, se introdujeron las CMM de la médula ósea en la fosa ilíaca cerca del riñón injertado, al tiempo del trasplante. Este estudio demostró la factibilidad, tolerancia y posibilidad de la inducción inmunorregulatoria de la inyección intraósea de las CMM del donante en el trasplante de riñón de donantes vivos.⁴⁻⁹

Otros estudios de estas células plantean que pueden relacionarse con la renovación de las células que mueren en los tejidos adultos, así como la reparación de pequeñas lesiones que se producen constantemente en los órganos adultos.^{4,5}

Se ha planteado que las vías de administración de las células madre son sistémicas y locales. Los estudios que más se han realizado son en el trasplante renal de donante vivo, donde se pueden obtener estas células, tanto del donante como del receptor.⁶

Las CMM tienen capacidad regenerativa e inmunomoduladora y basado en esta función se hace interesante su uso como agente celular en el trasplante de órganos sólidos, semejante a la función de hiposensibilización de las transfusiones

sanguíneas en el pasado.¹⁰ Esta propiedad se está ensayando en las transfusiones de CMM para desensibilizar a los pacientes que tienen reiteradamente pruebas cruzadas positivas antes de trasplante renal, aun habiéndose utilizado previamente diferentes métodos de desensibilización, como plasmaferesis, inmunoglobulina intravenosa, anticuerpos monoclonales anticélulas B. Los resultados obtenidos han sido satisfactorios.⁸⁻¹²

Esta breve revisión, evidencia que los esfuerzos internacionales para prevenir el rechazo agudo y crónico del riñón trasplantado incluyen de forma significativa la utilización de las CMM por sus propiedades y ventajas. La mayor experiencia ha sido en el trasplante renal de donante vivo, pero se pudiera especular que en el trasplante de donante cadavérico se pudieran extraer células madre al propio paciente, cultivarlas, conservarlas y a los 7 días siguientes inyectárselas para luchar contra el rechazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *New Engl J Med.* 2002 Feb 21; 346(8): 580-90.
2. Meier-Kriesche Hu, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvements in renal allograft survival despite a marker decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Trasplant* 2004 Mar; 4(3): 378-83.
3. Mármol A, Pérez A, Pérez de Prado JC, Herrera M, Molina S, Parodis Y, et al. Trasplante renal en Cuba. *Rev Cubana Med [revista en la Internet].* 2005 Abr [citado 2014 Ene 25]; 44(1-2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232005000200010&lng=es
4. Blanco P, Robey PG, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells: revisiting history concepts and assays. *Cell Stem Cell.* 2008 Apr 10; 2(4): 313-9. doi:10.1016/j.stem.2008.03.002
5. Chiesa S, Morbelli S, Morando S, Masollo M, Marini C, Bertoni A, et al. Mesenchymal stem cells impair in vivo T-cell priming by dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Oct 18; 108(42): 17384-9. doi:10.1073/pnas.1103650108
6. Ringden O, Uzunel M, Rasmusson J, Remberger M, Sundberg B, Lonnie H, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant-graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2006 May 27; 81(10): 1390-7.
7. Alagesan S, Griffin MD. Autologous and allogeneic mesenchymal stem cells in organ transplantation: what do we know about their safety and efficacy? *Curr Opin Organ Transplant.* 2014 Feb; 19(1): 65-72.
8. Tan J, Wu W, Xu X, Liao L, Zheng F, Messinger S. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related Kidney Transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 Mar 21; 307(11): 1169-77. doi:10.1001/jama.2012.316

9. Peng Y, Ke M, Xu L, Liu L, Chen X, Xia W. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: a clinical pilot study. *Transplantation*. 2012 Jan;95(1):161-8.
10. Lee H, Park JB, Lee S, Baek S, Kim H, Kim SJ. Intra-osseous injection of donor mesenchymal stem cell (MSC) into the bone marrow in living donor kidney transplantation: a pilot study. *J Transl Med*. 2013 Apr 11;11:96. doi:10.1186/1479-5876-11-96
11. Waanders MM, Rorlen DL, Brand A, Claas FH. The putative mechanism of immunomodulating effect of HLA DR shared alloantigenic blood transfusions on alloimmune response. *Transfus Med Rev*. 2005 Oct;19(4):281-7.
12. Saadi G, Fadel F, El Ansary M, El-Hamid SA. Mesenchymal stem cell transfusion for desensitization of positive lymphocyte cross-match before Kidney Transplantation: outcome of 3 cases. *Cell Prolif*. 2013 Apr;46(2):121-6. doi:10.1111/cpr.12012

Recibido: 29 de enero de 2014.

Aprobado: 26 de marzo de 2014.

Lic. *Luz Mireya Morera Barrios*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 643 8268. Fax (537) 644 2334. Email: rchematologia@infomed.sld.cu