

## ¿Podrían las células madre mesenquimales administrar medicamentos que silencian el gen?



Las células madre pueden administrar medicamentos que silencian el gen de la EH a las células en un plato ¿Es necesario?

Por Dr Jeff Carroll el 06 de febrero de 2012

Editado por Dr Ed Wild; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 31 de enero de 2012

*Mucha gente considera que el silenciamiento del gen es el mejor candidato para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. Un grupo liderado por el Dr. Jan Nolte ha descrito un nuevo método para conseguir que los medicamentos que silencian el gen entren en las células en un plato utilizando células madre de médula ósea modificadas. ¿Este nuevo enfoque ofrece ventajas sobre los ya existentes?*

### El silenciamiento del gen

Como la mayoría de los investigadores que trabajan en la EH, creemos que el silenciamiento del gen, o evitar la expresión del gen de la EH, es la opción terapéutica más interesante en un futuro a corto plazo. Para lograr este objetivo, tenemos que lograr que los fármacos que bloquean la expresión del gen de la EH puedan ser administrados de alguna manera al cerebro.

El problema es doble: en primer lugar debemos desarrollar medicamentos que silencien el gen de la EH, y luego hacer que lleguen al cerebro. Por suerte, la primera parte de este problema ha sido solucionada bastante bien - ya hay un gran número de medicamentos descritos que reducen la expresión del gen de la EH. Conseguir que estos fármacos lleguen al lugar correcto se ha convertido en la parte difícil.

### Administración

El cuerpo hace todo lo posible para proteger el cerebro. El cráneo es de un contenedor rígido que protege el cerebro de golpes y contusiones.

Cuando miramos más en detalle, nos damos cuenta de que el cerebro es aún mejor protegido de lo que parece a simple vista. Dentro del cráneo, hay una barrera hermética que separa el cerebro de la sangre y del resto del cuerpo. Esta "barrera hematoencefálica" es una pared casi perfecta, que mantiene el cerebro a salvo de fallos y toxinas.



Normalmente esto es muy bueno, pero cuando queremos administrar un fármaco que entre en el cerebro este muro se interpone en nuestro camino y tenemos que encontrar una forma de salvarlo para conseguir ejercer un efecto terapéutico - en este caso, la reducción de la expresión del gen de la EH.

Hasta ahora, los estudios de silenciamiento del gen han utilizado uno de los dos métodos siguientes para administrar los medicamentos en el cerebro. Una es inyectar directamente los fármacos en el cerebro, atravesando físicamente la pared de la barrera hematoencefálica. Otros estudios también han utilizado este método de la inyección, pero utilizan partículas de virus modificados para llevar los fármacos administrados a todo el cerebro. El último artículo que hemos publicado informa sobre dos nuevos estudios de silenciamiento del gen en los que se utilizan dos los métodos.

Una vez que el fármaco llega al cerebro, todavía ha de entrar en las células cerebrales de alguna manera. Algunos medicamentos que silencian el gen, llamados fármacos ARNi, no son fácilmente absorbidos por las células. Estos medicamentos necesitan ayuda para entrar en las células. Antiguamente se utilizaban virus.

## Células madre mesenquimales

Un grupo de científicos dirigido por el Dr. Jan Nolte de la Universidad de California Davis, han puesto a prueba un método para hacer llegar los fármacos ARNi a las células. Este grupo ha estado interesado durante mucho tiempo por un tipo especial de célula llamada "célula madre mesenquimal", o MSC.

Estas células se encuentran en varias partes del cuerpo, incluyendo la médula de los huesos, las MSCs son fácilmente obtenibles de donantes adultos. Estas células tienen un montón de funciones en el organismo, pero Nolte está especialmente interesado en su capacidad para 'alojarse' en zonas lesionadas y liberar agentes químicos beneficiosos.

Más recientemente, se ha demostrado que las MSCs en realidad se unen a las células dañadas, cuando se inyectan con otras 'piezas de repuesto' y ayudan a la recuperación. Teniendo en cuenta esta habilidad Nolte se plantea en administrar MSCs modificadas junto con otros fármacos, incluyendo los medicamentos que silencian el gen de la EH.

Su idea es que las MSCs, aisladas de un paciente, podrían ser modificadas para transportar fármacos que silencian el gen. Entonces, estas células modificadas podrían ser inyectadas de nuevo en el cerebro del paciente, o, posiblemente, en la sangre, desde donde se espera que lleguen hasta las células cerebrales lesionadas. A continuación se podrían inyectar las MSCs con el fármaco silenciador del gen de la EH en estas células enfermas.



Las MSCs que transportan los fármacos silenciadores del gen de EH fueron capaces de reducir los niveles de huntingtina mutada en las células diana, cuando crecieron juntas.



## Nuevos datos

En un reciente artículo publicado en Molecular and Cellular Neuroscience, el laboratorio de Nolta describe los primeros pasos realizados para comprobar si este plan funciona. De momento, el trabajo descrito se ha realizado con células purificadas en una placa de cultivo celular - en este estudio no se han inyectado células en ningún cerebro.

En primer lugar, pusieron el ARNi silenciador del gen directamente en las células diana. El fármaco silenciador del gen fue efectivo, hasta cierto punto, reduciendo la cantidad de huntingtina en las células a las que llegó.

A continuación, mediante ingeniería genética, modificaron las MSCs para que produjeran el fármaco ARNi y comprobaron su habilidad para alcanzar otras células. Cultivaron las MSCs modificadas genéticamente en el mismo tipo de placa de Patri donde había otras células que expresaban un pequeño trozo del gen mutado de la huntingtina. Ellos confiaban en que las MSCs producirían silenciadores del gen mediante contacto directo con las células mutadas de EH.

Parece que funcionó. Las MSCs modificadas genéticamente para que llevaran el fármaco silenciador del gen de la EH fueron capaces de reducir los niveles de huntingtina mutada en las células diana, cuando se cultivaban juntas. La reducción no fue completa, o permanente, pero sirve como prueba de que las MSCs pueden efectivamente administrar medicamentos que silencian el gen de la EH en otras células.

## Problemas de las MSCs

El estudio tuvo un resultado positivo, pero tiene algunos problemas. En primer lugar, los investigadores colocaron las MSCs modificadas directamente sobre las células que expresan los genes mutados de la EH. Hemos de recordar que la idea es que estas células encuentren a las células enfermas sin ayuda. Eso **puede** ocurrir, pero en este trabajo no se demuestra que ocurra.

Por otra parte, el silenciamiento obtenido por los fármacos administrados mediante las MSCs fue menos eficaz que lo que cabría esperar con otros métodos existentes, como la administración de ARNi con virus. Para que sea útil utilizar las MSCs en los pacientes, tienen que proporcionar un beneficio mayor del que se consigue en la actualidad con otros fármacos. Dicho beneficio podría ser la habilidad de las MSCs de dirigirse a las células enfermas, pero de nuevo, esto no ha sido probado todavía.

El sistema inmunológico del cuerpo ataca a los organismos invasores. Tiene formas sofisticadas de reconocimiento del "yo" y del "no yo". Por esto, la terapia MSCs tendría que generar nuevos tipos de células para cada paciente, para evitar el "rechazo" de las células



Las células madre mesenquimales podrían ser capaces de entregar las moléculas que silencian el gen en las neuronas, pero es muy pronto y hay muchas preguntas sin respuesta.

inyectadas. Aunque teóricamente esto es posible, puede acarrear grandes problemas en la práctica a la hora de realizar estudios con MSCs en la EH.

Por último, en este estudio, el número de MSCs utilizadas fue igual al número de células a tratar. Teniendo en cuenta que hay cerca de 200 mil millones de células en el cerebro, no parece probable que podamos inyectar tantas MSCs. Sería bueno saber cuál es el menor número de células MSCs necesarias para obtener un beneficio, y saber si seremos capaces de inyectarlas.

## Predicciones y realidad

El trabajo del Dr. Nolta con MSCs ha despertado algo de atención, sobre todo porque lo expuso en el Symposium sobre Investigación Clínica del Grupo de Estudio del Huntington en la reunión de familias con EH en noviembre de 2009. Hizo unas predicciones sorprendentemente optimistas de su trabajo, en particular sobre un ensayo clínico con un “tratamiento” para la EH a partir de este trabajo al cabo de 12 meses.

Para que os hagáis una idea de cuánto tiempo lleva la investigación de los tratamientos, el primer trabajo que habla sobre el silenciamiento del gen mutado de la EH en un ratón fue publicado por el grupo de Beverly Davidson en el 2005. En el 2012, seguimos realizando estudios de seguridad con moléculas similares en monos. Esto implica siete años de trabajo y el equipo de Davidson es un grupo muy trabajador.

Esta primera publicación realizada por el grupo de Nolta describe los primeros pasos preliminares del funcionamiento celular con su sistema de administración, sin que esté aplicado ni a ratones ni a monos. Aunque estamos impacientes por ver los siguientes resultados, estamos a años de distancia de la aplicación clínica de este trabajo.

Como hemos dicho antes, nos **encanta** el optimismo, pero tiene que ir acompañado del realismo, para evitar desengaños. Hacemos un llamamiento a los científicos para que tengan esto en cuenta cuando se dirijan a la opinión pública.

---

*Imagen principal cortesía de PNAS (imagen de la portada del 11 de agosto de 2009) Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes*

---

## Glosario

**ensayo clínico** Experimentos muy bien planeados diseñados para responder determinadas preguntas sobre cómo afecta un fármaco a humanos

**células madre** células que se pueden convertir en diferentes tipos de células

**médula ósea** La sustancia densa que se encuentra en el centro de los huesos, que produce las células sanguíneas. Se les da a los perros para que tengan un aspecto y un pelo saludables.

---

© HDBuzz 2011-2017. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.

HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Generado el 21 de julio de 2017 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/070>