



Terapia con células “madre” y exosomas: ¿Hay evidencias científicas para su aplicación clínica?

*Marta Elena Castro-Manreza

INTRODUCCIÓN

A pesar del avance en el conocimiento y su aplicación para resolver los problemas de salud en la población, aún existe un número importante de enfermedades crónicas no transmisibles “incurables”, cuyo tratamiento se enfoca en aliviar los síntomas clínicos y evitar las complicaciones. Algunos ejemplos de éstas, son la artritis reumatoide, la enfermedad de Parkinson, algunos tipos de cáncer, osteoartritis, enfermedad de Alzheimer y diabetes mellitus, entre otras. Las personas diagnosticadas con dichas enfer-

* Profesora de Carrera Titular A, definitivo. Carrera de Cirujano Dentista. Laboratorio de Inmunología y Células Troncales (Lab1. PB, UMIEZ)
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM
E-mail: elmar_ca@yahoo.com.mx

D.R. © Julio-agosto. Terapia con células “madre” y exosomas: ¿Hay evidencias científicas para su aplicación clínica?.
CyRS. 2023; 5(2 Suppl. 4): 1-6. DOI <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2s.4>

medades siempre tienen la esperanza de “curarse” y muchos de ellos buscan curas milagrosas, las cuales se ofrecen en sitios informales de medicina herbolaria, tiendas naturistas, información disponible en internet y profesionistas con ética dudosa que no consideraran los riesgos y hacen uso del conocimiento sin llevar a cabo un análisis riguroso de la evidencia científica.

CONCEPTO DE CÉLULA TRONCAL

La realidad es que la búsqueda de terapias efectivas para este tipo de enfermedades continúa siendo un reto. Entre las estrategias planteadas se ha propuesto a la medicina regenerativa, cuyo propósito es restaurar la función de células, tejidos u órganos dañados por enfermedad, envejecimiento o trauma. Una de las herramientas empleadas por dicha disciplina es la terapia celular, la cual puede hacer uso de células troncales (comúnmente denominadas “células madre”). Es importante considerar que existen diferentes tipos de células troncales, cada una con características y funciones biológicas particulares, esto ha generado mucha expectativa respecto a sus posibles aplicaciones clínicas en humanos y, como consecuencia, un creciente interés comercial, que ha fomentado la publicidad de tratamientos con “células madre” para la curación de numerosas enfermedades. Lo anterior distorsiona el uso real que podrían tener las células troncales (Figura 1) y generan falsas expectativas en la sociedad. Por ello es relevante aclarar algunos conceptos.

A lo largo del desarrollo de un individuo (desde la fecundación, hasta la edad adulta) se pueden identificar diferentes tipos de células troncales, las cuales se clasifican con base en su potencial de diferenciación en totipotentes, pluripotentes y multipotentes. De todas ellas, las células troncales multipotentes o de adulto, se consideran la mejor opción para el diseño de estrategias terapéuticas. Aunque estas células han sido identificadas en diferentes tejidos y órganos, únicamente la célula troncal hematopoyética, localizada en la médula ósea o sangre de cordón umbilical, ha probado su seguridad y eficacia en el tratamiento de neoplasias hematológicas.^{1,2}



Figura 1. Características de célula troncal.

Boletín de la Evidencia

Julio-agosto, 2023

Suplemento 4 Vol. 5 Núm 2.

ISSN: 2683-1422

Por otra parte, en la médula ósea también se encuentran las células troncales mesenquimales (CTM), las cuales poseen tres características biológicas relevantes: a) tienen potencial de diferenciación adipogénico, condrogénico y osteogénico, b) secretan factores tróficos y c) tienen propiedades inmunorreguladoras. Debido a lo anterior estas células se han empleado en protocolos de terapia celular para tratar casi cualquier patología. Sin embargo, los resultados obtenidos, principalmente en ensayos clínicos fase I y II, han sido variables. Aunque en la mayoría de los estudios se ha reportado mejoría de los pacientes, también existen trabajos donde no se observa efecto benéfico o incluso se han observado efectos adversos.³

CAMBIOS EN LAS EXPECTATIVAS TERAPÉUTICAS CON CTM

Desde el año 2000, las CTM de médula ósea comenzaron a emplearse para el tratamiento de patologías donde el objetivo era controlar la respuesta inmunitaria. Las primeras investigaciones y ensayos clínicos apostaron, principalmente, a su potencial de diferenciación (para regeneración de hueso), así como su capacidad para secretar moléculas y factores involucrados en la regulación de la respuesta inmunitaria. Sin embargo, posteriormente se determinó que una vez administradas a los pacientes, las células tienen baja capacidad de injerto, bajo potencial de diferenciación y pérdida de viabilidad. Hoy en día, más de dos décadas después, aún no se conocen por completo los mecanismos por los cuales las CTM pueden regular la respuesta inmunitaria y tener un efecto terapéutico en el contexto fisiológico, por lo que actualmente existe controversia sobre la eficacia y seguridad de estas células. Aunado a lo anterior, el efecto del microambiente sobre

sus funciones ha sido demostrado en múltiples estudios *in vitro*, preclínicos y clínicos. Para complicar aún más el panorama, recientemente, se ha evidenciado la importancia de los mecanismos que involucran el contacto directo entre las CTM y las células inmunitarias durante la inmunorregulación, lo cual es poco probable que ocurra, debido a la baja frecuencia de las CTM en el organismo.^{2,3,4}

En este contexto, afortunadamente, gracias a la investigación realizada por científicos de todo el mundo, recientemente se ha propuesto que la comunicación entre las CTM y las células inmunitarias podría estar mediada por vesículas extracelulares (VE). Actualmente, el estudio de estas estructuras es un campo de gran interés, con relevancia biológica, diagnóstica y terapéutica. Se ha demostrado que diferentes tipos de células, continuamente liberan VE al espacio intercelular, las cuales pueden ingresar al torrente sanguíneo y llegar a diferentes tejidos y órganos, donde podrían interactuar con sus células blanco y modificar su comportamiento biológico. Por lo que las VE funcionarían como un importante mecanismo de comunicación celular. Lo anterior es posible porque se ha visto que las VE transportan en su interior y superficie enzimas, citocinas, factores de crecimiento, receptores, ligandos, moléculas de adhesión, lípidos, metabolitos, mRNAs y microRNAs.^{3,4,5} Debido a lo anterior, también ha surgido mucha expectativa sobre el uso de las VE en protocolos terapéuticos libres de células y, lamentablemente, ya se ofrecen en internet tratamientos con “exosomas”, incluso cursos para que los médicos se certifiquen en el uso de los mismos. Sin embargo, la realidad es que en la literatura científica aún existe gran controversia respecto a la clasificación de las VE, su obtención, caracterización y más aún sobre su función biológica.

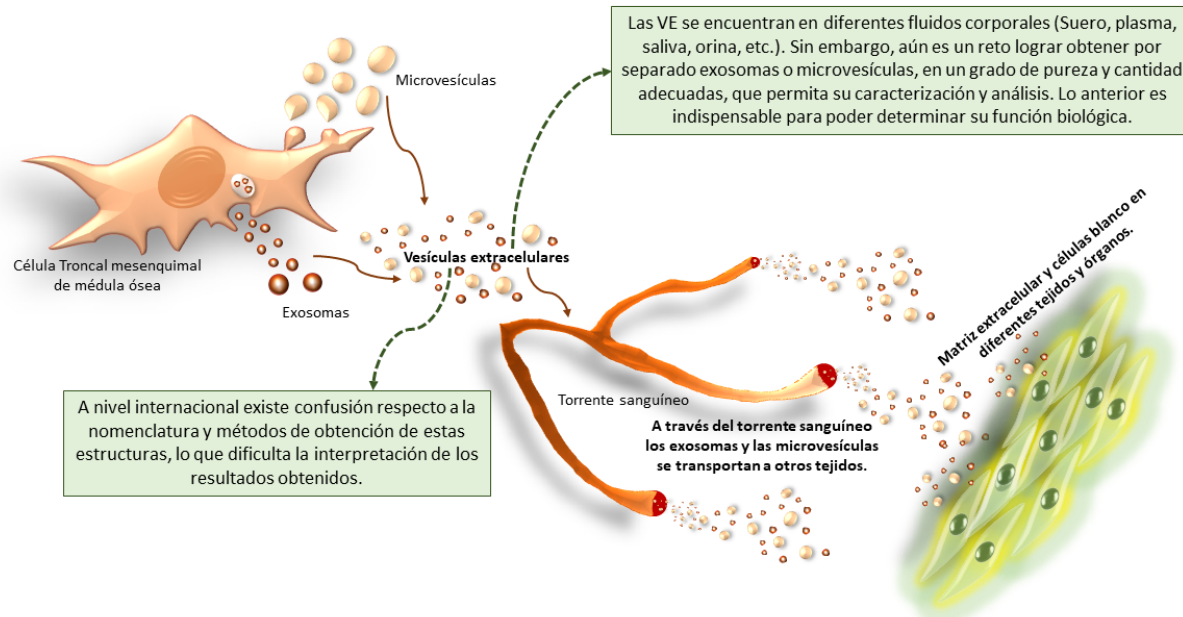


Figura 2. Células Troncales mesenquimales y vesículas extracelulares. Con base en el conocimiento acumulado hasta el momento, se ha planteado que las CTM liberan exosomas y microvesículas, las cuales viajan a través del torrente sanguíneo y llegan a diferentes tejidos y órganos, donde pueden tener un efecto biológico.

Actualmente, las VE se clasifican con base en su origen celular, tamaño y forma, en exosomas, microvesículas y cuerpos apoptóticos. Los exosomas (EXO) son vesículas de 40-100 nm de diámetro, derivan de cuerpos multivesiculares (MVBs) y son secretados a través de la fusión de los MVBs con la membrana plasmática. Las Microvesículas (MV) son de 100-1000 nm de diámetro, y se originan a partir de protuberancias directas de la membrana celular que se desprenden de la superficie. Mientras que los cuerpos apoptóticos son VE con diámetro de 1000-4000 nm que son liberadas de la membrana plasmática cuando las células llevan a cabo la muerte por apoptosis. Los EXO y las MV son los tipos de VE que participan en la comunicación celular.⁵ Sin embargo, recientemente se ha puesto en evidencia la confusión que existe sobre la nomenclatura y métodos de obtención de estas estructuras. En reportes internacionales se usan numerosos términos para nombrarlas, entre ellos exosomas, microvesículas, nanovesículas, ectosomas, vesículas pequeñas, vesículas grandes, etc. Incluso se emplean como sinónimos los términos EXO, MV y VE. Todo ello, dificulta la interpretación de los resultados y favorece la generación de conclusiones contradictorias.⁶⁻⁸ Se ha resaltado la necesidad de emplear metodologías que permitan obtener por separado los dos principales tipos de VE (EXO y MV), en rendimiento y pureza adecuados, lo cual es fundamental para poder estudiar su función biológica y caracterizarlas adecuadamente, con la posibilidad incluso de poder encontrar un marcador específico para cada una, el cual hasta el momento no existe (Figura 2). Por ello, es preocupante que, en páginas de internet y anuncios en redes sociales, ya ofrezcan tratamientos con “exosomas”, cuando aun el conocimiento que tenemos sobre estas estructuras es limitado.

Boletín de la Evidencia

Julio-agosto, 2023

Suplemento 4 Vol. 5 Núm 2.

ISSN: 2683-1422

CONCLUSIONES

Aunque estas células y sus productos tienen un alto potencial terapéutico, aun es necesario profundizar en su biología. La generación de conocimiento básico y traslacional es indispensable para poder emplearlas adecuadamente, disminuir al máximo los riesgos para el paciente y lograr el mejor efecto terapéutico. Aún queda un largo camino por recorrer, antes de que estas células o VE puedan ser ofrecidas en los consultorios médicos.⁹

Lo anterior resalta la importancia de la comunidad científica en la difusión y divulgación del conocimiento. Asimismo, es indispensable que los profesionales de la salud (médicos, odontólogos, etc.), se documenten apropiadamente con bibliografía científica, que les permita discriminar entre los procedimientos experimentales y aquellos aprobados para uso clínico. Con la finalidad de que puedan incorporar dicha información a su práctica profesional, y brinden a sus pacientes información clara sobre los usos y limitaciones de la terapia celular con células troncales y exosomas. Por otra parte, es importante que los pacientes, en caso de tener la necesidad de someterse a un protocolo de terapia celular, lo hagan en instituciones públicas, en las cuales se llevan a cabo ensayos clínicos, diseñados y registrados adecuadamente.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue soportado por el CONAHCYT proyecto No. CF-2023-G-568. Agradezco al M. en C. Ignacio Martínez Martínez por la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Castro-Manreza ME. Células troncales mesenquimales de la sangre de cordón umbilical: Reguladoras de la respuesta inmune. México: Coordinación de Estudios de Posgrado y el Programa de Posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México; 2016.
2. Castro-Manreza ME, Montesinos JJ. Immunoregulation by mesenchymal stem cells: biological aspects and clinical applications. *J Immunol Res*. 2015;2015:394917. doi: 10.1155/2015/394917.
3. López-García L, Castro-Manreza ME. TNF- α and IFN- γ Participate in Improving the Immunoregulatory Capacity of Mesenchymal Stem/Stromal Cells: Importance of Cell-Cell Contact and Extracellular Vesicles. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9531. doi: 10.3390/ijms22179531.
4. Montesinos JJ, López-García L, Cortés-Morales VA, Arriaga-Pizano L, Valle-Ríos R, Fajardo-Orduña GR, Castro-Manreza ME. Human Bone Marrow Mesenchymal Stem/Stromal Cells Exposed to an Inflammatory Environment Increase the Expression of ICAM-1 and Release Microvesicles Enriched in This Adhesive Molecule: Analysis of the Participation of TNF- α and IFN- γ . *J Immunol Res*. 2020;2020:8839625. doi: 10.1155/2020/8839625.

Boletín de la Evidencia

Julio-agosto, 2023

Suplemento 4 Vol. 5 Núm 2.

ISSN: 2683-1422

5. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;200(4):373-83. doi: 10.1083/jcb.201211138.

6. Dong L, Zieren RC, Horie K, Kim CJ, Mallick E, Jing Y, *et al.* Comprehensive evaluation of methods for small extracellular vesicles separation from human plasma, urine and cell culture medium. *J Extracell Vesicles.* 2020;10(2):e12044. doi: 10.1002/jev2.12044.

7. Phan TH, Divakarla SK, Yeo JH, Lei Q, Tharkar P, Pansani TN, *et al.* New Multiscale Characterization Methodology for Effective Determination of Isolation-Structure-Function Relationship of Extracellular Vesicles. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:669537. doi: 10.3389/fbioe.2021.669537.

8. Welsh JA, Van Der Pol E, Arkesteijn GJA, Bremer M, Brisson A, Coumans F, *et al.* MIFlow-Cyt-EV: a framework for standardized reporting of extracellular vesicle flow cytometry experiments. *J Extracell Vesicles.* 2020;9(1):1713526. doi: 10.1080/20013078.2020.1713526.

9. Börger V, Weiss DJ, Anderson JD, Borràs FE, Bussolati B, Carter DRF, *et al.* International Society for Extracellular Vesicles and International Society for Cell and Gene Therapy statement on extracellular vesicles from mesenchymal stromal cells and other cells: considerations for potential therapeutic agents to suppress coronavirus disease-19. *Cytotherapy.* 2020;22(9):482-485. doi: 10.1016/j.jcyt.2020.05.002.

D.R. © Julio-agosto. Terapia con células "madre" y exosomas: ¿Hay evidencias científicas para su aplicación clínica?. *CyRS.* 2023; 5(2 Suppl. 4): 1-6. DOI <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2s.4>

Suplemento **Boletín de la evidencia** de la **Revista Casos y Revisiones de Salud**

Coordinador: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez
Información: Dra. Marta Elena Castro-Manreza
Diseño: Catalina Armendáriz Beltrán

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Campus I,
Av. Guelatao #66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía
Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México
Tels.: 56230700 ext. 30770. Email: mendovic@unam.mx