



## TERAPIA CELULAR EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: UNA OPCIÓN DE TRATAMIENTO INNOVADORA

### CELL THERAPY IN NEURODEGENERATIVE DISEASES: AN INNOVATIVE TREATMENT OPTION

Paz Helen<sup>1</sup>, Carrasco Mireya<sup>3</sup>, Mamani Reyna<sup>3</sup>, Velarde Jeaneth<sup>3</sup>, Patón Daniela<sup>2</sup>, Quispe Teddy<sup>2</sup>, Amaru Ricardo<sup>2,3</sup>

RECIBIDO: 5/08/2023

APROBADO: 13/09/2023

#### RESUMEN

**Introducción.** Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la degeneración y pérdida de células nerviosas que conllevan trastornos de disfunción cognitiva y sensoriomotora, enfermedades tales como la esclerosis múltiple (EM) y la enfermedad de Párkinson (EP) entre otras. Recientemente, se ha reportado sobre resultados prometedores de la terapia celular con Células Madre Mesenquimales, células con la capacidad de diferenciarse en células del tejido nervioso, en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

**Objetivo.** Evidenciar la utilidad de las células madre mesenquimales de médula ósea en el tratamiento de la esclerosis múltiple y enfermedad de Párkinson, como una posibilidad terapéutica en los tratamientos convencionales no favorables.

**Material y métodos.** Estudio longitudinal prospectivo que consideró pacientes con EM (n=2) y EP (n=2), quienes como tratamiento coadyuvante recibieron células madre mesenquimales de médula ósea mediante método de trasplante autólogo.

**Resultados.** Los pacientes recibieron entre 1 a 3 sesiones de reinfusión de células madre mesenquimales, cuyos seguimientos y evaluaciones periódicas reflejaron respuestas beneficiosas. Se observó mejoras representativas en las respectivas puntuaciones EDSS y UPDRS, así como, en la calidad de vida de los pacientes.

**Conclusiones.** La terapia celular con células madre mesenquimales de médula ósea constituye una posibilidad terapéutica factible para las enfermedades neurodegenerativas como la EM y EP.

**Palabras clave:** Terapia Celular; Células Madre Mesenquimales; Esclerosis Múltiple; Enfermedad de Párkinson

1. Unidad de Neurología, CONMED, La Paz, Bolivia.

2. Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia.

3. Instituto Boliviano de Oncohematología, La Paz, Bolivia.

**Correspondencia:**

Ricardo Amaru • Email: amaru.ricardo@icloud.com

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

## ABSTRACT

**Introduction.** Neurodegenerative disorders are characterized by a degeneration and loss of nerve cells leading to cognitive and sensorimotor dysfunction disorders, such as multiple sclerosis (MS) and Parkinson's disease (PD) among others. Recently, it has been reported promising results of cell therapy employing Mesenchymal Stem Cells, cells with the ability to differentiate into nervous tissue cells, in the treatment of neurological diseases.

**Objective.** To expose the utility of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis and Parkinson's disease, as a therapeutic option in unfavorable treatment outcomes.

**Material and methods.** Prospective longitudinal study that included MS (n=2) and PD (n=2) patients, who received autologous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells as adjuvant treatment.

**Results.** Patients received autologous MSC therapy from 1 to 3 reinfusions, follow-up and regular evaluations reflected beneficial responses. Representative improvements concerning patients' respectively EDSS or UPDRS scores, as well as in their quality of life were observed.

**Conclusions.** Mesenchymal stem cells therapy constitutes a feasible therapeutic option for neurodegenerative disorders such as MS and PD.

**Keywords:** Cell Therapy; Mesenchymal Stem Cells; Multiple sclerosis; Parkinson's disease

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por presentar degeneración y pérdida neuronal manifestándose en trastornos de disfunción cognitiva y sensoriomotora, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Huntington (EH), atrofia multisistémica (AMS), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM) y la enfermedad de Parkinson (EP). En estas, algunas células específicas como las neuronas dopaminérgicas, motoras o colinérgicas pierden de forma gradual su estructura, función y número desencadenando la enfermedad. A pesar del avance de las terapias y la tecnología, hasta la fecha no tienen una cura<sup>(1-3)</sup>. Las más frecuentes dentro de este grupo de enfermedades son el Alzheimer, la esclerosis y el Parkinson; estas últimas dos incumben al presente estudio.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, autoinmune y progresiva, asociada a diversos factores genéticos y medioambientales. Según la OMS, afecta a 1 de cada 3000 personas,

con una representatividad del 69% en mujeres y promedio de edad de 39 años<sup>(4)</sup>. Es la enfermedad con etiología desconocida más discapacitante en adultos jóvenes y su prevalencia es más elevada en países desarrollados, pero asociada con áreas geográficas en latitudes elevadas<sup>(5)</sup>. Su manifestación clínica es variada y coincide con la afectación del tracto nervioso, conlleva alteración motora, sensitiva y cerebelosa; afectación de pares craneales, y alteraciones autonómicas y psíquicas. Puede evolucionar de distintas maneras, brotes y remisiones (EMRR) entre los más frecuentes, pasando a la forma progresiva de la enfermedad.<sup>(5)</sup>

La enfermedad de Parkinson (EP), por su parte, es la segunda enfermedad degenerativa (disfunción motora) más frecuente después de la EA. Se estima que, alrededor de 17 millones se verán afectados para el año 2040, convirtiéndola en una de las enfermedades de más rápido crecimiento a nivel mundial<sup>(6)</sup>. Su etiología está relacionada con el envejecimiento, el rango de edad prevalente oscila entre los 85 y 89 años;

además, es frecuentemente observado el sexo masculino con una relación hombre mujer de 1/4. Alberga diversas manifestaciones clínicas relacionadas con el compromiso de múltiples sistemas de neurotransmisores, principalmente motores por la presencia de bradicinesia, temblor de reposo y rigidez. Una vez los síntomas motores aparecen, se considera entre el 50 y 80 % de pérdida de neuronas dopaminérgicas pars compacta de la sustancia negra<sup>(7)</sup>.

Ahora bien, en los últimos años, se ha recurrido a la terapia celular en este tipo de enfermedades, misma que ha reflejado resultados prometedores. Esta terapia ha conllevado el empleo de las células madre mesenquimales (MSC, del inglés *Mesenchymal Stem Cells*), células progenitoras con la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en una variedad de tipos de células como las del sistema nervioso, la piel, músculos y cartílagos entre otros. Su fácil obtención a partir de la médula ósea las hace potencialmente beneficiosas en terapia celular e ingeniería de tejidos<sup>(8,9)</sup>; según su definición estándar, las MSC son células clonales que expresan marcadores de diferenciación (CD) tales como los marcadores CD73, CD90 y CD105, observables y analizables mediante citometría de flujo<sup>(10,11)</sup>.

Las MSC tienen ventajas únicas en la aplicación clínica. Como un tipo de células madre pluripotentes, las MSC pueden diferenciarse en células derivadas de endodermo y ectodermo, como la glía y las neuronas, lo que proporciona un enfoque nuevo para la terapia de reemplazo celular en enfermedades neurodegenerativas<sup>(12,13)</sup>. Debido a sus características únicas que comprenden la autorrenovación, la multipotencia y la disponibilidad, la terapia basada en MSC ha atraído una atención creciente en el contexto de la terapia de enfermedades neurodegenerativas<sup>(1)</sup>. Recientemente, la terapia celular en modelos animales destinada al tratamiento de la EP ha demostrado cierto éxito<sup>(14)</sup>.

Es de esta manera que, con el propósito de plantear la aplicabilidad de la terapia celular como una opción terapéutica innovadora para el manejo de las enfermedades neurodegenerativas en nuestro medio, se describe la utilidad de la terapia con células madre mesenquimales en pacientes con EM y EP como tratamiento coadyuvante.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio longitudinal prospectivo que consideró pacientes con enfermedad neurodegenerativa (n=4), 2 con Esclerosis Múltiple y 2 con enfermedad de Parkinson, mismos que recibieron terapia celular como tratamiento coadyuvante. Todos los pacientes con radicatura en la ciudad de La Paz, Bolivia, (3650 m s.n.m.).

Previo a la consideración del procedimiento con terapia celular, los pacientes fueron valorados por el servicio de neurología según lo correspondiente. La severidad de la enfermedad para los pacientes con Esclerosis Múltiple fue realizada según la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS)<sup>(15,16)</sup>, así mismo, la severidad para Enfermedad de Parkinson conforme a la Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)<sup>(17,18)</sup>. (Cuadro 1).

Se consideró procedimiento terapéutico con terapia celular mediante trasplante autólogo de médula ósea de acuerdo a protocolo institucional, con especial atención en la aplicabilidad de células madre mesenquimales<sup>(19-21)</sup>. Previo consentimiento informado, se programó sesiones de reinfusión de MSC autólogas de médula ósea vía sangre venosa periférica, con el respectivo seguimiento y evaluación periódica (Cuadro 1). Las células madre mesenquimales fueron caracterizadas y cuantificadas por citometría de flujo (FACS Canto II, BD) utilizando los anticuerpos CD45, CD90, CD73 y CD 105 (BD Stemflow™ Human MSC Analysis Kit)<sup>(22, 23)</sup>.

**Cuadro 1. Datos clínicos de pacientes que recibieron terapia celular**

Edad	Sexo	Diagnóstico	Severidad	Reinfusión MSC
42	F	Esclerosis Múltiple	EDSS 6	2 sesiones
19	F	Esclerosis Múltiple	EDSS 2	2 sesiones
68	M	Enfermedad Parkinson	UPDRS 2	3 sesiones
76	M	Enfermedad Parkinson	UPDRS 3	1 sesión

**EDSS:** Escala Expandida del Estado de Discapacidad de Esclerosis múltiple

**UPDRS:** Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Parkinson

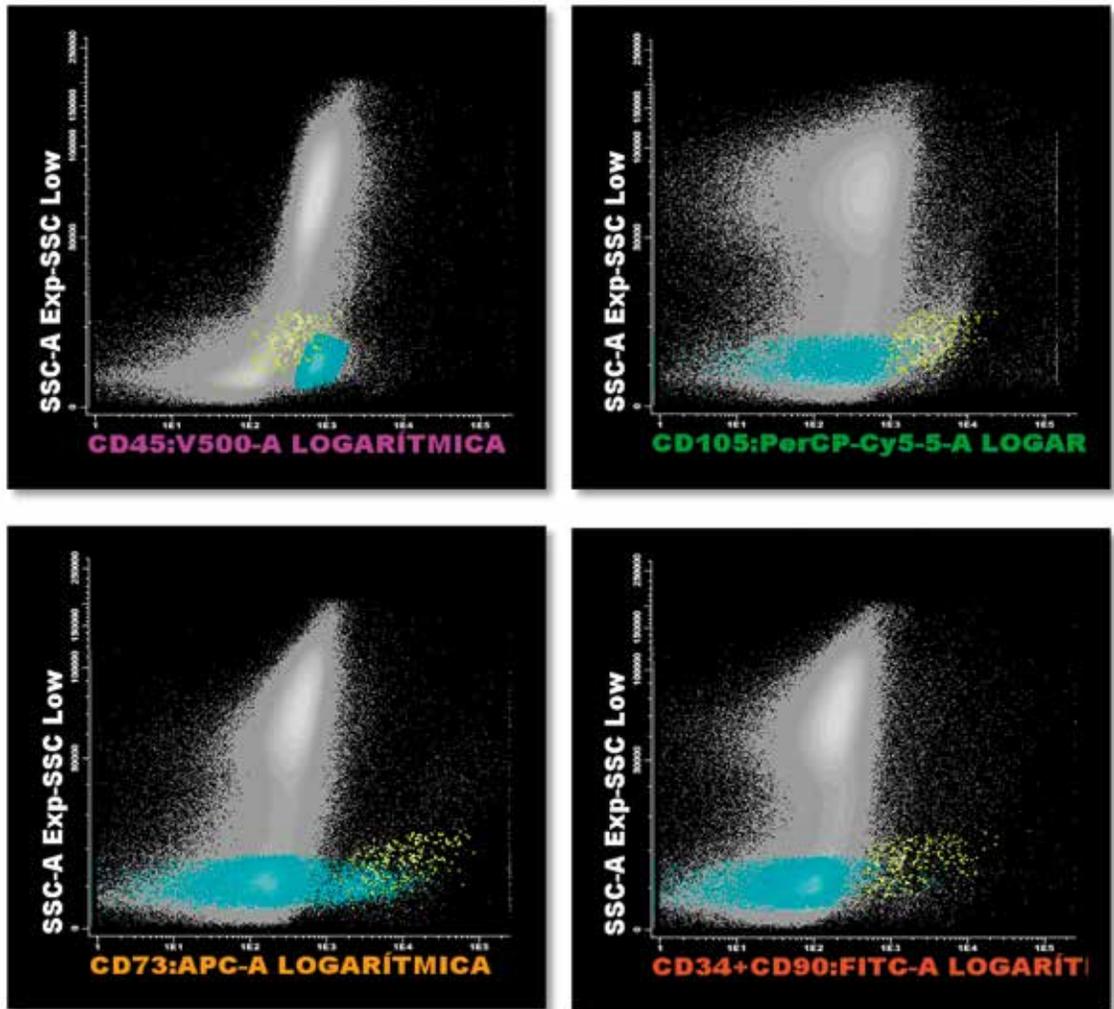
**MSC:** Células Madre Mesenquimales

**RESULTADOS**

Se observó que, cada paciente tuvo una evolución distinta o particular según la severidad de la enfermedad, los ciclos de terapia celular y el seguimiento. Datos descritos en Tabla 2. Sin embargo, la mejoría posterior al procedimiento

realizado fue favorable, cada caso alcanzó respectivamente scores EDSS y grados UPDRS mejorados y positivamente representativos (Tabla 2). Así mismo, la identificación de células madre mesenquimales por inmunofenotipo, fue evidenciable y cuantificable (Figura 1).

**Figura 1. Identificación de células madres mesenquimales en médula ósea.**



Las Células Madre Mesenquimales (MSC) son positivas para CD105, CD73 y CD90. Los puntos amarillos corresponden a MSC: 0.001%

**Tabla 2. Seguimiento de pacientes y su evolución al tratamiento con terapia celular**

<b>Paciente MRL, femenino, 42 años</b>	
<b>Diagnóstico</b>	Esclerosis Múltiple Remitente – Recurrente. Evolución de 5 años
<b>Clínica</b>	Neuritis óptica, piramidalismo bilateral. Deterioro cognitivo. EDSS 6
<b>Tratamiento</b>	Recibió interferón beta por 2 años. Actualmente fingolimod.
<b>RMI</b>	RMI encefálico con múltiples lesiones periventricular y subcortical.
<b>Control post terapia celular</b>	1er. Control a la semana: Recuperación inmediata con EDSS 5. RMI encefálico reducción de lesiones desmielinizantes 2do. Control a los 3 meses: sin recaídas manteniendo EDSS 5. 3er. Control a los 6 meses. Asintomática. EDSS 5
<b>Paciente AA, femenino, 19 años</b>	
<b>Diagnóstico</b>	Esclerosis Múltiple Remitente – Recurrente. Evolución de 2 años
<b>Clínica</b>	Diplopía y neuritis óptica. EDSS 2
<b>Tratamiento</b>	Recibió interferón beta por 2 años. Actualmente con fingolimod
<b>RMI</b>	RMI encefálico con lesiones aisladas subcortical
<b>Control post terapia celular</b>	1er. Control a la semana: Recuperación inmediata. EDSS 0. 2do. Control a los 3 meses. Asintomática. RMI cerebral sin lesiones. 3er. Control a los 6 meses: Asintomática. EDSS 0
<b>Paciente RSE, masculino, 68 años</b>	
<b>Diagnóstico</b>	Enfermedad de Parkinson, grado 2. Evolución de 5 años
<b>Clínica</b>	Temblor de reposo en mano izquierda, rigidez y bradicinesia. UPDRS de off I=2, II=20, III=35, IV=9
<b>Tratamiento</b>	Levodopa Carbidopa 200/50 mg 1½ comp. al día. Biperideno 4 mg al día Pramipexol 0.75 mg cada 12 horas
<b>RMI</b>	RMI cerebral sin alteraciones
<b>Control post terapia celular</b>	1er. Control a la semana: mayor movilidad. UPDRS de off I=0, II=7, III=17, IV=3 2do. Control a los 3 meses UPDRS de off I=0, II=15, III=20, IV=3
<b>Paciente VJ, masculino, 76 años</b>	
<b>Diagnóstico</b>	Enfermedad de Parkinson grado 3. Evolución 12 años
<b>Clínica</b>	Temblor de reposo mayor en lado derecho, rigidez, bradicinesia. UPDRS de off I=6, II=30, III=39, IV=8
<b>Tratamiento</b>	Levodopa carbidopa 200/50 mg 2 comp al día Pramipexol 0.75 mg ½ comp cada 12 horas Pregabalina 50 mg cada noche
<b>RMI</b>	No realizado
<b>Control post terapia celular</b>	1er. Control a la semana: sin rigidez con mayor movilidad. UPDRS de off I=4, II=20, III=35, IV=6

## DISCUSIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas, causadas por un deterioro de neuronas en el sistema nervioso, conllevan dificultades terapéuticas porque la reparación de las células nerviosas es limitada, lo que también repercutiría en el fracaso de los tratamientos

convencionales, constituyéndose estos factores en obstáculos importantes para el manejo de las enfermedades neurodegenerativas <sup>(24, 25)</sup>.

Ahora bien, el potencial regenerativo de las células madre mesenquimales (MSC) atrajo la atención de los investigadores hacia la terapia basada

en células para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas <sup>(24, 26)</sup>. La aplicabilidad clínica de las células madre puede ayudar a sustituir nuevas células y superar la incapacidad del sistema de reparación endógeno para reparar las neuronas dañadas. En ello, se alude la característica de Homing que refiere a la capacidad de las MSC para migrar espontáneamente a la región lesionada cuando el tejido está dañado, característica importante de las MSC que puede utilizarse ampliamente en el tratamiento de enfermedades <sup>(27, 28)</sup>.

En este trabajo, se pudo evidenciar que el tratamiento de 4 pacientes con enfermedades neurodegenerativas (EP, EM) que recibieron células madres mesenquimales de médula ósea con técnica de trasplante autólogo obtuvieron resultados prometedores. Se observó que, posterior a la terapia celular, los pacientes con esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson presentaron

una mejoría que no habían tenido con los medicamentos, esto probablemente por un conveniente reemplazo de células neuronales y el aumento de la capacidad de reparación de la mielina endógena. Esto concordante con varios estudios preclínicos al respecto que reportaron la capacidad de las células madre mesenquimales de reparar las neuronas lesionadas y recuperar déficits neurológicos funcionales <sup>(29, 30)</sup>. De manera que, concerniente a los resultados observados, la terapia celular podría ser una herramienta terapéutica clave para encaminar una efectiva neurorestauración <sup>(31)</sup>.

En conclusión, considerando los resultados de este trabajo, la terapia celular con células madre mesenquimales autólogas de médula ósea, administrados vía venosa periférica a los pacientes, se podría constituir en una opción factible para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

## REFERENCIAS

1. Shariati A, Nemati R, Sadeghipour Y, Yaghoubi Y, Baghbani R, Javidí K, et al. Mesenchymal stromal cells (MSCs) for neurodegenerative disease: A promising frontier. *European journal of cell biology*. 2020;99(6):151097.
2. Sivandzade F, Cucullo L. Regenerative stem cell therapy for neurodegenerative diseases: an overview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):2153.
3. De Gioia R, Biella F, Citterio G, Rizzo F, Abati E, Nizzardo M, et al. Neural stem cell transplantation for neurodegenerative diseases. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(9):3103.
4. Bravo-González F, Álvarez-Roldán A. Esclerosis múltiple, pérdida de funcionalidad y género. *Gaceta Sanitaria*. 2019;33(2):177-84.
5. Martínez-Altarriba M, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño I, Arrieta-Antón E. Revisión de la Esclerosis Múltiple (1). A propósito de un caso. *SEMERGEN-Medicina de Familia*. 2015;41(5):261-5.
6. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):1-21.
7. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2009;373(9680):2055-66.
8. Fu X, Liu G, Halim A, Ju Y, Luo Q, Song G. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair. *Cells*. 2019;8(8):784.
9. Sivandzade F, Cucullo L. Regenerative Stem Cell Therapy for Neurodegenerative Diseases: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4).
10. Brown C, McKee C, Bakshi S, Walker K, Hakman E, Halassy S, et al. Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2019;13(9):1738-55.
11. Nery AA, Nascimento IC, Glaser T, Bassaneze V, Krieger JE, Ulrich H. Human mesenchymal stem cells: from immunophenotyping by flow cytometry to clinical applications. *Cytometry Part A*. 2013;83(1):48-61.
12. Yao P, Zhou L, Zhu L, Zhou B, Yu Q. Mesenchymal stem cells: a potential therapeutic strategy for neurodegenerative diseases. *European Neurology*. 2020;83(3):235-41.
13. Ferrero I, Mazzini L, Rustichelli D, Gunetti M, Mareschi K, Testa L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells from healthy donors and sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Cell transplantation*. 2008;17(3):255-66.

14. Kim H-J. Stem cell potential in Parkinson's disease and molecular factors for the generation of dopamine neurons. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2011;1812(1):1-11.
15. Gaspari M, Roveda G, Scandellari C, Stecchi S. An expert system for the evaluation of EDSS in multiple sclerosis. *Artificial intelligence in medicine*. 2002;25(2):187-210.
16. Cao H, Peyrodie L, Boudet S, Cavillon F, Agnani O, Hautecoeur P, et al. Expanded Disability Status Scale (EDSS) estimation in multiple sclerosis from posturographic data. *Gait & posture*. 2013;37(2):242-5.
17. Disease MDSTFoRSfPs. The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement Disorders*. 2003;18(7):738-50.
18. Brusse KJ, Zimdars S, Zalewski KR, Steffen TM. Testing functional performance in people with Parkinson disease. *Physical therapy*. 2005;85(2):134-41.
19. Amaru R, Miguez H, Quispe T, Quisbert E, Miranda A, Mamani J, et al. Terapia celular para el tratamiento de úlceras crónicas. *Revista Médica La Paz*. 2016;22(1):20-6.
20. Teddy Q-S, Rafael R-F, Valencia-Tola JC, Daniela P-M, Ricardo A-L. Terapia celular en quemadura de segundo grado profundo: reporte de caso clínico. *Cuadernos Hospital de Clínicas*. 2022;63(1):50-4.
21. Amaru A, Quispe T, Velarde J, Mamani R, Carrasco M, Paton D, et al. TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN ENFERMEDADES LINFOPROLIFERATIVAS: REPORTE DE 5 CASOS. *Revista Médica La Paz*. 2019;25(1):21-8.
22. Tan KL, Chia WC, How CW, Tor YS, Show PL, Looi QHD, et al. Benchtop isolation and characterisation of small extracellular vesicles from human mesenchymal stem cells. *Molecular biotechnology*. 2021;63(9):780-91.
23. Araújo A, Furlan J, Salton G, Schmalfluss T, Röhsig L, Silla L, et al. Isolation of human mesenchymal stem cells from amnion, chorion, placental decidua and umbilical cord: comparison of four enzymatic protocols. *Biotechnology letters*. 2018;40:989-98.
24. Ahmadian-Moghadam H, Sadat-Shirazi M-S, Zarrindast M-R. Therapeutic potential of stem cells for treatment of neurodegenerative diseases. *Biotechnology letters*. 2020;42:1073-101.
25. Checkoway H, Lundin JI, Kelada SN. Neurodegenerative diseases. *IARC Sci Publ*. 2011(163):407-19.
26. Santamaria G, Brandi E, Vitola PL, Grandi F, Ferrara G, Pischiutta F, et al. Intranasal delivery of mesenchymal stem cell secretome repairs the brain of Alzheimer's mice. *Cell Death & Differentiation*. 2021;28(1):203-18.
27. Saito T, Kuang J-Q, Bittira B, Al-Khaldi A, Chiu RC-J. Xenotransplant cardiac chimera: immune tolerance of adult stem cells. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;74(1):19-24.
28. Chopp M, Zhang XH, Li Y, Wang L, Chen J, Lu D, et al. Spinal cord injury in rat: treatment with bone marrow stromal cell transplantation. *Neuroreport*. 2000;11(13):3001-5.
29. Genc B, Bozan HR, Genc S, Genc K. Stem cell therapy for multiple sclerosis. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2019:145-74.
30. Staff NP, Jones DT, Singer W. Mesenchymal Stromal Cell Therapies for Neurodegenerative Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(5):892-905.
31. Yasuhara T, Kameda M, Sasaki T, Tajiri N, Date I. Cell Therapy for Parkinson's Disease. *Cell Transplant*. 2017;26(9):1551-9.