

# Transplante Médula Ósea para EBDRsg

La Dra. Marcela del Río nos ha hecho un estupendo resumen de la presentación que dio el Dr. Tolar en el Encuentro Nacional sobre la estrategia que está llevando a cabo en EEUU de trasplante de médula ósea para tratar la Epidermolisis Bullosa Distrófica Severa Generalizada.

Dra. Marcela del Río, Universidad Carlos III de Madrid (UC3M), CIEMAT- CIBER de Enfermedades Raras (ISCIII), Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz

Durante los últimos años, se han hecho progresos emocionantes en el tratamiento de la Epidermolisis Bullosa Distrófica. Uno de ellos es, el trasplante alogénico de células hematopoyéticas en pacientes con Epidermolisis Bullosa Distrófica Severa Generalizada (EBDRsg). En el último Encuentro de familias Piel de Mariposa el Dr. J. Tolar, pionero en esta estrategia, compartió con nosotras y nosotros su experiencia.

Vayamos paso a paso para entender esta terapia:

## ¿Qué es la médula ósea?

La médula ósea es el tejido esponjoso que se encuentra dentro de algunos huesos, como la cadera y el fémur. Contiene células madre hematopoyéticas capaces de dar lugar a todos los tipos celulares que encontramos en la sangre que circula por nuestro cuerpo. También en la médula ósea se encuentran otro tipo de células madre que son las mesenquimales que no son el origen de nuestra sangre pero que han demostrado tener un potente efecto antiinflamatorio y reparador en tejidos dañados.

## ¿Cuándo se “receta” un trasplante de médula ósea de un donante?

El empleo del trasplante de médula ósea alogénica (de un donante sano) está restringido, en la actualidad, al tratamiento de enfermedades **hematológicas graves**, por ejemplo leucemia. Es decir, en casos en los que la enfermedad pone en riesgo inminente la vida del paciente y existe experiencia previa que lo avala. Si el paciente no recibe dicho trasplante, el paciente muere. El trasplante de médula ósea es parte de la práctica clínica, es decir, no es necesario reclutar al paciente en un ensayo clínico experimental. Pero, sólo en el caso de enfermedades hematológicas.

## ¿Cómo se hace un trasplante de médula ósea de donante?

El trasplante consiste en tomar una biopsia de la médula ósea de un donante sano e infundirla en el paciente, con la esperanza de que la médula injerte y recomponga una hematopoyesis sana (una sangre libre de enfermedad). Al tratarse de una enfermedad hematológica, si la nueva médula injerta en el paciente y este no **experimenta efectos adversos** o los efectos pueden ser controlados apropiadamente; el paciente se cura.

## ¿Se puede trasplantar al paciente cualquier médula ósea?

No. Hay que elegir una médula ósea compatible con el paciente. Cuando se busca una médula ósea para trasplantar, se busca una médula que sea lo más parecida a la del paciente, es lo que llamamos **histocompatible**. Las médulas óseas de los potenciales donantes se estudian para determinar si son histocompatibles o no. Se considera que dos médulas son histocompatibles cuando comparten una serie de marcadores biológicos que los hematólogos valoran a nivel molecular (antígenos de histocompatibilidad). Siempre se busca primero al donante dentro de los hermanos/as (la histocompatibilidad suele ser mayor). A estos se los conoce como donantes histocompatibles familiares. De no encontrar donantes familiares se puede acudir a bancos de médula ósea.

## ¿Qué efectos adversos tiene el trasplante de médula ósea de un donante?

El procedimiento implica riesgos de infección, toxicidad pulmonar y neurológica, y la condición inmune llamada **enfermedad injerto-contra-huésped**. Quizás ésta última es la que más preocupa. La enfermedad injerto-contra-huésped puede aparecer incluso cuando el trasplante se realiza entre hermanos histocompatibles. Se trata de un efecto adverso grave desencadenado por el propio trasplante cuando los linfocitos del donante sano reconocen a los tejidos del paciente como extraños y empiezan a atacarlos y destruirlos (reconocen pequeñas diferencias que son imposibles de investigar de forma previa). Los tejidos que más sufren son los del hígado, la piel y mucosas y al tracto gastrointestinal. La enfermedad injerto-contra-huésped, es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes que reciben un trasplante de médula alogénica. Su incidencia oscila entre un 30-60% (médula ósea de hermanos histocompatibles) y puede alcanzar valores superiores cuando se utilizan donantes histocompatibles no familiares. El porcentaje de mortalidad asociada a la enfermedad injerto-contra-huésped es de aproximadamente un 25%.

Otra complicación que tiene el trasplante de médula, es que hay que **acondicionar** al paciente de forma previa a recibir la nueva médula. El acondicionamiento en los trasplantes habituales para el tratamiento, por ejemplo de una leucemia, consiste en matar literalmente la médula del enfermo (con altas dosis de quimioterapia/radiación) para así poder sustituirla por la nueva médula del donante que está libre de enfermedad. Además del acondicionamiento también se suprime el sistema inmunitario del paciente. El acondicionamiento es un paso crítico de esta terapia que es delicado y puede dar lugar también a desenlaces fatales.

## Trasplante de médula ósea de donante para el tratamiento de la Epidermolisis Bullosa Distrofica Recesiva Severa Generalizada (EBDRsg), ¿dónde estamos?

El doctor J. Tolar nos enseñó sus últimos resultados empleando trasplante de médula ósea para una enfermedad no-hematológica como es la EBDRsg. De su presentación, especialmente a partir de los casos clínicos discutidos, **se hace evidente la capacidad de corregir parcialmente las manifestaciones clínicas de la EBDRsg** empleando dicha estrategia.

Jakub Tolar reportó los primeros resultados en pacientes con EBDR después de ser trasplantados con médula ósea de donante familiar en 2010. En aquel momento se incluyeron 6 pacientes de los cuales, 5 mostraron mejoría clínica e incremento de colágeno 7 (a corto plazo) y 1 falleció por **enfermedad injerto-contra-huésped**. Desde entonces 30 pacientes más fueron reclutados y trasplantados. En estos pacientes, el equipo estudió nuevamente el impacto del trasplante tanto en la expresión de colágeno 7 como en el estado general de las heridas que fueron seguidas fotográficamente. Quizás la conclusión más relevante de este último estudio fue que en 17 de los 18 pacientes que estaban vivos (y en los que la médula ósea del donante había injertado) también encontraron una mejoría, en este caso, duradera de la EBDRsg. Sin embargo, sólo hallaron incremento en la producción de colágeno 7 en 10 pacientes injertados. El grupo del Dr. Tolar está reclutando en este momento pacientes para 2 nuevos ensayos clínicos en los que además del trasplante de médula ósea de donante se **infundirán células madre mesenquimales**. Este cambio al protocolo intenta reducir el número de muertes ocurridas durante los ensayos clínicos debidos a enfermedad injerto-contra-huésped. Las células madre mesenquimales son células que han demostrado efectividad en el control de este efecto adverso asociado al trasplante de médula ósea de donante histocompatible cuando se emplean conjuntamente (como una infusión adicional) con el trasplante de médula ósea completa en enfermedades hematológicas. Los 2 nuevos ensayos están disponibles en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Los 2 ensayos se llevarán a cabo aplicando básicamente el mismo protocolo pero, en uno de ellos se realizará el trasplante de médula ósea y una única infusión adicional de células madre mesenquimales (ensayo clínico NCT01033552) y en el otro se llevará a cabo el trasplante de médula ósea y se administran infusiones adicionales y secuenciales de células madre mesenquimales (ensayo clínico NCT02582775). El tratamiento de la EBDRsg con trasplante de médula ósea sólo se puede realizar en el contexto de ensayos clínicos ya que se trata de una estrategia experimental.

## Conclusión

Como conclusión, la estrategia terapéutica que está valorando el equipo del Dr. Tolar es apasionante y lo es por muchos motivos, en primer lugar, la mejoría clínica es clara y ocurre en un número importante de pacientes. Es apasionante también desde el punto de vista científico porque **todavía no sabemos cuál de las células madre presente en la médula ósea que se está trasplantando es la que va a llevar a cabo el efecto terapéutico**. Jakub nos enseñó biopsias cutáneas de pacientes trasplantados que presentaban células madre mesenquimales (del donante) en la dermis de sus pieles. Estas células son capaces de migrar a los sitios de daño tisular y repararlos y están presentes en la médula ósea que se trasplanta. Sin embargo, los hematólogos saben que cuando se trasplanta médula ósea si bien las células madre hematopoyéticas injertan en el paciente, las células madre mesenquimales no lo hacen y terminan desapareciendo. Por lo tanto es difícil, con la información que tenemos en este momento, entender a qué se debe la mejoría de las lesiones a largo plazo. Por otro lado, si esto fuera así y las células madre mesenquimales, en pacientes con EBDRsg, fueran capaces de injertar, habría que plantearse estudios más sencillos en donde sólo se trasplanten células madre mesenquimales y no células madre hematopoyéticas. Ya que está demostrado que las células que causan la enfermedad injerto-contra-huésped son las células madre hematopoyéticas mientras que las células madre mesenquimales son bien toleradas.

Distintos estudios empleando únicamente células madre mesenquimales para el tratamiento de la EB se están llevando a cabo en varios laboratorios del mundo en este momento (incluido el laboratorio del Dr. Tolar), y nos permitirán en breve mejorar nuestro entendimiento de la biología y por tanto del potencial de las células madre que estamos empleando. Sólo con ello podremos desarrollar uno o varios tratamientos seguros y eficaces. Y por qué no, personalizarlos para cada paciente o grupo de pacientes.



Dr. Jakub Tolar |