



Edelmiro Menéndez, Marcos Pérez, Yong Zhao, Jesús Otero y Elías Delgado, en la reunión en el Hospital Central de Asturias para presentar el trabajo.

Las células madre de cordón favorecen la regeneración celular

Un equipo de Illinois ha mostrado la utilidad de las células de sangre de cordón umbilical para detener el proceso autoinmune que se produce en la diabetes tipo 1.

PÁG. 11

ENDOCRINOLOGÍA EL CONTACTO CON LINFOCITOS T LOGRA RECUPERAR SECRECIÓN DE INSULINA EN DIABETES DE TIPO 1

CM de cordón revierten la autoinmunidad y favorecen la regeneración celular

→ Un equipo de la Universidad de Illinois (Chicago) ha mostrado la utilidad de las células de sangre de cordón umbilical para detener el proceso autoinmune que se produce en la diabetes

tipo 1 y, además, para estimular la regeneración de las células beta productoras de insulina. El ensayo ha sido realizado con el Hospital General del Mando Militar de Jinan (China).

■ C. D. Oviedo
El equipo de investigación de Yong Zhao, de la Universidad de Illinois (Chicago), ha caracterizado un tipo especial de células madre de cordón umbilical (SCCU, según sus siglas inglesas) que expresan en su superficie marcadores embrionarios y presentan propiedades inmunomoduladoras. Ahora su grupo ha dado un paso más y ha conseguido aplicarlas para frenar el ataque autoinmune en diabetes de tipo 1 e incluso mejorar la producción de insulina endógena.

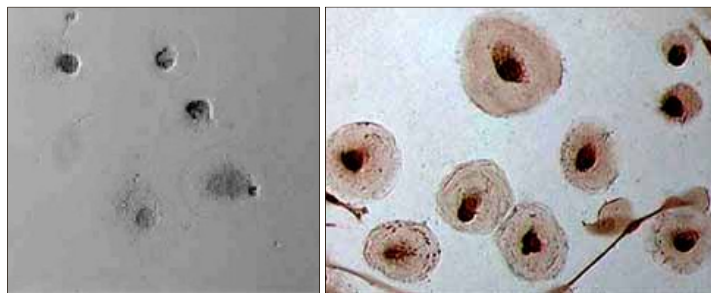
Los resultados de este ensayo, realizado por la Universidad de Illinois en colaboración con el Hospital General del Mando Militar de Jinan (China), han sido publicados en *BMC Medicine*. En el estudio se incluyeron inicialmente 15 pacientes con diabetes tipo 1 con una parte de reciente diagnóstico y otra de larga evolución. En ambos grupos se demostró mejoría en el control glucémico (descenso de la hemoglobina glucosilada -HbA1c- del 2 por ciento) con disminución de las necesidades exógenas de insulina (25 por ciento) y se objetó un aumento de secreción del péptido C (insulina endógena) incluso en aquellos que lo tenían nulo antes del estudio.

Zhao publicó en 2006 el descubrimiento de un tipo de células madre de cordón umbilical con características que las hacían diferentes a los progenitores hematopoyéticos y las células mesenquimales. Tras este hallazgo, en octubre de 2010, el científico comenzó múltiples estudios en animales para conocer sus propiedades y si podrían ser útiles en el abordaje de una enfermedad autoinmune como la diabetes tipo 1, bloqueando el ataque de los linfocitos T a las células del páncreas. Tras los resultados en animales dio el salto al estudio en pacientes.

El procedimiento consiste en aislar las células madre de cordón umbilical y cultivarlas en un dispositivo *stem cell educator*. Una vez que el *stem cell educator* está con las suficientes células se procede a realizar el trata-



Edelmiro Menéndez, Marcos Pérez, Yong Zhao, Jesús Otero y Elías Delgado, investigadores del trabajo que se publica en *BMC Medicine*.



En la imagen de la izquierda se ve la inmunotinción de IgG y, a la dcha., el regulador autoinmune.

miento. Al paciente con diabetes se le extrae sangre y se aíslan sus linfocitos; el resto se le vuelve a reintroducir. "Los linfocitos se hacen pasar por el *stem cell educator* en forma de infusión y permanecen durante unas 2-3 horas en contacto con las células madre de cordón umbilical que se encuentran pegadas en el dispositivo. Durante este contacto tiene lugar la "reeducación". Al finalizar el proceso se vuelven a introducir los linfocitos en el paciente. De lo que se trata es de reeducar esos linfocitos T", ha señalado Zhao. Y los resultados son "espectaculares".

El estudio de los marcadores de función metabólica y los de autoinmunidad reveló que se detiene el ataque autoinmune y se produce una mejora en la producción de insulina endógena, "con una reducción en dos puntos de la hemoglobina glucosilada y un 25 por ciento menos de insulina exógena. Incluso detectamos producción de insulina endógena en pa-

cientes que previamente carecían totalmente de ella, lo cual resultó sorprendente", ha explicado Zhao.

Así, este grupo ha demostrado la utilidad de las células de sangre de cordón umbilical para detener el proceso autoinmune que se produce en la diabetes tipo 1 y, además, para estimular la regeneración de las células beta productoras de insulina.

Interacción moduladora

El mecanismo exacto por el cual se produce este efecto no está del todo claro, si bien se ha visto que hay dos factores clave. Por un lado, el contacto directo de los linfocitos T con las células troncales, en concreto de la molécula PD-L1, receptor que se expresa en la superficie de las células madre, y la molécula PD-1, expresada en los linfocitos T, da lugar a una interacción que modula la función de los linfocitos.

Por otro lado, la inmunomodulación que se produce está también ligada al factor soluble, de tal modo que la

producción y liberación de óxido nítrico por las células troncales actúa modificando los linfocitos T.

El efecto inmunomodulador y de incremento en la producción de insulina endógena se ha mantenido durante 40 semanas, que es el tiempo observado y publicado, aunque Zhao ha dicho que ya lleva un año de seguimiento a ese grupo de pacientes y el beneficio persiste. Una cuestión importante es que no se han registrado efectos adversos. Edelmiro Menéndez, jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), ha permanecido durante un mes en el laboratorio de Zhao.

Optimizar el protocolo

El equipo de Zhao ha iniciado ya la fase II del ensayo. En ella participarán unos 200 pacientes de China, Estados Unidos y Europa. El objetivo ahora es optimizar

El procedimiento consiste en aislar las células madre de cordón umbilical y cultivarlas en un dispositivo 'stem cell educator'

El efecto inmunomodulador y de incremento en la producción de insulina endógena se ha mantenido durante 40 semanas

el protocolo y comprobar si con un segundo tratamiento se mejoran los resultados. La participación europea en el ensayo se concretará en la inclusión de 30 individuos proporcionados por el HU-CA. Precisamente, Zhao ha expuesto los avances de su investigación en una conferencia celebrada en el HU-CA, presentada por Jesús Otero, coordinador de Trasplantes de Asturias, y moderada por Elías Delgado, profesor titular de la Facultad de Medicina y adjunto del Servicio de Endocrinología del HUCA. Ambos médicos han subrayado que "no sería conveniente generar más expectativas de las justas", pese a lo cual "nos parece un camino que merece ser explorado". Por ello se desplazaron a Chicago para conocer de primera mano el procedimiento, y Marcos Pérez, biólogo del Laboratorio de Terapia Celular y Medicina Regenerativa del HUCA, ha permanecido durante un mes en el laboratorio de Zhao.

Zhao eligió el HUCA como centro colaborador en su ensayo multicéntrico internacional tras conocer las líneas de investigación en terapia celular que se están desarrollando ahí.

■ (*BMC Med* 2012; DOI: 10.1186/1741-7015-10-3).

DIARIO MEDICO
Más estudios de investigación con células madre cómo método para intentar tratar la diabetes.