

*Jorge Baixauli Fons*

Especialista. Departamento de Cirugía General. Clínica Universidad de Navarra.

## **"Terapia celular en la enfermedad de Crohn".**

---

La Enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad compleja caracterizada por una respuesta inmune, mucosa exagerada y que se manifiesta como un proceso inflamatorio crónico y recidivante del tracto gastrointestinal, en un sujeto genéticamente susceptible.

La administración de corticoides y 5-ASA ha sido la base del tratamiento de esta enfermedad, con el objetivo de lograr el control sintomático. La introducción de los fármacos inmunomoduladores y sobre todo de los antiTNF se ha asociado no sólo a una mejora de la respuesta clínica sino también a la consecución de remisiones endoscópicas. Sin embargo, 1/3 de los pacientes con EC no responden a antiTNF y 1/3 de los que sí lo hacen pierden la eficacia en algún momento, requiriendo cambio a otro agente biológico o cirugía. Además hasta un 10% de los enfermos con EC no toleran o no responden de inicio a ningún fármaco.

Por todo ello y pese a todas las mejoras introducidas, el número de cirugías en la EC permanece estable, llegando a requerirla hasta el 60 % de los pacientes. Mención especial merece la enfermedad de Crohn fistulosa perianal. Si bien los antiTNF también mostraron buenos resultados iniciales en el tratamiento de esta patología, las tasas de recidiva fueron elevadas al igual que la necesidad de intervención posterior. La alteración en el proceso de cicatrización inherente en la EC junto con su carácter recidivante hace que las técnicas quirúrgicas aplicadas tengan un mayor índice de fracaso y se multipliquen sus efectos secundarios, sobre todo en términos de alteración de continencia fecal, con el impacto en la calidad de vida que ello supone.

Por todo ello surge la necesidad de explorar nuevas vías de tratamiento en estos pacientes. La aplicación de la terapia celular en la EC surge de la necesidad de lograr un efecto tanto a nivel sistémico/intestinal de la enfermedad como a nivel local en el caso de la afectación fistulosa.

### **TERAPIA CELULAR**

Si bien existen diversos tipos y fuentes de obtención de células madre, las que hasta el momento han sido estudiadas en profundidad y han demostrado diferentes grados de eficacia en la EC son las células madre hematopoyéticas (HSC) y las células madre de origen mesenquimal (MSC). Ambas son células madre multipotentes, es decir, pueden generar todos los tipos celulares derivados de su misma capa o linaje embrionario. Se hallan en todos los tejidos del cuerpo humano donde puede haber funciones de reparación.

### **CELULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (Haematopoietic Stem Cells, HSCs)**

Pueden aislarse de la médula ósea, cordón umbilical, o sangre periférica y tienen la capacidad de diferenciarse en células sanguíneas y del sistema inmunológico, si bien su capacidad de migrar a tejidos dañados les provee de la propiedad de diferenciarse en células epiteliales o inmunomoduladoras para restaurar la integridad del tejido mucoso.

El trasplante de células madre hematopoyéticas (hematopoietic stem cell transplant, HSCT) puede realizarse a partir de células obtenidas de donantes sanos (trasplante alogénico, eHSCT) o bien de origen autólogo, obtenidas del propio paciente (aHSCT).

El eHSCT podría actuar corrigiendo los defectos genéticos del paciente al conformar un nuevo sistema inmune (del donante) a la vez que se realiza una ablación de las células inmunes del receptor. Sin embargo, debido a su elevada tasa de complicaciones, incluyendo mortalidad (hasta del 20%), actualmente no es una opción aceptada en el tratamiento de la EC.

Tan sólo se demostrado su eficacia con una buena relación riesgo/beneficio en pacientes con EC de afectación monogénica, como mutaciones en IL-10 o del receptor de la IL-10.

## HSCT ALOGENICO

- Corrección de alteración genética
- Elevada tasa de complicaciones: mortalidad 20%
- Indicación NO aceptada en el tratamiento de la EC (EULAR, EBMT)
- Excepción: Mutación genes IL10A e IL10RB, que codifican proteínas del receptor de la IL10



### Inflammatory Bowel Disease and Mutations Affecting the Interleukin-10 Receptor

Erik-Oliver Glocker, M.D., Daniel Kofler, M.D., Kean Boztug, M.D., E. Michael Geis, Ph.D., Abhrajit A. Saha, Ph.D., Fash Noyan, Ph.D., Mario Penco, M.Sc., Jana Dieckhoff, B.Sc., Anna Alibali, M.D., Dhaarini Munagan, M.Sc., Nadine Häscher, B.Sc., Dietmar Pfeifer, M.D., Karl-Walter Sykora, M.D., Martin Sauer, M.D., Hans Krippe, M.D., Martin Lacher, M.D., Rainer Nussde, M.D., Cristina Woelfler, M.Sc., Ulrich Baumann, M.D., Ulrich Salzer, M.D., Sigrille Kolesnik, M.D., Neil Shah, M.D., Anthony W. Segal, M.D., Axel Sauerbrey, M.D., Stephan Buderus, M.D., Scott B. Snapper, M.D., Ph.D., Bodo Grimbacher, M.D., and Christoph Klein, M.D., Ph.D.

N Eng J Med, 2009

El objetivo terapéutico del aHSCT sería restaurar o reiniciar el sistema inmune primario del paciente tras la administración de quimioterapia para eliminar los linfocitos T autoreactivos (linfoablación) y las células de memoria, responsables de la disregulación inmune observada en la EC, induciendo tolerancia antigénica. Estos cambios en el nuevo sistema inmune podrían deberse a una reactivación de la actividad de la glándula tímica (con la restauración de nuevos clones de células T auto-tolerantes) y la inducción de novo de células Treg derivadas del timo (esenciales en la restitución de la tolerancia a antígenos dañinos).

Sin embargo el aHSCT (a diferencia del alógeno) no implica modificaciones a nivel genético, por otra parte cruciales en la EC, por lo que ésta podría reaparecer ante la exposición a antígenos desencadenantes Sin embargo, y en el peor de los casos, los tratamientos convencionales podrían prescribirse tempranamente en un intento de cambiar el curso natural de la enfermedad, o bien a la espera del desarrollo de nuevos tratamientos.

Las experiencias iniciales con el aHSCT en EC refractaria a tratamientos, fueron alentadoras, aunque con series cortas de pacientes. En casi todas se mostraba una rápida remisión clínica, incluso endoscópica si bien con tasas elevadas de recidiva a 3 y 5 años. Sin embargo la mayor parte de los pacientes que presentaron recurrencia respondieron a los tratamientos médicos convencionales. Un reciente ensayo clínico Fase III (ASTIC trial) no logró demostrar la consecución de un objetivo de respuesta combinada (remisión clínica-radiológica- endoscópica) al comparar aHSCT con tratamiento convencional.

## HSCT AUTÓLOGO

### ASTIC Trial

	No. (%) HSCT (n = 23)	Control (n = 22)	Difference Median, % (95% CI) <sup>a</sup>	P Value (Adjusted for Center)
<b>Primary Outcome<sup>b</sup></b>				
Sustained disease remission <sup>c</sup>	2 (8.7)	1 (4.5)	4.2 (-14.2 to 22.6)	.60
<b>Components of primary outcome</b>				
No active treatment last 3 mo	14 (60.9)	5 (22.7)	38.1 (9.3 to 59.3)	.01
CDAI <150 last 3 mo	8 (34.8)	2 (9.1)	25.7 (1.08 to 47.1) <sup>a</sup>	.052
Free of active disease on imaging	8 (34.8)	2 (9.1)	25.7 (1.08 to 47.1) <sup>a</sup>	.054
<b>Secondary Outcomes<sup>d</sup></b>	Median (IQR)	No. Median (IQR)	No. Difference (95% CI)	
<b>Disease activity</b>				
CDAI change from baseline	-150.7 (-62.0 to -196.3)	21 -63.0 (34.0 to -120.8)	21 -87.7 (-13.5 to -155.0)	.04
Harvey-Bradshaw index change from baseline	6 (4 to 9)	21 2 (3 to 4)	21 4 (1 to 9)	.002
<b>Endoscopic activity</b>				
SES-CD change from baseline <sup>e</sup>	-7 (-4 to -13)	21 0 (5 to -8.5)	19 -7 (-13 to -1)	.03
<b>Quality of Life<sup>f</sup></b>				
<b>Change from baseline</b>				
EQ-VAS	20 (-2.5 to 30)	19 5.5 (-11.5 to 19.5)	14 14.5 (-7.5 to 33)	.50
EQ-5D	0.025 (-0.022 to 0.163)	17 0 (-0.013 to 0.093)	13 0.025 (-0.072 to 0.163)	.41
IBDQ	35.5 (-6.3 to 53.8)	18 1 (-11.3 to 23.3)	16 34.5 (-8 to 54.5)	.54
Karnofsky Performance Index	10 (0 to 20)	15 0 (0 to 10)	14 10 (-7.5 to 20)	.85

La fijación de unos objetivos demasiado restrictivos así como la falta de experiencia en esta terapia de la mayoría de los centros participantes podría ser la causa de tales resultados. No obstante cuando se analizaron por separado los diferentes componentes del objetivo primario estos fueron significativamente mejores en los enfermos trasplantados. Uno de las desventajas del aHSCT es su elevada tasa de complicaciones sobre todo infecciosas, derivadas de la inmunodepresión provocada durante la fase de movilización y de acondicionamiento para el trasplante, habiéndose descrito casos de mortalidad. En la actualidad es una modalidad de tratamiento todavía en estudio, a la espera de determinar factores predictivos de éxito y de complicaciones.

### **CELULAS MADRE MESENQUIMALES (Mesenchymal Stem Cells, MSCs)**

Son células multipotenciales primitivas que se localizan en una gran variedad de tejidos: la médula ósea (donde fueron descritas por primera vez), tejido adiposo, cordón umbilical, placenta,... NO producen células hematopoyéticas y se pueden diferenciar en células del linaje mesenquimal (adipocitos, miocardiocitos, condrocitos y osteoblastos). Además de esta capacidad de diferenciación, presentan potencial inmunomodulador capaz de reducir la reactividad inmune a nivel mucoso promoviendo la formación de células T reguladoras (Treg), que son las células T inmunosupresoras más potentes, a la vez que inhibiendo la proliferación y la función de células Th1 y Th17, y promoviendo la reparación tisular.

Las MSCs son capaces de migrar hasta zonas de lesión tisular, fusionarse con las células residentes y participar en su reparación en virtud de su capacidad de:

- diferenciación y transdiferenciación en células específicas
- regulación del microambiente local y la respuesta inmunitaria mediante la secreción de una amplia variedad de factores paracrinos con efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, así como proangiogénico y antifibrótico.

Las fuentes de obtención de MSCs más utilizada en los estudios clínicos realizados son la médula ósea (bone marrow, BM) y el tejido adiposo (adipose tissue, AT). EL AT es una fuente muy abundante y de fácil extracción de MSCs (AT-MSCs), las cuales tienen funciones inmunomoduladoras similares a las derivadas de BM (BM-MSCs), si bien presentan un perfil de secreción de citocinas diferente y efecto inmunomodulador más potente.

Las MSCs se han aplicado en la EC por vía intravenosa con el objeto de lograr un efecto a nivel sistémico e intraluminal, así como mediante implante local, en el tratamiento de la EC fistulosa.

### **APLICACIÓN SISTÉMICA DE MSCs**

La administración de MSCs por vía intravenosa ha demostrado casos de remisión clínica y endoscópica, si bien la experiencia hasta la fecha es escasa y consiste en series con escaso número de pacientes y corto seguimiento. Las células empleadas son derivadas de la médula ósea tanto autólogas como alogénicas. y hasta la fecha no se han documentado efectos adversos severos relacionados con el tratamiento, pese a las dosis elevadas administradas en alguno de los estudios.

Ref.	Patient (n)	Precedence	Follow up (d, mo or wk)	SAEs	Response/remission (number of patient, time of evaluation)	Recurrence (number of patients, time of evaluation)
Onken <i>et al</i> <sup>[64]</sup>	10 CD (9 evaluable)	EM Allogenic	28 d	No SAEs	Clinical 3/1 (28 d)	NA
Duyvestein <i>et al</i> <sup>[65]</sup>	10 CD (9 evaluable)	EM Autologous	14 wk	No SAEs	Clinical 3/0 (6 wk) Endoscopic 0/2 (6 wk)	NA
Liang <i>et al</i> <sup>[67]</sup>	7 (4 CD/3UC)	EM/umbilical cord Allogenic	19 mo (range 6-32)	No SAEs	Clinical 7/3 (12 wk) Endoscopic 3/0 (3-5 mo)	1/3
Oziri Therapeutics <sup>[66]</sup>	Estimated 330 CD	EM Allogenic	NA	NA	NA	NA
Forbes <i>et al</i> <sup>[68]</sup>	16 CD (15 evaluable)	EM Allogenic	42 d	1 SAE probably not related	Clinical 12/8 (42 d) Endoscopic 7/0 (42 d)	NA
Lazebnik <i>et al</i> <sup>[69]</sup>	39 UC 11 CD	EM Allogenic	4-8 mo	NA	Clinical response UC 39/39 CD 11/11	NA

EM: Bone marrow; SAEs: Serious adverse events; NA: Not available; CD: Crohn's disease; UC: Ulcerative colitis.

Actualmente se halla en marcha un ensayo clínico en Fase III para incluir 330 pacientes con EC severa y refractaria a tratamientos, a los que se les administra MSCs derivadas de la médula ósea de donantes sanos a dosis altas, bajas o bien placebo, y que definirá el papel de esta nueva terapia.

### APLICACIÓN LOCAL DE MSCs

El implante de MSCs para el tratamiento de la enfermedad fistulosa tiene su desarrollo inicial en nuestro país. En el contexto de la EC se ha aplicado tanto en las fístulas anales, rectovaginales como enterocutáneas.

Existe gran variabilidad y herogeneidad no sólo en el tipo de célula empleado (aAT-MSCs, eAT-MSCs, aBM-MSCs, eBM-MSCs) sino también en dosis celular y la técnica aplicada en el implante.

Ref.	Patients (n)	Precedence	Follow up (mo)	SAEs related	Response/closure (number of patients or fistulas, time of evaluation)	Recurrence (number of patients, time of evaluation in months)
García-Olmo <i>et al</i> <sup>[70]</sup>	4 patients (8 fistulas)	Adipose Autologous	22 mo (range 12-30)	No	2/0 (2 mo)	NA
García-Olmo <i>et al</i> <sup>[66]</sup>	49 (14 CD) 25 (7 CD) fibein glas (group A) 24 (7CD) ASCs (group B)	Adipose Autologous	12 mo	No	Group A: NA/1 (7 CD) Group B: 2/5 (7 CD)	3/17 global recurrence in group B (12 mo) Data for CD NA
Ciccocioppo <i>et al</i> <sup>[71]</sup>	10	EM Autologous	12 mo	No	3/7 (12 mo)	0/7 (12 mo)
de la Portilla <i>et al</i> <sup>[72]</sup>	22 per protocol	Adipose Allogenic	6 mo	2 SAEs possibly related Pyrexia Abscess	Closure: 5/18 fistulas (6 mo)	NA
Choi <i>et al</i> <sup>[73]</sup>	10	Adipose Autologous	6 mo	No SAEs	1/3 (2 mo)	0/3 (6 mo)
Lee <i>et al</i> <sup>[74]</sup>	33 per protocol	Adipose Autologous	17 mo	No SAEs	5/77 (7 mo) Per protocol	3/76 (17 mo)

EM: Bone marrow; CD: Crohn's disease; NA: Not available.

Los resultados obtenidos son bastante homogéneos con una tasa de curación de la fístula entre el 50 y 70%.

Por otro lado todos los estudios muestran un excelente perfil de seguridad para el tratamiento, no habiéndose reportado hasta la fecha efectos adversos severos secundarios al implante celular, siendo la complicación más frecuente la aparición de abscesos perianales, probablemente secundarios al sistema de obliteración del trayecto fistuloso (habitualmente fibrina). Un reciente ensayo clínico multicéntrico en fase III (*Admire trial*) ha demostrado la eficacia del implante de eAT-MSC en el tratamiento de las fístulas perianales en pacientes con EC.