

Células madre en el tratamiento de la sordera

M. Pellicer^a, F. Giráldez^b, F. Pumarola^a, J. Barquinero^c

^aSección de ORL Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ^bDCEXS. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona. ^cUnidad de Terapia Celular del CTBT. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Resumen: Uno de los mayores retos en el tratamiento de las enfermedades del oído interno es conseguir un tratamiento para la sordera causada por pérdida de células ciliadas cocleares o de neuronas del ganglio espiral. El reciente descubrimiento de células madre (CM) en el oído interno adulto que son capaces de diferenciarse en células ciliadas, así como el hallazgo que las células madre embrionarias pueden convertirse en células ciliadas, han levantado esperanzas para el desarrollo futuro de tratamientos basados en células madre.

Palabras clave: Células madre. Sordera. Oído interno. Terapia. Revisión.

Stem cells for the treatment of hearing loss

Abstract: One of the greatest challenges in the treatment of inner ear disorders is to find a cure for the hearing loss caused by the loss of cochlear hair cells or spiral ganglion neurons. The recent discovery of stem cells in the adult inner ear that are capable of differentiating into hair cells, as well as the finding that embryonic stem cells can be converted into hair cells, raise hope for the future development of stem-cell-based treatments.

Key words: Stem cells. Hearing loss. Inner ear. Therapy. Review.

La curación de la sordera causada por la pérdida de células ciliadas cocleares o de neuronas del ganglio espiral constituye uno de los mayores retos en el tratamiento de la patología del oído interno.

La incidencia de la sordera congénita es alta (1:1000 nacimientos), y otro 1:1000 desarrolla sordera durante la infancia (sordera hereditaria la más prevalente en ambos grupos). La prevalencia de la sordera adquirida aumenta, esti-

mándose que uno de cada tres adultos de más de 65 años presenta una hipoacusia invalidante, por lo que la sordera constituye uno de los trastornos crónicos más frecuentes con más de 250 millones de afectados en todo el mundo <http://www.who.org>.

El oído interno adulto es una estructura altamente diferenciada responsable de la audición (cóclea) y del sentido del equilibrio (vestíbulo). La transmisión del sonido se realiza mediante las células ciliadas que son los transductores mecano-sensoriales del órgano de Corti. Este epitelio sensorial está inervado por las neuronas del ganglio coclear que transmiten las señales al sistema nervioso central.

Subyacente a la irreversibilidad de la sordera en los mamíferos está la incapacidad de reemplazar las células ciliadas perdidas. La sordera humana es, en la mayoría de casos, una consecuencia de la pérdida de células ciliadas. Clínicamente, la funcionalidad de las células ciliadas perdidas puede restaurarse parcialmente mediante la estimulación eléctrica del nervio auditivo, lo que se consigue mediante la implantación de aparatos electrónicos (léase implantes cocleares).

Las células madre (CM, SC, *stem-cells*) poseen la propiedad de autoperpetuarse y diferenciarse en una variedad de tipos celulares^{1,2}. Recientemente, esta potencialidad ha sido explorada para buscar la regeneración de las células ciliadas en los mamíferos^{3,4}. Un avance importante en las perspectivas de utilizar células madre para reemplazar células del oído interno ha venido del descubrimiento de que se pueden generar células ciliadas *in vivo* a partir de células madre embrionarias (ES), a partir de células madre del oído interno adulto, y a partir de células madre neurales^{4,6}. Estas células madre son pluripotentes, de tal modo que, en teoría, todos los tipos celulares del oído interno pueden regenerarse a partir de estas células. Además, se ha demostrado que una vez implantadas pueden integrarse en el oído interno en fases tempranas del desarrollo⁴. De esta manera se abre la posibilidad de que los tratamientos basados en el trasplante de células madre puedan aplicarse al oído interno lesionado como parte de aplicaciones clínicas futuras en el tratamiento de la sordera³.

La terapia de sustitución celular con células madre tiene el potencial para tener un impacto muy importante en la salud humana en las próximas décadas, aunque aún queda mucha investigación básica por desarrollar en torno a los

Correspondencia: Marc Pellicer.
Sección de ORL Pediátrica.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Passeig Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
E-mail: mpellicer@vhebron.net
Fecha de recepción: 23-12-2004
Fecha de aceptación: 25-4-2005

problemas fundamentales de la diferenciación celular, la integración de las células en los entornos tisulares y regeneración. Las principales enfermedades diana para la aplicación terapéutica de las células madre son los procesos degenerativos como la diabetes, la patología miocárdica, la enfermedad de Parkinson y otros procesos neurodegenerativos². Los resultados iniciales indican que las células madre pueden diferenciarse en tipos celulares muy especializados, y que estas nuevas células pueden funcionar en modelos animales, restaurando o mejorando incluso la función del órgano subyacente⁷⁻¹⁰.

Las fuentes principales de células madre que se han utilizado para (re-)generar tipos celulares órgano-específicos son: células ES (embrionarias), células madre aisladas del órgano que debe ser generado, y células obtenidas de otros órganos. En un principio, la regeneración de células ciliadas perdidas puede, teóricamente, conseguirse a partir de células ES, células madre del oído interno, o células madre del cerebro, piel o médula ósea.

CÉLULAS CILIADAS A PARTIR DE CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS (ES)

Las células ES derivan de la masa de células interna del blastocisto. Estas células son precursores de todas las demás células embrionarias, de manera que las células ES tienen la capacidad de diferenciación en multitud de tipos celulares, por lo que se denominan células pluripotentes. Las células ES tienen además la capacidad de autorrenovación y pueden ser expandidas hasta obtener grandes números de células. La generación de tipos celulares específicos dirigiendo la diferenciación de las células ES ofrece, teóricamente, un recurso extenso para desarrollar aplicaciones clínicas para reemplazar células lesionadas o enfermas. La aplicación con éxito de esta estrategia ha llevado a la generación de neuronas dopaminérgicas para la enfermedad de Parkinson⁷⁻⁹, motoneuronas para lesiones de la médula espinal¹⁰, y, aparentemente, células secretoras de insulina⁸ (pero ver¹²). Recientemente se han generado también progenitores del oído interno *in vitro*⁵ a partir de células ES murinas. Estos progenitores expresan un conjunto de genes marcadores que los identifican como células del linaje de las células ciliadas, combinación de marcadores que sólo puede encontrarse en el oído interno en desarrollo. Tras la diferenciación *in vitro*, una subpoblación de los progenitores derivados-de-células-ES mostraron un fenotipo de célula ciliada, consistente en la expresión de *Math1* y *Brn3*. Estos factores de transcripción son marcadores característicos y moléculas críticas para la generación y el mantenimiento de la diferenciación las células ciliadas^{13,14}. La expresión de estos reguladores transcripcionales se acompaña de una mayor producción de proteínas estructurales de las células ciliadas como la miosina VIIA^{15,16}, parvalbúmina^{3,17,18} y espina^{19,20}.

La implantación de progenitores del oído interno derivados-de-células-ES, marcados genéticamente, en el oído in-

terno del embrión de pollo, y su seguimiento durante el desarrollo temprano del oído, muestra que las células injertadas inician la expresión de marcadores de células ciliadas cuando se sitúan en el epitelio sensorial durante el desarrollo embrionario, mientras las células progenitoras que se encuentren en otros lugares del oído interno no desarrollaran marcadores de célula ciliada. Por consiguiente se ha hipotetizado que las células progenitoras derivadas-de-células-ES murinas injertadas pueden responder a factores locales que controlan la especificación del tipo celular en el oído interno de pollo en desarrollo⁵. Aunque el epitelio sensorial del oído interno en desarrollo de pollo es diferente del órgano de Corti o del epitelio vestibular enfermo de mamífero, estos resultados han sido el primer éxito en la generación de células ciliadas *in vivo* usando células ES.

CÉLULAS CILIADAS A PARTIR DE CÉLULAS MADRE ADULTAS

Al día de hoy, se han aislado y propagado células madre de muchos órganos adultos: cerebro, médula ósea, músculo, corazón, piel, ojo y, recientemente, del oído interno^{4,10,21-24}. Las células madre neurales tienen la capacidad de diferenciarse en diferentes tipos de células neuronales y gliales, y han sido injertadas con éxito en el oído interno de ratón lesionado farmacológicamente. Las células trasplantadas sobrevivieron durante varias semanas y expresaron marcadores neurales de tipos celulares maduros como marcadores de glia, neuronas y células ciliadas^{6,25}. La comparación del potencial *in vitro* de las células madre neurales con las células madre del oído interno del ratón adulto ha revelado dos diferencias sustanciales en el potencial de las células de diferenciarse hacia células ciliadas: 1) Se diferencian más células ciliadas maduras a partir de las células-madre-de-oído-interno que de las neurales (10% contra 0,1%), y 2) las células madre-de-oído-interno se diferencian más completamente en células ciliadas que las células-madre-neurales⁴. Las células-derivadas-de-células-madre-de-oído-interno *in vitro*, cuando son trasplantadas al oído interno en desarrollo de pollo, aumentan la expresión de marcadores específicos de célula ciliada de un modo similar a como lo hacen las células injertadas derivadas de células ES.

Las células madre del oído interno adulto residen, en el ratón, en el epitelio sensorial del utrículo⁴ y es plausible que sean la fuente de la regeneración de células ciliadas que tiene lugar en el epitelio sensorial utricular murino cuando es lesionado²⁶⁻³⁰. Las células madre del oído interno son pluripotentes y pueden diferenciarse, además de en células del oído interno, en muchos otros tipos celulares pertenecientes a las tres capas germinales del embrión: ectodermo, mesodermo, endodermo. Además, cumplen la característica definitoria de autoperpetuarse mediante la actividad proliferativa. Las células madre del oído interno poseen una alta capacidad de proliferación y pueden aislarse en forma de colonias clonales flotantes no adherentes o "esferas"^{4,5}. Este potencial de proliferación es crucial para desarrollar estrate-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9361038>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9361038>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)