

## ¿Terapia celular para el Síndrome de Alport?

El síndrome de Alport es una patología hereditaria del colágeno IV con manifestaciones fundamentalmente renales, auditivas y oculares. Desde el punto de vista renal la patología se localiza en los glomérulos. En efecto, el colágeno IV es un componente fundamental de la membrana basal glomerular. El colágeno IV de la membrana basal glomerular está formado por varias cadenas de colágeno, en concreto, por trenzas de 3 cadenas de colágeno. Durante el desarrollo embrionario las cadenas de colágeno de estas trenzas son alfa-1 y alfa-2 del colágeno IV. Sin embargo, al finalizar el desarrollo estas cadenas, diseñadas para una estructura embrionaria temporal y con un alto grado de recambio, son sustituidas por las cadenas alfa-3, alfa-4 y alfa-5, que son más resistentes a proteasas y al daño oxidativo y, por lo tanto, ideales para estructuras más definitivas. En el síndrome de Alport las mu-

taciones del gen que codifica cualquiera de estas tres cadenas impide la producción de alguna de ellas. La carencia de un solo tipo de cadena (alfa-3, alfa-4 o alfa-5) impide la formación de la molécula del colágeno IV de la membrana basal adulta, que requiere la presencia de las tres. El resultado es que persiste la conformación embrionario (trenzas de las cadenas alfa-1 y alfa-2 del colágeno IV), lo que causa una lesión progresiva de la membrana basal glomerular que condiciona una nefropatía que llega a requerir diálisis o transplante. El 80% de los casos se debe a mutaciones del gen que codifica la cadena alfa-5 del colágeno IV, ligado a X, por lo que la enfermedad es más grave en varones. En el 20% restante existen mutaciones de los genes que codifica las cadenas alfa-3 o alfa-4 y la enfermedad se hereda de forma autosómica dominante o recesiva.

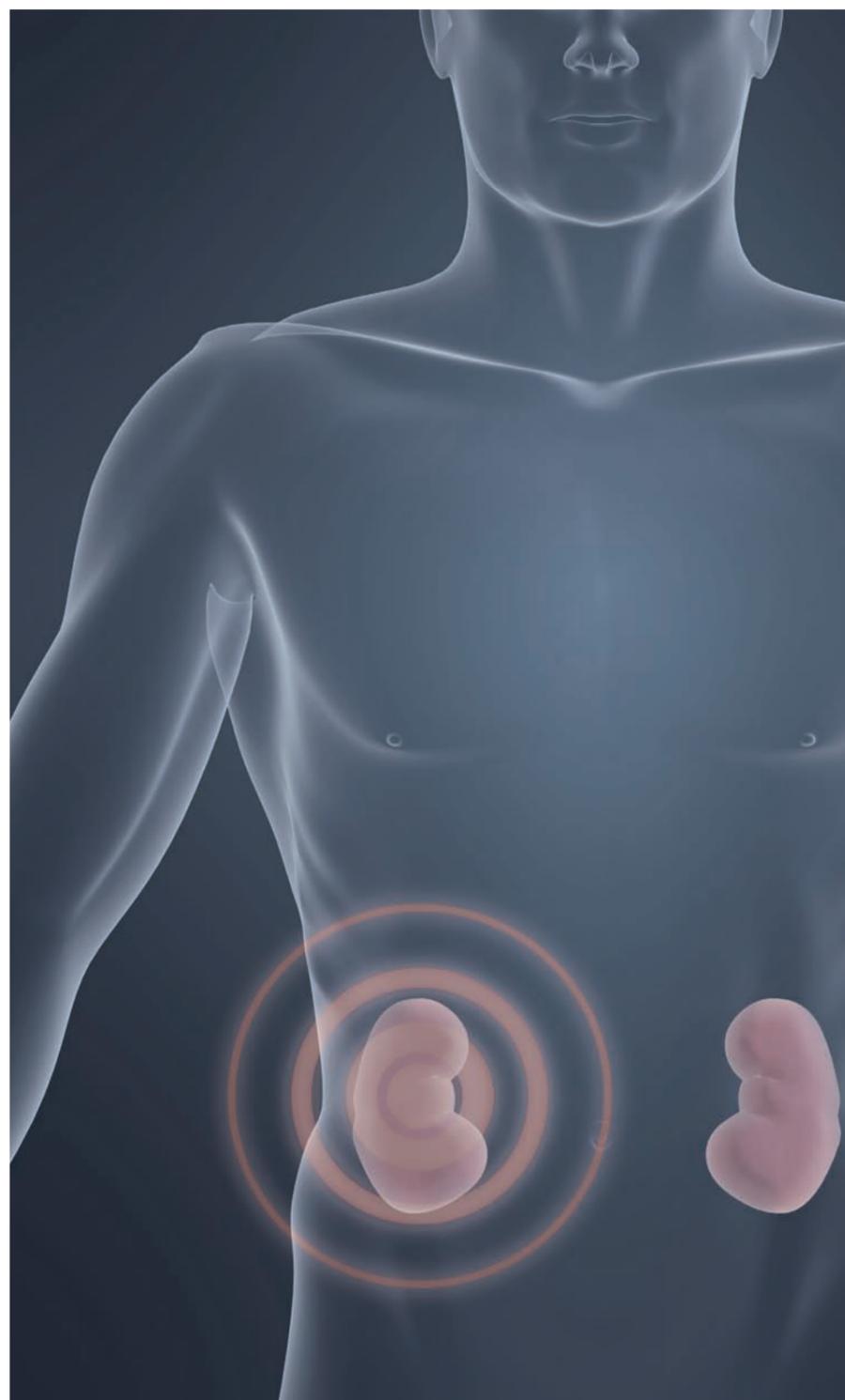


El Síndrome de Alport es una patología hereditaria del colágeno IV con manifestaciones fundamentalmente renales, auditivas y oculares

En la actualidad no existe un tratamiento específico para el daño renal del síndrome de Alport. Sin embargo, un estudio experimental reciente publicado en el Journal of the American Society of Nephrology ofrece esperanzas de nuevas formas de tratamiento en el futuro basadas en la infusión de células portadoras de un gen normal: terapia celular.

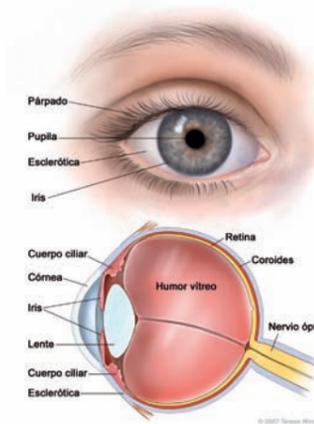
Existen numerosos ejemplos de terapia celular en modelos animales que no siempre son viables en el ser humano por problemas de seguridad. No obstante, poco a poco estos estudios contribuyen a construir una base de conocimiento que facilitará su eventual uso clínico. En la actualidad la única terapia celular basada en células madre es el trasplante de médula ósea, que provee células madres hematopoyéticas.

El hallazgo fundamental del artículo es que la infusión de distintos tipos celulares, desde células madres embrionarias humanas a células murinas de médula ósea e incluso de sangre periférica mejora la función y morfología renal y aumenta la supervivencia en un modelo de síndrome de Alport causado por una deficiencia de la cadena alfa-3 del colágeno IV en ratones. Resulta importante destacar que estos ratones ya tenían una lesión renal establecida. Es decir, no se trata de un tratamiento profiláctico, de utilidad limitada en pacientes, puesto que requiere el diagnóstico presintomático de la enfermedad. Se trata de un tratamiento, que, de progresar en

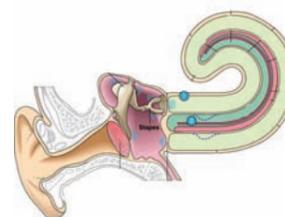


## SÍNDROME DE ALPORT

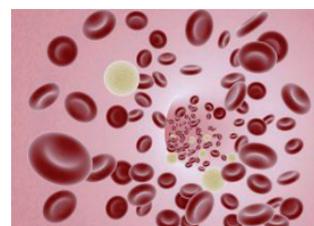
### Alteraciones Oculares



### Sordera Neurosensorial



### Hematuria



### Proteinuria

### Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) 20-30 años

su desarrollo preclínico y ser eventualmente utilizable en el ser humano, podría beneficiar a pacientes con años de evolución de la enfermedad y con el riñón ya dañado, aunque sin haber llegado a diálisis.

El mecanismo del efecto protector no está claro. Existió evidencia de que algunas células infundidas se incorporaban a los glomérulos dañados y llegaba a constituir un 3% de las células del glomérulo y de que sintetizaban cadena alfa3 normal. Todavía existen preguntas sin responder, como si estén mecanismos adicionales para el efecto beneficios, como la secreción de factores curativos por las células implantadas o por células adyacentes, ya que el número de células incorporadas a los glomérulos es escaso.

Un aspecto adicional es que cuando se emplearon células de ratón, no usaron la irradiación previa del animal enfermo. La irradiación facilita el acceso de las células exógenas, pero tiene una alta morbimortalidad y sería un obstáculo fundamental para la generalización de este tipo de tratamientos en pacientes.

En resumen el presente estudio es un granito de arena más que nos acerca a un futuro tratamiento de enfermedades hereditarias renales mediante terapia celular. La aplicación clínica de estos hallazgos no es posible todavía en años próximos y tiene que esperar a la progresión en el desarrollo de los aspectos preclínicos, en estudios animales adicionales.

**El presente estudio es un granito de arena más que nos acerca a un futuro tratamiento de enfermedades hereditarias renales mediante terapia celular**

### BIBLIOGRAFÍA:

1. LeBleu V, Sugimoto H, Mundel TM, Gerami-Naini B, Finan E, Miller CA, Gattone VH 2nd, Lu L, Shield CF 3rd, Folkman J, Kalluri R. Stem cell therapies benefit Alport syndrome. J Am Soc Nephrol. 2009 Nov;20(11):2359-70.
2. Wong CJ, Rogers I. Cell therapy for Alport syndrome. J Am Soc Nephrol. 2009 Nov;20(11):2279-81.2010.