AUTORIDAD REGULATORIA NUCLEAR

Autoridad Regulatoria
Nuclear
Presidencia de la Nación Argentina

“Terapia Celular Regenerativa Aplicable en el Tratamiento de Lesiones Radioinducidas en Piel”

Portas, M; Mansilla, E; Drago, H; Dubner, D; Vázquez M; Taja, M.E; Radl, A; Di Giorgio, M

mportas84@gmail.com

Hospital de Quemados Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires

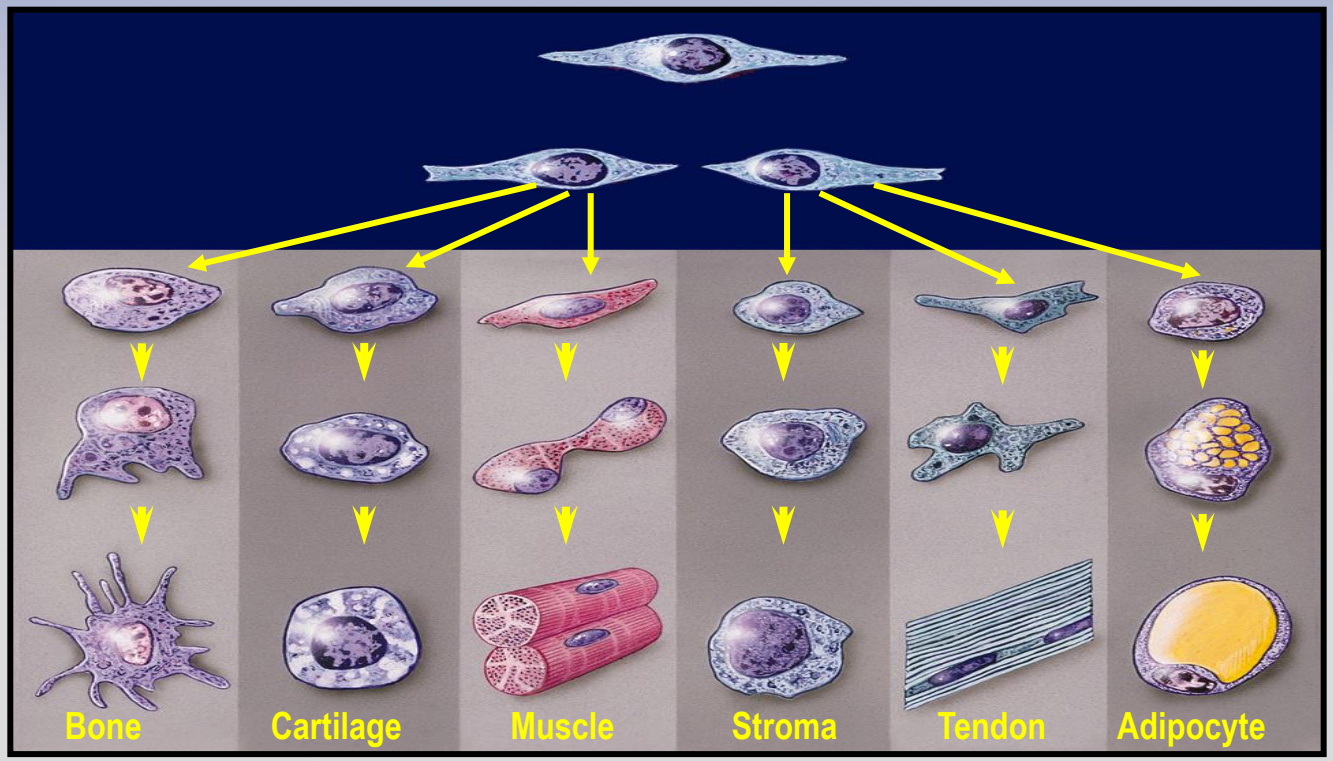
MEDICINA REGENERATIVA

- La medicina regenerativa es un campo emergente de investigación y aplicaciones clínicas focalizado en la reparación, reemplazo o regeneración de células, tejidos u órganos con el objetivo de recuperar una lesión funcional resultante de diversas causas: defectos congénitos, enfermedades degenerativas y trauma (lesiones radioinducidas).
- Este campo utiliza varias tecnologías en forma interdisciplinaria que incluyen el uso de células madre.

MSC:

- ✓ Utilizadas para terapia celular
- ✓ Son células madre adultas
- ✓ Localizadas en médula ósea, tejido adiposo, cordón umblical
- ✓ Morfología fibroblastoide
- ✓ Adherentes
- ✓ Capaces de diferenciarse hacia células de origen mesodérmico: osteocitos, condrocitos, adipocitos y células de estroma, tanto *in vitro* como *in vivo*

MEDICINA REGENERATIVA Células madre mesenquimales (MSC)



CARACTERÍSTICAS:

- ✓ **Multipotencialidad**
- ✓ **Alta capacidad proliferativa**
- ✓ **Producción de factores de crecimiento**
- ✓ **Inmunotolerancia**

LESIONES RADIOINDUCIDAS- SCR

- Déficit inmunológico,
- Enlentecimiento de los procesos de restauración,
- Evolución tórpida de las lesiones,
- Implicación de tejidos subyacentes a la piel (celular subcutáneo, músculo, vasos, hueso),
- Inflamación crónica con sucesivas crisis de reagudización,
- Dolor

En el marco de un acuerdo entre el Hospital de Quemados del GCBA y la ARN se encuentra en ejecución un protocolo para el diagnóstico y tratamiento del SCR.

MEDICINA REGENERATIVA – Estudio traslacional

En el HQ se encuentra en aplicación un protocolo de investigación: ***Estudio Clínico Traslacional Fase I/II para evaluar la seguridad y eficacia de las células madre mesenquimales adultas de médula ósea para el tratamiento de grandes quemados y lesiones radioinducidas.***

Protocolo aprobado por el INCUCAI, involucra al Servicio de Ingeniería Tisular, Medicina Regenerativa y Terapias Celulares (CUCAIBA), HQGCBA y Unidad de Quemados del Hospital San Martín de la Prov. De Bs. As.

CASO CLÍNICO

- Edad: 66 años
- Antecedentes: fumador, sin patología oncológica, tratado con radioterapia en 1981 por angioma en miembro inferior derecho.
- Consulta por primera vez HQ el 30 de mayo de 2011
- Presenta úlcera necrótica (Grado 4)

CASO CLÍNICO Tratamiento

- Protocolo de tratamiento SCR: Pentoxifilina 400 mg; antioxidantes (Vitamina E 400 U.I/día).
- Tratamiento local: Escarectomía, debridamiento enzimático con colagenasa y perilesional con esteroides.
- 12/07/2011 se completa la escarectomía
- 12/08/2011 se inicia tratamiento con oxígeno hiperbárico (2 ciclos de 10 sesiones cada uno)

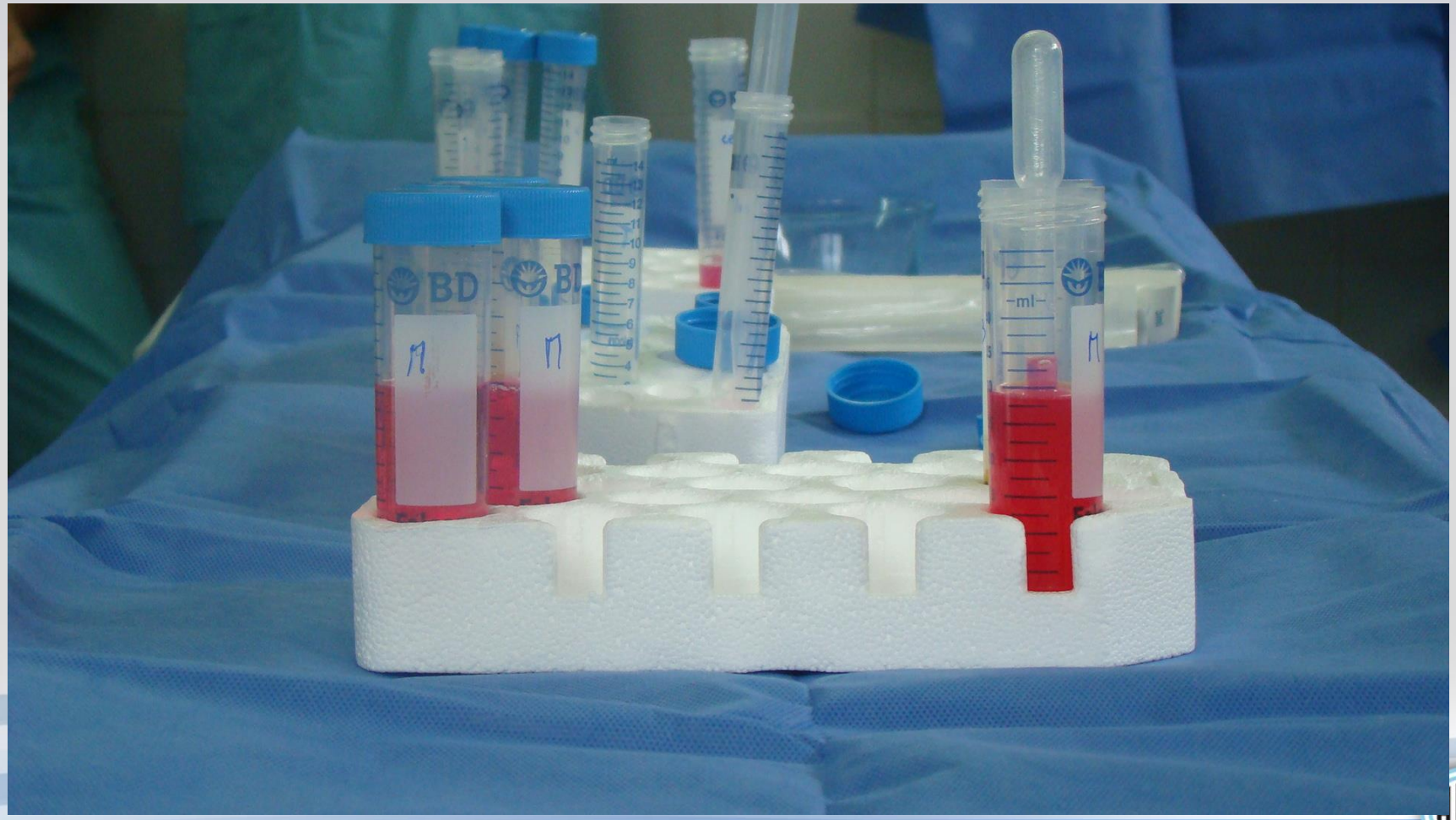
23 de junio 2011

5 de julio 2011

11 de agosto 2011

CASO CLÍNICO Aplicación de células mesenquimales (heterólogas)

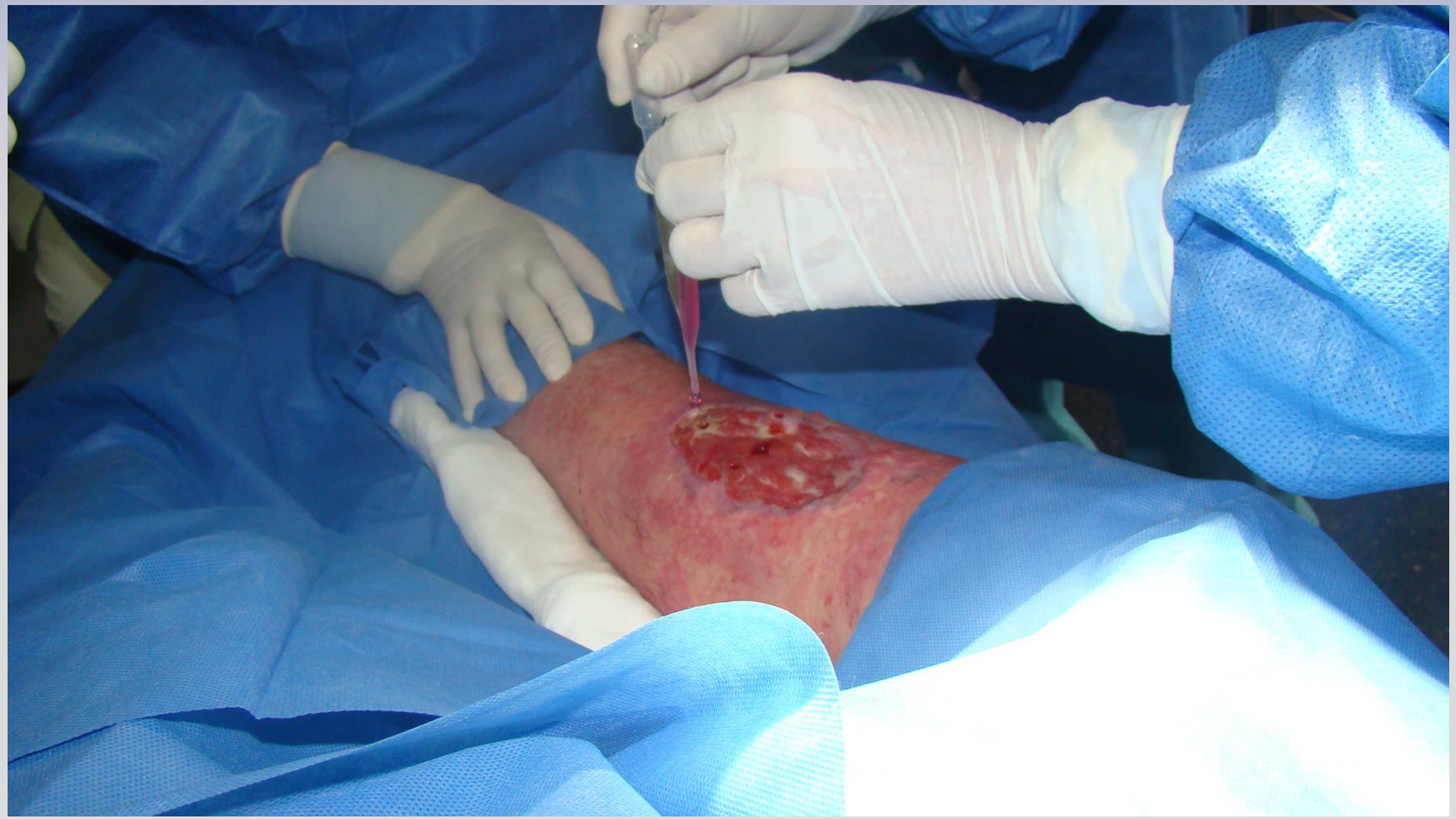
MSC obtenidas por aspiración de médula ósea de donante cadavérico único, expandidas *in vitro*



PRIMERA APLICACIÓN Toma de muestra biopsia perilesión

PRIMERA APLICACIÓN Toma de muestra biopsia en la lesión

CASO CLÍNICO Aplicación de células mesenquimales (heterólogas)



PRIMERA APLICACIÓN de células mesenquimales por instilación

CASO CLÍNICO Aplicación de células mesenquimales por instilación

29-11-11

CASO CLÍNICO - SEGUNDA APLICACIÓN de MSC

14 de diciembre de 2011

CASO CLÍNICO - TERCERA APLICACIÓN de MSC

4 de marzo de 2012

CASO CLÍNICO Seguimiento de la respuesta terapéutica

La respuesta terapéutica fue evaluada mediante:

- Seguimiento clínico
- Registro fotográfico seriado
- Tests complementarios (teletermografía, ultrasonografía)
- Exámenes histológicos a partir de biopsias tomadas durante la primera y tercera aplicación de MSC
- Expresión de moléculas de adhesión ICAM1 y β1-integrina en granulocitos y linfocitos, y cambios en las subpoblaciones de linfocitos T y el nivel de proteína C-reactiva

CASO CLÍNICO Seguimiento

Complicación: Infección por *Staphyloccus Aureus* y *Pseudomona Aeuriginosa*
Tratamiento con ATB, con buena recuperación.

enero 2013

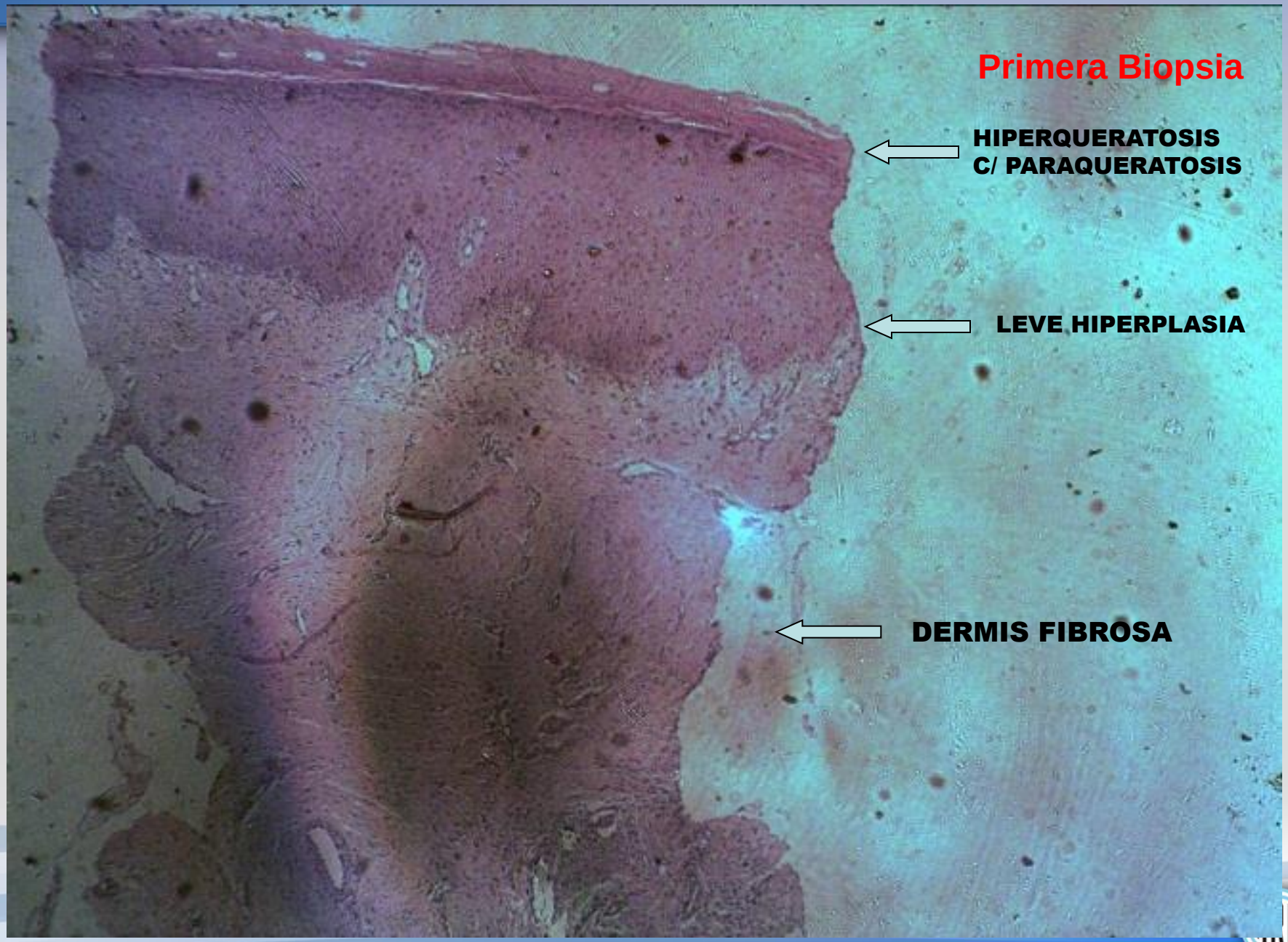
La respuesta fue positiva (favorable) con recuperación local y remisión de los signos y síntomas después de 2 años de tratamiento

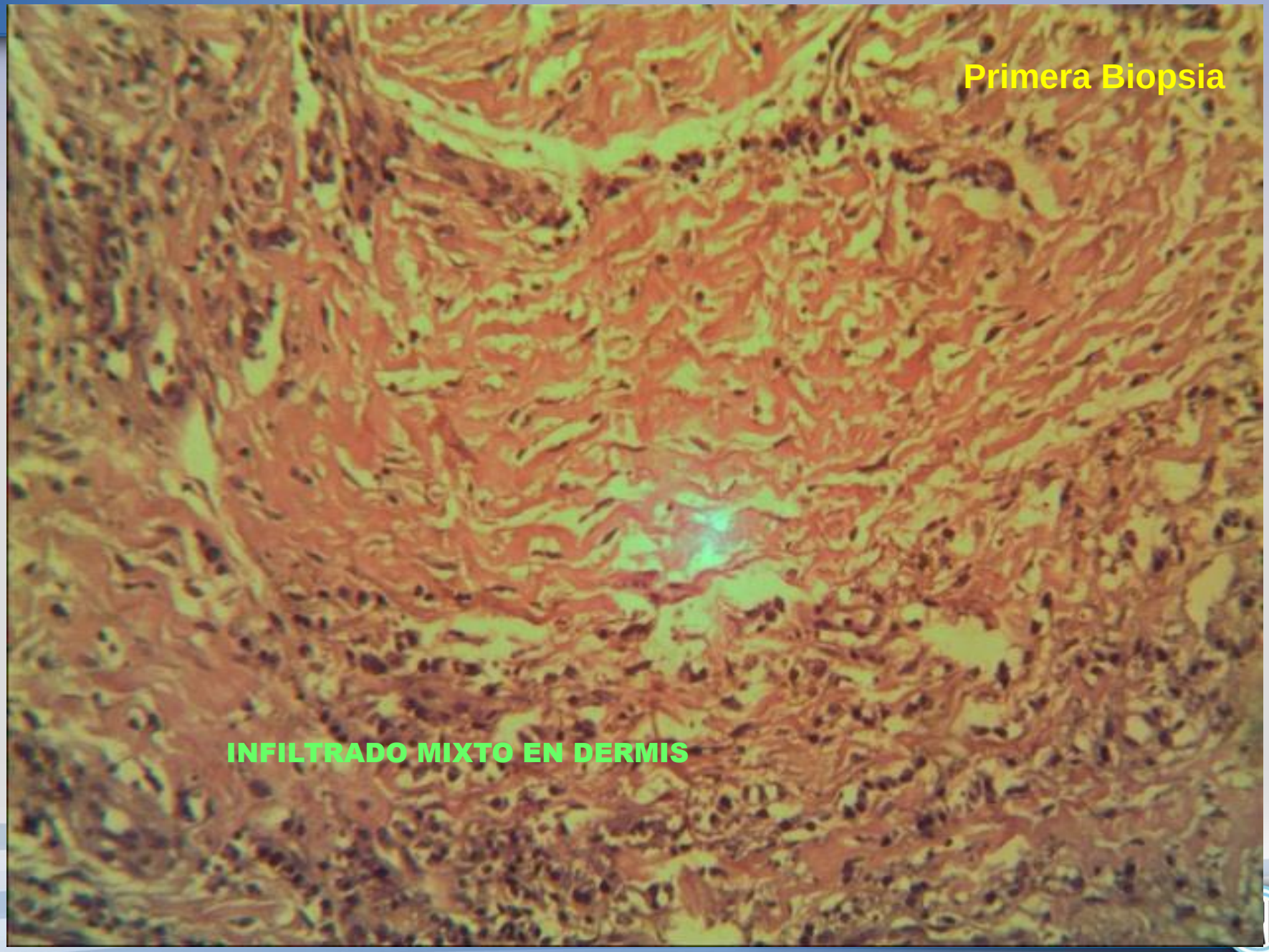
CASO CLÍNICO Análisis Histológico

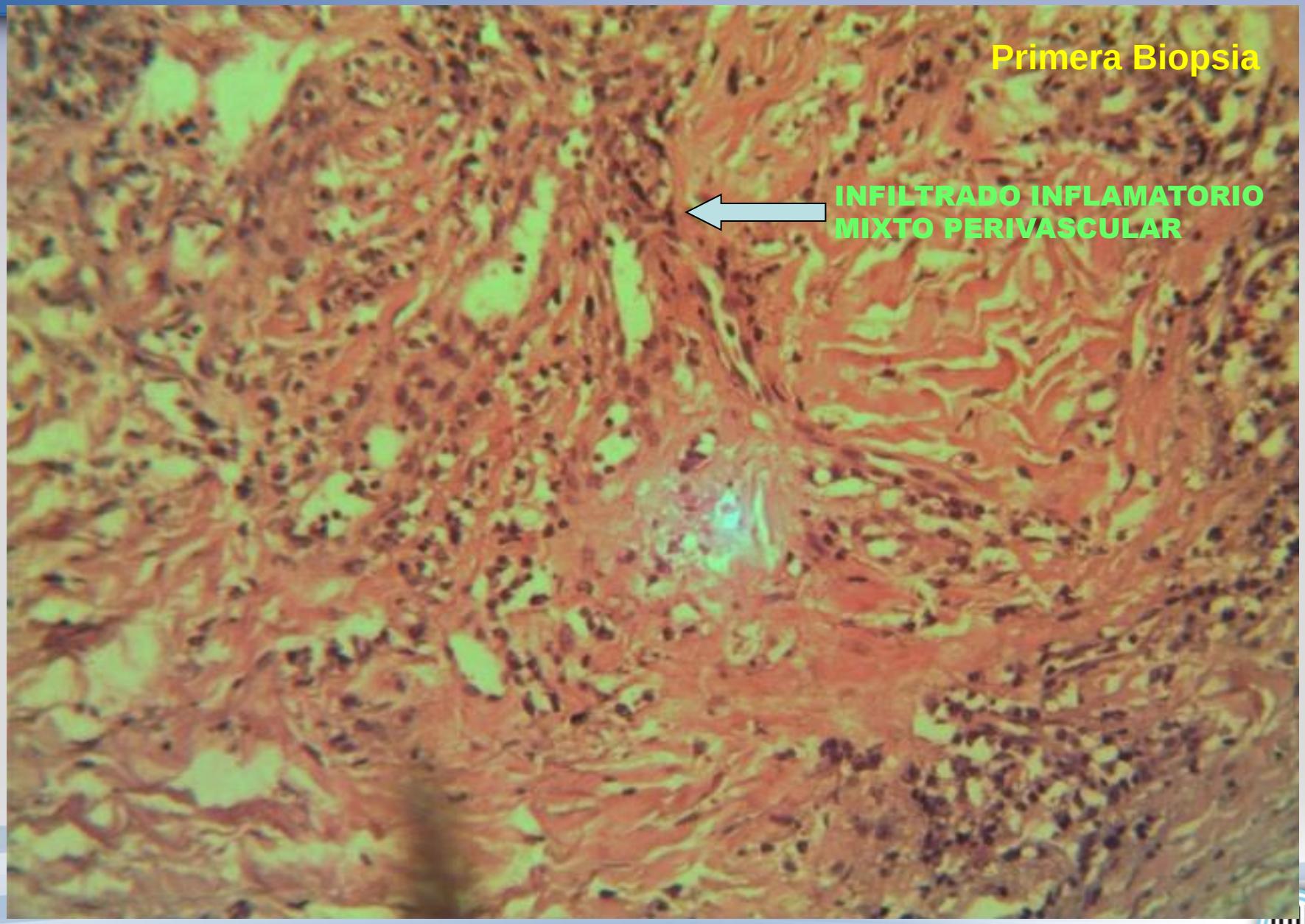
DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA:

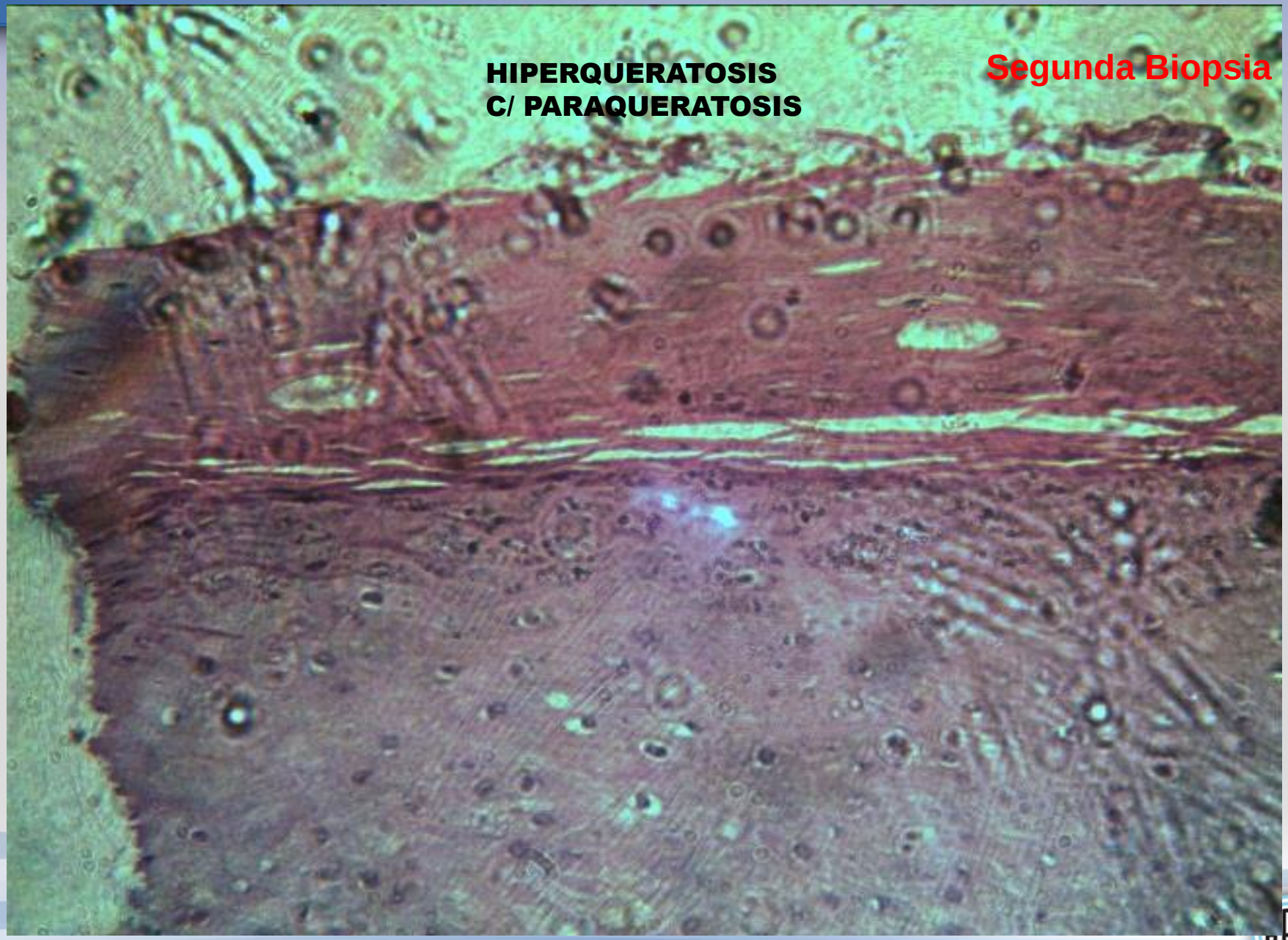
PRIMER MUESTRA BIOPSIA (previa a la primera aplicación de MSC)
Las secciones histológicas muestran piel recubierta por epidermis típica con leve hiperplasia, con queratosis y paraqueratosis.
En dermis de tipo fibrosa cicatrizal se reconoce infiltrado inflamatorio mixto (linfocitos, neutrófilos), de localización perivascular en dermis media y profunda.

SEGUNDA MUESTRA BIOPSIA (previa a la tercera aplicación de MSC)
ÁREA PERILESIÓN: Las secciones histológicas muestran piel recubierta por epidermis típica con leve hiperplasia, queratosis y paraqueratosis. En dermis de tipo fibrosa cicatrizal, se destaca abundante infiltrado inflamatorio mixto con predominio de células redondas (histiocitos y linfocitos) de localización perivascular en dermis media y profunda
ÁREA LESIONAL: Las secciones histológicas muestran piel ulcerada con material fibrinoleucocitario en superficie, abundante presencia de células redondas de pequeño diámetro. En los dos tercios superiores de la muestra se observan signos de involución tisular ((atrofia celular).


Primera Biopsia
HIPERQUERATOSIS
C/ PARAQUERATOSIS
LEVE HIPERPLASIA
DERMIS FIBROSA

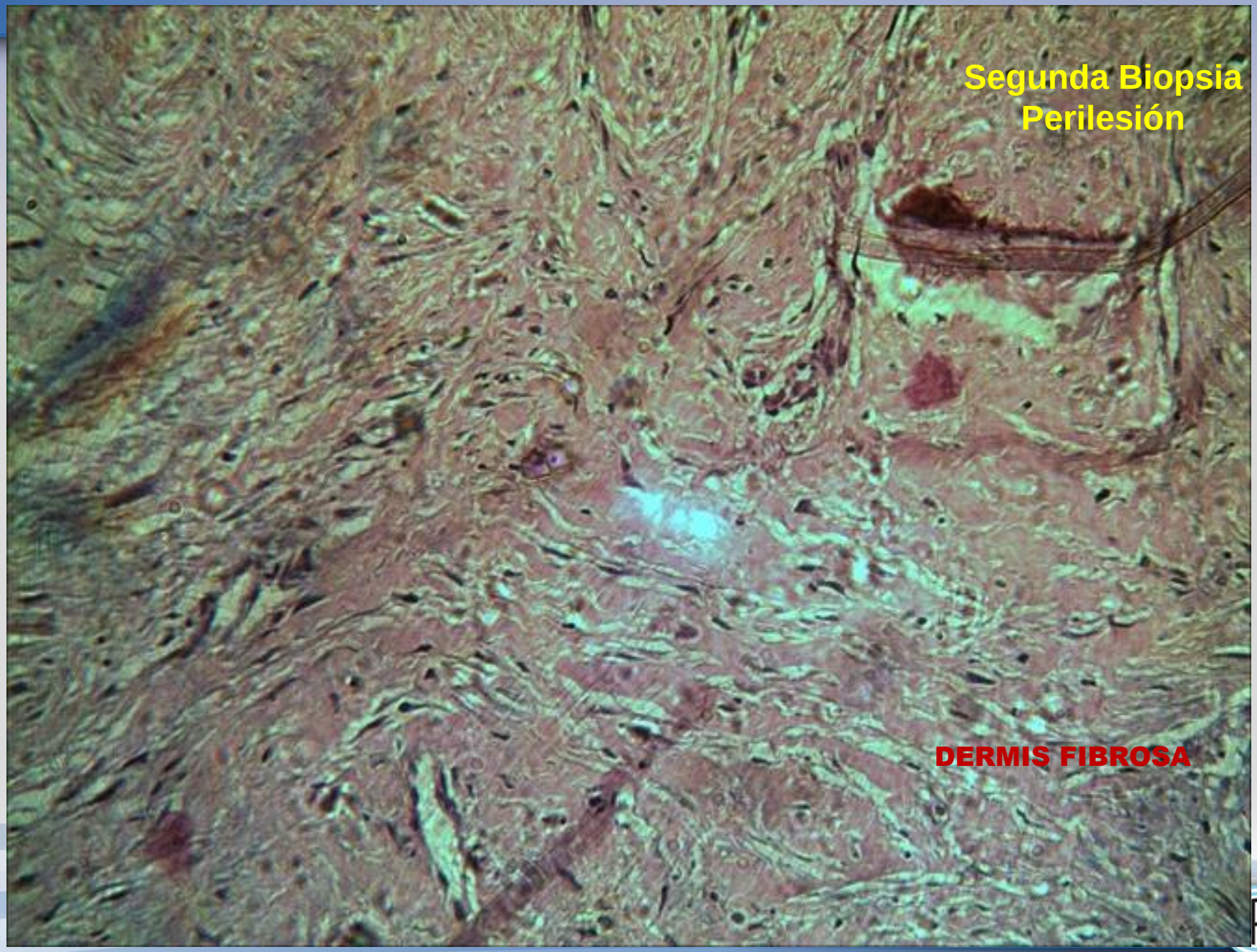

Primera Biopsia
INFILTRADO MIXTO EN DERMIS

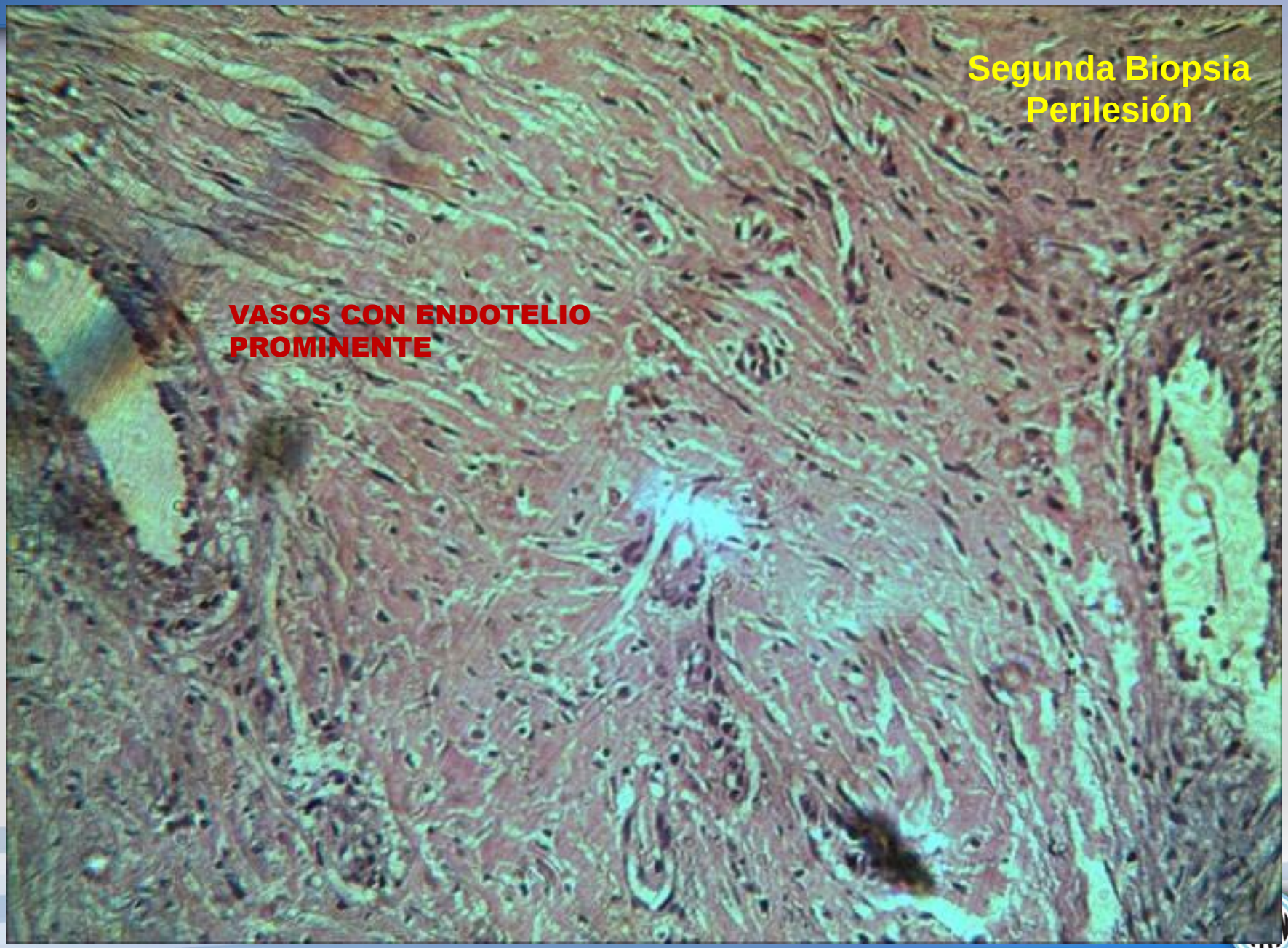

Primera Biopsia
INFILTRADO INFLAMATORIO
MIXTO PERIVASCULAR

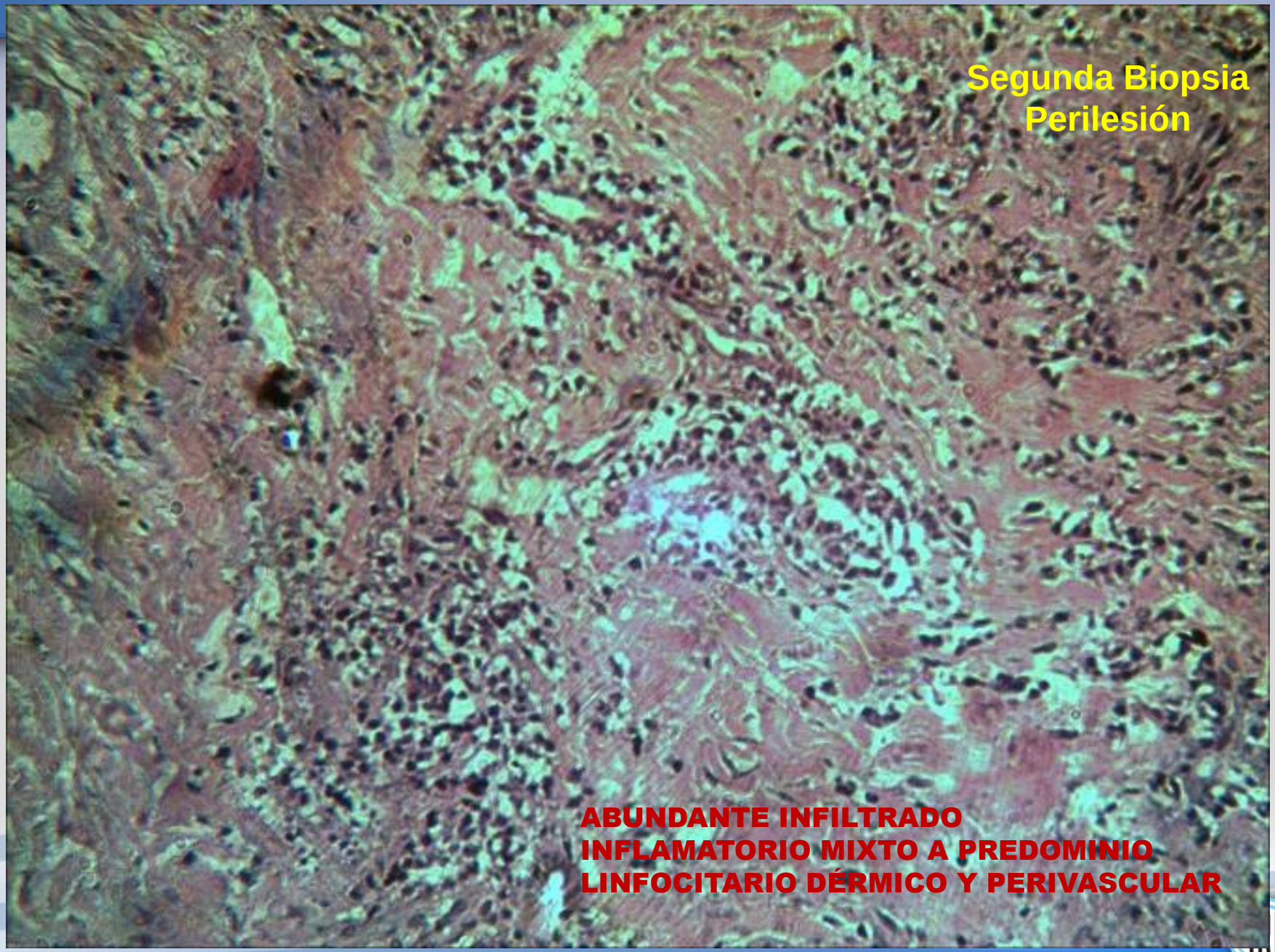

HIPERQUERATOSIS
C/ PARAQUERATOSIS
Segunda Biopsia

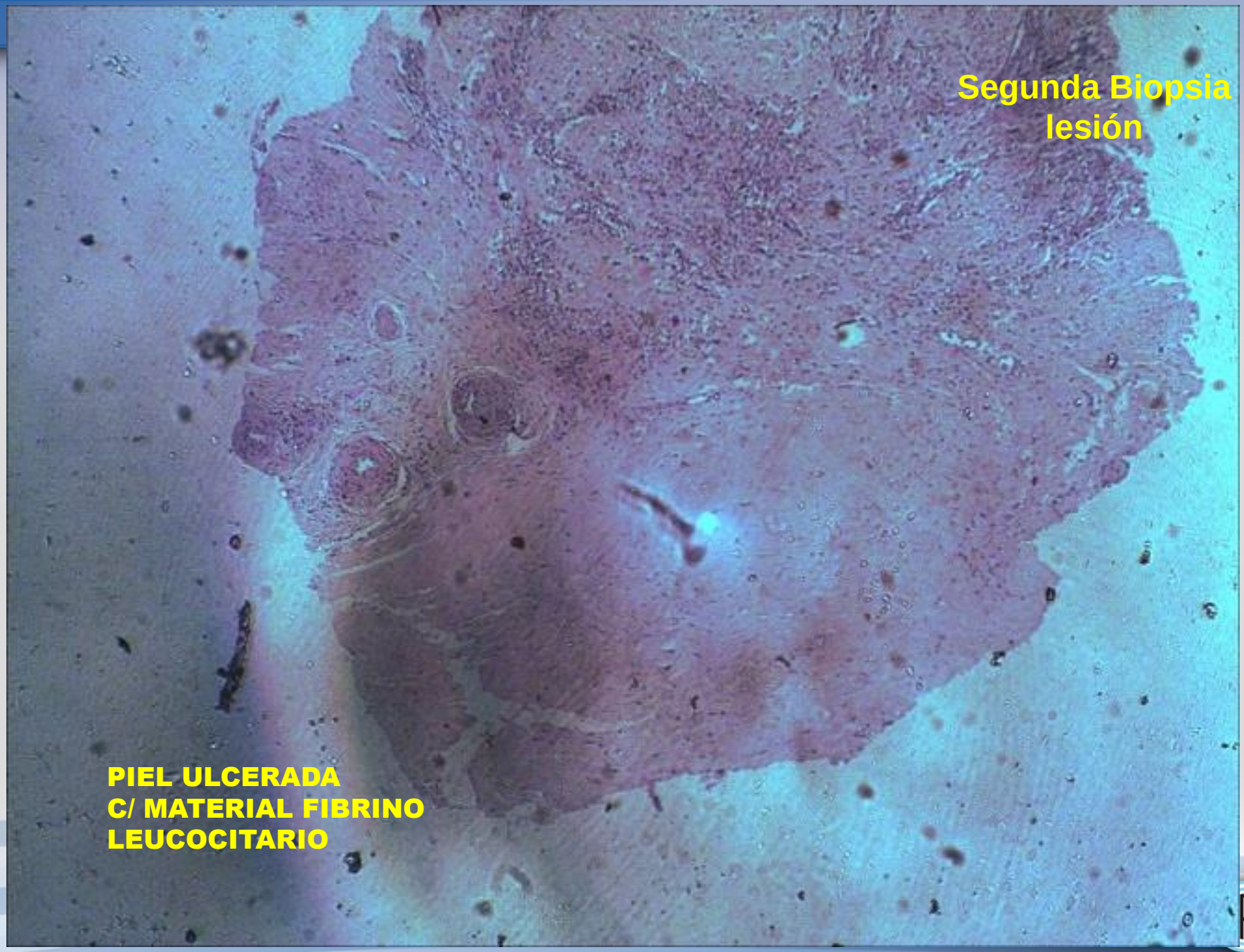
Segunda Biopsia
Perilesión
ESPONGIOSIS
VACUOLIZACION
CAPA BASAL
CON EXOCITOSIS

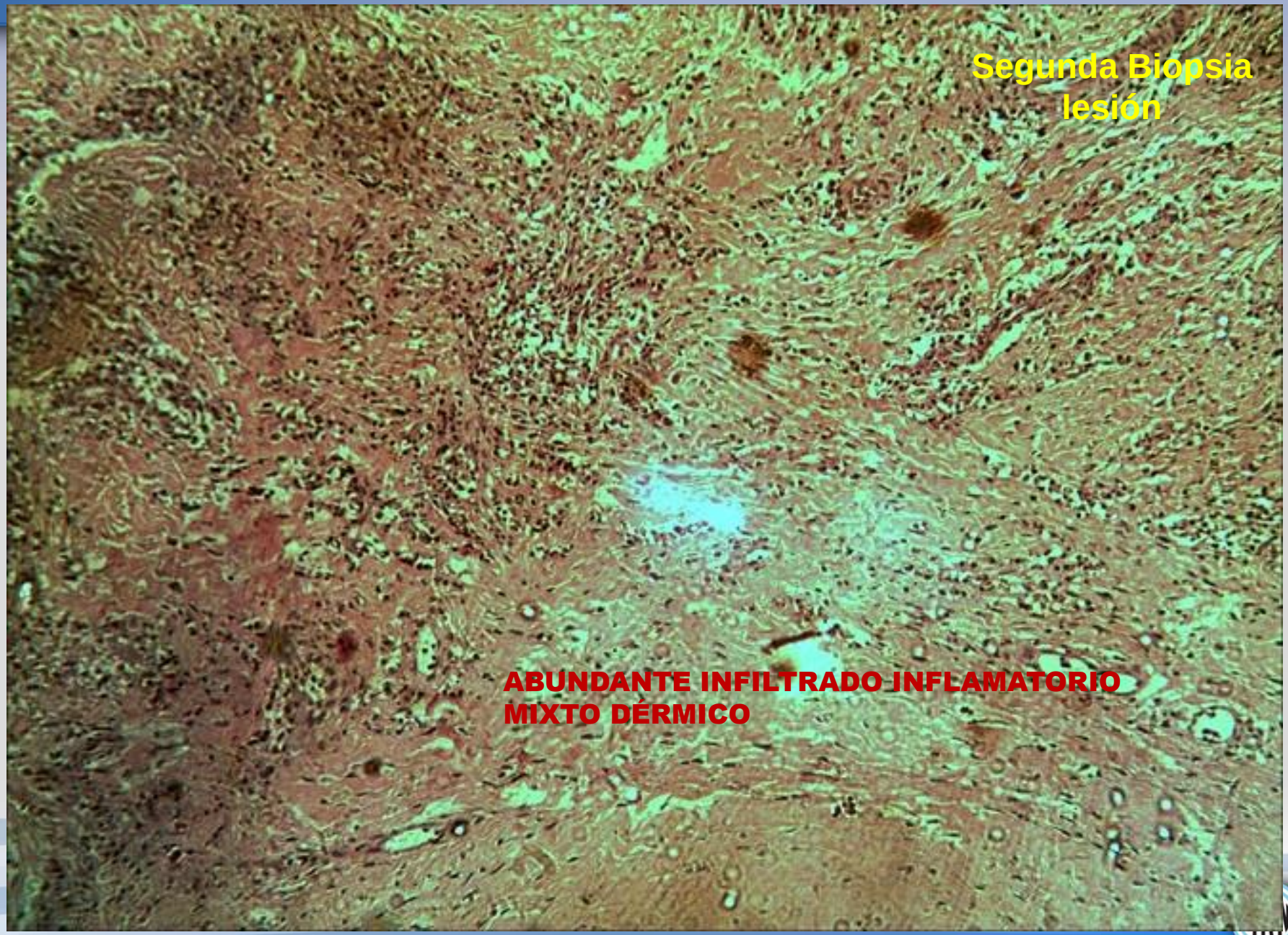
Segunda Biopsia
Perilesión
CAPILARES DILATADOS
C/ ENDOTELIO PROMINENTE

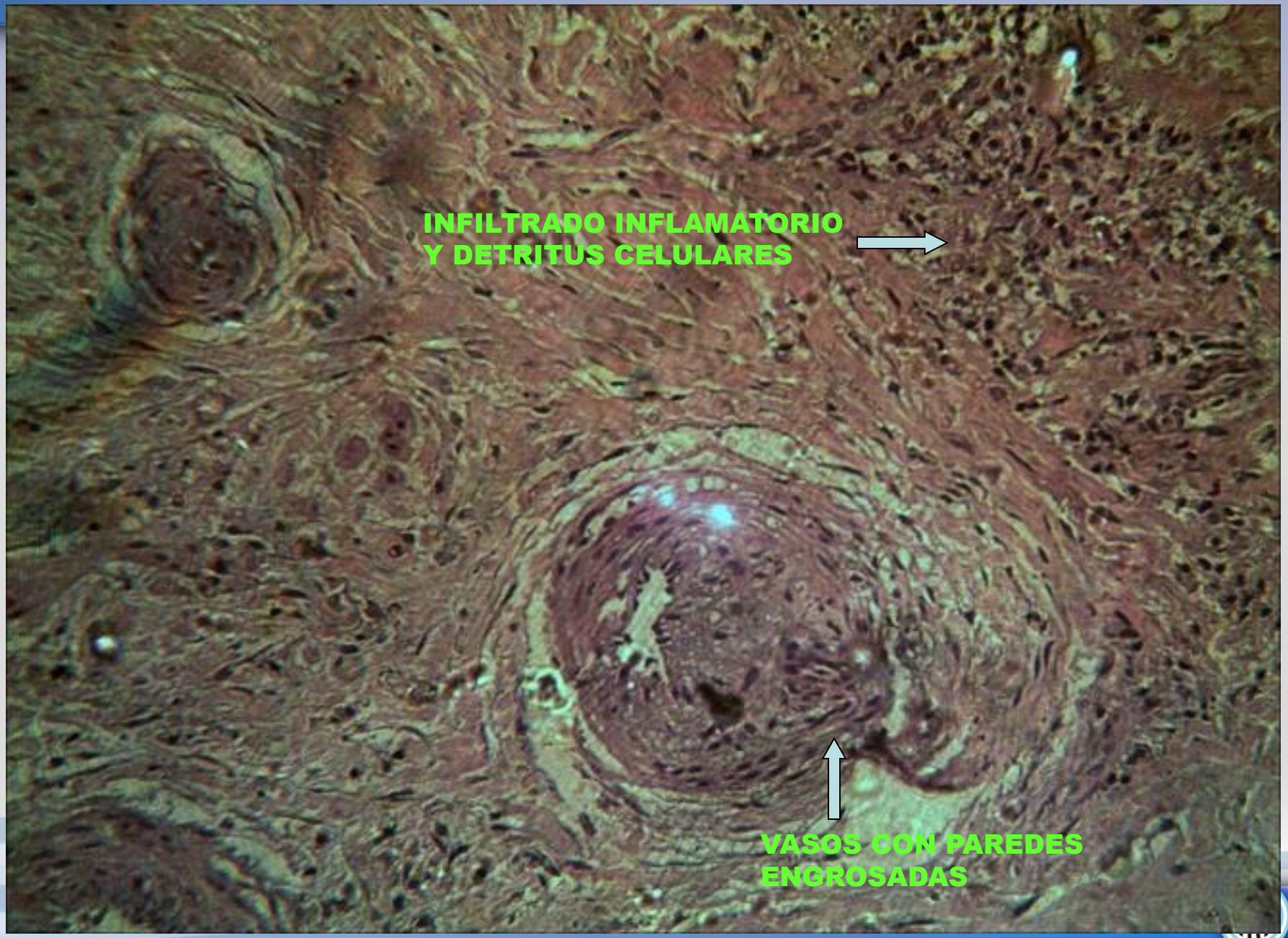

Segunda Biopsia
Perilesión
DERMIS FIBROSA


Segunda Biopsia
Perilesión
VASOS CON ENDOTELIO
PROMINENTE


Segunda Biopsia
Perilesión
ABUNDANTE INFILTRADO
INFLAMATORIO MIXTO A PREDOMINIO
LINFOCITARIO DÉRMICO Y PERIVASCULAR


Segunda Biopsia
lesión
PIEL ULCERADA
C/ MATERIAL FIBRINO
LEUCOCITARIO


Segunda Biopsia
lesión
ABUNDANTE INFILTRADO INFLAMATORIO
MIXTO DÉRMICO


INFILTRADO INFLAMATORIO
Y DETRITUS CELULARES
VASOS CON PAREDES
ENGROSADAS

Segunda Biopsia
lesión
ABUNDANTE INFILTRADO
INFLAMATORIO

CASO CLÍNICO Expresión de moléculas de adhesión y subsets linfocitarios

La expresión de β Integrinas en linfocitos mostró ser el parámetro que mejor reflejó la evolución del paciente:

- Se observó una marcada disminución en su expresión, alcanzando los niveles control aproximadamente 3 meses post-segunda aplicación de MSC.
- Después de un transiente incremento debido a infección local, retornó a los valores control.

Respecto de los subsets linfocitarios, aunque la relación CD4+/CD8+ no se modificó, la presencia de formas inmaduras (células dobles negativas o dobles positivas) sugiere la alteración en la homeostasis de la células-T.

CONCLUSIONES

- En casos de accidentes radiológicos con víctimas que presenten severas radiolesiones localizadas involucrando tejidos cutáneo, subcutáneo y compromiso muscular, la terapia regenerativa sería una herramienta para el manejo de lesiones que no pueden ser resueltas por la aplicación de enfoques terapéuticos clásicos, disminuyendo los tiempos de reparación de los tejidos y el dolor, evitando que el paciente sufra crisis de reagudización y permitiendo una mejor calidad de vida.
- Por lo tanto, contar con un protocolo de uso terapéutico en nuestro país, proporcionará una innovadora metodología para el tratamiento del SCR.

Muchas Gracias

Autoridad Regulatoria Nuclear

Av. del Libertador 8250 (C1429BNP)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA
Tel.: (+54) (011) 6323-1770
Fax: (+54) (011) 6323-1771/1798

http:// www.arn.gob.ar
Mail: info@arn.gob.ar