

Administración Intratecal de suero condicionado de diferentes especies resuelve el dolor neuropático inducido por quimioterapia en ratones por medio de exosomas secretados



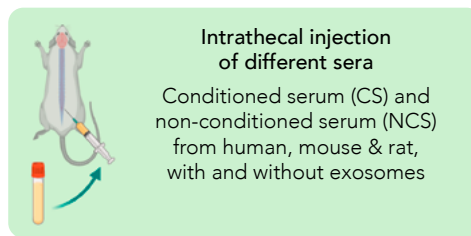
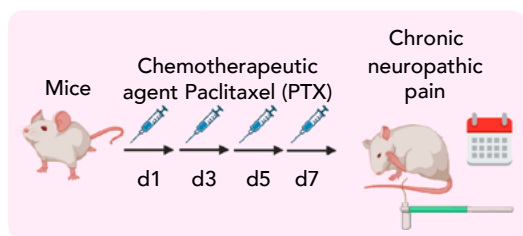
- ACS proporciona un alivio duradero en el dolor neuropático periférico y restablece la velocidad de conducción nerviosa.
- Se considera que los exosomas del ACS juegan un papel crucial en el alivio duradero del dolor y la regeneración tisular.
- ACS es conocido por su éxito en la curación, que se atribuye a sus factores de crecimiento. Ahora hay un enfoque adicional para explicar la resolución duradera de dolor e inflamación.

DOLOR DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA

La neuropatía periférica se manifiesta a menudo en pies y manos, p. ej. después de la quimioterapia. Otras causas incluyen diabetes o daño en el sistema nervioso. Hormigueo, alteraciones sensoriales y alteración de la sensación táctil, transmisión del dolor y la sensación de temperatura son los principales síntomas. Las terminaciones nerviosas en las manos y los pies han sido dañadas y la transferencia de sustancias e información entre célula nerviosa y tejido se ve alterada. La neuropatía periférica y el dolor neuropático que le acompaña todavía no se han podido tratar de forma satisfactoria. El ejercicio regular se recomienda como una medida profiláctica.

DISEÑO DEL ESTUDIO

En este estudio, los ratones fueron tratados en primer lugar con el agente quimioterapéutico paclitaxel (PTX). PTX, una droga citostática del grupo de los taxanos, causa dolor neuropático típico. El PTX se utiliza, p. ej., para cáncer de pecho y de pulmones de células grandes. Después de la quimioterapia, los ratones recibieron una inyección en la médula espinal (intratecal) de varios serums (humano, ratón, rata). Los animales en el grupo verum recibieron cada uno una inyección de suero condicionado (CS/Orthokine®). Los animales en el grupo de control recibieron una inyección de suero no condicionado (NCS).



Los investigadores decidieron usar NCS como control a fin de conseguir nuevos conocimientos sobre el efecto clínico de la tecnología utilizada. En la preparación del CS, la sangre se incubó a 37° Celsius durante 24 horas. Para el NCS, la sangre no se incubó, sino que se centrifugó inmediatamente para obtener suero. CS no sólo contiene grandes cantidades de sustancias mensajeras anti-inflamatorias y promotoras del crecimiento, sino también nanopartículas llamadas exosomas. Para investigar en mayor detalle su influencia los exosomas se extrajeron del suero mediante ultracentrifugación en otro experimento. Se inyectó intratecalmente suero con y sin exosomas a los animales del experimento.

RESULTADOS

El dolor neuropático mejora de forma significativa y duradera mediante una única inyección de CS en la médula espinal de los animales. No se obtuvo efecto analgésico con el NCS (Fig. 1).

Mechanical Pain (von Frey Test)

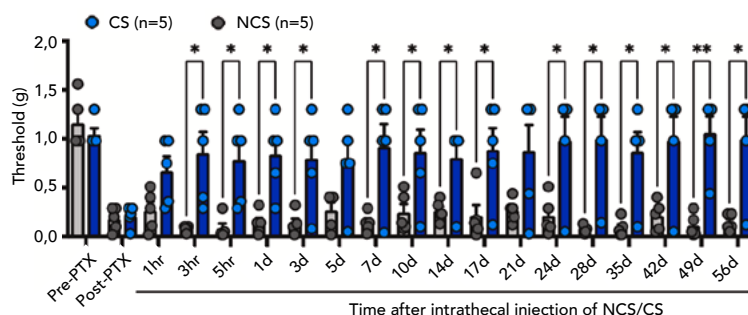


Fig. 1

El tratamiento con ACS (Orthokine®) termina la activación glial inducida por quimioterapia en la médula espinal y restablece la conducción nerviosa (Fig. 3). Comparado con el control (NCS), el suero terapéutico contiene concentraciones significativamente superiores de mensajeros anti-inflamatorios y promotores del crecimiento, incluyendo IL-1Ra, TIMP-1, TGF- β 1 y resolvinas. El alivio del dolor producido por ACS/Orthokine® fue en gran parte anulado tras la extracción de los exosomas del CS mediante ultracentrifugación (Fig. 2).

Mechanical Pain (von Frey Test)

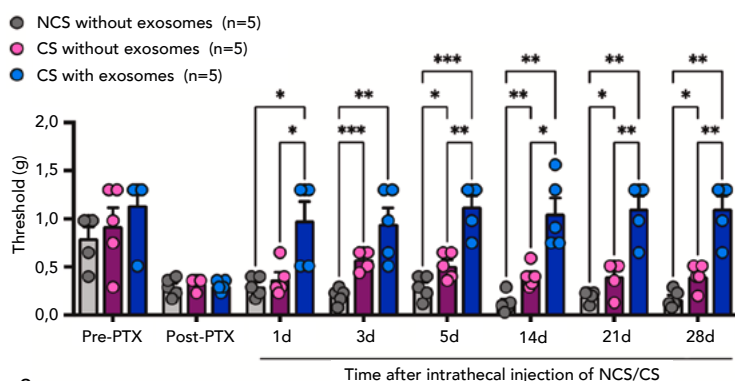


Fig. 2

La cuantificación de los exosomas mostró que el suero condicionado contenía un número significativamente superior al de control (NCS). Esto sugiere que los exosomas juegan un papel crucial en el efecto del suero terapéutico. Los exosomas son nanovesículas que contienen sustancias señalizadoras y que pueden cruzar la barrera sangre-cerebro. El hecho de que el CS de ratones, ratas y humanos produjera el mismo efecto terapéutico en los ratones sugiere un mecanismo de acción evolucionariamente conservado.

PTX también causa desórdenes en la función motora. La medición de las velocidades de conducción nerviosa mostró que el tratamiento con CS no sólo alivia el dolor sino que también restablece la función nerviosa. Esto no ocurrió con el tratamiento con NCS (Fig. 3).

Nerve conduction velocity

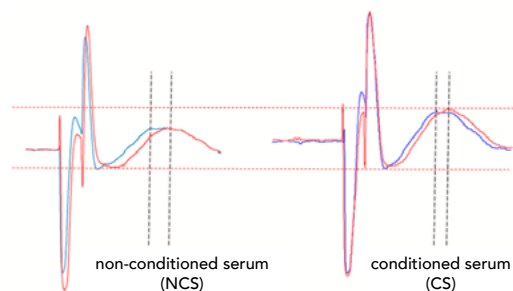


Fig. 3