



Editorial

Medicina regenerativa aplicada al tratamiento de las patologías musculoesqueléticas



Regenerative medicine applied to treatment of musculoskeletal diseases

José Ramón Lamas López

Servicio de Reumatología, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Las enfermedades musculoesqueléticas engloban un amplio espectro de patologías que afectan a diferentes tejidos conectivos del sistema esquelético; entre otros los huesos, los cartílagos, los músculos, los tendones y los ligamentos. Con frecuencia, su sintomatología se asocia a procesos inflamatorios locales o sistémicos que cursan tanto de forma aguda como crónica. Globalmente, son las más prevalentes, y su incidencia y repercusión socioeconómica crecientes son incuestionables^{1,2}.

Los tejidos musculoesqueléticos forman parte de estructuras muy adaptadas a su función, una característica que limita su capacidad para restaurarse estructural y funcionalmente tras sufrir un daño. Las artritis y las lesiones articulares constituyen el paradigma de daño musculoesquelético localizado en una estructura compleja, la articulación, en la que confluyen varios tejidos esqueléticos. Sin embargo, la naturaleza de las enfermedades musculoesqueléticas es compleja y poco conocida. Debido al desconocimiento de la etiopatología de muchas de estas enfermedades las opciones de tratamiento farmacológico actuales se limitan, en la mayoría de los casos, al control de su sintomatología más que a su cura y/o prevención. En este contexto, el desarrollo de nuevas terapias que mejoren los tratamientos existentes es prioritario. Desde hace unos años las esperanzas más prometedoras están centradas en el desarrollo y aplicación de diferentes técnicas de medicina regenerativa con la finalidad de revertir, a diferentes niveles, los daños ocasionados por la enfermedad.

Conceptualmente, aunque el término «medicina regenerativa» incluye la creación artificial de órganos y su posterior implante, en su definición más realista hace referencia al conjunto de procesos destinados a reparar o reemplazar un tejido o la función de un órgano mediante la estimulación e inducción de su propia autorregeneración. Esquemáticamente, esta disciplina engloba 2 estrategias terapéuticas: las fundamentadas en el uso de células vivas o terapias celulares y las basadas en la ingeniería tisular utilizando diferentes *scaffolds* o andamiajes con matrices y materiales biocompatibles que solos o en combinación dan soporte y facilitan la reparación del daño tisular³. Entre las terapias celulares pueden

diferenciarse 2 tipos de productos: los basados en células maduras, injertos o implantes y los que utilizan células madre o progenitoras.

La aplicación de distintas técnicas regeneradoras ha permitido el desarrollo de diferentes estudios básicos, preclínicos y clínicos con resultados esperanzadores para el tratamiento de diferentes patologías, entre otras las de origen musculoesquelético^{4,5}.

Las primeras estrategias destinadas a la reparación de lesiones en el tejido óseo o cartilaginoso consistieron en el trasplante o implantación de autoinjertos que facilitasen un aporte de células, soporte y factores osteo- o condroinductores. Sin embargo, estos métodos tienen limitaciones en relación con su biodisponibilidad y al tamaño de la lesión a reparar. Alternativas como los trasplantes alogénicos y/o xenogénicos, precisan un mayor análisis en cuanto a riesgos de rechazo, transmisión de enfermedades y/o teratogenicidad.

El potencial terapéutico de cada estrategia depende de la naturaleza del daño a reparar. Su aplicación generalizada aún está sujeta a la resolución de aspectos de tipo técnico y biológico; no obstante, los avances en este campo son crecientes y en particular las terapias celulares aplicadas a las enfermedades musculoesqueléticas es uno de los campos más prometedores para tratamientos a medio plazo⁶⁻⁸.

Para comprender los fundamentos y el potencial de las terapias celulares en las patologías musculoesqueléticas podemos establecer analogías con la composición de un fármaco clásico. No en vano, y salvando las diferencias, las terapias celulares son consideradas medicamentos, y como tales deben cumplir todas las fases del desarrollo farmacológico, incluida su manufactura en condiciones *good manufacture practices* (GMP). Por definición, el principal componente o «principio activo» de una terapia celular es la propia célula, mientras que el «excipiente» estaría representado por los factores de crecimiento y/o biomateriales que faciliten la diferenciación o la integración estructural de las células. El componente celular puede estar integrado por células maduras o indiferenciadas. Así, los condrocitos o explantes de cartílago aplicados para el tratamiento de defectos condrales constituyen un ejemplo del primer tipo. No obstante, el uso de células diferenciadas no ha satisfecho las expectativas esperadas^{9,10}. En la actualidad la atención se ha centrado en las células progenitoras, con mejores propiedades biológicas y una plasticidad superior que las ya diferenciadas.

Correo electrónico: jrlamas@gmail.com

Una célula madre o progenitora se define en función de su capacidad para dividirse asimétricamente, esto es autorrenovándose y manteniendo su estado indiferenciado, o de dividirse y diferenciarse en otras estirpes celulares. A grandes rasgos, y en función de su origen, las células madre se agrupan en 2 categorías: las embrionarias o *embryonic stem cells* (ESC) y las células madre adultas (ASC, del inglés *adult stem cells*). Esta clasificación lleva intrínseco un potencial de diferenciación distinto. Así, las ESC, que derivan del blastocisto embrionario, pueden diferenciarse en células pertenecientes a cualquiera de las 3 capas embrionarias: ectodermo, endodermo y mesodermo (de la que derivan los tejidos de origen esquelético). Esta totipotencialidad, sin embargo, puede generar problemas en su aplicación terapéutica, derivados de su elevada capacidad proliferativa y la posible formación ectópica de teratomas. Así, el planteamiento más razonable, desde el punto de vista de su aplicación terapéutica, consiste en utilizar células con un potencial de diferenciación limitado a los linajes específicos de una única capa embrionaria.

Experimentalmente es posible inducir una reprogramación de células adultas a un estado inmaduro pluripotencial, las denominadas *induced pluripotent stem cells* (iPSC), pero su aplicación aún está sujeta a investigación. Mientras los avances científicos permitan evitar los riesgos derivados de la aplicación de los tipos celulares anteriores, la mejor opción actual es la utilización de las células progenitoras naturales de los tejidos esqueléticos, las *mesenchymal stem cells* (MSC).

Las MSC son células madre adultas derivadas del mesodermo embrionario, del que provienen los tejidos conectivos adultos. Se trata por lo tanto de progenitoras de otras células especializadas, como los condrocitos, osteoblastos, adipocitos, tenocitos y mioblastos, entre otras. Conservan su capacidad de autorrenovación, lo que facilita su expansión *in vitro*. Además de diferenciarse a distintos linajes, si se someten a un estímulo apropiado *in vitro* o postimplantación *in vivo*, tienen propiedades inmunomoduladoras¹¹. Originalmente se describieron en el estroma de la médula ósea. Actualmente se sabe que son virtualmente ubicuas, aunque el tejido adiposo, junto con la médula ósea, constituyen las fuentes más comunes de MSC. Se ha descrito que su frecuencia en los tejidos disminuye con la edad¹², y más importante aún, que el tejido de origen parece conferirles características particulares que pueden alterar sus propiedades inmunomoduladoras^{13,14}. Esta variabilidad puede relacionarse con el hecho de que las MSC son en realidad una población heterogénea de células. De hecho, y debido a la ausencia de un único marcador común, la definición de una MSC se realiza en función del cumplimiento de 3 criterios mínimos: su capacidad de adherencia al soporte de cultivo, la presencia de varios marcadores de superficie celular y la ausencia de marcadores de linaje hematopoyético, y por último, su capacidad de diferenciación *in vitro* a los linajes osteogénico, condrogénico y adipogénico, determinados generalmente mediante tinciones histoquímicas. Dada la relativa laxitud de los criterios de selección, uno de los retos por conseguir reside en la caracterización inequívoca de una MSC como entidad única, una tarea que aún no ha podido lograrse.

La función inmunomoduladora de las MSC es uno de los aspectos de su potencial terapéutico que más importancia está cobrando y que ya se ha aplicado en diferentes patologías. El estudio del potencial inmunomodulador de las MSC se describió originalmente estudiando su efecto regulador sobre las células T, como iniciadoras y mediadoras del rechazo al trasplante. Numerosas evidencias

han demostrado que en condiciones inflamatorias las MSC pueden inhibir la respuesta efectora de las células T o incrementar la función reguladora mediada por células Tregs. Además, también pueden ejercer varios efectos sobre otras células inmunes. Así, se sabe que las MSC inhiben la maduración de las células dendríticas impidiendo su migración a los nódulos linfáticos y su función presentadora de antígeno; modulan a las células NK y macrófagos, y suprimen la proliferación y diferenciación terminal de las células B¹⁵. Los mecanismos por los que lleva a cabo estas funciones son tanto dependientes de contacto celular como mediante la secreción de factores solubles¹⁶.

A pesar de décadas de investigación, cuestiones relativas a la seguridad han alejado durante años la medicina regenerativa de una aplicación más generalizada al tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas. Sin embargo, la capacidad bifuncional de las MSC para regenerar y para regular las respuestas inmunes ha estimulado un gran número de ensayos clínicos para diferentes indicaciones terapéuticas que van más allá del mero suministro de células progenitoras destinadas a reponer los tejidos perdidos o reconstruir los dañados. En la actualidad el establecimiento de biobancos es una realidad y el uso de diferentes productos de base celular y biomateriales forma parte de numerosos ensayos clínicos vigentes. Los esfuerzos futuros pasan por determinar con exactitud aspectos de la biología de la célula aún sin resolver, entre ellos las vías que determinan el compromiso a un linaje concreto y el modo de aplicación terapéutico más apropiado.

Bibliografía

- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2197-223.
- Lazaro P, Parody E, Garcia-Vicuna R, Gabriele G, Jover JA, Sevilla J. Cost of temporary work disability due to musculoskeletal diseases in Spain. *Reumatol Clin*. 2014;10:109-12.
- Henson F, Getgood A. The use of scaffolds in musculoskeletal tissue engineering. *Open Orthop J*. 2011;5 Suppl 2:261-6.
- Giordano A, Galderisi U, Marino IR. From the laboratory bench to the patient's bedside: An update on clinical trials with mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol*. 2007;211:27-35.
- Tabar V, Studer L. Pluripotent stem cells in regenerative medicine: Challenges and recent progress. *Nat Rev Genet*. 2014;15:82-92.
- Antebi B, Pelled G, Gazit D. Stem cell therapy for osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep*. 2014;12:41-7.
- Huselstein C, Li Y, He X. Mesenchymal stem cells for cartilage engineering. *Bio-med Mater Eng*. 2012;22:69-80.
- Nie H, Lee CH, Tan J, Lu C, Mendelson A, Chen M, et al. Musculoskeletal tissue engineering by endogenous stem/progenitor cells. *Cell Tissue Res*. 2012;347:665-76.
- Fuentes-Boquete IM, Arufe Gonda MC, Diaz Prado SM, Hermida Gomez T, de Toro Santos FJ, Blanco Garcia FJ. [Treatment of joint cartilage lesions with cell therapy]. *Reumatol Clin*. 2007;3:S63-9. Extr. 3.
- Ibarra C, Garcíadiago D, Martínez V, Velasquillo C. [Tissue engineering and osteoarthritis]. *Reumatol Clin*. 2007;3:S19-22. Extr. 3.
- Law S, Chaudhuri S. Mesenchymal stem cell and regenerative medicine: Regeneration versus immunomodulatory challenges. *Am J Stem Cells*. 2013;2:22-38.
- Raggi C, Berardi AC. Mesenchymal stem cells aging and regenerative medicine. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2012;2:239-42.
- Keyser KA, Beagles KE, Kiem HP. Comparison of mesenchymal stem cells from different tissues to suppress T-cell activation. *Cell Transplant*. 2007;16:555-62.
- Melief SM, Zwaginga JJ, Fibbe WE, Roelofs H. Adipose tissue-derived multipotent stromal cells have a higher immunomodulatory capacity than their bone marrow-derived counterparts. *Stem Cells Transl Med*. 2013;2:455-63.
- Franquesa M, Hoogduijn MJ, Bestard O, Grinyo JM. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells on B cells. *Front Immunol*. 2012;3:212.
- Yi T, Song SU. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications. *Arch Pharm Res*. 2012;35:213-21.