

USO DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES EN EL APARTO LOCOMOTOR DEL CABALLO.

F.J Vázquez, A. Romero
Hospital Clínico de la Universidad de Zaragoza.
Grupo de investigación LAGENBIO

Uno de los campos de la medicina que más expectativa ha levantado en los últimos años es la terapia celular con células madre. El aislamiento de células embrionarias humanas, la aparente y la inesperada potencialidad de las células madre adultas y el desarrollo de la terapia génica nos lleva a imaginar un futuro esperanzador para un importante número de enfermedades en la medicina equina.

A lo largo de las siguientes líneas, discutiremos algunos conceptos básicos sobre lo que son las células madre, que se entiende por versatilidad de células madre adultas y qué evidencias apoyan la existencia de células madre adultas pluripotenciales. Finalmente, comentaremos cuáles son algunas de las aplicaciones clínicas que se están desarrollando en la actualidad y cuál puede ser bajo nuestro punto de vista el futuro en esta campo.

¿Qué es una célula madre? Una célula madre o troncal (de la traducción del inglés “stem cell”) es aquella capaz de dividirse indefinidamente y diferenciarse a distintos tipos de células especializadas, no solo morfológicamente sino también de forma funcional.

Las células madre se pueden clasificar según su potencial de diferenciación en células madre totipotenciales, capaces de producir tejido embrionario y extraembrionario, células madre multipotenciales que tienen la habilidad de diferenciarse a tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas embrionarias y por último las células madre pluripotenciales, que son capaces de diferenciarse a distintos tipos celulares procedentes de la misma capa embrionaria. La capacidad de diferenciación de estas líneas celulares se denomina plasticidad.

La existencia de células madre adultas en distintos tejidos, incluyendo hematopoyético, neuronal, epidérmico, gastrointestinal, músculo esquelético y cardíaco, hígado, páncreas y pulmón no admite controversia. Sin embargo, a lo largo de estos últimos años, se ha hecho evidente que las células madre adultas derivadas de estos órganos no solo pueden generar células maduras de dicho tejido sino también tejidos derivados de otras capas embrionarias, siendo el caso más típico el de las células madre hematopoyéticas capaces de diferenciarse a tejidos como hepatocitos, músculo cardíaco, endotelio etc.

La médula ósea contiene diferentes tipos de células madre como son las hematopoyéticas (HSC), las llamadas “Side Population Cells” (SP), células progenitoras adultas multipotenciales o MAPCs y las células madre mesenquimales (MSC) también denominadas células madre estromales.

En los últimos años se han descrito distintos marcadores de superficie que han permitido identificar y aislar células MSC tales como el CD29, CD44, CD71, CD90 etc. Las MSC no

expresan antígenos de superficie específicos de las HSC como son el CD34, CD45 o CD14 y se ha demostrado in vitro que son capaces de diferenciarse a tejidos mesodérmicos funcionales como osteoblastos, condroblastos, adipocitos y mioblastos esqueléticos. Últimamente varios grupos de investigación han conseguido diferenciar células MSC a células derivadas del neuroectodermo (neuroesferas). La capacidad de estas células de diferenciación en múltiples linajes celulares se viene utilizando en aplicaciones clínicas terapéuticas tanto en humana como en medicina veterinaria.

En medicina equina, la mayoría de los estudios se están realizando con células madre autólogas obtenidos a partir de aspirados de médula ósea, tejido graso y más recientemente en sangre periférica.

Diferentes estudios mencionan los resultados obtenidos tras tres años de seguimiento y más de 1500 animales tratados de tendinitis con células mesenquimales cultivadas a partir de aspirados de médula ósea. En todos ellos se describe una mejor y más rápida evolución ecográfica así como una tasa de recaída significativamente menor (27% frente a 57% de caballos tratados convencionalmente).

Estudios histopatológicos realizados post-mortem en caballos tratados mediante implantación de MSCs mostraron una mejor calidad del tejido de cicatrización, un contenido mínimo de células inflamatorias así como una mejor organización de las fibras de colágeno. Las MSCs marcadas pudieron ser detectadas intralesionalmente incluso 4 meses tras su implantación. Por otro lado no se detectaron evidencias de formaciones anormales tisulares ni neoplásicas.

Por todo ello podemos concluir que la implantación de MSCs autólogas en cantidades mucho mayores que las que presentan los tendones en condiciones fisiológicas, tiene un elevado potencial de regeneración tendinosa, tanto estructuralmente (mejora las propiedades mecánicas, la organización y composición de las fibras de colágeno) como funcionalmente (reduce las tasas de recidiva).

Otra de las aplicaciones en las que se ha focalizado el uso de MSCs en la clínica equina ha sido el tratamiento de lesiones articulares. Existen estudios preliminares previos en cabras en los que se realizó una meniscectomía y transección del ligamento cruzado anterior, tratadas intraarticularmente con MSCs obtenidas de médula ósea en las que se observó regeneración del tejido meniscal. Estos estudios prometedores obtenidos en cabras animaron a diferentes grupos de investigación a realizar otros estudios similares en caballos. Así Frisbie et al (2009) demuestra en un modelo articular equino (fragmento osteocondral) que existen incrementos significativos de PGE₂ en el líquido sinovial como respuesta al tratamiento intraarticular de MSCs obtenidas de médula ósea mientras que los tratados con MSCs obtenidas de tejido adiposo no presentaban esta mejoría. Se obtienen los mismos resultados cuando se miden las concentraciones de TNF en líquido sinovial. Estos trabajos sugieren que el uso intraarticular de MSCs tiene escaso efecto sobre el control degradativo enzimático en la osteoartrosis pero si podría estar indicado su uso en lesiones de tejidos blandos articulares.

Aunque existe un considerable interés en las posibilidades del tratamiento intraarticular con MSCs, no hay estudios que demuestren a evidencia clara de regeneración condral. Sin

embargo Kisiday et al (2008) concluye que las MSCs obtenidas de médula ósea poseen un mayor efecto regenerativo que las obtenidas de tejido adiposo.

Un estudio reciente publicado en 2011 abre una vía en la medicina regenerativa para el tratamiento de caballos que sufren laminitis. Parece existir una correlación entre la desregulación de las células madre epidermales y la patogénesis de la laminitis. En dicho estudio se realizaron análisis histopatológicos, inmunofluorescencia microscópica e inmunoblotting cuantitativo de láminas epidermales de caballos con laminitis crónica y caballos control resultando una baja frecuencia de las células p63 positivas en las láminas de los caballos afectados con respecto a los caballos control. Esto sugiere que la expresión p63 está inversamente relacionada con la displasia epidermal en la laminitis crónica así como con la capacidad de regeneración funcional epidermal de las láminas. Por lo tanto, el trasplante autólogo de células madre epidermales p63 positivas, obtenidas de regiones no afectadas, podría tener efectos regenerativos terapéuticos en caballos laminiticos.

A pesar de todas las controversias y estudios poco concluyentes en este campo, no cabe duda de que la utilización de células madre en el futuro ha despertado enormes expectativas bien como materia prima para terapia regenerativa de enfermedades hasta ahora incurables (osteoartrosis) o bien como vehículo de terapia génica, solo hemos empezado a imaginar las posibilidades terapéuticas de las células madre. Sin embargo, es fundamental recordar que para conseguir que las células madre mesenquimales se transformen en una realidad terapéutica es imprescindible continuar haciendo investigación rigurosa y estricta que nos permite llegar a conclusiones.