

BIOLOGÍA CELULAR

TERAPIA CELULAR Y REPARACIÓN ESQUELÉTICA

Todos sabemos que la reparación de las fracturas óseas es tanto más fácil y rápida cuanto menor es la edad del sujeto, hasta el punto que las personas de edad avanzada (por encima de los 70 años) tienen serias dificultades para conseguir una satisfactoria reparación de sus huesos fracturados. ¿A qué se debe esta pérdida? ¿fallan los mecanismos de proliferación celular?, ¿faltan los factores de crecimiento necesarios para la adecuada proliferación y diferenciación de sus células?, ¿son acaso las células encargadas de la reparación las que han desaparecido o tal vez son insuficientes?. La respuesta a estas y parecidas preguntas están en la base de la preocupación de un buen número de investigadores que, desde tiempo inmemorial, se ocupan del estudio de la biología de los tejidos esqueléticos.

Durante el desarrollo embrionario, los tejidos conectivos (huesos, cartílagos, ligamentos, dermis, etc.) se forman a partir de la hoja media del embrión denominada mesodermo, y al proceso por el cual se generan los tejidos mesodérmicos, con frecuencia se le llama proceso mesengénico o mesengénesis.

La génesis de las distintas morfologías durante el desarrollo embrionario parece requerir un conjunto de señales únicas que, probablemente, sólo funcionan durante la embriogénesis. Sin embargo, el mantenimiento y reparación de las estructuras que ya se han formado parece estar controlado por señales diferentes. Si bien el mantenimiento y la reparación suponen la recapitulación de la embriogénesis, es probable que las señales para recrear las estructuras completas no puedan reproducirse en los órdenes superiores de los animales. Sí parecen existir dichas señales en anfibios, sobre todo jóvenes, capaces de regenerar sus miembros amputados o en los peces que regeneran sus aletas tras amputaciones parciales. Los vertebrados superiores pierden esa capacidad en la mayor parte de los tejidos después del nacimiento. No obstante, conservan la capacidad de recrear parte del proceso y es por ello que los animales superiores tienen la posibilidad de regenerar la piel y reparar los tejidos conectivos, bien de forma espontánea y continua o bien como respuesta a cualquier trauma.

Por tanto, la mesengénesis continúa durante toda la vida de los animales, incluso la de los vertebrados superiores.

Si bien se cree que todos los tejidos conectivos son susceptibles de reparación, sólo la que ocurre en el tejido óseo presenta un cierto grado de conocimiento y en él se centra la mayor actividad científica, en la esperanza de que los avances en el mismo puedan ser aplicables a los demás. Pero ¿cuál es la fuente de células tronco mesenquimáticas (CTM) durante la vida adulta de los animales?

Según se desprende de los estudios realizados en los últimos años, en la médula ósea residen también las células tronco mesenquimáticas al igual que las células madres del proceso hematopoyético con el que probablemente comparte una presunta célula madre pluripotencial, que rápidamente se comprometería hacia dos líneas completamente diferentes, la hematopoyética y la mesengénica. Por lo demás, ambos procesos mantienen total independencia y presumiblemente están controlados por moléculas específicas, factores de crecimiento o citoquinas diferentes. Bien es cierto que el amplio conocimiento que se tiene en la actualidad de estos aspectos para la hematopoyesis abriga la esperanza que muy pronto se consiga un nivel parecido de información para la mesengénesis. No obstante, se cree que pueden ser más las diferencias que las similitudes entre ambos procesos. En principio baste tener en cuenta que mientras las células hematopoyéticas disponen sus moléculas específicas dentro de las mismas, sobre su membrana plasmática o en el plasma circulante, las células mesengénicas organizan en su entorno una compleja matriz extracelular altamente especializada en la cual quedan embebidas. Así, mientras las primeras son unidades individuales circulantes con escasa o nula integración jerárquica tisular, las mesengénicas forman parte de tejidos sumamente estructurados y organizados.

Estas diferencias se ponen de manifiesto también en el distinto comportamiento que estas células presentan frente a los cultivos *in vitro*. Basta poner a cultivar una suspensión de células obtenidas de médula ósea completa para que, a los pocos días, se inicie la adhesión y proliferación de unas células que, tras cultivos sucesivos en las condiciones adecuadas, pueden llegar a diferenciarse como osteoblastos, que producen moléculas extracelulares propias del tejido óseo. Las células pertenecientes a las poblaciones hematopoyéticas no se

adhieren ni proliferan en estas condiciones y pueden así claramente separarse de las implicadas en la mesengénesis. De esta forma, se ha podido saber que el número de CTM en el hombre decrece drásticamente con la edad: mientras en el recién nacido hay una CTM por cada 10.000 células de médula ósea, a los 10 años hay una entre 100.000, a los 50 años una por cada 400.000 y a los 80 años son necesarias dos millones de células medulares para encontrar una CTM. Estos resultados inclinan las opiniones actuales en el sentido de que las dificultades en la reparación de fracturas con la edad sean debidas a un número insuficiente de células madres que disparen el proceso regenerativo.

Con la posibilidad de aislar, purificar y expandir en cultivo las CTM a partir de médula ósea, estamos ahora en condiciones de considerar las aplicaciones prácticas de esta tecnología a las terapias reconstructivas de tejidos esqueléticos. Hasta ahora, se han empezado a usar con cierto éxito los trasplantes autólogos de médula ósea para el tratamiento de fracturas que son especialmente rebeldes a la reparación. Pero se cree que la posibilidad de cultivar *in vitro* la médula ósea, seleccionar los tipos celulares adecuados y realizar la amplificación de los mismos en el laboratorio, abre un nuevo y gran campo de posibilidades en estos tratamientos. Hasta el momento se están realizando avances considerables en modelos animales, cultivando las CTM de médula ósea sobre geles de colágeno, cerámica porosa de fosfato cálcico y otros biomateriales como vehículos para conducir las CTM cultivadas *in vitro* hasta los lugares afectados por las fracturas u otras patologías.

Estos modelos animales proporcionan el primer paso para la traducción de las manipulaciones realizadas en el laboratorio en auténticos trasplantes autólogos de CTM, marcando así el principio de una nueva era de terapia celular en los tejidos esqueléticos. Puede decirse que estamos realmente cerca de poder extraer células de médula ósea de personas con problemas en la reparación de sus tejidos esqueléticos, expandirlas mitóticamente en el laboratorio para después reintroducirlas quirúrgicamente en los lugares afectados. Si bien los resultados actuales proceden sobre todo de hueso, este tipo de terapia celular se abrirá pronto camino para solucionar problemas en cartílagos, tendones y ligamentos, tan afectados en diferentes patologías y traumas, y tan reacios a la reparación.

J. Becerra (Catedrático de Biología Celular).