

# TERAPIA CELULAR: HACIA UNA MEDICINA REGENERATIVA

Susana Soto, Consultora en Innovación del área médica

**Resumen** — Las células madre son una población de células precursoras de tejidos inmaduros capaces de auto-renovarse y proporcionar células de novo y/o reemplazo para muchos tejidos. En los últimos años, se ha desarrollado amplia investigación para su obtención, diferenciación y administración. Este artículo realiza una breve revisión de los antecedentes, el desarrollo de la medicina regenerativa y terapia celular; así como de las aplicaciones de las células madre mesenquimales, que podrían ser de interés para el desarrollo tecnológico en esta área científica.

**Palabras Clave** — Células mesenquimales, terapia celular, medicina regenerativa

## 1. INTRODUCCIÓN

La investigación en células madre contribuye al desarrollo de nuevas terapias para reemplazar células perdidas o dañadas, y abre la posibilidad en el futuro de generar órganos artificiales para trasplante. Esto ha permitido una nueva dirección en el área de la terapia médica, la medicina regenerativa.

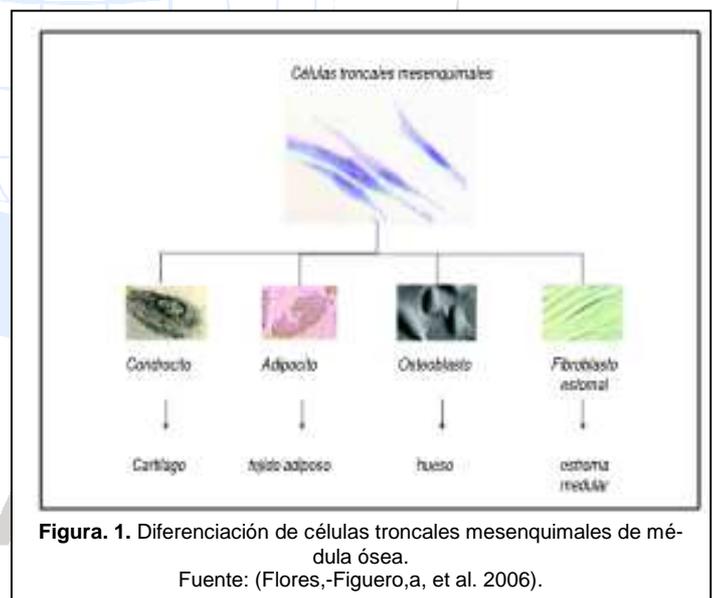
Además de las estrategias de reemplazo celular, la mayor comprensión del potencial intrínseco regenerativo de los órganos individuales, junto con el conocimiento de cómo controlar la respuesta de cicatrización en tejidos dañados, puede permitir el desarrollo de fármacos dirigidos a estimular al propio organismo para iniciar o mejorar la reparación. Se espera que este enfoque resulte más adecuado que el reemplazo de células para algunas enfermedades.

## 2. ANTECEDENTES

Ante la necesidad de buscar nuevos tratamientos de diferentes patologías, la investigación en células mesenquimales, las cuales comprenden un subconjunto heterogéneo de células madre estromales que se pueden aislar de muchos tejidos adultos (Uccelli, 2008); comienza a finales de los 60's y se extiende durante los 70's con los trabajos realizados por Friedenstein y colaboradores. En los años 80's, varios investigadores dedicaron su campo de estudio a caracterizar a la población celular de la médula ósea, capaz de originar otros tejidos como el estroma medular, hueso y cartílago. Estas investigaciones se basaron en modelos animales (ratones) (Flores-Figueroa, 2006). Con base a diferentes experimentos, Owen y Friedenstein en 1988, concluyeron que existía una célula troncal presente en el tejido conjuntivo relacionado a la médula ósea, que era capaz de originar diferentes tipos de células, por lo que la denominaron célula troncal estromal o mesenquimal (Figura 1). Más adelante, Caplan y colaboradores, llevan investigaciones para cultivo y trasplante de células mesenquimales de humanos adultos y así poder formar hueso, cartílago y otros tejidos (Figura 1) (Flores-Figueroa, 2006).

## 3. MEDICINA REGENERATIVA Y TERAPIA CELULAR

En el último siglo, el progreso en el área de la biología ha permitido el desarrollo de estas nuevas áreas: medicina regenerativa y terapia celular (Benítez, 2011). Esta es la era del desarrollo de las terapias avanzadas que aportan el concepto de medicamento personalizado de origen autólogo, alogénico y xenogénico, basado en la célula (terapia celular), en genes (terapia génica) o tejidos (ingeniería tisular) (Gálvez, 2011).



**Figura 1.** Diferenciación de células troncales mesenquimales de médula ósea.  
Fuente: (Flores,-Figueroa, et al. 2006).

La capacidad de regeneración celular de algunos organismos y órganos es conocida de antaño, y se ha plasmado a lo largo de la historia. Esto llamó la atención de los investigadores, lo cual quedó documentado en las observaciones hechas en animales inferiores como las estrellas de mar y algunos apéndices de animales superiores, tal es el caso de las salamandras, lo que han sido el fundamento para el desarrollo de una nueva área de la biología: la regenerativa (Benítez, 2011). Estas aplicaciones llegan al área médica con la implementación de nuevas herramientas para el estudio, diagnóstico y tratamiento de las

enfermedades conocidas como incurables o no tratables. Por esta razón en el siglo pasado se vio nacer a la terapia celular y medicina regenerativa (Benítez, 2011).

La terapia celular (Figura 2) tiene por objeto reparar, reemplazar o recuperar la función biológica de un tejido u órgano dañado, a través de la utilización de células vivas. Se fundamenta en el empleo en la clínica de las células madre, las cuales tienen la capacidad de auto-renovación y la potencialidad de diferenciarse a células especializadas (Gálvez, 2011).

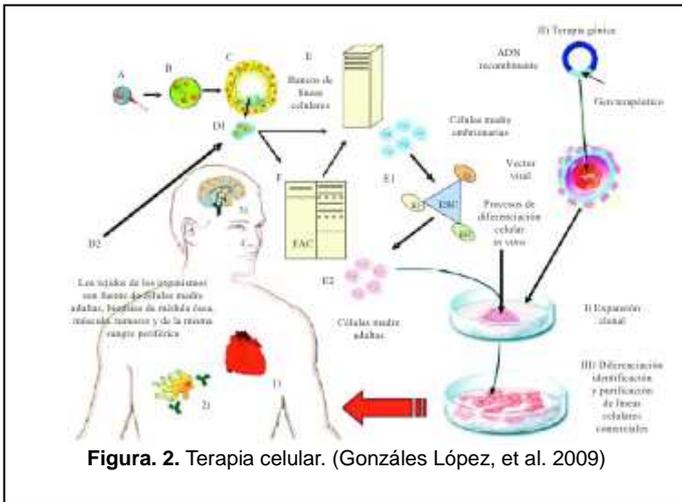


Figura 2. Terapia celular. (González López, et al. 2009)

El origen de la terapia celular proviene del trabajo científico enfocado en resolver los problemas de la radiobiología clínica (Radio oncología), sobre todo acerca de la radio sensibilidad que existe en las células cancerosas y las células normales (González- López, 2009). Los pioneros fueron los trabajos de James Edgar Till y Ernest McCulloch en Toronto, en los cuales inyectaban células de la médula ósea en ratones irradiados, observando nódulos en el bazo de los ratones, que aparecían en proporción al número de células inyectadas de médula ósea, dándoles el nombre de "colonias del bazo" y posteriormente especularon sobre el origen de estos nódulos. Con estos experimentos, se ha logrado que no se pierdan la introducción de células madre de diferentes especies (xenogénico) o individuos de la misma especie (alógeno) y de esta manera brindan resultados prometedores en el área de la terapéutica médica con aplicaciones en onco-hematológica (González-López, 2009).

Más adelante, se identificaron las células madre multipotenciales formadoras de células sanguíneas (González-López, 2009). Además, se cuenta con células madre pluripotenciales de origen embrionario que conforman una masa de 50-150 células en el interior del blastocisto, éste se forma en el periodo de pre implantación embrionaria, el que ocurre habitualmente 4-5 días después de que un oocito ha sido fecundado por el espermatozoide (González-López, 2009).

## 4. CONCEPTOS

### 4.1 Nivel celular / Definiciones

La célula es la unidad estructural y funcional de cualquier ser vivo, un tejido es la agrupación de células y sólo desempeña



Figura 3. Etapas del desarrollo humano. (Benítez 2011).

una o más funciones, que corresponde al constituyente fundamental del cuerpo humano. Un órgano es un grupo de diferentes tejidos que conservan estructura, vasos y una función específica (Benítez, 2011) (Ver Figura 3).

**CÉLULAS MADRE:** Es una célula no especializada, genérica que puede hacer copias exactas indefinidamente de sí misma y se puede diferenciar y producir células especializadas de varios tejidos del cuerpo (Avasthi, 2008)

**CÉLULAS MADRE TEJIDO ADULTO:** Se encuentran en todo el cuerpo, donde funcionan para mantener el órgano o tejido en el que residen, a lo largo de su vida útil. La mayoría de los tejidos que se renuevan rápidamente son mantenidos por las células madre, con la notable excepción del hígado, que es mantenida por células hepáticas especializadas llamadas hepatocitos. Bajo condiciones fisiológicas normales, cada tipo de células madre de tejido genera únicamente células del sistema de órganos o tejidos a las que pertenece: la célula madre hematopoyética genera sangre, la célula madre de la piel genera piel, etc. Una excepción es la célula madre mesenquimal, que puede generar hueso, cartílago y músculo (Bianco, 2013).

**CÉLULAS MADRE TOTIPOTENCIALES:** Tienen la habilidad de diferenciarse en todos los tipos posibles de células como ejemplo el cigoto fecundado y las primeras células que resultan de la división del cigoto (Kaira, 2014).

**CÉLULAS MADRE PLURIPOTENCIALES:** Con la habilidad de diferenciarse en casi todos los tipos de células como ejemplo las células embrionarias o células que derivan del mesodermo, endodermo y ectodermo que forman parte de los estadios primarios de diferenciación celular (Kaira, 2014).

Tipos de células madre pluripotentes, cada una generada por una ruta diferente:

- Células del tallo embrionario (ES) se derivan de embriones de pre-implantación en fase temprana y fueron el primer tipo de células madre pluripotentes que se descubrieron: primero en ratones (Evans y Kaufman, 1981, Martin, 1981) y luego en humanos (Thomson et al., 1998) y varias especies adicionales.
- Células madre de Epiblasto, son un tipo de células madre de ratón pluripotentes derivadas de una fase de desarrollo embrionario ligeramente posterior a las células del tallo embrionario de ratón (Tesar et al., 2007, Brons et al., 2007).
- Células madre pluripotentes inducidas (iPS), utilizando células de ratón (Takahashi y Yamanaka, 2006); apenas un año más tarde, esta replicación se realizó en células humanas (Takahashi et al., 2007, Yu et al., 2007). Se generan a partir de células especializadas usando una técnica llamada "reprogramación". Este trabajo pionero fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2012.

## 5. INMUNOTERAPIA

Es una de las áreas con más desarrollo en terapia celular, considerando que desde el descubrimiento de la teoría del hibridoma hasta nuestros días, se ha desarrollado un gran número de pruebas diagnósticas basadas en anticuerpos monoclonales. Desde los años 90's, la utilización de los anticuerpos monoclonales humanos se ha incorporado con éxito al arsenal terapéutico para el manejo y tratamiento, sobre todo en las áreas de oncohematología y reumatología (Benítez, 2011). Todos estos avances han sido aplicados a conocer la respuesta inmune y producir células inmunogénicas empleadas en el tratamiento del cáncer.

Se ha demostrado que tumores incluso invasores pueden sufrir regresión completa cuando se estimula de forma adecuada la respuesta inmune, lo que abrió la oportunidad de desarrollar tratamientos contra el cáncer basados en la modulación de este sistema (Valdespino- Gómez, 2003). La premisa es que la inmunomodulación positiva induce al sistema inmune para que responda de forma activa ante la presencia de antígenos asociados o específicos tumorales y de esta manera romper la tolerancia inmune contra estos antígenos, y así evitar el crecimiento de los tumores dentro del cuerpo humano (Valdespino- Gómez, 2003).

## 6. CÉLULAS MESENQUIMALES

Las células madre mesenquimales (MSCs – Mesenchymal Stem Cells), que se pueden obtener a partir de diversos órganos y son fácilmente propagados in vitro, son uno de los tipos de células más utilizados de las células madre y se ha demostrado ser eficaz en un amplio conjunto de enfermedades. Las propiedades únicas y altamente deseables de las MSCs incluyen altas capacidades migratorias hacia zonas lesionadas, características inmunomoduladoras, y la capacidad natural de

diferenciarse en fenotipos del tejido conectivo. Estos fenotipos incluyen hueso y cartílago, y estas propiedades predisponen MSCs para ser terapéuticamente útiles. Además, las MSCs suscitan sus efectos terapéuticos por acciones paracrinas, en los que se modula el metabolismo de los tejidos objetivo (Brooke, 2007). Los métodos de ingeniería genética pueden amplificar enormemente estas propiedades y ampliar las capacidades terapéuticas de las MSC, incluyendo transdiferenciación hacia diversos linajes celulares. Sin embargo, la ingeniería celular también puede afectar la seguridad y aumentar el costo de las terapias basadas en MSCs (Figura 4).

En la investigación de Nowakowski et al (2015) los autores mencionan que las diversas mejoras biológicas ofrecidas por la ingeniería genética tienen el potencial de aumentar en gran medida las cualidades terapéuticamente útiles de MSCs, y adaptarlas a enfermedades específicas, por lo que son altamente probables de ser utilizadas clínicamente. Una variedad de estudios (Brooke, 2007) han investigado la ingeniería de MSCs, apuntando a la estimulación de su diferenciación directa frente a las células endoteliales y la angiogénesis. Además, en in vitro de condiciones de cultivo y en estudios in vivo, las MSCs se pueden diferenciar en células de linaje específico o células específicas de linaje tales como: hepatocitos, cardiomiocitos, células marcapasos, y las células neuronales. MSCs genéticamente modificadas también pueden utilizarse para mejorar varios trastornos neurológicos mediante la explotación de la señalización paracrina que consiste en que una célula produce una señal que induce cambios en células cercanas. Por otra parte, las MSCs podrían ser modificadas para obtener propiedades anti-fibróticas (Brooke, 2007).

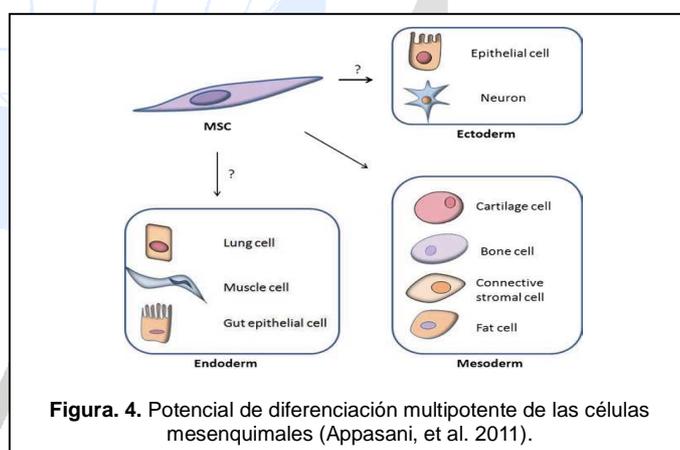


Figura. 4. Potencial de diferenciación multipotente de las células mesenquimales (Appasani, et al. 2011).

### 6.1 Aplicaciones de las células mesenquimales y terapia génica.

Las células mesenquimales han demostrado ser una gran promesa de terapia celular y génica (Baksh, 2004) en cuanto a aplicaciones, por su multipotencialidad y capacidad de autorrenovación (Figura 5). En un gran número de estudios de trasplantes de animales, las células MSC expandidas ex vivo fueron capaces de diferenciarse en células del tejido residente, reparar el tejido dañado debido a trauma o enfermedad y restaurar parcialmente su función normal (Baksh, 2004). No sólo

regeneran los tejidos de los linajes mesenquimatosos, como el cartílago intervertebral de disco, el hueso, los cardiomiocitos y el cartílago articular en las articulaciones de la rodilla, sino que también se diferencian en células derivadas de otras capas embrionarias, incluyendo neuronas y epitelios en la piel, pulmón, hígado, intestino, riñón y bazo (Baksh, 2004) Estas aplicaciones demuestran la plasticidad de estas células madre adultas y su utilidad en la reparación y regeneración de tejidos múltiples y en aplicaciones de terapia celular (Baskh, 2004) (Tabla 1).

Imbanaco, quienes trabajan en desarrollar laboratorios de alta calidad y en base a lineamientos internacionales para el estudio y desarrollo de células mesenquimales.).

## 8. CONCLUSIÓN

TABLA 1  
APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LAS CÉLULAS MESENQUIMALES

SISTEMA /ÓRGANO	APLICACIONES
Cardiovascular	Fenotipo cardiogénico en infarto agudo del miocardio.
Sistema Nervioso Central	Diferenciación en neuronas
Páncreas	Células productoras de insulina
Hígado	Linaje hepático
Trasplante de órganos sólidos	
Sistema gastrointestinal	Tratamiento de enfermedad de Crohn, enfermedad gastrointestinal de injerto contra huésped
Ortopédicos	Homeostasis del hueso, fusión espinal, osteogénesis imperfecta, patología articular
Hematopoyéticas	Efectos secundarios de quimioterapia, enfermedades hematológicas
Riñón	Diferenciación en células epiteliales tubulares (restaurar la estructura y función renal)

Fuente: Brooke, et al. 2007.

Actualmente se han estado realizando avances sobre la aplicación de la terapia celular en diferentes patologías, permitiendo de esta manera ofrecer más opciones de tratamiento para enfermedades degenerativas al paciente.

En este momento sólo se ha logrado la diferenciación en algunos tipos celulares, sin embargo, hay trabajos internacionales para su aplicación en parálisis cerebral, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, entre otras condiciones, por lo que es importante impulsar el desarrollo de laboratorios de alta tecnología para continuar la investigación en las diferentes áreas.

La medicina regenerativa es una realidad, por lo que la investigación médica deberá ser un compromiso de todas las políticas públicas de salud de cualquier país para el tratamiento de enfermedades crónicas – degenerativas.

Por último, en América Latina ya se está esparciendo la semilla en esta área de investigación, sin embargo, la tarea más importante es contar con los lineamientos necesarios para la investigación de acuerdo a los requerimientos internacionales.

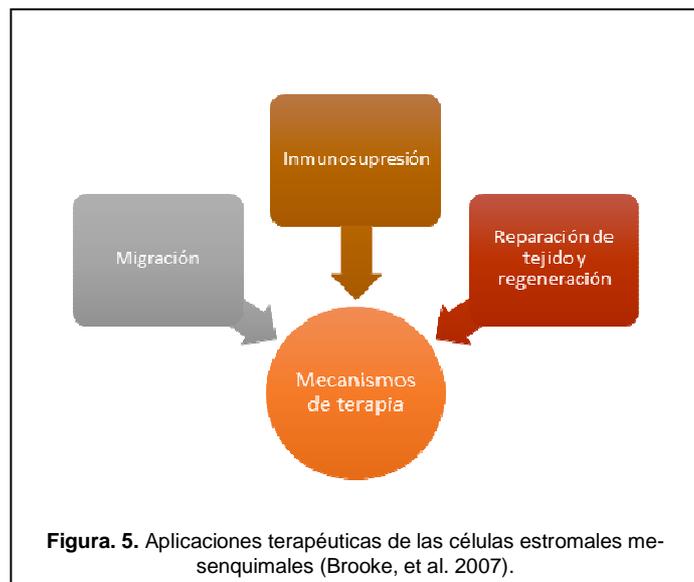


Figura 5. Aplicaciones terapéuticas de las células estromales mesenquimales (Brooke, et al. 2007).

## 7. INVESTIGACIÓN EN LATINOAMÉRICA

La investigación con células madre se está convirtiendo en un campo prometedor y de rápido crecimiento en América Latina. Muchos países de la región han definido la Medicina Regenerativa como una prioridad de investigación y un foco de inversión. Este campo genera no solo oportunidades, sino también desafíos normativos, técnicos y operativos (Palma, 2015). En Uruguay, México, Chile, Brasil y Argentina llevan algunos años trabajando en el tema, creando bancos de células madre de cordón umbilical y a través de instituciones públicas y privadas realizando tratamientos para afecciones hematológicas con células madre. Estos países también comparten inquietudes con respecto a los tratamientos con células madre experimentales y existen algunas lagunas regulatorias (Palma, 2015).

En el caso particular de Colombia, la Universidad Nacional de Colombia se encuentra trabajando en la ingeniería del cartílago y establecimiento de lineamientos para el cultivo de condrocitos (Landínez, 2010); además la Universidad Javeriana está buscando el aislamiento y caracterización de células madre mesenquimales de médula ósea de acuerdo a la Sociedad Internacional de Terapia Celular (Rodríguez, 2010). Por tanto, continúa el interés en esta área, como en el Centro Médico

## BIBLIOGRAFÍA

- Appasani K, Appasani R. Stem Cell and Regenerativa Medicine. Humana Press. 2011.
- Avasthi S, Srivastava R.N., Singh A, Srivastava M. Stem Cells: Past, presente, future- a review article. Internat J. Med Update. 2008; 3 (1): p. 22-30.
- Baksh D, Song L, Tuan R. Adult mesenchymal stema cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy. J. Cell Mol. Med. 2004; 8 (3): p. 301-316.
- Barfoot J, Kemp E, Doherty K, et al. Stem Cell Research. Trends and perspectives on the Evolving International Landscape. El Sevier. 2013. Edimburgo. Págs. 72.
- Benítez G. Medicina regenerativa y terapia celular. Rev Mex Med Tran. 2011; 4(2): p. 70-77.
- Brooke, G. C. Therapeutic applications of mesenchymal stromal cells. Seminars in cell & developmental biology, 2007;18(6):p.846-858.
- Flores-Figueroa E, Montesinos J, Mayani H. Células troncales mesenquimales: historia, biología y aplicación clínica. Revista de investigación clínica. 2006; 58(5): p. 498-511.
- Gajewski T. Cancer immunotherapy. Molecular Oncology. 2012: p. 242-250.
- Gálvez P, Ruíz, Clares B. El futuro de la medicina clínica hacia nuevas terapias: terapia celular, génica y nanomedicina. Medicina Clínica. 2011; 137(14): p. 645-649.
- González-López GM, Sánchez -González DJ, Trejo-Bahena NI, Núñez- Sánchez M, Sosa-Luna CA. La terapia celular en la práctica médica (Revisión). Rev Sanid Milit. 2009; 63(2): p. 74-83.
- Kaira K, Tomar P.C. Stem cell: basics, classification and applications. American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics. 2014; 2 (7): p. 9191-930.
- Landínez N, Garzón D, Cardozo C. Aproximación al cultivo de condrocitos en la Universidad Nacional de Colombia. Reporte técnico. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2010; 29 (1): p. 105-25.
- Levi B, Wan D, Wong V, Gurtner G, Longaker M. Stem cells and regenerative medicine: El Sevier; 2013.
- Mata-Miranda M, Vázquez -Zapién G, Sánchez-Monory V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. Perinatología y reproducción humana. 2013; 27(3): p. 194-199.
- Nowakowski A.W. Genetic engineering of mesenchymal stem cells for regenerative medicine. Stem cells and development. 2015.
- Palma V, Pitossi F, Rehen S, Touriño C, Velasco I. Stem cell research in Latin America: update, challenges and opportunities in a priority research area. Regenerative medicine. 2015; 10 (6): 785-798.
- Rodríguez- Pardó V, Fuentes-Lacouture M, Aristizabal - Castellanos J, Vernot-Hernández J. Aislamiento y caracterización de células "stem" mesenquimales de médula ósea humana según criterios de la Sociedad Internacional de Terapia Celular. Revista Scientiarum. 2010; 15 (3): p. 224-239.
- Strauer B, Kornowski R. Stem Cell therapy in Perspective. Circulation. 2003; 107: 929-934 p.p.
- Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. Nature Reviews Immunology. 2008; 8: 726-736.
- Valdespino-Gómez VM, Rocha- Zavaleta LR.. Inmunoterapia mediada por linfocitos T en pacientes con cáncer. Cirugía y Cirujanos. 2003; 71(3): p. 235-244.

INNOVACION