

TERAPIA REGENERATIVA: CELULAS MADRE

María Pérez Hernández

www.fisiovet@fisiovet.es

www.fisiovet.es

1 Introducción

La *terapia regenerativa* hace alusión a la aplicación de células madre con fines terapéuticos. Estas células serán inyectadas en determinadas áreas del organismo, donde se producirá una regeneración del tejido dañado.

Diversos estudios realizados en pequeños animales demuestran la eficacia de la aplicación de estas células. Las características de las células madre están determinadas por ser indiferenciadas, autorrenovables, y por tener la capacidad de generar células hijas para múltiples linajes celulares, con la capacidad de proliferar indefinidamente en cultivos. La capacidad de las células madre de dividirse indefinidamente y diferenciarse en cualquier tejido del organismo le otorga gran poder terapéutico para sanar ciertas patologías. Recientes estudios han mostrado que estas células también poseen un alto poder de inmunosupresión y efectos antiinflamatorios.

En patología musculoesquelética se utilizan células madre mesenquimales, que son células pluripotentes y adultas con morfología fibroblastoide y plasticidad que se diferencian hacia diversos linajes celulares como condrocitos, osteocitos y adipocitos, entre otros.

Se trata de un proceso muy seguro para el paciente puesto que las células pertenecen al propio animal. El riesgo de desarrollar una reacción frente a las células es prácticamente nulo.

2 Obtención de células madre

Por lo general, estas células pueden ser aisladas de médula ósea, sangre de cordón umbilical y tejido adiposo. Hace unos años se utilizaban células procedentes de la médula ósea, pero su procesamiento era más dificultoso por varias razones, como son que se conseguían concentraciones celulares menores y que las muestras presentaban restos óseos. Actualmente, para el tratamiento de patologías musculoesqueléticas en medicina veterinaria, se suelen utilizar células procedentes del tejido adiposo subcutáneo existente bajo la piel del abdomen o subescapular. La manipulación de células madre siempre tendrá lugar bajo estrictas condiciones de asepsia. El animal es sometido a anestesia general o local para realizar la intervención. La incisión tiene lugar en la piel abdominal, longitudinalmente sobre la línea alba, o caudal y paralela a la escapula. Dicha muestra debe ser almacenada adecuadamente y enviada a un laboratorio cualificado para realizar el proceso.

En terapia celular, se requiere inicialmente una adecuada concentración en cultivo para su posterior utilización en la regeneración de tejidos. Es por ello, que una vez que la muestra llega al laboratorio, se realizan líneas de cultivos celulares hasta conseguir un gran número de células mesenquimales. De este modo, se crea una solución altamente concentrada que será enviada de nuevo al veterinario para su aplicación 48 horas después desde la extracción. El paciente será sometido de nuevo a anestesia general o local. La aplicación tiene lugar por inyección directa de células madre en el área de la lesión y/o por vía intravenosa, para lo cual las células responden a factores quimiotácticos, migrando hacia tejidos lesionados. Se ha observado que tendones y ligamentos responden a una sola dosis de células madre. En casos de artrosis, debido a la naturaleza degenerativa de la enfermedad, pueden ser necesarias varias aplicaciones en función de la gravedad de ésta, del tipo de articulación afectada y del tipo de

funcionalidad del paciente. Si el cliente lo desea se pueden almacenar en el laboratorio células mesenquimales procedentes de la primera extracción en nitrógeno líquido para una posible aplicación posterior.

5 Aplicaciones

Frecuentemente, la aplicación de células madre viene motivada por el fracaso de la utilización de otras técnicas sin éxito. En otras ocasiones, es la opción que queda en esos casos que no pueden ser intervenidos quirúrgicamente o que los propietarios no quieren administrar medicamentos o realizar cirugía, y optan por la terapia regenerativa, que puede considerarse como una terapia alternativa y natural.

5.1 Aplicación en fisioterapia veterinaria

Respecto a lesiones musculoesqueléticas cabe resaltar recientes estudios, donde se muestra la eficacia de la aplicación de células madre mesenquimales de tejido adiposo subcutáneo en cadera y codo con lesiones evidentes, resultando en una disminución de la cojera, dolor a la palpación y mejora del rango de movimiento articular.

Como numerosos estudios muestran, el uso de células madre puede complementar y potenciar el efecto de la fisioterapia. Cada vez es más frecuente que la terapia regenerativa sea un componente del plan de rehabilitación. Estos son algunas de las aplicaciones más frecuentes:

-Osteoartritis: a pesar de que el proceso que tiene lugar en una articulación con artrosis es irreversible, la sintomatología del paciente mejora tras el tratamiento. Las células madre fomentan un efecto antiinflamatorio y una estimulación de la regeneración del cartílago, lo cual ralentiza la degeneración y favorece la cicatrización intraarticular. En estos casos es posible que tengan que realizarse inyecciones periódicas.

-Lesión en médula espinal: cada vez son más los estudios que muestran que la aplicación de células madre en el área de lesión de la médula espinal favorece la recuperación de ésta, así como la función motora.

-Lesión de tejidos blandos del sistema musculoesquelético: las células madre mejoran significativamente la calidad de cicatrización de la lesión, recuperando la fuerza y elasticidad del tejido en un periodo más corto de tiempo. Esto disminuirá la aparición de tejido de cicatrización que nos pudiera complicar el caso.

-Fracturas: mediante terapia regenerativa, se estimula el crecimiento de capilares en el área de la fractura, estimulando el proceso de cicatrización.

5.2 Otras aplicaciones en medicina veterinaria

-Enfermedades autoinmunes: la aplicación de células madre tiene efecto de inmunosupresión que puede ser beneficioso en enfermedades autoinmunes como poliartritis inmunomediada.

-Enfermedad en órganos: las células madre pueden reparar y regenerar células dañadas de distintos órganos como son el corazón, hígado, riñón o médula espinal.

6 Interferencia con otras terapias

Por lo general, el uso de medicamentos, acupuntura, magnetoterapia o laserterapia no interfiere en el resultado de la terapia, no obstante lo más recomendable sería consultarlo con el veterinario que realiza la terapia regenerativa. Aunque en la mayoría de los casos la aplicación de células madre no interviene en el efecto de otras terapias, a continuación se comentan algunas excepciones:

-Esteroides: el uso de esteroides a la misma vez que la terapia regenerativa ha mostrado una disminución en la eficacia de ésta, en cuanto a la capacidad de regeneración celular. Es por ello que se recomienda evitar la aplicación de esteroides durante al menos 45 días después de haber realizado la inyección.

-Ondas de Choque: se recomienda esperar 60 días desde el día de la inyección de células madre para aplicar ondas de choque ya que las células madre necesitan tiempo para diferenciarse y reorganizarse y esta terapia física podría alterar el proceso. Por otro lado, se ha observado que la aplicación de ondas de choque previamente a la inyección puede incrementar el proceso y favorecer el proceso de cicatrización.

-Ultrasonidos Terapéuticos: se recomienda esperar 45 días para aplicar ultrasonidos por la misma razón que se comenta anteriormente. No obstante, podrían utilizarse previamente sin alterar el proceso.

-TENS: se recomienda esperar 45 días para la aplicación de TENS. Podría aplicarse a priori sin alterar el resultado de la terapia.

7 Conclusión

La terapia regenerativa es una terapia prometedora que acaba de empezar a desarrollarse, pero que ya está dando resultados excelentes. Su aplicación acelera los procesos de curación de muchas enfermedades, así como abre una puerta esperanzadora al tratamiento de enfermedades que no habían tenido cura hasta ahora. Es un gran paso para la medicina, tanto en humana como en veterinaria, que mejora la salud del paciente a través de la activación del propio organismo.

8 Bibliografía

1. Garcia-Olmo D, Garcia-Arranz M, et al. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005 Jul;48(7): 1416-23.
2. Bang OY, Lee JS, Lee PH, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Ann Neurol* 2005 Jun;57(6):874-82.
3. Harman R, Cowles B, Orava C, et al. A retrospective review of 60 cases of joint injury in sport horses treated with adipose derived stem and regenerative cell therapy. *Vet Stem internal data*, 2006.
4. Harman R, Cowles B, Orava C., et al. A retrospective review of 52 cases of suspensory ligament injury in sport horses treated with adipose-derived stem and regenerative cell therapy. Presented at the Veterinary Orthopedic Society Convention Mar 3-10, 2007 in Sun Valley, ID.
5. Nixon A, Dahlgren L. Adipose-Derived Pluripotent Stem Cells for Tendon Repair. Submitted to *Equine Vet J*, 2006.
6. Mesenchymal stem cells in arthritic diseases. Chen FH, Tuan RS. *Arthritis Res Ther*. 2008 Oct 10;10(5):223.
7. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, Barry FP. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003 Dec;48(12):3464-74.
8. Nathan S, Das De S, Thambyah A, et al. Cell-based therapy in the repair of osteochondral defects: A novel use for adipose tissue. *Tissue Eng* 2003 Aug;9(4):733-44.
9. Awad HA, Butler DL, et al. Autologous mesenchymal stem cell-mediated repair of tendon. *Tissue Eng* 1999 Jun;5(3):267-77.
10. Bruder SP, Kraus KH, Goldberg VM, et al. The effects of implants loaded with autologous mesenchymal stem cells on the healing of canine segmental bone defects. *J Bone Joint Surg Am* 1998 Jul;80(7):985-96.
11. Bruder SP, Jaiswal N, Kadiyala S, et al. Mesenchymal stem cells in osteobiology and applied bone regeneration. *Clin Orthop Relat Res* 1998 Oct;355 Suppl:S247-56.
12. Cowan CM, Shi YY, Aalami OO, et al. Adipose-derived adult stromal cells heal critical-size mouse calvarial defects. *Nat Biotechnol* 2004 May;22(5):560-7.
13. Jeong JH, Ki YW, Kim JY, Jan SH, Kim SH, Chang Y. Adipose Tissue Derived MSC Enhances Motor Function in Rats with Cerebral InfARction. *IFATS* 2005. Oral Presentation.

14. Chen J, Li Y, Wang L, Zhang Z, Lu D, Lu M, Chopp M. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Stroke*. 2001; 32: 1005-1011
15. Luyten FP. Mesenchymal stem cells in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004 Sep;16(5):599-603.
16. Strem BM, Hicok KC, Zhu M, Wulur I, Alfonso Z, Schreiber RE, Fraser JK, Hedrick MH. Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Keio J Med* 2005 Sep;54(3):132-41.
17. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002 Dec 10;106(24):3009-17.
18. Herreros J, Prosper F, Perez A, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003 Nov;24(22):2012-20.
19. El-Badri NS, Maheshwari A, Sanberg PR. Mesenchymal stem cells in autoimmune disease. *Stem Cells Dev* 2004 Oct;13(5):463-72.
20. Pluchino S, Martino G. The therapeutic use of stem cells for myelin repair in autoimmune demyelinating disorders. *J Neurol Sci* 2005 Jun 15;233(1-2):117-9.
21. Uccelli A, Zappia E, Benvenuto F, et al. Stem cells in inflammatory demyelinating disorders: a dual role for immunosuppression and neuroprotection. *Expert Opin Biol Ther* 2006 Jan;6(1):17-22.
22. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002 Dec;13(12):4279-95
23. Oedayrasingh M, Breuls R, Schouten T, et al. Phenotypical and functional characterization of freshly isolated adipose tissue-derived stem cells. *Stem Cells Dev* 2007;16:91-104.
24. Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, et al. Fat Tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends Biotechnol* 2006 Apr;24(4):150-4.
25. Nakagami H, Morishita R, Maeda K, et al. Adipose tissue-derived stromal cells as a novel option for regenerative cell therapy. *J Atheroscler Throm* 2006 Apr;13(2):77-81.
26. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1815-22.
27. Potian JA, Aviv H, Ponzio NM, Harrison JS, Rameshwar P. Veto-like activity of mesenchymal stem cells: functional discrimination between cellular responses to alloantigens and recall antigens. *J Immunol*. 2003 Oct 1;171(7):3426-34.
28. Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, Pell CL, Johnstone BH, Considine RV, MARCH KL. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation*. 2004 Mar 16;109(10):1292-8.
29. Parker A, Katz A. Adipose-derived stem cells for the regeneration of damaged tissues. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6(6):567-578.
30. Yanez R, Lamana ML, Garcia-Castro J, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have in vivo immunosuppressive properties applicable for the control of the graft-versus-host disease (GVHD). *Stem Cells Aug. 24, 2006 Online version*.
31. Lendeckel S, Jodicke A, Christophis P, et al. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report. *J Craniomax Surg* 2004;32(6):370-373.
32. Nilsson, S.K. et al. 1999. Cells capable of bone production engraft from whole bone marrow transplants in nonablated mice. *J. Exp. Med.* 189:729-734.
33. Chen J, Zhang ZG, Li Y, Wang L, Xu YX, Gautam SC, Lu M, Zhu Z, Chopp M. Intravenous administration of human bone marrow stromal cells induces angiogenesis in the ischemic boundary zone after stroke in rats. *Circ Res*. 2003 Apr 4;92(6):692-9.
34. Miranville A, Heeschen C, Sengenès C, Curat CA, Busse R, Bouloumie A. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation*. 2004 Jul 20;110(3):349-55.
35. Bjelakovic G, Nagorni A, Bjelakovic M, Stamenkovic I, Arsic R, Katic V. Apoptosis: programmed cell death and its clinical implications. *Medicine and Biology Vol.12, No 1, 2005, pp. 6 - 11*
36. Kortessidis A, Zannettino A, Isenmann S, Shi S, Lapidot T, Gronthos S. Stromal-derived factor-1 promotes the growth, survival, and development of human bone marrow stromal stem cells. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3793-801.
37. Harman R, Cowles B, Orava C, et al. A retrospective study of 66 cases of tendon injury in the equine treated with adipose-derived stem and regenerative cell therapy. *Vet Stem internal data, 2006*.