

Terapia celular en el tratamiento de quemaduras

Juan Javier García Barreiro
Especialista en Cirugía Plástica y Reparadora
Xerencia de Xestión Integrada A Coruña. A Coruña. España
e-mail: juan.javier.garcia.barreiro@sergas.es

En la última década se han desarrollado una serie de investigaciones clínicas y preclínicas que han demostrado la utilidad de las células madre mesenquimales en la regeneración de tejidos y órganos. Además se ha observado, que modulan reacciones adversas en distintas enfermedades, sobre todo en las degenerativas y autoinmunes.

Este potencial las ha convertido en herramientas fundamentales de la medicina regenerativa, una nueva rama de la medicina, que se basa en la utilización de estrategias similares a las que, de forma natural usa el organismo, para la renovación de las células y tejidos dañados.

Hoy en día, aunque existen múltiples ensayos clínicos que han intentado demostrar la eficacia de las células mesenquimales en el tratamiento de diferentes enfermedades, no existen conclusiones claras al respecto, siendo imposible en la actualidad predecir los resultados de estas investigaciones sobre el potencial uso futuro de las células mesenquimales. La terapia celular es uno de los principales recursos que la comunidad científica reconoce para actuar, en un futuro próximo, de una manera eficaz y resolutive frente a las enfermedades degenerativas. Mediante la terapia celular se pretende regenerar los tejidos dañados del organismo humano y con ello, lograr una recu-

peración de la pérdida de funciones de dichos tejidos.

Así como el trasplante de órganos surgió con el propósito de sustituir un órgano dañado por uno sano, la terapia celular pretende lograr el mismo objetivo mediante el uso de células madre. La pérdida de la capacidad funcional de los tejidos debida al envejecimiento o a diversas situaciones patológicas puede ser recuperada mediante el concurso de las células madre, las cuales podrían frenar el avance de dichas patologías y suplir las carencias provocadas en dichas situaciones.

Debido a la capacidad multipotencial, a la plasticidad celular y a las acciones de las células madre mesenquimales, esta población celular resulta de gran interés para su aplicación clínica. Además, la posibilidad de poder hacer uso de las células del propio paciente, evita todo problema derivado del rechazo, permitiendo hacer un uso seguro y dirigido.

A día de hoy, el número de publicaciones científicas sobre células madre mesenquimales supera los 30.000 artículos (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), observándose un aumento exponencial en los últimos 10 años.

Muchas de estas investigaciones básicas han permitido dar un salto a la medicina traslacional, con más de 400 ensayos clínicos registrados en el servicio estadounidense de salud (www.clinicaltrials.gov), de los cuales aproximadamente el 70% se encuentran en fase II y III.

Además de las líneas de investigación basadas en su aplicación clínica y terapéutica, hay que destacar las investigaciones básicas que se centran en la eficacia y eficiencia del proceso, cuya finalidad es optimizar los procesos de aislamiento celular y los métodos de criopreservación.

Por otro lado, y con el fin de determinar las vías óptimas de administración y las dosis terapéuticas necesarias para cada patología, se están realizando estudios relacionados con el direccionamiento, la localización y el anidamiento de las células trasplantadas.

El mayor conocimiento de estos procesos posibilitará la obtención de unas células de mayor calidad y funcionalidad, así como una mejora en el rendimiento del trasplante, permitiendo restaurar total o parcialmente la función dañada.

Los tratamientos basados en el uso de células madre constituyen una novedosa y prometedora alternativa terapéutica para algunas enfermedades. España se encuentra en la primera línea de la investigación con este tipo de tratamientos, que son desarrollados y evaluados con el mayor rigor científico.

El creciente conocimiento de la biología celular y molecular de las células madre mesenquimales así como de su comportamiento *in vitro* e *in vivo*, hace posible que cada vez sean más las aplicaciones clínicas basadas en el uso de esta población celular.

Las principales aplicaciones se pueden resumir en: enfermedades osteo-articulares, enfermedades cardiacas, enfermedades hepáticas (cirrosis hepática, por ejemplo), neurodegenerativas (esclerosis múltiple y Parkinson, entre otras), enfermedades gastro-intestinales (Crohn, colitis ulcerosa, fístula, etc), diabetes tipo I y II, rechazos de trasplante, enfermedades pulmonares, cáncer y estimulación y aceleración del proceso de cicatrización. Dentro de este último se englobaría la aplicación en grandes quemados como estimulador de la cicatrización y en secuelas de quemadura como "regu-

ladores" de la cicatrización.

La terapia celular aplicada al tratamiento de quemaduras se reducía hasta el momento a los autotrasplantes de células epiteliales cultivadas, aunque sus inconvenientes pocas veces los hacen útiles frente a los métodos ya conocidos. El siguiente mayor avance en la terapia celular de las quemaduras es la utilización de células madre mesenquimales (MSCs). Las células madre se caracterizan por su capacidad de auto-regeneración y por su replicación asimétrica, que implica que en cada división celular una de las células mantiene la capacidad de auto-regeneración, en tanto que la otra entra en un programa de diferenciación e ingresa en una población celular madura que ya no se divide.

El tratamiento de las quemaduras frecuentemente consiste en una combinación de métodos terapéuticos: autotrasplantes epidérmicos expandidos en mallas, sustitutos temporales de piel, que incluyen alotrasplantes de piel y productos de bio-ingeniería, tratamientos tópicos y técnicas para mejorar la cicatrización. La terapia celular consiste en la administración terapéutica de células vivas para conseguir la

regeneración celular, el soporte de cualquier defecto funcional (como la cicatrización) o la modulación de procesos fisiopatológicos, como la hiper-inflamación o la disfunción inmune. Esta definición incluye a la ingeniería genética que elabora biomateriales que contienen células. Los autotrasplantes epidérmicos obtenidos en cultivo no han dado buen resultado dada su fragilidad y los pobres resultados estéticos, en particular por la pérdida de la dermis subyacente, que debe ser aportada por un previo alotrasplante de piel y por la inmadurez de la resultante unión dermo-epidérmica.

Los sustitutos de dermis fueron el segundo tipo de terapia celular para las quemaduras. Inicialmente sólo proporcionaban una matriz extracelular que debería ser repoblada por células y nuevos vasos sanguíneos desde el lecho sano subyacente, pero en la actualidad estas matrices se siembran con fibroblastos alogénicos vivos para mejorar el soporte epidérmico y la capacidad de remodelación de la matriz extracelular como hemos visto en capítulos anteriores.

Un tercer estadio de la terapia celular en las

quemaduras resulta de la combinación de autotrasplantes epidérmicos cultivados con sustitutos dérmicos, los sustitutos cutáneos dermo-epidérmicos obtenidos por bioingeniería. Aunque sus resultados son prometedores como hemos visto, se requiere su perfeccionamiento, bien mejorando sus componentes estructurales y las moléculas de señalización incluidos en las matrices, o mediante la utilización de otros tipos celulares, uno de cuyos candidatos más prometedores son las células madre mesénquimales presentes en el estroma de la médula ósea, que son multipotentes y, por tanto, capaces de diferenciarse en distintos tipos (osteoblastos, condroblastos, adipocitos, queratinocitos, hepatocitos...). Tras la infusión in vivo de células mesenquimales sus efectos se atribuyen a su interacción con las células vecinas mediante la secreción de múltiples factores que actúan fundamentalmente de forma paracrina: tróficos, quimioatrayentes, inmunomoduladores, anti-fibróticos, pro-angiogénicos y anti-apoptóticos.

Respecto de la aplicación de las células mesenquimales en heridas por quemadura, su acción es clave en la reparación cutánea ya que

inducen el crecimiento y la diferenciación de los queratinocitos, así como la angiogénesis después de la excisión de las escaras porque aumentan la expresión de VEGF y de Angiopoietina. Además, promueven la migración de otros tipos de células esenciales para la cicatrización, como los fibroblastos y los queratinocitos, y la síntesis de proteínas de la matriz extracelular, como Colágeno de tipos I y VI y Fibronectina. Sus efectos anti-inflamatorio local y anti-fibrótico colaboran en la regeneración de una arquitectura dérmica normal con cicatrices muy estrechas, menos contracturas y menor proliferación de tejido conectivo, pero que resisten muy bien las fuerzas de tracción. Las células mesenquimales, cuando son implantadas en el nicho óptimo, como es el lecho de una quemadura, tienen además la capacidad de transdiferenciarse en células similares a queratinocitos y en células endoteliales, todo lo cual contribuye a la reparación tisular. En particular, las células madre mesenquimales de origen adipocítico humano procedentes de liposucciones (Figura 1) son de gran interés porque inducen la proliferación de fibroblastos dérmicos por contacto directo intercelular y



Figura 1. Obtención de células mesenquimales adultas a través de liposucción.

por liberación de mediadores que actúan de forma paracrina acelerando la re-epitelización de las heridas y de las quemaduras. Además, en la propia piel, por su capacidad de continua regeneración existen varios tipos de células madre que, en condiciones normales están en un estado quiescente, pero tras una agresión se caracterizan por una gran y persistente capacidad de autoregeneración e, incluso de diferenciarse en epidermis, en glándulas sebáceas y en folículos pilosos. Los mecanismos paracrinos, más que su diferenciación y/o proliferación después de su implante parecen ser los que protagonizan los efectos terapéuticos de la administración alogénica de células mesenquimales en las quemaduras.

Ejemplo de la aplicación de células mesenquimales adultas para el tratamiento de quemaduras es el dispositivo ideado por el doctor Jorg Gerlach del Instituto de Medicina Regenerativa McGowan de Pittsburgh, creador de la llamada Pistola de la Piel, un nuevo dispositivo neumático de control electrónico para la regeneración de grandes superficies de quemadura (Figura 2).



Figura 2. Imagen de la pistola de células madre ideada por Gerlach.

Aunque depende de las circunstancias de cada paciente, el tratamiento dura de media unos 90 minutos y consiste en rociar sobre la piel una solución líquida mezclada con células madres del propio paciente. Dichas células tienen la capacidad de autorrenovarse mediante divisiones mitóticas o bien continuar la vía de diferenciación para la que está programada y

por tanto producir células de uno o más tejidos maduros.

De momento la pistola se encuentra en fase experimental, aunque ya ha sido probado en una docena de pacientes.

La otra gran indicación en el tratamiento del paciente quemado de las células madre mesenquimales es la secuela de quemadura. Esta se produce en la mayoría de los casos por procesos de cicatrización patológicos por enlentecimiento, sobreinfección o intervención de otros tejidos (injerto autólog, homoinjerto...). Resultado de ellos son cicatrices antiestéticas (atróficas, hipertróficas, queloideas, pigmentadas) y retracciones disfuncionales (bridas articulares, ectropión, sinequias, microstomía...). La acción de las células madre en estas patologías sería similar a la de las quemaduras agudas, es decir la secreción por la propia célula de factores paracrinicos: quimiotácticos, antifibróticos, angiogénicos, y la propia diferenciación de la célula a tipos celulares de la región tratada: fibroblastos, queratinocitos, células pluripotenciales de diferenciación epitelial...

Más información en:

Zhao, & Zhang. H. Update on the mechanisms of homing of adipose tissue-derived stem cells. *Cytotherapy*. 2016;18:816-27.

Cerqueira MT, Pirraco RP & Marques. APStem Cells in Skin Wound Healing: Are We There Yet?. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016;5:164-75.

Gerlach JC, Johnen C, Ottomann C, et al. Method for autologous single skin cell isolation for regenerative cell spray transplantation with non-cultured cells. *Int J Artif Organs*. 2011;34:271-9.