

# Conceptos básicos sobre terapia celular con células madre

Presentamos las 12 cuestiones elementales que debemos saber los veterinarios sobre este tipo de terapia avanzada válida para el tratamiento de diferentes patologías.

**Antonio J. Villatoro Jiménez y Fernando Fariñas Guerrero**  
ImmuneStem Instituto de Inmunología Clínica y Terapia Celular (Málaga)  
www.immunestem.com  
immunestem@immunestem.com  
Imágenes cedidas por los autores

## 1 ¿Qué es la terapia celular?

La terapia celular es el uso de células como agentes terapéuticos, y representa una alternativa terapéutica para enfermedades cuyo tratamiento actual no es efectivo o simplemente no existe, proporcionando los elementos capaces de producir la regeneración de estos órganos y tejidos dañados.

Entre todos los tipos de células que pueden ser empleadas, son las células madre o troncales las más empleadas tanto en medicina veterinaria como en medicina humana.

Recordar que la veterinaria fue pionera en el uso de estas terapias avanzadas, ya que desde el año 2003 llevan empleándose para el tratamiento de lesiones tendinosas en el caballo.

Actualmente, en la especie humana existen más de 5.000 estudios clínicos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) sobre el tratamiento de patologías empleando células madre.

## 2 ¿Qué es una célula madre?

Es un tipo de célula indiferenciada que, independientemente de su origen, comparte dos características comunes (figura 1):

- Capacidad de autorrenovación; es decir, es capaz de dar origen a células hijas o clones de características idénticas a su progenitora, lo que le confiere la capacidad de perpetuarse.
- Potencialidad o capacidad de continuar la vía de diferenciación para la cual está programada, y producir células de uno o más tejidos maduros y diferenciados.

## 3 ¿Qué tipos de células madre hay?

Se pueden clasificar bajo dos conceptos (figura 2):

### Por su potencialidad

- Pluripotenciales: capaces de diferenciarse prácticamente en todos los tejidos del individuo adulto.
- Multipotenciales: se diferencian hacia linajes celulares de alguna capa germinativa (ectodermo, mesodermo y endodermo).
- Unipotenciales: sólo hacia un tipo celular.

La MSC es una célula indiferenciada con capacidad de autorrenovación (por tanto de perpetuarse) y de continuar la vía de diferenciación para la cual está programada, y producir así células de uno o más tejidos maduros y diferenciados.

### Por su origen

- Embrionarias: obtenidas de los primeros estadios del crecimiento del embrión, antes de su implantación en el útero. Son pluripotenciales, pero, a pesar de su potencial regenerador, el empleo en terapia celular está muy limitado, tanto por motivos morales como fundamentalmente por el riesgo de producir tumores.
- Extraembrionarias. Son originarias de los anexos embrionarios: cordón umbilical, amnios y líquido amniótico. Tienen la ventaja de ser una fuente no invasiva de obtención de células madre, pero en veterinaria tienen la limitación de su escasa cantidad

(perros y gatos) o del alto índice de contaminación de las mismas (équidos).

- Adultas: son multipotenciales, aisladas de varios tejidos y órganos del individuo adulto. Se identifican en diferentes tipos celulares: células madre hematopoyéticas (médula ósea), células madre neuronales (sistema nervioso), células madre cardíacas (corazón), células madre hepáticas (hígado), células madre pancreáticas (páncreas), células madre limbares (ojo), células madre mesenquimales (diferentes tejidos de origen mesodérmico), entre otros. Cumplen la misión de intervenir en la regeneración natural y fisiológica del individuo.

Las células madre mesenquimales (MSCs) son las más empleadas en veterinaria.

## 4 ¿Qué son las MSC?

Son células multipotenciales, localizadas en diferentes tejidos procedentes del mesodermo (de ahí su nombre), con capacidad para diferenciarse hacia múltiples tipos celulares de tejidos como músculo, hueso, cartílago y tendón, entre otros.

Para ser consideradas como tales, necesitan demostrar *in vitro* una serie de requisitos (figura 3):

- Tener la capacidad de adherirse a plástico cuando se cultivan.
- Expresar una serie de marcadores de superficie típicos de células mesenquimales (CD73, CD90 y CD105) y no expresar otros marcadores de células endoteliales o hematopoyéticas, ni tampoco el antígeno mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC-II).
- Demostrar su capacidad de diferenciarse, bajo determinadas condiciones, al menos en osteoblastos, condrocitos y adipocitos.

## Ventajas de las MSC en terapia celular

- Se pueden aislar de diferentes tejidos del individuo adulto y anejos extraembrionarios.
- Las células madre presentan importantes capacidades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y regenerativas.
- Son inmunoprivilegiadas (al no expresar el MHC-II), lo cual les permite ser empleadas en individuos diferentes al donante (empleo allogenico).
- Tienen la capacidad de migrar hacia el lugar de la lesión.
- No producen tumores, a diferencia de las de origen embrionario.

## 5 ¿De qué tejidos se aíslan las MSC en veterinaria?

Las MSCs se localizan en muchos tejidos: grasa, médula ósea, músculo, sangre periférica, periostio, pulpa dentaria, líquido sinovial y tejidos extraembrionarios, entre otros. Sin embargo, por la facilidad de extracción de los tejidos que las albergan, en veterinaria se emplean principalmente las MSCs procedentes de grasa y médula ósea (figura 4), a las que hay que añadir las procedentes del cordón umbilical (en équidos) (figura 5).

## ¿Todos los tejidos tienen la misma cantidad de MSC?

Cada tejido tiene un número diferente de MSCs. De todos los empleados en veterinaria, la grasa es el que mayor número posee. Sin embargo, debemos recordar que su número es muy escaso. Así, por cada millón de células de grasa hay unas 40.000 (4%), mientras que de médula ósea solo son como mucho 1.000 (0,01-0,001%).

Por ello, dado que en la mayoría de los tratamientos se emplean millones de células, es necesario aislarlas y cultivarlas mediante protocolos concretos hasta conseguir la cantidad necesaria. Estos procesos duran entre dos y cuatro semanas, dependiendo del tejido de origen.

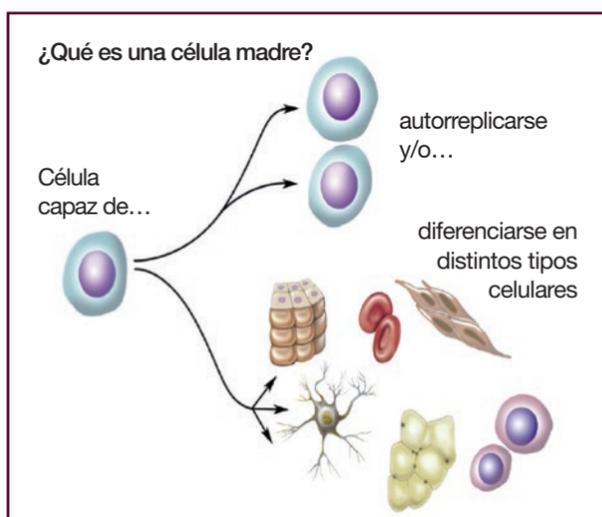


Figura 1. Concepto de célula madre. (Catherine Twomey para National Academies, "Understanding Stem Cells: An Overview of the Science and Issues from the National Academies", [www.nationalacademies.org/stemcells](http://www.nationalacademies.org/stemcells). Uso académico no comercial autorizado).

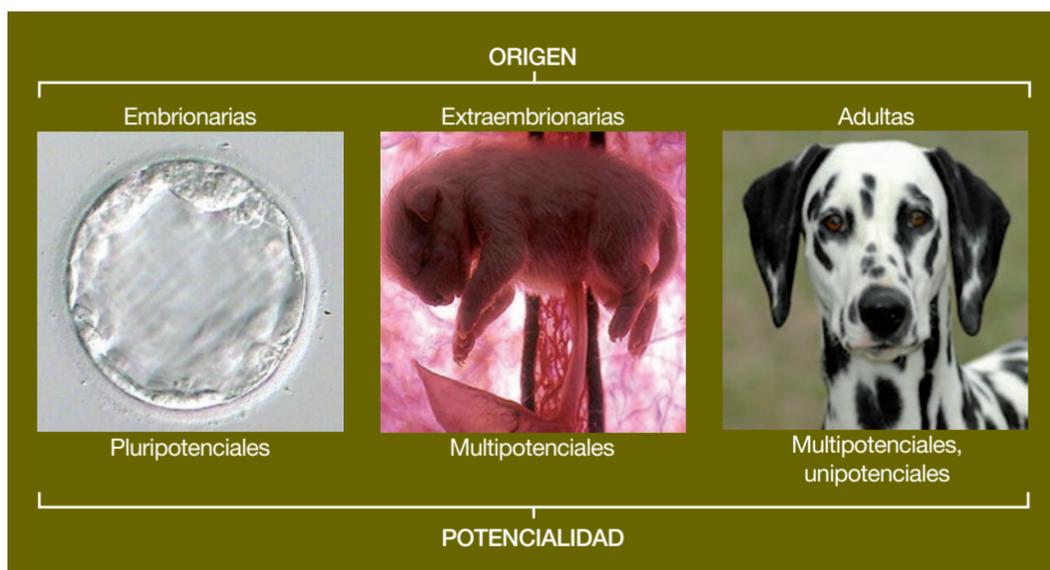


Figura 2. Tipos de célula madre por su origen y potencialidad.



Figura 3. Caracterización de las células madre mesenquimales (MSC).

## Patologías que se benefician de la terapia celular

Actualmente son muchas las patologías en veterinaria que se benefician de los buenos resultados de estas terapias (serán el motivo de próximos artículos).

- Ortopedia: artrosis, displasias, patologías de tendones y ligamentos
- Traumatología: fracturas
- Dermatología: dermatitis atópica y enfermedades autoinmunes
- Neurología
- Oftalmología: queratoconjuntivitis seca, queratitis proliferativa felina, úlceras y otras enfermedades autoinmunes
- Medicina interna: estomatitis felina, insuficiencia renal, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.

### ► No todas las MSC son iguales

A pesar de que todas tienen capacidades regeneradoras, no todas las MSCs son iguales y muestran comportamientos diferentes al estudiarlas *in vitro* e *in vivo*.

Además, hay factores del animal donante que afectan negativamente de manera muy importante a sus propiedades: la edad, las enfermedades concomitantes, la medicación, los pases de cultivo, etc.

De ahí la importancia de un adecuado estudio personalizado del candidato, que asegure su idoneidad tanto como donante como del éxito de estas terapias avanzadas en la patología que padece.

### ¿Se pueden congelar?

Las MSCs se pueden mantener congeladas en nitrógeno líquido (-196 °C) y así durar indefinidamente. Esto ha permitido la creación de biobancos celulares para uso autólogo o alogénico. Este último

uso permite, a partir de donantes perfectamente estudiados *in vitro*, asegurar la efectividad del tratamiento y su rápida disponibilidad, ahorrar la extracción de tejido en el animal donante y eliminar las limitaciones comentadas en el punto anterior.

### ¿Se pueden emplear MSC entre individuos diferentes?

Al no expresar el antígeno mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC-II), pueden ser empleadas entre individuos de la misma especie sin ser rechazadas por su sistema inmunitario (trasplante alogénico). Esto permite que determinados pacientes (viejos, enfermos o medicados) puedan ser sometidos a terapia celular con células de calidad.

Por otro lado, hay animales que pueden no ser candidatos para esta terapia celular. Es muy importante la evaluación previa del especialista veterinario para valorar el porcentaje de éxito de la terapia celular en una patología perfectamente diagnosticada.

Al tratarse de protocolos muy específicos para cada individuo y patología, es necesario personalizar el tratamiento, que será responsabilidad del veterinario especialista en estas terapias.

### Mecanismo de acción de las MSCs

Al emplearse en terapia celular, las MSCs actúan como un "medicamento inteligente", a través de la liberación de más de 200 sustancias diferentes (factores de crecimiento, citoquinas, etc.) con propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y regeneradoras, dependiendo de las condiciones de la lesión.

### ¿En qué consiste un tratamiento de células madre?

Para el éxito del tratamiento, una vez diagnosticada correctamente la patología a tratar, es necesario que se haga el adecuado estudio personalizado del paciente por parte del veterinario especialista en medicina regenerativa y terapia celular, quien decidirá el tipo celular a emplear, dosis, pauta de administración, medicación complementaria, etc.

Resueltos los aspectos anteriores, y bajo estrictos protocolos, se procede a preparar en el laboratorio la dosis celular necesaria, bien a partir de células madre obtenidas de tejidos del propio individuo (autólogo) o de otros individuos (alogénico) (figura 7).

### ¿Cuánto dura el efecto de este tipo de terapia?

Dependiendo de la patología a tratar, podemos llegar a la curación total del paciente o bien conseguir una mejoría

con recuperación funcional y clínica del mismo, disminuyendo la administración de otros medicamentos.

Es muy importante recordar que en procesos degenerativos cuanto antes se instaure la terapia celular regenerativa mejores serán los resultados, ya que disminuyen las secuelas del mismo, que son, al fin y al cabo, las responsables de las limitaciones funcionales sobre el paciente.

### ¿Cómo se aplican estas terapias?

La administración de MSC es fácil y rápida. Se realiza bajo sedación o ligera anestesia, y se puede aplicar por distintas vías: intraarticular, intratendinosa, en el núcleo de fractura, intraarterial, endovenosa, subconjuntival, etc., sin ningún tipo de complicación. Pueden repetirse las aplicaciones en virtud de la patología y su evolución.

### Efectos más importantes de las MSC

- Antimicrobiano
- Inmunomodulador
- Antiinflamatorio
- Antifibrótico
- Antiapoptosis
- Soporte de HCS\*
- Quimioatracción
- Angiogénesis
- Neuroprotección
- Mitógeno

\*HSC = células progenitoras hematopoyéticas.

Además, al ser una terapia biológica y muy poco invasiva, no existen riesgos añadidos a la propia técnica de aplicación. Solo se recomienda no emplearlas en animales con procesos tumorales.

En aquellos procesos crónicos que necesiten un mantenimiento funcional es recomendable periódicamente aplicar dosis de refuerzo para mantener el estado óptimo de calidad de vida del paciente, siempre bajo la prescripción del especialista veterinario.

### Otros tipos de terapia celular en veterinaria

Destaca el trasplante de progenitores hematopoyéticos de médula ósea (células madre encargadas de producir todas las células sanguíneas), de gran interés para el tratamiento de anemias refractarias a tratamientos convencionales o aplasia de médula ósea posterior a tratamientos oncológicos. También se están empleando células del sistema inmunitario (linfocitos T o células dendríticas) para el tratamiento de tumores (terapia celular adoptiva).

En el próximo capítulo detallaremos concretamente las indicaciones y resultados de la terapia celular con MSC en oftalmología veterinaria. □

Bibliografía disponible en [www.argos.grupoasis.com/bibliografias/terapiacelular175.doc](http://www.argos.grupoasis.com/bibliografias/terapiacelular175.doc)

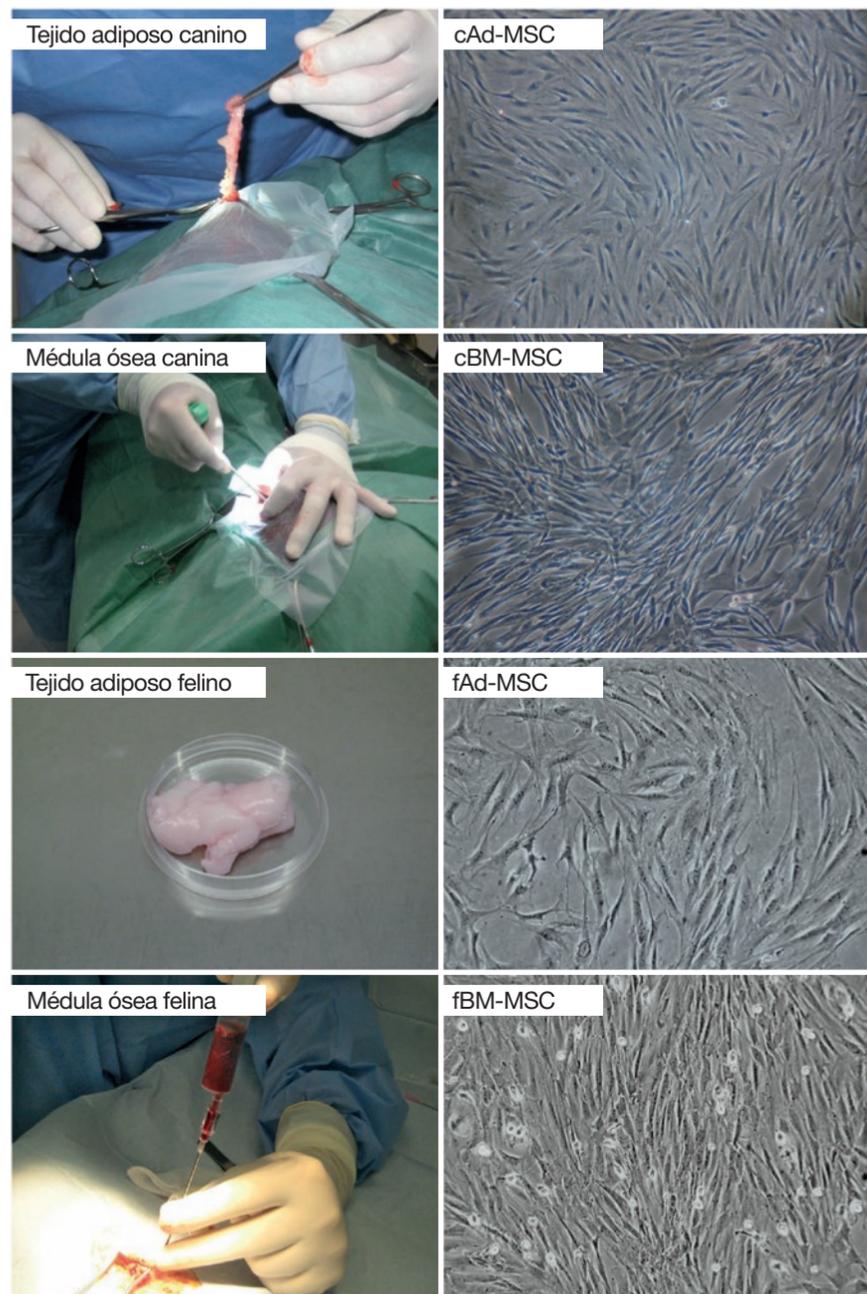


Figura 4. Obtención de tejido adiposo y médula ósea en perro y gato, y sus correspondientes cultivos de MSC.

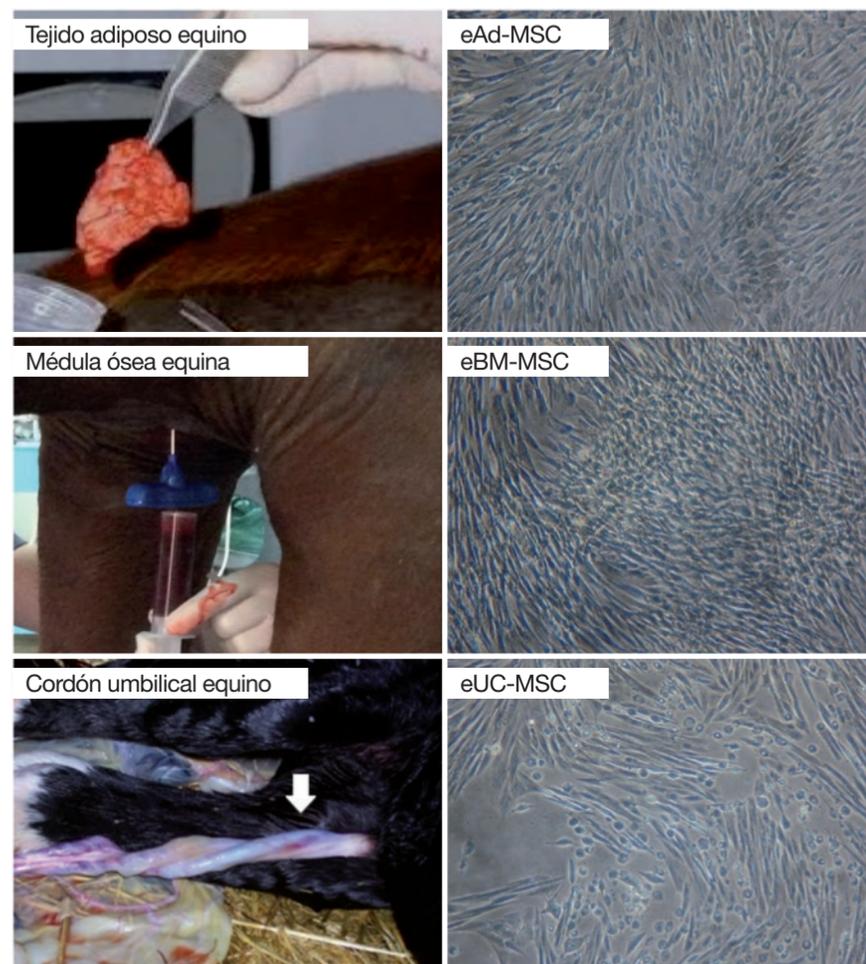


Figura 5. Obtención de tejido adiposo, médula ósea y cordón umbilical en el caballo, y sus correspondientes cultivos de MSC.