Células madre mesenquimales y su papel en la medicina regenerativa

Villamar Márquez, Ivonne. Grado de Ciencias Biomédicas. Universitat Autònoma de Barcelona.

UAB Universitat Autònoma de Barcelona

1. Introducción

Existen numerosas enfermedades para las que aún no se ha descubierto un tratamiento eficaz. Dentro de las posibles estrategias terapéuticas, la terapia celular con células madre ha captado la atención de los investigadores.

Las células madre mesenquimales (MSC) gracias a su capacidad de diferenciación a tipos celulares procedentes de las diferentes líneas germinales, su función secretora y su acción inmunomoduladora constituyen una importante herramienta en el campo de la medicina regenerativa. Actualmente, se están llevando a cabo numerosos proyectos de investigación con el fin de conocer en mayor profundidad sus características y mecanismos de acción. Así mismo, existen numerosos ensayos clínicos, en los que los resultados obtenidos hasta el momento son bastante esperanzadores.

2. Objetivos y metodología

Objetivos

Realizar una revisión bibliográfica con la finalidad de conocer las diferentes características de las MSCs que las convierte en una posible opción de tratamiento dentro del ámbito de la medicina regenerativa.

Metodología

Búsqueda bibliográfica en bases de datos como *Pubmed* o *Science Direct* aplicado los siguientes criterios de búsqueda: "características células madre mesenquimales", "aplicaciones células madre mesenquimales", "secretoma células madre mesenquimales" e "inmunomodulación células madre mesenquimales". Otras fuentes usadas han sido páginas webs y libros. Una vez escogida la bibliografía, se realizó la lectura de los diferentes artículos, seleccionando la información más relevante para la elaboración del trabajo.

3. Características de las MSC

Células madre multipotentes procedentes de diferentes órganos del cuerpo. Se caracterizan por:

- Capacidad adherente
- Diferenciarse en osteoblastos, adipocitos y condrocitos
- Ser positivas para los marcadores CD105, CD73 y CD70
- Ser negativas para los marcadores CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79α o HLA-DR

Criterios establecidos por la ISCT

El lugar de procedencia condiciona el potencial de las células e implica diferencias fenotípicas, genómicas y proteonómicas.

ISCT: Sociedad Internacional de Terapia Celular

4. Papel de las MSC en la medicina regenerativa

4.1. Capacidad de diferenciación: son capaces de diferenciarse en células procedentes de la línea germinal mesodérmica tanto *in vivo* como *in vitro*. No obstante, estudios recienten han demostrado su capacidad de generar células procedentes del ectodermo y endodermo (**transdiferenciación**) *in vitro*. Algunos investigadores opinan que se debe al estrés al que están sometidas las células o a la presencia de determinados factores en el medio de cultivo.

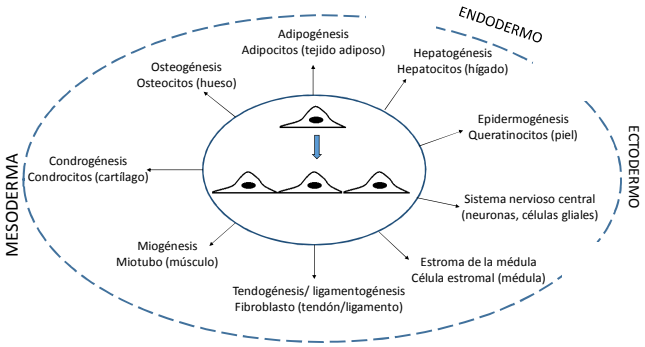

Imagen adaptada de: Lavoie, J. R. & Rosu-Myles, M. Uncovering the secretes of mesenchymal stem cells. *Biochimie* **95,** 2212–21 (2013).

Figura 1. Capacidad de diferenciación de las MSCs a células procedentes de las tres hojas germinales.

4.2. Función secretora

El conjunto de moléculas y vesículas secretadas por parte de las MSCs se denomina **secretoma**. La secreción de sustancias bioactivas se realiza a través de exosomas o protrusiones citoplasmáticas. Hoy en día, los diversos efectos terapéuticos descritos se atribuyen al secretoma de las MSCs.

Las vesículas son de crucial importancia en la comunicación establecida entre la célula madre y la célula lesionada.

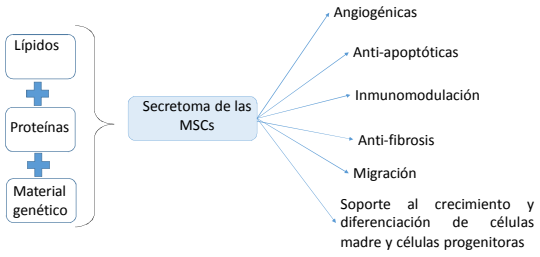

Figura 2. Componentes del secretoma y funciones que realizan.

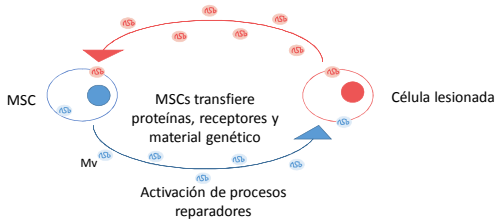

Imagen adaptada de: Camussi, G. *et al.* Role of stem-cell-derived microvesicles in the paracrine action of stem cells. *Biochem. Soc. Trans.* **41,** 283–7 (2013).

Figura 3. Comunicación bidireccional establecida entre la MSC y la célula del tejido lesionado.

4.3. Capacidad inmunomoduladora

Algunas moléculas secretadas por las MSCs presentan actividad inmunomodulara. Es necesaria una estimulación previa de la MSCs mediante IFNγ para llevar a cabo esta función. Su actividad parecer ser dosis-dependiente, causando efectos inmunosupresores cuando la [MSCs] es elevada.

Factor secretado	Acción
IDO	- Cataliza la degradación del triptófano - Inhibe la proliferación de células T
Prostaglandina E_2	- Inhibe la mitogénesis de las células T y la síntesis de IL-2 - Estimula la producción de IL-10 en macrófagos - Bloquea la diferenciación de las células dendríticas inmaduras (CD) a maduras
IL-6	- Inhibe la diferenciación de los monocitos a CD, disminuyendo su capacidad de estimulación de células T - Retrasa la apoptosis de linfocitos y neutrófilos
HLA-G5	- Suprime la proliferación de células T - Disminuye la citotoxicidad de NK y LT - Promueve la producción de Treg

Tabla 1. Función inmunomoduladora de algunas de las moléculas secretadas por las MSCs. IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa

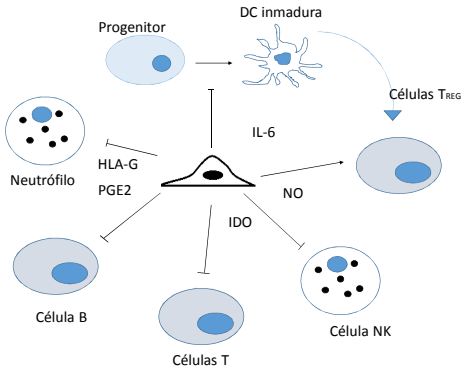

Imagen adaptada de: Ghannam, S. et al. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications. *Stem Cell Res. Ther.* **1,** 2 (2010).

Figura 4. Función inmunomoduladora de las MSCs en las diferentes células del sistema inmunitario.

5. Usos terapéuticos de las MSC

Las propiedades de las MSCs anteriormente descritas las convierten en candidatas en el tratamiento de varias enfermedades. Se han realizado numerosos estudios en modelos animales de enfermedades como el Parkinson o el Alzheimer. En un primer momento, el potencial terapéutico se atribuía a la capacidad de diferenciación de las células, sin embargo, las ultimas investigaciones indican que la función secretora parece ser la responsable de los resultados observados.

La siguiente tabla recoge algunos ensayos clínicos en los que se están usando MSCs.

Enfermedad	Nº de pacientes	Fase del ensayo clínico
Fallo de injerto	60	II
Lesión del cartílago de la rodilla	16	II
Fracturas sin unión	40	II
EICH	60	II
Esclerosis múltiple	30	I/II
Diabetes tipo I	20	Completado
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	30	II
Lesión de médula espinal	30	II
EICH aguda	40	II
EICH crónica	60	II
Enfermedad de Crohn	10	I
Fibrosis pulmonar idiopática	18	I
Alzheimer	30	I/II
Fractura de tibia	40	II
Parkinson	20	I/II

Tabla 2. Ensayos clínicos en los que se usan MSCs. La información se ha extraído de la página web https://clinicaltrials.gov/. La búsqueda se realizó el día 26 de mayo de 2014 mediante el uso de la palabra clave "mesenchymal stem cells". La búsqueda dio como resultado un total de 399 estudios. Se han excluido ensayos que presentaban un estatus desconocido. EICH: enfermedad de injerto-contra-huésped.

6. Conclusiones

- Las MSCs poseen un alto potencial dentro de la medicina regenerativa.
- La actividad secretora de las MSCs abre puertas a nuevas estrategias terapéuticas (*cell-free therapies).*
- Continúan existiendo dudas entorno a sus mecanismos de acción. Gran parte de la información ha sido extraída mayoritariamente de estudios *in vitro*, por tanto, no se asegura que presenten el mismo comportamiento *in vivo.*
- Es necesaria una mayor investigación con el fin de resolver estas dudas y así en el futuro poder diseñar estrategias terapéuticas eficaces para el tratamiento de enfermedades como el Parkinson, la osteogénesis imperfecta, el Alzheimer, entre otras.

7. Bibliografía relevante

- Baglio, S. R., Pegtel, D. M. & Baldini, N. Mesenchymal stem cell secreted vesicles provide novel opportunities in (stem) cell-free therapy. *Front. Physiol.* **3,** 359 (2012).
- Ghannam, S., Bouffi, C., Djouad, F., Jorgensen, C. & Noël, D. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications. *Stem Cell Res. Ther.* **1,** 2 (2010).
- Murray, I. R. *et al.* Natural history of mesenchymal stem cells, from vessel walls to culture vessels. *Cell. Mol. Life Sci.* **71**, 1353-74 (2014).
- Rastegar, F. *et al.* Mesenchymal stem cells: Molecular characteristics and clinical applications. *World J. Stem Cells* **2,** 67–80 (2010).