

Células troncales e ingeniería de tejidos

Verónica Palma¹

Cada año decenas de miles de personas en todo el mundo sufren de quemaduras severas, cortes, úlceras derivadas de accidentes isquémicos o enfermedades genéticas que afectan la integridad de la piel. La falta de donantes es una lamentable realidad y pese a los avances en investigación, los injertos de piel no suplen las enormes necesidades de los pacientes.

Una forma de paliar esta carencia es a través de la fabricación de substitutos cutáneos, mediante ingeniería de tejidos. El término ingeniería de tejidos fue definido por Robert Langer y Joseph P. Vacanti en 1993 como “un campo interdisciplinario que aplica los principios de la ingeniería y las ciencias de la vida para el desarrollo de substitutos biológicos que reestablezcan, mantengan o mejoren la función de un tejido”.

El primer substituto generado a través de ingeniería de tejidos que fue satisfactoriamente implantado en un paciente fue justamente la piel (Rheinwald J.G, 1989). A partir de este se han generado diversos otros substitutos, teniendo como objetivo el emular este tejido en términos de protección frente a microorganismos, reducción del dolor y promoción del cierre de heridas mediante reparación tisular. Dentro de los substitutos celulares de piel, que actualmente se encuentran comercializados o en vías de comercialización, observamos principalmente el uso de matrices con células dermales (alógeno o autólogo) que permiten recubrir la herida y en alguna medida integrarse como un implante (Vig y cols. 2017). Sin embargo, éstos siguen siendo deficientes en promover la vascularización en el área dañada y, por lo tanto, la reparación dermal

funcional. Este desafío ha llevado a desarrollar substitutos no dermales que apunten no sólo al cubrimiento y protección de la herida, sino que a potenciar las capacidades regenerativas y la vascularización del tejido dañado. En los últimos años la medicina regenerativa, una moderna disciplina que incorpora el avance del conocimiento con respecto al uso de células troncales, ha tomado un fuerte protagonismo.

Las células troncales, también llamadas células madre, son células que tienen dos propiedades: por un lado, son capaces de autorenovarse (producir más células troncales) y, por otro, con las señales adecuadas, pueden originar células hijas que se convertirán finalmente en células especializadas. La clasificación más común se basa en la potencialidad que tienen para producir los distintos tipos de tejidos: totipotentes, pluripotentes o multipotentes. En tanto, atendiendo su origen se clasifican en embrionarias, fetales o adultas. A estas dos fuentes debemos sumarle las células troncales pluripotentes inducidas (IPS, acrónimo del inglés: Induced Pluripotent Stem cells) descubiertas en 2006 por el investigador S. Yamanaka y equipo, que se pueden obtener por reprogramación de células somáticas, generándose células troncales parecidas a las células troncales embrionarias (Takahashi K y Yamanaka S 2006). Esta última fuente de células troncales permitiría, en un principio, una terapia personalizada ya que tendría la ventaja de evitar el riesgo de rechazo inmunitario, además de dejar de lado las preocupaciones éticas sobre la utilización de células derivadas de embriones.

1. Full Professor of Stem Cell and Developmental Biology. Faculty of Sciences. Universidad de Chile

Correspondencia: Verónica Palma. Correo electrónico: vpalma@uchile.cl, Teléfono: +56 2 2978 7221 Dirección: Las Palmeras 3425, Ñuñoa, Santiago. Código Postal: 7800024.

Resulta también prometedor utilizar las células troncales mesenquimales (MSC) procedentes de tejido adiposo, médula ósea o cordón umbilical, dado su gran potencial inmunomodulador y fácil expansión *in vitro*. En particular, se ha descubierto que su capacidad de secreción localizada de factores de crecimiento o factores tróficos (secretoma) permite la reconstrucción de la dermis, la vasculatura y otros componentes necesarios para una óptima reparación de la piel (HU MS y col. 2018). Ensayos más recientes han puesto en relieve la potencialidad terapéutica que tendrían los exosomas, vesículas pequeñas (de 30 a 50 nm), cargadas de proteínas y microRNAs. Los exosomas, producidos por todo tipo de células, permiten la comunicación intercelular y se encuentran normalmente en los fluidos corporales como la sangre u orina. La comunidad científica busca ahora combinar el uso de los exosomas de MSC con el de biomateriales como una terapia avanzada, libre de células, para el tratamiento de heridas cutáneas. Estudios preliminares revelan que el uso de exosomas de MSC podría aumentar el número y la migración de células del propio paciente, y estimular la angiogénesis en heridas crónicas (McBride JD y col. 2017). La estrategia de uso de exosomas derivados de MSC podría tener una repercusión enorme en los pacientes.

Todavía tenemos mucho que aprender sobre cual es la mejor manera de aislar y caracterizar las células troncales y su secretoma para favorecer su máximo potencial terapéutico y generar substitutos de piel que restablezcan todas sus condiciones naturales. Pero se avanza a pasos acelerados y optimistas en los ensayos pre-clínicos. Por ahora, el llamado es a la cautela y la paciencia; la investigación se debe desarrollar a la par con una responsabilidad social de los científicos y médicos. Debemos trabajar con la sociedad para enfrentar los desafíos éticos, morales y legislativos que han surgido y seguirán surgiendo en este campo fascinante de la medicina regenerativa.

REFERENCIAS

- Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. 1993;260:920–926.
- Rheinwald J.G. Human epidermal keratinocyte cell culture and xenograft systems: Applications in the detection of potential chemical carcinogens and the study of epidermal transformation. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989;298:113–125.
- Vig K, Chaudhari A, Tripathi S, et al. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. Hardy JG, ed. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(4):789. doi:10.3390/ijms18040789.
- Takahashi K & Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-76.
- Hu MS, Borrelli MR, Lorenz HP et al. Mesenchymal Stromal Cells and Cutaneous Wound Healing: A Comprehensive Review of the Background, Role, and Therapeutic Potential. *Stem Cells Int.* 2018;2018:6901983. doi: 10.1155/2018/6901983.
- McBride JD, Rodriguez-Menocal L, Guzman W et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived CD63+ Exosomes Transport Wnt3a Exteriorly and Enhance Dermal Fibroblast Proliferation, Migration, and Angiogenesis *In Vitro*. *Stem Cells Dev.* 2017;26(19):1384-1398. doi: 10.1089/scd.2017.0087.