

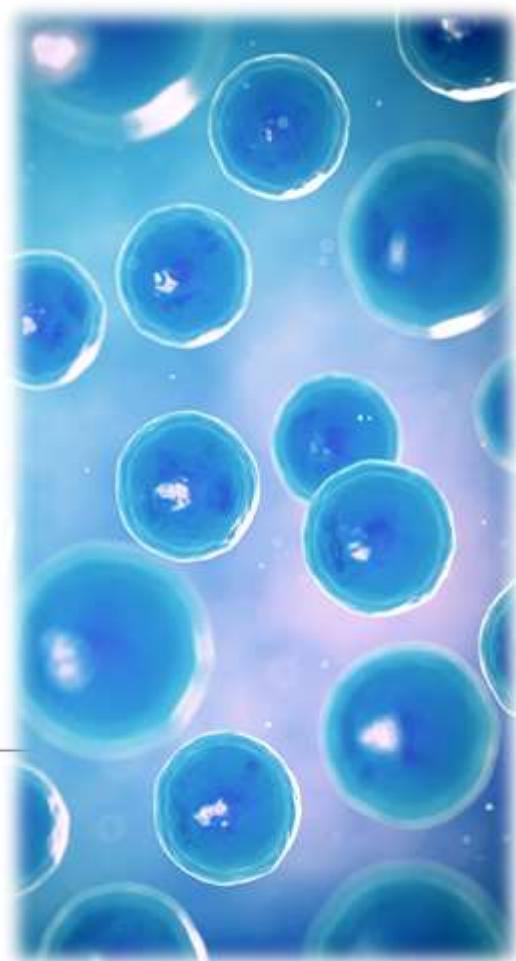
Las Células Madre y la Cirugía Digestiva

STEM CELLS AND DIGESTIVE SURGERY

Trabajo Fin de Grado

Revisión Bibliográfica

Curso 2016-2017



Universidad
Zaragoza

Autor: Aránzazu Rodríguez Ortiz

Director ponente: José Manuel Ramírez Rodríguez



Índice:

Resumen	Página 3.
Abstract	Página 4.
Palabras clave	Página 5.
Keywords	Página 5.
Objetivos	Página 5.
Introducción	Páginas 6.
Resultados	Página 10.
1. Historia: usos de las células madre en la medicina hasta el momento.	Página 10.
2. Células madre y cirugía.	Página 14.
3. Expectativas de futuro en el uso de las células madre adultas.	Página 19.
Discusión	Página 23.
Conclusiones	Página 26.
Conclusions	Página 27.
Bibliografía	Página 28.
Anexo	Página 32.

Resumen:

El presente trabajo se centra en el desarrollo y nueva comercialización del primer fármaco constituido a partir de células madre, pero estas células no son embrionarias sino células madre adultas con unas características especiales, que posibilitan su estudio y posterior aplicación clínica en la reparación de tejidos. Durante el ensayo clínico principal, el fármaco demostró curar la enfermedad en el 50% de los casos con una sola aplicación, lo cual es revolucionario y muy prometedor, pues antes de esto no existía ningún tratamiento eficaz.

La forma de conseguir las citadas células es a través de nuestro propio cuerpo, es decir, podemos encontrar estas células madre en muchos tejidos de nuestro organismo, aunque se piensa que sería posible aislarlas en todos. Gracias a esta posibilidad, muchos equipos de investigadores se han centrado en el estudio de dichas células, extraídas, en gran parte de los casos, de la grasa subcutánea de los propios pacientes o de otros.

A lo largo de esta lectura, se comentan varias líneas de estudio, así como expectativas de aplicación en la práctica clínica de estos nuevos “fármacos”. Entre estas posibles utilidades se encuentra el tratamiento de enfermedades digestivas, oculares, vasculares, etc. La mayoría de los autores entienden que el futuro de la medicina, en cuanto a la regeneración de tejidos y órganos se refiere, comienza aquí, opinión que comparto.

De hecho, Catherine Verfaillie, una de las mejores y más importantes investigadoras sobre células madre adultas del panorama actual, afirma que podrían incluso ser la solución a ciertas enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Tanto ella, como otros investigadores, reafirman la idea de que con el empleo de las células madre adultas hemos dejado de lado ciertos riesgos o peligros que se asumían con el uso de las células madre embrionarias, como por ejemplo el desarrollo tumoral.

Como bien puede observarse, la investigación actual, y por ende, el presente trabajo, se centra en la regeneración tisular a través de células madre, no en la clonación de órganos o estructuras, que a día de hoy y por muchos motivos sigue siendo inviable.

Abstract:

In the present work we are studying the development and marketing of the first pharmaceutical product made entirely from stem cells. These cells are adult stem cells which unlike embryo stem cells have special characteristics. As a result of this, it is possible their study and further medical application in tissue repair. During the main clinical trial, the drug showed to be effective in a 50% of cases with only one dose. This result could be considered revolutionary and promising since up to now there was no effective treatment.

The method to obtain the cells is to take them from our own body. In fact, we can find adult stem cells in a wide variety of tissues although it is thought to be possible to isolate them from every single one. Thanks to this possibility, many research teams have focused their efforts on studying stem cells, which could be taken from patients' subcutaneous fat in most cases.

Throughout this work, various lines of research are discussed as well as possible applications of this new drug to clinical practice, including the treatment of digestive, eye and vascular diseases, among others. Most authors believe that the future of medicine regarding tissue regeneration begins here. I could not agree more.

Indeed, Catherine Verfaillie, who is currently one of the most prestigious researchers on adult stem cells claims that they could even be a solution to certain degenerative diseases of the nervous system. She as well as other researchers affirms that by using adult stem cells, we leave behind some risks and hazards derived from using embryo stem cells such as the development of tumors.

As it can be seen, current research, and thereby, the present work is rather focused on tissue regeneration using stem cells than cloning organs or tissues, which up to date remains unfeasible due to many reasons.

Palabras clave:

- Células madre.
- Células madre adultas.
- Células madre y cirugía digestiva.
- Trasplante de células madre.
- Células madre mesenquimales.
- Pluripotencialidad.

Keywords:

- Stem cell.
- Adult stem cell.
- Stem cell and digestive surgery.
- Stem cell transplantation.
- Mesenchymal stem cell.
- Pluripotency.

Objetivos:

- Analizar el estado de la investigación y los últimos avances en este campo de la medicina, mediante una revisión sistemática de la literatura científica.
- Conocer el último logro en el tratamiento de la patología digestiva, en concreto en la Enfermedad de Crohn.
- Investigar acerca de las posibles aplicaciones médicas de las células madre adultas en el futuro.

Introducción:

El motivo de haber elegido como tema del presente trabajo, las células madre y su aplicación en la cirugía digestiva, se debe a los grandes avances que se han producido en los últimos 15 años en este ámbito de la medicina. Es una terapia novedosa, que abre otras líneas de tratamiento para enfermedades donde la medicina actual ya había agotado sus recursos sin alcanzar unos objetivos óptimos.

Por otro lado, el interés radica también en que estas terapias son menos agresivas, obviando la necesidad de usar tratamientos médicos o quirúrgicos excesivamente abrasivos, lo que conlleva una recuperación por parte del paciente más rápida y con menos complicaciones.

- Definición y origen de las células madre:

Para comenzar el estudio sobre el tema de las células madre, es necesario partir del concepto de estas y determinar sus características.

El concepto de “**ad hoc**” utilizado para denominar a la **células madre o troncales**, fue acuñado por Luis Covarrubias, biólogo especialista del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México. ⁽¹⁾

Cuando hablamos de células madre o troncales hacemos referencia a una estirpe celular especial, la cual es indiferenciada y posee la capacidad de dividirse indefinidamente sin perder nunca sus propiedades, dando lugar de este modo a la aparición de células diferenciadas. Este proceso, por el cual surgen las células especializadas de los distintos tejidos de nuestro organismo, se conoce como el proceso de diferenciación y especialización celular.

En un individuo adulto, la mayoría de sus células no poseen esta capacidad de dividirse y proliferar indefinidamente para regenerar un daño en un tejido, la forma que tiene nuestro cuerpo de solventar dicho problema es mediante la cicatrización.

Lo que si se ha constatado tras años de estudios, es que a pesar de que la mayoría de las células de nuestro organismo son células especializadas, existe una pequeña cantidad de células indiferenciadas en nuestros tejidos capaces de dividirse bajo determinadas circunstancias, dando lugar a nuevas células especializadas. Estas serían lo que denominamos células madre adultas (ASC), y su interés radica en la posibilidad de utilizar dichas células para generar nuevos tejidos e incluso órganos humanos bajo las condiciones ideales.

A pesar de que puede generar confusión, el termino de células madre adultas, no hace referencia a que estas se encuentren exclusivamente en los tejidos adultos, pues estas están presentes también en el cordón umbilical, los niños y ancianos.

Es conveniente efectuar una breve referencia a la embriología humana antes de seguir. Nuestro desarrollo embrionario comienza con la fecundación de un óvulo por un espermatozoide dando lugar a la formación de un cigoto, una célula capaz de dividirse y dar origen a un nuevo individuo completo, esta característica celular se denomina **totipotencialidad**. Hasta el cuarto día de desarrollo embrionario cada una de las células que forma el embrión posee esta totipotencialidad, si las separamos del resto serían capaces de originar un nuevo individuo con todos sus tejidos.

Pero a partir del 4 día con la formación del blastocito observamos dos tipos de células, de un lado, la capa externa denominada trofoblasto que dará lugar a la placenta y envolturas embrionarias, y por otro lado, la masa celular interna conocida como embrioblasto, que dará paso a la formación de todos los tejidos del feto. Estas células de masa interna ya no son totipotenciales sino **pluripotenciales**, o células madre embrionarias capaces de originar cualquier tejido humano. (*Figura 1*)

El motivo de hablar de células madre especializadas en un principio, era sinónimo de pensar que estas solo eran capaces de producir células con su misma especialización, pero con el paso de los años se ha visto que esto no es así, pues las células madre especializadas también son capaces de originar células

especializadas en otras funciones diferentes a la original. Principio en el que se basa la investigación para reproducir tejidos humanos que puedan ser empleados en la regeneración tisular.

Muchos científicos siguen a día de hoy investigando en este campo de la medicina, el cual supone un gran avance en nuestra ciencia, abriéndonos un mundo de oportunidades gracias a sus posibles usos.

Uno de los procedimientos, donde se usan desde hace más 50 años las células madre, es en el tratamiento de las leucemias, aprovechando esa totipotencialidad de las células madre de la médula ósea para regenerar las células sanguíneas de los pacientes afectos. ⁽²⁾

En un inicio la investigación sobre las células madre, en parte por lo que se pensaba acerca de la capacidad de división de las células madre especializadas, se basó en las células madre embrionarias, lo que origino diversos conflictos éticos, pero al descubrir que las células madre especializadas o adultas son capaces de originar células con una especialización diferente se abrió un gran abanico de posibilidades, pues se podrían usar las células del propio paciente para recrear un tejido u órgano para su propio trasplante. (Figura 2)

Existe un concepto llamado **reprogramación celular**, que viene a significar la posibilidad de obtener células indiferenciadas o células madre a partir de células diferenciadas. Estas células madre adultas, que se encuentran en los tejidos, tienen como función el mantener y reparar el tejido donde se encuentran.

Se están efectuando progresos con respecto a las lesiones de la médula espinal, células gliales del sistema nervioso, cardiomiositos, células de los islotes de Langerhans, tejido hematopoyético, hepatocitos, etc. ⁽³⁾

Por ello, en la actualidad podemos afirmar que las células madre son el **principal pilar de la medicina regenerativa**, que tiene como objetivo la restauración de los tejidos u órganos dañados. Esta medicina regenerativa la podemos dividir en dos tipos:

- Por un lado, **la terapia celular** encargada de aislar las células madre, cultivarlas y trasplantarlas posteriormente a los pacientes.
- Por otro, **la terapia génica** donde las células también se modifican genéticamente para curar enfermedades genéticas.

Después de esta introducción, podemos empezar a imaginar que el futuro de la curación de muchas enfermedades podría estar en nosotros mismos.

Resultados:

1. Historia: usos de las células madre en la medicina hasta el momento:

Lo primero que me gustaría mencionar en este apartado, aunque es algo general con respecto a la investigación sobre las células madre, es que en España no se ha aprobado ningún estudio clínico en el que se usen células madre procedentes de embriones. Algo que hay que tener claro, pues entraña muchos problemas no solo éticos, sino de rechazo, necesidad de tratamiento inmunosupresor, etc.

Hasta el año 2001 los investigadores pensaban que la mejor fuente de terapia celular eran las células madre embrionarias, pero a partir de este año se produce un cambio a este respecto, debido a los resultados de diversas investigaciones donde se descubre la posibilidad de obtener células madre a partir de tejidos adultos. En el año 2002, **Catherine Verfaillie**, publicó en la revista "Nature" los resultados de un estudio en el que demostraba que, las células madre que se obtenían de la médula ósea de adultos podían diferenciarse en casi cualquier estirpe celular. ⁽⁴⁾ Por otra parte, en el año 2006, el **Premio Nobel Shinya Yamanaka** fue capaz de desarrollar células madre inducidas a partir de tejido cutáneo, estas células recibieron el nombre de **células pluripotenciales inducibles (IPs) o células yamanaka**. Suponiendo ambos descubrimientos el punto de partida definitivo para la investigación en terapia celular.

Esto ha supuesto uno de los mayores avances de la medicina pues es posible la regeneración de tejidos a partir de células madre autólogas o de individuos sanos (alogénicas), siendo esta la principal línea de investigación sobre el uso y aplicación de células madre en la terapéutica clínica en estos momentos.

Una de las aplicaciones más extendidas del uso de las células madre autólogas o alogénicas ha sido y es el trasplante de medula ósea en pacientes con leucemia, pero también se pueden emplear en el tratamiento de otras enfermedades como

síndromes mielodisplásicos, mieloproliferativos y tumores como es el caso del neuroblastoma.

Si las células para el trasplante de medula son obtenidas del propio paciente no será necesario tratamiento inmunosupresor; pero si por el contrario son obtenidas de donantes HLA compatibles con el receptor, a pesa de obtener la máxima compatibilidad posible, será necesario tratamiento inmunosupresor para evitar rechazos como en la gran mayoría de los trasplantes.

Este tipo de terapia celular también ha sido y es investigada para ser usada en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad, ya no solo como una forma de curar la enfermedad, pues en muchos casos es muy complicado, sino también como un modo de frenar su progresión y alcanzar una estabilidad. ⁽⁵⁾

Como todos sabemos no siempre las cosas se hacen como se debería, lo que conlleva que no todo lo que rodea a estas investigaciones sean éxitos, pues el 15 de marzo de 2017 **HealthDay News** publicaba que dicho tratamiento podía entrañar peligros siempre y cuando no se siguiesen las medidas adecuadas para la obtención de dichas células y su posterior aplicación. Esta noticia tuvo lugar debido a un incidente ocurrido recientemente en Estados Unidos.

Dicho incidente ocurrió en Florida, donde parece que ciertas clínicas no están haciendo las cosas como deberían hacerse, lo cual le ha costado la vista a tres mujeres mayores de 70 años, quedando permanentemente ciegas. Parece ser, que estas clínicas aprovecharon la desesperanza generada por la pérdida progresiva de visión que tenían estas mujeres para ganar grandes cantidades de dinero, sin cumplir los requisitos de un ensayo clínico. La extracción de la grasa subcutánea y posterior aislamiento de las células madre para su implantación en las pacientes, tuvo lugar en apenas una hora, algo imposible si se hubieran seguido los protocolos.

Por el contrario ciertos estudios, éticamente correctos, reafirman la idea de usar las células madre en la degeneración macular asociada a la edad, pues muestran resultados positivos al respecto; uno de ellos es un estudio japonés, donde tras implantar una nueva capa de tejido retiniano producida a partir de células madre en

el ojo derecho de una paciente con degeneración macular, un año después comprobaron que la vista de la paciente no había empeorado y no se había producido rechazo.⁽⁶⁾

De todos modos, estos resultados aún son experimentales, y en ningún caso la FDA ha aprobado a día de hoy ningún tratamiento basado en el uso de células madre para la degeneración macular asociada a la edad.

Lo que sí es seguro es, que por el momento hay 5 fuentes de uso clínico para el aislamiento de células madre, estas son:⁽⁷⁾

- **La medula ósea:** fue la primera fuente de células madre, para su obtención es necesaria la realización de punciones óseas bajo anestesia, lo que promovió buscar otras fuentes. Se ha demostrado que, estas células en dependencia de que factores de crecimiento que se usen para estimularlas, pueden diferenciarse en distintas estirpes celulares del organismo, pudiendo ser implantadas directamente en ese órgano o en la circulación sanguínea, desde la que se piensa que viajan hasta el lugar de acción.
- **La sangre periférica:** desde 1980 es posible movilizar las células de la médula ósea (MO) hacia la sangre periférica, donde son recogidas mediante aféresis, ventaja respecto a su recogida directa en MO. Otra ventaja que reporta esta vía es el desarrollo en el injerto de neutrófilos y plaquetas con mayor rapidez, reduciendo así el riesgo de infecciones o hemorragias.
- **La biopsia muscular:** nueva vía de obtención, aun en investigación para mejorar los resultados, que a día de hoy ya son prometedores.
- **El tejido celular subcutáneo, grasa:** al derivar de la hoja embrionaria mesodérmica se convierte en una vía fácil para aislar las células madre en el estroma. Las células aquí aisladas reciben el nombre de células madre mesenquimales y tienen la capacidad de diferenciarse hacia condroblastos, osteoblastos, miocitos,

adipocitos e incluso células con características similares a las del sistema nervioso. Todo esto hace que sean comparables a la usadas clásicamente, provenientes de la médula ósea, en cuanto a eficacia, efectividad, adherencia estromal, crecimiento celular, senescencia celular, capacidad de diferenciación y eficiencia en la transducción genética. No obstante, aportan grandes ventajas, pues no necesitan ser estimuladas farmacológicamente, por ejemplo las citosinas se usan para estimular las células de la MO y que salgan a sangre, o los factores de crecimiento celular para aumentar el número de células madre en médula ósea; otra de las ventajas es que se obtienen mediante liposucción, ya sea bajo anestesia local o sedación.

- Y como no, **el cordón umbilical**: en este caso volvemos a estar ante una fuente de células madre hematopoyéticas, comparable a la MO, y que puede ser la alternativa ideal al trasplante de medula ósea en adultos. Esto se debe a una serie de ventajas como, la facilidad de disposición para su uso inmediato si se almacenan en los hospitales siendo testadas y tipificadas mediante su HLA, no existe riesgo para los donantes, escasa posibilidad de transmitir infecciones, de desarrollar enfermedad del injerto contra el huésped y criterios menos estrictos para el cruce HLA. Su trasplante mediante expansión *ex vivo* sigue aún en experimentación, pero ya se han usado como tratamiento de la leucemia mieloide crónica, leucemia aguda y síndromes mielodisplásicos.

En estos momentos, y con fecha 14 de mayo de 2017, la base de datos de ensayos clínicos más potente, el registro de ensayos clínicos del gobierno estadounidense, registra un total de **6078 ensayos clínicos** en diferentes fases, en relación al uso de las células madre. ⁽⁸⁾ Sin embargo, los resultados son aun escasos, por lo que resulta necesario continuar estas líneas de investigación y profundizar en las bases biológicas de la comunicación celular.

2. Células madre y cirugía:

a. Empleo de las células madre adultas en la cirugía digestiva:

A lo largo de este trabajo he tenido la oportunidad de leer sobre la labor de un excelente científico y cirujano español, **Damián García Olmo**, catedrático y cirujano en el Hospital La Paz de Madrid. Desde ahí, este cirujano dirigió la parte quirúrgica de un ensayo clínico en busca de un nuevo fármaco, basado en el uso de células madre para lograr la curación de las fistulas, enfocado principalmente a la curación de las fistulas anales en la Enfermedad de Crohn. ⁽⁹⁾ (figuras 3 y 4).

Lo que se puede deducir tras leer sus entrevistas es que es una persona escéptica, que cree, defiende y habla de aquello que ve que realmente es posible, dejando de lado todas aquellas expectativas idealistas de otros científicos de la comunidad, que nada se aproximan a la realidad, al menos a corto o medio plazo.

Sus investigaciones se desarrollan sobre todo en el campo de la terapia celular, pues **terapia celular y medicina regenerativa** no son sinónimos. Por un lado la terapia celular se basa en la curación mediante la utilización de células directamente, en este caso serían células madre; y por otro lado, la medicina regenerativa que no es otra cosa que la curación a partir del desarrollo científico de ciertos órganos o tejidos.

Me gustaría hacer una puntuación, y es que fue en el año 2000 cuando comenzó a surgir la idea de poder curar ciertas patologías con células madre y poder recrear del mismo modo órganos humanos; pero 17 años después aún no se ha conseguido recrear un corazón o un hígado, expectativa que muchos tenían en mente en su día. Lo que si se ha conseguido hasta el momento es la creación de fármacos biológicos, que se basan en el uso de células madre para la curación de algunas patologías.

Es un área que está en pleno auge y desarrollo, con miles de ensayos clínicos en el mundo, con una duración media de entre 15 y 20 años cada uno, para poder reportar conclusiones fundamentadas médica y estadísticamente.

Este ensayo del que os hablaba al inicio del capítulo, dirigido por Damián García Olmo y **Julià Panès**, ha sido realizado junto con un gran equipo de cirujanos, gastroenterólogos y radiólogos, los cuales buscaban la forma de obtener la mejor cicatrización posible de las heridas. El estudio comenzó el 6 de julio del 2012 y concluyó el 27 de julio del 2015, además fue registrado en ClinicalTrials.gov, donde lo podemos encontrar, con número [NCT01541579](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01541579).

En este caso su objetivo fue la curación del 100% de las fistulas perianales en la Enfermedad de Crohn. La importancia de obtener un nuevo fármaco a partir de células madre que consiguiera dicho objetivo se debe a que, hasta el momento, no existía nada eficaz en la curación de dicha patología, pues la cirugía para cerrar las fistulas fracasa en la mayoría de los casos o hay constantes recidivas.

Conseguir sacar este nuevo producto al mercado es un gran logro científico y una gran oportunidad para los pacientes afectos de mejorar su calidad de vida, ya que es una enfermedad devastadora, con gran afectación de la calidad de vida, afectando sobre todo a personas jóvenes y produciendo fistulas perianales en el 40% de los pacientes.

Hace un año aproximadamente se publicó en el periódico El Mundo una noticia acerca de este tratamiento. Damián García Olmo comentaba que, si el fármaco obtenía los permisos de la Agencia Europea del Medicamento, a mediados del 2017 sería comercializado. Esto supondría el fin para estos investigadores de un largo camino, cuyo objetivo era conseguir con éxito el primer fármaco a nivel mundial hecho con células madre, asegurando además su eficacia y seguridad.

Como parte del estudio, afirman que su uso **no altera el mecanismo del esfínter anal, evitando la incontinencia** y además **con una sola inyección el 50% de los pacientes del estudio han visto cerrarse sus fístulas.**

Por otro lado la cirugía, técnica empleada para cerrar las fístulas hasta este momento cuando los medicamentos biológicos de la Enfermedad de Crohn fallan, pone en peligro el correcto funcionamiento del esfínter anal, provocando incontinencia fecal.

"El protocolo del estudio era muy estricto y solo podíamos administrar una sola inyección, pero los datos previos nos indican que en los pacientes que no funciona la primera inyección podemos volver a intentarlo las veces que sean necesarias. Así, **con dos inyecciones la tasa de éxito se sitúa en el 75% y con tres llega hasta casi el 80%**", afirmaba García Olmo en su entrevista con en El Mundo.

Los investigadores de este proyecto están seguros de que cuando el cirujano pueda emplear sus propios criterios en la aplicación del fármaco, los resultados mejoraran aún más.

Julia Panés, investigadora clínica principal del estudio, el cual constaba de **212 pacientes** y en el que han participado **más de 80 gastroenterólogos y cirujanos digestivos de 49 hospitales** (14 españoles y el resto de 7 países europeos e Israel), contaba que la administración del tratamiento durante el ensayo clínico consistió en una única dosis local, en ella se administraban estas células madre previamente tratadas directamente en la zona donde estaba la fístula.

A la mitad de los pacientes se les aplicó el fármaco en estudio y a la otra mitad un placebo. Y los resultados obtenidos fueron que **"Un 60% de los pacientes responde al tratamiento y el 50% logra la curación completa"**.⁽¹⁰⁾

En esta fase, ya que es un **estudio aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo**, el tratamiento fue suministrado por un cirujano no enmascarado, un gastroenterólogo enmascarado y un radiólogo encargado de evaluar el efecto terapéutico.

Su **eficacia** se evaluó mediante la valoración de una **remisión combinada** a las 24 semanas, por un lado, mediante la **valoración clínica del cierre de las fístulas, y por otro lado, la ausencia de colecciones mayores de 2cm confirmadas por resonancia magnética enmascarada**.

Los **resultados** obtenidos fueron **estadísticamente superiores en el grupo control frente al placebo**, mientras que **los efectos adversos fueron mayores en el grupo placebo**. Los efectos adversos más comunes relacionados con el tratamiento fueron el **absceso anal** (6 en el grupo Cx601* frente a 9 en el grupo placebo), **y la proctalgia** (5 en el grupo Cx601 frente a 9 en el grupo placebo).

En un principio, la investigación comenzó extrayendo 100 cc de grasa subdérmica de los propios pacientes, pero a lo largo de los años, se dieron cuenta de que este proceso era muy lento y costoso, por ello, comenzaron a usar la grasa de personas sanas mediante liposucción, obteniendo de ella una pequeña cantidad de **células madre** que luego serán **expandidas mediante cultivo celular**.

Así pues, el nuevo fármaco se ha obtenido de las células madre mesenquimales obtenidas de la grasa de personas sanas, lo que supone el **primer tratamiento de terapia celular alogénico**. Suponiendo esto un proceso menos costoso.

El hecho de centrarse en las fístulas se debe a las condiciones tan pésimas a las que está supeditada su cicatrización, pues entienden

que si el tratamiento es eficaz en las peores condiciones, será más sencillo que funcione en otras circunstancias más favorables.

En especial va dirigido a los pacientes candidatos a cirugía convencional, siendo más eficaz, duradero y menos traumático. La inyección se realiza en la apertura de la fístula sellándola, y el paciente se puede ir a su domicilio a las pocas horas. Lo que si es necesario antes de la administración del fármaco es, una limpieza exhaustiva de la fístula por parte del cirujano, preparando el tejido para la posterior administración de las células madre.

A día de hoy los investigadores se refieren a este fármaco como **Cx601**, y están empleando **entre 9 y 12 millones de células en cada inyección**, a diferencia de los 120 millones usados durante el ensayo clínico en comparación con el placebo. Como placebo usaron simplemente una inyección que contenía 24 ml de solución salina.

Datos importantes a tener en cuenta son el hecho de que el tratamiento no produce fenómenos de rechazo, ni crecimiento celular descontrolado con riesgo de desarrollo tumoral, y que **sus resultados empiezan a apreciarse entre 4 y 8 semanas postratamiento**.

Algo a destacar, es que todo el estudio y desarrollo del fármaco ha tenido lugar en España, lo que nos sitúa en cabeza a nivel mundial en lo que se refiere a este tipo de terapias.

La comercialización de Cx601 será obra de **TiGenix**, empresa española que surgió de la Universidad Autónoma de Madrid. ⁽¹¹⁾
(Figura 5).

3. Expectativas de futuro en el uso de las células madre adultas.

Catherine M. Verfaillie, Directora del Instituto de Células Madre de la Universidad de Minnesota (EU), afirmó en la Universidad de Navarra: "Las células madre adultas obtenidas de la médula ósea tienen la ventaja de que no desarrollan tumores".⁽¹²⁾

Esta excelente y reconocida científica, centra su trabajo en la mutipotencialidad de las células madre adultas. Uno de sus trabajos se centra en la caracterización y desarrollo de las células madre adultas obtenidas de la médula ósea, demostrando que a partir de estas células es posible inducir la diferenciación hacia tejidos derivados de diversas capas embrionarias.

Existen dos tipos de aplicaciones clínicas para estas técnicas:

- La utilización de las células como medio para la administración de genes en enfermedades congénitas debidas a la alteración de algún gen.
- Y su empleo en enfermedades que requieren la regeneración de un tejido defectuoso.

"Hacen falta muchos estudios básicos que identifiquen las células más adecuadas para tratar cada enfermedad. En este sentido, aunque no se prevé generar un nuevo órgano, esta técnica podría servir para reemplazar destrucciones parciales del corazón y del hígado. Por otro lado, se están desarrollando otros proyectos de investigación para inducir la diferenciación de estas células hacia tejido productor de insulina", comentó Catherine.

El descubrimiento, por parte de esta investigadora y su equipo, de las **Células Progenitoras Adultas Multipotenciales (MAPC)**, ha despertado el interés y la curiosidad de la comunidad científica, pues han sido descritas como verdaderas células pluripotenciales, con una capacidad de diferenciación muy similar a la de las células madre embrionarias. Estas MAPC han sido aisladas en la médula ósea, y son capaces de generar in-vitro 120 divisiones, sin observarse en ellas signos de envejecimiento celular. Esto se asocia a la presencia de altos niveles de telomerasa durante todo el periodo de cultivo.⁽¹³⁾

Además se ha detectado en ellas, al igual que en las embrionarias, la activación de ciertos factores de transcripción, que hacen que la célula se mantenga en un estado de proliferación e indiferenciación de manera continua; dichos factores son: **Oct-4 y Rex-1**. Por otro lado, estas células no expresan CD34, CD44, CD45, MHC I, MHC II ni c-kit, pero si expresan Flk-1, Sca-1 y Thy-1, al igual que niveles altos de CD13, SSEA-4. Gracias a estas características, las MAPC son capaces de diferenciarse en tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas embrionarias, aunque su diferenciación hacia tejido hematopoyético maduro o cardiomocitos no ha podido demostrarse aún.

En cuanto a la regeneración de tejidos, los estudios realizados por Catherine Verfaillie y su equipo han demostrado la capacidad de regenerar cualquier tejido a partir de estas células, inclusive el sistema nervioso, aunque esto no es sinónimo de poder regenerar una sección medular. Por ello, otro de sus trabajos se centra en esta posibilidad de regeneración celular del sistema nervioso, concluyendo que la medula ósea de los adultos es la fuente ideal de células para el tratamiento de las enfermedades degenerativas, lo cual fue publicado en la **revista Nature** en el año 2002.⁽⁴⁾

Así mismo, un equipo de investigadores argentinos publicó en la revista **Cell Reports** los resultados de su investigación sobre la capacidad de diferenciación de las células madre hacia neuronas, lo que supone un gran descubrimiento científico. (14)

En este artículo los investigadores afirman que el responsable es el gen **G9a**, el cual, desempeña una función imprescindible en la regulación de los programas de expresión génica, encontrándose mutaciones del mismo en múltiples cánceres. Este gen puede, mediante el splicing alternativo, codificar dos proteínas diferentes. Este mecanismo, fue el que vincularon con la diferenciación neuronal. **Alberto Kornblihtt**, investigador principal y el resto de investigadores, vieron que el gen que codifica la enzima G9a produce dos isoformas de ella, con inclusión diferencial del exón 10 (E10) mediante el splicing alternativo, es decir, una presenta un fragmento proteico extra.

Aplicando este conocimiento de splicing alternativo, vieron como una vez en el núcleo celular, la **isofronma G9aE10** desencadena una transformación que da lugar a la aparición de axones y dendritas, elementos básicos de las neuronas; además de que esta isofronma promueve la diferenciación neuronal, creando una retroalimentación positiva que refuerza el compromiso celular a la diferenciación. Pero esta diferenciación de células madre a neuronas solo es posible si la fracción de G9a que se emplea es la larga. Y de momento solo se ha experimentado ex – vivo, quedando pendiente para estos investigadores comprobar si la actividad de G9a también es necesaria para la diferenciación neuronal in – vivo.

A este respecto, y según detalla **Alejandro Schinder**, jefe del Laboratorio de Plasticidad Neuronal de la Fundación Leloir e investigador de Conicet en Argentina: “Hoy existen herramientas genéticas que permitirían inactivar la función de G9a en células que dan origen a poblaciones específicas de neuronas. Con esto, se podría estudiar si es posible producir neuronas en ausencia de G9a y si estas neuronas son ‘normales’ o muestran algún tipo de deficiencia. Lo mismo podría hacerse en animales adultos, investigando si la neurogénesis requiere de la función de G9a”.

Por otro lado, el biólogo **Mariano García Arranz**, manifestaba que ahora que han consolidado este logro con respecto a la curación de las fistulas en la Enfermedad de Crohn, se abren muchas nuevas vías de investigación. Durante ese ensayo clínico principal surgieron 13 nuevas vías de investigación para poder emplear esta técnica en conseguir una correcta cicatrización en otras patologías, como las heridas de pacientes quemados, las enfermedades vasculares mediante el fomento de la angiogénesis, etc. ⁽¹¹⁾

Además de lo señalado, también resulta de interés hacer mención de un último trabajo, “*Utilización de células madre en el tratamiento de defectos óseos periodontales*”, publicado en la revista **SciELO** en el año 2009. ⁽¹⁵⁾ Este estudio se realiza en base a un caso clínico, una paciente de 26 años con periodontitis agresiva, de la cual había sido ya tratada quirúrgicamente 10 años antes. Al inicio del estudio la paciente presentaba signos de inflamación crónica generalizada, migración y movilidad de piezas dentarias en grado II y III, lesiones de furca en grado III subclase A en molares inferiores y el índice de análisis de higiene bucal de

Love mostró un 36% de superficies coloreadas, lo cual es aceptable debido a la dificultad que supone el movimiento dental para una correcta higiene. El estudio radiológico evidenció pérdidas óseas angulares avanzadas con imágenes simétricas en región de molares, lesiones de furca, desorganización del trabeculado óseo y amplios espacios medulares.

El plan de tratamiento seguido fue en las fases I y II el mismo que para un paciente con periodontitis avanzada, pero en la fase III se adicionó la perfusión de células madre en los defectos óseos del sector superior tratado, gracias a la realización de un colgajo Kirkland tradicional en el sector inferior se realizó la perfusión de los defectos óseos antes de cerrarlo. En cada irrigación se implantaron de 0,5 a 1 mL del concentrado celular, en total se implantaron 13 mL con $0,52 \times 10^9$ de CMN-SP y 5×10^6 de células CD34+.

El cuidado de las heridas se realizó con colutorios de clorhexidina acuosa al 0,12% y azitromicina por vía oral durante 6 días, y las suturas se retiraron tras una semana.

Los resultados a corto plazo fueron sorprendentes, pues habían desaparecido los signos de inflamación gingival crónica y no habían aparecido efectos adversos. A las tres semanas la paciente refirió una masticación más segura, a los tres meses se observó que no había aparecido inflamación gingival y la radiografía mostró una zona radiopaca donde antes se hallaba el defecto óseo, indicativa de neoformación ósea. Además, a los 6 meses, comprobó una disminución de la movilidad dentaria en los sectores tratados, disminución del número de bolsas y las que se mantuvieron habían disminuido su profundidad a 3 mm, por último la radiografía mostró aumento de la densidad ósea.

Por ello, se puede afirmar que la terapia con células madre oferta nuevas posibilidades de tratamiento para las enfermedades odontológicas refractarias al tratamiento habitual.

Discusión:

A día de hoy, los estudios sobre células madre adultas, suponen gran parte de la investigación en terapia celular y su diversas aplicaciones en la práctica clínica.

El descubrimiento de este tipo de células ha supuesto un gran hito para el panorama científico actual, pues algunas de las ventajas que plantea su uso son, la ausencia de problemas éticos y políticos que surgían con respecto a la investigación con células madre embrionarias, la ausencia de desarrollo de tumores a partir de las colonias celulares implantadas, así como el menor coste para su obtención.

Tras la lectura de este texto, se puede comprobar como cada vez son más las aplicaciones de este tipo de terapia celular, haciendo posible el tratamiento de patologías que antes carecían de este o de aquellas que eran refractarias al mismo.

Está claro que son muchas las líneas de investigación abiertas sobre este tema, y que las esperanzas y expectativas de eficacia con su utilización son muy altas, aunque no debe olvidarse que la mayoría de los resultados y beneficios expuestos se han objetivado de manera experimental o in-vitro, faltando aun su aplicación in-vivo. Resulta evidente que el camino hacia la curación de muchas enfermedades, a través de la regeneración de los tejidos defectuosos ya ha comenzado, y lo ha hecho con una gran repercusión, aportando resultados muy significativos.

Como es bien conocido, las células madre obtenidas de la médula ósea, vienen siendo usadas hace más de 50 años en el trasplante de médula, para la curación de enfermedades hematológicas; al descubrirse nuevos tipos de células madre adultas, así como sus funciones y características, ha sido posible plantearse el uso de esta terapia para la curación de enfermedades digestivas, odontológicas y oftalmológicas, entre otras.

La repercusión que ha tenido uno de los últimos estudios en el ámbito de la cirugía digestiva ha hecho posible la curación de las fístulas perianales de los enfermos con Enfermedad de Crohn, afección muy frecuente en los pacientes con dicha enfermedad y causante de muchas molestias, tanto físicas como psicológicas.

Hasta el desarrollo de este fármaco biológico, Cx601, el tratamiento con intención curativa de las fístulas era quirúrgico, consistiendo en muchas ocasiones en intervenciones muy agresivas, complicadas y a veces incluso mutilantes, pues gran parte de los enfermos presentan múltiples fistulas, además las cuales, tienden a recidivar y son un foco de infección para el tejido circundante.

Esta terapia, aunque como se puede prever más cara, no solo es mucho más cómoda para el paciente, sino que también lo es para el profesional que la lleva a cabo. Ya no es necesario el ingreso hospitalario de los pacientes durante los primeros días del periodo de recuperación, ya que, tras la inyección de este fármaco en el trayecto fistuloso el paciente puede irse a casa a las pocas horas. De esta manera, se evita sufrimiento a los pacientes, a la vez que, supone menos costes para el sistema de salud al reducir la necesidad de ingreso y de consumo de recursos durante el proceso de curación de las heridas quirúrgicas.

A pesar de que, el fármaco Cx601, se ha lanzado para el tratamiento de esta patología, es muy probable que pueda ser empleado en la cicatrización de cualquier herida, siendo sus resultados mejores cuanto más favorables sean las condiciones del tejido de implantación del mismo. Quizás, una posible indicación sería en la cicatrización de quemaduras, en las cuales podría resultar beneficiosa la teoría de fusión celular como mecanismo reparador, donde las células madre implantadas se fusionan con las del tejido subyacente, adquiriendo las cualidades de estas, hecho que puede hacer que la cicatrización sea menos costosa y más estética que hasta la fecha, suprimiendo además la necesidad de colgajos o injertos cutáneos para cubrir el defecto.

Del mismo modo, nos induce a pensar que dicho tratamiento puede ser útil en la curación de otros tipos de heridas, y aunque hoy sea algo costoso y que cueste creer, en un futuro podría ser la principal vía de regeneración tisular, dejando a un lado la cicatrización, y los problemas que el tejido cicatricial entraña en numerosas ocasiones, desde problemas estéticos hasta problemas funcionales por retracción de los tejidos debido a la cicatrización.

En algunos hospitales ya es posible la utilización del Cx601 en la cirugía digestiva de las fístulas perianales, como por ejemplo en el **servicio de cirugía general del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza)**, del cual depende el

presente trabajo. Seguramente de aquí a unos años esta terapia será accesible a nivel nacional y mundial en cualquier hospital y servicio que pueda beneficiarse de los grandes resultados que ha demostrado tener.

Debemos seguir fomentando estas líneas de investigación, pues cada vez los resultados serán más óptimos, con mayor seguridad científica y mayores tasas de eficacia y efectividad, llegando con el paso del tiempo a ser eficientes para el Sistema Sanitario. Del mismo modo, debemos ceñirnos a expectativas realistas, en base a los resultados obtenidos en estudios previos, y no intentar alcanzar metas que escapen de nuestras posibilidades y del desarrollo científico actual.

Sin duda estamos ante uno de los mayores logros de la medicina y sobre todo de la investigación científica española.

Conclusiones:

En este momento, se puede afirmar que, en los últimos 20 años la investigación sobre las células madre ha dado un gran giro. Pasando de ser las células madre embrionarias su punto central, las cuales, a día de hoy han quedado relegadas a un segundo plano, a descubrir las células madre adultas, encontrándose diversos tipos de estas y pudiendo además ser obtenidas de casi cualquier tejido del cuerpo humano. Esto, ha facilitado mucho el camino de los científicos a la hora de iniciar un proyecto, pues ya no habría que lidiar con ciertos problemas éticos, que anteriormente impedían el avance de la investigación médica en este campo.

Cada vez, la medicina regenerativa está cogiendo más importancia y se vuelve casi imprescindible en el tratamiento de algunas patologías. Gracias al desarrollo del primer fármaco obtenido a partir de células madre adultas, se ha podido ver la rapidez con la que actúan estas terapias y las grandes tasas de éxitos que reportan. De momento, ha salido dirigido al tratamiento de las fistulas en la Enfermedad de Crohn, pero cabe esperar que, por su mecanismo de acción, se pueda extender su uso a multitud de patologías, en las que la regeneración del tejido afecto sea un punto fundamental en su curación.

Solo queda mirar al futuro con esperanzas, pues seguramente, la terapia con células madre vuelva a sorprendernos con sus resultados, pues existen miles de líneas de investigación abiertas que buscan su aplicación con éxito en enfermedades degenerativas, lesiones nerviosas e incluso autoinmunes como la diabetes.

Conclusions:

Currently, it is possible to conclude that in the last 20 years research on stem cells has dramatically changed. Research has moved from embryo stem cells, which nowadays have been pushed into the background, to be focused on adult stem cells which are diverse and can be found in almost every tissue from the human body. These findings have facilitated the scientists' work at the time of starting a new project because it is no longer necessary to deal with previous ethics problems which were putting up obstacles to the medical research on this field.

Regenerative medicine is gradually becoming more important and almost indispensable for treating certain pathologies. Thanks to the development of the first drug built from adult stem cells, it has been possible to check out the promptness of its therapeutic effects as well as the high rates of success obtained by using it. By now, it has been used to treat fistulas from Crohn's disease. Notwithstanding, due to their action mechanism, it could be also used in many others pathologies where tissue regeneration were essential.

It only remains to look to the future with hope, because surely stem cells therapy will be able to surprise us again with new achievements. Nowadays thousand of active research lines are trying to find how to use adult stem cells successfully in degenerative diseases, nerve damage or even autoimmune disorders like diabetes mellitus.

Bibliografía:

- (1) Lattus Olmos, J. (2017). *Revista de Obstetricia y Ginecología Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse / Articulos*. [online] Revistaobgin.cl. Available at: <http://www.revistaobgin.cl/articulos/ver/535> [Accessed 10 May 2017].
- (2) Hernández Ramírez, P. (2017). *Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas*. [online] Scielo.sld.cu. Available at: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es [Accessed 10 May 2017].
- (3) EMBO European Molecular Biology Organization. Stem Cell Research, Status Prospects Prerequisites, European Molecular Biology Organization (EMBO). 2006. [online]. Available at: http://www.embo.org/documents/science_policy/stem_cell_research_2006.pdf [Accessed 13 May 2017].
- (4) Jiang, Y., Jahagirdar, B., Reinhardt, R., Schwartz, R., Keene, C., Ortiz-Gonzalez, X., Reyes, M., Lenvik, T., Lund, T., Blackstad, M., Du, J., Aldrich, S., Lisberg, A., Low, W., Largaespada, D. and Verfaillie, C. (2002). Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*, [online] 418(6893), pp.41-49. Available at: <http://www.nature.com/nature/journal/v418/n6893/full/nature00870.html> [Accessed 14 May 2017].
- (5) Medlineplus.gov. (2017). Las células madre muestran promesa, y peligro, en el tratamiento de las enfermedades oculares de las personas mayores: MedlinePlus Health News. [online]. Available at: https://medlineplus.gov/spanish/news/fullstory_164149.html [Accessed 14 May 2017].

(6) Mandai, M., Watanabe, A., Kurimoto, Y., Hirami, Y., Morinaga, C., Daimon, T., Fujihara, M., Akimaru, H., Sakai, N., Shibata, Y., Terada, M., Nomiya, Y., Tanishima, S., Nakamura, M., Kamao, H., Sugita, S., Onishi, A., Ito, T., Fujita, K., Kawamata, S., Go, M., Shinohara, C., Hata, K., Sawada, M., Yamamoto, M., Ohta, S., Ohara, Y., Yoshida, K., Kuwahara, J., Kitano, Y., Amano, N., Umekage, M., Kitaoka, F., Tanaka, A., Okada, C., Takasu, N., Ogawa, S., Yamanaka, S. and Takahashi, M. (2017). Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*, [online] 376(11), pp.1038-1046. Available at: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1608368> [Accessed 8 May 2017].

(7) García-Olmo, D., Herreros-Marcos, D., Pascual-Miguelañez, I. y Pascual-Martínez, M. Perspectivas para el uso clínico de las células madre, 2006. [online]. Available at: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1605/29/1v0n1605a13087767pdf001.pdf> [Accessed 14 May 2017].

(8) Clinicaltrials.gov. (2017). Search of: stem cell - List Results - ClinicalTrials.gov. [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=stem+cell&Search=Search> [Accessed 14 May 2017].

(9) Panés, J., García-Olmo, D., Van Assche, G., Colombel, J., Reinisch, W., Baumgart, D., Dignass, A., Nachury, M., Ferrante, M., Kazemi-Shirazi, L., Grimaud, J., de la Portilla, F., Goldin, E., Richard, M., Leselbaum, A. and Danese, S. (2017). Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. [online] The Lancet. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31203-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31203-X/fulltext) [Accessed 13 May 2017].

- (10) García Olmo, D. (2016). El primer fármaco de células madre que cura las fístulas anales en pacientes con Crohn. (Entrevista). Available at: <http://www.elmundo.es/salud/2016/07/29/579b870d468aebc42b8b4613.html> [Accessed 13 May 2017].
- (11) García Olmo, D., Guadalajara, H., García Arranz, M. and García, J. (2016). Aprobado el primer tratamiento con células madre externas al paciente. (Entrevista). Available at: http://elpais.com/elpais/2016/08/04/ciencia/1470329508_525691.html [Accessed 13 May 2017].
- (12) Unav.es. (2017). Universidad de Navarra. "Las células madre adultas tienen la ventaja de no desarrollar tumores". [online] Available at: <http://www.unav.es/noticias/310502-01.html> [Accessed 14 May 2017].
- (13) Prósper, F. and Verfaillie, C. (2003). Células madre adultas. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, [online] 26(3). Available at: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/677.pdf> [Accessed 12 May 2017].
- (14) Fiszbein, A., Giono, L., Quaglino, A., Berardino, B., Sigaut, L., von Bilderling, C., Schor, I., Steinberg, J., Rossi, M., Pietrasanta, L., Caramelo, J., Srebrow, A. and Kornblihtt, A. (2016). Alternative Splicing of G9a Regulates Neuronal Differentiation. [online] Cell Reports. Available at: [http://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(16\)30184-X?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211-12471630184X%3Fshowall%3Dtrue](http://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(16)30184-X?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211-12471630184X%3Fshowall%3Dtrue) [Accessed 13 May 2017].

(15) Pérez Borrego Amparo, Domínguez Rodríguez Libia, Ilisástigui Ortueta Zaida Teresa, Hernández Ramírez Porfirio. Utilización de células madre en el tratamiento de defectos óseos periodontales. Rev Cubana Estomatol [online]. 2009 Dic [citado 2017 Mayo 14] ; 46(4): 122-128. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072009000400012&lng=es.