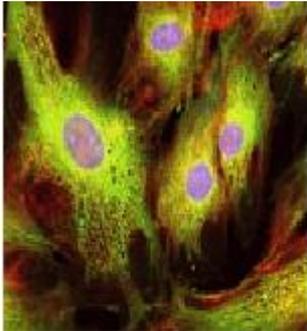


Células Madre Mesenquimales VS Células Madre de Cordón Umbilical

Dr. José Hidalgo*, Dr. Alberto Hernández Cañero, Dr. JC Chachques**

Las células madre internacionalmente se dividen en células madre embrionarias o fetales y células madre somáticas en dependencia de su origen¹.

Las células madre embrionarias son células pluripotenciales, generan todo tipo de células del organismo y no se emplean por problemas éticos y de legislación vigentes que prohíben su uso además de la oposición de la iglesia a su uso. Las células somáticas por el contrario son las que se usan y ellas son multipotenciales pero solo generan teóricamente un tipo de tejido específico².



Ya en la década de los 70 del siglo pasado se comenzaron estudios sobre estas interesantes células somáticas multipotenciales en este caso las células mesenquimales (mesenchymal stem cells), demostrándose un amplio potencial de transdiferenciación celular hacia tejidos neuronales y musculares³. Pero además posteriormente se comprobó que podían dar origen a condrocitos, células reticulares (Sistema Conectivo), fibroblastos medulares que producen tejido muscular, adipositos y osteoblastos⁴.

También más adelante se emplearon en Cardiocirugía porque son capaces al parecer de diferenciarse en cardiomiocitos⁵.

Por tal motivo estas células mesenquimales son una opción terapéutica para múltiples enfermedades pero no se cuenta hasta la fecha con una técnica estandarizada para su obtención y ni siquiera en la actualidad hay una nomenclatura aceptada universalmente para clasificarlas.

No se ha identificado una molécula para este tipo celular que permita obtener y distinguir de forma selectiva células mesenquimales⁶.

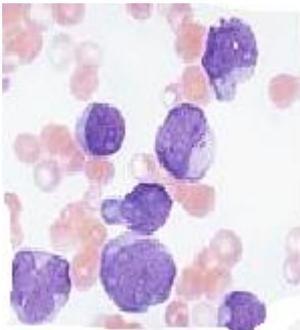
Esta demostrado recientemente que estas células mesenquimales tienen una gran plasticidad, que por el poder de transdiferenciación que tienen son capaces de diferenciarse en diversos tejidos diferentes a los del origen, lo que podría considerarse en parte incluirlas como pluripotentes pero no con tanta fuerza como las células embrionarias o fetales⁷. Su fuente principal es la médula ósea pero también se encuentran en menor cuantía en sangre periférica movilizada y hay reportes que también están en el cordón umbilical que son una fuente muy rica de progenitores hematopoyéticos y a diferencia de las células mesenquimales de médula ósea estas presentan el marcador fenotípico CD34 linaje positivo que no es más que una glicofosfoproteína con la cual pueden ser identificadas y cuantificadas⁸. En este punto no estamos en total acuerdo pues dicho marcador CD 34 linaje positivo también se puede encontrar en las células de la médula ósea a través del citómetro de flujo⁹.

La capacidad proliferativa de las células de cordón umbilical es superior al de la médula ósea¹⁰.

Todos los progenitores hematopoyéticos sufren constantemente de diferentes procesos como son proliferación, diferenciación y apoptosis (Muerte celular programada biológicamente).

Estas células de Cordón Umbilical están comprometidas a diferenciarse a líneas celulares sanguíneas que emergen como eritrocitos, leucocitos y plaquetas pero además tienen cierta cantidad de células mesenquimales que dan origen también a líneas celulares diferentes a las hematopoyéticas.

Todo ser humano al nacer debería almacenar y tener disponible en bancos de células la sangre de su cordón umbilical para cuando sean requeridas.



El primer trasplante de células de cordón umbilical fue realizado en Octubre de 1988 aunque los primeros intentos datan desde 1972 del siglo pasado. Todos estos trasplantes eran como fuente de progenitores hematopoyéticos para tratamiento de trasplante de medula ósea en pacientes con hemopatías malignas y síndromes de fallo medular o sea su uso era exclusivo para su aplicación clínica restringida a tratamientos de enfermedades hematológicas¹¹.

Sin embargo muchos años después se pudo comprobar que tanto las células de cordón umbilical como las de médula ósea representaban un gran potencial en la terapia de otras enfermedades extramedulares incluyendo las enfermedades cardiovasculares entre otras.

En octubre del 2000 fue publicado que un equipo médico Frances encabezado por el científico, Dr. Menasche, implanto mioblastos autólogos a un paciente con un corazón infartado. El proceder se realizo meses antes de su publicación por el órgano de prensa **“LE FIGARO” (18 de Octubre del 2000)** y constituyó el primer ensayo a nivel mundial del empleo de la terapia regenerativa en el tratamiento de enfermedades extramedulares.

Este tipo de células se empleo varios años pero rápidamente cayeron en desuso porque no tenían poder de transdiferenciación y su empleo en Cirugía Cardiovascular trajo variadas complicaciones.

La primera publicación en América relacionada con el empleo de células en la terapia celular o regenerativa fue hecha en la Revista **“INTERCONTINENTAL CARDIOLOGY” de enero-abril del 2001 (Volumen 10. No. 1)** y sus autores fueron **JC Chachques, José Hidalgo Díaz, y cols. del Departamento de Cirugía Cardiovascular de los Hospitales Broussais y Georges Pompidou de Paris Francia.**

Rápidamente grupos independientes de varios países altamente desarrollados en sus sistemas de salud comenzaron a emplear células de medula ósea en este caso células mononucleares donde se encuentran incluidas las células marcadas como CD 34 linaje positivo con poder de transdiferenciación¹².

El 27 de Febrero del 2004 un equipo de científicos encabezados por el Cirujano Cardiovascular, Dr. José Hidalgo Díaz realizó el Primer trasplante Cardíaco de Células madre de médula ósea en Cuba, Centro América y el Caribe en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Habana (ICCCV).

Se realizaron hasta la fecha 10 casos de los cuales 8 han sido por vía quirúrgica (3 con empleo de circulación extracorpórea (CEC) y parada cardíaca y 5 sin CEC (a “corazón latiendo”), dos por vía intracoronaria directa.

El proceder hematológico se realiza por punción en el estroma de la médula ósea de la cresta iliaca a fin de obtener el material suficiente para lograr en el laboratorio células madre en concentración suficiente, (2×10^6 células /ml) un total de 20 a 30 ml se trasplantan por cirugía, a nivel miocárdico o intracoronario. Se determina el porcentaje de células progenitoras (CD34+, CD133+, CD6+, CD38+/, HLA-DR-, CD90+, CD117+) de las muestras de médula ósea autóloga obtenidas, así como su viabilidad.



Debemos señalar que si bien en todos los casos publicados de trasplante celular con diferentes tipos de células madre y por diferentes vías de administración, el procedimiento ha resultado inocuo, queda por demostrar la efectividad del método en el ser humano. Sin embargo la comunidad científica internacional se muestra optimista sobre el porvenir de la terapia celular con células madre en la regeneración del corazón humano utilizando células mononucleares y más actualmente células mesenquimales¹³.

Los integrantes de ese colectivo fueron además del Dr. Hidalgo que dirigía el grupo, el Dr. Angel Paredes, la Dra. Consuelo Macias, la Dra. Elvira Dorticos, el Dr. Ballester, el Dr. Alberto Hernández Cañero, el Dr. P. Hernández entre otros, todos miembros del Grupo de Terapia Regenerativa del ICCCV y el Instituto de Hematología de Cuba.

El Primer implante de células Madre en la Historia de Cuba, Centro América y el Caribe por vía intracoronaria fue realizado también en el Instituto de Cardiología el 2 de Abril del 2004 por el Dr. L.D. Llerena Rojas, hemodinamista del Grupo de Terapia celular.

Previamente en el Hospital Broussais de Paris, Francia se realizaron los experimentos en animales como corresponde a este tipo de investigaciones (**Contrat Comisión Europeenne ERB 4001GT957737**)

No es aceptable internacionalmente hacer estos procedimientos en la actualidad sin caracterizar y contabilizar las células con el empleo de citometría de flujo.

Usar sangre periférica movilizandando las células mononucleares con los diversos factores de movilización existentes y solo centrifugar la misma sin ser empleado el método de Ficoll, la aféresis es una grave violación de los métodos de obtención de células madre para fines terapéuticos que violan lo estipulado en la declaración de HELSINKI en lo referente a procedimientos terapéuticos a realizarse en humanos. Lo mismo ocurre cuando se emplea sangre periférica de un paciente para implantarlo en otro.

Mas grave aun es cuando emplean células de animales cuya pro genie o linaje es incompatible con el del ser humano.

Igualmente esta contraindicada la terapia regenerativa con el fin de “eliminar oclusiones arteriales significativas” de arterias tanto coronarias (Cardiología y Cirugía cardiovascular) como de miembros periféricos (Angiología) pues estas células no tienen esa función. La terapia regenerativa se asocia en estos casos a los bypass coronarios o de arterias periféricas o el uso de stents ya sean medicados o no y su empleo complementario es para tratar zonas isquémicas cardiacas o vasculares periféricas no oclusiones arteriales.

El poder “angiogenico” de las células madre en estos casos jamás a sido probada en estudios angiograficos. Los vasos de “neofor macion” vistos en contados casos son totalmente rudimentarios y funcionalmente ineficaces. Sin embargo el poder “miogénico” de estas células si ha sido probado por ecocardiografía “color Kinesis” y estudios complementarios de medicina nuclear cardiaco tres meses después de los implantes celulares. Está más que probado el efecto “antiremodelación” del tejido miocárdico que producen estas células al ser implantadas en sitios de la escara fibrosa dejadas por los infartos miocárdicos¹⁴.

Los cultivos celulares para la obtención de células madre son métodos aceptados internacionalmente y se emplean entre otros para crear piel disgregando las células con tripsina y con colagenasa. Se cultivan también condrocitos usando la misma colagenasa.

El INIBIC (Instituto de Investigaciones Biomédicas de España), separan células Mesenquimales y de otros tipos como las células de tejido celular subcutáneo (Células grasas) entre otras células.

La ingeniería de Tejidos avanza rápidamente y el futuro de la terapia regenerativa con células madre sigue siendo promisorio e impactante para el tratamiento de múltiples enfermedades en seres humanos.

En relación al empleo del producto pVEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular) en humanos que lleva muchos años en uso y finalmente en desuso, los científicos que realizan el proceder todavía lo acompañan de revascularización coronaria junto con la aplicación del producto pVEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular) lo que es más realista a la hora de abordar una indicación de esta índole.

Esto no lo hacen todos los grupos de trabajo. Se deben evaluar otras vías para inyectar el producto “Angiogénico” tales como la intracoronaria, vía seno coronario, vía trans endocardica u otra sistémica para la administración del pVEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular) en humanos lo que resolvería este problema ciertamente sin la administración de un producto por vía quirúrgica pues la sola realización de un proceder de cirugía mayor para implantar una solución angiogénica provoca mas costos que beneficios en relación a este problema y éticamente no debería avalarse el proceder de administración del producto por vía quirúrgica sin realizar bypass coronarios como tal o

revascularizaciones vasculares de otra índole. Eso es éticamente inaceptable y viola lo referente a la declaración de HELSINKI en cuanto a tratamiento en seres humanos.

El producto pVEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular) no es parte de los tratamientos inherentes a la competencia de la Terapia Regenerativa con células madre y pensamos que a pesar de la larga investigación de que ha sido objeto además de los innumerables ensayos clínicos a los que se ha sometido el pVEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular) jamás cumplió con las expectativas creadas.

La Bioasistencia Cardíaca con empleo de células madre es una propuesta ideal y emergente de la comunidad científica para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Eso mismo ocurre con su empleo en innumerables campos de la medicina.

BIBLIOGRAFIA

1. Tam SK, Gu W, Mahdavi V, Nadal-Ginard B, Cardiac myocyte terminal differentiation. Potential for cardiac regeneration. *Ann NY Acad Sci* 1995; 75: 72-79.
2. Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes do not terminally differentiate in the adult mammalian heart. *Circ Res* 1996; 78; 536-546.
3. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, Quaini K, Anversa P. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J. Med* 1997; 336; 1131-1141.
4. Nadal-Ginard B, Inducción de nuevos cardiomiocitos en el corazón adulto: futuro de la regeneración miocárdica como alternativa al trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54; 543-550.
5. Anversa P, Torella D, Kajstura B, Leri A. Myocardial regeneration. *European Heart journal (supplemente G)* 2002; 4; G-67-G-71.
6. Ferrari G, Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiulo A, Cossu G., et al. Muscle regeneration by bone marrow derived myogenic progenitors. *Science* 1998; 279; 1528-1530.
7. Orlic D, Bodine DM. Pluripotent haematopoietic stem cells of low and high density can repopulate W/W^w mice. *Exp Hematol* 1992; 20: 1291-1295.
8. Orlic D, Fisher R, Nishikawa S. I., Nienhuis AW, Bodine DM. Purification and characterization of heterogeneous pluripotent hematopoietic stem cells population expressing high level of c-kit receptor *Blood* 1993; 82; 762-778.
9. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S. et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410; 701-705.
10. Quaini F, Urbanek M, Beltrami AP, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002; 346, 5-15.
11. Rajnoch C, Chachque JC, Lajos P, Fornes P, Mirochnik N, Fabiani JN, Carpentier A. Cell therapy for heart failure. *Cardiovascular surg* 1998; 6 (supp 1 3)
12. Scorsin M, Hagege A, Vilkin JT, Fisman M, Marotte S, Samuel JL, Rappaport L, Schwartz K, Menasche P, Comparison of the effects of fetal cardiomyocyte and skeletal myoblast transplantation on postinfarction left ventricular function. *J. Thorac Cardiovascular. Surg* 2000; 119; 1169-75.

13. Strauer B E, Brehm M, Zeus T, Kosterling M, Hernández A, Sorg RV, Kogler G, Wernet P, Circulation: 2002; 106; 1913-1918. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone Marrow cell transplantation in humans.
14. Perin EC, Dohmann Hep, Boroferic R, Silva SA, Sousa ALS, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe chronic ischemic heart failure. Circulation: Mayo 13; 2284-2302.

*** Especialista de Segundo Grado en Cirugía Cardíaca, Profesor Auxiliar del ISCM-H, Hospital Militar “ADB”, Managua. Nicaragua. Miembro de la Asociación Internacional de Bioasistencia Cardíaca.**

**** Doctor en Ciencias Médicas. Director Fundador. Instituto de Cardiología y Cirugía CV. (ICCCV) Habana. Cuba.**

***** Investigador Principal de la Universidad “Pierre et Marie Curie” y Jefe de Investigaciones del Hospital Europeo “Georges Pompidou”, Paris. Francia**

Para más información contactar:

Dr. José Hidalgo Díaz, Cirujano Cardiovascular IIº

Celular: 83860655 (m) y 89211862 (c)

Fijo: (53) 7-8303076-Habana. Cuba

Email: angelaelvira@matcom.uh.cu