
Biología y aplicación de las Células Madre de la Médula Ósea

Hugo N. Ríos Díaz^{1,2}, Antonio A. Carrasco Yalan^{2,3}, Jorge F. Castillo Aguirre^{1,2,4}

RESUMEN

En los últimos años el interés por las células madre (CM) ha crecido debido a su potencial terapéutico en enfermedades crónicas degenerativas como las cardiopatías isquémicas, la insuficiencia arterial periférica, la diabetes mellitus, la enfermedad de Parkinson, cirrosis hepática, etc.. Las células más estudiadas y más utilizadas actualmente a nivel clínico son CM de la Médula Ósea (CMMO), debido a la ausencia de problemas éticos y de complicaciones con respecto a las CM embrionarias, y a su relativa fácil obtención y aislamiento, frente a otras CM adultas. La utilización experimental de estas CMMO en diferentes modelos animales de enfermedades humanas crónico-degenerativas, ha demostrado no sólo la transdiferenciación de estas CM en células del tejido u órgano lesionado, si no también, la mejoría estructural y funcional de dichos órganos luego del implante de CMMO. Esto ha servido de base para el inicio de los estudios clínicos, los cuales están demostrando buenos resultados tras el implante de CMMO en el tratamiento de diferentes patologías crónico-degenerativas, especialmente las enfermedades cardiacas isquémicas. Los resultados son muy promisorios y la expectativa es grande con respecto a la capacidad terapéutica de estas células. Los próximos años permitirán demostrar el verdadero alcance del implante de las CMMO en el tratamiento de las enfermedades arriba mencionadas y en otras.

SUMMARY

Some years ago, there had been an increased interest on stem cells because of its therapeutic potential in chronic degenerative diseases as ischemic cardiopathy, peripheral artery insufficiency, diabetes mellitus, Parkinson's disease, liver cirrhosis, etc. The most studied and used stem cell

source is the bone marrow due of the absence of ethical problems and complications comparing with embryonic stem cells; also because its relative easiest collection and isolation comparing with other adults stem cells sources. The experimental used on animal models of chronic and degenerative human diseases had shown not only transdifferentiation to tissue specific cells or damage tissue cell, also, the structural and functional improvement of those organs after bone marrow stem cell (BMSC) implant. This had lead clinical trials that have been showing good outcomes after BMSC implant on different chronic degenerative diseases mainly ischemic heart diseases. The outcomes are very encouraging and the therapeutic potential of these cells had a high expectation on clinical practice. The forthcoming years will demonstrate the truly capacity of BMSC implant on the treatment of diseases mentioned above and others.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 15 años, el interés por las células madre (CM) se ha incrementado, abriéndose un nuevo campo de estudio que se está desarrollando a gran velocidad y que a la vez resulta ser muy interesante y esperanzador. Así, el avance en el estudio y aplicación de las CM ha permitido, en muy poco tiempo, pasar desde estudios netamente experimentales, a nivel de laboratorio, a la aplicación clínica en pacientes con enfermedades degenerativas y crónicas, dando origen así a una nueva forma de tratamiento: la Terapia Celular.

Aunque el desarrollo de la terapia celular como concepción terapéutica tiene muy poco tiempo, sin embargo, las CM de la médula ósea (MO) vienen siendo estudiadas y utilizadas con éxito desde hace más de treinta años para el tratamiento de enfermedades neoplásicas hematológicas, a través de los trasplantes de MO. Gracias al conocimiento acumulado en

1. Profesor del Capítulo de Hematología, Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres
2. Hematólogo Clínico - Instituto de Criopreservación y Terapia celular, Lima,
3. Head of Specialty Medicine - Regional Medical Affairs - Bayer Schering Pharma México DF - México
4. Profesor de Hematología y Oficina de Postgrado de la Universidad de San Martín de Porres

todos estos años, hoy se puede caracterizar, separar, cultivar y expandir las CM de la MO con relativa facilidad, a diferencia de otros tipos de CM que aún están en estudio. De ahí que estas células hayan sido las primeras en ser utilizadas para terapia celular tanto en el campo experimental como en el clínico.

LAS CÉLULAS MADRE

Las CM son células muy especiales que tienen dos características que las definen^{2,3}:

- 1) Son auto-renovables: capaces de dividirse indefinidamente produciendo duplicados exactos de sí mismas (Clonas) y por tanto pueden perpetuarse como tales
- 2) Tienen potencialidad para producir progenie: pueden diferenciarse y dar origen a por lo menos un tipo de célula especializada madura de algún tejido u órgano determinado.

De hecho, podemos encontrar CM a lo largo de todas las etapas de desarrollo del ser humano, desde su concepción hasta la edad adulta, pero las CM que más interés han despertado en los investigadores y por tanto han sido más estudiadas, son las CM Embrionarias (CME), las cuales, según la concepción tradicional, serían las únicas células pluripotentes con capacidad de dar origen a células especializadas de cualquier tejido u órgano del cuerpo humano. Las CM Adultas (CMA), las cuales serían multipotentes o monopotentes con capacidad limitada para diferenciarse, pueden dar origen sólo a una o algunas células especializadas, dependiendo del órgano o tejido donde estén localizadas³.

Al nacimiento el ser humano tiene CM multipotentes o monopotentes en pequeñas cantidades, residentes en cada uno de sus órganos y/o tejidos. Estas CM tendrían la finalidad de reponer, en el órgano donde están ubicadas, las células especializadas que se van perdiendo a lo largo de la vida por efecto del envejecimiento, la apoptosis u otros mecanismos biológicos^{2,4}, a éstas células se las conoce como CM Adultas.

PLASTICIDAD: UNA CARACTERÍSTICA DE LAS CM

Durante muchos años se pensó que las únicas CM con capacidad de dar origen a todas las células del cuerpo humano (pluripotencialidad), eran las CME derivadas de la masa interna del blastocisto (5° a 6° día de gestación) y que las CMA estaban más restringidas en cuanto a su potencial de diferenciación. Sin embargo, múltiples estudios experimentales in-vitro como in-vivo, utilizando modelos animales, realizados a finales de los 90 y los primeros años de este siglo, desafiaron esta concepción poniendo en evidencia

que esta "restricción" de las CMA hacia un tejido u órgano en particular, podía ser revertida.

Así, se ha logrado observar que las CMA, bajo determinadas condiciones especiales, tienen la capacidad de cambiar los patrones de su expresión genética y producir células especializadas maduras de tejidos u órganos completamente diferentes al de su origen. Por ejemplo, se ha logrado evidenciar que las CM hematopoyéticas tienen la capacidad de dar origen a células endoteliales⁵, cardíacas^{6,7}, hepáticas⁸, musculares⁹, nerviosas^{10,11}. A esta característica se la conoce como transdiferenciación o plasticidad celular.

Esta característica es la que permitió concebir el desarrollo de una nueva concepción terapéutica: la medicina regenerativa o terapia celular, que busca la regeneración de tejidos y órganos lesionados especialmente en enfermedades crónica-degenerativas, a partir de la utilización de las CM.

CM DE LA MÉDULA ÓSEA

Las CMA más estudiadas son las CM de la MO (CMMO), no sólo por su utilización durante las últimas cuatro décadas en los trasplantes de MO, sino también por su relativamente fácil obtención y su gran capacidad de proliferación. Ahora se sabe que al hablar de CM de la MO, en realidad nos estamos refiriendo a una variada gama de poblaciones celulares, cada una de ellas con características particulares y variado grado de potencial de diferenciación. Sólo por mencionar algunas de estas poblaciones, tenemos:

- 1) CM hematopoyéticas: son las CM que dan origen a todo el sistema linfo-hematopoyético, dentro de las cuales también hay diferentes poblaciones según el grado de inmadurez, siendo al parecer las más primitivas las células que marcan CD34 (+) y CD38 (-)¹².
- 2) CM mesenquimales o estromales: la forma más práctica de aislarlas actualmente es utilizando su característica de adhesión a la placa del medio de cultivo donde se siembran. Tienen capacidad de dar origen a muchas de las células de los tejidos de origen mesodérmico (tejido muscular, óseo, cartilaginoso, adiposo, etc) y al parecer serían más plásticas que las CM hematopoyéticas¹³.
- 3) CM endoteliales: son células que tienen la capacidad de dar origen a células endoteliales y de participar en la angiogenesis (neoformación de vasos sanguíneos)¹⁴.
- 4) Side Population Cells: células aún no bien caracterizadas, pero con gran potencialidad para transformarse en células de diferentes tejidos¹⁵.
- 5) MAPCs (multipotent adult progenitor cells): son células no totalmente caracterizadas, consideradas por algunos como un subset de CM mesenquimales mucho más primitivas. Se ha logrado documentar su gran plasticidad para dar origen a células prácticamente de cualquier tejido u órgano del cuerpo¹⁶.

- 6) Hemangioblastos: serían células muy primitivas a partir de las cuales se originarían las CM hematopoyéticas y las CM endoteliales¹⁷.

Todas estas poblaciones celulares han demostrado ser multipotentes, muy proliferativas y con capacidad de transdiferenciarse en células de otros tejidos u órganos diferentes a la MO, por lo que actualmente no hay claridad para poder definir cuál de éstas, o quizá otros tipos de poblaciones celulares, aún no caracterizadas, son las “mejores” células para ser utilizadas en terapia celular. Así, frente a este desconocimiento, la mayoría de investigadores considera que resulta más beneficioso utilizar todo el pool de CM MO, aún más cuando se sabe que dentro de este producto hay una serie de citocinas y factores de crecimiento que, como veremos más adelante, también participarían en forma importante en la regeneración de los tejidos lesionados.

UNA NUEVA CONCEPCIÓN DE TRATAMIENTO: MEDICINA REGENERATIVA O TERAPIA CELULAR

Las enfermedades degenerativas y/o crónicas, como la enfermedad aterosclerótica (con sus secuelas: infarto cardiaco, enfermedad coronaria crónica, infarto cerebral e insuficiencia arterial periférica), las hepatopatías crónicas, la Diabetes Mellitus, las enfermedades degenerativas cerebrales (Alzheimer, Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple) y otras más, que predominantemente se presentan en las personas adultas y ancianas ocasionando una alta morbi-mortalidad, se caracterizan en la mayoría de los casos por pérdida de las células “especializadas” del tejido u órgano lesionado, por efecto de una serie de agentes o noxas tanto externos como internos (ambientales, infecciosos, genéticos, isquémicos, etc.) que lesionan y destruyen las células, lo cual progresivamente ocasionará falla en el funcionamiento de dicho órgano.

Hasta ahora, la meta de los tratamientos médicos en las enfermedades crónico-degenerativas ha sido tratar los síntomas y, en la medida de lo posible, remover la causa, buscando con ello que la regresión de la lesión o al menos no avance. Así, a pesar del progreso en cuanto al desarrollo de nuevos fármacos y de procedimientos invasivos (cirugía, cateterismo arterial, etc.), éstos sólo han logrado aliviar o, en el mejor de los casos, detener parcialmente el avance de la enfermedad y con ello la lesión a los órganos afectados. Actualmente, la medicina esta buscando una meta más ambiciosa en el tratamiento de estas enfermedades: lograr la completa recuperación, tanto estructural como funcional, del órgano lesionado.

En este sentido, un primer paso importante y “curativo” han sido los trasplantes de órganos sólidos, es decir el “reemplazo” total de un órgano lesionado por uno proveniente de otra persona, en la mayoría de casos una persona en muerte

cerebral (donante cadavérico). Sin embargo, el trasplante esta indicado sólo en casos muy severos y avanzados de enfermedad, debido a que no está exento de complicaciones importantes como el rechazo del órgano donado y los efectos secundarios de los medicamentos inmunosupresores utilizados para evitar dicho rechazo. De otro lado, la demanda de trasplantes sobrepasa en mucho la disponibilidad de órganos para ser utilizados e implica un alto costo económico, de ahí que sólo se beneficie con este tratamiento un grupo reducido de pacientes¹⁸.

Frente a esta realidad, en los últimos años se ha desarrollado un gran esfuerzo por buscar alternativas de tratamiento más factibles y asequibles que beneficien a la gran mayoría de pacientes que padecen estas enfermedades, de ahí que se ha abierto un nuevo y esperanzador campo de investigación y de aplicación clínica con el descubrimiento de la plasticidad de las CM y su utilización en terapia celular, es decir el tratamiento de las enfermedades colocando CM en un órgano o tejido lesionado para que éstas puedan reponer o regenerar las células perdidas, de tal forma que el órgano pueda ser reparado y vuelva a funcionar adecuadamente.

Las primeras células que llamaron la atención de los investigadores para ser utilizadas en este intento de regenerar órganos y tejidos fueron la CME, dado que se tratan de células muy inmaduras con alta potencialidad de dar origen a cualquier célula de nuestro organismo. Sin embargo, los graves problemas éticos que su uso conlleva, así como su potencial posibilidad de formar teratomas, han condicionado que muchos investigadores dirijan su interés hacia las CMA, normalmente presentes en los diferentes órganos de nuestro cuerpo y que no presentan estos problemas. De todas éstas, las CMMO son las preferidas por las razones anteriormente expuestas.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN ANIMALES

Los primeros estudios que dieron sustento a la terapia celular se empezaron a realizar en los últimos años del siglo pasado y los primeros de este siglo. Muchos investigadores a nivel mundial, utilizando modelos animales de enfermedades degenerativas, han logrado evidenciar que las CMMO no sólo son capaces de “anidar” (localizarse) en el órgano lesionado, sino que pueden transformarse, in vivo, en células especializadas de dicho órgano y contribuir en forma significativa a mejorar su función.

Uno de los primeros trabajos fue publicado por Donald Orlic y colaboradores en el 20016. En este estudio los investigadores, utilizando ratones a los cuales se les había producido experimentalmente infarto cardiaco, lograron evidenciar mejoría de la función cardiaca de los animales luego de implantarles CM de su propia MO.

A partir de ahí, numerosos reportes han logrado evidenciar la potencialidad de las CMMO para reparar diferentes tejidos y órganos lesionados. Por ejemplo, David Hess y colaboradores reportaron en el 2003 un estudio en ratones, a los cuales se les produjo lesión química del páncreas usando estreptozotocina, observando que estos animales podían volver a formar insulina y mejorar sus niveles de glucosa sanguínea cuando se les implantaba CM de su MO¹⁹.

En animales en los cuales se produjo severo daño químico del hígado y luego se les implantó CM Hematopoyéticas derivadas de sangre de cordón umbilical humano, se logró detectar la presencia de hepatocitos humanos en el hígado de los animales, así como la producción de albúmina humana, indicando que las CM Hematopoyéticas no solo habían “anidado” en el hígado de estos animales, sino que se habían transformado en hepatocitos funcionantes²⁰.

Estudios de CMMO para regenerar el sistema nervioso en animales de experimentación también han demostrado su potencial capacidad para regenerar neuronas y mejorar las alteraciones producidas por la lesión de este órgano²¹. Así, en un modelo animal de lesión cortical (como se produce en los infartos cerebrales), Josef Priller y colaboradores en el 2001 lograron evidenciar la presencia de neuronas funcionales luego del implante de CMMO²². En modelos animales de desmielinización de fibras nerviosas, como se observa en enfermedades como la esclerosis múltiple, Yukinori Akiyama y colaboradores en el 2002 demostraron la remielinización de las fibras nerviosas luego de implante de CMMO²³.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los resultados favorables de terapia celular observados en modelos animales, permitió que esta nueva técnica rápidamente sea aplicada en la práctica clínica para el tratamiento de pacientes. Así, en 2002, Bodo Strauer y colaboradores fueron los primeros en reportar los resultados de implantar CMMO en pacientes con infarto cardiaco agudo²⁴. Ellos evidenciaron una buena recuperación del tejido dañado junto a una mejoría importante de la función cardiaca en estos pacientes. A partir de esta primera experiencia clínica del uso de CM para regenerar un órgano lesionado, el interés por la terapia celular en diferentes enfermedades crónico-degenerativas ha crecido enormemente en los últimos años.

ENFERMEDAD CORONARIA (AGUDA Y CRÓNICA)

En los últimos años, muchos estudios clínicos, la mayoría de Fase I/II^{24,25,26,27,28,29,30,31}, utilizando CMMO autólogas (CMMOA) en pacientes con cardiopatía isquémica, han demostrado que este procedimiento es factible y seguro, así

como han evidenciado mejoría en la función cardiaca en los pacientes implantados. Las CM en estos estudios fueron implantadas en el tejido cardiaco lesionado por cateterismo a través de la vía coronaria^{24,25,26,27,28,29}, o de la vía venosa, utilizando el seno venoso coronario³⁰, o implantadas directamente por vía intramiocárdica a cielo abierto en pacientes sometidos a by-pass aortocoronario³¹.

Si bien la gran mayoría de estudios en infarto agudo miocárdico (IMA) han demostrado beneficio de la utilización de las CMMOA, estos no han podido categóricamente afirmarlo debido al relativamente poco número de pacientes enrolados en ellos. Sin embargo, en el 2008, un meta-análisis en base a 6 estudios aleatorizados y controlados de terapia celular en enfermedad coronaria aguda, 517 pacientes en total, demostró incremento estadísticamente significativo de la fracción de eyección (FE) en los pacientes implantados con CMMOA versus paciente control no implantados³⁷, dando mayor evidencia del efecto favorable sobre la función cardiaca de implantar CMMOA en pacientes con enfermedad isquémica aguda.

Una pregunta no resuelta durante muchos años ha sido la duración del efecto observado, con la sospecha de que este efecto podría ir perdiéndose en el tiempo. El BALANCE study³⁸, publicado en el año 2009, ha llegado dar una respuesta inicial a este cuestionamiento. Este estudio aleatorizó paciente con IMA en dos grupos: un grupo de estudio a los que se implantó CMMOA y un grupo control que no recibieron CM. Ambos grupos fueron seguidos por 60 meses, demostrándose que el grupo de estudio tuvo un incremento mayor de la FE que los pacientes del grupo control y que este incremento se mantuvo a lo largo de todo el tiempo de seguimiento. Aún más, los pacientes del grupo de estudio tuvieron una mayor sobrevida, estadísticamente significativa, que el grupo control, a los cinco años de seguimiento.

Aunque los estudios en enfermedad isquémica crónica no son tan abundantes como en la enfermedad aguda, la mayoría de ellos han demostrado también un efecto positivo sobre la FE en pacientes que han recibido implante de CMMOA^{31, 32, 33, 34, 35, 36}. De ellos, es de interés mencionar aquellos pocos estudios en los que se ha inyectado CM directamente al miocardio luego de haberse realizado bypass aorto-coronario^{34,36} o por vía endomiocárdica tras mapeo electromecánico³². Según los resultados, parecería que el implante directo de CMMOA al miocardio tiene mejores resultados sobre la función cardiaca, tal como lo sugiere el estudio de Alfonso Rivas-Plata y colaboradores³⁶ quienes demostraron que la FE en pacientes que fueron implantados con CMMOA se incrementó en más del 50% sobre el nivel basal (FE de 26.4 a 41.23), mientras que en el grupo control

solo se incrementó en 8% sobre el nivel basal (FE de 29 a 31.5). Otros grupos nacionales entre ellos Tuma y colaboradores han utilizado la vascular por cateterismo y abordaje de arteria coronario y/o seno coronarios en pacientes con insuficiencia cardiaca y angina sintomática; pacientes no respondían a la terapia farmacológica máxima; los resultados son sostenibles hasta 3 años post intervención con CMMOA con incremento de la FE y disminución de angina^{58,59}.

Se ha propuesto hasta tres mecanismos por los cuales las CMMO pueden mejorar la función del miocardio cuando son implantadas^{39,40}.

1. Inducción de angiogénesis: formación de nuevos vasos en las zonas infartadas
2. Cardiomiogénesis: formación de nuevas células miocárdicas (cardiomiocitos) que asuman la función de las células dañadas.
3. Efecto sobre el tejido cicatricial

Así, el implante de CMMO tendrían impacto sobre la perfusión tisular y la función contráctil cardiaca debido a que promoverían la vascularización y la formación de cardiomiocitos. Sin embargo, no se sabe si esto se debe a una verdadera incorporación de las CM al tejido cardiaco, ya sea como célula endotelial o como cardiomiocito (transdiferenciación) o si se debe a un efecto paracrino por presencia de citoquinas o factores de crecimientos, secretados por las CM de MO en el tejido cardiaco, que: 1) frenarían la apoptosis de los cardiomiocitos, 2) reclutarían las CM residentes y las estimularían a diferenciarse hacia células endoteliales (formación de vasos) o cardiomiocitos, 3) estimularían la proliferación de cardiomiocitos y, 4) tendrían un efecto directo sobre la escara, revirtiendo la fibrosis, todo lo cual contribuiría al beneficio en la función cardiaca observada en los pacientes.

INSUFICIENCIA ARTERIAL PERIFÉRICA:

En 2002, médicos japoneses reportando marcado éxito en el tratamiento de la insuficiencia arterial de miembros inferiores, utilizando CM de MO. Este primer estudio de terapia celular para enfermedad isquémica de miembros inferiores fue publicado por Tateishi y colaboradores, quienes basándose en datos previos de experimentos en modelos animales, lograron demostrar la seguridad y la efectividad de usar CMMOA en este tipo de pacientes³⁷.

A partir de esta publicación, varios otros estudios fase I/II de implante de CM de MO o CM de sangre periférica movilizadas, han mostrado mejoría tanto clínica como angiográfica de la insuficiencia vascular periférica en pacientes con aterosclerosis o con diabetes mellitus^{41,42,43,44, 45,46}. A nivel de la respuesta clínica, no sólo se ha demostrado

mejoría sintomática con disminución del dolor o incremento de la distancia recorrida antes de la aparición del dolor, sino que también se ha documentado la mejoría y curación de úlceras crónicas tanto en pacientes con insuficiencia isquémica como en pacientes diabéticos⁴⁴. Aún más, también se ha demostrado una significativa disminución del número de amputaciones en el grupo de pacientes que recibieron implante de CMMOA versus pacientes que no⁴⁴.

Si bien, actualmente no se dispone de estudios aleatorizados, controlados, con gran número de pacientes que sustenten claramente el efecto positivo de la terapia celular en pacientes con insuficiencia arterial periférica. Es claro, para muchos de los especialistas en el tema, que la terapia celular es una opción de tratamiento a ser considerada en pacientes con este padecimiento. Esto, probablemente deriva de la demostrada capacidad angiogénica de las CMMOA, que es el mecanismo principal que lleva a la mejoría de la insuficiencia en estos pacientes.

Otras Patologías: Diabetes Mellitus, Enfermedad de Parkinson, Cirrosis Hepática

DIABETES MELLITUS

A partir de algunos reportes de la plasticidad de CM de MO para diferenciarse en células que producen insulinas in vitro y de la normalización de la glicemia así como incremento en la masa de islotes pancreáticos en modelos animales de diabetes que recibieron CM de MO^{47,48}, investigadores argentinos, decidieron trasladar este procedimiento al uso clínico en pacientes con Diabetes Mellitus. Este grupo argentino, liderado por Roberto Fernández Viña, presentó en el año 2005, los resultados de sus primeros dieciséis pacientes con Diabetes tipo 2 a los cuales se les implantó CMMOA por cateterismo, a nivel de las arterias que irrigan el páncreas, mostrando que el 84% de los pacientes que recibieron terapia celular habían suspendido totalmente la medicación⁴⁹.

Actualmente, hay escasos estudios publicados sobre el tema, la mayoría de ellos en diabetes mellitus tipo 2, con poco número de pacientes^{50,51,52}. En ellos se ha reportado un efecto positivo sobre el control metabólico de la glucosa e incremento de los niveles de insulina y péptido-C post-implante de CMMOA, con disminución o suspensión de las dosis de insulina en algunos de los pacientes. Sólo el grupo peruano liderado por Tuma, inició su experiencia en el 2005 y ha reportado data sobre el uso de CMMOA, favoreciendo principalmente a los pacientes con diabetes tipo 2⁵².

Si bien estos estudios pequeños han demostrado mejorar el control metabólico de muchos de los pacientes implantados, se requiere de estudios grandes, en poblaciones homogéneas de pacientes diabéticos, para definir el verdadero alcance de la terapia celular en esta patología.

Enfermedad de Parkinson

A pesar de la escasa literatura sobre el tema que sustente la aplicación de CMMOA como una opción terapéutica en pacientes con Parkinson la investigación peruana ha permitido contribuir a ampliar este campo^{60,61,62}.

La data sobre los efectos de la utilización de CMMOA en pacientes con Parkinson llega desde dos abstracts presentados en congresos internacionales por investigadores peruanos. Tanto Brazzini y colaboradores⁵³ como Tuma y colaboradores⁵⁴, han presentado los datos del seguimiento de sus pacientes sometidos a implante de CMMOA. Ambos grupos han encontrado mejoría clínica e imagenológica en muchos de los pacientes tratados.

Tuma y colaboradores⁵⁴, reportaron 33 pacientes reclutados entre Agosto 2006 a April 2007; todos con enfermedad de Parkinson avanzado. Clínicamente fueron evaluados con Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) y Schwab-England (SE) para actividades diarias; también los pacientes fueron sometidos a resonancia magnética con estudio de espectroscopia para N-acetilaspártato (NAA)/creatina (Cr) y perfusión de estriado y occipital antes de la intervención. Los pacientes mejoraron clínica y significativamente mediante la escala UPDRS y SE; de igual forma se observó mejoría significativa en el estudio de espectroscopia de seguimiento para la relación NAA/Cr, mientras que se observó mejoría no significativa de mayor perfusión del estriado y la relación estriado/occipital a la perfusión

Creemos que la terapia celular en la enfermedad de Parkinson puede ser una posibilidad de tratamiento y/o control de la enfermedad que debe ser investigado.

Cirrosis hepática

La data sobre la utilización de CMMOA en pacientes con cirrosis es muy escasa^{55,56,57} y la mayoría de ella proviene de reportes con número muy reducidos de pacientes. Si bien, en todos ellos se evidencia mejoría en algunos parámetros bioquímicos de la función hepática no se sabe si eso realmente implique un beneficio clínico. En todo caso, es un área que requiere aún ser investigada para determinar si terapia celular puede ser una opción dentro del manejo de estos pacientes.

Cabe mencionar que la aplicación de las CMMOA no sólo se limita a estas patologías crónico-degenerativas, actualmente también se viene aplicando para problemas o defectos oseo-cartilaginosos con buena respuesta, aunque la data es aún escasa.

CONCLUSIÓN

El panorama de aplicación de la terapia celular se vislumbra como prometedor. Actualmente, el número de estudios publicados está en aumento, en nuestro medio se inició la terapia celular desde el 2004, necesiándose desarrollar ensayos clínicos de fase II y III, para su aplicación terapéutica en la población tanto en instituciones privadas como estatales. Todas estas investigaciones deben permitirnos en el futuro no sólo entender cómo funcionan estas células, sino que además deben llevarnos a mejorar los resultados obtenidos hasta el momento en las enfermedades mencionadas y tal vez demostrar su efecto también en otras enfermedades crónico-degenerativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Jones JM, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145-47.
2. Korbling M, Estrov Z. Adult stem cell for tissue repair-A new therapeutic concept?. *N Engl J Med* 2003; 349: 570-82.
3. Bongso A, Richards M. History and perspective of stem cell research. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004; 18: 827-42.
4. Rosenstrauch D, Poglajen G, Zidar N, Gregoric I. Stem cell therapy for ischemic heart failure. *Tex Heart Inst J* 2005; 32: 339-47.
5. Shi Q, Rafii S, Wu MH, et al. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 1998; 92: 362-7.
6. Orlic D, Kajstura J, Chimenti SW, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-5
7. Jackson KA, Majka SM, Wang H, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001; 107: 1395-402.
8. Theise ND, Badve S, Saxena R, et al. Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myeloablation. *Hepatology* 2000; 31: 235-40
9. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998; 279: 1528-30
10. Mezey E, Chandross KJ, Harta G, et al. Turning blood into brain: Cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 2000; 290: 1779-82.

11. Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, Blau HM. From marrow to brain: Expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 2000; 290: 1775-9.
12. Xiao M, Dooley DC. Cellular and molecular aspects of human CD34+ CD38- precursors: analysis of a primitive hematopoietic population. *Leuk Lymphom* 2000; 38:489-97
13. Vaananen HK. Mesenchymal stem cell. *Ann Med* 2005; 37:469-79
14. Dzau VJ, Gneocchi M, Pachori AS, et al. Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Hypertension* 2005; 46: 7-18.
15. S Zhou, JD Schuetz and KD Bunting et al., The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype, *Nat Med* 2001; 7: 1028-1034.
16. M Reyes and CM Verfaillie, Characterization of multipotent adult progenitor cells, a subpopulation of mesenchymal stem cells, *Ann N Y Acad Sci* 2001; 938: 231-233.
17. Cogle CR, Wainman DA, Jorgensen ML, et al. Adult human hematopoietic cells provide functional heman-gioblast activity. *Blood* 2004; 103:133-5
18. Muraca M. Cell therapy as support or alternative to liver transplantation. *Transplant Proc* 2003, 35: 1047-48.
19. Hess D, Li L, Martin M, et al. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 763-70.
20. Sharma AD, Cantz T, Richter R et al. Human cord blood stem cells generate human cytokeratin 18-negative hepatocyte-like cell in injured mouse liver. *Am J Pathol* 2005; 167: 555-64.
21. Goldman S. Stem and progenitor cell-based therapy of the human central nervous system. *Nat Biotech* 2005; 23: 862
22. Priller J, Persons DA, Klett FF, et al. Neogenesis of cerebellar Purkinje neurons from gene-marked bone marrow cells in vivo. *J Cell Biol* 2001; 155:733-38
23. Akiyama Y, Radtke C, Honmou O, Kocsis JD. Remyelination of the spinal cord following intravenous delivery of bone marrow cells. *Glia* 2002; 39:229-36
24. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913-18.
25. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106: 3009-17.
26. Shao-liang C. Wu-wang F, Fei Y, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94:92-5.
27. Fernández-Viña R, Vrsalovic F, Andrin O, et al. Reparación de infarto del miocardio con implante intracoronario de células madre (Stem cell): mejoría precoz de la función ventricular y la isquemia (primeros informes del estudio TECELCOR). *Rev Col Cardiol* 2004; 11: 141-9.
28. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial. *Lancet* 2004; 364: 141-8.
29. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:105-10.
30. Fernández-Viña R, Saslavsky J, Andrin O, et al. Angiogénesis: Terapéutica de la angina refractaria al tratamiento médico/quirúrgico con implante de Stems cells por vía venosa coronaria retrograda (Tecelcor II). Trabajo que recibió el premio a "la mejor comunicación Iberoamericana" en el Congreso de Enfermedades Cardiovasculares 2005 de la Sociedad Española de Cardiología.
31. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, Schumichen C, Nienaber CA, Freund M, Steinhoff G. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361:45-46
32. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110 (11 Suppl 1): II213-8.
33. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:1651-8.
34. Mocini D, Staibano M, Mele L, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2006; 151: 192-7.
35. Assmus B, Honold J, Schächinger V, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1222-32.
36. Rivas-Plata A, Castillo J, Pariona M, et al. Trasplante de células madre de médula ósea asociado a derivación coronaria para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca de tipo isquémico. *Cir Cardio* 2008; 15: 263-7.
37. Sheng K, Yue-jin K, Chong-jian and Run-lin G. Effects of intracoronary autologous bone marrow cells on left ventricular function in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis for randomized controlled trials. *Coron Artery Dis* 2008; 19: 327-35.

38. Yousef M, Schannwell C, Kostering M, et al. The BALANCE study. Clinical benefit and long-term outcome after intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in patients with acute myocardial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2262-69.
39. De Silva R, Lederman RJ. Delivery and tracking of therapeutic cell preparations of clinical cardiovascular applications. *Cytotherapy* 2004; 6: 608-14.
40. Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ Res* 2005; 96: 151-63.
41. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 427-435.
42. Huang P, Li S, Han M, et al. Autologous transplantation of periferal blood cells as an effective therapeutic approach for severe arteriosclerosis obliterans of lower extremities. *Thromb Haemost* 2004; 91: 606-9.
43. Yamamoto K, Kondo T, Suzuki S, et al. Molecular evaluation of endothelial progenitors cells in patients with ischemic limbs: therapeutic effect by stem cell transplantation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: e192-6.
44. Huang P, Li S, Han M, et al. Autologous Transplantation of Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Mobilized Peripheral Blood Mononuclear Cells Improves Critical Limb Ischemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2155-60.
45. Bartsch T, Brehm m, Zeus T, et al. Transplantation of autologous mononuclear bone marrow stem cells in patients with peripheral arterial disease (the TAM-PAD study). *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 891-99.
46. Cobellis G, Silvestroni A, Lillo S, et al. Long-term effects of repeated autologous transplantation of bone marrow cells in patients affected by peripheral arterial disease. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 667-72.
47. Ianus A, Holz G, Theise N, et al. In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J Clin Invest* 2003; 111: 843-50
48. Hess D, et al. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 763-70.
49. Fernández Viña R, Andrin O, Saslavsky J, et al. First reported datas from Argentina of implant and cellular therapy in patients with diabetes type 2 (TECELDIAB study). Abstracts in 45 th Annual Meeting of the American Society for Cell Biology 2005.
50. Estrada E, Valacchi F, Nicora E. Combined treatment of intrapancreatic autologous bone marrow stem cells and hyperbaric oxygen in type 2 diabetes mellitus. *Cell Transplant* 2008; 17: 1295-304.
51. Bhansali A. Upreti V, Khandelwal N, et al. Efficacy Of Autologous Bone Marrow Derived Stem Cell Transplantation In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Stem Cells Dev* 2009 (Epub a head of print).
52. J. Tuma-Mubarack, R. Fernandez-Viña, A. Carrasco-Yalán, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell (ABMMC) transplantation in type 1 and type 2 insulin dependent diabetes mellitus (idm). Accepted for Oral presentation in ISCT June 2007 - Sidney
53. A. Brazzini, R. Cantella, A. Gallardo, et al. Intra Arterial Autologous Implant Adult Stem Cell for Patients with Parkinson's Disease. *J Vasc Interv Radiol* 2008, abstract 301.
54. J. Tuma-Mubarack, A Carrasco-Yalán, A Carrillo, et al. Safety and efficacy of autologous bone marrow mononuclear cell (ABMMC) transplantation in parkinson disease (PD). The first clinical experience by endovascular therapy. *Cytotherapy* 2008 (10) suppl 1, abst 239.
55. Terai S, Ishikawa T, Omori K, et al. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells* 2006; 24: 2292-98.
56. Chernykh E, Starostina N, Paltsey A, et al. Autologous bone marrow cells in the treatment of cirrhosis of the liver. *Bull Exp Biol Med* 2007; 144: 640-5.
57. Pai M, Zacharoulis D, Milicevic M, et al. Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34+ cells into patients with alcoholic liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1952-58.
58. J. Tuma-Mubarack, R Fernandez-Viña, A. Carrasco, J. Castillo, C. Cruz, A. Carrillo, J. Ercilla, C. Yarleque, J. Cunza, S. Chirinos, A. Patel; Successful treatment of refractory angina (RA) by minimally invasive delivery of autologous bone marrow mononuclear cells (ABMMC): 3 year follow-up. *Cytotherapy* 2009 (11), abst 40, pag 16
59. J. Tuma-Mubarack, R Fernandez-Viña, C. Cruz, A. Carrillo, J. Ercilla, L. Inga, C. Yarleque, J. Cunza, S. Chirinos, A. Carrasco, J. Castillo, A. Patel. Terminal heart failure improvement by minimally invasive delivery of autologous bone marrow mononuclear cells (ABMMC): 3 year follow-up. *Cytotherapy* 2009 (11), abst 41, pag 17
60. J. William Langston. The promise of stem cell in Parkinson disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 115 (1), 2005.
61. PD Lewis. Parkinsonism - Neuropathology. *British Journal* 1971, 3, 690-692.
62. P R Sanberg. Neural stem cell for Parkinson 's disease: To protect and repair. *PNAS* 104 (29), 11869-11870, 2007