



ENTREVISTA ENTRE EXPERTOS

La Dra. Isabel Fernández-Tresguerres y Hernández-Gil entrevista al Dr. Luis Blanco Jerez acerca de las células madre mesenquimales y su trabajo en ingeniería tisular.



DR. LUIS BLANCO JEREZ

Licenciado y Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid
Especialista en Estomatología y Master en Cirugía Bucofacial por la Universidad Complutense de Madrid (UCM).
Especialista en Cirugía Maxilofacial.
Profesor Titular de la Facultad de Odontología de la UCM.
Especialista Universitario en Implantología Oral por la Universidad de Santiago de Compostela.
Diplomate por el International Congress of Oral Implantology (ICOI).
Diploma Universitario en Cultivos Celulares por la Universidad Complutense de Madrid.
Beca de Investigación del COEM 2012.
Coordinador del laboratorio de Ingeniería Tisular de la Facultad de Odontología de la UCM.



DRA. ISABEL FERNÁNDEZ-TRESGUERRES Y HERNÁNDEZ - GIL

Licenciada en Medicina y Cirugía y Especialista en Estomatología por la Universidad de Oviedo.

Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid (UCM).

Especialista en Medicina Estética y Master en Cirugía Bucofacial por la UCM.

Profesora Asociada de la Facultad de Odontología de la UCM.

Vd. ha sido uno de los iniciadores del laboratorio de ingeniería tisular de la Facultad de Odontología de la UCM, pero ¿qué es y cómo se introdujo en esta ciencia?

Podríamos considerar la ingeniería tisular como una parte de la ciencia que busca promover la reparación de los tejidos perdidos por causas patológicas, quirúrgicas o en ocasiones fisiológicas mediante la combinación de células y materiales sintéticos o biológicos que hacen de soporte de las mismas.

Cuando hace más de veinticinco años empezamos a trabajar en Implantología, encontramos muchos pacientes a los que no podíamos realizar las restauraciones ideales debido a una falta de tejidos de soporte, fundamentalmente hueso.

Nuestra formación en la escuela de cirugía maxilofacial del Dr. Víctor Sada, nos había proporcionado herramientas reconstructivas basadas en injertos y colgajos, que justificados en el tratamiento de lesiones tumorales o grandes traumatismos, nos parecían muy agresivas y con excesiva morbilidad para restauraciones odontológicas. Fue entonces cuando la curiosidad nos hizo aproximarnos a las líneas que investigaban cómo favorecer y estimular la regeneración tisular. Tuvimos la suerte de ser acogidos en esa época por el Prof. Donado en la Cátedra de Cirugía de la recién establecida Facultad de Odontología de la UCM. Coincidimos con un grupo de compañeros con inquietudes investigadoras, que fue el núcleo de los que hoy constituimos el grupo de trabajo. Durante un periodo de trabajo en Comisión de Servicios en la Universidad Rey Juan Carlos conocí al profesor Uranga, biólogo, que es un pilar fundamental del grupo. También ha sido crucial el apoyo del anterior decano de la Facultad, el Prof. Sanz, con el que compartimos inquietudes.

La necesidad de aplicar técnicas reconstructivas que causaran menor morbilidad que los injertos y colgajos, hizo que buscáramos las investigaciones que aplicaban la promoción de los tejidos desde el punto de vista del estímulo local y así trabajamos en el estudio del plasma rico en plaquetas, en la aplicación local de hormona de crecimiento y melatonina como inductores de la regeneración tisular. Posteriormente colaboramos en la creación de un grupo de investigación interdisciplinar junto con el Prof. López Cabarcos de la Facultad de Farmacia, en el que hemos trabajado desarrollando materiales de soporte para el crecimiento de los tejidos fundamentalmente óseos. En este grupo hemos diseñado, caracterizado y patentado algunos biomateriales fosfocálcicos de aplicación en regeneración ósea.

Y finalmente, nos hemos aproximado al aspecto celular de la regeneración, con el desarrollo de estudios en las llamadas células madre mesenquimales.

¿Qué son las células madre?

El concepto de células madre puede resultar un tanto confuso. Inicialmente en el año 49 Hammond describió en Nature un método para cultivar células embrionarias y en 1980 Evans y Kauffman cultivaron estas células observando su capacidad para diferenciarse en derivados de las tres hojas embrionarias.

A finales de 1998, James Thomson publicaba un trabajo en el que por primera vez se anunciaba la generación de líneas celulares estables a partir de células madre o troncales embrionarias humanas.

Las células madre son por tanto células capaces de mantenerse en cultivo indiferenciadas de forma indefinida y bajo estímulos específicos, diferenciarse a cualquier estirpe celular embrionaria o extraembrionaria (células totipotentes) o exclusivamente embrionaria (pluripotentes).

La necesidad de destruir el embrión, las cuestiones éticas que ello conlleva cuando se trata de embriones humanos y la incapacidad que tenemos de inducir diferenciaciones homogéneas, y con ello arriesgarnos a emplear células con una alta capacidad proliferativa y potencialmente tumorales, empujó a la ciencia a buscar alternativas. Friedenstein y cols. en los años 60 y 70 describieron unas células fibroblastoides en la médula ósea con capacidad para diferenciarse en distintos tipos celulares incluyendo osteoblastos, fibroblastos, mioblastos, condrocitos y adipocitos que definieron como células madre mesenquimales. Estas células con pequeñas, pero con importantes diferencias, se encuentran en casi todos los tejidos del organismo. Se conocen como células madre adultas o mesenquimales y tienen carácter multipotencial. Algunas de ellas, conocidas como CD34+, tienen la capacidad de dar líneas hematopoyéticas de gran aplicación clínica. Tras su identificación en la médula, se han localizado en otros lugares entre los que se encuentra el órgano dentario, descritas por Gronthos en el año 2000, posteriormente se han ido definiendo diferencias entre las que aparecen en la pulpa de dientes definitivos, dientes temporales y ligamento periodontal.

Finalmente, no podemos olvidar que uno de los premios Nobel de 2012, Yamanaka, lo consiguió en reconocimiento a la identificación de los factores necesarios para reprogramar una célula diferenciada, como un fibroblasto, en una célula indiferenciada (célula madre). Son las llamadas iPSC o células madre inducidas.

¿Qué utilidad tienen estas células madre?

Ya hemos visto como bajo el amplio concepto de células madre existen grandes diferencias. En la actualidad la aplicación clínica se centra en dos tipos. La célula madre hematopoyética, eficaz en tratamiento de algunos tipos de leucemias y en aquellos casos en los que tratamientos quimio o radioterápicos producen una aplasia medular.

Otra vía de trabajo es la que aplica las células mesenquimales en recolonización de órganos lesionados. Así se ha conseguido, con células procedentes de la grasa periférica, tratar zonas del miocardio afectadas por un infarto, consiguiendo que se diferenciase en cardiomiocitos. También se trabaja en terapias de la diabetes en regeneración pancreática. Investigadores españoles de gran prestigio como Avilés o Bernat Soria son reconocidos en este campo. Excelentes resultados en el tratamiento de fístulas anales se han conseguido por el equipo del Hospital de La Paz liderado por García Olmo. Sin

embargo los resultados, aunque esperanzadores, no son aún definitivos.

¿Qué podemos esperar de ellas?

Las esperanzas son grandes y son numerosísimos los grupos de trabajo que a nivel mundial desarrollan sus investigaciones en esta área. Sin olvidar el primer órgano generado por ingeniería tisular y empleado con éxito, una tráquea. En España, el grupo de la Profa. Vallés en la Facultad de Farmacia, que fue Premio Nacional de Investigación, ha trabajado en los últimos años en el campo de los materiales sintéticos aplicables al desarrollo vascular y óseo. La reconstrucción de órganos, como corazones completos a los que se les extraen los componentes celulares para resembrarlos con células procedentes del futuro receptor del trasplante, son proyectos de altísima complejidad y avanzado desarrollo. Sin embargo, a mayor complejidad de la función del órgano a regenerar y a mayor multicelularidad, más difícil se hace el resultado final. Se ha conseguido obtener piel y estructuras anatómicas relativamente simples y siempre con un enorme esfuerzo técnico y económico que mantienen estos trabajos en el nivel experimental.

No podemos olvidar que muchas de nuestras investigaciones se realizan en cultivos y que extrapolar las respuestas celulares a la complejidad de un órgano y mucho más, de un individuo completo, es un salto exponencial inmenso. Nosotros, al trabajar en hueso que es algo más sencillo en su funcionamiento o quizá, más tolerante y autorregulable, tenemos más perspectivas de éxito futuro.

¿Qué aplicaciones futuras atisba en el campo odontológico?

A pesar de las noticias de la posibilidad de regenerar dientes enteros basados en los estudios de Sharpe, estamos aún muy lejos de conseguirlo. Estos trabajos lo que explican es la influencia de un tejido de origen epitelial en el germen dental de un embrión sobre un grupo de células madre mesenquimales, pero parten de un tejido ya formado y específico para inducir la transformación de otro. Es una línea interesantísima, aunque aún de lejana aplicación clínica. Plantearse obtener resultados más limitados me parece una posibilidad de éxito más real. Promover la regeneración del ligamento periodontal o la regeneración de hueso en continuidad con estructuras óseas persistentes es de aplicación próxima.

No debemos caer en la tentación, y así lo ha recalado el premio Nobel Yamanaka, de saltarnos pasos en la investigación y aplicar en la clínica ensayos sin el suficiente soporte in vitro y en estudios animales. La manipulación que sufren las células en el exterior del organismo no es un tema baladí y exige una altísima tecnología y sistemas de control.

¿Qué labor desarrolla en el laboratorio de investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense?

Desde hace casi cinco años iniciamos el desarrollo del laboratorio de Ingeniería Tisular. Los aspectos de biomateriales los hemos desarrollado en el grupo que mencionamos anterior-



mente y que ha dado una excelente producción científica internacional. A las múltiples publicaciones se une que dos de nuestros doctorandos han conseguido el premio extraordinario de Doctorado y uno de ellos, Faleh Tamimi, ha sido contratado como profesor en la prestigiosa universidad canadiense McGill.

Nuestro trabajo en los aspectos celulares se ha centrado en caracterizar, es decir, determinar los marcadores diferenciales de líneas de células madre mesenquimales procedentes de distintos tejidos (pulpa dental, pulpa de dientes temporales, grasa, cordón umbilical, etc.) y evaluar su capacidad de diferenciación en distintas circunstancias. Así hemos aplicado la hormona de crecimiento, hemos estudiado la influencia de líneas diferenciadas, con el fin de diseñar la estrategia más sencilla para conseguir regenerar hueso. Como nuestra línea de trabajo está relacionada con proporcionar soporte para la colocación de implantes dentales, tratamos de buscar aquellas líneas de células que en función de su tejido de origen nos

permitan conseguir una mejor regeneración ósea asociándolas con los factores de crecimiento y los soportes o matrices tridimensionales que preparamos.

De forma inmediata vamos a empezar ensayos en animales de experimentación, para analizar si se produce distinta regeneración con unas células o con otras.

Esto nos proporcionará datos para, en el plazo de unos dos años, solicitar un posible ensayo clínico en pacientes, siempre y cuando no aparezcan complicaciones.

En resumen puedo decir que el trabajo en equipos multidisciplinares nos permite ser optimistas. Lejos de terapias anunciadas en Internet sin suficiente soporte científico en ocasiones, consideramos que en un plazo de pocos años podremos ofrecer esta alternativa terapéutica con seguridad clínica y posibilidades de éxito. Espero que muchos de nosotros podamos aplicarlo.