

# Terapias celulares para el tratamiento de las lesiones de cartílago en ortopedia y traumatología

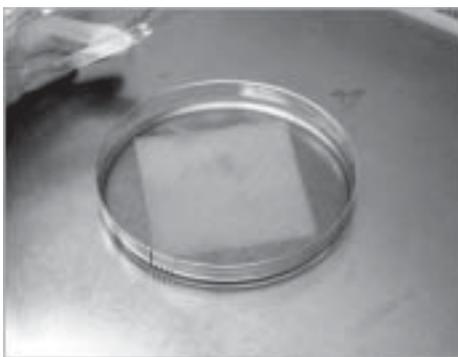
Cecilia Pascual Garrido

El cartílago articular tiene una capacidad de reparación limitada. Las lesiones a este nivel generan un tejido del tipo fibrocartilaginoso que no reproduce las características mecánicas necesarias para mantener una viabilidad articular, generando daño progresivo y degeneración de la articulación.

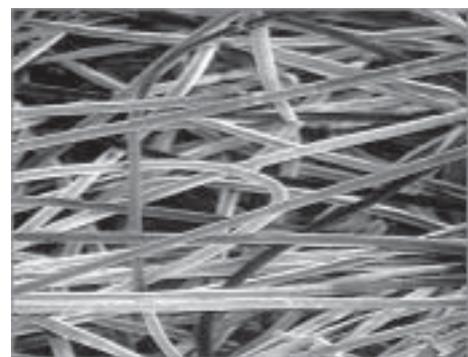
Numerosas técnicas han sido utilizadas con el objetivo de restituir o regenerar el tejido dañado. Estas técnicas incluyen abrasión, microfracturas, trasplantes autólogos o alogénicos, entre otros. La eficacia a largo plazo de estas técnicas es incierta hasta el momento. Avances recientes en los campos de la biología y la ingeniería han introducido el concepto de la ingeniería de tejidos, surgiendo la posibilidad de tratar estas lesiones con el injerto de condrocitos autólogos. Este es un nuevo campo de rápido crecimiento que busca usar la combinación de células, biomateriales y factores de crecimiento para lograr la regeneración o reparación de tejidos con propiedades mecánicas y bioquímicas similares a las del tejido original. Hasta el momento existe un solo producto basado en células condrocitarias disponible para uso clíni-

co. El proceso se llama Carticel y consiste en la amplificación in vitro de condrocitos autólogos y el reimplante de los mismos bajo un flap de periostio. Los resultados a largo plazo de esta técnica son prometedores, ya que generan una estructura histológica similar al del cartílago hialino. Recientemente se está evaluando la posibilidad de utilizar células mesenquimáticas pluripotenciales (*stem cells*) para el tratamiento de este tipo de lesiones, las cuales son obtenidas mediante la punción de médula ósea o a partir de tejido adiposo. La ventaja que presentan las mismas es su alta disponibilidad y la capacidad de generar diferentes tejidos mesenquimáticos según el estímulo que reciban. Esto brinda la posibilidad de regenerar la zona del hueso subcondral como así también el hueso subyacente.

Las células pueden ser cultivadas en monocapa o en matrices tridimensionales. Estas últimas permiten un soporte adecuado para la implantación celular y una configuración tridimensional, evitando una desdiferenciación celular comúnmente observada en los cultivos en monocapa (figuras 1 y 2).



Matriz de colágeno utilizada para la siembra de células



Microscopia electrónica de matriz tridimensional

**Figura 1:** Matrices utilizadas para el cultivo celular

Las matrices utilizadas pueden ser: a) naturales, como las de colágeno I-II y las semisintéticas obtenidas del reino animal; y b) procesadas como las de alginato, coralina y Hyaff 11. Actualmente, estamos desarrollando modelos de cultivos de condrocitos autólogos y de células mesenquimáticas pluripotenciales. Estas últimas son obtenidas de médula ósea a través de la punción de cresta ilíaca o a partir de tejido adiposo. Posteriormente, inducimos la diferenciación a tejido cartilaginoso o tejido óseo.

Realizamos cultivos en monocapa y en matrices tridimensionales que permiten amplificar las células y la expresión de un fenotipo adulto. Las matrices son polímeros biodegradables naturales o sintéticos. El polímero también es utilizado como vehículo para la inserción y distribu-

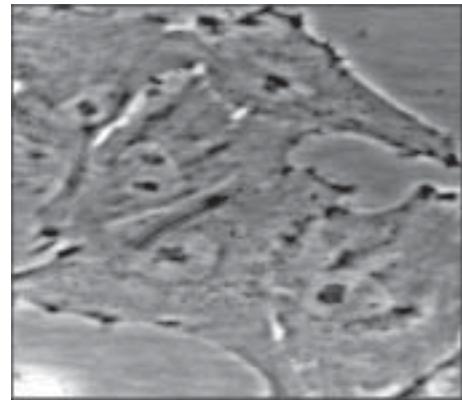
ción de las células de manera uniforme a nivel de los defectos. Hemos evaluado matrices de colágeno y de ácido hialurónico (figura 3). Al cumplir una semana de cultivo las matrices se encuentran en condiciones de ser implantadas (figuras 4 y 5).

Creemos importante continuar desarrollando el área de investigación musculoesquelética a cargo de médicos traumatólogos que están constantemente formándose en este tema.

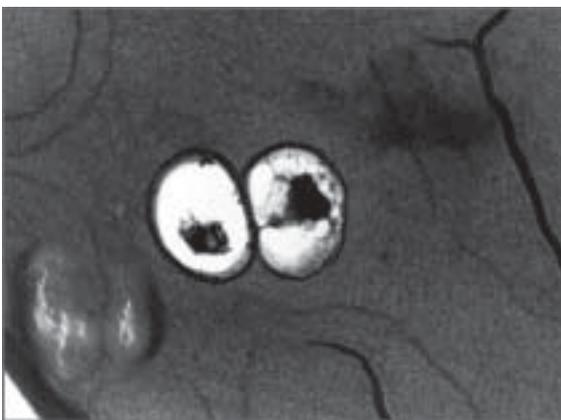
No podemos dejar de agradecer a todo el equipo que trabaja día a día en el Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental del Hospital Italiano de Buenos Aires (ICBME) y que permite formarnos en un área tan necesaria para aplicaciones futuras.



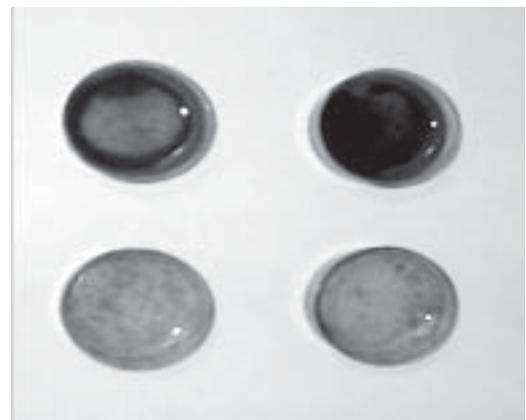
**Figura 2:** Cultivo de condrocitos, aspecto fibroblástico al ser cultivados en monocapa.



**Figura 3:** Cultivo de condrocitos en matrices tridimensionales. Microscopía 100x.



**Figura 4:** Células mesenquimática pluripotenciales diferenciadas a condrocitos utilizando matriz de alginato. Microscopía 200x.



**Figura 5:** Célula mesenquimática pluripotencial. A través de la tinción de Von Kossa se evidencia el tejido óseo.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage repair and transplantation. *Arthritis Rheum* 1998; 41(8): 1331-42.
- Grande DA, Pitman MI, Peterson L y col. The repair of experimentally produced defects in rabbit articular cartilage by autologous chondrocyte transplantation. *J Orthop Res* 1989; 7: 208-18.
- Grigolo B, Roseti L, Fiorini M y col. Transplantation of chondrocytes seeded on a hyaluronan derivative (hyaff-11) into cartilage defects in rabbits. *Biomaterials* 2001; 22: 2417-24
- Grigolo B, Lisignoli G, Piacentini A y col. Evidence for redifferentiation of human chondrocytes grown on a hyaluronan-based biomaterial (HYAff 11): molecular, immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Biomaterials* 2002; 23: 1187-95
- Aigner J, Tegeler J, Hutzler P y col. Cartilage tissue engineering with novel nonwoven structured biomaterial based on hyaluronic acid benzyl ester. *J Biomed Mater Res* 1998; 42: 172-81
- Marcacci M, Zaffagnini S, Kon E y col. Arthroscopic autologous chondrocyte transplantation: technical note. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002; 10: 154-9
- Ehlers EM, Behrens P, Wunsch L y col. Effects of hyaluronic acid on the morphology and proliferation of human chondrocytes in primary cell culture. *Ann Anat* 2001; 183: 13-7.
- Xia W, Shang Q, Cui L y col. In vitro chondrogenic phenotype differentiation of bone marrow stem cells. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 2002; 18: 12-4
- Blunk T, Sieminski AL, Gooch KJ y col. Differential effects of growth factors on tissue-engineered cartilage. *Tissue Eng* 2002; 8: 73-84.
- Erickson GR, Gimble JM, Franklin DM y col. Chondrogenic potential of adipose tissue-derived stromal cells in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 763-9.
- Johanstone B, Hering TM; Caplan AI y col. In vitro chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *Exp Cell Res* 1998; 238: 265-72.
- Mastrogiacomo M, Cancedda R, Quarto R. Effect of different growth factors on the chondrogenic potential of human bone marrow stromal cells. *Osteoarthritis and Cartilage* 2001; 9 Suppl A, s36-40.