

Artículo de revisión



Vol. 3, Núm. 2
Abril-Junio 2014
pp 77-86

Uso de las células troncales mesenquimales en la osteoartritis

Hugo Esquivel-Solís,* Alejandro Arturo Canales-Aguirre,* Teresa Neri-Gómez,†
N Emmanuel Díaz-Martínez*

* Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica. Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, CIATEJ, Guadalajara.

† Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, México, D.F.

Dirección para correspondencia:
N. Emmanuel Díaz-Martínez
Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, CIATEJ, Guadalajara.
E-mail: ediaz@ciatej.mx

Recibido: 3 de diciembre de 2013.
Aceptado: 4 de junio de 2014.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/rid>

Palabras clave: Cartílago articular, osteoartritis, ingeniería de tejidos, matriz extracelular, células troncales mesenquimales.

Key words: Articular cartilage, osteoarthritis, tissue engineering, extracellular matrix, mesenchymal stem cells.

Resumen

El dolor en las articulaciones es ocasionado, en la mayoría de las veces, por el desgaste del cartílago (osteoartritis), enfermedad que representa un grave problema de salud pública debido a que afecta a un alto porcentaje de la población adulta en México. Sin embargo, la mayoría de las terapias actualmente utilizadas para el tratamiento de lesiones articulares no brindan resultados satisfactorios a largo plazo debido a que no resuelven el problema ni detienen la progresión del proceso degenerativo. En las últimas décadas, la ingeniería de tejidos enfocada en la regeneración de cartílago dañado por una enfermedad o traumatismo ha cobrado mayor importancia debido, en gran parte, a los recientes avances logrados en el uso de implantes biodegradables y en la ciencia de los materiales, lo que ha permitido la elaboración de una matriz extracelular artificial que asemeje las características físicas y funcionales del tejido dañado. Lo anterior, en conjunto con el trasplante de células autólogas –como lo son las células troncales mesenquimales–, ha permitido hacer frente a las lesiones del cartílago articular con una técnica que ofrece una perspectiva prometedora para la regeneración de este tejido. El objetivo del presente artículo de revisión es resumir las generalidades de la osteoartritis; así mismo, dar un panorama general del conocimiento existente en la medicina humana referente al uso de células troncales mesenquimales como tratamiento de la enfermedad.

Abstract

Joint pain is often caused by cartilage degeneration (osteoarthritis), a disease that represents a serious medical problem affecting an important proportion of adults in Mexico. Almost none of the current therapies employed to treat cartilage lesions has provided satisfactory results in the long term because they neither solve the problem nor interrupt the progression of the degenerative process. In the last decades, tissue engineering aimed at achieving cartilage regeneration has emerged as a promising technique. This is due to recent advances in materials science on the use of biodegradable and biocompatible implants, which has permitted the development of artificial extracellular matrices with features very similar to those of native tissue. Scaffolds of extracellular matrices in combination with transplantation of autologous mesenchymal stem cells have permitted the restoration of damaged cartilage with a novel technique that offers a promising avenue for cartilage tissue regeneration. The goal of this review is to provide an overview of the current knowledge in the field of articular cartilage regeneration based on the use of extracellular matrix scaffolds and mesenchymal stem cell implants.

Introducción

Las lesiones en el cartílago articular han estado presentes desde que el humano comenzó a caminar erguido, como consecuencia de un daño o una enfermedad. Se ha demostrado la presencia de signos de degeneración articular o artrosis degenerativa en restos fosilizados de humanos que vivieron durante el

periodo neolítico; datos que denotan la importancia de la enfermedad, dado que desde tiempos ancestrales está presente en la humanidad. Actualmente, la osteoartritis (OA) representa un serio problema de salud a nivel mundial que afecta a millones de personas de todas las edades, principalmente mayores de 30 años. En México, el 30% de las personas entre 45 y 65 años de edad sufren de OA, y más del 80% de la población

de más de 80 años ha sido diagnosticada con dicha enfermedad,¹ por lo que la prevalencia en la población mexicana adulta es de 2.3 a 11%.^{2,3} Por lo tanto, existe una creciente necesidad de recuperar y rehabilitar las articulaciones que han sido dañadas o que presentan pérdida de la función como consecuencia de afecciones patológicas o traumatismos, los cuales, en su mayoría, imposibilitan el desplazamiento y provocan una respuesta inflamatoria que genera dolor. Un importante objetivo científico y de salud pública ha sido encontrar un tratamiento eficaz para la osteoartritis.

Las terapias actualmente utilizadas para el tratamiento de las lesiones en el tejido articular no son satisfactorias, pues que se basan en el uso de prótesis metálicas que le brindan soporte a la articulación pero que tienen un funcionamiento limitado dada la ausencia de un tejido con actividad similar a la fisiológica. Por el contrario, la ingeniería de tejidos es una herramienta que plantea una perspectiva prometedora mediante el empleo de células y materiales biocompatibles que permiten la recuperación del tejido de manera similar a las condiciones nativas.^{4,5} Para tener una exitosa ingeniería de tejidos, específicamente del cartílago, se requieren dos elementos principales: 1) células capaces de llevar a cabo una diferenciación hacia el linaje condrogénico tras el tratamiento con factores bioquímicos determinados, y 2) el uso de andamios tridimensionales fabricados con alguna(s) proteína(s) típica(s) de la matriz extracelular. El objetivo del presente artículo de revisión es resumir las generalidades

de la osteoartritis; así mismo, dar un panorama general del conocimiento existente en la medicina humana referente al uso de células troncales mesenquimales como tratamiento de la enfermedad.

Cartílago articular y condrogénesis

El cartílago articular es un tejido altamente especializado que cubre el extremo distal de todos los huesos largos que forman parte de las articulaciones diartrodiales, clasificadas así de acuerdo con su grado de movimiento. La histología revela que es un tejido hialino, cuyos principales y únicos constituyentes son las células llamadas condrocitos, los cuales están embebidos en una matriz extracelular organizada y altamente hidratada que consiste en fibras de colágeno y proteoglicanos; éstos son los que le confieren sus propiedades visco-elásticas y mecánicas necesarias para que cumpla su función fisiológica como lubricante y amortiguador de impactos. Asimismo, es importante señalar que el cartílago articular es un tejido con una pobre capacidad de autorreparación después del daño o la enfermedad; esto es causado por su naturaleza avascular (*Figura 1*).⁶⁻⁹

Para desarrollar terapias exitosas, es crucial el entendimiento de los procesos que regulan la condrogénesis. Se ha descrito que la formación de cartílago involucra la agregación de células mesenquimales que se diferenciarán hacia los condrocitos a través de la expresión de factores transcripcionales como

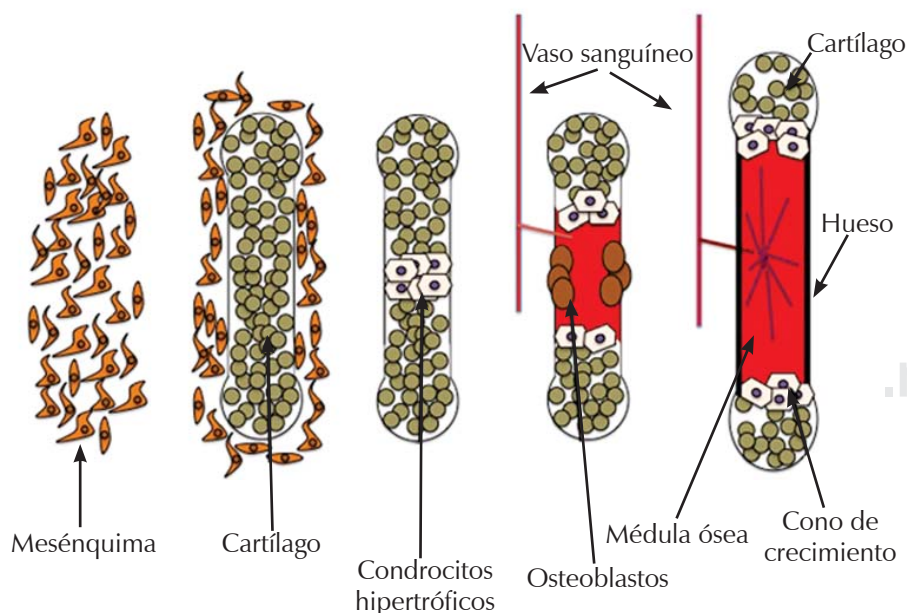


Figura 1.

Condrogénesis. Esquema representativo de la morfogénesis del cartílago a partir de células mesenquimales y su posterior mineralización ósea. Esquema modificado de Gilbert et al, 2013.

lo son Pax1 y escleraxis; este último expresado en el mesénquima a partir del esclerotoma. Las células mesenquimales comprometidas son condensadas en nódulos compactos para iniciar el proceso de diferenciación celular, proceso en el que la expresión de N-caderina juega un papel importante, al igual que la expresión de moléculas de adhesión celular de la familia N-CAM, las cuales desempeñan un papel crítico en el mantenimiento de dichos agregados celulares. En humanos, el gen SOX-9 que codifica una proteína de unión a DNA es expresado en la condensación de tipo pre-cartilaginosa. Se ha reportado que mutaciones en dicho gen causan una alteración genética denominada «displasia campomélica», una rara condición durante el desarrollo del esqueleto que resulta en deformidades en la mayoría de los huesos del cuerpo.¹⁰⁻¹³ Durante la fase precondrogénica mesenquimal, Runx2 es expresado, mientras que Sox9 inhibe la actividad transcripcional de Runx2,¹⁴ al igual que el factor Nkx3-2, forzando así la diferenciación celular hacia un linaje condrocítico. Posteriormente, Sox9, Sox5 y el factor Sox6 se unen para activar promotores específicos de genes de linaje condral, tales como la colágena 2 α 1 y el agregano rico en sulfato de condroitín. Finalmente, ocurre la osteogénesis endocondral fase terminal, en donde la generación de cartílago concluye en la osificación. En esta última etapa, los condrocitos proliferan rápidamente para formar el tejido óseo, secretando colágena tipo X e incrementando la producción de fibronectina para la matriz extracelular.¹⁵ Dentro del proceso de maduración, la activación por AMPc de los genes CREB y c-Fos mantiene a los condrocitos en dicho estado proliferativo. Por su parte, existe una sobreexpresión de Runx2, la cual suprime la transcripción de Sox9, proceso que conduce a la mineralización de la matriz extracelular por carbonato de calcio. Los condrocitos hipertróficos mueren por apoptosis y el espacio resultante da lugar a la médula ósea; mientras que las células circundantes son diferenciadas hacia osteoblastos.^{12,16,17}

Degeneración articular

La OA es la enfermedad más común en la articulación de la rodilla y puede ser definida como un padecimiento de etiología multifactorial con una prevalencia y severidad asociada con un trauma, obesidad, factores genéticos, mecánicos, ocupacionales y la edad. La OA de la rodilla es una enfermedad crónica articular degenerativa con un componente inflamatorio que está caracterizado por la degeneración y pérdida del cartílago articular, así como por la alteración del

hueso subcondral y del tejido sinovial; lo cual, a su vez, es asociado con cambios subsecuentes en los tejidos blandos periarticulares. Todos estos eventos desencadenan la manifestación de los signos clásicos de la enfermedad, como la crepitación ósea, el dolor persistente e insidioso, rigidez en la articulación y engrosamiento óseo sin aumento de la temperatura articular local.

Entre los hallazgos radiográficos, se puede observar una disminución asimétrica del espacio articular, formación de hueso subcondral u osteofitos, presencia de esclerosis subcondral y, en ocasiones, quistes subcondrales o geodas. Desafortunadamente, para el diagnóstico clínico de OA no existen pruebas específicas de laboratorio y la artroscopia o resonancia magnética sólo se prescribe una vez que se ha confirmado el padecimiento. Se ha reportado que las lesiones que no penetran el hueso subcondral (defectos de espesor parcial) no pueden ser reparadas por mecanismos endógenos, mientras que las lesiones que penetran el hueso subcondral (defectos completos) son reparadas con la formación de tejido fibroso o fibrocartílago. Sin embargo, el tejido que toma lugar, a pesar de tener características similares al cartílago hialino nativo, puede no preservar las capacidades biomecánicas, ya que la función del cartílago articular es soportar y distribuir cargas de presión y proveer lubricación en las juntas diartrodiales en condiciones normales.^{6,12}

Tratamientos

El tratamiento médico para la OA tiene el objetivo de disminuir el dolor incapacitante, optimizar la funcionalidad articular y mejorar la calidad de vida del paciente; se divide en farmacológico y no farmacológico. Dentro del tratamiento farmacológico, los principales medicamentos utilizados son antiinflamatorios y analgésicos, en donde se incluye al paracetamol —que pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos— como el fármaco de primera línea para el manejo de dolor. Existe también el uso de analgésicos opioides, neuromoduladores y fármacos de acción lenta denominados condroprotectores, tales como el sulfato de glucosamina o el condroitín sulfato. Dentro del tratamiento no farmacológico, el reemplazo de la articulación con prótesis metálicas representa el principal procedimiento utilizado para tratar las zonas afectadas por la OA; sin embargo, dicho procedimiento tiene el inconveniente de que los implantes realizados impiden al paciente llevar a cabo las actividades físicas cotidianas, además de que las prótesis se desgastan y se llegan a romper. Otras aproximaciones no farmacológicas incluyen un

programa de control de peso, ejercicios encaminados a la rehabilitación, fisioterapia, electroterapia, mecanoterapia, termoterapia, fototerapia, hidroterapia, entre otros. Sin embargo, pese a esta gran batería de opciones terapéuticas, sólo se logra controlar el dolor, pero no logran regenerar el cartílago articular debido a la pobre capacidad de reparación que éste presenta después de un daño. Por las razones anteriores, desde hace más de tres décadas han sido desarrollados avances en el campo de la ingeniería de tejidos; en ocasiones con resultados no tan favorables. Es por ello que surge la necesidad de perfeccionar las técnicas y de renovar la investigación en torno a la regeneración o sustitución del cartílago lesionado.

Actualmente, en la ingeniería de tejidos existen dos posibles aproximaciones: a) la llamada implantación autóloga de condrocitos (IAC), que consiste en la preparación de células que son subsecuentemente inyectadas en el sitio de lesión, ya sea con o sin un andamio, lo cual permite la regeneración del tejido *in vivo*; b) reconstrucción *in vitro* del tejido previo al trasplante de éste en la zona afectada por OA. La primera posibilidad anteriormente descrita es el procedimiento más comúnmente usado en la última década en la clínica para la reparación del cartílago articular. En esta

técnica, condrocitos articulares obtenidos a través de un protocolo de diferenciación *in vitro* son implantados debajo del periostio tras la debridación quirúrgica de la lesión^{18,19} (Figura 2). Cabe señalar que la IAC ha mostrado excelentes resultados a corto y a mediano plazo,^{13,20-22} por lo que en este trabajo de revisión se abordan a profundidad los tratamientos reportados en la clínica.

Características químicas y bioquímicas de los implantes de matriz extracelular

Como se había mencionado previamente, los componentes clave para una exitosa ingeniería de tejidos en cartílago son las células y la matriz extracelular o andamio.^{23,24} Los andamios permiten la infiltración celular, la proliferación y la subsecuente diferenciación como respuesta a diversas moléculas de señalización, por lo que son comúnmente utilizados en los implantes con el objetivo de regenerar el cartílago articular. El andamio a elección debe contar con características similares al tejido a reemplazar; como primera cuestión, es vital que la matriz a elegir sea capaz de dar soporte y de promover el crecimiento de los condrocitos que serán implantados en ella; debe evitar a toda costa

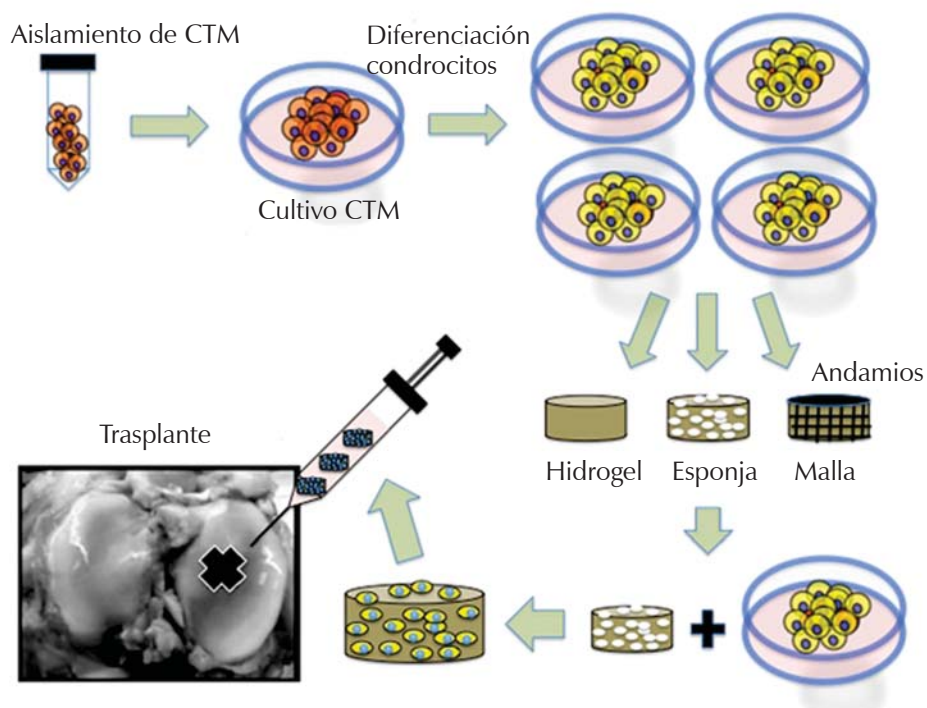


Figura 2.

Ingeniería de tejidos en el cartílago articular. En la figura se observa el aislamiento y proliferación de células troncales mesenquimales (CTM), así como su diferenciación condrocítica en conjunto con un andamio para su trasplante subsecuente en la articulación lesionada.

reacciones de tipo inflamatorio o desencadenar una respuesta inmune, por leve que parezca. Los materiales utilizados para un andamio incluyen proteínas tales como la colágena, la queratina y el fibrinógeno; asimismo, el uso de polisacáridos como el quitosán, el hialuronato y el alginato, además de poliésteres como el polihidroxibutirato, que son utilizados solos o en combinación. Estos materiales, una vez procesados en su forma final, deben proveer una adecuada arquitectura y tener una estructura tridimensional que forme una cadena de poros interconectada entre sí; además de que deben ser biocompatibles y biodegradables, capaces de proveer de fuerza mecánica al constructo, dar un soporte a la células, promover su adhesión y su crecimiento uniforme, y conservar el fenotipo y las características funcionales de las células trasplantadas.²⁵ La elasticidad, el tiempo de deformación y los parámetros energéticos de superficie, como el balance hidrofóbico e hidrofílico, así como la movilidad molecular, deben tenerse en cuenta en la correcta selección de un tipo de matriz. Finalmente, la función química, así como la respuesta al medio ambiente respecto al pH, al estrés y/o la temperatura son consideradas básicas. Es importante resaltar que todos los andamios deben contar con un mecanismo de biodegradación y metabolismo que afecte en lo mínimo la supervivencia

del injerto; además, deben conferirle mayor protección y resistencia al tejido sustituido.²⁶ (*Cuadro I*).

Implantes de matriz extracelular con células troncales mesenquimales

Las células mesenquimales o células troncales mesenquimales (CTM) son células progenitoras con características multipotentes, es decir, tienen la capacidad de diferenciarse hacia diversos linajes celulares y así, desempeñar una función altamente especializada. Para el caso de la ingeniería de tejidos de cartílago articular, estas células han sido diferenciadas hacia condrocitos y han sido implantadas en sitios afectados por OA con el objetivo de sustituir el tejido dañado. Una de las ventajas que ofrece el uso de las CTM con respecto a otros tipos celulares es que las CTM poseen una alta capacidad de proliferación celular y de autorrenovación, sin que formen teratomas;^{27,28} asimismo, la obtención de estas células no requiere de un proceso sumamente largo, ya que pueden ser extraídas del mismo paciente a partir de la médula ósea, músculo esquelético, tejido adiposo, periostio o la membrana sinovial,^{19,29} por lo que son excelentes candidatos para realizar trasplantes de tipo autólogo, eliminando así cualquier problema de histocompatibili-

Cuadro I. Tipos de biomateriales utilizados en la ingeniería de tejidos del cartílago.

Biomateriales	Referencias
Polímeros naturales	
Ácido hialurónico	Burdick J et al, 2005; ⁴⁶ Chung C et al, 2006. ⁴⁷
Agarosa	Mauck R et al, 2006. ⁴⁸
Alginato	Genes N et al, 2004; ⁴⁹ Park K et al, 2005. ⁵⁰
Celulosa	Muller F et al, 2006; ⁵¹ Vinatier C et al, 2007. ⁵²
Colágena	De Franceschi L. et al, 2005. ⁵³
Condroitín sulfato	Li Q et al, 2004; ⁵⁴ Fan H et al, 2006. ⁵⁵
Gelatina	Xia W et al, 2004; ²¹ Hoshikawa A et al, 2006. ²²
Quitosán	Nettles D et al, 2002. ²⁴
Polímeros sintéticos	
Polialfa-hidroxiésteres	Shin H et al, 2006; ²⁷ Uematsu K et al, 2005. ⁵⁶
Polietilenglicol	Bryant S et al, 2004. ³⁰
Fumarato de polipropileno	Holland T et al, 2005; ³¹ Liao E et al, 2007. ³²
Poliuretano	Liu Y et al, 2004; ³⁴ Chia S, 2006. ³⁵
Alcohol polivinílico	Bryant S et al, 2004. ³⁷

dad.^{30,31} En muchos hospitales se han utilizado cultivos de cartílago articular humano derivados de CTM para la reparación de defectos articulares. En la mayoría de estos estudios clínicos, las CTM son diferenciadas hacia condrocitos y, posteriormente, son injertadas sobre andamios de matriz extracelular que promueven la supervivencia de las células.

Un ejemplo de lo anterior es el caso del Hospital de Kosei-Nenkin en Osaka, Japón, en donde a 24 pacientes diagnosticados clínicamente con osteoartrosis medial patelar y con antecedentes de osteotomía previa se les realizó un trasplante de tipo autólogo de CTM, las cuales fueron obtenidas de médula ósea e incorporadas en una matriz a base de colágena. En dicho estudio, los pacientes participantes fueron divididos en dos grupos, en donde la mitad de ellos fungió como control y la otra mitad como grupo experimental. Después de dos meses posteriores al procedimiento quirúrgico, los pacientes en ambos grupos fueron monitoreados y evaluados con pruebas clínicas, artroscópicas e histológicas. Se encontró un modesto cambio en la regularidad de la superficie articular, en la rigidez y color, parámetros obtenidos mediante artroscopias realizadas en el grupo que recibió el trasplante de CTM;^{32,33} sin embargo, al evaluar nuevamente los parámetros clínicos 64 meses después, los pacientes que recibieron el injerto no mostraron diferencia en comparación con los pacientes que no recibieron células ni matriz de colágena. La artroscopia y la biopsia del tejido revelaron la formación de fibrocartílago en el sitio del implante.³⁴ Por otra parte, el grupo del Dr. Kuroda reportó una mejoría clínica al realizar un trasplante de CTM y un andamio hecho de colágena como matriz extracelular en el cóndilo femoral medial de un jugador de judo de 31 años. La evaluación de los resultados del injerto fue realizada durante los siguientes siete meses por artroscopia y, al valorar los tejidos obtenidos mediante una biopsia, se reportó la formación de un tejido similar al cartílago hialino. En las evaluaciones clínicas, el paciente mostró una clara disminución del dolor en la zona referida.³⁵ Años más tarde, el grupo de Dr. Giannini realizó su primer trasplante de células; a diferencia de los demás grupos, ellos obtuvieron CTM a partir de la cresta iliaca, y de manera inmediata las trasplantaron sobre un andamio hecho de colágena (23 pacientes) o ácido hialurónico (25 pacientes) en el domo talar. Los resultados del injerto fueron monitoreados mediante estudios de resonancia magnética y biopsias del tejido. Al término de dos años, los resultados evidenciaron la formación de un tejido similar al cartílago hialino en ambos grupos experimentales, así como una mayor re-

cuperación sintomática en algunos pacientes tratados con CTM y ácido hialurónico.³⁶ Posteriormente, este mismo grupo utilizó en 25 pacientes la misma técnica y el mismo andamio de colágena o ácido hialurónico, pero esta vez suplementado con un concentrado de médula ósea y enriquecido en plaquetas. Al término del estudio, todos los pacientes evidenciaron la formación de tejido nuevo con características similares al cartílago hialino.³⁷ Ese mismo año, 2010, el grupo del Dr. Buda reportó en 20 pacientes con daño en los cóndilos mediales que la inmediata implantación de CTM utilizando una membrana de ácido hialurónico y un gel rico en plaquetas es suficiente para mostrar la presencia de colágena tipo II en el cartílago reemplazado, resultados que fueron monitoreados hasta por dos años.³⁸

Matsumoto y colaboradores realizaron un trasplante de CTM en la rodilla de dos pacientes y lo evaluaron hasta por 12 años; sin embargo, el tejido que observaron en muestras obtenidas por biopsias en los primeros dos años correspondía a fibrocartílago.³⁹ Por el contrario, Nejadnik y su equipo, en Singapur, realizaron en 36 pacientes (algunos de ellos con lesión patelar, otros en la tróclea y los restantes en los cóndilos femorales) trasplante de CTM con una matriz hecha de colágena, y observaron evidencias de la existencia de un tejido similar al cartílago hialino. Cabe señalar que el trasplante fue monitoreado únicamente por 24 meses mediante artroscopia y la obtención de biopsias.⁴⁰ En la Universidad del Cairo en Egipto, Haleem y sus compañeros observaron en cinco pacientes (tres de ellos con lesión en los cóndilos femorales laterales y dos de ellos en los cóndilos mediales), mediante imágenes obtenidas por resonancia magnética y artroscopias, una evidente recuperación sintomática tras un trasplante de células obtenidas de la cresta iliaca y una matriz hecha de pegamento de fibrina enriquecido con plaquetas. Además, al valorar histológicamente a los participantes de este estudio, observaron células cubriendo los defectos articulares.⁴¹

En el 2011, Kasemkijwattana y colaboradores realizaron en dos pacientes un trasplante de CTM obtenidas de la cresta iliaca con una matriz de colágena en los cóndilos femorales laterales. Al ser evaluados durante 31 meses mediante artroscopia, este grupo reportó una adecuada integración del injerto y una disminución del dolor articular en los pacientes.⁴² Davatchi y su grupo (2011) realizaron en cuatro pacientes la inyección directa de médula ósea y reportaron una disminución del dolor y crepitación articular al realizar las evaluaciones clínicas en la articulación de la rodilla.⁴³ Koh y su equipo reportaron que, posteriormente

a la inyección de CTM obtenidas del cojinete graso e inyectadas en 18 pacientes con problemas en la articulación de la rodilla, existía una mejoría importante del sitio lesionado evidenciada mediante imágenes de resonancia magnética.⁴⁴ Por otra parte, en Tailandia, en el Departamento de Cirugía Ortopédica de la Facultad de Medicina, se realizó un estudio en 40 pacientes que fueron reclutados desde el 2009 al 2011, a los cuales se les practicó una osteotomía tibial y se les evaluó durante un año para investigar los resultados de una inyección intraarticular de ácido hialurónico y hialuronato de sodio. Cabe mencionar que el estudio fue dividido en dos partes y en total se realizaron 10 injertos. Los resultados mostraron que el uso de estos dos componentes de la matriz extracelular provocó un incremento del tejido cartilaginoso y una disminución del dolor.

Asimismo, en los servicios de rehabilitación y cuidado médico del Colegio de Medicina Albert Einstein en NY, EUA se realizaron inyecciones intraarticulares de aspirados de médula ósea tibial. En contraste con otras terapias utilizando CTM, la médula no fue fraccionada, lo que dio como resultado un mayor aporte trófico a las células implantadas; asimismo, en este ensayo, en casi todos los casos se consiguió aliviar el dolor e inclusive incrementar la locomoción después de varias inyecciones articulares por un periodo de hasta 12 meses;⁴⁵ esta recuperación puede depender de la función trófica del injerto, incluyendo la secreción de factores de crecimiento que pueden inferir en la respuesta postratamiento, por lo que estos hallazgos preliminares deben ser investigados con mayor detalle.

Conclusiones

Los resultados y avances de los estudios clínicos presentados en pacientes que utilizaron CTM como una fuente alterna al tejido articular dañado deben ser críticamente evaluados y sometidos a una valoración más descriptiva; esto debido principalmente a que a pesar de que hubo recuperación sintomatológica en respuesta al dolor, en ningún caso fue suspendida la terapia farmacológica, y la evidencia encontrada en el sitio del trasplante es pobre en relación con las técnicas empleadas para concluir que la recuperación está asociada con la presencia de las células implantadas. Asimismo, hace falta determinar si el tejido encontrado correspondía al constructo y si realmente conserva y preserva las características propias del tejido del hospedador. Finalmente, otro punto importante a definir es evaluar la funcionalidad de las células trasplantadas y si éstas son capaces de producir una matriz extra-

celular correcta que sirva de sostén y sea sometida a fuerzas de tensión y resistencia, así como promover la viabilidad celular.

A medida que exista mayor información y se realicen más ensayos de experimentación básica en donde se definan bien las propiedades de las CTM y se evalúe la integración como respuesta a la matriz extracelular deseada, se podrá predecir el comportamiento de las CTM previo a la implantación en condiciones patológicas en humanos, ya que existe una gran evidencia *in vitro* y en modelos animales de artritis en donde, a pesar de una caracterización casi por completo de la célula condral utilizando marcadores de superficie, así como la presencia de factores transcripcionales y genes que desempeñan un papel preponderante en el desarrollo y arquitectura del condrocito maduro,⁵⁷⁻⁶¹ aún no se ha podido reemplazar o encontrar al sustituto ideal del cartílago, o hacer que los constructos utilizados conserven estas mismas características a largo plazo.

Aunque la ingeniería de tejidos del cartílago articular o terapia de reemplazo celular ha mostrado buenos resultados y ha logrado sustituir el tejido dañado al menos en parte, falta aún mucho por entender. La meta de la medicina regenerativa es proveer un tejido sustituto biológico y fisiológico que pueda reemplazar el tejido dañado, que idealmente debe cumplir con características físicas y biológicas que le permitan ser similar al cartílago hialino tanto en forma como en estructura y ser capaz de desarrollar la misma función biológica y mecánica del tejido nativo. Creemos que para la obtención de una prótesis adecuada —y con ello, lograr reemplazar el tejido articular lesionado— se necesita ampliar el conocimiento multidisciplinario de la biología celular, molecular, la ingeniería y la medicina con la finalidad de hacer frente a los nuevos retos que han emergido tras la práctica clínica, tales como la adecuada integración del injerto en el propio tejido del paciente y el mantenimiento del fenotipo articular, así como la variabilidad de los efectos benéficos, dependiendo del grado de lesión y edad del paciente.

Bibliografía

1. Lawrence JS, Bremner JM, Bier F, Osteo-arthritis. Prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. *Ann Rheum Dis*. 1966; 25: 1-24.
2. Miralles G, Baudoin R, Dumas D, Baptiste D, Hubert P, Stoltz JF et al. Sodium alginate sponges with or without sodium hyaluronate: *in vitro* engineering of cartilage. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2001; 57: 268-278.

3. Genes NG, Rowley JA, Mooney DJ, Bonassar LJ. Effect of substrate mechanics on chondrocyte adhesion to modified alginate surfaces. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2004; 422: 161-167.
4. Park H, Temenoff JS, Holland TA, Tabata Y, Mikos AG. Delivery of TGF-beta 1 and chondrocytes via injectable, biodegradable hydrogels for cartilage tissue engineering applications. *Biomaterials*. 2005; 26: 7095-7103.
5. Muller FA, Muller L, Hofmann I, Greil P, Wenzel MM, Staudenmaier R. Cellulose-based scaffold materials for cartilage tissue engineering. *Biomaterials*. 2006; 27: 3955-3963.
6. Vinatier C, Magne D, Moreau A, Gauthier O, Malard O, Vignes-Colombeix C et al. Engineering cartilage with human nasal chondrocytes and a silanized hydroxypropyl methylcellulose hydrogel. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2007; 80A: 66-74.
7. Lee CR, Breinan HA, Nehrer S, Spector M. Articular cartilage chondrocytes in type I and type II collagen-GAG matrices exhibit contractile behavior *in vitro*. *Tissue Engineering*. 2000; 6: 555-565.
8. Lee CR, Grodzinsky AJ, Spector A. Biosynthetic response of passaged chondrocytes in a type II collagen scaffold to mechanical compression. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2003; 64A: 560-569.
9. Liu X, Xu Y, Chen S, Tan Z, Xiong K, Li Y, Ye Y, Luo ZP, He F, Gong Y. Rescue of proinflammatory cytokine-inhibited chondrogenesis by the antiarthritic effect of melatonin in synovium mesenchymal stem cells via suppression of reactive oxygen species and matrix metalloproteinases. *Free Radic Biol Med*. 2014; 68: 234-46.
10. De Franceschi L, Grigolo B, Roseti L, Facchini A, Fini M, Giavaresi G et al. Transplantation of chondrocytes seeded on collagen-based scaffold in cartilage defects in rabbits. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2005; 75A: 612-622.
11. Li Q, Williams CG, Sun DD, Wang J, Leong K, Elisseeff JH. Photocross linkable polysaccharides based on chondroitin sulfate. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2004; 68: 28-33.
12. Fan HB, Hu YY, Zhang CL, Li XS, Lv R, Qin L et al. Cartilage regeneration using mesenchymal stem cells and a PLGA-gelatin/chondroitin/hyaluronate hybrid scaffold. *Biomaterials*. 2006; 27: 4573-4580.
13. Matsushita M1, Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Kado-no I, Ishiguro N, Nishimura G. A novel SOX9 H169Q mutation in a family with overlapping phenotype of mild campomelic dysplasia and small patella syndrome. *Am J Med Genet*. 2013; 161 (10): 2528-2534.
14. Liao J1, Hu N1, Zhou N1, Lin L1, Zhao C1, Yi S1 et al. Sox9 potentiates BMP2-induced chondrogenic differentiation and inhibits bmp2-induced osteogenic differentiation. *PLoS One*. 2014; 9 (2): 89025.
15. Iyama K, Ninomiya Y, Olsen BR, Linsenmayer TF, Trelstad RL, Hayashi M. Spatiotemporal pattern of type X collagen gene expression and collagen deposition in embryonic chick vertebrae undergoing endochondral ossification. *Anat Rec*. 1991; 229 (4): 462-472.
16. Pratap J, Galindo M, Zaidi SK, Vradii D, Bhat BM, Robinson JA et al. Cell growth regulatory role of Runx2 during proliferative expansion of preosteoblasts. *Cancer Res*. 2003; 63 (17): 5357-5362.
17. Galindo M, Pratap J, Young DW, Hovhannisyan H, Im HJ, Choi JY et al. The bone-specific expression of Runx2 oscillates during the cell cycle to support a G1-related antiproliferative function in osteoblasts. *J BiolChem*. 2005; 280 (21): 20274-20285.
18. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*. 1994; 331 (14): 889-895.
19. Bahuaud J, Maitrot RC, Bouvet R, Kerdiles N, Tovagliari F, Synave J et al. Implantation of autologous chondrocytes for cartilagenous lesions in young patients. A study of 24 cases. *Chirurgie*. 1998; 123 (6): 568-571.
20. Goodstone NJ, Cartwright A, Ashton B. Effects of high molecular weight hyaluronan on chondrocytes cultured within a resorbable gelatin sponge. *Tiss Engin*. 2004; 10: 621-631.
21. Xia WY, Liu W, Cui L, Liu YC, Zhong W, Liu DL et al. Tissue engineering of cartilage with the use of chitosan gelatin complex scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*. 2004; 71B: 373-380.
22. Hoshikawa A, Nakayama Y, Matsuda T, Oda H, Nakamura K, Mabuchi K. Encapsulation of chondrocytes in photopolymerizable styrenated gelatin for cartilage tissue engineering. *Tiss Engin*. 2006; 12: 2333-2341.
23. Sechriest VF, Miao YJ, Niyibizi C, Westerhausen-Larson A, Matthew, HW, Evans CH et al. GAG-augmented polysaccharide hydrogel: a novel biocompatible and biodegradable material to support chondrogenesis. *J of Biomed Mat Res*. 1999; 49: 534-541.
24. Nettles DL, Elder SH, Gilbert JA, Potential use of chitosan as a cell scaffold material for cartilage tissue engineering. *Tiss Engin*. 2002; 8: 1009-1016.
25. García-Carvajal Z, Garcíadiego-Cázares D, Parra-Cid C, Aguilar-Gaytán R, Velasquillo C, Ibarra C et al. Cartilage tissue engineering: the role of extracellular matrix (ECM) and novel strategies. En: *Regenerative medicine and tissue engineering*. 2013. ISBN: 978-953-51-1108-5.
26. Li WJ, Danielson KG, Alexander PG, Tuan RS. Biological response of chondrocytes cultured in three-dimensional nanofibrous poly (epsilon-caprolactone) scaffolds. *J of Biomed Mat Res*. 2003; Part A 67A: 1105-1114.
27. Shin HJ, Lee CH, Cho IH, Kim YJ, Lee YJ, Kim IA et al. Electrospun PLGA nanofiber scaffolds for articular cartilage reconstruction: mechanical stability, degradation and cellular responses under mechanical stimulation *in vitro*. *J of Biomat*. 2006; 17: 103-119.
28. Uematsu K, Hattori K, Ishimoto Y, Yamauchi J, Habata T, Takakura Y et al. Cartilage regeneration using mesenchymal stem cells and a three-dimensional poly-lactic-

- glycolic acid (PLGA) scaffold. *Biomaterials*. 2005; 26: 4273-4279.
29. Elisseff J, McIntosh W, Anseth K, Riley S, Ragan P, Langer R. Photoencapsulation of chondrocytes in poly (ethylene oxide)-based semi interpenetrating networks. *J of Biomed Mat Res*. 2000; 51: 164-171.
30. Bryant SJ, Bender RJ, Durand KL, Anseth KS. Encapsulating chondrocytes in degrading PEG hydrogels with high modulus: engineering gel structural changes to facilitate cartilaginous tissue production. *Biotech and Bioeng*. 2004; 86: 747-755.
31. Holland TA, Tabata Y, Mikos AG. Dual growth factor delivery from degradable oligo (poly [ethylene glycol] fumarate) hydrogel scaffolds for cartilage tissue engineering. *J of ContRel*. 2005; 101: 111-125.
32. Liao E, Yaszemski M, Krebsbach P, Hollister S. Tissue-engineered cartilage constructs using composite hyaluronic acid/collagen I hydrogels and designed poly (propylene fumarate) scaffolds. *Tiss Engin*. 2007; 13: 537-550.
33. Grad S, Kupcsik L, Gorna K, Gogolewski S, Alini M. The use of biodegradable polyurethane scaffolds for cartilage tissue engineering: potential and limitations. *Biomaterials*. 2003; 24: 5163-5171.
34. Liu Y, Webb K, Kirker KR, Bernshaw NJ, Tresco PA, Gray SD et al. Composite articular cartilage engineered on a chondrocyte seeded aliphatic polyurethane sponge. *Tiss Engin*. 2004; 10: 1084-1092.
35. Chia SL, Gorna K, Gogolewski S, Alini M. Biodegradable elastomeric polyurethane membranes as chondrocyte carriers for cartilage repair. *Tiss Engin*. 2006; 12: 1945-1953.
36. Martens PJ, Bryant SJ, Anseth KS. Tailoring the degradation of hydrogels formed from multivinyl poly (ethylene glycol) and poly (vinyl alcohol) macromers for cartilage tissue engineering. *Biomacromol*. 2003; 4: 283-292.
37. Bryant SJ, Bender RJ, Durand KL, Anseth KS. Encapsulating chondrocytes in degrading PEG hydrogels with high modulus: engineering gel structural changes to facilitate cartilaginous tissue production. *Biotech and Bioeng*. 2004; 86: 747-755.
38. Buda, R. Osteochondral lesions of the knee: a new one-step repair technique with bone marrow-derived cells. *The J of Bone and Joint Surg Am*. 2010; 92: 2-11.
39. Matsumoto T. Articular cartilage repair with autologous bone marrow mesenchymal cells. *J of Cell Physiol*. 2010; 225: 291-295.
40. Nejadnik H, Hui JH, Feng Choong EP, Tai BC, Lee EH. Autologous bone marrow derived mesenchymal stem cells *versus* autologous chondrocyte implantation: an observational cohort study. *The Amer J of Sp Med*. 2010; 38: 1110-1116.
41. Haleem AM. The clinical use of human culture-expanded autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplanted on platelet-rich fibrin glue in the treatment of articular cartilage defects: a pilot study and preliminary results. *Cartilage*. 2010; 1: 253-261.
42. Kasemkijwattana C. Autologous bone marrow mesenchymal stem cells implantation for cartilage defects: two cases report. *J of the Med Assoc of Thail*. 2011; 94: 395-400.
43. Davatchi F, Abdollahi BS, Mohyeddin M, Shahram F, Nikbin B. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Preliminary report of four patients. *Inter J of Rheum Dis*. 2011; 14: 211-215.
44. Koh YG. Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2013; 29: 748-755.
45. Hauser RA, Orlofsky A. Regenerative injection therapy with whole bone marrow aspirate for degenerative joint disease: a case series. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013; 6: 65-72.
46. Burdick JA, Chung C, Jia XQ, Randolph MA, Langer R. Controlled degradation and mechanical behavior of photopolymerized hyaluronic acid networks. *Biomacromolecules*. 2005; 6: 386-391.
47. Chung C, Mesa J, Randolph MA, Yaremchuk M, Burdick JA. Influence of gel properties on neocartilage formation by auricular chondrocytes photoencapsulated in hyaluronic acid networks. *J of Biom Mat Res*. 2006; 77: 518-525.
48. Mauck RL, Yuan X, Tuan RS. Chondrogenic differentiation and functional maturation of bovine mesenchymal stem cells in long-term agarose culture. *Osteoart and Cart*. 2006; 14: 179-189.
49. Genes NG, Rowley JA, Mooney DJ, Bonassar LJ. Effect of substrate mechanics on chondrocyte adhesion to modified alginate surfaces. *Arch of Biochem and Bioph*. 2004; 422: 161-167.
50. Park H, Temenoff JS, Holland TA, Tabata Y, Mikos AG. Delivery of TGF-beta 1 and chondrocytes via injectable, biodegradable hydrogels for cartilage tissue engineering applications. *Biomaterials*. 2005; 26: 7095-7103.
51. Muller FA, Muller L, Hofmann I, Greil P, Wenzel MM, Staudenmaier R. Cellulose-based scaffold materials for cartilage tissue engineering. *Biomaterials*. 2006; 27: 3955-3963.
52. Vinatier C, Magne D, Moreau A, Gauthier O, Malard O, Vignes-Colombeix C et al. Engineering cartilage with human nasal chondrocytes and a silanized hydroxypropyl methylcellulose hydrogel. *J of Biomed Mat Res*. 2007; 80A: 66-74.
53. De Franceschi L, Grigolo B, Roseti L, Facchini A, Fini M, Giavaresi G et al. Transplantation of chondrocytes seeded on collagen based scaffold in cartilage defects in rabbits. *J of Biomed Mat Res*. 2005; 75A: 612-622.
54. Li Q, Williams CG, Sun DD, Wang J, Leong K, Elisseff JH. Photocross linkable polysaccharides based on chondroitin sulfate. *J of Biomed Mat Res*. 2004; 68: 28-33.
55. Fan HB, Hu YY, Zhang CL, Li XS, Lv R, Qin L et al. Cartilage regeneration using mesenchymal stem cells and a PLGA-gelatin/chondroitin/hyaluronate hybrid scaffold. *Biomaterials*. 2006; 27: 4573-4580.

56. Uematsu K, Hattori K, Ishimoto Y, Yamauchi J, Habata T, Takakura Y et al. Cartilage regeneration using mesenchymal stem cells and a three-dimensional poly-lactic-glycolic acid (PLGA) scaffold. *Biomaterials*. 2005; 26: 4273-4279.
57. Chen X, Zhang F, He X, Xu Y, Yang Z, Chen L, Chondrogenic differentiation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in type I collagen-hydrogel for cartilage engineering. *Injury Int J Care Injured*. 2013; 44: 540-549.
58. Hendriks JA, Moroni L, Riesle J, deWijn JR, van Blitterswijk CA. The effect of scaffold-cell entrapment capacity and physico-chemical properties on cartilage regeneration. *Biomaterials*. 2013; 34: 4259-4265.
59. Du M, Liang H, MouCh, Li X, Sun J, Zhuang Y et al. Regulation of human mesenchymal stem cells differentiation into chondrocytes in extracellular matrix-based hydrogel scaffolds. *Biointerfaces*. 2014; 114: 316-323.
60. Coates EE, Riggan CN, Fisher JP, Photocross-linked alginate with hyaluronic acid hydrogels as vehicles for mesenchymal stem cell encapsulation and chondrogenesis. *J of Biomed Mat Res*. 2013; 101: 1962-1970.
61. Brochhausen C, Sanchez N, Halstenberg S, Zehbe R, Watzer B, Schmitt VH et al. Phenotypic differentiation and cell cluster formation of cultured human articular chondrocytes in three-dimensional oriented gelatin scaffold in the presence of PGE2 - first results of a pilot study. *J of Biomed Mat Res*. 2013; 101: 2374-2382.