

Revista Mexicana de Ortopedia y Traumatología

Volumen Volume 16 Número Number 3

Mayo-Junio May-June 2002

Artículo:

Los fundamentos de la osteogénesis y la biología regenerativa

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Mexicana de Ortopedia, A. C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Los fundamentos de la osteogénesis y la biología regenerativa

Enrique Guerado Parra,* José Becerra Ratia**

Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga). España

El desarrollo actual de la biología regenerativa como cuerpo doctrinal que agrupa los conocimientos proporcionados por la biología celular y molecular y la genética, está creando una gran expectativa sobre la posibilidad de transferir resultados desde la experimentación básica a la práctica clínica. La base de la regeneración consiste en una recapitulación del desarrollo embrionario donde, o bien las células especializadas se desdiferencian en un camino inverso a células madre mesenquimáticas (MSC) para multiplicarse y diferenciarse ulteriormente a otras estirpes celulares, o bien una población de MSC permanece sin diferenciarse desde la época embrionaria para ser usadas con posterioridad.

Ambos caminos están mediados y regulados por unos polipéptidos conocidos con el confuso nombre de factores de crecimiento (GF), cuyo efecto fundamental consiste en estimular o inhibir la división, diferenciación, migración y expresión génica celular. De entre las principales familias de GF, el factor transformante beta (TGF- β) es uno de los más conocidos e incluye a un grupo de factores, pertenecientes a una misma familia génica con entidad propia, denominados proteínas morfogenéticas de hueso (BMP). Otros GF como el fibroblástico, plaquetario e insulínico I y II (FGF, PDGF e IGF I y II), han mostrado también ciertos efectos en proliferación y diferenciación de células óseas. Los TGF- β estimulan la proliferación y reclutamiento de las células precursoras de los osteoblastos, incluidas las MSC, en los lugares de reparación, dejando a las BMP la estimulación de la diferenciación osteogénica.

El desarrollo en los últimos años de un procedimiento de selección, amplificación (multiplicación) y diferenciación de MSC de médula ósea, junto con la modificación del TGF- β humano, mediante un dominio molecular para conseguir una unión específica al colágeno I (rhTGF- β -I-F2), permite a la molécula estar más tiempo actuando y facilita la selección de una población celular que prolifera más acti-

vamente y forma colonias capaces de mineralizarse. Estas células, cuando se las implanta *in vivo*, dan lugar a cartílago y a sustancia osteoide si se hace en cámaras de difusión, y a hueso si se hace en cámaras de matriz ósea desmineralizada (MOD). De aquí puede inferirse que lo que les falta a las células seleccionadas por el rhTGF- β -I-F2 se lo aportan las BMP de la MOD, permitiendo avanzar la hipótesis de la necesidad de selección y amplificación celular (multiplicación) mediante rhTGF- β -I-F2 y osteoinducción con rhBMP-2, sinergismo interesante en caso de aplicación clínica, sobre todo ante la escasez de MSC propia de la senectud.

La aplicación de GF a la terapéutica es un hecho buscado en la comunidad científica con el objetivo de resolver problemas de la clínica diaria. En los últimos años, el conocimiento de la osteogénesis terapéutica ha progresado fundamentalmente gracias al avance de la biomecánica y a la relación establecida con las técnicas quirúrgicas de osteosíntesis. La aplicación de éstas junto a la profundización en el conocimiento de la interacción de los materiales con los tejidos vivos, ha permitido desarrollar nuevos sistemas de osteosíntesis con menor respuesta biológica colateral por parte del huésped. Sin embargo, conceptualmente es necesario distinguir los casos donde el implante necesita fusionarse al propio hueso, fenómeno llamado osteointegración que caracteriza a las arthroplastías, de otros donde cumple una mera función de estabilización temporal del foco hasta alcanzarse la consolidación, como ocurre en osteosíntesis y artrodesis.

Las arthroplastías no cementadas necesitan un proceso de reparación ósea donde, tras la estabilización mecánica del implante dentro del hueso con fijación rígida (estabilidad primaria), es necesario que aparezca la biológica mediante osteointegración o auténtica fusión tisular entre implante y hueso (estabilidad secundaria). Por lo contrario, en fracturas y artrodesis la misión del implante es temporal hasta que sea el propio hueso el que se fuse, sin que sea necesario, ni siquiera deseable, la osteointegración del implante. Un ejemplo de ello es el caso de la artrodesis posterolateral del raquis, que constituye el tipo de fijación intervertebral más frecuente para la columna lumbar degenerativa, enfermedad que ocurre en edades avanzadas de la vida. Los principales problemas de la artrodesis vertebral se centran precisamente en el fracaso de la fusión y en la morbilidad de la zona donante.

Como alternativa al autoinyerto ha aparecido el uso de materiales osteoinductores como las BMP combinadas con un osteoconductor (hidroxiapatita, hueso autólogo, hueso

* Director del Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga). Profesor de Cirugía Ortopédica de la Universidad de Málaga. Málaga. (España).

** Director del Departamento de Biología Celular y Genética de la Universidad de Málaga. (España).

Dirección para correspondencia:

Dr. Enrique Guerado Parra. Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Costa del Sol. 29600 Marbella (Málaga). (España). Tels: 34-952862748. 34-952769888. Fax: 34-952823219. eguerado@hcs.es

alogénico antigenoneutralizado, matriz ósea desmineralizada, colágeno, fibrina, polímeros sintéticos biodegradables, biocoral, etc.). Sin embargo ni osteoinductores ni osteoconductores son capaces *per se* de formar hueso; dicha función se realiza a expensas de la respuesta celular local del huésped, que en la mayoría de las lesiones degenerativas del rágis, suele ser, además, de edad avanzada. En humanos, mientras el número de células madre hematopoyéticas varía muy poco con la edad, el de MSC disminuye enormemente. Trabajando con ratas viejas se ha observado que la capacidad de regeneración ósea, aunque más lenta, es suficiente, puesto que la implantación en ratas singénicas de células osteoprogenitoras procesadas *in vitro*, produce formación de hueso en el interior de los implantes de MOD.

El aislamiento de MSC y su tratamiento *ex vivo* con TGF- β 1 puede llegar a conseguir una gran población de células cuya inducción a diferenciarse hacia el linaje osteoblastico mediante BMP resulta en una población de osteoblastos muy superior a la que originariamente se poseía, concluyéndose que la implantación *in situ*, no de factores, sino de células vivas capaces de producir hueso, conseguirá el objetivo terapéutico deseado.

A pesar de todo este futuro prometedor, la transferencia de resultados de investigación básica a la clínica, único camino que da sentido a la experimentación biomédica, choca con ciertos problemas metodológicos en lo que a validación

de resultados se refiere. El auge de las ciencias básicas, de la cual la biología regenerativa es actualmente el máximo exponente, ha mostrado que si bien el método experimental es el camino del progreso científico, la estadística como acreditación de calidad de resultados ha podido ser ignorada en ocasiones, sin que ello haya supuesto una rémora para su desarrollo.

Por el contrario, la investigación clínica, que ha tenido un cambio en los métodos de evaluación tras el desarrollo de la moderna epidemiología clínica, ha pasado desde dar mayor validez a la estadística experimental que a la observacional, hasta un proceso de redescubrimiento del método bayesiano, descrito hace casi trescientos años, como paradigma crítico frente al moderno frecuentismo estadístico, y haciendo así vislumbrar unos años de transformación de la interpretación de resultados en investigación clínica.

Un último punto a tener en cuenta es el de la bioética, en su moderna concepción de adecuación de procedimientos terapéuticos, seguridad y efectividad en su aplicación, y participación conjunta con pacientes en tomas de decisiones.

Para hablar de aprovechamiento clínico de los conocimientos que la biología regenerativa proporciona en el laboratorio, no sólo investigadores básicos y clínicos deben antes coincidir en cómo evaluarán los resultados, sino que además es necesario analizar los aspectos éticos y sociales referidos.