

# Las células madre adultas, eficaces en la enfermedad vascular periférica

Según una **investigación efectuada en ratones** por un equipo de la Clínica y del CIMA y otro de la Universidad Católica de Lovaina

**CUN ■** Células madre adultas multipotentes derivadas de la médula ósea, denominadas MAPC, han demostrado su eficacia en la regeneración del tejido vascular y también del muscular en el tratamiento de la enfermedad isquémica periférica. Así se demuestra en un trabajo desarrollado en modelos de ratón por dos grupos de investigadores, uno procedente de la Clínica Universitaria y del Centro de Investigación Médica Aplicada de la Universidad de Navarra (CIMA) y otro del Centro de Biología Molecular y Vascular de la Universidad Católica de Lovaina (Bélgica).

Los resultados del estudio se han recogido en un artículo publicado recientemente en la revista "The Journal of Clinical Investigation" del que el primer autor es el doctor en Biología de la Clínica y del CIMA Xabier López Aranguren. Dicho estudio forma parte de la línea de investigación de su tesis doctoral. Los resultados de una primera fase del trabajo de Aranguren sobre regeneración arterial con células madre adultas ya fueron publicados hace un año en la revista científica *Blood*.

Los directores de la actual investigación han sido los

doctores Felipe Prósper, por la Clínica y el CIMA, y Aernout Luttun y Catherine M. Verfaillie, por la Universidad Católica de Lovaina. Entre los componentes del equipo de investigación del CIMA y de la Clínica figuran además el doctor Iván Peñuelas, las biólogas Beatriz Pelacho y

Maialen Uriz y la veterinaria Gloria Abizanda. En la actualidad, el doctor López Aranguren se encuentra en la Universidad de Lovaina, donde realiza un post-doctorado para continuar con su investigación sobre terapia celular aplicada a enfermedades vasculares.

**El estudio se ha basado en la utilización de modelos experimentales de ratón a los que se ha tratado mediante el implante de células MAPC**

**OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN.** Como se sabe, la enfermedad vascular periférica aguda consiste en la obstrucción de la circulación sanguínea en una determinada zona del organismo, como consecuencia de la oclusión de la arteria que lo irriga, con la con-

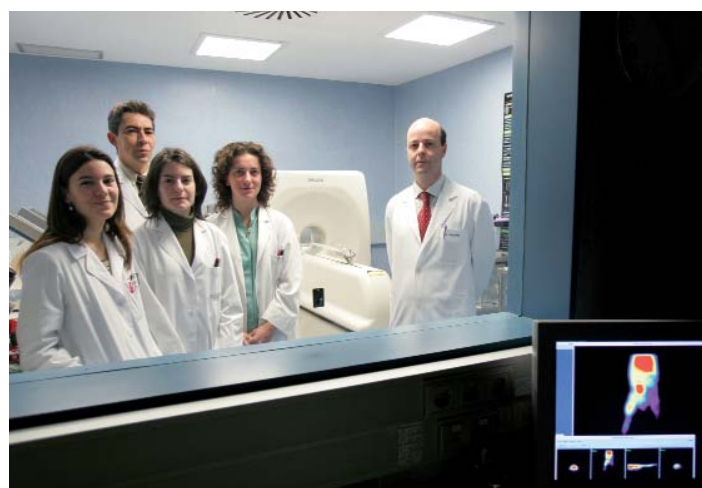
siguiente disminución del flujo de sangre. Si no se trata a tiempo, la isquemia puede traer consigo complicaciones de diversa índole que, en el peor de los casos, pueden dar lugar a necrosis de tejidos, gangrena, incluso pérdida de la extremidad afectada. De cualquier forma, los efectos básicos de la isquemia periférica se caracterizan por una pérdida importante de vascularización de la zona afectada, así como de su musculatura.

El trabajo de investigación publicado en *The Journal of Clinical Investigation* analiza el papel y potencial de dos tipos celulares diferentes en el tratamiento de la enfermedad isquémica periférica. El estudio se ha basado en la utilización de modelos experimentales de ratón a los que se ha tratado de esta dolencia vascular, mediante el implante de células MAPC o de células mononucleadas de la médula ósea.

Las MAPC son células madre multipotentes obtenidas de la médula ósea con capacidad para proliferar y diferenciarse en múltiples tejidos y que, por tanto, cumplen los criterios para ser células madre.

También se han estudiado las células mononucleadas de médula ósea, que constituyen un conjunto celular al que simplemente se le han suprimido hematíes y plaquetas y que, por tanto, incluyen células madre pero también células diferenciadas y comprometidas, como monocitos y linfocitos. “En definitiva, el estudio ha tratado de comparar la eficacia de ambas poblaciones celulares en el tratamiento de la isquemia periférica ya que en la actualidad se plantea la utilización de células de la médula ósea para el tratamiento de pacientes. En consecuencia, es importante determinar si puede haber diferencias en la eficacia de los distintos tipos de célu-

De izquierda a derecha, Beatriz Pelacho (bióloga), Iván Peñuelas (director del laboratorio PET de la Clínica), Maialen Uriz (bióloga), Gloria Abizanda (veterinaria) y Felipe Prósper (director del Área de Terapia Celular de la Clínica) delante del equipo de MicroPet, utilizado para constatar los resultados de la investigación. En primer plano, una pantalla con la imagen de un ratón con isquemia en una de sus extremidades visualizada mediante la técnica de MicroPet.



### MAPC HUMANAS Y DE RATÓN

El estudio se ha efectuado además con poblaciones celulares procedentes de ratón pero también con células humanas. Del análisis de los dos modelos ha resultado que ambos tipos celulares tienen el mismo grado de eficacia, “de forma que los experimentos practicados con células MAPC de ratón y con el mismo tipo de procedencia humana son solapables, es decir, consiguen idénticos beneficios unas que otras”, apunta el doctor Prósper. En el curso de las investigaciones, el equipo de la Clínica y del CIMA ha sido el respon-

las”, apunta el doctor Felipe Prósper, director del Área de Terapia Celular de la Clínica y del CIMA.

El interés del estudio radica asimismo en que las células troncales analizadas no se han implantado en el mismo estado en el que se obtienen. “Se ha observado también el papel que pueden llegar a tener en caso de que, antes de ser trasplantadas, se prediferencien en el tipo celular concreto que nos interesa”, describe el especialista. Así, se ha tratado de conocer si aporta un mayor beneficio trasplantar las células tal y como se extraen o es preferible hacerlo cuando ya se ha conseguido su diferenciación.

RESULTADOS. El hallazgo más importante obtenido de la investigación radica en que las células madre adultas MAPC aportan mayor eficacia cuando se inyectan sin prediferenciar. “Y son eficaces –asegura el doctor Prósper– no sólo porque contribuyen a aumentar la cantidad de arterias y venas que se generan en el nuevo territorio, sino también porque consiguen mejorar la regeneración del músculo, tanto directa, como indirectamente”. Si bien es cierto “que el músculo se regenera principalmente gracias a un fenómeno indirecto, no porque las células madre se diferencien en células musculares, sino porque contribuyen a que el músculo crezca más y mejor como consecuencia de la liberación de una serie de sustancias”, describe el especialista. La investigación concluye por tanto que las células progenitoras MAPC implantadas en ratones consiguen una mejora indirecta del músculo y directa de los vasos.

Por contra, el trabajo demuestra también que aunque las células mononucleadas son capaces de regenerar, a corto y medio plazo, la vascularización de los miembros de los ratones dañados por la isquemia, “sin embargo, pueden tener un efecto negativo a largo plazo. Y es que el trasplante de células mononucleadas en las extremidades de los ratones genera con el tiempo una mayor fibrosis.

Así, cabría concluir que la aplicación de este tipo celular no resultaría beneficioso para la producción de músculo a medio y largo plazo, “ya que aumenta el grado de inflamación del tejido dañado”, a pesar de que contribuye a la regeneración vascular. “Por tanto, –puntualiza– habría que añadir cierta precaución en la utilización de células mononucleadas de médula ósea para esta aplicación”.