

Preguntas y respuestas sobre medicina regenerativa*

Natalia M. Zapata Linares^{1,2,3,ψ} y Felipe García Quiroz^{1,4,ψ}.

¹ Estos autores contribuyeron de igual manera a este trabajo.

² Laboratorio de Terapia Celular; Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, Universidad de Navarra. Pamplona, España

³ Grupo de Investigación en Ingeniería Biomédica EIA-CES. Escuela de Ingeniería de Antioquia - Universidad CES, Envigado-Medellín, Colombia.

⁴ Biomedical Engineering Department, Duke University. Durham, North Carolina, USA.

Recibido 05 de diciembre de 2011. Aceptado 14 de diciembre de 2011

* Expresamos nuestro agradecimiento al profesor Felipe Prósper Cardoso, director del área de terapia celular en la Clínica Universidad de Navarra en España, por compartir sus perspectivas y opiniones sobre este campo de investigación. Las opiniones del Prof. Prósper se indican con las iniciales F.P.C o se presentan en letra cursiva. Las demás opiniones e ideas sólo competen a N.M.Z.L y F.G.Q.

Resumen— La medicina regenerativa busca desarrollar estrategias para promover la regeneración de tejidos dañados. El auge de esta área de investigación biomédica y su potencial para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades—como las neurodegenerativas, hepáticas y cardíacas, o quemaduras de piel y otros traumas—, demanda un análisis continuo sobre el estado de las investigaciones actuales, su impacto, lo que se espera en los próximos años y los debates éticos asociados. Para responder éstas y otras preguntas, revisamos algunos de los avances más importantes ocurridos en año 2011 y consultamos la opinión de un experto en medicina regenerativa, el profesor Felipe Prósper Cardoso de la Universidad de Navarra en España. Si bien los avances han sido muy significativos en el laboratorio, especialmente en la derivación de células autólogas (diferenciadas o pluripotentes) y el desarrollo de biomateriales que facilitan y promueven la regeneración, la traslación clínica de las terapias de medicina regenerativa aún es incipiente y constituye un gran reto para investigadores en esta área.

Palabras clave—Medicina regenerativa, Medicina traslacional, Terapia celular.

Abstract—Regenerative Medicine seeks to develop strategies to restore damaged tissues. The recent boom of this research field and its potential for the treatment of a wide variety of diseases —such as neurodegenerative, hepatic and cardiac, or skin burns and various traumas— demands an ongoing analysis of the most recent investigations, their impact, the associated ethical debates, as well as the research horizon in the coming years. To answer these and other questions we reviewed the most important advances reported throughout the year 2011 and consulted the opinion of a regenerative medicine expert, profesor Felipe Prosper Cardoso from the University of Navarra in Spain. Despite the significant progress in the laboratory regarding the derivation of autologous cells (whether differentiated or pluripotent) and the development of biomaterials that facilitate regeneration, the clinical translation of regenerative medicine therapies is still incipient and constitutes a grand challenge for researchers in this fascinating field.

Keywords— Cell therapy, Regenerative medicine, Translational research.

I. INTRODUCCIÓN

La medicina regenerativa comprende estrategias que contribuyen a mejorar los procesos por los que los órganos y los tejidos son capaces de renovarse y restituir su integridad después de sufrir algún daño o enfermedad, respondía el Prof. Prósper¹ sobre la definición de esta área de investigación. Y vale la pena resaltar que las especies animales tienen diferente capacidad de regeneración de sus tejidos; tal es el caso del pez zebra [1], que posee alta capacidad regenerativa de su tejido cardíaco; en contraste con la inhabilidad de los mamíferos de regenerar este tejido [1]. Sin embargo, dichos procesos regenerativos también ocurren en la ausencia de enfermedad o trauma. El humano, por ejemplo, experimenta la regeneración de sus huesos, músculos, piel y pelo de manera constante. De esta manera, la medicina regenerativa busca promover dicha capacidad regenerativa intrínseca del cuerpo, apoyado en el entendimiento de los mecanismos regenerativos en humanos y en animales con mayor capacidad regenerativa [1, 2].

Las investigaciones en medicina regenerativa involucran dos aspectos básicos: i) las fuentes celulares, endógenas o exógenas, responsables de mediar el proceso de regeneración (p.ej. células madre), y ii) los vehículos —sustancias bioactivas, biomateriales —utilizados para reclutar, estimular o controlar las células de interés. El lograr unificar estos dos aspectos es complejo e involucra, según el Prof. Prósper, áreas como *la biología básica, la biología del desarrollo, la biología molecular, hasta la ingeniería de tejidos, la bioingeniería, conceptos de ingeniería en su conjunto, aspectos mecánicos. Casi prácticamente cualquier disciplina científica*. Una distinción importante con respecto a la ingeniería de órganos, es que la medicina regenerativa no pretende construir tejidos u órganos *in vitro* sino promover la regeneración de dichos órganos o tejidos *in situ* al brindar los estímulos o suplementos apropiados (p. ej. células, biomateriales, drogas), si bien algunos autores consideran que la ingeniería de tejidos hace parte de la medicina regenerativa [3].

Términos como células madre, terapia celular y terapia génica, cada día se escuchan con mayor frecuencia en los medios de comunicación masiva y en el interactuar del médico y el paciente. Lastimosamente, en ocasiones los medios de comunicación generan la impresión equivocada de que ya es posible producir en el laboratorio órganos completos y funcionales — como si la visión del escritor de ciencia ficción Isaac Asimov, en su libro *El Hombre Bicentenario* (1976), fuese ya una realidad. *Lamentablemente —opina el Prof. Prósper— en la actualidad los periodistas, con honrosas excepciones, no se documentan a suficiente profundidad para dar la información con la adecuada claridad para que el público entienda, sino que van al sensacionalismo*. Esto es importante tenerlo en cuenta ya que la medicina regenerativa no es una disciplina nueva, *tiene muchos años de historia, comenzó con el trasplante de médula ósea, constituyéndola como la forma más característica y casi más relevante de la terapia celular con células madre* —aclara el Prof. Prósper. De ahí la necesidad no solo de que los periodistas se formen y sean asertivos a la hora de transmitir la noticia, sino que el público interesado en dichos tratamientos sea crítico a la hora de recibir la información y se informe con personas competentes.

Por otro lado, la implantación de tejidos ingenierados *in vitro*, aún imperfectos y de mediana complejidad, dependen de procesos de regeneración *in vivo* que mejoren su funcionalidad y los integren con el tejido del paciente [4]. En este contexto, la medicina regenerativa pareciera ofrecer una aproximación con mayor probabilidad de curar aquellas enfermedades *que implican órganos relativamente sencillos en cuanto a su estructura y en los cuales el proceso endógeno de reparación existe*. Según el Prof. Prósper, *es posible regenerar los huesos, es posible regenerar parcialmente el cartilago, es posible aplicar la terapia celular en patología corneal o de piel porque son todos órganos que tienen una capacidad auto-regeneradora bastante importante*. Esta tendencia se evidencia en los cuatro productos basados en Terapia Celular hasta ahora aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos: condrocitos autólogos cultivados *in vitro* (Carticel) para el tratamiento sintomático de defectos del cóndilo femoral [5], fibroblastos autólogos (LAVIV™) para la reducción de las líneas de expresión en el rostro [5], células dendríticas obtenidas de monocitos para inmunoterapia autóloga contra el cáncer de próstata —resistente a tratamiento hormonal— asintomático o mínimamente invasivo (PROVENGE® ó sipuleucel-T) [6], y células progenitoras hematopoyéticas obtenidas de cordón umbilical y placenta (HEMACORD) para reconstitución del sistema hematopoyético [7].

Sin embargo, un gran reto para investigadores como el Prof. Prósper, según cuenta, es el idear metodologías basadas en la terapia celular para tratar *enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson e incluso el infarto, donde el proceso endógeno de reparación es mínimo, sobre todo si se busca conseguirlo de una manera sencilla, fácil y precoz*. El

¹ El profesor Felipe Prósper Cardoso es médico especialista en Hematología y Hemoterapia y PhD de la Universidad de Navarra en España, hace parte de diferentes sociedades científicas españolas entre ellas la de Terapia Génica y Celular de la cual es vocal de la junta directiva. Desde la realización de su tesis doctoral en 1994 ha adelantado múltiples proyectos en medicina regenerativa y terapia celular, tanto en investigación básica como aplicada. Para esto cuenta con un numeroso equipo de trabajo entre médicos, investigadores, técnicos y personal investigativo en formación que hace parte del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra. En la actualidad es director del área de terapia celular y co-director del área de Hematología de la Clínica Universidad de Navarra.

reto también *depende de la complejidad del problema que se quiera abordar; al final podrían existir órganos que no se puedan regenerar, pero en medicina decir que algo no va a pasar es arriesgarse*, nos comentaba el Prof. Prósper. Por ejemplo, hace algunos años se pensaba que era imposible reparar las lesiones de la médula espinal. Sin embargo, actualmente hay 16 ensayos clínicos² en curso o terminados que buscan reparar estas lesiones con terapia celular mediante el uso de células madre adultas. Adicional a esto, hay desarrollos preclínicos en ratones que muestran los beneficios de trasplantar neuroesferas derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSCs, del inglés *induced Pluripotent Stem Cells*) para recuperar funcionalidad motora luego de lesiones de médula espinal [8].

Este artículo, además de presentar una revisión rápida de algunos de los avances más importantes en el área de medicina regenerativa reportados en el 2011, brinda una mirada adicional a este campo de investigación a través de las opiniones del Prof. Prósper, experto en medicina regenerativa y profesor de la Universidad de Navarra en España.

II. LOS AVANCES MÁS RECIENTES EN MEDICINA REGENERATIVA

Nuevos avances en el área de transdiferenciación celular —diferenciación directa, sin pasar por un proceso de inducción de multipotencialidad, entre dos linajes celulares terminales diferentes—, ahora permiten soñar con nuevos tratamientos para el Parkinson mediante terapia celular. Esto se debe a la identificación de varios cocteles de factores de transcripción que permiten la transdiferenciación de fibroblastos humanos de adultos (pacientes sanos o con formas genéticas de Parkinson) en un subtipo específico de neuronas dopaminérgicas que sufre degeneración en pacientes con esta enfermedad [9, 10].

El uso de células de médula ósea para el tratamiento de daños cardíacos no ha sido exitoso en estudios clínicos [11]. Sin embargo, el posible efecto positivo en la regeneración cardíaca del tratamiento con células madre adultas puede deberse más a un efecto paracrino que a la diferenciación *in situ* de dichas células hacia células cardíacas [12, 13]. Cualquiera sea el caso, el uso de biomateriales que sirvan como sistemas de liberación de células será clave para maximizar el efecto regenerativo al asegurar la retención de las células progenitoras en el tejido afectado, como lo sugieren exitosos estudios preclínicos recientes [14]. Otra alternativa interesante que podría eliminar la necesidad de resolver el problema de retención de las células implantadas, es la estimulación de células progenitoras del corazón adulto capaces de formar cardiomiocitos luego de un infarto al miocardio. La viabilidad de este enfoque se ha demostrado al identificar células progenitoras que sobreexpresan un marcador epicardial embrionario (Wt1, del inglés *Wilm's tumour 1*), y cuya diferenciación a cardiomiocitos puede ser inducida mediante estimulación con timosina β_4 , aunque de manera poco eficiente [15]. En el futuro, nuevas formas farmacológicas de estimular este proceso podrían representar terapias efectivas para el tratamiento de defectos cardíacos asociados a isquemia.

También se observaron avances en la regeneración de tejidos, como la piel y el hueso, sin recurrir a fuentes celulares exógenas mediante la optimización del proceso de diseño, implantación y liberación de factores de crecimiento [16-18]. La aplicación clínica de factores de crecimiento ha sido ampliamente ineficiente en la clínica y las altas dosis utilizadas presentan altos riesgos para los pacientes [16] —desarrollo de tumores, por ejemplo. El grupo de Hubbell en Suiza demostró que la ingeniería de fragmentos de fibronectina que capturan varios factores de crecimiento en matrices de fibrina permite reducir la dosis requerida para alcanzar óptima regeneración en heridas de piel y hueso [16]. Este trabajo demostró la importancia de desarrollar biomateriales que recapitulen la habilidad de la matriz extracelular de promover la acción sinérgica de receptores de adhesión celular (p.ej. integrina $\alpha_5\beta_1$) con los factores de crecimiento. El grupo de Yarmush en la Universidad de Harvard (Estados Unidos) desarrolló el primer factor de crecimiento capaz de auto-ensamblarse en nanoparticulas (~500-600 nm) directamente en la herida, mediante la fusión (a nivel genético) de un polipéptido inteligente tipo elastina con el factor de crecimiento para queratinocitos [17]. Este factor de crecimiento fusión facilitó la inyección y retención —al limitar la difusión— del factor de crecimiento en el tejido y demostró un comportamiento superior al factor de crecimiento original para la regeneración de heridas crónicas de piel en un modelo de ratón diabético. Otra alternativa interesante fue presentada por el grupo de Stupp en la Universidad de Northwestern (Estados Unidos), quienes demostraron la posibilidad de autoensamblar nanofilamentos compuestos de una alta densidad de pequeños péptidos que actúan como factores de crecimiento (VEGF en este caso), aunque con menor eficacia si se compara cada péptido con la respectiva proteína [18]. Sin embargo, el proceso de autoensamblaje, que conlleva a la presentación de estos péptidos en alta densidad, permitió obtener potentes factores de crecimiento sintéticos capaces de recuperar la funcionalidad de un miembro inferior en ratones con isquemia inducida. Esta habilidad de controlar la

2 Registrados en ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>) a la fecha de entrega del manuscrito.

actividad y liberación de factores de crecimiento será un factor clave para la translación de estos factores en terapias efectivas para medicina regenerativa.

En el año 2011 también se realizaron importantes avances en el entendimiento del rol de los procesos pro-inflamatorios mediados por linfocitos T en la capacidad regenerativa de células madre mesenquimales derivadas de médula ósea (BMSCs). Liu y colaboradores encontraron que la habilidad de estas células para regenerar tejido óseo es modulada por linfocitos T mediante la secreción de citoquinas (IFN- γ y TNF- α) que promueven la apoptosis de las BMSCs. Esto los llevó a demostrar que la administración local de aspirina puede ser una alternativa interesante para disminuir los niveles de estas citoquinas y facilitar la regeneración ósea mediada por BMSCs [19].

Adicional a los múltiples avances en la reprogramación y transdiferenciación de células somáticas a células madre u otro tipo de linaje celular diferenciado, respectivamente, el grupo de Cossu (Italia) demostró la posibilidad de utilizar cromosomas humanos artificiales para la transferencia de genes con aplicaciones terapéuticas [20]. Estos investigadores incorporaron el locus genético de distrofina humana en células madre asociadas a vasos sanguíneos (mesoangioblastos) capaces de cruzar la pared de los vasos y de incorporarse al tejido muscular, logrando disminuir la distrofia muscular de Duchenne en un modelo de ratón. La mayor ventaja de esta estrategia es la posibilidad de incorporar todos los elementos reguladores del locus (miRNA, promotores, etc.) sin el riesgo de insertar el material genético en el genoma de las células madre, pues los cromosomas artificiales son episomales.

La diferenciación de iPSCs humanas ofrece una fuente interesante de células para un sinnúmero de aplicaciones en medicina regenerativa. Sin embargo, la persistencia de células no diferenciadas supone un riesgo importante, pues estas iPSCs (al igual que las células embrionarias) forman teratomas *in vivo*. Un exhaustivo estudio, liderado por el grupo canadiense del Dr. Gordon Keller, de los marcadores de superficie expresados por cardiomiocitos derivados de iPSCs humanas, mostró la posibilidad de obtener poblaciones de células altamente enriquecidas en cardiomiocitos mediante separación de células por citometría de flujo (activada por fluorescencia) utilizando el marcador/proteína SIRPA (del inglés *signal-regulatory protein alpha*). Este marcador no es expresado en las células no diferenciadas, por lo que permite eliminar las iPSCs no diferenciadas. De manera alternativa, investigadores de la Universidad de Stanford (Estados Unidos), desarrollaron un anticuerpo que se une a un novedoso antígeno altamente expresado y específico para células pluripotenciales humanas (incluidas iPSCs humanas), el oligosacárido tipo H-1 [21]. La selección negativa de células que expresan este antígeno, y al menos dos marcadores adicionales, mediante citometría de flujo en cultivos diferenciados (heterogéneos), sirvió para eliminar las células pluripotentes remanentes y prevenir la formación de teratomas en ratones inmunocomprometidos. El perfeccionamiento de este tipo de tecnologías será fundamental para la aplicación clínica de iPSCs en el campo de medicina regenerativa.

A pesar del auge de las iPSCs y su gran potencial como fuente de células autólogas para una gran variedad de terapias, en este año se publicó el primer reporte que demuestra la posible inmunogenicidad de esta fuente celular, a pesar de su naturaleza autóloga [22]. Un grupo de investigadores de la Universidad de California San Diego (Estados Unidos) demostró que dicha inmunogenicidad no se limita a los casos donde se utilizan virus en el proceso de reprogramación, sino a un problema de raíz asociado a patrones de expresión anormales observados en las iPSCs, como puede ser el caso de antígenos que no se expresan durante el desarrollo o diferenciación natural de células embrionarias. Otra posible explicación a este fenómeno, y una nueva preocupación sobre la aplicación clínica de iPSCs, es la reciente demostración de la adquisición de mutaciones (modificaciones genéticas en adición a las ya conocidas diferencias epigenéticas) durante el proceso de reprogramación, y su mayor incidencia en proteínas relacionadas con el desarrollo de cáncer [23].

Finalmente, dos avances importantes a partir de células madre embrionarias de ratón fueron la construcción de un órgano tipo retina [24] y una adenohipófisis funcional (lóbulo anterior de la glándula pituitaria) [25], mediante cultivo *in vitro* en tres dimensiones. Estos no sólo prometen brindar respuestas sobre organogénesis y proveer modelos *in vitro* para el estudio de enfermedades que afectan estos órganos, sino que abren la posibilidad de derivar células progenitoras en estados de desarrollo concretos para aplicaciones de medicina regenerativa que los involucren [26]. Sin embargo, para hacer esto viable, aún hace falta demostrar que es posible recapitular estos procesos de autoformación utilizando iPSCs de origen humano.

III. LA PERSPECTIVA DE UN EXPERTO EN MEDICINA REGENERATIVA

Para adentrarnos, desde otra perspectiva, en el estado actual del campo, presentamos las opiniones del Prof. Prósper sobre una variedad de temas que giran en torno a su trabajo en esta área de investigación.

¿Qué lo motivó en un inicio a apostarle a la medicina regenerativa en investigación básica y aplicada?

F.P.C: Soy hematólogo y el origen de la terapia celular es el trasplante de médula ósea. Por mi formación fundamentalmente en hematología siempre he trabajado con células, por tanto estaba muy claro que era la línea de trabajo que a mí más me pudiera interesar.

Y después del paso de los años, ¿qué lo continúa motivando?

F.P.C: Me parece que la medicina regenerativa sigue siendo novedosa, es inmensamente atractiva y tiene un aspecto que a mí me satisface mucho que es la multidisciplinariedad, no me gusta restringirme. Me gustan los desafíos continuos, que me obliguen a prepararme mejor, a estudiar y a aprender nuevas cosas, por eso también hago algo de gestión-administración.

¿Cuáles aspectos de la medicina regenerativa le generan cuestionamientos de tipo bioético?

F.P.C: Obviamente todo lo que hace referencia a la utilización de embriones humanos a los aspectos de clonación e ingeniería genética a determinados niveles, me suscitan problemas éticos. Primero porque soy católico y segundo aunque no fuera católico el concepto de ser humano para un médico empieza mucho antes de que un niño nazca y son aspectos que debo considerar a la hora de plantear una investigación.

¿Cree que estos podrían limitar el avance de algunas de las tecnologías en las que trabaja actualmente?

F.P.C: Creo que son cosas diferentes. El avance científico no va desligado ni va en oposición a la ética en la investigación, creo que debemos ser lo suficientemente inteligentes para no ponerlos en contraposición.

¿Cuál cree es la mayor fortaleza de su grupo de investigación?

F.P.C: La motivación y el interés de gente joven para lanzar los proyectos, su capacidad de iniciativa y de trabajar en temas diversos para sacar adelante una investigación. Las personas que hay en mi grupo son la mayor fortaleza.

¿Alguna vez consideró establecer su grupo de investigación en otro país?

F.P.C: Cuando estaba en los Estados Unidos sí lo pensé y si no hubiera vuelto a España hubiera establecido un grupo de investigación allí. Hoy en día no, porque al tener dos laboratorios no puedes dedicarte con suficiente esfuerzo a cada uno y necesitas estar centrado.

¿Cuáles son los principales factores que considera al momento de elegir una nueva ruta para sus proyectos de investigación?

F.P.C: Tengo en cuenta dos criterios fundamentales. El primero es que procuro que mis proyectos tengan un aspecto traslacional, es decir que a mediano o largo plazo se puedan llevar a una aplicación clínica. Por tanto, cuando planteo un nuevo proyecto o una nueva línea de trabajo debe establecerse una colaboración con un interlocutor clínico, con interés, capacidad y estímulo para desarrollar dicha línea. Este es un aspecto muy importante en el campo de la terapia celular, por ejemplo hemos sido capaces de establecer una colaboración real con los cardiólogos y por eso trabajamos en terapia celular para enfermedades cardiovasculares. El segundo criterio es el atractivo científico de los proyectos, sobre todo cuando hablo de investigación básica. Aquí me interesa que seamos capaces de responder preguntas científicas relevantes.

¿Nos podría contar algunos de los proyectos más destacados que se han llevado a cabo en su laboratorio? Y si es posible, ¿qué proyectos tienen pensado adelantar en un futuro cercano?

F.P.C: En mi laboratorio se distinguen dos áreas claramente, la dedicada exclusivamente a la investigación básica y otra dedicada a la investigación traslacional. En esta última, las líneas de trabajo más importantes son las que tienen que ver con la aplicación de la terapia celular a cualquier enfermedad que tenga sentido y que podamos llevar a la clínica. Por ejemplo aplicamos la terapia celular a resolver problemas concretos en oftalmología, dermatología o traumatología. Aquí no nos centramos en investigar el vitíligo como enfermedad, por ejemplo, pero sí a desarrollar estrategias de terapia celular para tratarlo, muchas veces tomando lo que otros investigadores están haciendo y lo trasladamos a la práctica clínica porque tenemos la estructura que nos lo permite.

En investigación básica hacemos una gran inversión de recursos y de esfuerzo a resolver problemas relacionados con la patología cardiovascular. Tratamos de identificar los mecanismos de reparación de este tejido y como mejorarlos para poder trasladarlos a la práctica clínica. Dentro de lo mecanístico también investigamos la regulación epigenética y su papel en el funcionamiento de las células madre.

Por otro lado, también hemos destinado un número razonable de recursos a la obtención iPSCs. Su utilización es una herramienta y como laboratorio de terapia celular no podemos obviar este tema; sin embargo no tengo muy claro si el futuro de las iPSCs pasa realmente por su aplicación clínica dado que para ello sería necesario resolver aspectos enormemente complejos.

En estos momentos no pienso abrir nuevas líneas de trabajo, quiero que nos concentremos en las que tenemos.

¿Qué requerimientos a nivel de personal, logístico e instalaciones debe cumplir un laboratorio dedicado a la medicina regenerativa?

F.P.C: Se debe contar con personal multidisciplinar pero las instalaciones están en función de los proyectos. Si los objetivos son clínicos necesito un laboratorio con certificación GMP (*Good Manufacturing Practice*). Si los objetivos son de investigación básica o de desarrollo no necesitarán esto, pero los requisitos serían otros.

¿Cómo ve el panorama de financiación para medicina regenerativa en España y a nivel internacional?

F.P.C: Yo no creo que se destinen los recursos suficientes a la investigación en España. Primero por la situación económica actual y segundo porque no se tiene una idea clara de para qué sirven la investigación y el desarrollo, lo que dificulta que sea una prioridad para la clase dirigente del país. A nivel internacional el escenario mejora, sin embargo, las situaciones presupuestales de los países están teniendo un impacto sobre la investigación. Mi esperanza es que la buena investigación se siga financiando.

¿Cuál es la competitividad de España en esta área con respecto a países como Estados Unidos e Inglaterra?

F.P.C: Creo que España está bien, que tiene bastantes grupos y algunos grupos buenos y competitivos. Considero que somos menos competitivos en investigación básica pero estamos bien en investigación clínica porque algunas instituciones españolas entienden que es importante. Por ejemplo, a nivel de organismos reguladores, como la Agencia Española de Medicamentos, se está haciendo un esfuerzo para que este tipo de terapias avancen y se trasladen a la clínica.

¿Considera que los estudios multicéntricos juegan un papel importante para lograr avances en medicina regenerativa?

F.P.C: Creo que la colaboración entre grupos es absolutamente imprescindible porque este campo es multidisciplinar. Sin embargo, también pienso que la ciencia está avanzando peligrosamente en este sentido, porque cada vez más los intereses comerciales hacen que las colaboraciones sean menos científicas y pasan a ser regidas por abogados y economistas. Es decir, no tiene sentido que para colaborar con otro grupo lo primero sea firmar un MTA (*Material Transfer Agreement*) o un *Confidentiality Agreement* [acuerdo de confidencialidad]. Por otro lado, en los congresos ya no se habla de investigación que no esté publicada. La investigación se ha transformado por la necesidad de obtener de ella una rentabilidad económica.

¿Tiene conocimiento o contacto con algún laboratorio de Latinoamérica que se dedique a proyectos similares a los suyos? ¿Considera que los países en vía de desarrollo le deben apostar también a la investigación básica y aplicada en esta rama?

F.P.C: Tengo contacto con universidades en Chile, México, Argentina, Perú y Brasil, pero nunca he trabajado con una institución latinoamericana. Incluso alguna vez han venido investigadores pero al parecer la regulación y la legislación en estos países es más laxa, lo que no aseguraba el cumplimiento de la rigurosidad de los procedimientos que debían llevarse a cabo. Sin embargo, me gustaría que algún día esta colaboración fuera posible.

N.M.Z.L y F.G.Q: En este último aspecto, es meritorio resaltar los esfuerzos del gobierno e investigadores brasileros por contar con las regulaciones para realizar este tipo de estudios clínicos en torno a la medicina regenerativa [26]. Brasil, por ejemplo, es pionero en la implementación del trasplante no mieloablatoivo de células madre hemapoyéticas para el tratamiento de diabetes mellitus tipo I, una enfermedad autoinmune, que promete revolucionar el tratamiento de este tipo de diabetes [28].

IV. COMENTARIOS FINALES

La actividad del último año en torno a la medicina regenerativa llevó a grandes avances en la obtención de nuevas fuentes de células autólogas para una variedad de patologías, con algunos resultados prometedores en la etapa preclínica, al igual que importantes mensajes de alerta sobre el potencial riesgo de estas fuentes celulares independientemente de su

naturaleza autóloga (p.ej., inmunogenicidad) y el rol del tejido receptor como regulador de la actividad regenerativa. Casi que de manera independiente, se reportaron novedosos biomateriales que facilitan la regeneración de múltiples tejidos mediante el reclutamiento de fuentes celulares endógenas al tejido lesionado. Para alcanzar el verdadero potencial de estas tecnologías será necesario que aumente el diálogo entre los grupos de investigación enfocados en terapia celular y aquellos con énfasis en los biomateriales. Esta mayor comunicación deberá llevar a la realización de estudios que evalúen la sinergia de ambas tecnologías a nivel preclínico y clínico.

Otros países latinoamericanos deberían sumarse a Brasil en la apuesta a la medicina regenerativa, particularmente en su aplicación clínica, que se perfila como una alternativa interesante para el desarrollo científico y económico de la región. Para lograr esto, y más allá de los recursos que los gobiernos decidan destinar para estas investigaciones, un paso fundamental será el avanzar y fortalecer la legislación que permita desarrollar estos proyectos de manera segura, rigurosa, eficiente y con principios éticos sólidos.

REFERENCIAS

- [1]. Poss K.D. Advances in understanding tissue regenerative capacity and mechanisms in animals. *Nature Reviews Genetics*, 11, 710-722, 2010.
- [2]. Brockes J.P., Kumar A. Appendage regeneration in adult vertebrates and implications for regenerative medicine. *Science*, 310, 1919-1923, 2005.
- [3]. Atala A. Tissue engineering and regenerative medicine: concepts for clinical application. *Rejuvenation research*, 7, 15-31, 2004.
- [4]. Roh J.D., Sawh-Martinez R., Brennan M.P., Jay S.M., Devine L., Rao D.A., Yi T., Miresky T.L., Nalbandian A., Udelsman B. Tissue-engineered vascular grafts transform into mature blood vessels via an inflammation-mediated process of vascular remodeling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107, 4669, 2010.
- [5]. Schmidt C. FDA approves first cell therapy for wrinkle-free visage. *Nature Biotechnology*, 29, 674-675, 2011.
- [6]. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 363, 411-422, 2010.
- [7]. Voelker R. FDA Grants Approval for First Cord Blood Product. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 306, 2442-2442, 2011.
- [8]. Nori S., Okada Y., Yasuda A., Tsuji O., Takahashi Y., Kobayashi Y., Fujiyoshi K., Koike M., Uchiyama Y., Ikeda E. Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 16825-16830, 2011.
- [9]. Pfisterer U., Kirkeby A., Torper O., Wood J., Nelander J., Dufour A., Björklund A., Lindvall O., Jakobsson J., Parmar M. Direct conversion of human fibroblasts to dopaminergic neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 10343, 2011.
- [10]. Caiazzo M., Dell'Anno M.T., Dvoretzskova E., Lazarevic D., Taverna S., Leo D., Sotnikova T.D., Menegon A., Roncaglia P., Colciago G. Direct generation of functional dopaminergic neurons from mouse and human fibroblasts. *Nature*, 476, 224-227, 2011.
- [11]. Dolgin E. In Brazil, basic stem cell research lags behind clinical trials. *Nature Medicine*, 17, 1172-1172, 2011.
- [12]. Mazo M., Gavira J.J., Pelacho B., Prosper F. Adipose-derived stem cells for myocardial infarction. *Journal of cardiovascular translational research*, 1-9, 2011.
- [13]. Mazo M., Cemborain A., Gavira J., Abizanda G., Araña M., Casado M., Soriano M., Hernández S., Moreno C., Ecay M., Albiás E., Belzunce M., J. O., Merino J., Peñuelas I., Verdugo J., Pelacho B., Prosper F. Adipose Stromal Vascular Fraction improves cardiac function in chronic myocardial infarction through differentiation and paracrine activity. *Cell transplantation*, In press, 2011.
- [14]. Godier-Furnémont A.F.G., Martens T.P., Koeckert M.S., Wan L., Parks J., Arai K., Zhang G., Hudson B., Homma S., Vunjak-Novakovic G. Composite scaffold provides a cell delivery platform for cardiovascular repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 7974, 2011.
- [15]. Smart N., Bollini S., Dubé K.N., Vieira J.M., Zhou B., Davidson S., Yellon D., Riegler J., Price A.N., Lythgoe M.F. De novo cardiomyocytes from within the activated adult heart after injury. *Nature*, 474, 640-644, 2011.
- [16]. Martino M.M., Tortelli F., Mochizuki M., Traub S., Ben-David D., Kuhn G.A., Müller R., Livne E., Eming S.A., Hubbell J.A. Engineering the Growth Factor Microenvironment with Fibronectin Domains to Promote Wound and Bone Tissue Healing. *Science Translational Medicine*, 3, 100ra189-100ra189, 2011.
- [17]. Koria P., Yagi H., Kitagawa Y., Megeed Z., Nahmias Y., Sheridan R., Yarmush M.L. Self-assembling elastin-like peptides growth factor chimeric nanoparticles for the treatment of chronic wounds. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 1034, 2011.
- [18]. Webber M.J., Tongers J., Newcomb C.J., Marquardt K.T., Bauersachs J., Losordo D.W., Stupp S.I. Supramolecular nanostructures that mimic VEGF as a strategy for ischemic tissue repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 13438-13443, 2011.

- [19]. Liu Y., Wang L., Kikuri T., Akiyama K., Chen C., Xu X., Yang R., Chen W.J., Wang S., Shi S. Mesenchymal stem cell-based tissue regeneration is governed by recipient T lymphocytes via IFN- γ and TNF- α . *Nature Medicine*, 17, 1594-1601, 2011.
- [20]. Tedesco F.S., Hoshiya H., D'Antona G., Gerli M.F.M., Messina G., Antonini S., Tonlorenzi R., Benedetti S., Berghella L., Torrente Y. Stem Cell-Mediated Transfer of a Human Artificial Chromosome Ameliorates Muscular Dystrophy. *Science Translational Medicine*, 3, 96ra78-96ra78, 2011.
- [21]. Tang C., Lee A.S., Volkmer J.P., Sahoo D., Nag D., Mosley A.R., Inlay M.A., Ardehali R., Chavez S.L., Pera R.R. An antibody against SSEA-5 glycan on human pluripotent stem cells enables removal of teratoma-forming cells. *Nature Biotechnology*, 29, 829-834, 2011.
- [22]. Zhao T., Zhang Z.N., Rong Z., Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Nature*, 474, 212-215, 2011.
- [23]. Gore A., Li Z., Fung H.L., Young J.E., Agarwal S., Antosiewicz-Bourget J., Canto I., Giorgetti A., Israel M.A., Kiskinis E. Somatic coding mutations in human induced pluripotent stem cells. *Nature*, 471, 63-67, 2011.
- [24]. Eiraku M., Takata N., Ishibashi H., Kawada M., Sakakura E., Okuda S., Sekiguchi K., Adachi T., Sasai Y. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature*, 472, 51-56, 2011.
- [25]. Suga H., Kadoshima T., Minaguchi M., Ohgushi M., Soen M., Nakano T., Takata N., Wataya T., Muguruma K., Miyoshi H. Self-formation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture. *Nature*, 480, 57-62, 2011.
- [26]. Ali R.R. Sowden J.C. Regenerative medicine: Dir eye, *Nature*, 472, 42-43, 2011.
- [27]. McMahon D.S., Singer P.A., Daar A.S., Thorsteinsdóttir H. Regenerative medicine in Brazil: small but innovative. *Regenerative Medicine*, 5, 863-876, 2010.
- [28]. Couri C.E.B., Oliveira M.C.B., Stracieri A.B.P.L., Moraes D.A., Pieroni F., Barros G., Madeira M.I.A., Malmegrim K.C.R., Foss-Freitas M.C., Simões B.P. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 301, 1573, 2009.