

Ingeniería Tisular como estrategia innovadora para la regeneración de lesiones tendinosas

HISTOLOGÍA

Matriz extracelular

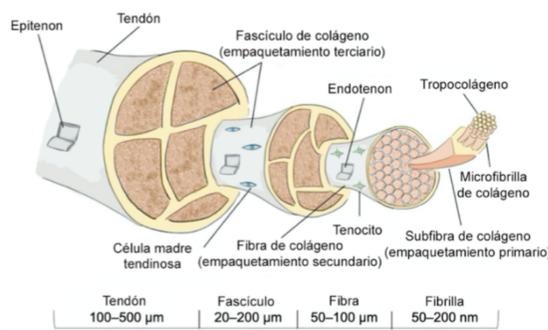
- **Colágeno-I**
Col-III
- **Sustancia fundamental**
 - Proteoglicanos
 - Glicoproteínas
 - Componentes inorgánicos
 - Agua

80%

Componente celular

Tenocitos
Células madre derivadas del tendón (TSPC),
Células sinoviales, Condrocitos, Células endoteliales

20%



Estos motivos hacen que su **regeneración sea muy pobre**. Es por esto, que los tendones lesionados se consideran un **desafío clínico** importante en la medicina ortopédica y deportiva.

Los tendones son las estructuras encargadas de transmitir la fuerza creada en el músculo al hueso, posibilitando el movimiento articular y permitiendo el mantenimiento de la postura.

Sin embargo, la estructura y la función del tendón se ven afectadas con frecuencia por diversas patologías para los cuales todavía no se ha encontrado un tratamiento óptimo puesto que se ha demostrado que los tendones reparados nunca logran adquirir las características morfofuncionales de su estado previo a la lesión. Esto se debe a:

1. Características tejido tendinoso:
 - Hipocelular
 - Hipovascular
 - Rica en Colágeno-I
2. Tienden a formar tejido cicatricial → Col-III > Col-I
3. Peculiaridad interfaz tendón-hueso

Ingeniería Tisular del tendón

Ante esta perspectiva, surge la Ingeniería Tisular como una alternativa prometedora. La Ingeniería Tisular es una ciencia multidisciplinar que permite la fabricación de biosustitutos funcionales mediante la utilización de **células, biomateriales y factores de crecimiento**, solos o en combinación, con el fin de regenerar, restaurar, reemplazar e incluso mejorar la función de tejidos u órganos dañados. Esta nueva perspectiva es una alternativa para superar las limitaciones relacionadas con los enfoques tradicionales, aunque hasta la fecha, la traducción a la clínica aún no se produce.

Matrices artificiales tridimensionales

1. **Recrean la organización espacial** del tejido original
2. **Liberación local de factores de crecimiento**
3. Dan **soporte estructural** durante el proceso de curación

Debe ser:

- Biocompatible
- Biodegradable
- Porosidad y tamaño de poros adecuados
- Mecánicamente estable
- Reproducible, Escalable y fácilmente Disponible



Matrices de fibrina agarosa con células sembradas

Tipo de materiales:

NATURALES:

colágeno, gelatina, alginato, quitosano, hialuronano, agarosa

SINTÉTICOS:

PCL (policaprolactona)
PLLA (ácido poli-L-láctico)
PLGA (ácido poli (láctico-co-glicólico))
PU (poliuretanos)

Procedencia del material:

AUTOGÉNICO:

ALOGÉNICO:

XENOGÉNICO:

- **Fuente**
 - **Especie**
 - **Edad del donante**
 - **Proceso de fabricación**
- Contribuyen a las propiedades únicas de cada producto

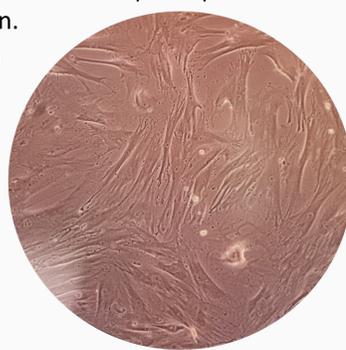
- **Estímulos mecánicos** influyen
 - **Estructura 3D**
- Diferenciación de las células
 - Secreción de la matriz
 - Organización fibras de colágeno

Otra estrategia disponible es la de crear **matrices descelularizadas** repobladas con células. Estas matrices pueden imitar mejor el entorno del tendón no lesionado, guiando la diferenciación de las células sembradas. El objetivo principal de las estrategias de descelularización es eliminar todo el material celular y nuclear para prevenir la respuesta inmune mientras se preserva la ultraestructura nativa y los componentes esenciales de la matriz. Se han utilizado varios métodos para descelularizar tejidos, incluidos métodos físicos, químicos y enzimáticos. Sin embargo, aún no se ha establecido un protocolo estandarizado óptimo.

Fuentes celulares de ingeniería tisular

El fundamento de la terapia con células madre es activar y promover el proceso de reparación biológica, aprovechando el **potencial regenerativo** de estas células sin ninguna morbilidad sustancial en el sitio donante. Por tanto, se ha prestado mucha atención al uso de células progenitoras multipotentes que, estimuladas por factores endógenos y exógenos, pueden activarse y diferenciarse en diferentes tipos de células. Este proceso hace posible la regeneración del tendón, con la ventaja de restaurar los sustitutos de tejido vivo, sin reacciones del hospedador a los aloinjertos. Las terapias con células madre son particularmente prometedoras para promover la regeneración de la entesis, proporcionando así una conexión tendón-hueso más duradera que los anclajes de sutura. Las **células madre mesenquimales (MSC)** son el tipo de célula que se investiga con más frecuencia para promover la reparación del tendón.

Estas MSC se pueden obtener de varias fuentes y se pueden aplicar tanto en entornos autólogos como alogénicos.



Cultivo de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo

- Células madre mesenquimales derivadas de médula ósea
- Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo
- Células madre derivadas del tendón
- Células del periostio
- Fibroblastos

Conclusiones

- El desarrollo de **matrices artificiales** es una **estrategia prometedora**
- Existen **múltiples estrategias** para la creación de matrices. La elección del biomaterial es un punto clave en el proceso
- Las **matrices con células cultivadas** dan lugar a reparaciones de **mayor calidad** que los controles acelulares o las células aisladas
- Se puede **potenciar la regeneración** mediante la administración de **células madre mesenquimales** no tendinosas
- Hay que abordar varios problemas que aún representan un gran obstáculo para la **traducción a la clínica**

Factores de crecimiento (GFs)

Son moléculas de señalización implicadas en la quimiotaxis, proliferación, diferenciación celular y la síntesis de la matriz.

Para lograr una reparación efectiva del tejido lesionado a través de una intervención exógena, como la administración de GFs, es crucial comprender la secuencia de eventos que ocurren durante la regeneración natural de este tejido. Las claves para optimizar la reparación del tendón son determinar qué GFs son necesarios y el momento ideal de administración.

Inicialmente se propuso la inyección de GFs como enfoque terapéutico para la regeneración del tendón lesionado, sin embargo, existen otras opciones prometedoras, como las suturas impregnadas o matrices que liberen de manera controlada estos factores. De esta manera, se consigue una mejor localización de los GFs en el tendón lesionado. Además, este enfoque podría incluir la terapia génica directa (muy probablemente usando vectores no virales) o incluso terapia génica basada en células (usando células autólogas genéticamente modificadas como portadoras de genes para el proceso de regeneración).

- Aumentan la administración controlada de **GFs**
- **Potencian** el proceso de **regeneración**
- Dan **soporte estructural** durante el proceso de reparación

- Fuente celular
- Materiales de la matriz artificiales
- Falta de conocimiento del proceso del proceso de reparación biológica del tendón
- Falta de métodos estandarizados

Trabajo fin de Máster Ingeniería Tisular y Terapias Avanzadas

Autores:
Laura Fernández Castarnado

Universidad de Granada
Facultad de Medicina
Departamento de Histología

