

Nuevas técnicas en el tratamiento de las tendinopatías: factores de crecimiento; terapias génicas e ingeniería tisular.

Dr. Tomás F Fernández Jaén

Servicio de Medicina y Traumatología del Deporte de la Clínica CEMTRO, Madrid

Email: [tomas.fernandez@clinicacentro.com](mailto:tomas.fernandez@clinicacentro.com)

## Introducción

Desde el punto de vista teórico, podemos considerar a cualquier tejido biológico compuesto por: un soporte o transportador (scaffold en inglés) que engloba las estructuras de sostén del tejido fundamentalmente compuesto por sustancias fibrilares; por células que pueden poseer cualquier grado de diferenciación desde las más indiferenciadas (células madres) hasta las más diferenciadas, como por ejemplo, los tenocitos maduros; sustancias químicas de distintos tipos entre ellos los factores de crecimiento. Estas sustancias químicas actúan como mensajeras intercelulares, intracelulares y autocrinas mediando las diferentes respuestas celulares.

La ingeniería tisular, rama de la bioingeniería, intenta crear o producir tejidos para rellenar defectos tisulares. Para conseguir este fin parte del desarrollo o combinación de uno, dos o de los tres componentes mencionados previamente, así puede crear solo soporte para que sirva de andamiaje a las células del propio individuo o soporte con células para ser implantado en el defecto tisular como por el ejemplo el implante de matriz de colágeno con condrocitos autólogos cultivados(MACI), figura 1.

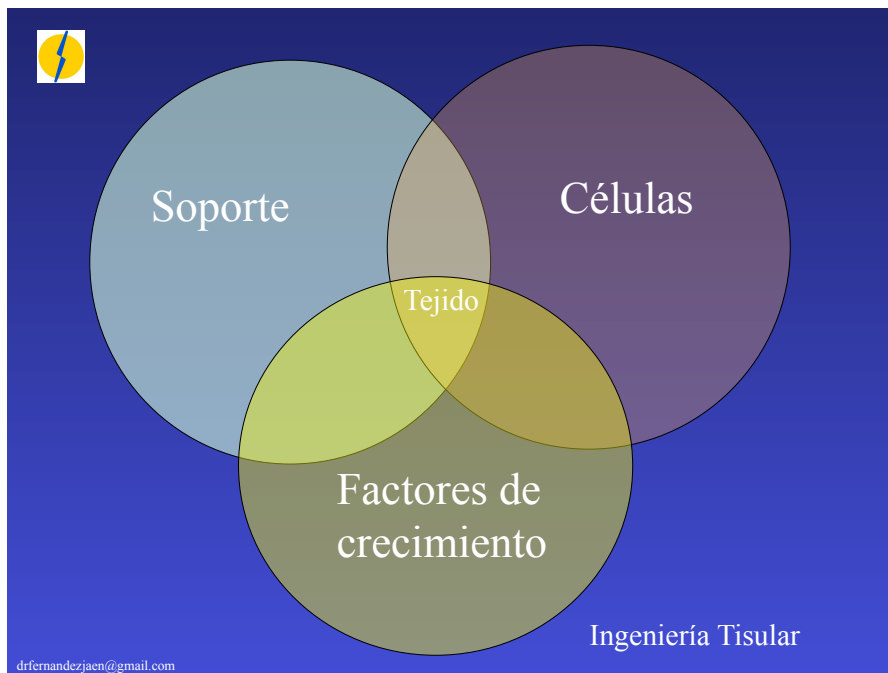


Figura nº 1. Representación gráfica de los componentes de un tejido biológico.

Vamos a presentar de forma general algunos trabajos que se están desarrollando dentro del campo de la ingeniería tisular, muchos de estos trabajos solo están a nivel de modelo animal o in Vitro.

## Posibilidades actuales

### 1.- Soporte.

Actualmente se están utilizando soportes de biomateriales biocompatibles y biodegradables para rellenar defectos óseos(1), también se ha creado una estructura de nanofibras electrospum que estimula la diferenciación de las células madres tendinosas(2). Otros trabajos ha realizado el soporte con biocerámicas de de ortofosfatos de calcio para rellenar los defectos de las inserciones tendinosas(3). Por último, con estructuras de poliláctico en sus formas planares y en dos dimensiones por doble capas(4).

### 2.- Combinación de soporte y células.

Para aumentar la producción proteica fibrilar se ha realizado combinación de células fibroblásticas en gel de polímero(5). A tendones de cadáver acelulares se les ha implantado tenocitos cultivados para ser usados como injertos (6). También en soporte de hidrogel se ha implantado células mesequimales(7), incluso en soporte de intestino porcino se ha colocado los tenocitos cultivados(8).

### 3.- Células.

Para regeneración de tejido músculo tendinoso se ha utilizado el implante de células musculares sometidas a campos magnéticos de baja intensidad (9). En el caso de roturas y defectos del manguito de los rotadores del hombro, se ha realizado implantes con células que sintetizan glicoproteínas y lubricina(10). Se ha llegado a realizar técnica con tenocitos cultivados y crioconservados(11) y en otros trabajos se han utilizados células mesenquimales procedentes del tejido adiposo(12).

### 4.-Células y factores de crecimiento.

En defectos tendinosos se ha utilizado células mesenquimales de médula ósea mas factores de crecimiento(13). En otros trabajos han manejado a las células madres embriológicas humanas mas factor de diferenciación fetal para la curación tendinosa(14). En casos de fallos en la inserción tendinosa se ha estudiado la posibilidad del implante de las células madres mesenquimales con plasma rico en plaqueta tamponado (bPRP) que aumenta la proliferación y diferenciación a la línea condrogénica , este trabajo ha sido realizado in vitro(15).

### 5.-Factores de crecimiento

En algún trabajo utilizan un birreactor para favorecer la curación y las

propiedades mecánicas de los tendones(16).Otros manejar la una proteína soluble para estimular la regeneración músculo esquelética(17). El basic Fibroblast Growth Factor( bFGF) como factor de crecimiento mas conocido se ha usado para estimular la diferenciación de las células madres mesenquimales(MSC) del tendón(18).

#### 6.-Factores de crecimiento mas soporte

El condroitín 6 sulfato como sustancia que favorece la estimulación de las células madres mesenquimales autologas combinado con el colágeno tipo I (19). EL b FGF en soporte fibroso biohíbrido (nano y micro) para ligamento cruzado anterior de la rodilla y para la afectación tendinosa(20). Los factores de crecimiento del plasma enriquecido mas soporte sintético puede aumentar la proliferación y síntesis de las células tendinosas (in vitro)(21).Las nanofibras con gradiente mineral para la inserción tendinosa(22).

#### 7.- Células mas factores de crecimiento y soporte

Se están utilizando y manipulando los tejidos autologos y heterologos, para realizar autoinjertos o alonjertos.

#### Conclusión

Es necesario mas estudios y mas precisos para ajustar con mas precisión el diagnostico de la patología tendinosa, definir estrategias y establecer protocolos terapéuticos para conseguir restaurar la histología normal del tendón.

#### Bibliografía

- 1.- Longo UG, Lamberti A, Maffulli N, Denaro V. Tendon augmentation grafts: a systematic review. Br Med Bull. 2010 Jan.
- 2.- Yin Z, Chen X, Chen JL, Shen WL, Hieu Nguyen TM, Gao L, Ouyang HW. The regulation of tendon stem cell differentiation by the alignment of nanofibers. Biomaterials. 2010 Mar;31(8):2163-75. Epub 2009 Dec 7.
- 3.- Dorozhkin SV. Bioceramics of calcium orthophosphates. Biomaterials. 2010 Mar;31(7):1465-85. Epub 2009 Dec 7.
- 4.- Inui A, Kokubu T, Makino T, Nagura I, Toyokawa N, Sakata R, Kotera M, Nishino T, Fujioka H, Kurosaka M. Potency of double-layered Poly L-lactic Acid scaffold in tissue engineering of tendon tissue. Int Orthop. 2009 Dec 5.
- 5.- Hunt NC, Grover LM. Cell encapsulation using biopolymer gels for regenerative medicine. Biotechnol Lett. 2010 Feb 13.

- 6.-Thorfinn J, Saber S, Angelidis IK, Ki SH, Zhang AY, Chong AK, Pham HM, Lee GK, Chang J. Flexor tendon tissue engineering: temporal distribution of donor tenocytes versus recipient cells. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Dec;124(6):2019-26.
- 7.-Salinas CN, Anseth KS. Mesenchymal stem cells for craniofacial tissue regeneration: designing hydrogel delivery vehicles. *J Dent Res.* 2009 Aug;88(8):681-92.
- 8.-Gumina S, Patti AM, Vulcano A, Della Rocca C, Postacchini F. Culture of human rotator cuff cells on orthobiologic support (porcine small intestinal submucosa). *Chir Organi Mov.* 2009 Apr;93 Suppl 1:S65-70.
- 9.- Fujita H, Shimizu K, Yamamoto Y, Ito A, Kamihira M, Nagamori E. Fabrication of scaffold-free contractile skeletal muscle tissue using magnetite-incorporated myogenic C2C12 cells. *J Tissue Eng Regen Med.* 2010 Jan 18.
- 10.-Funakoshi T, Spector M. Chondrogenic differentiation and lubricin expression of caprine infraspinatus tendon cells. *J Orthop Res.* 2010 Jan 7.
- 11.-Liao M, Liu C, Zhu M, Qin T. Effect of vitreous-cryopreservation on in vivo implantation of tissue engineered tendons. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2009 Oct;23(10):1229-34.
- 12.-Uysal AC, Mizuno H. Tendon Regeneration and Repair with Adipose Derived Stem Cells. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2009 Nov 26.
- 13.- Salamon A, Toldy E. Use of mesenchymal stem cells from adult bone marrow for injured tissue repair. *Orv Hetil.* 2009 Jul 5;150(27):1259-65.
- 14.-Chen X, Song XH, Yin Z, Zou XH, Wang LL, Hu H, Cao T, Zheng M, Ouyang HW. Stepwise differentiation of human embryonic stem cells promotes tendon regeneration by secreting fetal tendon matrix and differentiation factors. *Stem Cells.* 2009 Jun;27(6):1276-87.
- 15.-Mishra A, Tummala P, King A, Lee B, Kraus M, Tse V, Jacobs CR. Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation. *Tissue Eng Part C Methods.* 2009 Sep;15(3):431-5.
- 16.- Saber S, Zhang AY, Ki SH, Lindsey DP, Smith L, Riboh J, Pham H, Chang J. Flexor Tendon Tissue Engineering: Bioreactor Cyclic Strain Increases Construct Strength. *Tissue Eng Part A.* 2010 Jan 28.
- 17.-Murphy WL. Temporal and spatial control over soluble protein signaling for musculoskeletal tissue engineering. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;1:2103-5.
- 18.-Sahoo S, Ang LT, Cho-Hong Goh J, Toh SL. Bioactive nanofibers for fibroblastic

differentiation of mesenchymal precursor cells for ligament/tendon tissue engineering applications.. Differentiation. 2009 Dec 4.

19.- Kinneberg KR, Nirmalanandhan VS, Juncosa-Melvin N, Powell HM, Boyce ST, Shearn JT, Butler DL. Chondroitin-6-sulfate incorporation and mechanical stimulation increase MSC-collagen sponge construct stiffness. J Orthop Res. 2010 Feb 8.

20.-Sahoo S, Toh SL, Goh JC. A bFGF-releasing silk/PLGA-based biohybrid scaffold for ligament/tendon tissue engineering using mesenchymal progenitor cells. Biomaterials. 2010 Jan 18.

21.-Visser LC, Arnoczky SP, Caballero O, Kern A, Ratcliffe A, Gardner KL. Growth Factor-Rich Plasma Increases Tendon Cell Proliferation and Matrix Synthesis on a Synthetic Scaffold: An In Vitro Study. Tissue Eng Part A. 2009 Oct 20.

22.-Li X, Xie J, Lipner J, Yuan X, Thomopoulos S, Xia Y. Nanofiber scaffolds with gradations in mineral content for mimicking the tendon-to-bone insertion site. Nano Lett. 2009 Jul;9(7):2763-8.