



FIBROBLASTOS CULTIVADOS EN TERAPIA CELULAR

Jorge Genovese, MD

Médico y Doctor en Medicina de la Universidad de Buenos Aires

La ingeniería de tejidos, el uso de moléculas bioactivas y la aplicación de terapias celulares son los pilares de la medicina regenerativa. Estas últimas, las terapias celulares, han tenido un dramático desarrollo en los últimos años. Muchas de ellas no utilizan células madre, cuentan con marcos regulatorios claros, amplia experiencia clínica y son comercializadas masivamente. Entre las terapias con células diferenciadas podemos mencionar a las que emplean queratinocitos, condrocitos, queratocitos y fibroblastos. Los fibroblastos alcanzan el objetivo de reparar, regenerar y rejuvenecer como se observa en pocos modelos terapéuticos.

El uso de inyecciones intradérmicas de fibroblastos autólogos ha sido ampliamente difundido en el área de la medicina estética, pero sus beneficios pueden aprovecharse en, por ejemplo, cirugía plástica y reparadora, de quemados, dermatología, otorrinolaringología y otras especialidades.

Los fibroblastos no son un relleno dérmico, ni un producto sintético o material extraño, ni factores de crecimiento o células madre o cualquier tipo de cosmeceútico. Se inyectan células propias obtenidas mediante una pequeña biopsia retro auricular que, durante un periodo de cultivo en condiciones ideales, recuperan su capacidad de replicación y actividad metabólica. El procedimiento de generación y aplicación de las células está estandarizado. [1]

Estos fibroblastos metabólicamente activos son potentes modulares del ambiente en que son inyectados, iniciando un proceso que excede lo meramente reparativo y concluye en respuestas de rejuvenecimiento tisular.

Los fibroblastos son células mesodérmicas que conservan alta potencialidad. Incluso han sido comparadas con células madre mesenquimales y algunos las consideran “las dos caras de una misma moneda”. [2; 3] Son la fuente de toda la matriz extracelular, incluyendo diferentes colágenos, glucosaminoglicanos y proteoglicanos, y de numerosas citoquinas como el factor de crecimiento fibroblástico (bFGF), el factor de crecimiento vascular (VGF), la interleuquina 1, interferones, prostaglandinas y leucotrienos. Algunos de estos productos evidencian la participación de estas células en procesos relacionados con eventos inmunes requeridos en la reparación tisular. [4]

Los fibroblastos se comunican con las células vecinas e intervienen en números procesos normales y patológicos. Luego de un periodo de cultivo de aproximadamente un mes, los fibroblastos, ahora metabólicamente activos, son inyectados y se comunican con las otras células de la piel regulando positivamente su fisiología. Este efecto requiere de un tiempo, de alrededor de dos meses, para alcanzar una evidencia macroscópica y luego una mejoría progresiva de más de seis meses y que ha sido observada aun varios años después del tratamiento. El tiempo de la mejoría dependerá de condiciones particulares de la piel receptora entre las que se destacan la edad y condición metabólica del paciente, así como la exposición a agentes nocivos.

La efectividad y seguridad de la inyección de fibroblastos autólogos en el tratamiento de defectos cutáneos ha sido demostrada en diferentes estudios llevados adelante desde 1995. En el año 2000 se reportaron 1250 pacientes tratados con 4800 inyecciones y solo 11 reportes de reacciones adversas, siendo la más grave el enrojecimiento e induración de la piel durante los 10 días siguientes al tratamiento. Los autores de estos estudios proponen el uso de los fibroblastos como tratamiento único o combinado con láser, exfoliantes químicos, colágeno bovino y otros rellenos inertes. [5] Las indicaciones aprobadas por FDA son el tratamiento del defecto de pliegue naso labial y las secuelas cicatrízales de acné. [6] [7] [8] Otras indicaciones potenciales incluyen arrugas de entrecejo, arrugas periorbitales, flaccidez palpebral, arrugas supralabiales, líneas de expresión, líneas y arrugas de cuello y pecho, piel atrófica del dorso de las manos, cicatrices atróficas quirúrgicas y de quemaduras. El uso de fibroblastos cultivados en cicatrización de heridas y el empleo de células alogénicas en epidermolisis bullosa distrófica son algunos de los desafíos que este modelo de terapia regenerativa y de modulación biológica nos propone hoy. [9]

La criopreservación de los fibroblastos permite disponer en futuros tratamientos de células más jóvenes que el propio paciente del que se obtuvieron. Los avances de la biología molecular aplicada a la medicina regenerativa convierten a esas células criopreservadas en herramientas de utilidad impredecible, dando así un beneficio accesorio a este método terapéutico.

Bibliografía

- [1] R.A. Weiss, Autologous cell therapy: will it replace dermal fillers? *Facial Plast Surg Clin North Am* 21 299-304.
- [2] R.A. Denu, S. Nemcek, D.D. Bloom, A.D. Goodrich, J. Kim, D.F. Mosher, and P. Hematti, Fibroblasts and Mesenchymal Stromal/Stem Cells Are Phenotypically Indistinguishable. *Acta Haematol* 136 85-97.
- [3] M. Soundararajan, and S. Kannan, Fibroblasts and mesenchymal stem cells: Two sides of the same coin? *J Cell Physiol*.
- [4] A. Stunova, and L. Vistejnova, Dermal fibroblasts-A heterogeneous population with regulatory function in wound healing. *Cytokine Growth Factor Rev* 39 137-150.
- [5] W.K. Boss, Jr., H. Usal, G. Chernoff, G.S. Keller, G.P. Lask, and P.B. Fodor, Autologous cultured fibroblasts as cellular therapy in plastic surgery. *Clin Plast Surg* 27 (2000) 613-26.
- [6] D. Watson, G.S. Keller, V. Lacombe, P.B. Fodor, J. Rawnsley, and G.P. Lask, Autologous fibroblasts for treatment of facial rhytids and dermal depressions. A pilot study. *Arch Facial Plast Surg* 1 (1999) 165-70.
- [7] G.S. Munavalli, S. Smith, J.M. Maslowski, and R.A. Weiss, Successful treatment of depressed, distensible acne scars using autologous fibroblasts: a multi-site, prospective, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Dermatol Surg* 39 1226-36.
- [8] R.A. Weiss, M.A. Weiss, K.L. Beasley, and G. Munavalli, Autologous cultured fibroblast injection for facial contour deformities: a prospective, placebo-controlled, Phase III clinical trial. *Dermatol Surg* 33 (2007) 263-8.
- [9] S.S. Venugopal, W. Yan, J.W. Frew, H.I. Cohn, L.M. Rhodes, K. Tran, W. Melbourne, J.A. Nelson, M. Sturm, J. Fogarty, M.P. Marinkovich, S. Igawa, A. Ishida-Yamamoto, and D.F. Murrell, A phase II randomized vehicle-controlled trial of intradermal allogeneic fibroblasts for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 69 898-908 e7.

Jorge Genovese, Médico y Doctor en Medicina de la Universidad de Buenos Aires, es el Presidente de Hearten Biotech y Vicepresidente de Electrical Stimulation Regeneration Research (ESRR), at BioLeonhardt LTP, Cal-X Stars Business Accelerator, Inc. and Leonhardt's Launchpads Utah, Inc. Ha sido faculty member del McGowan Institute for Regenerative Medicine at the University of Pittsburgh, donde fue el Investigador Principal del Center for Cardiac Cell Therapy and the Cardiac and Molecular Biology Laboratory. Fue Director del Cardiac Regenerative Medicine Laboratory at the Cardiac Surgery Division, University of Utah. Ha sido también Cardiac Surgery Professor at Campus Biomedico University de Roma. El Dr. Genovese es miembro de la Tissue Engineering International & Regenerative Medicine Society (TERMIS), donde ha encabezado numerosos comités y ha servido como Vicepresidente (siendo Tissue Engineering Society). Es Editor de Stem Cells Journal. El Dr. Genovese es un pionero de la Medicina Regenerativa en América Latina donde generó cultivos organotípicos de queratinocitos en 1985, un dispositivo dermo epidérmico en 1998 y una versión de este modificada genéticamente en el año 2002, además de otros desarrollos de ingeniería de tejidos.