



Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Reparación de lesiones medulares con células madre

Autor:

Daniel Aguilar Pérez

Director:

Ignacio García-Alonso Montoya



GRALaren ZUZENDARIAREN AMAIERAKO TXOSTENA
INFORME FINAL DEL DIRECTOR DEL TFG

Reparación de lesiones medulares con células madre

Egilea/Autor:

Daniel Aguilar Pérez

Zuzendaria/Director:

Ignacio García-Alonso Montoya

Kalifikazioa/ Calificación:

Zenbakiaz/ En número (0-10)	8
Letraz/ En letra	Ocho

Zuzendariaren Oharrak eta balorazioak /

Consideraciones y valoraciones del Director:

Ha realizado el estudio con gran dedicación, siguiendo adecuadamente las indicaciones recibidas y proponiendo alternativas con un grado de iniciativa adecuado a su formación. Se han mantenido cuatro sesiones de tutoría en las que ha demostrado adecuado nivel de comprensión del tema.

Lekua eta data / Lugar y fecha: En Leioa, a dieciséis de marzo de 2017

Firmado/Izenpea:
GRALeko zuzendaria / Director del TFG

GRADU AMAIERAKO LANA / TRABAJO FIN DE GRADO

UPV/EHUren GORDAILU DIGITALEAN (ADDIn) ARGITARATZEKO BAIMENA AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UPV/EHU (ADDI)

GRALaren izenburua / Título del TFG:

1. IKASLEA / ALUMNO

<u>Izen-abizenak/Nombre Apellidos</u>	<u>NAN/DNI</u>
<u>Gradua/Grado</u>	<u>Ikasturtea/Curso Académico</u>

2. GRALaren ZUZENDARIA / DIRECTOR DEL TFG

Izen-abizenak/Nombre Apellidos

Saila/Departamento

Behean sinatzen dutenak: / Los abajo firmantes:

EZ DUTE BAIMENIK EMATEN / NO AUTORIZAN

BAIMENA EMATEN DUTE/ AUTORIZAN

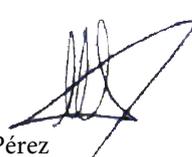
GRAL hau Unibertsitatearen Erakunde-biltegian (ADDIn) gordetzeko, **LIBREKI KONTSULTATU** ahal izateko, **honako modalitate honetan:** / El depósito de este TFG en el Repositorio Institucional de la Universidad (ADDI) para ser consultado en **ACCESO ABIERTO, en la modalidad siguiente:**

Oharra: Zentroak ezarritako gutxieneko nota gairiditu duten GRALak argitaratuko dira soilik.
 Nota: Solo se publicarán los TFG que hayan superado la nota de corte establecida por el Centro.

(adierazi X batekin zer modalitate aukeratu duzun/ marca con una X la modalidad elegida)

1	<input type="checkbox"/>	© Eskubide guztiak gordeta/ Con todos los derechos reservados
2	<input type="checkbox"/>	Creative Commons lizentzia honekin / Con la licencia Creative Commons
		<input type="checkbox"/> Aitortu /Reconocimiento (cc by)
		<input type="checkbox"/> Aitortu – PartekatuBerdin /Reconocimiento – CompartirIguale (cc by-sa)
		<input type="checkbox"/> Aitortu – LanEratorririkGabe /Reconocimiento-SinObraDerivada (cc by-nd)
		<input type="checkbox"/> Aitortu – EzKomertziala / Reconocimiento-NoComercial (cc by-nc)
		<input type="checkbox"/> Aitortu – EzKomertziala – PartekatuBerdin /Reconocimiento-NoComercial-CompartirIguale (cc by-nc-sa)
		<input type="checkbox"/> Aitortu – EzKomertziala – LanEratorririkGabe /Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (cc by-nc-nd)
Informazio gehiago/ Mas información: http://es.creativecommons.org/blog/licencias/		

Leioan,(ko)arena / En Leioa, a de de

Ikaslea/ Estudiante  Stua./ Fdo. Daniel Aguilar Pérez	GRALaren Zuzendaria / Director del TFG  Stua./ Fdo. Ignacio García-Alonso
--	---

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MÉTODOS	2
3. RESULTADOS	4
3.1 ESTUDIOS CANINOS.....	4
3.2 ESTUDIOS EN PRIMATES	8
3.3. ESTUDIOS CLÍNICOS	9
3. CONCLUSIONES	14
4. BIBLIOGRAFÍA	14
ANEXO. RESULTADO BUSQUEDA BIBOIOGRÁFICA.....	19

1. INTRODUCCIÓN

La lesión de la médula espinal es un serio problema con un gran impacto en el ámbito sanitario y socioeconómico en todo el mundo. Las afecciones médicas agudas y crónicas derivadas de la lesión de la médula ósea son una fuente importante de morbilidad y mortalidad en la actualidad. El shock neurogénico, la neumonía, las úlceras de decúbito, la osteoporosis, las infecciones del tracto urinario, la espasticidad y los síndromes de dolor son algunos de los muchos problemas que afectan a estos pacientes lesionados¹. Por todo esto, no es sorprendente que haya un gran volumen de investigaciones buscando diversas formas de curar, o al menos mejorar la capacidad funcional de los pacientes con lesión de la médula espinal. A día de hoy gran parte de esta investigación se están dirigiendo hacia la terapia con células madre.

A pesar de los beneficios teóricos del uso de células madre, todavía hay muchas incógnitas sin resolver relacionadas con el empleo de estas células. En los estudios más recientes aún no se ha determinado cuál es la mejor fuente de obtención de células madre. Se han probado tanto las células madre autólogas como las alogénicas en lesiones de la médula espinal y en otras condiciones neurológicas, con resultados variables²⁻⁵.

Las células madre autógenas son atractivas porque no son inmunogénicas y se obtienen directamente del paciente, pero pueden no ser tan potentes como las células derivadas del feto. Las células alogénicas tienen riesgo de rechazo y necesidad de inmunosupresión a largo plazo, pero cuando se cosechan de ciertas fuentes (sangre del cordón umbilical y tejido fetal) generalmente tienen un mayor potencial.

Hay numerosas fuentes de células madre. La médula ósea, las células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo, las células madre hematopoyéticas, las células neuronales precursoras, la mucosa olfatoria y la sangre del cordón umbilical se han utilizado como fuentes de células para la lesión de la médula espinal en modelos animales⁶⁻¹⁰. Cada una de estas fuentes tiene beneficios y desventajas, por eso la fuente ideal, tanto en términos de la calidad de la célula y en cuanto a las

consideraciones éticas que rodean el uso de este tipo de células, sigue siendo difícil de determinar.

A medida que la bioquímica asociada con las células madre va avanzando, el beneficio potencial de este tipo de terapia supera con creces a otros tratamientos llevados a la práctica en la actualidad. En este trabajo se revisan los estudios más vigentes en lo referido a la inyección directa de células madre sobre el parénquima lesionado en animales grandes. Mostrando especial interés en las técnicas empleadas y su posible traslación al tratamiento de la lesión de la médula espinal en los seres humanos

2. MÉTODOS

Tras varios intentos de búsqueda que aportaron resultados en número excesivo, se perfiló una búsqueda muy restrictiva para iniciar las lecturas necesarias para comenzar a centrarme en el tema de estudio. Dicha búsqueda se realizó con los siguientes términos en PubMed:

- Stem cell
- Spinal cord injury repair
- Tissue engineered neural scaffold

PubMed produjo, a partir de nuestra propuesta, una cadena compleja de búsqueda que se detalla en la tabla 1.

Tabla 1. Detalles de la búsqueda

```
((("stem cells"[MeSH Terms] OR ("stem"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "stem cells"[All Fields] OR
("stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "stem cell"[All Fields]) AND (("spinal cord injuries"[MeSH Terms]
OR ("spinal"[All Fields] AND "cord"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "spinal cord injuries"[All Fields] OR
("spinal"[All Fields] AND "cord"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "spinal cord injury"[All Fields]) AND
("wound healing"[MeSH Terms] OR ("wound"[All Fields] AND "healing"[All Fields]) OR "wound healing"[All
Fields] OR "repair"[All Fields]))) AND (("tissues"[MeSH Terms] OR "tissues"[All Fields] OR "tissue"[All Fields])
AND engineered[All Fields] AND neural[All Fields] AND scaffold[All Fields])
```

El resultado fueron cinco artículos, que se recogen en detalle en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de la búsqueda

Qiu XC, Jin H, Zhang RY, Ding Y, Zeng X, Lai BQ, Ling EA, Wu JL, Zeng YS. Donor mesenchymal stem cell-derived neural-like cells transdifferentiate into myelin-forming cells and promote axon regeneration in rat spinal cord transection. <i>Stem Cell Res Ther.</i> 2015 May 27;6:105. doi:10.1186/s13287-015-0100-7.
Zeng X, Qiu XC, Ma YH, Duan JJ, Chen YF, Gu HY, Wang JM, Ling EA, Wu JL, Wu W, Zeng YS. Integration of donor mesenchymal stem cell-derived neuron-like cells into host neural network after rat spinal cord transection. <i>Biomaterials.</i> 2015. Jun;53:184-201. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.02.073.
Lai BQ, Wang JM, Ling EA, Wu JL, Zeng YS. Graft of a tissue-engineered neural scaffold serves as a promising strategy to restore myelination after rat spinal cord transection. <i>Stem Cells Dev.</i> 2014 Apr 15;23(8):910-21. doi:10.1089/scd.2013.0426.
Binan L, Tendey C, De Crescenzo G, El Ayoubi R, Aji A, Jolicoeur M. Differentiation of neuronal stem cells into motor neurons using electrospun poly-L-lactic acid/gelatin scaffold. <i>Biomaterials.</i> 2014 Jan;35(2):664-74. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.09.097.
Rooney GE, Moran C, McMahon SS, Ritter T, Maenz M, Flügel A, Dockery P, O'Brien T, Howard L, Windebank AJ, Barry FP. Gene-modified mesenchymal stem cells express functionally active nerve growth factor on an engineered poly lactic glycolic acid (PLGA) substrate. <i>Tissue Eng Part A.</i> 2008 May;14(5):681-90. doi:10.1089/tea.2007.0260.

Para la realización del trabajo se procedió a una nueva búsqueda, eliminando el requisito de scaffold e introduciendo el término “review”, con el fin de poder recoger bibliografía que aportara actualizaciones sobre el estado del arte en el ámbito de nuestro interés (tabla 3). El resultado de la búsqueda fueron 239 artículos, de los que seleccionamos los de 2015, 2016 y 2017, que fueron 46.

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en PubMed

((("stem cells"[MeSH Terms] OR ("stem"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "stem cells"[All Fields] OR ("stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "stem cell"[All Fields]) AND (("spinal cord injuries"[MeSH Terms] OR ("spinal"[All Fields] AND "cord"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "spinal cord injuries"[All Fields] OR ("spinal"[All Fields] AND "cord"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "spinal cord injury"[All Fields]) AND ("wound healing"[MeSH Terms] OR ("wound"[All Fields] AND "healing"[All Fields]) OR "wound healing"[All Fields] OR "repair"[All Fields]))) AND ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])

De los 46 artículos aportados por la búsqueda en PubMed (ver Anexo), se descartaron 23 por no estar directamente relacionados con la finalidad del Trabajo; quedando los 23 restantes como materia de base para el presente trabajo de revisión (referidos en negrita). El descarte se realizó durante una sesión de tutoría con el Director del Trabajo Fin de Grado.

Posteriormente se ha manejado más bibliografía recogida de citas encontradas en estos artículos y que por su temática resultaban de interés. Estas referencias están incorporadas en la bibliografía del trabajo.

3. RESULTADOS

La presentación de los datos obtenidos en nuestra revisión se realizará agrupando los hallazgos en función del modelo en que se ha realizado la investigación: perros, primates no humanos e investigación clínica.

3.1 ESTUDIOS CANINOS

Hay numerosos estudios en perros que han demostrado eficacia en las terapias con células madre. En mi revisión de la literatura encontré 11 estudios que utilizaron modelos caninos. El tipo de células madre utilizadas, el tipo de lesión y el momento de la inyección de las células madre variaron en los distintos estudios. A pesar de la heterogeneidad de los estudios, se pueden extraer numerosas conclusiones interesantes. En la mayoría, hubo una mejora significativa en los resultados funcionales.

Tabla 3. Compendio de los tipos celulares utilizados en los experimentos que se comentan.

Autores	Células madre originadas a partir de ...		
	<i>Alogénicas</i>	<i>Autólogas</i>	<i>Xenogénicas (humanas)</i>
Jung et al (9)	Médula ósea	Médula ósea	
Lee et al (8,11)			Sangre de cordón umbilical
Lee et al (12)			Neuronas adultas
Lim et al (13)	Sangre de cordón umbilical		
Park et al (14,15)	Sangre de cordón umbilical Tejido adiposo		
Penha et al (16)		Médula ósea	
Ryu et al. (17)	Tejido adiposo Médula ósea Sangre de cordón umbilical Gelatina de Wharton		
Ryu et al. (18)	Tejido adiposo		

Un estudio de Jung et al⁹, en el que se compararon grupos alogénicos, autogénicos y de control, comprobó que las puntuaciones de la función de la extremidad pélvica

eran mejores en los perros que habían sido tratados con células madre procedentes de médula ósea alogénicas o autogénicas que en los animales no tratados que compusieron el grupo control. Además, los animales que recibieron células madre autólogas tuvieron mayores puntuaciones de Olby (una escala de puntuación de la marcha, usada en perros) que el grupo de perros al que se le inyectó células madre alogénicas¹¹.

Lee et al⁸⁻¹¹ realizaron estudios utilizando células de sangre de cordón umbilical humano y encontraron mejoría en las puntuaciones de Tarlov, Basso, Beattie y Bresnahan en los animales tratados con células madre. Un tercer estudio de Lee et al¹² utilizando células madre neuronales derivadas de humanos combinadas con Matrigel versus solo Matrigel mostró una recuperación funcional significativamente mejor en los animales que recibieron células y matrigel combinados (fig. 1).

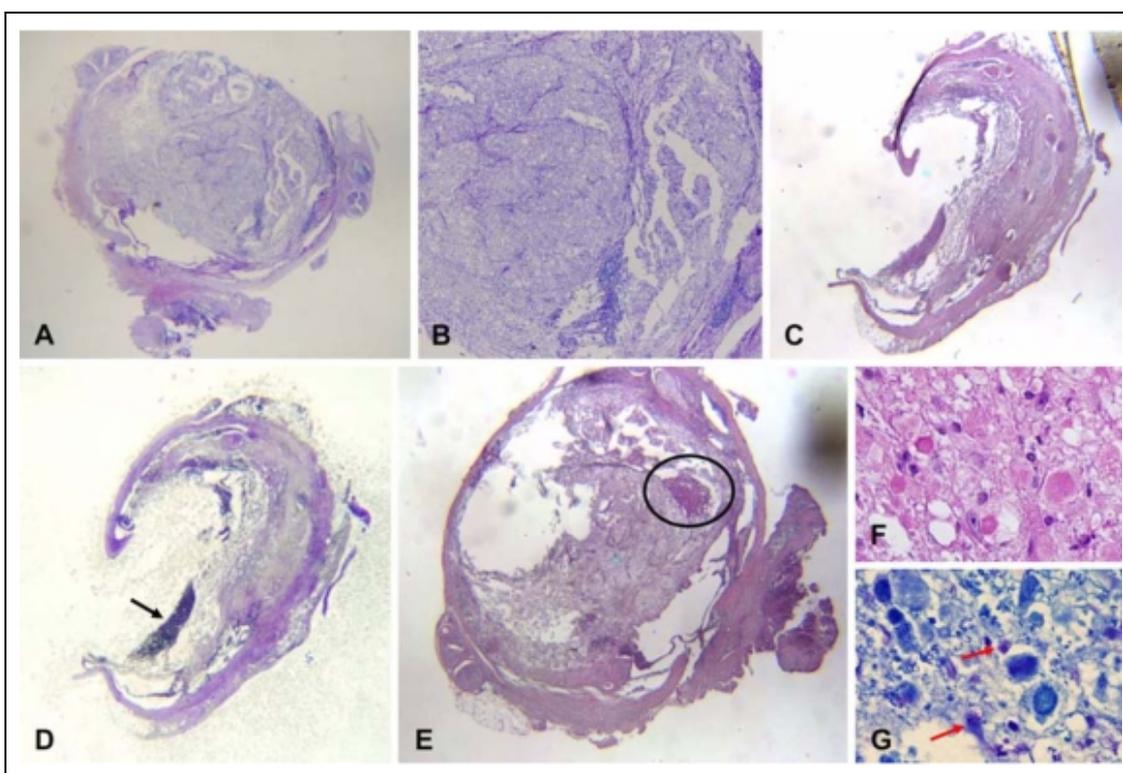


Figura 1. Hallazgos histopatológicos 8 semanas después del trasplante de células madre. (A) Epicentro de la lesión medular de un animal del grupo control, que muestra la formación de una pequeña cavidad un área pequeña teñida con "Luxol fast blue" $\times 12.5$. (B) Detalle de A. $\times 40$. (C) Epicentro de lesión medular por aplastamiento con lesión tanto de materia blanca como gris H&E $\times 12.5$. (D) Lo mismo pero teñido con "Luxol fast blue" permite ver una pequeña cantidad de mielina remanente. (E) Epicentro de la lesión de un animal tratado con células madre que permite ver estructuras compatibles con cuerpos neuronales (círculo) H&E $\times 12.5$. (F) Ampliación de la zona marcada en E (círculo) H&E $\times 400$. (G) Somas neuronales de la misma sección que F (flechas) teñida con "Luxol fast blue" $\times 400$. Tomado de Lee et al.¹²

Por su parte, Lim et al¹³ determinaron también que los animales que recibían sangre de cordón umbilical canino mejoraban significativamente sus puntuaciones de Olby y mostraban una restauración más rápida y acusada de los potenciales evocados somatosensoriales cuando se comparaban con los grupos de control.

Park et al¹⁴⁻¹⁵ realizaron dos estudios utilizando células caninas de cordón umbilical y células madre adiposas. En ambos estudios, los animales tratados con células madre mejoraron sus resultados funcionales en las distintas escalas (Olby, Tarlov o Basso, Beattie y Bresnahan).

Penha et al¹⁶ administraron células madre mesenquimales derivadas de médula ósea autóloga, obteniendo alguna mejora en la función intestinal y vesical, en el control de la cola, así como en la percepción del dolor.

Otro grupo que utilizó células del mismo origen encontró mejoría en las puntuaciones de Olby, potenciales evocados somatosensoriales y locomoción en los animales que recibieron terapia con células madre en comparación con los grupos control¹⁷⁻¹⁹.

En los estudios que se han centrado en el análisis histopatológico y radiográfico en los modelos caninos también se han publicado resultados alentadores. Jung et al⁹ administraron células madre autogénicas o alogénicas derivadas de médula ósea en perros, y encontraron un número significativamente menor de cavitaciones, así como áreas de lesión más pequeñas (se midió por resonancia magnética).

En la serie de Lee y col.⁷⁻⁹, los animales de control tuvieron una cavitación aumentada en comparación con el grupo tratado con células madre. Por otra parte, tanto Ryu como Lim observaron un aumento en la mielinización (estudiada mediante tinción con luxol fast blue) en los animales tratados con células madre. En el estudio de Lim et al¹³, se observó igualmente una mayor área de cavitación en el grupo control (sin inyección de ningún tipo). Y en los estudios de Ryu et al¹⁷⁻¹⁸, los animales tratados presentaron menores áreas de lesión y más regeneración nerviosa. También la fibrosis fue menor en los animales que recibieron células madre de sangre del cordón umbilical¹⁴⁻¹⁵. Además, los animales que recibieron Matrigel y células madre mostraron disminución de la fibrosis, mejora en los marcadores

neuronales, disminución de la respuesta inflamatoria y astrogliosis, así como aumento de los factores neurotróficos en comparación con los animales control¹⁴⁻¹⁵.

Aunque estos estudios son muy esperanzadores en el campo de lesiones de médula espinal, sigue siendo difícil sacar conclusiones sólidas por varias razones. En primer lugar, el número de animales es relativamente pequeño en cada estudio. Además, los tipos de células varían de un estudio a otro, lo que dificulta la comparación para determinar el mejor tipo celular. Sólo dos estudios usaron lesiones de cordón "naturales"^{7,16}. Uno de estos estudios no mostró diferencias en el resultado funcional entre grupos control y el grupo al que se inyectó células epiteliales olfativas¹². El otro estudio incluye un número pequeño de perros y no tiene un grupo control, por lo que los resultados resultan difíciles de interpretar¹⁶. La mayoría de los modelos usaron un globo expandible para producir la lesión, que aunque crea una lesión reproducible, puede no reproducir de manera fiable lesiones naturales (accidentes de vehículos de motor) observadas en humanos (**fig.2**).

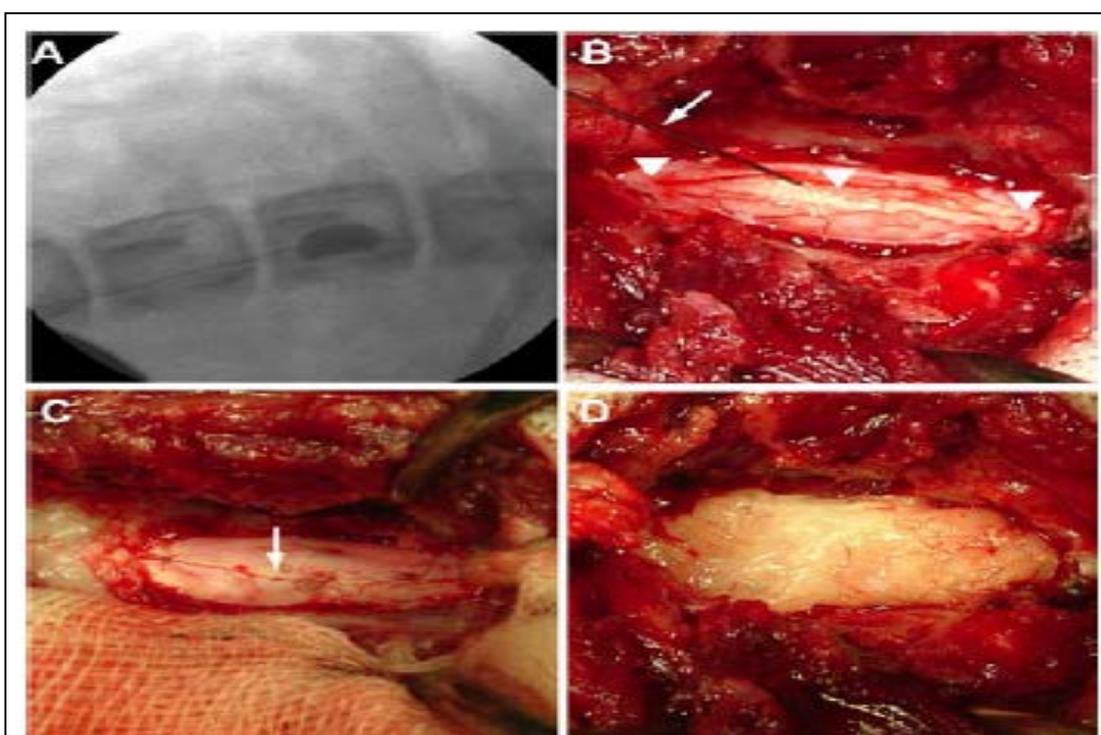


Figura 2. Inducción de lesión de la médula espinal canina y trasplante De los MSC. (A) Se insertó un catéter de embolectomía 4-French en el espacio epidural a través de un orificio de hemilaminectomía izquierda del arco vertebral L4. Los globos se inflaron con un agente de contraste a nivel L1. (B) Tras practicar una laminectomía dorsal y durotomía en L1, y utilizando una Jeringa Hamilton (flecha), se realizaron implantes de células madre mesenquimales en tres sitios (craneal, epicentro y caudal; puntas de flecha) (C) La dura se cerró mediante sutura continua simple con vicryl 8-0. (D) La zona de la laminectomía se cubrió con una capa gruesa de grasa subcutánea. Tomado de Ryu et al.¹⁷

3.2 ESTUDIOS EN PRIMATES

Los estudios realizados en primates sub-humanos son importantes porque, a diferencia de otros modelos de animales pequeños, los primates sub-humanos tienen un tracto medular parecido al de los seres humanos. No hay demasiados estudios que hayan evaluado la terapia con células madre en la lesión de la médula espinal en estos animales, debido al alto costo y a las consideraciones éticas²⁰.

Al igual que ocurre con los estudios caninos, el tipo de lesión, el tiempo de inyección de células madre y el tipo de células utilizadas variaron.

En conjunto, estos estudios en primates mostraron resultados positivos asociados con el uso de células madre. Utilizando células madre neuronales alogénicas, Nemati et al²¹ encontraron que la función sensorial y motora mejoró más rápidamente que en los controles no tratados. Además, los animales control mostraron sólo movimientos reducidos de las articulaciones, mientras que los animales inyectados con células madre mostraron movimientos activos de las extremidades. En consonancia con esto, los animales control desarrollaron úlceras por presión y atrofia muscular, mientras que los animales tratados con células madre no lo hicieron.

Otro estudio²³ demostró que los primates tratados con células madre demostraron mejor agarre de la barra, actividad motora espontánea y uso de la cinta rodante en comparación con los animales control. Este mismo grupo de investigadores también comprobó que las células madre neuronales humanas modificadas con galectina-I presentaron una mejoría aún mayor en las puntuaciones de comportamiento en comparación con las células madre neuronales humanas no modificadas.

El tercer estudio²² que evalúe no fue diseñado para probar la eficacia de las células madre, pero sí mostró una tendencia hacia la mejora de la función de las extremidades traseras en los animales tratados con células madre.

Algunos de estos estudios también incluyen resultados histopatológicos interesantes. El estudio de Pritchard et al²² demostró que el material del “scaffold” estaba casi totalmente reabsorbido 82 días después de la lesión (**fig.3**). Yamane et al²³ mostraron que en los animales tratados con células madre las áreas de la cavidad eran menores, tanto en la resonancia magnética como en el análisis histológico. Además, la vaina de

mielina y las fibras corticoespinales se incrementaron en los animales tratados con células madre en comparación con los grupos control. Es importante destacar que los resultados fueron mejores con las células madre modificadas con galectina-I.

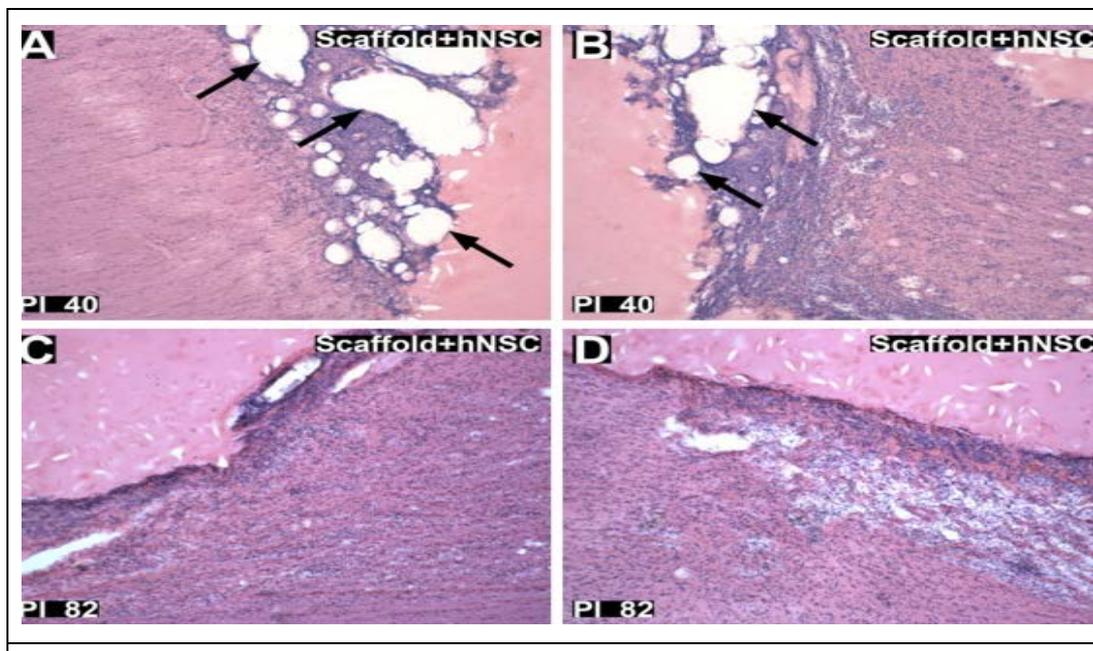


Figura 3. Hematoxilina y eosina tinción de los márgenes de lesión. (A y B): márgenes de lesión Rostral (A) y caudal (B) del andamio + animal tratado con hNSC (células madre neurales humanas) 40 días después de la lesión (X992). Las flechas indican la matriz polimérica conservada. (C y D): márgenes de lesión Rostral (C) y caudal (D) del andamio + animal tratado con hNSC 82 días después de la lesión (Y430). No hubo ninguna matriz de polímero apreciada, indicando degradación sustancial y eliminación del armazón dentro de 82 días in vivo. La proliferación de células gliales y la infiltración de células mononucleares adyacentes al margen de la lesión es visible en ambos sujetos (A y D). *Tomado de Pritchard et al.*²²

En resumen, los estudios en primates han demostrado la utilidad de la terapia con células madre en modelos de lesión medular, al igual que ocurre en los estudios con perros anteriormente comentados. Merece resaltar que el mecanismo empleado en la producción de la lesión en dos de los tres estudios se aproxima más a lesiones traumáticas de la médula en los seres humanos.

3.3. ESTUDIOS CLÍNICOS

Los estudios en animales sugieren, por lo tanto, que la terapia con células madre tiene un potencial beneficio terapéutico en relación con las lesiones medulares. Y más en concreto, utilizando células madre mesenquimales autogénicas derivadas de médula ósea^{3-5,24}.

Con todo, aún no se ha podido determinar cuál es la mejor manera de implantar las células madre en el área lesionada. Varios grupos de investigadores clínicos han

utilizado modelos de inyección directa, similares a los estudios en animales comentados. Otros han utilizado inyecciones lumbares intratecales de células madre⁴, mientras que otro administró las células madre por vía intraarterial e intravenosa²⁴. Todos estos modelos han sido validados como seguros y efectivos para mejorar la función sensorial y motora.

Por otro lado, tampoco se ha podido establecer el mejor tipo de célula a utilizar en esta terapia. Dai³, Mendonca⁵ y El-Kheir⁴ han utilizado en sus estudios células madre autólogas derivadas de médula ósea. En la actualidad está en marcha un ensayo clínico de fase I que utiliza células madre embrionarias. También se ha ensayado el uso de células de la mucosa olfativa²⁵, consiguiendo tras su implantación el desarrollo de una masa de neo-tejido en la médula espinal. Así pues, es necesario realizar aún más estudios para evaluar la seguridad de los diferentes tipos de células madre en los seres humanos antes de poder sacar conclusiones.

Otro aspecto en estudio es cuál puede ser el mejor momento para inocular las células madre. La médula recién lesionada resulta un ambiente hostil para las células madre^{6,7,20}. Sin embargo, a medida que avanza el tiempo, la fibrosis y los cambios quísticos que ocurren en el cordón también pueden dificultar el efecto de las células madre inyectadas en la fase subaguda o crónica de la lesión medular. Además, la mejora natural de la función neurológica que se observa a menudo justo después de la lesión de la médula puede mostrar falsamente un beneficio en la terapia celular realizada en ese momento. Esta es una de las razones por las que los estudios en seres humanos se han realizado en pacientes con heridas crónicas y lesiones de médula ósea completas, según la puntuación de American Spinal Injury Association³⁻⁵. En conclusión, se necesitan estudios adicionales para dar respuesta a cuándo es el momento idóneo para la implantación de células madre.

La neuroanatomía comparada puede limitar algunas conclusiones de los estudios en animales. Pues es bien sabido que los roedores tienen diferente anatomía del cordón medular en comparación con los seres humanos y los primates sub-humanos. Sin embargo, también hay diferencias anatómicas entre los seres humanos y los primates. Por ejemplo, las regiones ependimarias de las médulas espinales humanas adultas difieren de otras especies, incluyendo los primates sub-humanos²⁶. Pero por otra

parte, los estudios también han demostrado muchas similitudes entre la médula espinal humana y la de los primates²⁷. En general, los estudios con animales grandes siguen siendo la mejor manera de evaluar la seguridad de los diferentes tipos de células, mecanismos de administración y resultados debido a la similitud relativa de la anatomía de la médula espinal en comparación con los seres humanos.

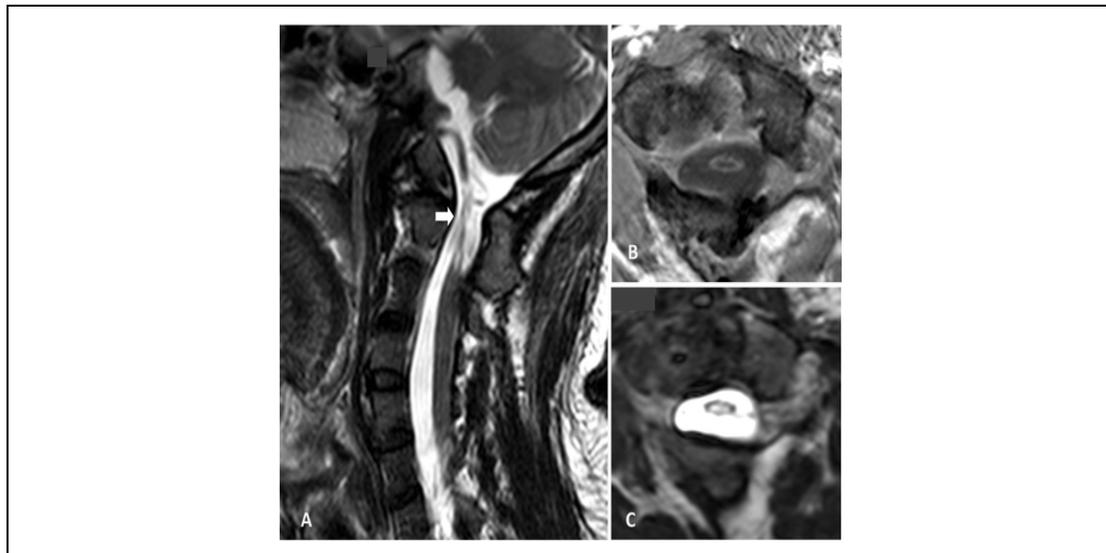


Figura 4. Exploración de imágenes de resonancia magnética de la médula espinal cervical antes del trasplante de células madre. Los cortes sagital y axial en T2 (A, C) y axial en T1-weighting (B) revelaron el pequeño diámetro de la médula espinal cervical en el nivel C1-C2, que demostró el cambio atrófico de la médula espinal. Tomado de Chotivichit et al.²⁸

Los avances en neuroimagen también serán de suma importancia en el uso de células madre en las lesiones de la médula espinal (**fig.4, 5**). Aunque la mejora de la condición clínica es la condición *sine qua non* de la terapia con células madre, también es importante comprender los mecanismos asociados a las células madre en el crecimiento y la conectividad de las fibras. En este sentido, un estudio²⁸ mostró que las células marcadas con nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro se podían ver en la resonancia magnética hasta 7 meses después de la inyección intratecal en el espacio subaracnoideo (**fig.6**). Los avances en las imágenes obtenidas mediante tensor de difusión también permitirán a los médicos evaluar mejor el efecto que las células madre tienen sobre la recuperación de las lesiones de la médula.

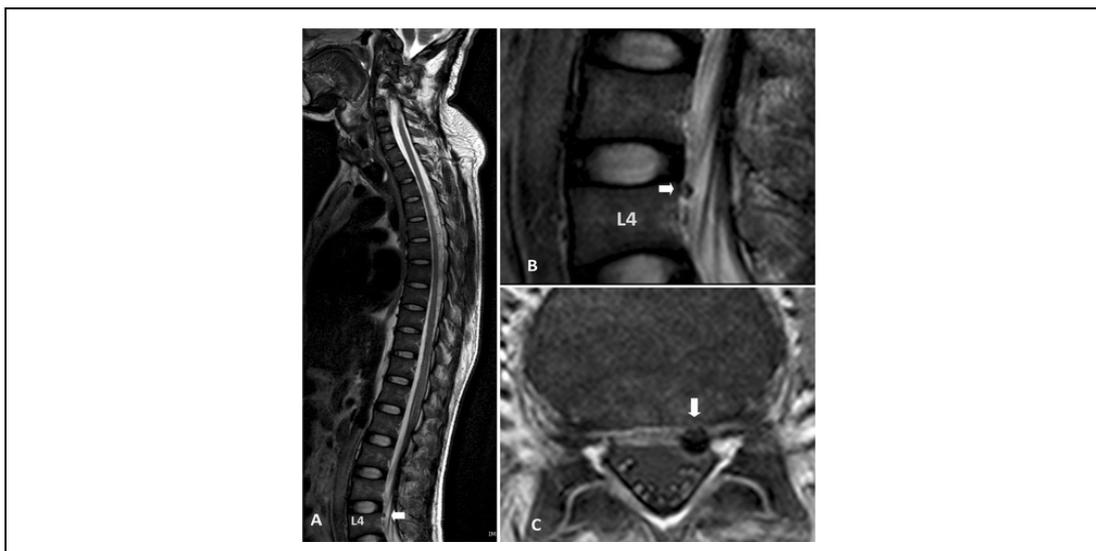
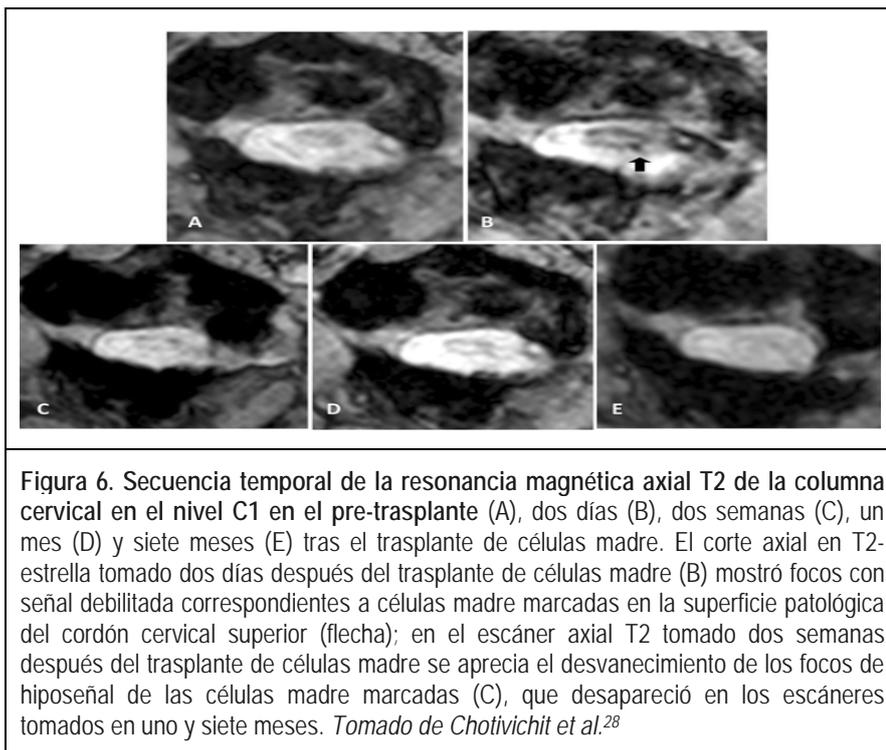


Figura 5. Exploración de la resonancia magnética de la columna cervical tomada un día después del trasplante de células madre mediante la técnica de punción lumbar. El corte sagital en T2 de toda la columna vertebral (A, B) y el corte axial en T2 de su columna lumbar (C) muestran imágenes hipocoicas correspondientes a las células madre marcadas con la sustancia paramagnética en el espacio subaracnoideo de la columna lumbar y algunas en la columna vertebral cauda equina. No se observó ninguna célula madre marcada paramagnéticamente a nivel de la columna cervical. (Flecha blanca, imagen hipocoica en el espacio subaracnoideo en la columna lumbar). Tomado de Chotivichit et al.²⁸

La manipulación de las células madre para hacerlas más eficaces es un enfoque fascinante para nuevas investigaciones. En los estudios con animales, en la literatura estudiada, solo un artículo hace referencia a la utilización de células modificadas. En este estudio²³, se demostró que la galectina-I, que es una proteína de unión a carbohidratos con funciones en el crecimiento y diferenciación celular, mejora los resultados en comparación con las células madre no modificadas. Que el empleo de estas proteínas mejoren o no las lesiones de la médula humana es un campo de investigación interesante y potencialmente poderoso a la hora de mejorar aún más la eficacia de la terapia celular con células madre.



Es importante considerar la combinación de otras técnicas con la terapia de células madre. Por ejemplo, los dispositivos prostéticos neuronales se han convertido en una alternativa potencial a la terapia con células madre^{29,30}. La terapia génica también ha surgido como un posible método para restaurar la función. Por ejemplo, hay muchos factores neurotróficos que desempeñan un papel significativo en la lesión de la médula espinal³¹, aprovechar el poder de los genes que codifican estos factores será fundamental para asegurar el crecimiento del tejido neural funcional en los segmentos dañados de la médula. Es por eso que el futuro tratamiento de las lesiones medulares parece encaminado al empleo de células madre junto a terapias alternativas, tales como prótesis neuronales y terapia génica. Con estas combinaciones se espera importantes mejorías en los resultados de los pacientes lesionados. Sin embargo, la mejor combinación de factores y células madre aún ha sido poco estudiada y requiere más investigación.

La ética desempeña un papel vital en el futuro de la terapia con células madre, pues ésta no solo enmarca los criterios en los que se deben utilizar células madres. Sino que también engloba aspectos psicosociales, como las consecuencias a menudo devastadoras de la lesión de la médula, o clínicas que se jactan de resultados falsos que generan en los pacientes una esperanza infundada. La terapia con células madre,

en este momento, debe considerarse experimental hasta que los ensayos controlados aleatorios pueden demostrar beneficio clínico.

3. CONCLUSIONES

Las terapias con células madre tienen un gran potencial y prometen ser la cura total o parcial en la lesión de la médula espinal, pero la ciencia permanece en su infancia. Los nuevos estudios en seres humanos y animales grandes dirigidos a determinar el mejor tipo de células, el momento óptimo de implantación, las modificaciones celulares y los resultados funcionales ayudarán a una mayor comprensión de este tratamiento.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Sezer N, Akkus S, Ugurlu FG. Chronic complications of spinal cord injury. *World J Orthop* 2015; 6: 24-33.
2. Nicaise C, Mitrecic D, Falnikar A, Lepore AC. Transplantation of stem cell-derived astrocytes for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis and spinal cord injury. *World J Stem Cells* 2015;7: 380-398.
3. Dai G, Liu X, Zhang Z, Yang Z, Dai Y, Xu R. Transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of complete and chronic cervical spinal cord injury. *Brain Res* 2013; 1533:73-79.
4. El-kheir WA, Gabr H, Awad MR, Ghannam O, Barakat Y, Farghali HA, et al. Autologous bone marrow derived cell therapy combined with physical therapy induces functional improvement in chronic spinal cord injury patients. *Cell Transpl* 2014; 23:729-745.
5. Mendonca MV, Larocca TF, de Freitas Souza BS, Villarreal CF, Silva LF, Matos AC, et al. Safety and neurological assessments after autologous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells in subjects with chronic spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther* 2014; 17:5-126.

6. Felnikar A, Li K, Lepore AC. Therapeutically targeting astrocytes with stem and progenitor cell transplantation following spinal cord injury. *Brain Res* 2015; 1619:S0006-S8993.
7. Granger N, Blamires H, Franklin RJ, Jeffery ND. Autologous olfactory mucosal cell transplants in clinical spinal cord injury: a randomized double-blinded trial in a canine translational model. *Brain* 2012; 135:3227-3237.
8. Lee JH, Chung WH, Kang EH, Chung DJ, Choi CB, Chang HS, et al. Schwann cell-like remyelination following transplantation of human umbilical cord blood (hUCB)-derived mesenchymal stem cells in dogs with acute spinal cord injury. *J Neurol Sci* 2011; 300:86-96.
9. Jung DI, Ha J, Kang BT, Kim JW, Quan FS, Lee JH, et al. A comparison of autologous and allogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in canine spinal cord injury. *J Neurol Sci* 2009; 15:67-77.
10. McMahill BG, Borjesson DL, Sieber-Blum M, Nolte JA, Sturges BK. Stem cells in canine spinal cord injury: promise for regenerative therapy in a large animal model of human disease. *Stem Cell Rev* 2015; 11:180-193.
11. Lee JH, Chang HS, Kang EH, Chung DJ, Choi CB, Lee JH, et al. Percutaneous transplantation of human umbilical cord blood-derived multipotent stem cells in a canine model of spinal cord injury. *J Neurosurg Spine* 2009; 11:749-757.
12. Lee SH, Chung YN, Kim YH, Kim YJ, Park JP, Kwon DK, et al. Effects of human neural stem cell transplantation in canine spinal cord hemisection. *Neurol Res* 2009; 31:996-1002.
13. Lim JH, Byeon YE, Ryu HH, Jeong YH, Lee YW, Kim WH, et al. Transplantation of canine umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in experimentally induced spinal cord injured dogs. *J Vet Sci* 2007; 8:275-282.
14. Park SS, Byeon YE, Ryu HH, Kang BJ, Kim YS, Kim WH, et al. Comparison of canine umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation times: involvement of astrogliosis, inflammation, intracellular actin cytoskeletal pathways, and neurotrophin-3. *Cell Transpl* 2011; 20:1867-1880.

15. Park SS, Lee YJ, Lee SH, Lee D, Choi K, Kim WH, et al. Functional recovery after spinal cord injury in dogs treated with a combination of Matrigel and neural-induced adipose-derived mesenchymal stem cells. *Cytotherapy* 2012; 14:584-597.
16. Penha EM, Meira CS, Guimaraes ET, Mendonca MVP, Gravelly FA, Pinheiro CM, et al. Use of autologous mesenchymal stem cells derived from bone marrow for the treatment of naturally injured spinal cord in dogs. *Stem Cells Int* 2014; 2014:437521.
17. Ryu HH, Kang BJ, Park SS, Kim Y, Sung GJ, Woo HM, et al. Comparison of mesenchymal stem cells derived from fat, bone marrow, Wharton's jelly, and umbilical cord blood for treating spinal cord injuries in dogs. *J Vet Med Sci* 2012; 74: 1617-1630.
18. Ryu HH, Lim JH, Byeon YE, Park JR, Seo MS, Lee YW, et al. Functional recovery and neural differentiation after transplantation of allogenic adipose-derived stem cells in a canine model of acute spinal cord injury. *J Vet Sci* 2009; 10:273-284.
19. Olby N. The pathogenesis and treatment of acute spinal cord injuries in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40:791-807.
20. Kwon BK, Streijger F, Hill CE, Anderson AJ, Bacon M, Beattie MS, et al. Large animal and primate models of spinal cord injury for the testing of novel therapies. *Exper Neurol* 2015; 269: 154-168.
21. Nemati SN, Jabbari R, Hajinasrollah M, Zar-eMehrerjedi, H. Azizi N, Hemmesi K, et al. Transplantation of adult monkey neural stem cells into a contusion spinal cord injury model in rhe-sus macaque monkeys. *Cell J* 2014; 16:117-130.
22. Pritchard CD, Slotkin JR, Yu D, Dai H, Lawrence MS, Bronson RT, et al. Establishing a model spinal cord injury in the African green monkey for the preclinical evaluation of biodegradable polymer scaffolds seeded with human neural stem cells. *J Neurosci Methods* 2010; 15: 258-269.
23. Yamane J, Nakamura M, Iwanami A, Sakaguchi M, Katoh H, Yamada M, et al. Transplantation of galectin-1-expressing human neural stem cells into the injured spinal cord of adult common marmosets. *J Neurosci Res* 2010; 15:1394-1405.

24. Sykova E, Homola A, Mazanec R, Lachmann H, Konradova SL, Kobylka P, et al. Autologous bone marrow transplantation in patients with subacute and chronic spinal cord injury. *Cell Transpl* 2006; 15: 675-687.
25. Heary RF. Autograft-derived spinal cord mass following olfactory mucosal cell transplantation. *J Neurosurg Spine* 2014; 21:617.
26. Garcia-Ovejero D, Arevalo-Martin A, Paniagua-Torija B, Florensa-Villa J, Ferrer I, Grassner L, et al. The ependymal region of adult human spinal cord differs from other species and shows ependymal-like features. *Brain* 2015; 138(Pt 6): 1583-1597.
27. Alfaro-Cervello C, Cebrian-Silla A, Soriano-Navarro M, Garica-Tarraga P, Matias-Guiu J, Gomez-Pinedo U, et al. The adult macaque spinal cord central canal zone contain proliferative cells and closely resembles the human. *J Comp Neurol* 2014; 522:1800-1817.
28. Chotivichit A, Ruangchainikom M, Chiewvit P, Wongkajornsilp A, Sujirattanawimol K. Chronic spinal cord injury treated with transplanted autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells tracked by magnetic resonance imaging: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9:79.
29. Taylor DM, Helms Tillery SI, Schwartz AB. Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 2002; 296:1829-1832.
30. Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 2006; 442:164-171.
31. Jones LL, Oudega M, Bunge MB, Tuszynski MH. Neurotrophic factors, cellular bridges and gene therapy for spinal cord injury. *J Physiol* 2001; 533: 83-89.

ANEXO. RESULTADO BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

1: Führmann T, Anandakumaran PN, Shoichet MS. Combinatorial Therapies After Spinal Cord Injury: How Can Biomaterials Help? *Adv Healthc Mater.* 2017 Mar 1. doi: 10.1002/adhm.201601130. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28247563.

2: Gazdic M, Volarevic V, Arsenijevic A, Erceg S, Moreno-Manzano V, Arsenijevic N, Stojkovic M. Stem Cells and Labeling for Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci.* 2016 Dec 26;18(1). pii: E6. doi: 10.3390/ijms18010006. Review. PubMed PMID: 28035961; PubMed Central PMCID: PMC5297641.

3: Dell'Anno MT, Strittmatter SM. Rewiring the spinal cord: Direct and indirect strategies. *Neurosci Lett.* 2016 Dec 19. pii: S0304-3940(16)30937-5. doi: 10.1016/j.neulet.2016.12.002. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28007647.

4: Li P, Teng ZQ, Liu CM. Extrinsic and Intrinsic Regulation of Axon Regeneration by MicroRNAs after Spinal Cord Injury. *Neural Plast.* 2016;2016:1279051. Review. PubMed PMID: 27818801; PubMed Central PMCID: PMC5081430.

5: Beer L, Mildner M, Gyöngyösi M, Ankersmit HJ. Peripheral blood mononuclear cell secretome for tissue repair. *Apoptosis.* 2016 Dec;21(12):1336-1353. Review. PubMed PMID: 27696124; PubMed Central PMCID: PMC5082595.

6: Kjell J, Olson L. Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies. *Dis Model Mech.* 2016 Oct 1;9(10):1125-1137. Review. PubMed PMID: 27736748; PubMed Central PMCID: PMC5087825.

7: Tang DY, Zhao WJ. Therapeutic antibodies for spinal cord injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2016 Sep 15. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27633782.

8: Ji WC, Zhang XW, Qiu YS. Selected suitable seed cell, scaffold and growth factor could maximize the repair effect using tissue engineering method in spinal cord injury. *World J Exp Med.* 2016 Aug 20;6(3):58-62. doi: 10.5493/wjem.v6.i3.58. Review. PubMed PMID: 27622154; PubMed Central PMCID: PMC4990758.

9: Ross CL, Syed I, Smith TL, Harrison BS. The regenerative effects of electromagnetic field on spinal cord injury. *Electromagn Biol Med.* 2017;36(1):74-87. Review. PubMed PMID: 27398987.

10: Ghosh S, Hui SP. Regeneration of Zebrafish CNS: Adult Neurogenesis. *Neural Plast.* 2016;2016:5815439. doi: 10.1155/2016/5815439. Review. PubMed PMID: 27382491; PubMed Central PMCID: PMC4921647.

11: Lecca D, Fumagalli M, Ceruti S, Abbracchio MP. Intertwining extracellular nucleotides and their receptors with Ca²⁺ in determining adult neural stem cell survival, proliferation and final fate. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016 Aug 5;371(1700). pii: 20150433. doi: 10.1098/rstb.2015.0433. Review. PubMed PMID: 27377726; PubMed Central PMCID: PMC4938032.

12: Andreasson KI, Bachstetter AD, Colonna M, Ginhoux F, Holmes C, Lamb B, Landreth G, Lee DC, Low D, Lynch MA, Monsonego A, O'Banion MK, Pekny M, Puschmann T, Russek-Blum N, Sandusky LA, Selenica ML, Takata K, Teeling J, Town T, Van Eldik LJ. Targeting innate immunity for neurodegenerative disorders of the central nervous system. *J Neurochem.* 2016 Sep;138(5):653-93. doi: 10.1111/jnc.13667. Review. PubMed PMID: 27248001.

13: Doulames VM, Plant GW. Induced Pluripotent Stem Cell Therapies for Cervical Spinal Cord Injury. Int J Mol Sci. 2016 Apr 9;17(4):530. doi: 10.3390/ijms17040530. Review. PubMed PMID: 27070598; PubMed Central PMCID: PMC4848986.

14: Schimke MM, Marozin S, Lepperdinger G. Patient-Specific Age: The Other Side of the Coin in Advanced Mesenchymal Stem Cell Therapy. Front Physiol. 2015 Dec 2;6:362. doi: 10.3389/fphys.2015.00362. Review. PubMed PMID: 26696897; PubMed Central PMCID: PMC4667069.

15: Tempfer H, Traweger A. Tendon Vasculature in Health and Disease. Front Physiol. 2015 Nov 18;6:330. doi: 10.3389/fphys.2015.00330. Review. PubMed PMID: 26635616; PubMed Central PMCID: PMC4650849.

16: Tso D, McKinnon RD. Cell replacement therapy for central nervous system diseases. Neural Regen Res. 2015 Sep;10(9):1356-8. doi: 10.4103/1673-5374.165209. Review. PubMed PMID: 26604878; PubMed Central PMCID: PMC4625483.

17: Ilic D, Devito L, Miere C, Codognotto S. Human embryonic and induced pluripotent stem cells in clinical trials. Br Med Bull. 2015;116:19-27. doi: 10.1093/bmb/ldv045. Review. PubMed PMID: 26582538.

18: Burnouf T, Strunk D, Koh MB, Schallmoser K. Human platelet lysate: Replacing fetal bovine serum as a gold standard for human cell propagation? Biomaterials. 2016 Jan;76:371-87. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.065. Review. PubMed PMID: 26561934.

19: Huang Y, Li Y, Chen J, Zhou H, Tan S. Electrical Stimulation Elicits Neural Stem Cells Activation: New Perspectives in CNS Repair. Front Hum Neurosci. 2015 Oct 19;9:586. doi: 10.3389/fnhum.2015.00586. Review. PubMed PMID: 26539102; PubMed Central PMCID: PMC4610200.

20: Angelos MG, Kaufman DS. Pluripotent stem cell applications for regenerative medicine. Curr Opin Organ Transplant. 2015 Dec;20(6):663-70. doi: 10.1097/MOT.000000000000244. Review. PubMed PMID: 26536430; PubMed Central PMCID: PMC4635470.

21: Yu WY, He DW. Current trends in spinal cord injury repair. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 Sep;19(18):3340-4. Review. PubMed PMID: 26439026.

22: Alkabile S, Boileau AJ. The Role of Therapeutic Hypothermia After Traumatic Spinal Cord Injury--A Systematic Review. World Neurosurg. 2016 Feb;86:432-49. doi: 10.1016/j.wneu.2015.09.079. Review. PubMed PMID: 26433095.

23: Eggers R, Tannemaat MR, De Winter F, Malessy MJ, Verhaagen J. Clinical and neurobiological advances in promoting regeneration of the ventral root avulsion lesion. Eur J Neurosci. 2016 Feb;43(3):318-35. doi: 10.1111/ejn.13089. Review. PubMed PMID: 26415525.

24: Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Myelin damage and repair in pathologic CNS: challenges and prospects. Front Mol Neurosci. 2015 Jul 27;8:35. doi: 10.3389/fnmol.2015.00035. Review. PubMed PMID: 26283909; PubMed Central PMCID: PMC4515562.

25: Zheng G, Ge M, Qiu G, Shu Q, Xu J. Mesenchymal Stromal Cells Affect Disease Outcomes via Macrophage Polarization. Stem Cells Int. 2015;2015:989473. doi: 10.1155/2015/989473. Review. PubMed PMID: 26257791; PubMed Central PMCID: PMC4518189.

26: Hodgetts SI, Edel M, Harvey AR. The State of Play with iPSCs and Spinal Cord Injury Models. *J Clin Med*. 2015 Jan 14;4(1):193-203. doi: 10.3390/jcm4010193. PubMed PMID: 26237027; PubMed Central PMCID: PMC4470248.

27: Raspa A, Pugliese R, Maleki M, Gelain F. Recent therapeutic approaches for spinal cord injury. *Biotechnol Bioeng*. 2016 Feb;113(2):253-9. doi: 10.1002/bit.25689. Review. PubMed PMID: 26134352.

28: Assunção-Silva RC, Gomes ED, Sousa N, Silva NA, Salgado AJ. Hydrogels and Cell Based Therapies in Spinal Cord Injury Regeneration. *Stem Cells Int*. 2015;2015:948040. doi: 10.1155/2015/948040. Review. PubMed PMID: 26124844; PubMed Central PMCID: PMC4466497.

29: Goldstein AL, Kleinman HK. Advances in the basic and clinical applications of thymosin β 4. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15 Suppl 1:S139-45. doi: 10.1517/14712598.2015.1011617. Review. PubMed PMID: 26096726.

30: Grégoire CA, Goldenstein BL, Floriddia EM, Barnabé-Heider F, Fernandes KJ. Endogenous neural stem cell responses to stroke and spinal cord injury. *Glia*. 2015 Aug;63(8):1469-82. doi: 10.1002/glia.22851. Review. PubMed PMID: 25921491.

31: Siddiqui AM, Khazaei M, Fehlings MG. Translating mechanisms of neuroprotection, regeneration, and repair to treatment of spinal cord injury. *Prog Brain Res*. 2015;218:15-54. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.12.007. Review. PubMed PMID: 25890131.

32: Yang H, Liu CC, Wang CY, Zhang Q, An J, Zhang L, Hao DJ. Therapeutical Strategies for Spinal Cord Injury and a Promising Autologous Astrocyte-Based Therapy Using Efficient Reprogramming Techniques. *Mol Neurobiol*. 2016 Jul;53(5):2826-42. doi: 10.1007/s12035-015-9157-7. Review. PubMed PMID: 25863960.

33: Negraes PD, Trujillo CA, Pillat MM, Teng YD, Ulrich H. Roles of kinins in the nervous system. *Cell Transplant*. 2015;24(4):613-23. doi: 10.3727/096368915X687778. Review. PubMed PMID: 25839228.

34: Nicaise C, Mitrecic D, Falnikar A, Lepore AC. Transplantation of stem cell-derived astrocytes for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis and spinal cord injury. *World J Stem Cells*. 2015 Mar 26;7(2):380-98. doi: 10.4252/wjsc.v7.i2.380. Review. PubMed PMID: 25815122; PubMed Central PMCID: PMC4369494.

35: Hoffman RM. Nestin-expressing hair follicle-accessible pluripotent stem cells for nerve and spinal cord repair. *Cells Tissues Organs*. 2014;200(1):42-7. doi: 10.1159/000366098. Review. PubMed PMID: 25766743.

36: Lukovic D, Stojkovic M, Moreno-Manzano V, Jendelova P, Sykova E, Bhattacharya SS, Erceg S. Concise review: reactive astrocytes and stem cells in spinal cord injury: good guys or bad guys? *Stem Cells*. 2015 Apr;33(4):1036-41. doi: 10.1002/stem.1959. Review. PubMed PMID: 25728093.

37: Bonner JF, Steward O. Repair of spinal cord injury with neuronal relays: From fetal grafts to neural stem cells. *Brain Res*. 2015 Sep 4;1619:115-23. doi: 10.1016/j.brainres.2015.01.006. Review. PubMed PMID: 25591483; PubMed Central PMCID: PMC4499497.

38: Kanno H, Pearse DD, Ozawa H, Itoi E, Bunge MB. Schwann cell transplantation for spinal cord injury repair: its significant therapeutic potential and prospectus. *Rev Neurosci*. 2015;26(2):121-8. doi: 10.1515/revneuro-2014-0068. Review. PubMed PMID: 25581750.

- 39: Stenudd M, Sabelström H, Frisén J. Role of endogenous neural stem cells in spinal cord injury and repair. *JAMA Neurol.* 2015 Feb;72(2):235-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2927. Review. PubMed PMID: 25531583.**
- 40: Ramer LM, Ramer MS, Bradbury EJ. Restoring function after spinal cord injury: towards clinical translation of experimental strategies. *Lancet Neurol.* 2014 Dec;13(12):1241-56. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70144-9. Review. PubMed PMID: 25453463.**
- 41: Harvey AR, Lovett SJ, Majda BT, Yoon JH, Wheeler LP, Hodgetts SI. Neurotrophic factors for spinal cord repair: Which, where, how and when to apply, and for what period of time? *Brain Res.* 2015 Sep 4;1619:36-71. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.049. Review. PubMed PMID: 25451132.**
- 42: Spejo AB, Oliveira AL. Synaptic rearrangement following axonal injury: Old and new players. *Neuropharmacology.* 2015 Sep;96(Pt A):113-23. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.11.002. Review. PubMed PMID: 25445484.
- 43: Buzhor E, Leshansky L, Blumenthal J, Barash H, Warshawsky D, Mazor Y, Shtrichman R. Cell-based therapy approaches: the hope for incurable diseases. *Regen Med.* 2014;9(5):649-72. doi: 10.2217/rme.14.35. Review. PubMed PMID: 25372080.**
- 44: Zhu B, Zhao C, Young FI, Franklin RJ, Song B. Isolation and long-term expansion of functional, myelinating oligodendrocyte progenitor cells from neonatal rat brain. *Curr Protoc Stem Cell Biol.* 2014 Nov 3;31:2D.17.1-15. doi: 10.1002/9780470151808.sc02d17s31. Review. PubMed PMID: 25366898.
- 45: Fahnrikar A, Li K, Lepore AC. Therapeutically targeting astrocytes with stem and progenitor cell transplantation following traumatic spinal cord injury. *Brain Res.* 2015 Sep 4;1619:91-103. doi: 10.1016/j.brainres.2014.09.037. Review. PubMed PMID: 25251595; PubMed Central PMCID: PMC4369470.**
- 46: Qin Y, Zhang W, Yang P. Current states of endogenous stem cells in adult spinal cord. *J Neurosci Res.* 2015 Mar;93(3):391-8. doi: 10.1002/jnr.23480. Review. PubMed PMID: 25228050.**

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MÉTODOS	2
3. RESULTADOS	4
3.1 ESTUDIOS CANINOS.....	4
3.2 ESTUDIOS EN PRIMATES	8
3.3. ESTUDIOS CLÍNICOS	9
3. CONCLUSIONES	14
4. BIBLIOGRAFÍA	14
ANEXO. RESULTADO BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	19