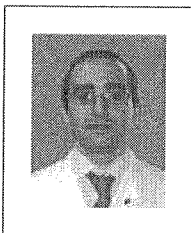


## ARTÍCULO ORIGINAL

# CAPACIDAD REGENERATIVA DEL CONDROITÍN SULFATO ASOCIADO A CÉLULAS TRONCALES PROCEDENTES DE TEJIDO ADIPOSO EN LESIONES ARTICULARES



Jaime A. Sánchez Lázaro,  
Traumatólogo,  
Servicio de  
Traumatología y  
Cirugía Ortopédica,  
Hospital de León.

El objetivo del estudio consistió en desarrollar un modelo de reparación de cartilago *in vivo* en ovejas, a las que se les provocaron lesiones condrales a través de artroscopia. Se diseñaron 3 grupos de tratamiento diferentes: 1) Condroitín Sulfato (CS), 2) MSCs (células mesenquimales troncales procedentes de tejido adiposo), 3) MSCs + CS. En el tratamiento combinado de MSCs y CS, el CS sirve como medio de las células troncales ya diferenciadas en condrocitos. Para la aplicación de los diferentes tratamientos se utilizó el sistema VIVOSTAT-PRF® que permite aplicar un proyectado de fibrina rica en factores plaquetarios de forma artroscópica y que sirve de pegamento biológico para las células. Se determinó la valoración morfológica de Gross del cartilago, se obtuvo líquido sinovial por artrocentesis y se calculó la concentración y peso molecular del Ácido Hialurónico por HPLC. También se consiguieron muestras de cartilago articular por artrotomía parapatellar media y el análisis se hizo con PCR, para estudiar la expresión de colágeno II y agregano. Los resultados sugieren que las MSCs son beneficiosas en la reparación de las lesiones del cartilago. El CS añadido a las MSCs mejoró los resultados. Las propiedades del líquido sinovial mejoraron con todos los tratamientos y a lo largo del tiempo. Sería necesario ampliar el tamaño de muestra para poder encontrar significancia y poder confirmar estos resultados.

The aim of the study was to develop an *in vivo* cartilage repair model in sheep, with chondral lesions induced by arthroscopy. Three different treatment groups were designed: 1) chondroitin sulfate (CS); 2) MSCs (mesenchymal stem cells from adipose tissue); 3) MSC + CS. In the combined treatment of MSCs and CS, CS acts as the medium of stem cells already differentiated into chondrocytes. For the application of the different treatments, the VIVOSTAT-PRF® system was used, which allows arthroscopic application of platelet-rich fibrin and acts as biological glue for the cells. Gross morphologic assessment was determined for cartilage; synovial fluid was obtained by arthrocentesis and the concentration and molecular weight of hyaluronic acid were calculated by HPLC. Articular cartilage samples were also obtained by medial parapatellar arthrotomy and the analysis performed by PCR, to study the expression of collagen type II and aggrecan. The results suggest that MSCs are beneficial in the repair of cartilage lesions. The addition of CS to MSCs improved the results. The properties of the synovial fluid improved with all the treatments and with time. It would be necessary to increase sample size to be able to detect significance and confirm these promising results.

## Introducción

La artrosis u osteoartritis, constituye uno de los principales motivos de consulta en Atención Primaria en España. Es la enfermedad articular más frecuente y la primera causa de incapacidad laboral en nuestro país.

Tradicionalmente, la artrosis se ha considerado como una enfermedad degenerativa ocasionada por la alteración del cartilago y del hueso subcondral, aunque actualmente cobra fuerza la idea de que se trata de una enfermedad eminentemente inflamatoria, sobre todo en fases iniciales.

El origen de la artrosis puede deberse, bien a aspectos puramente inflamatorios o bien por una lesión condral más circunscrita que posteriormente va a conllevar una alteración articular global.

**Objetivo**

El objetivo del estudio consistió en desarrollar un modelo de reparación de cartilago *in vivo* mediante la utilización combinada de **células mesenquimales troncales (MSCs)** procedentes de tejido adiposo y **condroitín sulfato**, utilizado como medio en el cual estarán presentes células troncales diferenciadas en condrocitos, aplicado sobre lesiones condrales, previamente provocadas.

Ello se llevó a cabo mediante un sistema de concentración de factores de crecimiento plaquetarios y fibrina autóloga (VIVOSTAT-PRF®), que servía de pegamento biológico a las células suspendidas en el medio de cultivo con condroitín sulfato.

**Material y métodos**

Como animal de experimentación se emplearon 10 machos de oveja merina de 50-60 kg. Se obtuvieron MSCs procedentes del tejido adiposo de la zona lumbosacra.

El proceso de cultivo y expansión se planificó para no tener que congelar las células, y así poder tener una máxima viabilidad celular. Previa a la intervención quirúrgica se realizó la sedación, profilaxis antibiótica y preparado de la rodilla. La anestesia empleada fue raquídea. La lesión condral se realizó bajo control artroscópico con un bisturí eléctrico.

Se realizaron tres grupos de tratamiento diferentes:

- I) Condrotín Sulfato aplicado de forma local.
- II) MSCs + Condrotín Sulfato aplicado de forma local.
- III) MSCs.

Para la aplicación de los diferentes tratamientos se utilizó el sistema VIVOSTAT-PRF® que permite aplicar un

proyectado de fibrina rica en factores plaquetarios de forma artroscópica.

Para el análisis de datos, realizamos una valoración macroscópica del cartilago según la valoración morfológica de Gross, análisis del peso molecular (PM) y concentración del Ácido Hialurónico (AH) del líquido sinovial mediante HPLC; cuantificación de colágeno tipo II y de agregano mediante RT-PCR. El análisis estadístico se realizó con un T-Test y una U-Man Whitney.

**Resultados**

1. Valoración morfológica de Gross del cartilago. La realizaron dos observadores independientes, mediante visión directa y fotográfica.

|                           |         |
|---------------------------|---------|
| Tratados vs. no Tratados  | p=0.026 |
| Condroitín vs. MSCs + C.S | p=0.239 |
| Condroitín vs. MSCs       | p=0.043 |
| MSCs + C.S. vs. MSCs      | p=0.197 |

2. Obtención del líquido sinovial por artrocentesis. Estudio cromatográfico del líquido sinovial por HPLC.

|   |  |
|---|--|
| <b>Concentración del AH en Líquido Sinovial:</b>  |  |
| Diferencias significativas (p=0.043) entre rodillas tratadas con MSCs CS y no tratadas al final del estudio.                    |  |
| Diferencias significativas (p<0.05) entre rodillas tratadas y no tratadas entre las muestras de control y al final del estudio. |  |
| No diferencias significativas en el resto de los valores.   |  |

|   |  |
|---|--|
| <b>Peso Molecular del AH en Líquido Sinovial:</b>   |  |
| Diferencias significativas (p=0,008) entre rodillas tratadas con CS en el primer control y al final del estudio.                |  |
| Diferencias significativas (p<0.05) entre rodillas tratadas y no tratadas entre las muestras de control y al final del estudio. |  |
| No encontramos diferencias significativas en el resto de los valores.   |  |

3. Obtención de muestra de cartilago articular por artrotomía parapatellar media. Análisis por PCR en tiempo real, para estudiar la expresión de colágeno II, y agregano.

|  |         |
|--|---------|
| <b>No diferencias significativas entre los grupos tratados y no tratados</b> |         |
| Colágeno II  | p=0,118 |
| Agregano II  | p=0,180 |

**Conclusiones**

El sistema de aplicación de MSCs con VIVOSTAT-PRF® proyectado parece eficaz y debería confirmarse en estudios posteriores. Los resultados sugieren que las MSCs son beneficiosas en la reparación de las lesiones del cartilago. El CS añadido a las MSCs mejoró los resultados. Las propiedades del líquido sinovial mejoraron con todos los tratamientos y a lo largo del tiempo.

Sería necesario ampliar el tamaño de muestra para poder encontrar significancia y poder confirmar estos resultados. Además, un sistema de histología confocal permitiría determinar la presencia de condrocitos diferenciados.