

## ASPECTOS BIOÉTICOS DE LA TERAPIA CELULAR EN LA LESIÓN MEDULAR TRAUMÁTICA

---

---

Ana Alastrué Agudo<sup>a</sup>

Fechas de recepción y aceptación: 28 de enero de 2013, 18 de febrero de 2013

*Resumen:* La lesión medular traumática (LMT) es actualmente la principal causa de parálisis. Solo en España aparecen unos mil nuevos casos anuales debidos a traumatismos, la mitad de estos por accidentes de tráfico y, con mayor frecuencia, en una edad comprendida entre los 16 y los 30 años. Estos datos hacen de esta patología un fenómeno con un gran impacto tanto a nivel clínico como social.

Existen diferentes estudios que muestran diversas formas de tratar de revertir la lesión medular, e incluyen terapias farmacológicas, aplicaciones de la bioingeniería y terapias con diferentes tipos celulares.

A este respecto, la terapia celular resulta de gran interés para el estudio de enfermedades que dejan una lesión permanente en los tejidos como lo es la lesión de médula espinal.

Actualmente existen diferentes tipos celulares que se emplean en la investigación de esta patología e incluyen, en su mayoría, la utilización de células madre de procedencia tanto adulta como embrionaria.

Sin embargo, cuando se trata de trasladar los resultados obtenidos en la investigación a la práctica clínica, existe una dificultad frecuente para distinguir claramente entre lo que podríamos denominar como *el turismo de células madre*, y los legítimos intentos de llevar a cabo intervenciones lícitas e innovadoras con estas. Esto hace necesario el

<sup>a</sup> Investigadora del Centro de Investigación Príncipe Felipe  
Correspondencia: Centro de Investigación Príncipe Felipe. Calle Eduardo Primo Yúfera, 3. 46012 Valencia. España.

E-mail: aalastrue@cipf.es.



conocimiento de unas pautas que cabe seguir para decidir cómo y cuándo extrapolar los hallazgos básicos de investigación a los ensayos clínicos.

El futuro en el tratamiento de la LMT debe suponer el trabajo conjunto de la investigación básica y los clínicos, enriqueciendo el uso de las terapias celulares con los avances tanto farmacológicos como tecnológicos existentes.

*Palabras clave:* lesión medular, terapia celular, bioética en la terapia celular.

*Abstract:* Traumatic spinal cord injury (LMT) is now the leading cause of paralysis. Only in Spain are about a thousand new cases per year due to injury, half of these traffic accidents and more often at an age between 16 and 30. These data make this disease a phenomenon with a huge impact both clinical and social.

There are several studies that show various ways to try to reverse the spinal cord injury, and include drug therapies, bioengineering applications and therapies with different cell types.

In this regard, cell therapy is of great interest for the study of diseases which leave permanent damage to tissues such as spinal cord injury.

Currently there are different cell types used in the investigation of this disease, and includes mainly the use of stem cells from both adult and embryonic origin.

However, when it comes to transferring the results of research into clinical practice, there is often difficulty to clearly distinguish between what we might call “stem cell tourism” and the legitimate attempts to carry out lawful interventions and innovative stem cell. This requires the knowledge of some guidelines to follow to decide how and when to extrapolate basic research findings to clinical trials.

The future in the treatment of the LMT, you assume the joint work of basic research and clinical use of enriched cell therapies with pharmacological and technological advances available.

*Keywords:* spinal cord injury, cell therapy, cell therapy bioethics.

## INTRODUCCIÓN

La lesión medular, que según datos clínicos<sup>1</sup> muestra una creciente incidencia fundamentalmente debida a diversos politraumatismos, es la principal causa de parálisis.

Se estima que, a nivel mundial, unas 130.000 personas<sup>2</sup> sufren cada año una lesión traumática, y sobreviven a ella disminuyendo su esperanza de vida en un promedio inferior al 10%. Este hecho, unido a los avances en el mantenimiento de la salud y la asistencia sanitaria de emergencia, evidencia que la población de personas que viven con lesión medular traumática es cada vez mayor en todo el mundo.



En España<sup>1</sup> la incidencia de lesión medular traumática es de unos 30 nuevos casos al año por millón de habitantes, con un aumento de unos 1.000 casos anuales debidos a traumatismos, la mitad de estos por accidentes de tráfico y el resto por caídas, golpes, accidentes deportivos u otros traumatismos, como los accidentes por zambullida. A estos hay que sumar alrededor de un 30% más de origen médico debido a distintas enfermedades y a causas congénitas. Estos datos, unidos al hecho de que el mayor número de lesiones ocurre entre los 16 y los 30 años de edad, hacen de la lesión medular un fenómeno con un gran impacto tanto clínico como social.

Existen diferentes estudios que muestran diversas formas de abordar la difícil tarea de mejorar o, en un fin último, revertir la lesión medular. Estos estudios incluyen terapias farmacológicas, aplicaciones de la bioingeniería y terapias con diferentes tipos celulares.

Actualmente podemos encontrar en la literatura científica cerca de 46.000 referencias bibliográficas<sup>3</sup> vinculadas a estudios relacionados con la lesión medular, de los cuales casi la mitad incluyen algún tipo de terapia celular entre los que se incluye la utilización de células madre embrionarias humanas. Sin embargo de los once ensayos clínicos<sup>4</sup> que se están llevando a cabo a este respecto y que implican algún tipo de trasplante celular, solo uno utiliza una terapia celular que incluya células madre humanas de origen embrionario. Por todo esto nos parece necesario revisar la utilidad y diversidad de las terapias celulares que actualmente son objeto de estudio para favorecer la regeneración medular tras una lesión traumática, así como su aproximación a la clínica. En concreto, ahondaremos en la utilización de las células madre embrionarias humanas por el conflicto ético que genera en algunos investigadores, ya que para obtener estas células es necesario destruir un embrión humano. Abordaremos este punto desde un punto de vista biológico primero para demostrar que la vida del embrión comienza en el mismo instante de la fecundación.

## OBJETIVOS

- Evaluar la idoneidad de la terapia celular en el tratamiento de la lesión medular traumática revisando los diferentes tipos celulares empleados hasta el momento en modelos animales de experimentación para tratar de recuperar la lesión medular traumática.
- Revisar los ensayos clínicos realizados hasta la fecha para tratar de recuperar la lesión medular traumática en seres humanos.
- Estudiar la existencia de una base científica que justifique la ilicitud del uso de células madre humanas de origen embrionario. Revisar el uso de las células madre embrionarias humanas en la terapia celular en la recuperación de la lesión medular traumática.



## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Tipos de terapias celulares utilizadas*

Ya que uno de los objetos de nuestro estudio es, en último término, evaluar la idoneidad de la terapia celular para tratar de revertir la lesión medular traumática, y conocer aquellos tipos celulares mayoritariamente utilizados, realizamos una búsqueda en PubMed<sup>3</sup> de los artículos de los distintos tipos celulares utilizados para tal fin.

Buscamos aquellos artículos científicos relacionados con la lesión medular (*spinal cord injury*) añadiendo, en cada caso, el tipo celular de interés.

#### Criterios de inclusión:

- Estudios que evalúan la lesión medular de tipo traumática.
- Estudios que se realicen en un modelo in vivo.
- Estudios cuyo tipo celular investigado aparezca, al menos, en tres artículos científicos.

#### Criterios de exclusión:

- Estudios que incluyen modelos de lesión no traumática.
- Estudios de lesión que restrinjan la investigación a la cauda equina, el *conus medullaris* o los nervios dorsales.
- Estudios que evalúen la terapia celular exclusivamente in vitro.

### *Ensayos clínicos realizados*

Realizamos una búsqueda en Clinical Trials con los criterios de búsqueda *spinal cord injury cell*.

## RESULTADOS

### *Terapias celulares en el tratamiento de la lesión medular traumática*

Podemos clasificar los diferentes tipos celulares en dos grandes grupos: células maduras o diferenciadas y células madre o indiferenciadas.



## 1. Células maduras o diferenciadas

### 1.1. Células de Schwann (CsS)<sup>5,6,7</sup>

Las CsS son las responsables de producir la mielina del sistema nervioso periférico, y se ha demostrado que son capaces no solo de remielinizar los axones tras ser trasplantadas en la lesión medular traumática, sino también de formar un sustrato propicio para regenerar estos axones.

De todas las células que hemos revisado en este trabajo, las CsS son las que tienen una mayor trayectoria en la historia científica de las terapias celulares en cuanto a lo que a lesión medular traumática se refiere (la primera referencia en la literatura a este respecto se remonta a 1981).

Estos primeros estudios demostraban la capacidad de las CsS de remielinizar los axones tanto del sistema nervioso central como del periférico, lo que hace a este tipo celular de interés para regenerar la lesión medular.

Recientemente se ha demostrado que estas células además facilitan la llegada de las propias células del hospedador, con lo que el trasplante resulta en una mezcla de las células exógenas inyectadas y las endógenas del organismo receptor. Estos resultados sugieren la contribución positiva del trasplante de CsS en la recuperación de la lesión.

<i>Pros</i>	<i>Contras</i>
Es el tipo celular más extensamente estudiado, con efectos beneficiosos probados por diferentes grupos de investigación, al ser trasplantadas tras una lesión medular traumática a nivel torácico.	Provocan una reacción astrocítica muy consistente, resultando menos efectivas en el hospedador si lo comparamos con el efecto que producen otros tipos celulares como los precursores neurales.
Permiten un trasplante autólogo.	El trasplante autólogo implica una amplificación celular in vitro previa que retrasa el trasplante al hospedador.
Se han mostrado mejoras en el comportamiento en modelos de contusión y trasplante en fase crónica en roedores.	Los estudios relacionados con contusiones severas son muy limitados.
	En la mayoría de los casos requiere de tratamientos adyuvantes para incrementar su eficacia.

Adaptación de: A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury<sup>8</sup>



Por tanto, este tipo celular, que posee ciertas ventajas al ser uno de los pioneros en ser estudiado, aún requiere de una investigación más consistente para poder ser trasladadas a la clínica garantizando una eficacia probada no solo en roedores.

## 1.2. Células de la glía envolvente olfatoria (CGEO)<sup>7, 9, 10</sup>

La vía olfatoria, como caso excepcional en el sistema nervioso central, se caracteriza por tener la capacidad de regenerar continuamente las neuronas sensoriales olfatorias en la periferia de la mucosa olfatoria. Los axones de estas neuronas se extienden e ingresan en el sistema nervioso central ayudados por células gliales específicas, conocidas como células de la glía envolvente olfatoria.

Estas células han ganado un interés considerable en los últimos años por su habilidad de envolver grupos de axones no mielinizados de neuronas sensoriales olfatorias, al servir como ayuda para la dirección de estos en su trayecto desde el sistema nervioso periférico hacia el sistema nervioso central, logrando conexiones efectivas con blancos específicos en el bulbo olfatorio. En los últimos veinte años, las células de la glía envolvente olfatoria han sido motivo de investigaciones dirigidas a su caracterización y evaluación como potenciales mediadores para la reparación del sistema nervioso central, por su posible habilidad para promover el crecimiento a larga distancia de axones en la regeneración en el sistema nervioso central y de remielinizar axones en lesiones de médula espinal.

<i>Pros</i>	<i>Contras</i>
Muestran una buena integración en la médula espinal del hospedador.	No se han reportado mejoras consistentes tras una contusión moderada o severa.
Se han reportado mejoras al ser trasplantadas tanto en la fase aguda como crónica de la lesión.	La eficacia de los segmentos de la lámina propia olfatoria en modelos de trasplante crónico no puede ser exactamente replicada.
Es posible realizar un trasplante autólogo.	En la mayoría de los casos requiere tratamientos adyuvantes para incrementar su eficacia.

Adaptación de: A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury<sup>8</sup>

## 2. Células madre o indiferenciadas

### 2.1. Células madre progenitoras neurales adultas (CMNA)<sup>11, 12</sup>

Las CMNA se extraen mayoritariamente realizando un cultivo de la zona subventricular del cerebro o del canal ependimario de la médula espinal (lo que les da el nombre



de células endoteliales), y se amplifican en forma de neuroesferas en presencia de determinados factores de crecimiento específicos (*ependymal growth factor* [EGF], *basic fibroblast growth factor* [bFGF]). Estas células, con capacidad multipotente, tienen el potencial de diferenciarse en neuronas, astrogliá y oligodendrocitos<sup>13</sup>, así como células madre con capacidad de autorrenovación.

<i>Pros</i>	<i>Contras</i>
Buena integración en el hospedador.	Se diferencian principalmente en células de la astrogliá.
Casi la totalidad de los estudios que realizan de evaluación de conducta muestran una mejora en los resultados.	No se puede realizar un trasplante autólogo.
Estas mejoras de comportamiento han sido reportadas fundamentalmente realizando el trasplante en la fase aguda de la lesión.	No son las células de elección para abordar estrategias de reparación axonal.

Adaptación de: A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury<sup>8</sup>

## 2.2. Células estromales-mesenquimales de la médula ósea (CEMMO)<sup>14, 15, 16, 17, 18</sup>

Las CEMMO se aíslan y separan de la fracción hematopoyética de la médula ósea gracias a su propiedad de pegarse en una superficie plástica.

Las células estromales de la médula ósea son, por tanto, una mezcla de células estromales que mantienen el crecimiento de las células madre hematopoyéticas y mesenquimales, por lo que algunos autores utilizan marcadores adicionales para caracterizar solo las células madre mesenquimales.

Esta heterogeneidad explica la alta variabilidad de los resultados entre diferentes laboratorios que trabajan en el crecimiento y la diferenciación de estas células a células neurales en la lesión de la médula espinal.

<i>Pros</i>	<i>Contras</i>
Fácil obtención para autotrasplantes.	La integración en la médula espinal lesionada es muy limitada.
Tanto en roedores como en humanos se ha demostrado eficacia en los estudios de comportamiento.	Las células estromales son una población poco definida, que contiene probablemente diferentes subpoblaciones de células mesenquimales.



<i>Pros</i>	<i>Contras</i>
Se han realizado estudios en primates en modelos de contusión crónicos.	
Tienen cierta capacidad de crear “puentes” que pueden ser poblados por las CS endógenas.	

Adaptación de: A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury<sup>8</sup>

### 2.3. Células madre de origen embrionario (CME)<sup>19</sup>

Estas células se pueden obtener de embriones desarrollados hasta la fase de blastocisto, o por transferencia nuclear somática o clonación (con una baja efectividad).

Cuando estas células tienen una procedencia humana, se obtienen bien a partir de embriones sobrantes de fecundaciones in vitro, o por transferencia nuclear somática<sup>20</sup>. Debido a su capacidad pluripotente e infinita, estas células son capaces de reemplazar a los oligodendrocitos perdidos para remielinizar los axones, así como las neuronas, y liberar factores tróficos para neuroproteger y potenciar la plasticidad celular<sup>13</sup>.

<i>Pros</i>	<i>Contras</i>
Células con capacidad pluripotente e infinita.	Las aplicaciones clínicas dependen de la habilidad para diferenciar, definir y purificar los diferentes tipos celulares in vitro, lo que genera resultados muy variables.
El trasplante de los oligodendrocitos derivados de estas células ha reportado resultados con mejoras de comportamiento en modelos de roedores.	No se puede realizar un trasplante autólogo.
Ejercen un mecanismo neuroprotector.	Falta de seguridad en los trasplantes fundamentalmente por la formación de teratomas, derivada probablemente de la heterogeneidad de la población celular trasplantada.
	Su uso es éticamente controvertido.

Adaptación de: A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury<sup>8</sup>





*Ensayos clínicos realizados*

## 1. Terapias farmacológicas y basadas en técnicas de bioingeniería

Al realizar la búsqueda en Clinical Trials tal como se especifica anteriormente, encontramos un total de 432 ensayos clínicos relacionados con la lesión medular traumática, y al restringir esta búsqueda a las terapias celulares realizando simplemente una búsqueda general y siendo conscientes de no haber aplicado aún los criterios de exclusión, resultan un total de 36, es decir, un 8%. Procedemos por tanto a realizar un estudio más exhaustivo y encontramos que un gran número de ensayos clínicos están relacionados con estrategias de bioingeniería y con terapias farmacológicas (ya sea para tratar patologías secundarias a la lesión o para tratar esta lesión de forma primaria) que resumimos a continuación:

	<i>TÉCNICA</i>	<i>ENSAYOS CLÍNICOS</i>
<i>BIOINGENIERÍA</i>	Estimulación eléctrica funcional (neurorrehabilitación)	40
	Estimulación transcraneal directa	7
<i>TERAPIAS FARMACOLÓGICAS</i>	Analgésicos (dolor neuropático)	12
	Función pulmonar	1
	Infecciones (urinarias principalmente)	4
	Antiinflamatorios esteroideos	7
	Antiobesidad	3
	Conservación densidad ósea	8
	Espasticidad	4
	Reparación directa de la lesión	21

## 2. Terapia celular

Una vez aplicados los criterios de búsqueda y de exclusión, resultaron un total de doce ensayos clínicos que aplican una terapia celular para tratar la lesión medular traumática. Los resultados se muestran a continuación:



<i>Posición</i>	<i>Estado</i>	<i>Estudio</i>	<i>Centro en el que se realiza</i>
1	Activo, no reclutando	“Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation in Patients With Spinal Cord Injury” <sup>21</sup>	Hospital Sao Rafael
2	Reclutando	“Autologous Stem Cells for Spinal Cord Injury (SCI) in Children” <sup>22</sup>	Memorial Hermann Healthcare System
3	Reclutando	“To Study the Safety and Efficacy of Autologous Bone Marrow Stem Cells in Patients with Spinal Cord Injury” <sup>23</sup>	TotipotentRX Cell Therapy Pvt. Ltd.
4	Reclutando	“Mesenchymal Stem Cells Transplantation to Patients with Spinal Cord Injury” <sup>24</sup>	Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command
5	Activo, no reclutando	“Transfer of Bone Marrow Derived Stem Cells for the Treatment of Spinal Cord Injury” <sup>25</sup>	TCA Cellular Therapy
6	Reclutando	“Transplantation of Autologous Olfactory Ensheathing Cells in Complete Human Spinal Cord Injury” <sup>26</sup>	Wroclaw Medical University
7	Completado	“Cell Transplant in Spinal Cord Injury Patients” <sup>27</sup>	Cairo University
8	Finalizado	“Treatment for Acute Spinal Cord Injury” <sup>28</sup>	Translational Research Informatics Center, Kobe, Hyogo, Japan
9	Completado	“Autologous Adipose Derived MSCs Transplantation in Patient with Spinal Cord Injury” <sup>29</sup>	RNL Bio Company Ltd.
10	Completado	“Safety and Efficacy of Autologous Bone Marrow Stem Cells in Treating Spinal Cord Injury” <sup>30</sup>	International Stemcell Services Limited
11	Activo, no reclutando	“Safety Study of GRNOPC1** in Spinal Cord Injury” <sup>31</sup>	Geron Corporation

\*\* Oligodendrocitos derivados de células madre embrionarias humanas. Línea celular patentada por Geron Corporation.

Estos once ensayos clínicos utilizan cuatro tipos celulares que se distribuyen de la siguiente manera:



<i>Tipo celular</i>	<i>N.º de ensayos clínicos</i>	<i>Fase del ensayo</i>
Células madre de la médula ósea	8	3 EN FASE I <sup>21, 22, 25</sup> 5 EN FASE I Y 2 <sup>23, 24, 27, 28, 30</sup>
Células del bulbo olfatorio	1	1 <sup>26</sup>
Mesenquimales derivadas de tejido adiposo	1	1 <sup>29</sup>
Oligodendrocitos derivados de células madre embrionarias humanas	1	1 <sup>31</sup>

## DISCUSIÓN

A pesar de los avances que se han sucedido en los últimos diez años en atención de urgencia, técnicas quirúrgicas y medicina, las discapacidades sensitivas y motoras asociadas a la lesión medular no han podido ser totalmente superadas. Este hecho, unido a la realidad de que la mayoría de los accidentes que generan nuevas lesiones cada año se producen entre personas jóvenes que sobreviven tras un accidente (la mortalidad inmediata ha disminuido de manera notable), ha supuesto que esta patología no solo no haya disminuido su impacto social, sino que incluso este se haya visto incrementado.

La terapia celular trata de sustituir aquellas células que se han perdido a causa de una patología concreta y se han multiplicado hasta ser capaces de sustituir aquellas regiones de tejidos u órganos dañados. Por ello resultan de gran interés para el estudio de enfermedades crónicas como puede ser la diabetes o las enfermedades degenerativas y otras que dejan una lesión permanente en los tejidos, como por ejemplo el infarto de miocardio o la lesión de médula espinal.

Por tanto, a diferencia de las terapias tradicionales utilizadas (tratamiento sintomático limitado), las terapias futuras para tratar la lesión medular traumática deben estar fundamentalmente basadas en promover la neuroplasticidad y recuperar o reparar la pérdida de las conexiones nerviosas, así como reemplazar aquellas estructuras celulares destruidas. En este sentido, algunas de las terapias celulares descritas en este trabajo pueden resultar prometedoras.

Por otro lado, las terapias farmacológicas que se están investigando también podrían resultar interesantes en la medida en que tratan de evitar las patologías secundarias que se generan tras una lesión medular, desde el tratamiento del dolor hasta los agentes de conservación de la densidad ósea.

Pero no solo las secundarias, también resultan interesantes aquellas terapias farmacológicas de nueva generación que intervienen de forma primaria, por ejemplo bloquean-



do<sup>32</sup> aquellas moléculas que impiden la regeneración de las células cuando han sufrido un daño grave o tratando de crear un ambiente propicio para la proliferación de la población de células madre y la diferenciación específica a cada tipo celular, en condiciones en principio hostiles como puede ser un escenario hipóxico<sup>33</sup>.

Sin embargo, vemos también en los ensayos clínicos estudiados la importancia del apoyo fisioterapéutico, ya que si no se mantiene la integridad de las estructuras musculares que se van deteriorando por la parálisis, resultaría imposible recuperar la movilidad aunque a nivel celular la recuperación fuese total. Cabe destacar que además estas terapias favorecen la capacidad de regeneración endógena. Resultan muy útiles a este respecto aquellas investigaciones relacionadas con la bioingeniería.

Por tanto, ¿son útiles las terapias celulares? Podemos concluir que sí lo son, pero teniendo en cuenta que no existe un tipo celular idóneo que sea capaz de regenerar la lesión medular parece lógico pensar, por tanto, que sería útil realizar una terapia combinatoria que integrase el cotrasplante de distintos tipos celulares, y que además estuvieran complementadas con terapias farmacológicas y también con aquellas basadas en la bioingeniería.

Pero, ¿hacia dónde debería ir encaminada la investigación de la regeneración de la lesión medular traumática basada en las terapias celulares?

Observamos, a la vista de estos resultados, que la terapia celular ideal para reparar la lesión medular sería aquella que reuniese la capacidad de diferenciarse en los distintos tipos celulares neurales de forma ordenada y controlada, y que además se pudiera obtener del propio paciente para poder realizar un trasplante autólogo. Así pues el futuro de la investigación en la terapia celular para recuperar la lesión medular traumática pasa por la utilización de las células madre.

En este punto encontramos la necesidad de concluir qué tipo de terapia celular sería de elección, y si tenemos en cuenta las características que anteriormente atribuíamos al tipo celular “ideal”, concluimos que las células madre cumplen estos requisitos que planteábamos.

Pero, como hemos visto en el apartado anterior, las células madre pueden tener una procedencia adulta o embrionaria, y debemos analizar la idoneidad de cada tipo celular para el fin que nos ocupa en el tratamiento de la lesión medular traumática.

Analizaremos primero las ventajas y los inconvenientes de utilizar células madre humanas de origen embrionario en la clínica, pero para esto debemos conocer primero qué características biológicas definen a este tipo celular.

En función de la capacidad de división y diferenciación que tiene una célula madre podemos distinguir:



- Células totipotentes: capaces de formar células de todos los linajes del organismo, tanto los tres que formarán el embrión (ectodermo, mesodermo y endodermo) como los anejos embrionarios.
- Células pluripotentes: capaces de formar células de los tres linajes embrionarios.
- Células multipotentes: células madre adultas capaces de formar distintos tipos de células de un mismo linaje (como las células hematopoyéticas).
- Células unipotentes: células madre adultas capaces de producir células de un solo linaje (por ejemplo las espermatogonias).

Las células con capacidad pluripotente son las que denominamos células madre embrionarias. Este tipo celular, como hemos dicho anteriormente, tiene la capacidad de dar lugar a los tres linajes embrionarios que formarán el futuro individuo, estos son: ectodermo que dará lugar fundamentalmente a la piel y los anejos embrionarios y al sistema nervioso, el mesodermo que dará lugar a los tejidos mesenquimales (fundamentalmente estructurales) y el endodermo, la capa más interna, que fundamentalmente dará lugar a los órganos de los aparatos respiratorio y digestivo.

Este hecho nos da una idea del potencial de crecimiento, división y diferenciación que posee este tipo celular, lo cual supondría, en principio, una ventaja para poder reparar y sustituir cualquier tipo celular presente en un organismo vivo.

Sin embargo, en el embrión en desarrollo no solo es fundamental la capacidad pluripotente de las células que lo forman, sino que además juega un papel fundamental la comunicación celular que existe entre ellas. Existen mecanismos que regulan la diferenciación de las células, dependientes de las interacciones que se establecen entre las propias células y entre cada una de ellas con su nicho celular. Este fenómeno es lo que conocemos como información de posición.

A la vista de esta realidad, parece lógico pensar, sin necesidad de profundizar más en estos conceptos, que a priori nos encontraremos con una ventaja fundamental a la hora de utilizar estas células como “terapia celular”:

- su capacidad pluripotente e infinita las capacita para poder diferenciarse a cualquier tipo celular susceptible de ser sustituido.

Pero también parecen evidentes las desventajas que supondrá trasplantarlas:

- el riesgo de producir teratomas derivado de la falta de control sobre la división celular al perder estas la comunicación inicial que había entre ellas, es decir, la información de posición. Debemos ser conscientes de que para “crecer” estas células



en un cultivo las aislamos en diferentes grupos para forzar su división y las obligamos a perder la estructura inicial que conformaban en el embrión en desarrollo.

- Las aplicaciones clínicas dependen de la habilidad para diferenciar, definir y purificar los diferentes tipos celulares in vitro, por lo que generará resultados muy variables y poco reproducibles en unas condiciones estándar.
- El rechazo inmunológico que se producirá en el organismo receptor, hecho que ocurre siempre que se plantea una terapia celular que no se trate de un auto-trasplante, y que obligará al paciente a mantener una terapia inmunosupresora durante toda su vida.

Estas dificultades las encontramos si las células que queremos utilizar proceden de un embrión sobrante de una fecundación in vitro. Sin embargo, si hablamos de embriones producidos por transferencia nuclear somática o por partenogénesis a partir de ovocitos humanos, debemos añadir a las anteriores otras dificultades derivadas de la falta de conocimiento de la técnica de clonación.

Parece difícil, por tanto, plantear una terapia celular con células madre de origen embrionario que vislumbre un futuro exitoso, basándonos en las características biológicas y los resultados que con su uso se han obtenido hasta el momento.

Otro dato que puede ayudarnos a concluir la validez de las terapias celulares en el tratamiento de la lesión medular traumática es el estudio de los ensayos clínicos que se encuentran en marcha en este momento.

Como hemos visto en el apartado anterior, de los once ensayos clínicos que se están llevando a cabo en la actualidad para tratar la lesión medular aplicando una terapia celular, diez corresponden a células madre adultas (una de ellas neurales y el resto mesenquimales-estromales) y una a células madre de origen embrionario.

Este hecho reafirma la idea de que las células madre adultas resultan en este momento la terapia celular idónea sobre la que seguir investigando, ya que:

- Permiten realizar un trasplante autólogo.
- Poseen capacidad de diferenciarse a los diferentes tipos celulares que se han perdido tras la lesión.
- Su seguridad ha sido probada en los diferentes ensayos clínicos que se han llevado a cabo con ellas.

Hasta el momento hemos expuesto qué tipo de terapia celular sería de elección para el tratamiento de la lesión medular traumática únicamente a la vista de los resultados obtenidos.



Por esto abordaremos, en este punto, el segundo objetivo que planteamos en este trabajo, analizando el fin de esta terapia celular, los medios utilizados y las consecuencias sociales que de ello se podrían derivar.

Ante un fin objetivamente “bueno”, como es curar o mejorar las limitaciones que condicionan a un paciente con una patología tan compleja como la que nos ocupa, surge una cuestión necesaria: ¿el fin siempre justifica los medios?

Existen unos principios fundamentales de la moral en los que se da un consenso general y que, de hecho, su incumplimiento es objeto de sanción según el Código Penal, como terminar con la vida de otro ser humano. Este caso que planteamos es indiscutible, nadie puede creer que matar no debería ser una conducta punible. Por tanto, si destruir un embrión en fase preimplantatoria para obtener las células madre embrionarias humanas supusiera “terminar con la vida de otro ser humano”, concluiríamos que “este medio” no justifica “el bien” aunque este sea objetivamente bueno.

Existen evidencias biológicas según las cuales podemos argumentar que el embrión humano temprano no es un conglomerado celular sin estructura programada alguna, sino un ser vivo de nuestra especie, perfectamente organizado, con identidad genética individual, capacidad de gestionar su desarrollo y autonomía propia. Trayectoria vital que no cesará si no se interpone alguna acción externa que lo impida. Por todo ello, nos parece que, apoyados en la realidad biológica del embrión humano, este debe ser respetado en toda circunstancia, puesto que su existencia comienza en el momento de la fecundación y no de la implantación.

Con esto no queremos decir que el conocimiento biológico del embrión conduzca necesariamente a una determinada posición acerca de su valor ético, lo único que ponemos de manifiesto es que parece poco riguroso aventurar una posición ética acerca del embrión sin interesarse por conocer qué es desde el punto de vista biológico.

Aunque es obvio que el conocimiento biológico del embrión no determina una posición ética acerca de su respeto, también lo es que ese conocimiento es imprescindible para abordar el estatus ontológico y ético del embrión, aunque esto no es objeto del presente trabajo.

Pero si vamos un poco más allá, debemos detenernos en las consecuencias sociales que pueden derivarse si la información sobre la aproximación a la clínica de estas terapias llega a los receptores de manera sesgada.

Desde que en el año 2003 se aprobase en España la ley 45/2003, de 21 de noviembre sobre Técnicas de Reproducción Asistida (modificando la Ley 35/1988)<sup>34</sup> que permitía la utilización de los embriones congelados excedentes como fuente de células embrionarias humanas, muchas personas, tanto pacientes como investigadores, vieron una esperanza en un futuro próximo de “encontrar el remedio” a patologías concretas que dejan una lesión permanente en los tejidos como puede ser la lesión de médula espinal.



Sin embargo, la realidad, algo más de ocho años después, es muy diferente a la que se vislumbró en aquel momento, realidad que no ha sido transmitida a la sociedad con la misma rotundidad con la que se propagó la promesa de una cura en un futuro cercano. Este sesgo en la información que los afectados por ella y otras enfermedades reciben puede potenciar la búsqueda de terapias no seguras con el fin de lograr el remedio definitivo de estas.

En un artículo publicado en la revista *Science*, Lindvall y Hyum<sup>35</sup>, dos investigadores con una reconocida trayectoria científica, denuncian ciertas formas reprochables de turismo médico cuando estos centros exageran sus beneficios terapéuticos, y minimizan o ignoran los riesgos, omitiendo a menudo las graves complicaciones o muertes que han sufrido sus pacientes. Ninguno de sus pretendidos tratamientos va precedido por estudios preclínicos previos ni avalados por publicaciones científicas serias. Los autores reconocen la sensatez de endurecer las políticas de regulación para evitar fraudes, y subrayan la dificultad frecuente para distinguir claramente entre lo que podríamos denominar como “el turismo de células madre”, y los legítimos intentos de llevar a cabo intervenciones lícitas e innovadoras con ellas.

Las noticias<sup>36</sup> recogen muchos informes de fracasos de tratamientos en centros dudosos.

Por esto es prudente conocer las diferencias entre la investigación científica y la innovación médica. La investigación busca resultados generalizables al universo de los pacientes con la patología estudiada, mientras que la innovación médica trata de trasladar los resultados de la investigación a la práctica clínica en beneficio del paciente individual, por lo que la ética de la innovación es la ética propia de la práctica médica, no la ética de la investigación.

El problema muchas veces es que los pacientes pueden ser reticentes a registrarse en estos ensayos clínicos, pues temen caer en el grupo control que no recibe el tratamiento investigado, y están más interesados en cualquier terapia “novedosa” que le promete resultados inmediatos para mejorar (aunque sean más dudosos), que en participar en estos ensayos de avance científico controlado en centros académicos y clínicos de seriedad comprobada, aunque estos sean gratuitos o subvencionados.

Pero vayamos un poco más allá y analicemos el punto en el que una investigación debería dar el “salto” a la clínica de forma que se entiende que reúne las condiciones que le permiten entrar a formar parte de un ensayo clínico.

Según un artículo publicado recientemente en *The New England Journal of Medicine*<sup>37</sup>, hay una gran distancia entre el concepto y la práctica a lo largo de la cual deberíamos plantearnos las siguientes cuestiones:





- ¿Las valoraciones, intervenciones y otras evaluaciones de las lesiones se realizaron de forma ciega por múltiples observadores?
- ¿Mostraron los animales un rango de recuperación que resulta demasiado rápido para la regeneración (o incluso el rescate), o fueron eliminadas de los datos las lesiones que se realizaron incorrectamente?
- ¿Los periodos de observación se llevaron a cabo por lo menos cuatro meses después de la intervención?
- ¿Se han marcado las fibras longitudinales de la médula antes y después de la lesión para diferenciar los tractos preexistentes de los recreados o regenerados?
- ¿Se han eliminado experimentalmente los tractos o células que se asociaron a la recuperación para mostrar que su eliminación devuelve al animal al estado en que estaba antes del tratamiento? ¿Hubo una evidencia verosímil molecular, celular e histológica de un proceso de regeneración suficientemente robusto?
- ¿Las medidas de comportamiento en campo abierto fueron analizadas con el rigor estadístico apropiado y una apreciación de los posibles errores de ese tipo de análisis?
- ¿Se han utilizado aproximaciones diferentes al test en campo abierto para evaluar la función espinal?
- ¿Fueron registradas las mejoras motoras y los potenciales sensoriales evocados documentados?
- ¿Los resultados son reproducibles?
- Si se requiere un trasplante celular, ¿pueden estas células ser aisladas, caracterizadas y ampliadas en una franja de tiempo tal que pueda producir un efecto en una médula espinal humana con una lesión reciente?

Serían todos estos requisitos necesarios, según los autores de este artículo, para introducir de forma segura y éticamente consecuente una terapia celular en un ensayo clínico.

Por la importancia del tema, la Sociedad Internacional para la Investigación con Células Madre (ISSCR) ha publicado unas pautas que cabe seguir para decidir cómo y cuándo extrapolar los hallazgos básicos de investigación con células madre a los ensayos clínicos.

En todo caso, estos tratamientos con células madre deben ser revisados por comités científicos y éticos que evalúen la racionalidad científica, las evidencias de eficacia y seguridad de los estudios preclínicos en modelos animales u otras indicaciones en humanos, características completas de las células que se van a administrar, forma de administración y seguimiento clínico a posteriori. Todo precedido por el consentimiento firmado del paciente o sus familiares garantizando en todo momento su seguridad.



Por último, exponemos las recomendaciones que la ISSCR da a los pacientes que acuden a centros que ofrecen tratamientos con células madre, en las que refleja las exigencias que las clínicas que ofrecen terapias todavía no probadas con células madre deben cumplir:

1. Un plan escrito y perfectamente comprensible del tratamiento planteado, que incluya su razonamiento científico y todas las evidencias preclínicas que prueban la eficacia y seguridad del procedimiento.
2. Una descripción completa de los tipos de células que van a ser trasplantadas y su vía de administración.
3. Constancia del soporte clínico, administrativo y científico para realizar el experimento terapéutico.
4. Consentimiento informado, por escrito, de los pacientes.
5. Un plan detallado de cómo van a tratar los posibles efectos adversos del procedimiento.
6. Seguro de protección u otros recursos financieros que cubran las complicaciones.
7. Seguimiento sistemático y objetivo de los resultados sometidos a la comunidad científica para su revisión crítica.
8. Pasar, después de algunas experiencias con pacientes, a un estudio clínico formal y revisado.

La ISSCR publicó además unas recomendaciones especiales para los pacientes que tienen planes para someterse a terapia con células madre, incluyendo algunos datos y alegaciones que hacen dudar de lo ofrecido y sugiere que son clínicas sospechosas cuando ofrecen:

1. Bondades del tratamiento basadas solo en testimonios de pacientes.
2. Muchas enfermedades tratadas con el mismo tipo de células.
3. Origen poco documentado de las células que se emplean y forma de usarlas.
4. Decir que son tratamiento sin riesgo.
5. Alto coste de tratamiento o costos ocultos.

A pesar de todo esto, consideramos que un hombre adulto competente y convenientemente informado está en su pleno derecho de buscar el tratamiento médico que él escoja ante una enfermedad grave, progresiva, degenerativa o terminal para la que no existen tratamientos válidos alternativos.

Hemos analizado, por tanto, en este trabajo, la idoneidad de las terapias celulares en el tratamiento de la lesión medular traumática, así como la licitud del uso concreto



de las células madre embrionarias humanas frente a las adultas estudiando el fin que se persigue, analizando el medio utilizado y revisando las consecuencias sociales que de su uso se derivan.

## CONCLUSIÓN

1. La lesión medular traumática afecta a unas 130.000 personas cada año a nivel mundial. Concretamente en España la incidencia de lesión medular traumática es de unos 30 nuevos casos al año por millón de habitantes, con un aumento de unos 1.000 casos anuales debidos a traumatismos. Además, gracias fundamentalmente a los avances en los tratamientos de urgencia, estos pacientes disminuyen su esperanza de vida en un promedio inferior al 10%. Estos datos unidos al hecho de que el mayor número de lesiones ocurre entre los 16 y los 30 años de edad, hacen de la lesión medular un fenómeno con un gran impacto tanto a nivel clínico como social.

2. La terapia celular con células madre adultas ofrece un futuro prometedor en el tratamiento o mejora de la compleja sintomatología que encierra la lesión medular traumática. En la actualidad, el 91,6% de los ensayos clínicos que se están llevando a cabo corresponde a este tipo celular con una procedencia en su totalidad de las células madre estromales-mesenquimales provenientes de la médula ósea.

3. El resultado anterior no debe llevarnos a pensar en este tipo celular como el único futuro del tratamiento de la lesión medular, sino que debemos continuar investigando con células madre adultas de diferentes orígenes, incluyendo las de origen neural, y encaminar siempre nuestra investigación a encontrar la manera de poder realizar trasplantes autólogos y mejorando las técnicas de trasplante para que resulten cada vez menos agresivas, lo que las acerca de una forma realista a la clínica.

4. El uso concreto de la terapia celular con células madre de origen embrionario supone la destrucción de un embrión humano que no es un conglomerado celular sin estructura programada alguna, sino un ser vivo de nuestra especie, perfectamente organizado, con identidad genética individual, capacidad de gestionar su propio desarrollo y autonomía propia, ya que su vida comienza en el momento justo de la fecundación. Así, ningún fin por bueno que objetivamente sea justifica su utilización.

5. A pesar de la validez de las terapias celulares cuyo objeto se basa fundamentalmente en prevenir la degeneración y promover la regeneración, existen otras terapias utilizadas para tratar de recuperar la lesión medular que ofrecen resultados altamente satisfactorios, ya sean farmacológicas o basadas en la bioingeniería. Por tanto, parece lógico concluir que el futuro de la investigación en este campo pasará con toda probabilidad por el uso combinado de todas ellas. Las terapias celulares, además, deben ser combinatorias de



forma que integren la terapia farmacológica, ya sea para tratar la sintomatología secundaria que una lesión genera en el paciente (control de esfínteres, dolor, etc.) o para tratar de forma primaria la propia lesión. Además resulta interesante contar con los nuevos avances en bioingeniería, incluyendo el uso de terapias fisioterapéuticas, de estimulación electrofisiológica, uso de biomateriales, etc.

6. La investigación en la regeneración de la lesión medular traumática supone hoy en día un reto para los que la realizamos. Sin embargo, los pequeños avances que se van realizando suponen pasos agigantados para mejorar la calidad de vida de los pacientes, y su aproximación a la clínica es cada día más posible, hecho que se hace más real trabajando conjuntamente la investigación básica y los clínicos, y enriqueciendo el uso de las terapias celulares con los avances tanto farmacológicos como tecnológicos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. [www.infomedula.org](http://www.infomedula.org). Hospital Nacional de parapléjicos. Toledo. Acceso Junio 2012.
2. [www.campaignforcure.org/iccp/](http://www.campaignforcure.org/iccp/). The International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis (ICCP) is a body of affiliate non-profit organizations, working to fund research into cures for paralysis caused by spinal cord injury. Acceso Junio 2012.
3. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). US National Library of Medicine National Institutes of Health. Acceso Junio 2012.
4. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). A service of the U.S. National Institute of Health. Registry of federally and privately supported clinical trials conducted in the United States and around the world. Acceso Junio 2012.
5. Papastefanaki F, Chen J, Lavdas A, Thomaidou D, Schachner M, Matsas R (2007) Grafts of Schwann cells engineered to express PSA-NCAM promote functional recovery after spinal cord injury. *Brain* 130: 2159-2174
6. Golden K, Pearse D, Blits B, Garg M, Oudega M, Wood P (2007) Transduced Schwann cells promote axon growth and myelination after spinal cord injury. *Exp Neurol* 207: 203-217
7. García-Alías, G, López-Vales R, Forés J, Navarro X, Verdú E (2004) Acute transplantation of olfactory ensheathing cells or Schwann cells promotes recovery after spinal cord injury in the rat. *J Neurosci Res* 75: 632-641
8. Tetzlaff W, Okon EB, Karimi-Abdolrezaee S, Hill CE, Sparling JS, Plemel JR et al (2011) A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury. *J Neurotrauma* 28: 1611-1682.



9. Féron F, Perry C, Cochrane J, Licina P, Nowitzke A, Urquhart S *et al.* (2005) Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. *Brain* 128: 2951-2960.
10. Lu P, Yang H, Culbertson M, Graham L, Roskams A.J, Tuszynski M (2006) Olfactory ensheathing cells do not exhibit unique migratory or axonal growth-promoting properties after spinal cord injury. *J Neurosci* 26: 11120-11130.
11. Noria S, Okada Y, Yasuda A, Tsujib O, Takahashia Y, Kobayashia Y *et al* (2011) Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice. *PNAS* 108: 1625-1630.
12. Busch S, Hamilton J, Horn K, Cuascut F, Cutrone R, Lehman N (2011) Multipotent adult progenitor cells prevent macrophage-mediated axonal dieback and promote regrowth after spinal cord injury. *J Neurosci* 31: 944-953.
13. Ronaghi M, Erceg S, Moreno-Manzano V, Stojkovic M. Challenges of stem cell therapy for spinal cord injury: human embryonic stem cells, endogenous neural stem cells, or induced pluripotent stem cells? (2010) *Stem Cells* 28: 93-99.
14. Cao FJ, Feng SQ (2009) Human umbilical cord mesenchymal stem cells and the treatment of spinal cord injury. *Chin Med J* 122: 225-231.
15. Ide C, Nakai Y, Nakano N, Seo TB, Yamada Y, Endo K *et al* (2010) Bone marrow stromal cell transplantation for treatment of sub-acute spinal cord injury in the rat. *Brain Res* 1332: 32-47.
16. Kamada T, Koda M, Dezawa M, Anahara R, Toyama Y, Yoshinaga K *et al.* (2011) Transplantation of human bone marrow stromal cell-derived Schwann cells reduces cystic cavity and promotes functional recovery after contusion injury of adult rat spinal cord. *Neuropathology* 31: 48-58.
17. Ohta M, Suzuki Y, Nodab T, Ejiria Y, Dezawab M, Kataokaa K *et al.* (2004) Bone marrow stromal cells infused into the CSF promote functional recovery of the injured rat SC with reduced cavity formation. *Exp Neurol* 187: 266-278.
18. Paul C, Samdani A, Betz R, Fischer I, Neuhuber B (2009) Grafting of human bone marrow stromal cells into spinal cord injury: a comparison of delivery methods. *Spine* 34: 328-334.
19. Zietlow R, Lane E, Dunnett S, Rosserhuman A (2008) Stem cells for CNS repair. *Cell Tissue Res* 331: 301-322.
20. Aznar J, Sánchez J.L (2011) Embryonic stem cells: are useful in clinic treatments?. *J Physiol Biochem* 67: 141-144.
21. Hospital Sao Rafael. Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation in Patients With Spinal Cord Injury. October 2011. This study is ongoing, but not recruiting participants. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Identifier: NCT01325103.



22. Memorial Hermann Healthcare System. Autologous Stem Cells for Spinal Cord Injury (SCI) in Children. April 2011. This study is currently recruiting participants. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Identifier: NCT01328860.
23. TotipotentRX Cell Therapy Pvt. Ltd. To Study the Safety and Efficacy of Autologous Bone Marrow Stem Cells in Patients With Spinal Cord Injury. December 2011. This study is currently recruiting participants. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Identifier: NCT01490242.
24. Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command. Mesenchymal Stem Cells Transplantation to Patients With Spinal Cord Injury (MSC). October 2011. This study is currently recruiting participants. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Identifier: NCT01446640.
25. TCA Cellular Therapy. Transfer of Bone Marrow Derived Stem Cells for the Treatment of Spinal Cord Injury. April 2011. This study is ongoing, but not recruiting participants. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Identifier: NCT01162915.
26. Wrocław Medical University. Transplantation of Autologous Olfactory Ensheathing Cells in Complete Human Spinal Cord Injury. October 2010. This study is currently recruiting participants. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Identifier: NCT01231893.
27. Cairo University. Cell Transplant in Spinal Cord Injury Patients. January 2009. This study has been completed. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Identifier: NCT00816803.
28. Translational Research Informatics Center, Kobe, Hyogo, Japan. Treatment for Acute Spinal Cord Injury. June 2011. This study has been terminated. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Identifier: NCT00695149.
29. RNL Bio Company Ltd. Autologous Adipose Derived MSCs Transplantation in Patient With Spinal Cord Injury. May 2012. This study has been completed. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Identifier: NCT01274975.
30. International Stemcell Services Limited. Safety and Efficacy of Autologous Bone Marrow Stem Cells in Treating Spinal Cord Injury (ABMST-SCI). August 2010. This study has been completed. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Identifier: NCT01186679.
31. Geron Corporation. Safety Study of GRNOPC1 in Spinal Cord Injury. January 2012. This study is ongoing, but not recruiting participants. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Identifier: NCT01217008.
32. Fehlings MG, Theodore N, Harrop J, Maurais G, Kuntz C, Shaffrey CI et al (2011) A phase I/IIa clinical trial of a recombinant Rho protein antagonist in acute spinal cord injury. *J Neurotrauma* 28: 787-96.
33. Moreno V, Rodríguez FJ, Alastrué A, Erceg S (2012) FM19G11 favours spinal cord injury regeneration and stem cells self-renewal by mitochondrial uncoupling and glucose metabolism induction. *Stem cells*. En Prensa.
34. [www.boe.es/boe/dias/2003/11/22/pdfs/A41458-41463.pdf](http://www.boe.es/boe/dias/2003/11/22/pdfs/A41458-41463.pdf)



35. Lindvall O, Hyum I. (2009) Medical innovation versus stem cell tourism. *Science*; 324: 1664-1665.
36. Brown R. Experts warn against stem cell tourism. ABC news, Nov 23, 2009.
37. Evan Y. Snyder, M.D., Ph.D., and Yang D. Teng, M.D., Ph.D (2012) Stem cells and spinal cord repair. *N Engl J Med* 366: 1940-1942.



