

**HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE
"DR. ANTONIO LUACES IRAOLA"
CIEGO DE ÁVILA****Células madre. Generalidades (Parte I)****Stem cells. Overview (Part I)**

José Antonio Camacho Assef^I, Lilian Camacho Escalante^{II}, Noslen Gómez Mantilla^{III}, Volfredo Camacho Assef^{IV}, Keidi López Borroto^V, Héctor García Garriga^{VI}.

RESUMEN

Introducción: los avances en el conocimiento de la biología de las células madre y los mecanismos moleculares que regulan la autorrenovación y diferenciación celular posibilitan la aparición de nuevas opciones terapéuticas para diversas enfermedades que, hasta el momento, no tienen tratamientos efectivos.

Objetivo: exponer en forma estructurada información referente a las células madre, embrionarias y adultas, sus fuentes de obtención, potencialidades, versatilidad y mecanismos de acción.

Método: se revisó la literatura nacional e internacional sobre el tema, publicada básicamente entre los años 2011 y 2015 en español e inglés, en formatos impreso y digital. La búsqueda en Internet abarcó las bases de datos Medline, CUMED y SciELO Cuba. Como criterios de búsqueda se emplearon "células madre", "células troncales", "células pluripotenciales", "medicina regenerativa" e "ingeniería de tejidos". A partir de los materiales seleccionados se elaboró una reseña estructurada.

Desarrollo: las células madre tienen la capacidad de autorreplicarse indefinidamente por división celular (autorrenovación) y en condiciones microambientales adecuadas pueden diferenciarse, morfológica y funcionalmente, en otros tipos de células especializadas. Diversas investigaciones en modelos animales y observaciones en humanos muestran que las células madre adultas pueden contribuir a la regeneración de tejidos dañados.

Conclusiones: las propiedades exclusivas de las células madre y su comportamiento biológico abren perspectivas alentadoras en las investigaciones básicas y clínicas con vistas a su empleo terapéutico en diversas enfermedades. No obstante, es preciso ahondar más en los mecanismos de renovación, diferenciación y acción de las células madre, consensuar resultados investigativos y establecer recomendaciones clínicas basadas en las evidencias científicas.

Palabras clave: CÉLULAS MADRE, CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS, CÉLULAS MADRE ADULTAS, CÉLULAS MADRE TOTIPOTENTES, CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES, CÉLULAS MADRE MULTIPOTENTES, CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS, MEDICINA REGENERATIVA, INGENIERÍA DE TEJIDOS, LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Introduction: advances in the knowledge of stem cell biology and the molecular mechanisms that regulate self-renewal and cellular differentiation allow the emergence of new therapeutic options for various diseases that, so far, do not have effective treatments.

Objective: to collect in a structured form information regarding stem cells, embryonic and adult, their sources of production, potentialities, versatility and mechanisms of action.

Method: the national and international literature on the subject, published mainly between 2011 and 2015 in Spanish and English, in print and digital formats was reviewed. The Internet search included the Medline, CUMED and SciELO Cuba databases; "Stem cells", "pluripotential cells", "regenerative medicine" and "tissue engineering" were used as search criteria. A structured review was prepared from the selected materials.

Development: stem cells have the ability to self-replicate indefinitely by cell division (self-renewal) and under appropriate microenvironmental conditions can morphologically and functionally differentiate into other specialized cell types. Various investigations in animal models and observations in humans show that adult stem cells can contribute to the regeneration of damaged tissues.

Conclusions: the exclusive properties of stem cells and their biological behavior open up promising perspectives in basic and clinical research with a view to their therapeutic use in various diseases. However, there is a need to delve deeper into the mechanisms of stem cell renewal, differentiation and action, to agree on research results and to establish clinical recommendations based on scientific evidence.

Keywords: STEM CELLS, EMBRYONIC STEM CELLS, ADULT STEM CELLS, TOTIPOTENT STEM CELLS, PLURIPOTENT STEM CELLS, MULTIPOTENT STEM CELLS, HEMATOPOIETIC STEM CELLS, REGENERATIVE MEDICINE, TISSUE ENGINEERING, REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

- I. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Hospital General Provincial Docente. "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- II. Especialista de Primer Grado en Periodoncia. Profesor Asistente. Clínica Estomatológica Docente "Dr. Luis Páez Alfonso". Ciego de Ávila, Cuba.
- III. Máster en Emergencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Hospital General Provincial Docente. "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- IV. Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Ciencias de la Educación Superior y en Urgencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Hospital General Provincial Docente. "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- V. Especialista de Primer Grado en Imagenología. Hospital General Provincial Docente. "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- VI. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Hospital General Provincial Docente. "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.

INTRODUCCIÓN

Los avances científicos de la biología sobre las células madre (CM) y los mecanismos moleculares que regulan la autorrenovación y diferenciación celular, posibilitan la aparición de nuevas opciones terapéuticas para diversas enfermedades que, hasta el momento, no tienen tratamientos efectivos. La terapia con CM (también denominada terapia celular regenerativa o, simplemente, terapia celular), es una de las disciplinas científicas de la medicina regenerativa. Su objetivo fundamental es la obtención, procesamiento e implantación de células en tejidos total o parcialmente dañados, para reparar, reemplazar o regenerar células, tejidos u órganos y restaurar las funciones dañadas por diversas causas (defectos congénitos, traumas y envejecimiento).⁽¹⁾

El 24 de febrero de 2004 se iniciaron en Cuba las investigaciones sobre el empleo de CM adultas en la práctica clínica. Se trató en un paciente con insuficiencia arterial crítica en la extremidad inferior derecha y criterios de amputación mayor. Transcurridas 72 horas de la implantación intramuscular de CM en los músculos gemelos de la extremidad comprometida hubo una marcada mejoría que aumentó progresivamente, y se evitó la amputación mayor. A partir de esa fecha la "ola regenerativa" se extendió por el país y los tratamientos se extendieron a otras enfermedades y lesiones, sobre todo en las especialidades de angiología y ortopedia y traumatología.⁽²⁾

Cuba es una de las pocas naciones que emplea las terapias regenerativas de acuerdo a las necesidades y capacidades de su sistema de salud. Hasta el año 2014, se trataron 7 512 pacientes en 14 (87,5 %) de las 16 provincias. De esta cifra 3 535 (47,1 %) correspondieron a la especialidad de Ortopedia y Traumatología, 3 357 (44,7 %) a Angiología y 620 (8,2 %) a otras especialidades. En ese propio año fueron atendidos 2 266 nuevos casos –cifra superior a los tratados en años anteriores– para una tasa de 1 888 pacientes por 10 millones de habitantes. En este sentido, el desarrollo actual de estas investigaciones está a la par de los países avanzados.⁽²⁾

Aunque no ha sido publicada, hasta el año 2015 en la provincia de Ciego de Ávila se recoge el antecedente de la aplicación de terapia celular con plaquetas en el Hospital General Docente "Roberto Rodríguez Fernández" de Morón. Esta investigación se realizó con el objetivo de lograr la osteoinducción en pacientes con retardo en la consolidación de fracturas.

El presente artículo tiene como objetivo exponer en forma estructurada información referente a las células madre, embrionarias y adultas, sus fuentes de obtención, potencialidades, versatilidad y mecanismos de acción.

MÉTODO

Se realizó una investigación pormenorizada de artículos originales y de revisión relacionados con la temática de CM, publicados en revistas impresas y digitales de alcance nacional e internacional, fundamentalmente de los últimos cinco años (2011-2015). La búsqueda en Internet abarcó las bases de datos Medline, CUMED y SciELO Cuba. Como criterios de búsqueda se emplearon "células madre", "células troncales", "células pluripotenciales", "medicina regenerativa" e "ingeniería de tejidos". A partir de los materiales seleccionados se elaboró una reseña estructurada.

DESARROLLO

En la actualidad el tema de las CM ha despertado creciente interés por su potencial terapéutico en enfermedades que hasta el momento no tenían un tratamiento efectivo.^(3,4) La CM conocida por los términos *stem cells* célula troncal o del tronco. Se define como una célula con capacidad de autorreplicarse indefinidamente por división celular (autorrenovación). Cuando ella se encuentra bajo condiciones microambientales adecuadas, puede diferenciarse en otros tipos de células especializadas morfológica y funcionalmente (figura 1). Por ello los términos "células progenitoras o células precursoras", empleados también para su designación, resultan inapropiados, porque presuponen una capacidad de diferenciación restringida al estar comprometida con un linaje celular determinado y dar lugar a células especializadas específicas.⁽³⁻⁷⁾

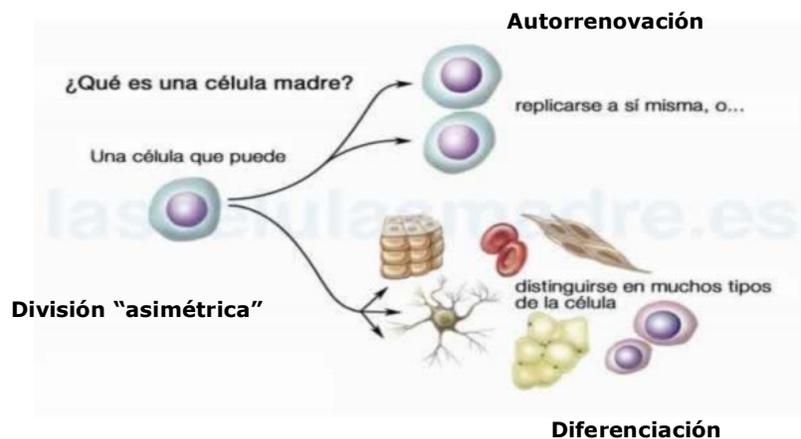


Figura 1. Célula madre (modificada por el autor).

Fuente: <http://www.revistaohlala.com/1746812-celulas-madre-si-o-no>

Clasificación de las células madre

De acuerdo a su estado evolutivo, las CM se clasifican en células madre embrionarias y células madre adultas.⁽³⁾

Células madre embrionarias

Las células madre embrionarias (CME), tal como su nombre lo sugiere, son obtenidas a partir de embriones viables, específicamente de la masa interna de células del blastocisto (en los humanos se forma entre tres o cinco días después de que un ovocito es fertilizado por un espermatozoide). Las fuentes de obtención conocidas son: embriones no utilizados en la fertilización in vitro y se mantienen en conservación, embriones artificiales creados por método de transferencia o clonación terapéutica y líneas de CME ya existentes, obtenidas de cultivos celulares.⁽⁶⁾

Después de la penetración del espermatozoide, el óvulo fecundado adquiere la condición de cigoto. Durante su recorrido por la trompa de Falopio, se producen sucesivamente distintos períodos de división celular que aumentan rápidamente el número de sus células, denominadas blastómeros. Aproximadamente a los tres días, el embrión tiene el aspecto de una esfera

compacta llamada mórula que contiene de 12 a 16 blastómeros. Alrededor de los cuatro días llega a la cavidad uterina, donde se transforma en blastocisto. Esta estructura posee en uno de sus polos una agrupación celular que recibe el nombre de embrioblasto (figura 2). Del embrioblasto deriva la CME con una capacidad de generar cualquier célula diferenciada en el organismo.⁽³⁾

Desde el año 1980 se aislaron las CME en animales de experimentación, en particular del ratón. Ello abrió un nuevo campo de investigación y posibilidades de aplicación en la práctica médica. Pero las primeras CME de procedencia humana se obtuvieron el año 1998. Sin embargo, la obtención de CM de procedencia humana es un procedimiento complejo, pues existen varios aspectos aún no bien conocidos, entre ellos: cómo hacer que la célula embrionaria humana se diferencie en una célula específica. Por otra parte se conoce que el trasplante de CME puede formar teratomas o teratocarcinomas.⁽²⁾ A todos los inconvenientes antes señalados, se añade que estas células proceden de un embrión humano vivo, por lo tanto desde el primer momento ha suscitado oposición, basada principalmente en aspectos éticos, religiosos y políticos.^(8,9)

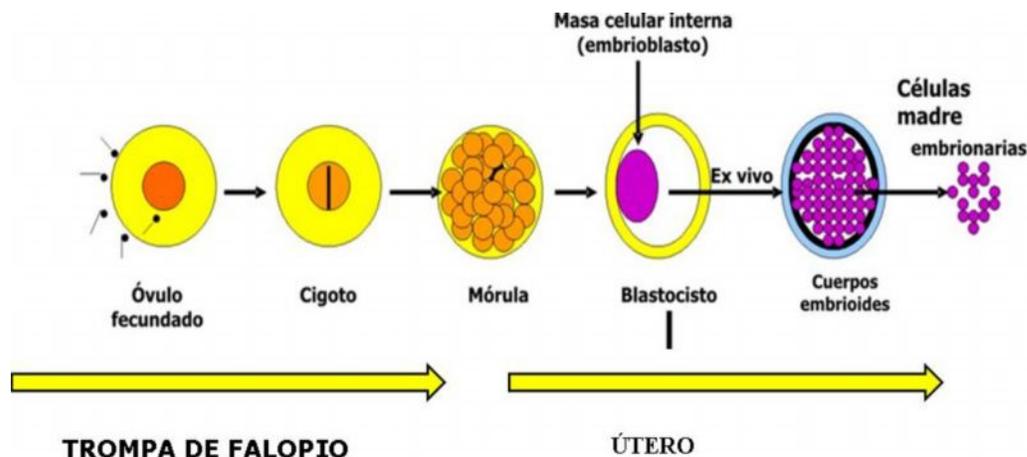


Figura 2. Células madre embrionarias (modificada por el autor).

Fuente: <https://sucedernocmc.files.wordpress.com/2012/03/celulas-madre.jpg>

Células madre adultas o somáticas

Clásicamente la célula madre adulta (CMA) es una tipología especializada dentro de la organización celular de un tejido específico del organismo ya formado, restringida en su capacidad de diferenciación; capaz únicamente de generar células del tejido a las que debe recambiar de forma natural. Tradicionalmente, las CMA se ubicaron en esta etapa de la evolución celular. Sin embargo, en los últimos años se ha hecho evidente la potencialidad para diferenciarse en tejidos derivados de cualquiera de las capas embrionarias, señalándose como el caso más típico el de las CM hematopoyéticas.^(3,10) A partir de estos hallazgos se ha planteado que cuando su entorno natural, hábitat o nicho es sustituido por otro, cambian su programa de diferenciación de acuerdo con las nuevas señales que reciben. Esta versatilidad le permite formar células especializadas de otros linajes, confiriéndole capacidad de diferenciación pluripotencial, y en este sentido se asemejarían a las CME.⁽³⁾

Estos hechos contradicen un dogma clásico de la biología celular relacionado con la capacidad de diferenciación limitada de las CMA y han abierto nuevas perspectivas para el tratamiento de diferentes enfermedades, pues inicialmente se pensaba solo en la utilización de las CME. El cambio del programa de diferenciación podría estar relacionado con variaciones en las señales internas y externas que recibirían las células en las interacciones que tendrían con todos los elementos constitutivos del nuevo microambiente, hábitat o nicho en que se situarían en el organismo⁽³⁾ (figura 3).

Nichos de las células madre

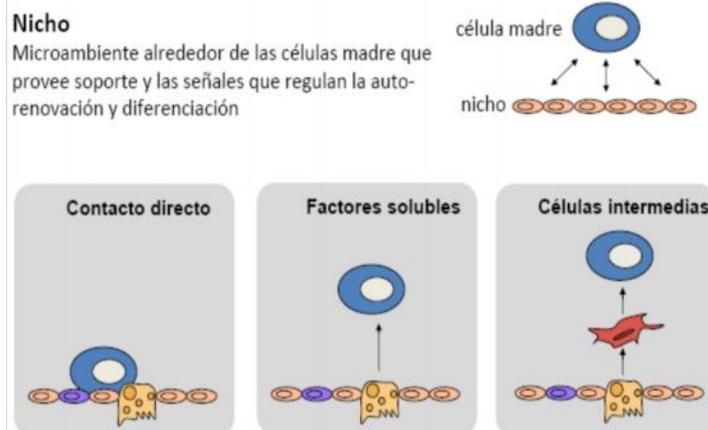


Figura 3. Interacción de la CM adulta con el microambiente donde se implanta.

Fuente: <http://slideplayer.es/slide/15142/1/images/33/Nichos+de+las+c%C3%A9lulas+madre.jpg>

Fuentes de células madre adultas

La mayoría de los tejidos de un organismo adulto poseen una población residente de CM que permiten su renovación periódica o su regeneración cuando se produce algún daño tisular (figura 4). En los humanos se conocen alrededor de 20 tipos distintos de CMA, encargadas de regenerar los tejidos en continuo desgaste. A edades más tempranas existen células suficientes para cumplimentar estas funciones. Sin embargo, con la edad y la presencia de algunas enfermedades crónicas, se llegan a producir fallos en la capacidad de reparación. Esto está dado por la disminución de su número y función y por la pérdida de la capacidad de hacer frente a las mayores demandas de reparación existentes.⁽¹¹⁾

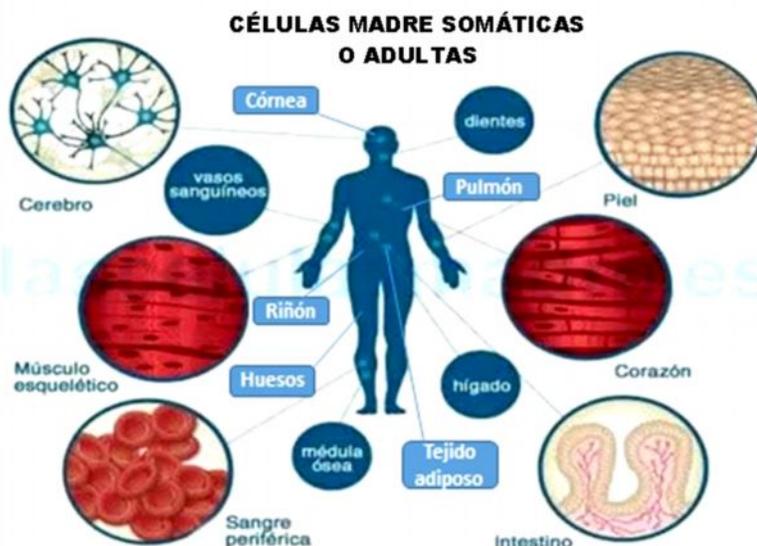


Figura 4. Fuentes para la obtención de células madre adultas (modificada por el autor).

Fuente: <http://www.areaciencias.com/celulas-madres.htm>

Las CMA, cuyo ejemplo clásico son las CM hematopoyéticas derivadas de la médula ósea, abren nuevas perspectivas para el tratamiento de diversas enfermedades. Con su reconocida plasticidad y capacidad proliferativa, pueden circular en la sangre periférica y migrar a diferentes tejidos distantes, en los que pueden asentarse y contribuir a la regeneración de sitios dañados.⁽¹²⁻¹⁵⁾

Tabla 1. Ventajas y desventajas de las células madres embrionarias y adultas (elaborada por el autor)

Tipo	Ventajas	Desventajas
Células madre embrionarias	<ul style="list-style-type: none"> • Pluripotencialidad • Pueden mantenerse indefinidamente en cultivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Procedencia alogénica (potencial inmunogénico) • Potencialidad teratogénica • Se desconocen las condiciones para la diferenciación hacia líneas celulares específicas • Problemas éticos y religiosos • Métodos de obtención y expansión complejos y costosos
Células madre adultas	<ul style="list-style-type: none"> • Multipotencialidad • Procedencia autóloga (no ocasionan trastornos inmunológicos) • No se ha comprobado que produzcan neoplasias • Plasticidad/versatilidad • No implican problemas éticos, legales ni religiosos • Método de obtención más simple y menos costoso 	<ul style="list-style-type: none"> • Capacidad de autorrenovación limitada

Plasticidad de las células madre adultas

En los últimos años, se ha acumulado una serie de conocimientos que contradicen el dogma de que una CMA solo puede diferenciarse en células de un tejido específico. Por ello ha surgido el concepto de plasticidad de las CMA. La plasticidad se define como la capacidad que adquieren estas células, bajo determinadas condiciones microambientales, de diferenciarse en células de tejidos distintos de aquel con el cual la CM se encuentra aparentemente comprometida. A partir de esto, se ha señalado una plasticidad potencial para diferentes CMA, entre las que destacan las hematopoyéticas (figura 5).⁽³⁾

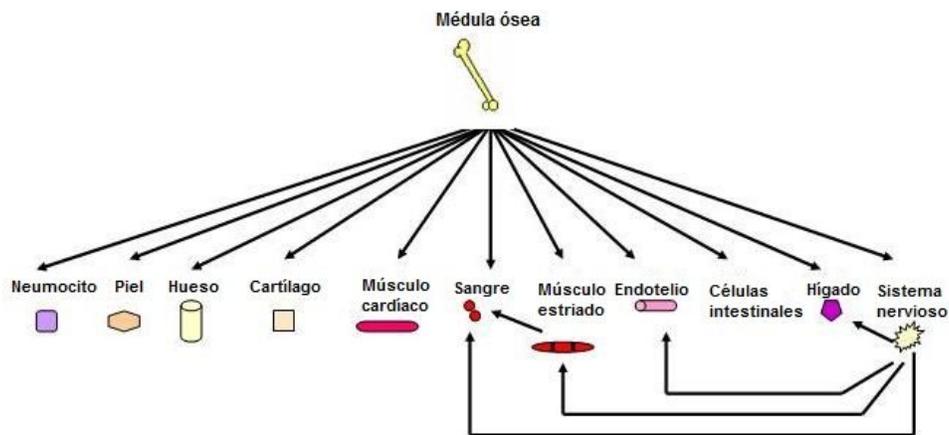


Figura 5. Plasticidad de las células madre adultas hematopoyéticas.
Fuente: Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.⁽³⁾

Células madre pluripotenciales inducidas

Son CMA reprogramadas a comportarse como CME. Inicialmente se reprogramaron mediante el empleo de vectores virales y más recientemente con la estimulación de proteínas específicas (figura 6). Sin embargo, se considera que deben pasar todavía varios años antes de que las *iPSCells* (según sus siglas en inglés) puedan introducirse en la práctica clínica. Además, todos estos métodos necesitan del apoyo de laboratorios y equipamientos sofisticados, costosos y poco accesibles para la población en general.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ En el año 2007, Takahashi y cols. obtuvieron estas células a partir de fibroblastos humanos.⁽¹⁹⁾ Su aplicación terapéutica podría convertirse en la

estrategia fundamental para las terapias celulares autólogas o personalizadas, dado a la existencia de un número creciente de publicaciones de ciencias básicas que demuestran su potencial y su viabilidad con fines terapéuticos.⁽²⁰⁾

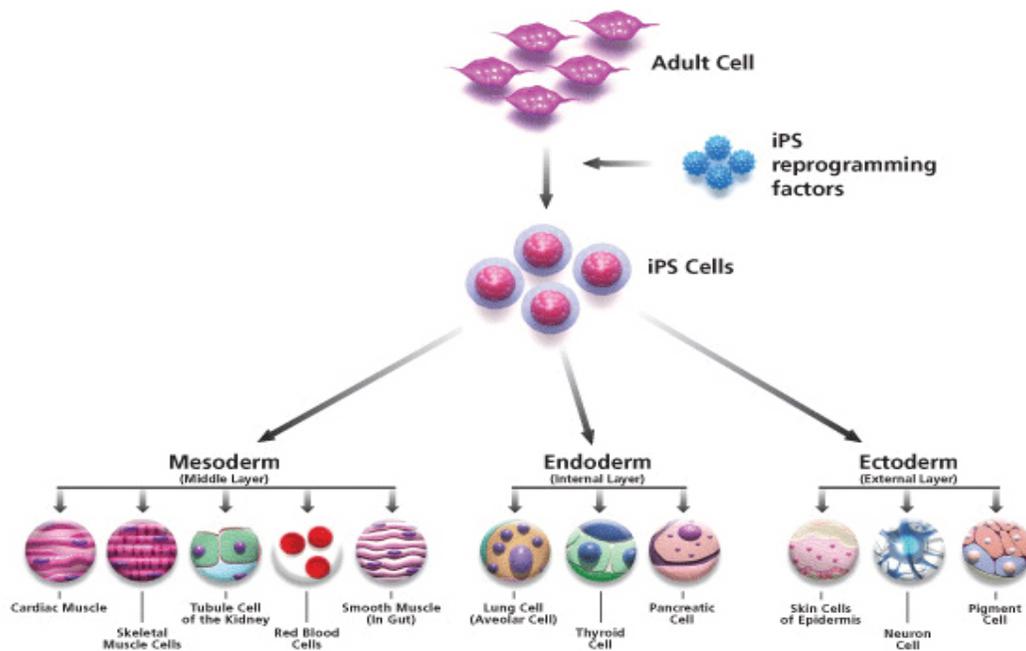


Figura 6. Células adultas pluripotenciales inducidas.

Fuente: <http://delatandoalaciencia2.blogspot.com/p/definicion-y-tipos.html>

Células madre embrionaria obtenida por clonación terapéutica

Con el objetivo de no enfrentar los problemas éticos dados por la procedencia de las CME de un embrión en desarrollo, lo que equivale a la interrupción de la vida de un nuevo ser en formación y de salvar la limitante de su procedencia alogénica, actualmente se emplean CME provenientes del propio paciente. Esto se asemeja a un autotrasplante sin problemas de rechazo o a otras reacciones inmunes de células alogénicas. Este proceso se realiza mediante la transferencia de un núcleo de célula somática del propio individuo a un óvulo desnucleado. Con esto se crea un embrión, derivado de una célula somática, llamado por algunos autores embrión artificial. Este embrión se lleva hasta la fase de blastocisto para la obtención de las células embrionarias que se utilizarían en el enfermo y que tendrían las características de células autólogas. El procedimiento, denominado clonación terapéutica (figura 7), ha sido aceptado por la mayoría de la comunidad científica, pero se mantiene la oposición respecto a la clonación con fines reproductivos.^(3,21)

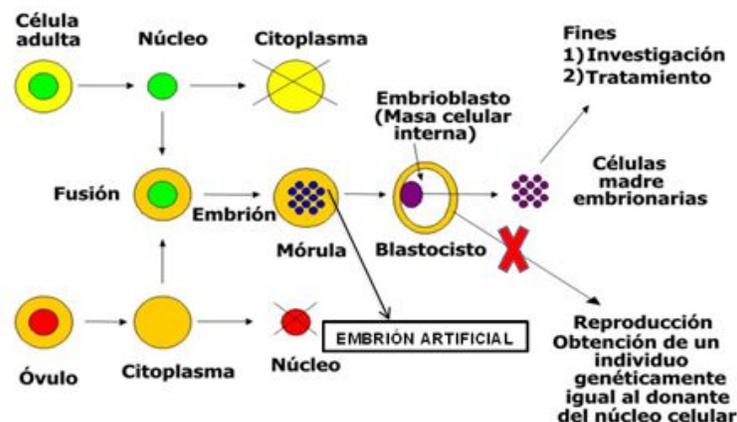


Figura 7. Célula madre embrionaria obtenida por clonación terapéutica.

Fuente: Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.⁽³⁾

Clasificación de las células madre en base a su potencial y capacidad de diferenciación

Totipotenciales: proceden únicamente de las células del cigoto y las descendientes de la mórula. Tienen la capacidad de formar tanto el embrión como un individuo completo.

Pluripotenciales: las células del embrioblasto (CME) y pueden diferenciarse en las tres líneas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo).

Multipotenciales: pueden diferenciarse en distintos tipos celulares procedentes de la misma capa embrionaria. Esto las capacitaría para la formación de tipos celulares diferentes, pero no de todos. Por ejemplo, las CM del sistema nervioso central tienen el potencial de generar tres tipos celulares: neuronas, oligodendrocitos y astrocitos.

Unipotenciales: son células capaces de generar un solo tipo de célula específica; por ejemplo, las CM en la membrana basal de la epidermis interfolicular, que producen únicamente queratinocitos epidérmicos^(22,23).

Células madre adultas presentes en la médula ósea

La médula ósea contiene no solo CM hematopoyéticas, sino también otros tipos de células. Entre estas se encuentran las células progenitoras endoteliales, las CM mesenquimales, las ovals, las de población lateral y unas células muy pequeñas, similares a las embrionarias (VSEL-cells, del inglés *very small embryoniclike cells*), con capacidad pluripotencial (figura 8). En el orden práctico, las células mononucleares derivadas de la médula ósea (CMN-MO) pueden verse como portadoras de una mezcla de diferentes CMA. Se ha planteado que la coadministración de estas células puede mejorar la regeneración de tejidos dañados por una acción sinérgica entre ellas.⁽³⁾

Inicialmente las CMN-MO autólogas fueron extraídas directamente por punción de las crestas ilíacas, pero poco después su obtención se hizo de la sangre periférica. Con este fin se introdujo un método manual simple de recolección y procesamiento⁽²³⁾ de CMN movilizadas a la sangre periférica (CMN-SP) mediante el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G). De esta forma, el paciente no tiene que ser sometido a anestesia ni llevado al salón quirúrgico para la recolección celular.⁽²⁵⁻²⁸⁾

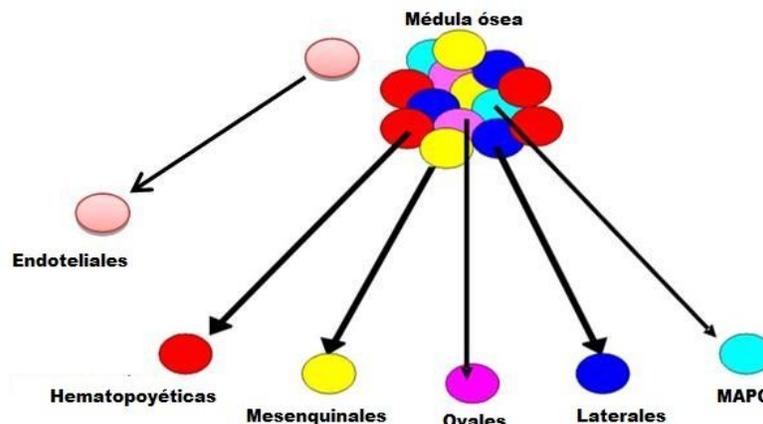


Figura 8. Población de CM presentes en la médula ósea (modificada por el autor).
Fuente: Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.⁽³⁾

Células madre hematopoyéticas

Estas células se han utilizado desde hace más de 50 años en el trasplante de médula ósea y han mostrado su efectividad en el tratamiento de diversas enfermedades. En los primeros tiempos, su fuente casi exclusiva era la médula ósea. Posteriormente se extrajeron de la sangre periférica, tras su movilización de la médula ósea mediante factores de crecimiento, y también de la sangre del cordón umbilical. Ocasionalmente se ha usado como fuente el tejido hepático fetal.⁽³⁾ Su inmunofenotipo es complejo y puede mostrar un espectro de marcadores de acuerdo con su estado de diferenciación. Las CM hematopoyéticas son capaces de contribuir en la angiogénesis y vasculogénesis. Numerosas investigaciones han mostrado su potencial para la regeneración de diversos tejidos (pluripotencialidad).^(29,30)

Células madre mesenquimales o estromales

Las células madre mesenquimales (CMM) proceden del estroma de la médula ósea. Presentan una gran capacidad proliferativa y de diferenciación a varios linajes celulares. Se ha demostrado que son necesarias para el mantenimiento y expansión de CM hematopoyéticas.⁽³⁾ Ellas representan un grupo heterogéneo de células multipotentes, caracterizadas por su baja inmunogenicidad y elevada versatilidad respecto a sus efectos inmunomoduladores.⁽³⁰⁾ Además de contribuir con la hematopoyesis pueden diferenciarse en osteoblastos, condroblastos, adipoblastos y mioblastos.⁽³¹⁾

Población lateral

Las células de población lateral, conocidas en la literatura con las siglas SP (provenientes de su nombre en inglés: *side populatio*). Pueden dar lugar a diferentes tipos de células especializadas e integrarse en distintos tejidos in vivo que incluyan tejidos no hematopoyéticos.⁽³⁾

Células progenitoras multipotenciales adultas

Las células progenitoras multipotenciales adultas (MAPC) son CMA muy pequeñas con capacidad de diferenciación similar a las de las CME para generar la mayoría de los tipos celulares derivados de cualquiera de las tres capas embrionarias.

A diferencia de las CME, las MAPC se pueden obtener de la médula ósea autóloga. Con ello se evita la reacción de rechazo producida por la expresión en las células embrionarias de antígenos de histocompatibilidad diferentes a los del receptor de esas células. Por otra parte, no se ha observado en estas el potencial teratogénico que tienen las embrionarias. Sin embargo requieren condiciones muy especializadas para su cultivo y diferenciación en tipos celulares específicos no totalmente estudiados.⁽³⁾

Células ovales

Se les atribuye una capacidad generativa bipotencial, pues pueden transformarse en hepatocitos y células epiteliales del árbol biliar. La contribución de las células de la médula ósea a la regeneración hepática se ha planteado a partir de su relación con la infusión de células ovales presentes dentro del conjunto de células medulares.⁽³⁾

Contribución de células circulantes a la formación de tejidos no hematopoyéticos

Los resultados recientemente obtenidos en modelos animales y las observaciones realizadas en humanos indican que las CM hematopoyéticas pueden contribuir a la homeostasis de tejidos no hematopoyéticos. Diversas investigaciones de estas células movilizadas por FEC-G demuestran que pueden llegar por vía circulatoria a los tejidos no hematopoyéticos y adquirir características celulares del tejido donde se implantan. No obstante, aún no se han esclarecido los mecanismos de atracción por los que éstas llegan a otros tejidos del organismo y los de diferenciación en células específicas de esos tejidos.

Las lesiones hícticas pueden originar cambios en el microambiente de un órgano determinado y producir quimocinas específicas para atraer a las CM dotadas de receptores que les permitan unirse con ellas. Sin embargo, las CM circulantes también se pueden incorporar a órganos no dañados, situación más difícil de explicar. Las capacidades de las CMA para, en determinadas situaciones, adquirir características de células específicas de otros tejidos, se explican por un proceso denominado plasticidad celular.⁽³⁾

Mecanismo de acción de las células madre adultas

Aunque con el empleo de las CM se han obtenido resultados positivos en varias enfermedades, todavía no se conocen bien los mecanismos mediante los cuales mejoran o promueven la regeneración de los tejidos. Para tratar de explicar estos mecanismos se han sugerido varias hipótesis basadas en evidencias existentes (figura 9), que incluyen:

- la transdiferenciación celular,
- la fusión de células,
- un efecto autocrino/paracrino secundario a la liberación por las células de diferentes moléculas solubles o citocinas con acciones específicas.⁽³²⁾

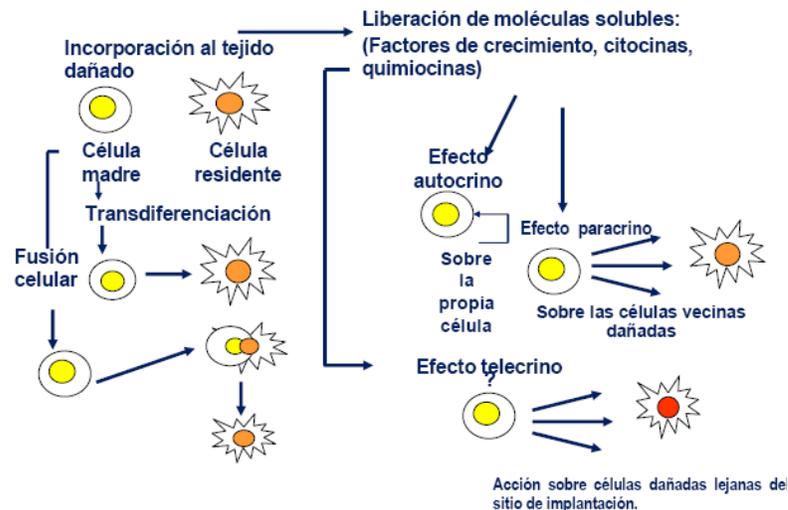


Figura 9. Mecanismos de acción de las CM.

Fuente: Pérez Borrego A. Terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas aplicada a pacientes con periodontitis crónica. Ensayo clínico [Internet]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2013 [citado 27 Jul 2015]. Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/752/1/TESIS_COMPLETA_11_-_New.pdf

Se ha comprobado que las CM hematopoyéticas pueden producir varios elementos solubles esenciales para su acción e incluyen factores que intervienen en la citoprotección, proliferación, diferenciación y migración celular, angiogénesis, respuesta inflamatoria, asentamiento celular y otras funciones aún no conocidas. Las señales emitidas por medio de factores liberados por las células residentes, o bien debidas a los contactos producidos entre las células residentes y las trasplantadas, son capaces de estimular a estas últimas para su transdiferenciación en el tipo de célula residente circundante, lo que permitiría su integración al nicho apropiado para su acción regenerativa. Se plantea, además, la posibilidad de que alguno de los estímulos recibidos en el microambiente de implantación, induzca la fusión de las células con las del tejido de asentamiento y surjan nuevas células con características funcionales para participar en la regeneración hística.⁽³²⁾

La hipótesis relacionada con la actuación esencial en la regeneración tisular de los factores solubles liberados por las CM implantadas, puede tener relación con el mecanismo paracrino de estimulación de las células normales residentes en el sitio afectado, el autocrino que actúa sobre las propias células trasplantadas (modula su biología y favorece su autorrenovación, proliferación y continuidad de sus funciones) y el telecrino. Es probable que las células madre implantadas liberen citosinas (factores solubles) más allá del ambiente local y ejerzan su acción sobre células diana también afectadas aunque distantes del sitio de implantación (efecto telecrino).⁽³²⁾

La mayoría de los pacientes tratados padecen otras enfermedades (comorbilidad), a las que puede alcanzar el efecto telecrino de las CM, lo que sería una segunda diana en el objetivo terapéutico. Respecto a esto, se ha identificado una alta prevalencia de angiopatía ocluyente en pacientes diabéticos, y con frecuencia los enfermos de cirrosis hepática desarrollan resistencia a la insulina y contraen diabetes (hepatopatogénica). Es de esperar que a mediano o largo plazo se mejore el control metabólico de estos enfermos y disminuyan sus requerimientos de insulina e hipoglucemiantes orales.⁽³²⁾

De acuerdo a lo antes expuesto se puede plantear la existencia de dos fases, relacionadas entre sí, en el proceso terapéutico celular regenerativo. La primera consistente en la acción directa de las células implantadas. La segunda, indirecta, representada por los efectos autocrinos, paracrinos y telecrinos de las moléculas solubles liberadas.⁽³²⁾ En la figura 10 los autores de la presente investigación resumen las acciones de las CM.



Figura 10 Acciones de las células madre (elaborada por el autor).

En la provincia Ciego de Ávila se desarrollan satisfactoriamente proyectos de investigación con estos fines. Las expectativas a plantearse estarán en dependencia del tiempo y los resultados.

Células madre y cáncer

Una variante de los estudios de CM se dedica al análisis de la carcinogénesis y la propuesta de terapias antineoplásicas. A partir de estos estudios se pueden explicar las recaídas durante los tratamientos citorreductores. Se supone que en el inicio y progresión del cáncer algunas células cancerosas adquieren propiedades similares a las de las CM (tales como la capacidad de autorrenovación). Ello posibilita el establecimiento de una jerarquía celular y el tejido es reemplazado por células en diferentes estados de diferenciación, descendientes de células cancerosas o cuya diferenciación se bloqueó. La mayoría de las terapias antineoplásicas se orientan a atacar las células que se replican activamente. Debido a esto las células cancerígenas con propiedades de autorrenovación sobreviven, restablecen el tejido canceroso y generan recaídas. Si bien este modelo se inició para los estudios de las leucemias, en el año 2012 se demostró la participación de estas células en otros procesos como la generación de adenomas en el intestino, glioblastomas y carcinomas de células escamosas. No obstante, aún queda mucho por trabajar en este campo, además de esclarecer los factores que participan en el posible desarrollo de estas células.⁽³³⁻³⁸⁾

En otras enfermedades tales como: osteoartritis, angiopatías obliterantes, linfedema crónico de miembros inferiores, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, periodontopatías y cirrosis hepática en pacientes con cáncer activo y reciente, se debe desestimar la opción de tratamiento con CM, pues podrían acelerar el progreso de la enfermedad. Los proyectos de investigación que actualmente se desarrollan en la provincia Ciego de Ávila, excluyen tales enfermos.

CONCLUSIONES

Las propiedades exclusivas de las células madre y su comportamiento biológico abren perspectivas alentadoras en las investigaciones básicas y clínicas con vistas a su empleo terapéutico en diversas enfermedades. No obstante, es preciso ahondar más en los mecanismos de renovación, diferenciación y acción de las células madre, consensuar resultados investigativos y establecer recomendaciones clínicas basadas en las evidencias científicas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. Regen Med [Internet]. 2008 [citado 3 Mar 2016];3(1):1-5. Disponible en: http://regmedvienna.es/images/Fuer-Experten_Literatur/A-brief-definition-of-regenerative-medicine.pdf

2. Hernández Ramírez P. Décimo aniversario del fructífero empleo de la medicina regenerativa en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Sep 2015 [citado 23 May 2016];31(3):221-5. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v31n3/hih01315.pdf>
3. Hernández P, Dorticós E. Medicina regenerativa. Células madre embrionarias y adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Dic 2004 [citado 3 Mar 2016];20(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000300001
4. Daley GQ, Goodell MA, Snyder EY. Realistic prospects for stem cell therapeutics. Hematology [Internet]. 2003 [citado 5 Abr 2016];1:398-418. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2003/1/398.full.pdf>
5. Miranda M, Vázquez G, Sánchez V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. Perinatol Reprod Hum [Internet]. Ene 2013 [citado 5 Abr 2016];27(3):194-9. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/prh/v27n3/v27n3a9.pdf>
6. Prósper F, Gavira J, Herreros J, Rábago G, Luquin R, Moreno J, et al. Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. Anales Sis San Navarra [Internet]. Ago 2006 [citado 5 Abr 2016];29 Supl 2:219-34. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v29s2/original17.pdf>
7. Pérez J, Casado F. Células madre: limitaciones y oportunidades en el Perú. Rev perú med exp salud publica [Internet]. Oct 2015 [citado 5 Abr 2016];32(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342015000400022&script=sci_arttext&tlng=pt
8. Hug K. Sources of human embryos for stem cell research: ethical problems and their possible solution. Medicine (Kaunas) [Internet]. 2005 [citado 5 Abr 2016];41(12):1002-10. Disponible en: <http://medicina.lsmuni.lt/med/0512/0512-02e.pdf>
9. González Espinoza CR. Células madre, aspectos éticos y jurídicos II. Docentia et Investigatio [Internet]. 2013 [citado 5 Abr 2016];15(2):75-85. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/derecho/article/viewFile/10626/9436>
10. Brazzini Arméstar A. Células Madre Adultas Autólogas. Aplicaciones y experiencias clínicas. Lima: Amolca; 2015.
11. Chen CW, Corcelli M, Péault B, Huard J. Human blood-vessel derived stem cells for tissue repair and regeneration. J Biomed Biotech [Internet]. 2012 [citado 5 Abr 2016];2012:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/biomed/2012/597439.pdf>
12. Brunt KR, Weisel RD, Li RK. Stem cell and regenerative medicine future perspectives. Can J Physiol Pharmacol [Internet]. 2012 [citado 5 Abr 2016];90:327-35. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Keith_Brunt/publication/43160121_Temporal_and_Spatial_Regulation_of_Histone_Deacetylase-7_and_b-Catenin_in_Endothelial_Cells/links/0a85e536d47cdb14c5000000.pdf
13. Hernández Ramírez P, Alfonso Simón A, Aparicio Suárez JL, Artaza Sanz H, Baganet Cobas A, Blanco Díaz A, et al. Experiencia cubana con el uso terapéutico de células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Mar 2011 [citado 1 Abr 2015];27(1):139-63. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v27n1/hih12111.pdf>
14. Hernández Ramírez P. Hitos y perspectivas de la terapia celular en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Sep 2014 [citado 5 Abr 2016];30(3):298-303. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v30n3/hih14314.pdf>
15. Hernández-Ramírez P. Reflexiones sobre la introducción y desarrollo de la terapia celular en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Sep 2013 [citado 5 Abr 2016];29(3):304-6. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v29n3/hih11313.pdf>

16. Hayden EC, Baker M. Virus-free pluripotency for human cells. Stem-cell advance could bring tailored treatments closer. *Nature*. Mar 2009;458(7234):19.
17. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to a cells. *Nature* [Internet]. 2008 [citado 5 Abr 2016];455:627-32. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v455/n7213/full/nature07314.html>
18. Power C, Rasko J. Will Cell Reprogramming resolve the embryonic stem cell controversy? A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2011;155(2):114-21.
19. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* [Internet]. Nov 2007 [citado 5 Abr 2016];131(5):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://www.stemcells.nrw.de/fileadmin/media/documents/Aktuelles/Takashi_Yamanaka.pdf
20. Bar Nur O, Russ HA, Efrat S, Benvenisty N. Epigenetic memory and preferential lineage-specific differentiation in induced pluripotent stem cells derived from human pancreatic islet beta cells. *Cell Stem Cell* [Internet]. Jul 2011 [citado 5 Abr 2016];9(1):17-23. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S1934590911002931/1-s2.0-S1934590911002931-main.pdf?tid=767ee33a-40b4-11e7-a30a-00000aab0f6c&acdnat=1495653128_8c9b73af361684643fbecfd4232070be
21. Tachibana M, Amato P, Sparman M, Gutiérrez NM, Tippner Hedges R, Hong M, et al. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell* [Internet]. Jun 2013 [citado 5 Abr 2016];153(6):1228-38. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0092867413005710/1-s2.0-S0092867413005710-main.pdf?tid=f6dc39b4-40b5-11e7-9042-00000aab0f02&acdnat=1495653773_0ef04c7fb43529822995a7d1fa367387
22. Orbay H, Tobita M, Mizuno H. Mesenchymal stem cell isolated from adipose and other tissues: basic biological properties and clinical applications. *Stem cells Int* [Internet]. 2012 [citado 5 Abr 2016];2012:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/sci/2012/461718.pdf>
23. Blasco Morente G, Arias Santiago S. Aplicaciones de células madre en dermatología. *Más Dermatol* [Internet]. 2014 [citado 5 Abr 2016];22:4-13. Disponible en: <http://www.masdermatologia.com/PDF/0140.pdf>
24. Cortina L, Hernández P, López De Roux MR, Artaza HM, Dorticós E, Macías C, et al. Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica para trasplante de células madre: método simplificado. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. Dic 2008 [citado 5 Abr 2016];24(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v24n3/hih04308.pdf>
25. Rigacci L. Feasibility and safety of a reduced duration of therapy of colony stimulating factor in a dose-dense regimen. *Support Care Cancer* [Internet]. 2014 [citado 5 Abr 2016];22:2557-61. Disponible en: http://download.springer.com/static/pdf/616/art%253A10.1007%252Fs00520-014-2237-9.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs00520-014-2237-9&token2=exp=1495656923~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F616%2Fart%25253A10.1007%25252Fs00520-014-2237-9.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1007%252Fs00520-014-2237-9*~hmac=20f3f144a318728f2d5953b202697ee264fc206280cb24587daf64e524e3426e
26. Crobu D, Spinetti G, Schrepfer R, Tonon G, Sacconi G, Onali P. Preclinical and clinical phase I studies of a new recombinant Filgrastim (BK0023) in comparison with Neupogen®. *BMC Pharmacology and Toxicology* [Internet]. Feb 2014 [citado 5 Abr 2016];15:7. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/2050-6511/15/7>
27. Álvarez P. Regulatory Systems in Bone Marrow for Hematopoietic Stem/Progenitor Cells

- Mobilization and Homing. *BioMed Research International* [Internet]. May 2013 [citado 5 Abr 2016];2013:[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2013/312656.pdf>
28. Ferrer B. Comparación de la actividad de 2 factores estimuladores de colonias de granulocitos de producción nacional: Hebevital y Leukocim. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. Dic 2011 [citado 5 Abr 2016];27(4):429-39. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000400007
29. Eaves CJ. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions, and the new reality. *Blood* [Internet]. Abr 2015 [citado 5 Abr 2016];125(17):2605-13. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/125/17/2605.full.pdf>
30. Rodríguez A, Cabrera J, Delgado J. Propiedades inmunomoduladoras de las células madre mesenquimales. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. Mar 2015 [citado 5 Abr 2016];31(1):20-31. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v31n1/hih03115.pdf>
31. Ferrer B. Células madre mesenquimales: aspectos relevantes y aplicación clínica en la medicina regenerativa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. Mar 2013 [citado 5 Abr 2016];29(1):16-23. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v29n1/hih03113.pdf>
32. Hernández P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. Abr 2009 [citado 5 Abr 2016];25(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v25n1/hih02109.pdf>
33. Stangeland B, Mughal AA, Grieg Z, Sandberg CJ, Joel M, Nygård S, et al. Combined expressional analysis, bioinformatics and targeted proteomics identify new potential therapeutic targets in glioblastoma stem cells. *Oncotarget* [Internet]. Sep 2015 [citado 5 Abr 2016];22;6(28):26192-215. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694895/pdf/oncotarget-06-26192.pdf>
34. Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell* [Internet]. Mar 2014 [citado 5 Abr 2016];14(3):275-91. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S1934590914000575/1-s2.0-S1934590914000575-main.pdf?_tid=5b313dc0-4227-11e7-9616-00000aacb35d&acdnat=1495812426_9043a8eaaaa7af026174b7f0e048b7a1
35. Medema JP, Vermeulen L. Microenvironmental regulation of stem cells in intestinal homeostasis and cancer. *Nature* [Internet]. Jun 2011 [citado 5 Abr 2016];474(7351):318-26. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v474/n7351/pdf/nature10212.pdf>
36. Brooks MD, Burness ML, Wicha MS. Therapeutic Implications of Cellular Heterogeneity and Plasticity in Breast Cancer. *Cell Stem Cell* [Internet]. Sep 2015 [citado 5 Abr 2016];17(3):260-71. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S1934590915003690/1-s2.0-S1934590915003690-main.pdf?_tid=fbf2c598-446c-11e7-ae6d-00000aab0f02&acdnat=1496062233_5c82a268927a55c52547165e5dab420e
37. Rycaj K, Tang DG. Cell-of-Origin of Cancer versus Cancer Stem Cells: Assays and Interpretations. *Cancer Res* [Internet]. Oct 2015 [citado 5 Abr 2016];75(19):4003-11. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/75/19/4003.full.pdf>
38. McCarthy N. Cancer stem cells: Tracing clones. *Nat Rev Cancer* [Internet]. Sep 2012 [citado 5 Abr 2016];12(9):579. Disponible en: <http://search.proquest.com/openview/381520f8e37a913c9d26ce61bc17ee3c/1?pq-origsite=gscholar&cbl=27578>

Recibido: 20 de junio 2016

Aprobado: 6 de diciembre de 2016

MSc. José Antonio Camacho Assef
Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola"
Calle Máximo Gómez No.257, entre 4ta y Onelio Hernández. Ciego de Ávila, Cuba. CP.65200
Correo electrónico: jac@ali.cav.sld.cu