

# Células madre: definiciones y aproximación conceptual

Fabrizio González-Andrade<sup>1,2</sup>, Ramiro López-Pulles<sup>3,4</sup>

## Resumen

1. Departamento de Patología y Medicina Forense, Universidad de Zaragoza, Zaragoza – España
2. Departamento de Medicina, Hospital Metropolitano, Quito – Ecuador
3. Proceso de Ciencia y Tecnología, Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Quito – Ecuador
4. Unidad de Citogenética Humana, Centro de Biomedicina, Universidad Central del Ecuador, Quito - Ecuador

La investigación avanzada en células madre trata sobre como un organismo desarrolla de una simple célula un organismo adulto o como reemplaza las células dañadas. Está es una prometedora área de investigación que permitirá el desarrollo de terapias celulares que son llamadas Medicina Regenerativa o Reparativa. Las stem cells son hoy por hoy la más fascinante área de la biología, que está expandiéndose rápidamente y generando nuevos descubrimientos. En esta revisión tratamos sobre conceptos básicos enfocados en el origen de las células y sus aplicaciones en la medicina.

Rev Fac Cien Med (Quito) 2009; 34: 64–70.

E-mail:  
fabriziogonzalez@yahoo.es

### Palabras clave

Células madre, células madre adultas, células madre embrionarias, medicina regenerativa..

### Recibido:

22 – Abril - 2009

### Aceptado:

29 – Mayo - 2009

## Introducción

En marzo de 2009, el Presidente de los Estados Unidos de América, Barack Obama, firmó una nueva ley que permite el uso de fondos federales para la investigación de células madre embrionarias humanas, [hES, human embryonic stem cells, por sus siglas en Inglés], revocando de esta manera la prohibición impuesta en el 2001 por su predecesor<sup>(1)</sup>. Esta es la puerta en el nuevo milenio a la biotecnología más promisoría de todos los tiempos, la regeneración celular y el uso terapéutico de células madre.

La investigación avanzada en células madre estudia los mecanismos que permiten a un organismo su desarrollo a partir de una "simple" célula y como éste reemplaza las células dañadas. Está es una prometedora área de investigación que permitirá el desarrollo de terapias celulares conocidas como Medicina Regenerativa. Las células madre son hoy por hoy la más fascinante área de la biología, que está expandiéndose rápidamente y generando nuevos descubrimientos.

Esta revisión pretende explicar la terminología y conceptos básicos del estudio de las células madre. Si el advenimiento de los antibióticos obró dramáticamente en la evolución y pronóstico de las infecciones cambiando los paradigmas vigentes, el descubrimiento de las stem cells y su utilización terapéutica significará, posiblemente, la superación del trasplante de órganos deficientes por la regeneración de los mismos.

## Apuntes históricos

Las primeras publicaciones específicas sobre este tema datan de 1985<sup>(2,3)</sup>. En los países de la Europa oriental (Ucrania, Georgia, la ex URSS), las células madre de origen embrionario-fetales se vienen usando desde hace mas de 30 años. El Instituto para Problemas de Criobiología y Criopreservacion de Kharkov, Ucrania, ha seguido la evolución hasta por 10 años de 2.925 pacientes implantados con células madre embrionico-fetales desde 1986, usando stem cells hematopoyéticas

fetales de tejido hepático humano<sup>14</sup>. Un sinnúmero de pacientes con trastornos post irradiación luego de la explosión atómica de Chernobyl (Ucrania) en 1972, fue tratado también con tales implantes<sup>15</sup>. A principios de la década de 1970, Donald Thomas demostró que leucemias, anemias aplásicas y enfermedades genéticas podían ser curadas

con trasplante de médula ósea, el primer más significativo ejemplo del potencial terapéutico del trasplante de células madre.

Algunos hitos históricos en el estudio de las células madre de resumen en la **tabla 1**.

**Tabla 1. Algunos eventos clave en el desarrollo de la tecnología de células madre**

<b>1908</b>	El término stem cell fue propuesto para usos científicos por el histólogo ruso Alexander Maksimov (1874–1928). Postuló la existencia de stem cells hematopoyéticas.
<b>1960's</b>	Altman y Das presentaron evidencia científica de la neurogénesis en el adulto y de su actividad en el cerebro; sus reportes estuvieron en contraposición con el dogma de Ramón y Cajal de la "no existencia de nuevas neuronas" por lo que fueron ignorados.
<b>1968</b>	Primer trasplante exitoso de médula ósea entre dos hermanos para tratar SCID, Severe Combined Immuno Deficiency.
<b>1978</b>	Las stem cells hematopoyéticas son descubiertas en el cordón umbilical humano.
<b>1981</b>	Stem cells embrionarias de ratón son obtenidas de la masa celular interior del embrión por los científicos Evans, Kaufman y Martin. A Gail Martin se le atribuye el acuñamiento del término Embryonic Stem Cell.
<b>1997</b>	Se demuestra que la Leucemia se origina de stem cells hematopoyéticas siendo la primera evidencia de stem cells cancerígenas.
<b>2001</b>	Científicos del instituto Advanced Cell Technology clonaron tempranamente (estadío de 4 a 6 células) el primer embrión con el propósito de generar stem cell embrionarias.
<b>2006, Agosto</b>	Takahashi y cols. inducen stem cells pluripotentes en ratas.
<b>2006, Octubre</b>	Investigadores de la Universidad de Newcastle crean las primeras células hepáticas artificiales usando stem cells de cordón umbilical.
<b>2007, Enero</b>	investigadores de la Universidad de Wake Forest descubren un Nuevo tipo de stem cell en líquido amniótico. Esto puede potencialmente proveer una alternativa al uso de stem cell embrionarias.
<b>2007, Octubre</b>	Capecchi, Evans y Smithies ganan el Premio Nobel por sus trabajos en stem cell embrionarias de ratones usando genética molecular, conocidos como ratones knockout.
<b>2007, Noviembre</b>	Dos equipos de investigadores (el de Takahashi y el de Thomson) logran inducir stem cell humanos de fibroblastos adultos humanos. Es posible ahora producir stem cells de cualquier otro tipo de tejido en vez de usar embriones humanos.
<b>2008, Enero</b>	Lanza y cols. de Advanced Cell Technology crean la primera línea de stem cell embrionarios sin destruir el embrión. En otros laboratorios, se desarrollan además los primeros blastocistos humanos clonados seguidos de transferencia nuclear de células somáticas con fibroblastos adultos.
<b>2008, Marzo</b>	se publica la primera regeneración exitosa en una rodilla humana de cartilage usando stem cells autólogas de mesenquima adulto, por los médicos de Regenerative Sciences.
<b>2008, Octubre</b>	Conrad y cols. de Tübingen, generan stem cells pluripotentes de espermatogonias de testículos adultos humanos por cultivos de células in vitro con suplementación del factor inhibitorio de la leucemia (LIF). En otro laboratorio, se generan stem cells embrionarias de cabellos humanos.

## Definición

Las células madre, stem cells o células troncales son aquellas capaces, en general, de sostener ilimitados ciclos de división (mitosis) perpetuando indefinidamente la misma estirpe original pero con capacidad para diferenciarse, dejar de ser una stem y convertirse en una de las 200 variedades celulares especializadas y cesar así sus divisiones<sup>161</sup>. Son el reservorio normal de las nuevas células que resulten necesarias para reemplazar las dañadas o muertas. Conservan la capacidad de multiplicarse al ser requeridas, lo que culminara con su diferenciación en células del tejido a reparar. Las enfermedades del adulto a escala celular, pueden ser causadas por muchas, pocas o defectuosas divisiones celulares<sup>161</sup>. El primer caso derivará en tumores; el segundo en imposibilidad de reparar tejidos u órganos dañados, como en lesiones de médula espinal o corazón infartado, mientras que ejemplos de división celular con producto deficiente son la hemofilia o la diabetes; en ambos casos por falta de producción de alguna sustancia (factores de coagulación e insulina). Hasta ahora se preconizó la cirugía y la farmacología para tratar tales enfermedades. La vertiginosa carrera emprendida en pos del conocimiento más profundo de la reparación de órganos y las funciones de las stem cells, provocó un salto cualitativo al descubrir que órganos hasta hoy considerados post-mitóticos o adultamente diferenciados y no regenerables, como en el caso del corazón, son realmente capaces de regenerarse, grupos de investigadores han encontrado evidencias de ello<sup>171</sup>. Pero, ¿por qué no lo hacen en forma completa y espontánea ante cualquier evidencia de daño tisular?, si bien no sucede así, hoy conocemos que podemos inducirlo<sup>181</sup>, y se comienza a valorar la actividad de las stem cells que cada organismo adulto conservó<sup>191</sup>.

La definición clásica de células madre requiere que estas posean dos características fundamentales:

- **Auto-renovación:** la habilidad de pasar a través de numerosos ciclos de división celular (mitosis) mientras mantiene un estado sin diferenciar.
- **Potencia:** entendida como la capacidad de diferenciarse en células especializadas.

## Potencialidad

Las células madre totipotentes (también llamadas omnipotentes) son aquellas que pueden diferenciarse en tejidos embrionarios y extraembrionarios. Esas células son producidas por la fusión de un óvulo y un espermatozoide; las primeras células producto de la división del cigoto son totipotentes.

Se denominan Pluripotentes a las células madre embrionarias provenientes de la masa celular interna del blastocisto y que descendieron de las totipotentes, **figura 1**. Las stem cells pueden transformarse en cualquier tejido del cuerpo, excluyendo a la placenta, solamente las células totipotentes pueden lograrlo.

Multipotentes son células madre que pueden diferenciarse en otra célula pero solamente de familias celulares cercanas; por ejemplo, las células hematopoyéticas se diferencian en eritrocitos, leucocitos, plaquetas y demás. Sin embargo y como veremos más adelante, algunas células consideradas multipotentes han demostrado dar origen a células de las tres capas embrionarias.

Las células madre Oligopotentes pueden diferenciarse únicamente en unos pocos grupos celulares, por ejemplo, las células mieloides y linfoides.

Por último, de denominan Unipotentes a las células madre que pueden producir una sola línea celular; la suya propia, pero tienen la propiedad de auto-renovarse, característica que las distingue de las células que no son stem cells.

## Origen y clasificación

Las células madre provienen de 4 fuentes distintas como se explica en la **tabla 2**.

A partir de su origen, las células madre se clasifican en los siguientes subtipos:

- **Células madre adultas:** Actualmente la nomenclatura las denomina células multipotentes progenitoras adultas. La aludida restricción en el desarrollo potencial de tales células adultas en algunos órganos explica la necesidad de nuevas fuentes para obtenerlas. Aquellos que carecen de una población de stem cells progenitoras multipotentes a lo largo

## REPORTE CIENTÍFICO

de la vida, no serán capaces de auto-repararse. No se explica aún la causa de que algunos órganos posean y otros carezcan de tales poblaciones celulares. Los tejidos deficientes de este tipo de células son principalmente el cerebro, el corazón, la médula espinal, el ojo y el riñón. Sin embargo, recientemente se ha comunicado sobre pequeñas poblaciones presentes también en esos órganos<sup>[9]</sup>. Estas pequeñas poblaciones celulares jugarían un rol importantísimo en el proceso de regeneración inducida que sería disparado por las stem cells implantadas, en cuyo caso, otra línea investigativa se avizora: la búsqueda de los factores que disparen o induzcan tal respuesta en calidad y/o cantidades mayores que las habituales ante el daño tisular.

Mucho se ha especulado sobre el tipo de célula en la que puede devenir una célula multipotente progenitora adulta; así, si solamente daría origen a otra célula del tejido del cual proviene o a lo sumo de algún otro tejido proveniente de la misma capa

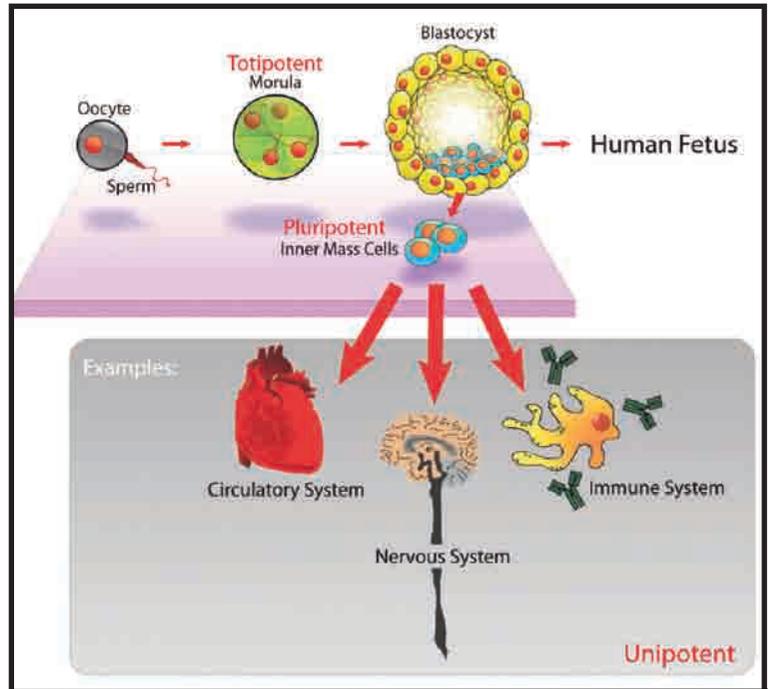


Figura 1. Diferenciación celular, cortesía del NIH para su difusión en materiales educativos (<http://stemcells.nih.gov>)

Tabla 2. Fuentes de células progenitoras multipotentes

Fuente	Descripción	Ejemplos
<b>Órganos adultos</b>	Reservorio de células Parcialmente destinadas a regenerar las del propio órgano	Hígado, huesos, médula ósea, capas de intestino, espermatozoides.
<b>Tejidos fetales</b>	Células precursoras más abundantes en órganos en crecimiento; algunas sin predeterminación.	células de miocardio, cerebrales, germinales precursoras de espermatozoides y huevos.
<b>Blastocisto</b>	Masa celular interna de blastocistos creados por estimulación eléctrica o química de huevos no fertilizados o por procedimientos infértiles con espermatozoides y huevos.	Relacionado con investigación en clonación animal.
<b>Blastocistos por trasplante nuclear</b>	Derivados de huevos estimulados para dividirse luego del intercambio completo de información genética.	

embriológica. Sin embargo, este paradigma también se ha visto modificado luego de varias investigaciones de la Universidad de Minnesota que han demostrado que células progenitoras adultas marcadas con un gen reportero implantadas en blastocistos de ratas, generan progenies quiméricas [6]. Examinados al nacer, se encontraron dichas células marcadas en cerebro, retina, hígado, intestino, riñón, bazo, médula ósea y piel, lo que demostraría que pueden originar células de ecto, meso y/o endodermo indistintamente, o que hubieran adquirido tal capacidad en el laboratorio. Otra de las pruebas realizadas consistió en inyectar células progenitoras adultas en un modelo animal. Luego de unos meses, estas mismas células fueron encontradas en sangre, médula ósea, bazo, pulmones, hígado e intestino. No se encontraron en músculo esquelético, corazón, cerebro ni riñón; todos los tejidos conocidos como carentes o deficitarios en stem cells o progenitoras adultas, lo que sugiere que rigurosos mecanismos de control sobre la población de stem cells en dichos órganos deben ser vencidos para que la terapia con las mismas sea efectiva [10].

**b Células madre de tejidos fetales:**

Aproximadamente a las 12 semanas de gestación los órganos primitivos están formados. Durante los siguientes 6 meses aumentan de tamaño y desarrollan la habilidad de funcionar independientemente de la placenta. Como el feto crece muy rápidamente, todos los tejidos y órganos, incluso cerebro, contienen células madre provenientes de 3 fuentes: trofoblasto, células germinales primitivas y tejido fetal. Como con muchos otros tipos celulares, la principal dificultad para obtener una población autoperpetuada de células provenientes del trofoblasto fue la imposibilidad de impedir su diferenciación. Pareciera que esto sucede con todas las stem cells que, al menos en cultivos de laboratorio, cesan de dividirse y se diferencian, sugiriendo que tal diferenciación es el proceso que por *default* acontece, lo que implica una limitación natural al tamaño de los órganos y una barrera a la formación de tumores. Si es así, el medio ambiente que soporta tal estado de *ausencia de diferenciación*,

debería expresar los genes cuyos productos la inhiban. En los tejidos, además, el medio debe inhibir también la división celular salvo que nuevas células sean necesarias. Un aporte fundamental [11] fue encontrar que el factor de crecimiento de fibroblastos 4 (FGF4), que utiliza heparina como co-factor, era tan necesario como las capas nutrientes de los fibroblastos para mantener a las stem cells trofoblásticas en estado de indiferenciación. La inyección de estas células en el blastocisto solo produjo tejidos trofoblásticos.

Otras células madre que despertaron gran interés son las fetales o embrionario-fetales. Se obtienen de donaciones de tejidos fetales entre la 5 y 12<sup>va</sup> semana de gestación. La ventana de 5-12 semanas resulta ventajosa pues antes de este período la totipotencialidad de las células, cercana al 100%, su bajo grado de diferenciación y la alta tasa de mitosis que presentan pueden generar teratomas. Por su parte, a partir de las 12 semanas, el sistema inmunitario HLA (Human Leukocyte Antigen) está ya desarrollado, por lo que el implante de stem cells puede provocar rechazo inmunológico en el receptor.

**c Células madre embrionicas (hESc):**

Antes de la organogénesis, los embriones de toda especie forman una comprimida colección de células con potencial para devenir en cualquier órgano o tejido (pluripotentes), **figura 1**. Descritas inicialmente en ratones, tienen la capacidad de dividirse *in vitro* incesante e infinitamente, además conservan la capacidad de diferenciación a cualquier tipo celular cuando son expuestas al adecuado factor de crecimiento. Trabajos realizados a lo largo de estos años muestran que pueden dar origen a células de las 3 capas embrionarias. Por ejemplo, hacia la formación de nervios capaces de transmitir señales eléctricas y químicas, similares a los corporales, de ahí el entusiasmo por desarrollar terapias de regeneración en Parkinson, Alzheimer, lesiones medulares y degeneraciones de retina. Se trata de la familia celular más pluripotente de todas, por lo que poseen el mayor potencial terapéutico.

**d Células madre por partenogénesis:**

Hasta ahora solo obtenido en primates y a título

experimental. Se trata de la activación artificial de un huevo sin haber sido previamente fertilizado mediante modificaciones en el flujo de calcio. La línea celular obtenida presenta la misma característica que otras *stem cells* embrionarias: cromosómicamente normales, capaces de interminables ciclos de crecimiento y división. Contienen significativas cantidades de telomerasa, de la cual se cree juega un rol fundamental en el mantenimiento e integridad de los cromosomas a través de divisiones sucesivas. Su pluripotencialidad fue demostrada por la aparición de teratomas en modelos animales. Estos resultados sugieren que si bien los huevos activados partenogénicamente no darán origen a un individuo, pueden teóricamente proveer células pluripotentes. Muchos interrogantes e inconvenientes con esta línea celular aún no han sido superados.

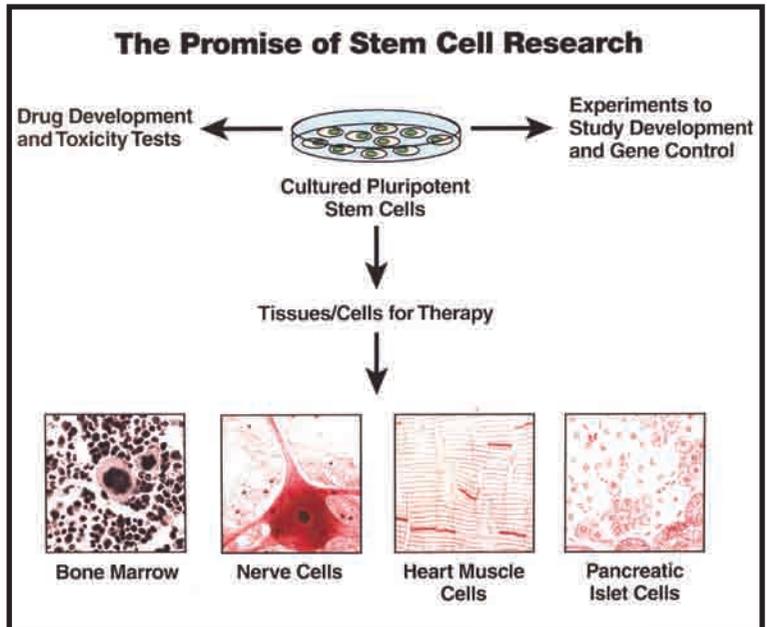
- e Células madre por trasplante nuclear:** Cada célula del organismo es un reservorio de todos los genes de un individuo. La única excepción es el espermatozoido maduro, que solo contiene la mitad, con poblaciones de espermatozoides X o Y. Se comprobó que con material nuclear (cromosomas) de una célula implantada en un huevo, puede darse origen a un individuo idéntico al donante del material nuclear, se denomina a esto clonación. Este tipo de procedimiento podría utilizarse para crear *stem cells* a necesidad del propio individuo, con su propia carga genética. Las terapias de reemplazo genético podrían ayudar a millones de diabéticos, hemofílicos, etc. Hoy en día es objeto de restricciones por temor a la clonación humana.

**Conclusión**

El estudio actual de las células madre constituye el inicio de una nueva era en la comprensión y tratamiento de las enfermedades. Muchas de las que hoy se tratan mediante terapéutica farmacológica y/o quirúrgica, posiblemente serán en el futuro tratadas con trasplante de *stem cells*, lo cual apunta a la base fundamental del problema y su solución: la célula. Innumerables enfermedades y deficiencias orgánicas parecen posibles de ser tratadas con *stem cells*; dia-

betes, cirrosis hepática, artritis, enfermedades neurológicas (Alzheimer, Parkinson), lesiones medulares, miocardiopatías dilatadas idiopáticas, infarto agudo de miocardio, anemias, leucemias y muchas más. **Figura 2.**

Indudablemente, existen grandes controversias respecto al estudio y potencial terapéutico de las células madre. Las hay de orden religioso, político, social y también médicas. No está definitivamente establecido el mecanismo de acción regenerativo de las *stem cells*. Resulta frecuente observar que diferentes grupos académicos postulan teorías distintas o diametralmente opuestas para explicarlo. No pueden dejarse de mencionar trabajos donde se duda o niega absolutamente la posibilidad de que tales propiedades de las *stem cells* existan [12-15]. A pesar de ello, la ciencia avanza en su estudio y comprensión, el cual ha sido comparado a conocer y entender los secretos del Universo.



**Figura 2.** Posibles efectos de las Stem Cells en la terapia regenerativa, cortesía del NIH para su difusión en materiales educativos (<http://stemcells.nih.gov>)

**Conflicto de interés**

Ninguno declarado por los autores

## Referencias

- 1 Dinan S. Obama 'guarantees' stem cell work [artículo de periódico en línea]. The Washington Times 2009 02 jun. <<http://www.washingtontimes.com/news/2009/feb/06/obama-guarantees-aiding-stem-cell/>>
- 2 Kochupillai V, Sharma S, Francis S, Mehra NK, Nanu A, Verma IC, et.al. Fetal liver infusion: an adjuvant in the therapy of acute myeloid leukemia (AML). *Prog Clin Biol Res* 1985; 193: 267-79.
- 3 Kochupillai V, Sharma S, Francis S, Mehra NK, Nanu A, Kalra V, et.al. Bone marrow reconstitution following human fetal liver infusion (FLI) in sixteen severe aplastic anemia patients. *Prog Clin Biol Res* 1985; 193: 251-65.
- 4 Petrenko YA, Jones DR, Petrenko AY. Cryopreservation of human fetal liver hematopoietic stem/progenitor cells using sucrose as an additive to the cryoprotective medium. *Cryobiology* 2008; 57(3):195-200
- 5 Hatch M, Ron E, Bouville A, Zablotska L, Howe G. The Chernobyl disaster: cancer following the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Epidemiol Rev* 2005; 27: 56-66.
- 6 Kiessling A, Anderson S. Human embryonic stem cells. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers; 2003.
- 7 Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et.al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701 - 5.
- 8 Leri A, Kajstura J, Anversa P. Identity deception: not a crime for a stem cell. *Physiology* 2005; 20: 162-168.
- 9 Pomerantz J, Blau H. Nuclear reprogramming: a key to stem cell function in regenerative medicine. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 810 - 16.
- 10 Tosh D, Slack J. How cells change their phenotype. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 187-194.
- 11 Quinn J, Kunath T, Rossant J. Mouse trophoblast stem cells. *Methods Mol Med* 2006; 121: 125-48.
- 12 Anonymous. No consensus in stem cells. *Nature* 2004; 428: 587.
- 13 Chien K. Stem cells: lost in translation. *Nature* 2004; 428: 607- 8.
- 14 Murry C, Soonpaa M, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, et. al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004; 428: 664 - 8.
- 15 Theise N, Krause D and Sarkis S. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2003; 299: 1317.