Células madre: una revolución en la medicina regenerativa

>>> Las células madres o stem cells son en el actualidad de gran utilidad en la terapia de reemplazo celular y presenta un gran desafío a futuro. Es vital estar constantemente actualizado por tal motivo les presentamos una completa revisión no solo de este tipo de células sino también sus nuevos usos.

>>> AUTORES

Quesada Leyva, Lidyce; León Ramentol, Cira Cecilia; Fernández Torres, Sandra;Pestana, Elizabeth Nicolau

Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba Santiago de Cuba, Cuba

Dra. Lidyce Quesada Leyva, Dra. Cira Cecilia León Ramentol, Lic. Sandra Fernández Torres y Lic. Elizabeth Nicolau Pestana

Centro de Inmunología y Productos Biológicos. Universidad de Ciencias Médicas, Camagüey, Cuba.

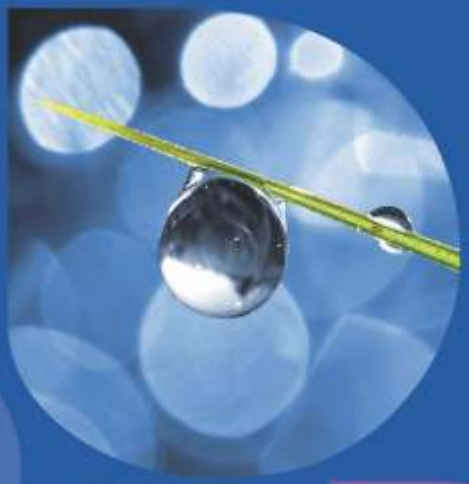
MEDISAN, vol. 21, núm. 5, pp. 574-581

>>> RESUMEN

Los avances en la medicina regenerativa han sido evidentes en los últimos años y esto se ha obtenido por los nuevos conocimientos alcanzados en relación con las células madre, cuyo uso en la terapia de reemplazo ha dado lugar a una nueva era en la medicina. A tales efectos se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de difundir sus generalidades y aplicaciones, así como lo relacionado con las investigaciones básicas que se realizan en ese campo y los principales logros obtenidos. La posibilidad de expansión y diferenciación de dichas células, permite obtener un número suficiente de estas, lo cual ayuda al desarrollo de la terapia celular.

Palabras clave: células madre, medicina regenerativa,

Tecnología escalable que acompaña su crecimiento



- Gestión de laboratorios
- Conectividad con analizadores
- Trazabilidad de muestras
- Redes de laboratorios
- Integración hospitalaria
- Facturación

PUB

PUBLISHER
Publicación automática de resultados vía fax / email / PDF. Envío simultáneo a pacientes / médicos / instituciones.

WEB

WEB
Integración a la web. Consulta interactiva de resultados para Pacientes / Médicos / Derivantes / Recepción en línea de derivaciones.

CONNECT
Comunicación con instrumentos. Producto independiente o componente de NextLAB LIS.

CON

MICROBIOLOGÍA
Definición de paneles de antibióticos (CIM, Disco, IDI) / Manejo de múltiples aislamientos para muestra / Informes preliminares.

MIC

STM

SISTEMA DE TRACKING DE MUESTRAS
Seguimiento de las muestras dentro del laboratorio. Producto independiente o integrado a NextLAB LIS.

CONECTOR
Integración en tiempo real de NextLAB LIS con Sistemas hospitalarios / Middleware / LIS de otros fabricantes.

CNT

LIS®

LABORATORY INFORMATION SYSTEM®

Flexibilidad y poder de parametrización. Software abierto que puede integrarse con instrumentos de cualquier fabricante. Solución ideal para instituciones públicas y privadas al contemplar facturación e integración con sistemas hospitalarios. NextLAB® LIS se presenta en tres versiones: Lite, Professional y Enterprise.

LITE | PRO | ENT

NextLAB®

SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB by Genetrics S.A.
Av. del Libertador 8630 6to Piso "1"
C1429BNT Núñez Buenos Aires
T. (+5411) 52 63 02 75 Rot
F. (+5411) 52 63 02 75 Ext 100
info@nextlab.com.ar

terapia celular.

>>> INTRODUCCIÓN

Las células madre (CM), también conocidas como células troncales, han sido objeto de gran interés en las últimas décadas debido a sus características y a su potencial terapéutico. Las investigaciones en este campo proporcionan conocimientos sobre cómo un organismo se desarrolla a partir de una sola célula fertilizada, así como también sobre los mecanismos mediante los cuales los individuos adultos sanos reparan las células dañadas y mantienen la homeostasis de sus órganos y tejidos (1,2).

Por otra parte, cada vez se establecen nuevas conexiones entre las células madre y las cancerosas, lo que hace del estudio de estas una buena manera de aproximarse al conocimiento y tratamiento de pacientes con cáncer. Por tanto, en el área de la investigación en biomedicina, dichas células son cada vez más utilizadas como fuente de terapia celular en quienes padecen las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, así como diabetes mellitus y afecciones cardíacas, entre otras (1,2).

Las células madre presentan una serie de propiedades que las distinguen del resto de las células y les confieren las características óptimas para su uso en medicina regenerativa, entre las cuales figuran: la alta tasa de proliferación y regeneración clonal mediante divisiones simétricas (autorrenovación) y su alto grado de potencialidad para diferenciarse en distintos tipos celulares a través de divisiones asimétricas (diferenciación).

Por tanto, las células madre se clasifican como totipotentes, pluripotentes o multipotentes, pues son capaces de generar uno o más tipos de células diferenciadas, y poseen la capacidad de autorrenovación. En los animales superiores, estas se clasifican en 2 grupos: células madre embrionarias y células madre órgano-específicas (adulto)(3,4).

1. Células madre embrionarias

- Células madre embriónicas
- Células madre germinales
- Células madre de los teratomas y teratocarcinomas

Embriónicas: derivan de la masa celular interna del embrión en el estadio de blastocito (7-14 días) y son totipotentes y pluripotentes. A partir de ellas, y tras muchas divisiones celulares, surgirán con las que forman parte del tejido especializado; sin embargo, aunque las células de la masa celular interna del blastocito son pluripotentes, no son en sí mismas células madre dentro del embrión, porque estas no se mantienen indefinidamente como tales en condiciones in vivo, sino que se diferencian sucesivamente en los diversos tipos celulares durante la fase intrauterina. Lo que ocurre es que cuando se extraen del embrión y se cultivan bajo ciertas condiciones in vitro, estas se convierten en células "inmortales" dotadas de esas 2 propiedades mencionadas: autorrenovación y pluripotencia, características importantes para poder ser utilizadas en terapia celular.[4]

Germinales: se localizan en la cresta germinal de los fetos, lugar donde se produce la diferenciación de la línea germinal.[4]

De los teratomas y teratocarcinomas: se localizan en las gónadas en forma de tumoración. Las células diferenciadas del tumor se forman a partir de células madre pluripotentes de carcinoma embrionario que derivan, a su vez, de células primordiales germinales del embrión (posimplantación). Son tumores que contienen una gran variedad de tipos celulares que incluyen desde células musculares, cartílago, hueso, epitelio, neuroectodermo primitivo, estructuras ganglionares y epitelio glandular, es decir, derivan de las 3 capas embrionarias que tiene un embrión (endodermo, mesodermo y ectodermo) (4).

2. Células madre órgano-específicas (adulto)

Son derivadas de las células embriónicas, a lo largo de la vida del tejido poseen capacidad multipotencial, es decir, son capaces de originar células especializadas de un órgano concreto en el embrión y también en el adulto (4).

Estas células son ideales para la medicina regenerativa, la ingeniería de tejidos y la terapia de sustitución celular. Esto se debe principalmente a su capacidad de diferenciarse en múltiples líneas celulares (5,6).

Las aplicaciones de la terapia celular son de gran aceptación y han sido reconocidas por la comunidad científica internacional. Al respecto, una de las líneas de investigación más atractiva es la que estudia los beneficios de las células madre como moduladoras de la reparación y regeneración de órganos y tejidos, como el dental y el periodontal (6).

La terapia basada en células madre adultas constituye la forma de tratamiento másinnovadora para la regeneración de los tejidos patológicos, ausentes o deficitarios, así como de relleno estético apropiado para variedad de indicaciones cosméticas y reconstructivas; asimismo, es una de las líneas prioritarias de investigación en todo el mundo y evita los problemas de rechazo inmune de los homotrasplantes, las complicaciones inherentes a la implantación de otros materiales aloplásticos, las secuelas estéticas o funcionales de las zonas donantes de los autotrasplantes de mayor morbilidad y los problemas éticos del uso de células madre embrionarias, de ahí que la terapia celular se haya convertido en una realidad en la última década y haya surgido como un nuevo instrumento para múltiples especialidades(7,8).

Como bien se plantea, la terapia celular o medicina regenerativa, como nueva disciplina científica, sustenta su aplicabilidad en las células madre, las cuales no solo tienen la capacidad de autorrenovarse, (9,11) sino también de dar origen a otras, a través de un proceso de diferenciación, lo que ha permitido regenerar tejidos dañados y estimular la angiogénesis(12,13).

Las investigaciones básicas y clínicas realizadas en los últimos años sobre las células madre y sus posibilidades terapéuticas han constituido "una revolución en la medicina regenerativa" (14).

Las células madre adultas han marcado una nueva etapa de posibilidades para la medicina regenerativa. Estas se encuentran presentes en la mayoría de los tejidos y pueden ser movilizadas con la

aplicación de factores estimulantes de colonias granulocíticas, para su colecta posterior mediante probados métodos (15).

Sus ventajas se sustentan y cada vez son mayores las evidencias que demuestran su plasticidad, por lo que muchos las reconocen como pluripotentes (3). Su obtención autóloga libera al procedimiento de sus implicaciones bioéticas negativas, en tanto, posibilita la apertura de nuevos enfoques terapéuticos (14).

Por lo anteriormente expuesto, los autores se propusieron profundizar en los diferentes aspectos relacionados con las células madres y la medicina regenerativa, lo cual ayudará a ampliar los conocimientos y brindará la posibilidad difundir sus generalidades y aplicaciones, así como lo relacionado con las investigaciones en las ciencias básicas.

Clasificación de las células madre

Como ya se había planteado, las células madre pueden clasificarse atendiendo a su origen en: células madre adultas (CMA) y células madre embrionarias (CME). Las CMA o multipotenciales, también son conocidas como órgano-específicas, ya que generan los tipos celulares del mismo tejido. Estas provienen de embriones y actualmente se conocen 3 fuentes para su obtención, a saber: a) embriones que no llegaron a utilizarse en los procedimientos de blastocisto producido por fertilización in vitro (FIV),b) embriones creados de células somáticas por técnicas de transfección y c) líneas de CME ya existentes, las cuales se obtienen de cultivos celulares. Estas últimas son las que han provocado menos controversia en cuanto a factores bioéticos (16).

La diferencia entre ambos tipos de células radica en la capacidad de cada una para generar las líneas germinales de un organismo. Las CMA se derivan principalmente de la médula ósea, que son capaces de generar todos los tipos celulares de la sangre y del sistema inmune; también se han aislado de la piel, del tejido adiposo, de ligamentos periodontales, de membranas sinoviales, de hueso trabecular y del sistema nervioso, entre otros (17-19).

Aunque parece ser que en todos los tejidos existen células madres, capaces de compensar los daños y mantener la reparación, el sistema nervioso central y el corazón son tejidos en los cuales su activación y reparación después del daño parece ser menor o tardía. Como bien se conoce, a edades más tempranas existen células suficientes para compensar los daños y mantener la reparación; sin embargo, con la edad y la presencia de algunas enfermedades crónicas, llegan a producirse fallos en la capacidad de reparación, debido a que disminuye el número y función de las CM progenitoras y además pierden la capacidad de hacer frente a las mayores demandas de reparación existentes (20).

Otra clasificación que se aplica a las CM se basa en su potencial y capacidad de diferenciación (21):

1. Totipotenciales: únicamente el cigoto y las descendientes de las 2 primeras divisiones son células totipotenciales, ya que tienen la capacidad de formar tanto el embrión como el trofoblasto de la placenta.

2. Pluripotenciales: a los 4 días las células totipotenciales empiezan a diferenciarse y forman el blastocisto y la masa celular interna. Las células de esta última son consideradas pluripotenciales y pueden diferenciarse en las 3 líneas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo), pero pierden la capacidad de formar la placenta.

3. Multipotenciales: son células capaces de producir un rango limitado de linajes de células diferenciadas de acuerdo con su localización, por ejemplo, las CM del sistema nervioso central tienen el potencial de generar 3 tipos celulares: neuronas, oligodendrocitos y astrocitos.

4. 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 escamas queratinizadas(22).

Se ha comentado que gran parte de las enfermedades que podrían beneficiarse con la aplicación de la medicina regenerativa, se deben a los trastornos en que interactúan diferentes factores celulares y no a la falta de una sola proteína. Ante esta situación, se ha planteado que la terapia celular regenerativa puede ser una estrategia integral más lógica y eficaz, pues sería capaz de aportar no solo células madre, sino también diversas moléculas activadoras y reguladoras producidas

>

LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO

La más amplia gama de Analizadores de Electrolitos

Nuestros equipos, con diseño y producción en Argentina, son comercializados en todo el mundo.

- Fácil de operar
- Libre de mantenimiento
- Bajo costo por determinación
- Se adapta a las necesidades de su laboratorio

Na+ K+ Cl- Ca++ Li+

IQNet CERTIFICATE CE

Industria Argentina
www.diestroweb.com
info@diestroweb.com

Comuníquese con nosotros:
+ 54 11 4709 7707

Diestro
MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY

o inducidas por ellas, con capacidad para favorecer la diferenciación de las células implantadas y estimular las células propias del tejido receptor, lo que contribuiría a una regeneración más fisiológica del tejido dañado.[23-25]

Aplicaciones clínicas de las células madre

La primera aplicación que se le atribuye es la de vehículo terapéutico de genes, en el caso de enfermedades monogénicas, o como vehículo de terapias antitumorales o antiangiogénicas; la segunda —y principal— es como terapia de reemplazo celular o medicina regenerativa, por su potencial de diferenciación en el uso de la regeneración de tejidos destruidos o dañados.[26] En esta área se están desarrollando trabajos de investigación donde se busca reemplazar células dañadas por células funcionales que restituyan la función normal de los tejidos u órganos en enfermedades debilitantes, tales como: diabetes mellitus, afecciones cardiovasculares, así como enfermedad de Parkinson y de células sanguíneas(27).

Actualmente existen muchas investigaciones enfocadas a descubrir células progenitoras que sirvan como banco de células para usos terapéuticos, habiéndose evaluado varias estrategias, que incluyen las terapias celulares derivadas de células autólogas y las derivadas de líneas celulares establecidas desde una variedad de CM que incluyen médula ósea, cordón umbilical, CME, así como células de tejidos y órganos de animales genéticamente modificados (28).

Hoy en día, la principal aplicación de las CM es con la médula ósea, la cual es un recurso celular propio, accesible y abundante para la terapia celular de CM autólogas; sin embargo, se encuentran en poca cantidad en el tejido humano (28,29).

La frecuencia de las CMA es de aproximadamente 1/106 células nucleadas en la médula ósea y de 1/104 en el cordón umbilical, y el número va disminuyendo significativamente con la edad. Aunque estas pueden ser expandidas bajo ciertos criterios de cultivo, su número sigue siendo limitado, ya que en cultivo las células madre de médula ósea soportan de 6-10 pases y las de cordón umbilical, hasta 40 pases;(30) no obstante esta limitante, hace más de 50 años han sido empleadas, con resultados favorables para restaurar células hematopoyéticas (31).

Otra de las aplicaciones de las CM es la que induce a la formación de condrocitos. En el área de cardiología se han desarrollado investigaciones relacionadas consistentes en trasplantes de células madre de médula ósea en corazones lesionados de ratas, habiéndose observado mejoría en la función cardiaca (29).

Páez Guerrero D et al, [29] desde 1994 realizaron protocolos en ingeniería de tejidos para lograr diferenciar in situ CMA en cartílago; procedimientos que combinan estas células con matrices biológicas activas y factores de crecimiento que inducen a la formación de condrocitos.

En la reparación de miocardio se han postulado diferentes efectos de las CM, como la diferenciación local de estas células en cardiomiocitos, liberación de factores solubles paracrinos que promuevan la proliferación de células residentes de tejido y/o la fusión de CM con células cardíacas. Igualmente, se han realizado trasplantes de CMA en pacientes con defectos congénitos en el músculo esquelético como distrofia muscular y otras miopatías, en los cuales se ha observado mejoría en la estructura y función del músculo. Las CMA obtenidas de la membrana sinovial han mostrado in vivo un potencial miogénico en el ratón mdx, modelo de distrofia muscular de Duchenne (28).

Los potenciales terapéuticos de las CMA y las CME han sido ampliamente investigados, específicamente las CMA en ensayos clínicos de fases I, II y III en enfermedades cardiovasculares, como esclerosis múltiple, apoplejía, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, osteogénesis imperfecta, distrofia macular, degeneración macular y lesión de la médula espinal, entre otros(29).

Desafortunadamente, solo algunos casos han sido totalmente efectivos, como en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En la actualidad, uno de los principales peligros de la terapia con CM es la posibilidad de inducción de tumores, aunque se plantea que esto depende del número de células aplicadas(29).

>>> CONCLUSIÓN

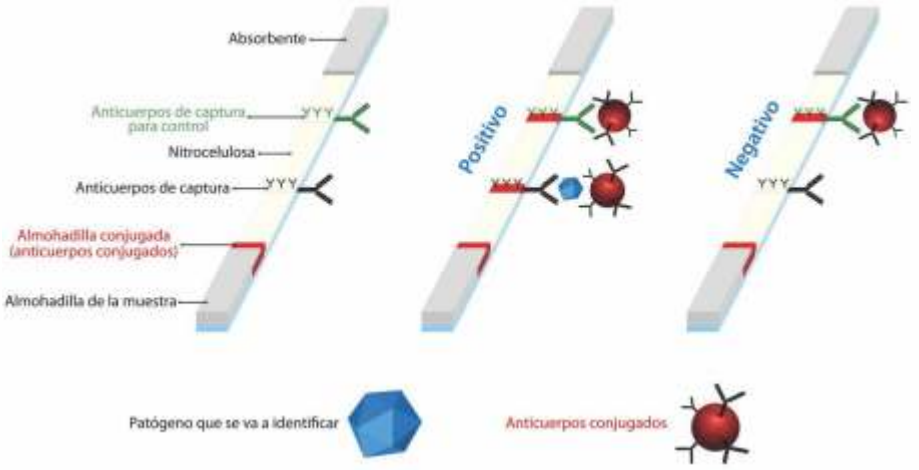
La posibilidad de expansión y diferenciación de dichas células, permite obtener un número suficiente de estas, lo cual ayuda al desarrollo de la terapia celular.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doss MX, Koehler CI, Gissel C, Hescheler J, Sachinidis A. Embryonic stem cells: apromising tool for cell replacement therapy. J Cell Mol Med. 2004;8(4):465-73.
2. Mata Miranda MM, Sánchez Monroy V, Vázquez Zapién GJ. Investigación básica con células madre pluripotentes en la escuela médico militar. Rev Sanit Mil. 2014; 68(4):233-7.
3. Arribas García de León MI. Plasticidad diferencial de distintos clones de células madre mesenquimales aisladas de lipoaspirados humanos [Tesis Doctoral].Instituto de Bioingeniería. Universidad Miguel Hernández, 2010 [citado 18 Oct 2013].
4. Mato Matute E. Células madre: un nuevo concepto de medicina regenerativa. Rev Cubana Endocrinol. 2004 [citado 18 Oct 2013];15(2).
5. Brignier AC, Gewirtz AM. Embryonic and adult stem cell therapy. J Allergy ClinImmunol. 2010;125(2 Suppl 2): 336-44.
6. Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: past, present and future. Cell stem cell. 2012;10(6):678-84.
7. Songtao S, Stan Gronthos S. Perivascular niche of postnatal senchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. J Bone Miner Res. 2003 [citado 18 Oct. 2013];18(4).
8. Serna Cuéllar E, Santamaría Solís L. Protocolo de extracción y procesamiento de células madre adultas del tejido adiposo abdominal: coordenadas del cirujano plástico en la investigación traslacional. Cir Plást Iberolatinoam. 2013;39(1): 44-50.
9. Prósper F, Gavira JJ, Herreros J, Rábago G, Luquin R, Moreno J, et al. Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. An Sist Sanit Navarra. 2006 [citado 18 Oct. 2013]; 29(supl 2).
10. Mirotsou M, Jayawardena TM, Schmeckpeper J, Gnecchi M, Dzau VJ. Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. J Mol Cell Cardiol. 2011;50(2):280-9.
11. Segers VF, Lee RT. Stem-cell therapy for cardiac disease. Nature. 2008; 451(7181):937-42.
12. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y aplicaciones de las células madre: una nueva revolución en medicina. Rev Cubana Med. 2011 [citado 12 Ene 2013];50(4).
13. Arce González MA, Hernández Moreno VJ, Peñate Gaspar AC. El aislamiento de células madre como servicio científico-técnico desde una perspectiva transdisciplinaria. Medicentro Electrónica. 2013 [citado 12 Ene 2013];17(2).
14. Libreros Piñeros L. El proceso salud enfermedad y la transdisciplinariedad. Rev Cubana Salud Pública. 2012 [citado 8 Ene 2013];38(4).
15. Levine AD, Wolf LE. The roles and responsibilities of physicians in patients' decisions about unproven stem cell therapies. J Law Med Ethics. 2012;40(1): 122-34.
16. Carini F, Menchini Fabris GB, Biagi E, Salvade A, Sbordone L, Baldoni MG. Estudio experimental sobre la utilización de células madre humanas en la terapia de los defectos periodontales: resultados preliminares. Av Periodoncia. 2011 [citado 4 May 2014];23(2).
17. Hug K. Sources of human embryos for stem cell research: ethical problems and their possible solution. Medicine (Kaunas). 2005;41(12):1002-10.
18. Giraldo JP, Madero JI, Ávila M, López C, Aparicio A, Ruiz JA. Las células madre. Rev Colombiana Obstetr Ginecol. 2003;54(2):87-96.
19. Snyder E, Haley R. Cellular therapy: a physician's handbook. Washington, DC: American Association of Blood Banks; 2004.
20. Orbay H, Tobita M, Mizuno H. Mesenchymal stem cell isolated from adipose and other tissues: basic biological properties and clinical applications. Stem Cells Intern. 2012;2012:1-9.
21. Prósper F, Pérez A, Cosin J, Panizo A, Rifón J, Hernández M. Utilización de células madre en terapia regenerativa cardíaca. Rev Med Univ Navarra. 2002;46:24-8.
22. Mata Miranda M, Vázquez Zapién GJ, Sánchez Monroy V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. Perinatol Reprod Hum. 2013;27(3):194-9.
23. Alison MR, Islam S. Attributes of adult stem cells. J Pathol. 2009;217(2):144-60.
24. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa II. Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2006 [citado 8 Ene 2013];22(1):
25. Mironow V, Visconti R, Markwald R. What is regenerative medicine? Emergence of applied stem cell and developmental biology. Expert Opin Biol Ther. 2004;4:773-1.
26. Brunt KR, Weisel RD, Li RK. Stem cell and regenerative medicine future perspectives. Can J Physiol Pharmacol. 2012;90:327-35.
27. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Inmunología de Kuby. 6 ed. México, DF: McGraw Hill Interamericana; 2007:32-3.
28. Doss M, Koehler CI, Gissel C, Hescheler J, Sachinidis A. Embryonic stem cells: a promising tool for cell replacement therapy. J Cell Mol Med. 2004;8(4):465-73.
29. Páez Guerrero D, Arévalo Romero J, Rodríguez Pardo VM. Evaluación de características morfológicas e inmunofenotipo de células madre mesenquimales en cultivo obtenidas a partir de sangre de cordón umbilical o médula ósea. Nova. 2007;5(8):114-25.
30. Brunt K, Weisel RD, Li RK. Stem cells and regenerative medicine future perspectives. Can J Physiol Pharmacol. 2012; 90: 327-35
31. Wang Y, Han ZB, Song YP, Han ZC. Safety of mesenchymal stem cells for clinical application. Stem Cells Intern. 2012 [citado 8 Ene 2013];2012.

Detección de Bacterias, Virus y Parásitos
Inmunocromatografía en 10-15 minutos

CORIS BioConcept



Clostridium Difficile
Helicobacter Pylori
Legionella Pneumophila
Streptococcus Grupo A

Adenovirus
Adenovirus 40/41
Rotavirus
Syncytial Respiratorio
Influenza A&B

Cryptosporidium Parvun
Giardia Lamblia
Crypto/Giardia
Tripanosoma Brucei

ONYVA SRL - Dr. Adolfo Dickman 990/994. CABA
Tel: (5411) 52353970 - ventas@onyva.com.ar - www.onyva.com.ar

ONYVA