Realidades y mitos de las células madre

Autor: Angélica Yoseline Cortés Martínez — [Cita completa del artículo]

Resumen

En el presente estudio se revisarán los aspectos generales de las células madre: definición, antecedentes históricos y su clasificación. El objetivo de este trabajo es conocer la función de las células madre, así como analizar sus alcances y limitantes en el contexto de la investigación y aplicación terapéutica.

Realidades de las células madre

Las células madre son células capaces de dividirse continuamente y producir células progenitoras con capacidad de dar lugar a células especializadas.[1] A esta capacidad se le conoce con el término de plasticidad celular.

Existen dos tipos de células madre: embrionarias y adultas.

En el caso de las células embrionarias: estas son producidas a partir de la fecundación del óvulo[2.] Para ser más exactos de 4 a 5 días después de la fecundación cuando se forma el blastocito, este consiste en una esfera de aproximadamente 100 células, con una capa externa llamada “trofoblasto” el cual facilita la implantación del embrión al endometrio.[3]

Las células madre adultas o postnatales: son células indiferenciadas, que se encuentran entre células diferenciadas en un tejido u órgano y pueden renovarse y diferenciarse en tipos de células especializadas.[5] Dichas células se diferencian según la necesidad[3] y juegan un papel importante en la homeóstasis y en la reparación de tejidos.[6]

Las células madre también se diferencian según el potencial para formar células especializadas como: totipotenciales, las cuales pueden dar lugar a todo un individuo, pluripotenciales; pueden dar lugar a cualquier línea celular de tejido endodérmico, mesodérmico o ectodérmico,[4] y multipotenciales, son células diferenciadas que pueden formar varios tipos de tejido; a partir de tejido fetal, de sangre de cordón umbilical o de células madres postnatales.[4]

Antecedentes históricos

La investigación sobre células madre comenzó en los años 70, cuando Till y McCulloch, [7] seguido por Becker[8] quienes observaron que las células de médula ósea simples, fueron capaces de generar todos los tipos de células hematopoyéticas en condiciones *in vivo*.

Células madre: clasificación y diferenciación

El método de clasificación más común de células madre se basa en su potencial para generar diferentes tipos de células, que está relacionada con su grado de diferenciación como a continuación se describe.

Las células madre totipotentes

Estas células son capaces de generar todas las células necesarias para un embrión completo; es decir, que generan “propios tejidos” del embrión, como el ectodermo, endodermo y mesodermo (capas blastodérmicas), y los “tejidos extraembrionarios”: saco vitelino, amnios y corion (membrana extrafetal). Estas células se crean cuando el esperma fertiliza el huevo, seguido de la formación de la célula diploide conocido como cigoto totipotente. [1]

Las células madre pluripotentes

Células pluripotentes se derivan del embrioblasto del blastocisto, también llamado masa celular interna. Las células pluripotentes de embrioblasto son capaces de formar todas las células en los tejidos de embriones, es decir, cualquier tipo de células que se puede encontrar en una persona. Las células madre pluripotentes no sólo generan todos los tipos celulares en el tejido animal, sino que también se diferencian in vitro las células de endodermo, ectodermo y del mesodermo. [9]

Las células madre multipotentes

Son auto-renovación de células más diferenciadas que las células previamente mencionadas. Se encuentran en la parte superior de la jerarquía de células y proliferan in vivo para producir células diferenciadas que formarán un cierto tejido.

Es importante tener en cuenta que, una vez desarrolladas, estas células se renuevan a sí mismas durante toda la vida del individuo, a diferencia de las células madre totipotentes y pluripotentes, que sólo se pueden encontrar en la etapa embrionaria. [9]

Dentro de estas últimas encontramos a las células madre mesenquimales se describieron por primera vez en la década de 1960 como una población rara de células de adherentes, no hematopoyéticas del estroma de la médula ósea con osteogénesis potencial [10].

Estas células, inicialmente llamadas unidades formadoras de fibroblastos (fibroblast colony-forming units) (CFU-F), se renombraron como células mesenquimales debido a su potencial para diferenciarse en adipocitos, osteoblastos o condrocitos[11].

Desde entonces, se ha informado de que las células madre mesenquimales (MSC) también pueden ser inducidas a diferenciarse en células de origen ectodérmico (como epitelio o neuronas) endodérmico (células pulmonares, células musculares, células mioepiteliales)[12], aunque la importancia fisiológica de este queda por determinar.

Más recientemente, las MSC se han aislado de muchos otros tejidos, incluyendo el tejido adiposo[13], la sangre del cordón umbilical[14], membrana sinovial [15] y pulpa del diente[16].

Esta diversidad en términos de origen de tejido, junto con el uso de diferentes medios de cultivo y los protocolos, se ha añadido a la complejidad de la definición y la comparación de las MSC expandidas en cultivo que en realidad consiste en una población heterogénea de células mostrando un espectro fenotípico y funcional.

Esto condujo a la propuesta de establecer criterios mínimos para las MSC que incluyen la adhesión plástica, trilinaje (adipogénica, condrogénica, osteogénica) la diferenciación in vitro, la expresión de la superficie celular de CD90, CD73 y CD105, y la ausencia de marcadores hematopoyéticos tales como CD45 [17].

Hasta la fecha, la falta de marcadores específicos para definir MSCs plantea un reto adicional en el campo, y el uso de criterios moleculares más avanzados, como transcriptoma celular, proteoma y secretoma.

Mitos de las células madre

Mito 1: Las células madre son inmortales

La idea de que las células madre son inmortales ha sido una supuesta clave subyacente a la creencia de que un número ilimitado de células estarán disponibles para la terapia.

Esta idea es la base con observaciones en el sistema hematopoyético. En donde se comprobó mediante experimentos secuenciales que la vida útil de las células madre de médula ósea excede la vida útil del animal donante.

Este hallazgo apoya la terapéutica del uso de células madre hematopoyéticas trasplantadas puedan llegar a durar toda la vida de un individuo.

Sin embargo, las células madre hematopoyéticas expresan bajos niveles de telomerasa de acuerdo a su capacidad de auto-renovación prolongada y estudios que no reportan éxito en trasplante de médula ósea es debido a la senescencia prematura de estas células.

En este sentido, tenemos una idea errónea, como es el hecho de pensar que las células madre son similares entre sí y ha llevado a muchos investigadores y comentaristas a asumir que las células madre tendrán la misma capacidad de auto-renovación extensa.[18]

En el caso de las células madre neuronales, se ha sugerido que no se pueden dividir en cultivo durante más de 12 pasajes sin sufrir cambios dramáticos [19]. Mientras que Whittemore y colegas han demostrado que los pases prolongados alteran la capacidad de diferenciación de las células neurales[20].

Por otro lado, en el caso de las células mesenquimales, parecen tener una potencia de auto-renovación limitada y por lo general no se puede ampliar indefinidamente. [21]

Mito 2: Se requiere que las divisiones celulares sean asimétricas para definir una célula madre

La división asimétrica de una célula madre es cuando al dividirse por mitosis, una célula hija se diferencie mientras que la otra se mantiene como célula madre.

Los resultados experimentales sugieren que las células diferenciadas deben derivarse de las células madre a través de un proceso secuencial de la diferenciación.

Tal parece que la mayoría de los biólogos de células madre consideran división asimétrica a ser el sello distintivo de las células madre.[22]

Aunque la división asimétrica se considera un requisito obligatorio de las células madre, esto no parece ser del todo cierto ya sea por motivos teóricos o prácticos.[23]

Lo que contradice este hecho es que en las primeras etapas de desarrollo, las divisiones de auto-

renovación son simétricas a medida que los órganos se están formando. Incluso en las etapas posteriores del desarrollo del sistema nervioso, se observan dos divisiones simétricas y asimétricas.

Incluso en el sistema hematopoyético, Quesenberry y otros han demostrado que la capacidad de una célula madre para diferenciarse cual sea su estado del ciclo celular, no pueden predecir las propiedades de una población.[24]

También es importante recordar que las poblaciones homogéneas de células madre tales como las del sistema nervioso y del sistema embrionario sólo pueden ser mantenidas en cultivo si pueden ocurrir divisiones simétricas, lo que contradice este mito.

Mito 3: Las células madre adultas son mejores que las células fetales, a pesar de que ambas tienen la misma fisiología

La idea de que las células madre están presentes en el mismo tejido en todas las etapas de desarrollo y que estas poblaciones potenciales de células madre parezcan similares entre sí, al menos superficialmente, ha llevado a la sugerencia de que las células madre de un tejido u órgano en particular son los mismos y pueden usarse de forma intercambiable.

Esto también se ha ampliado para argumentar que, si bien esto es cierto, las células adultas pueden ser mejores que las células fetales, ya que han tenido más tiempo para adaptarse al entorno adulto, y por lo tanto se puede esperar obtener mejores resultados cuando se trasplantan en comparación con las células fetales.[25] Sin embargo, un análisis más detallado de poblaciones de células madres fetales y adultas cosechadas a partir del mismo tejido ha sugerido que se producen cambios.

Como a continuación se describe; durante el proceso normal de envejecimiento las células somáticas muestran progresivamente daños en el ADN, daños en la síntesis de proteínas, inestabilidad mitocondrial, mutaciones y la producción de radicales. Del mismo modo, no es sorprendente que las células madre adultas muestren signos similares de envejecimiento.

Mito 4: Existen células similares a las células madre embrionarias en el tejido adulto

Las células madre embrionarias son células pluripotentes, que pueden mantenerse en cultivo durante un periodo de tiempo prolongado, al tiempo que conserva su capacidad para contribuir a la totalidad de un organismo, incluyendo a la línea germinal. Sin embargo, aunque parezcan iguales y funcionen iguales estas presentan marcadores mermbranales diferentes lo que implica que estas podrían funcionar de diferente modo y bajo diferentes circunstancias.[25, 26, 27].

La diferencia más notable podría involucrar la capacidad de reparar tejidos y experimentalmente

la capacidad de diferenciarse a diferentes tipos de células.[28].

Conclusiones

En la actualidad se han logrado grandes avances de las investigaciones de las células madre, sin embargo, aún no se tienen los conocimientos suficientes. Hablar de células madre puede llegar a generar controversia, la mayoría de las veces por no tener las bases necesarias. Nos hemos dado a la tarea de crear este articulo con el fin de aclarar algunos mitos que resultan comunes en el tema, con el fin de exponer datos erróneos que desafortunadamente se dan por correctos.

Finalmente es impresionante el solo hecho de imaginar la posibilidad de controlar la activación y diferenciación celuar de acuerdo a las necesidades que en un momento dado se tengan. Sin embargo estamos seguros que los secretos de los procesos biológicos se irán descubriendo y en un futuro mediano tendremos la posibilidad de acceder a sus beneficios.

Referencias

1. Stem cells: Scientific progress and Future Reserch Directions. National Institutes of Health. Department of Health and Human Services Appendix (f) Glossary and Terms. 2001 June, F1-F11.
2. Stem cells: Scientific progress and Future Research Directions. Chapter 1. The stem cells. National Institutes of Health. Department of health and human services. 2001 June, 1-4.
3. Stem Cell Information (homepage on the internet), The official National Institutes of Health resource for stem cell research. (Actualizado 28 de Abril 2009, citado Mayo 29, 2011). Disponible en: http://stemcells.nih.gov/ info/basics/
4. Batouli S, Miura M, Brahim J, Tsutsui TW, Fisher LW, Gronthos S, Gehron Robey P, Shi S. Comparison of Stem-cell-mediated Osteogenesis and Dentinogenesis. J Dent Res 2003 (12); 82: 976-981.
5. Rose F, Oreffo R. Breakthroughs and views. Bone tissue Engineering: Hope vs Hype. Biochemical and Biophysical research communications 2002 (1); 292: 1-7.
6. Wagers AJ, Weissman I. Review Plasticity of Adult Stem Cells Cell. 2004 March (5); 116: 639–648.
7. Becker A, McCulloch E, Till J. Cytological demostration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. Nature 1963; 197:452-454.
8. Marshak D, Gardner R, Gottlieb D. biología de células madre. Cold Spring Harbor, Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001.
9. Anzaldúa RS, Juárez ML, Villaseñor H., Ríos MC, Cornejo MA, MA Meraz, ¿cuáles son las células madre o “células madre”?
10. FriedensteinAJ, PetrakovaKV, KurolesovaAI, FrolovaGP. Heterotópico de médula ósea. Análisis de las células precursoras de los tejidos hematopoyéticos osteogenican. Transplant. 1968; 6 (2): 230-47.
11. Caplan AI. Células madre mesenquimales. J Orthop Res. 1991; 9 (5): 641-50. 4 Pittenger

MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. potencial multilinaje de las células madre mesenquimales humanas adultas. Ciencia. 1999; 284 (5411): 143-7.

12. JiangY, JahagirdarBN, ReinhardtRL, SchwartzRE, KeeneCD, OrtizGonzalez XR, et al. Pluripotencia de las células madre mesenquimales derivadas de médula ósea adulta. Naturaleza. 2002; 418 (6893): 41-9.
13. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. tejido adiposo humano es una fuente de células madre multipotentes. Cell Mol Biol. 2002; 13 (12): 4279-95. Artículo de revisión: la inteligencia Swiss Medical MedWkly. 2015; 145: w14229 Swiss Medical semanal · PDF de la versión en línea · www.smw.ch Página 6 de 11
14. Erices A, Conget P, Minguell JJ. células progenitoras mesenquimales en sangre de cordón umbilical humano. Br J Haematol. 2000; 109 (1): 235-42.
15. De Bari C, Dell'Accio F, Tylzanowski P, Luyten FP. células multipotentes madre mesenquimales de la membrana sinovial humano adulto. ArthritisRheum. 2001; 44 (8): 1928-42.
16. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. postnatalesdentalpulpstemcellshumanos (DPSC) invitroandinvivo.ProcNatlAcadSci EE.UU.. 2000; 97 (25): 13625-30. 11 Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini M, KrauseD, las células estromalesetal.Minimalcriteriafordefiningmultipotentmesenchymal. La Sociedad Internacional para la declaración de posición Terapia Celular. Cytotherapy. 2006; 8 (4): 315-7.
17. RanganathSH, LevyO, InamdarMS, KarpJM. El aprovechamiento de las células madre mesenquimalesecretome para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Cell célulasmadre. 2012; 10 (3): 244-58.
18. Reyes M., Dudek A., Jahaguirdar, B., Koodie, L., Marker, PH, y Verfaillie, CM., 2002 Origen de progenitores endoteliales en la médula ósea postnatal humana. J. Clin. Invertir 109, 337-346
19. Morshead, CM Benveniste, P., Iscove, NN y van der, competencia hematopoyéticas KD 2002 es una rara propiedad de alteraciones epigenéticas. Nat. Medicina. 8, 268-273
20. Cao, Q., Benton, RL y Whittemore, SR reparación de células madre 2002 de la lesión del sistema nervioso central. J. Neuroci. Res. 68, 501-510
21. Kassem, M., Kristiansen, M. &Abdallah, BM 2004 Las células madre mesenquimales: Células de biología y de uso potencial en la terapia. BASIC. Clin. Pharmacol. Toxicology. 95, 209-214
22. Lu, B., Jan, L., &Jan 2000 YN control de divisiones celulares en el sistema nervioso: Simetría y asimetría. Annu. Rev. Neuroci. 23, 531-556
23. Desai, AR &McConnell, restricción progresiva SK 2000 en el potencial destino de progenitores neurales durante el desarrollo de la corteza cerebral. Desarrollo, 127, 2863-2872
24. Quesenberry, PJ, Colvin, GA, y Lambert, JF 2002, el claroscuro de células madre: una

teoría unificada de células madre. Sangre. 100, desde 4.266 hasta 4.271
25. Lie, DC, Dziewezapolski, G., Willhoite, AR Kaspar, BK, Shults CW y Gage, FH 2002 La sustancia negra adulto contiene células progenitoras pizca neurogénica potencial J. Neuroci. 22, 6639 hasta 6649
26. Vacanti, MP Roy, A. Cortiella, J., Bonnasar, L. &Vacanti, CA 2001. Idintification y caracterización inicial de esporas como las células en adultos mamíferos. J. CellBiochem. 80, 445-460
27. Jiang, Y. et al 2002 pluripotencia de las células madre mesenquimales derivadas de médula ósea adulta. Naturaleza, 418 41-49
28. Labosky, PA, Barlow, DP y Hogan BL 1994 de ratón germinales embrionarias líneas de células: las transmisiones throught la línea germinal y las diferencias en la huella de metilación del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 2. 120 3197-3204

Autores: Cortés Martínez Angélica Yoseline[1]; Hernández Galindo Sandra Celina[1]; Medina Matías Lourdes Betsabé[1] Espinoza Chico José Carlos[2], Carballera García Karla Elizabeth[2], Ramírez Vega José,[1] Canela Riverón Marisa,[1] Pardo Pérez Zac Nicte[2] y García Muñoz Alejandro.[2]

- 1. Carrera de Cirujano Dentista, Clínica Odontológica Aragón, FES Iztacala, UNAM, Estado de México, México.
- 2. Laboratorio de Investigación Odontológica Almaráz, Clínica Odontológica Aragón, FES Iztacala, UNAM, Estado de México, México.