

## Revisión bibliográfica: Utilidad clínica de las células madre

*Dra. Tatiana Monge Jiménez  
Dra. Cindy Montero Granados\**

### **Resumen**

La sangre de cordón umbilical (SCU) es una de las fuentes más codiciadas para la obtención de células madre (CM) por la presencia de poblaciones de células embrionarias pluripotenciales. En SCU se ha encontrado CM capaces de originar diferentes tipos de células, como osteoblastos, condrocitos, miositos, adipositos, neuronas y células B. La SCU posee mayor cantidad de CM que la médula ósea y sangre periférica. En esta revisión bibliográfica se brinda un panorama actualizado en este tema y sus aplicaciones más importantes. Entre ellas destacan la posibilidad real de regeneración de tejidos otrora considerados imposibles de reponer como el cardíaco y el nervioso.

### **Palabras clave**

Medicina regenerativa, célula madre, pluripotencial, sangre de cordón umbilical, células madre de médula ósea, diferenciación.

### **Abstract**

The Blood from the umbilical cord (UCB) is one of the sources most wanted to obtain stem cell (SC) due to the present of group of multipotential embryonic cells. There has been found within the UCB SC capable of transform into different kinds of cells, like osteoblasts, chondroblasts, adipocytes, and neural cell, beta cells and cardiac cells. UCB has more SC than bone marrow and peripheral blood. In this paper we present an actualized panorama about stem cells and its clinical application. One of the most important application is reposition of cells with low ability of reproduction in human body, like neurons and cardiac cells.

### **Key words**

Regenerative medicine, stem cells, pluripotential, blood spinal cord, stem cell bone marrow, differentiation.

\* *Médicas asistentes generales. Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). [tatiana\\_monge@yahoo.com](mailto:tatiana_monge@yahoo.com), [cindy.montero@yahoo.com](mailto:cindy.montero@yahoo.com)*

Recibido para publicación 20 de julio de 2008. Aceptado: 22 de julio de 2008

## **INTRODUCCIÓN**

Por muchos años, se ha investigado el beneficio de las células madre (CM) para reparar tejidos lesionados con la esperanza de encontrar una luz para el tratamiento de patologías incurables, sin embargo, la política, ética, moral y la biología han limitado en gran medida el desarrollo de investigaciones que serían trascendentales para el progreso humano. Se han utilizado las células pluripotenciales de sangre de cordón umbilical (CU) en aplicaciones para la medicina regenerativa, tanto en enfermedades cardiovasculares, neurológicas, diabetes, pérdida de la visión, patologías ortopédicas así como en enfermedades malignas, debido a la habilidad que presentan para mejorar el tejido dañado., sin embargo, actualmente sólo las células madres no embrionarias han sido analizadas en tratamientos clínicos en modelos lo que limita el desarrollo de terapias efectivas<sup>1</sup>. Se ha propuesto que la mejor alternativa para la obtención de células madre no embrionarias son la médula ósea, adipocitos y la sangre de cordón umbilical <sup>2</sup>. En el 2007, más de 8000 trasplantes con sangre de cordón fueron realizados por todo el mundo debido a la apertura de los bancos tanto públicos como privados los cuales mantienen las células madre mediante criopreservación para su oportuno uso<sup>2</sup>. El fallo de la terapia celular es su alta tasa de mortalidad y fallo en injerto con éxito clínico limitado, la manipulación pre-trasplante y sus materiales, pueden incrementar la supervivencia, trasplante y seguimiento de células madre y su utilidad clínica.

### **Células madre de sangre de cordón umbilical<sup>1</sup>**

La sangre de cordón umbilical es una de las fuentes más codiciadas para la obtención de células madre por la presencia de poblaciones de células embrionarias pluripotenciales. La buena tolerancia para HLA entre donador y receptor y la disminución de enfermedad injerto versus huésped son ventajas que presentan las CM de sangre de cordón con respecto a las CM de la médula ósea y las células madre de sangre periférica para el trasplante hematopoyético.

Se han utilizado células madre *in vitro* para reparar el daño de tejidos neurológicos, cardiovasculares y hepáticos, se ha identificado una población novedosa de células mesenquimatosas llamada células madre pluripotenciales sin restricción somática (USSC), las cuales se diferencian *in vitro* en: osteoblastos, condroblastos, adipocitos y neuronas. En sangre de cordón se han encontrado células madre mesenquimatosas capaces de originar osteoblastos, condrocitos, miocitos, adipocitos, neuronas y células B, luego de que estuvieron cultivadas en suero libre y medio suplementado de factor de crecimiento, además son células restringidas para la diferenciación y función dentro de las líneas celulares, lo que conlleva grandes implicaciones terapéuticas. Estudios han demostrado que estas células son capaces no sólo de diferenciarse en todas las células derivadas del proceso hematopoyético así como de construir segmentos de corazón, nervios, huesos, tejido hepático. (Figura N° 1). La sangre de cordón umbilical (SCU) posee mayor cantidad de células madre que la médula ósea y sangre periférica, las cuales proliferan y se diferencian más rápidamente<sup>7</sup>. En SCU se encuentran células madre embrionarias, hematopoyéticas, endoteliales, mesenquimatosas (CMM), células madre pluripotenciales sin restricción somática<sup>2</sup>. Las células embrionarias al ser trasplantadas a modelos murinos fueron capaces de formar un sistema inmune humano completo dando origen células dendríticas T y B, órganos linfoides primarios y secundarios así como producir respuesta de funciones inmunes humanas<sup>1</sup>.

### **Aplicaciones en Enfermedad Cardiovascular**

La cardiomioplastía celular es una innovadora terapia cuyo objetivo es inducir la angiogénesis y el crecimiento de las fibras musculares para la remodelación postisquémica<sup>3</sup>. Las CM de las miofibrillas participan en la regeneración del músculo esquelético al ser activadas cuando se ha presentado daño tisular pero ésta población decrece al aumentar la edad<sup>5</sup>. Se ha demostrado en modelos animales la migración selectiva de CM de SCU en tejido dañado, aumento de la

densidad de los capilares en el sitio de la lesión, aumento de la miogénesis, reducción del tamaño y la fibrosis de las cicatrices, mejoramiento del grosor de la pared del ventrículo, recuperación de la elasticidad regional y por ende, la recuperación de la viabilidad del miocardio<sup>(2,3)</sup>. La movilización de CM desde médula ósea (MO), la animación de estas células en el tejido cardiaco lesionado y la diferenciación a nuevos cardiomiocitos son los procesos que conllevan a la regeneración cardiaca<sup>7</sup>. Sin embargo, la proliferación de mioblastos es controlada por las células laterales al secretar la proteína morfogénica de hueso 4<sup>5</sup>.

### **Métodos por los cuales se puede administrar las CM<sup>7</sup>**

- \* Administración de factores como Eritropoyetina y factor estimulante de colonias granulocíticas.
- \* Infusión Intravenosa de CM: contraindicada en pacientes que presentan isquemia crónica.
- \* Infusión de células por el seno coronario
- \* Infusión intracoronaria
- \* Administración transepicárdica:  $1 \cdot 10^6$  por Kg de peso de SC. Método más utilizado actualmente.
- \* Inyección transendocárdica: por canulación de arteria femoral e introducción de catéter a ventrículo izquierdo, se recomienda el uso de CM de médula ósea para disminuir el riesgo de presentar arritmias ventriculares y muerte súbita<sup>5</sup>. Las CM de médula ósea evitan el remodelado cardiaco promoviendo factores que disminuyen la extensión del infarto o mejoran la angiogénesis en las zonas isquémicas crónicamente<sup>7</sup>. Se demostró que las CM de SCU fueron inducidas para la diferenciación en células endoteliales y que una población de células pluripotenciales contenidas en esta sangre son capaces de activar células como CD34+, CD133+ y CD45- para inducir la reparación cardiaca post infarto, además, la liberación de factores de crecimiento tales como VEGF, EGF y angiopoietin-1,2 fueron inducidos por hipoxia<sup>(2,3)</sup>. La electroestimulación "in vitro"

de CM para el acondicionamiento biogénico previo es un sistema bipolar con marcapaso externo y electrodos específicos sumergido en medio de cultivo capaz de diferenciarse en fibroblastos post implante en cicatriz de miocardio, con el fin de la multiplicación celular y la prediferenciación cardiomiogénica<sup>3</sup>. La implantación de mioblastos esqueléticos post electroestimulación de los ventrículos es capaz de inducir la expresión de miosina y la contracción de células trasplantadas<sup>5</sup>.

### **Aplicaciones en Diabetes tipo I**

Al trasplantar quirúrgicamente CM de sangre de cordón en pacientes que presentan ésta patología, se observó secreción de insulina de larga duración, disminución de glicemia, y por ende, reducción de complicaciones tales como cardiomiopatía, enfermedad coronaria, enfermedades vasculares periféricas y complicaciones neurológicas. Sin embargo, los mecanismos de acción aún no son conocidos<sup>2</sup>.

### **Aplicaciones en daño neurológico<sup>2</sup>**

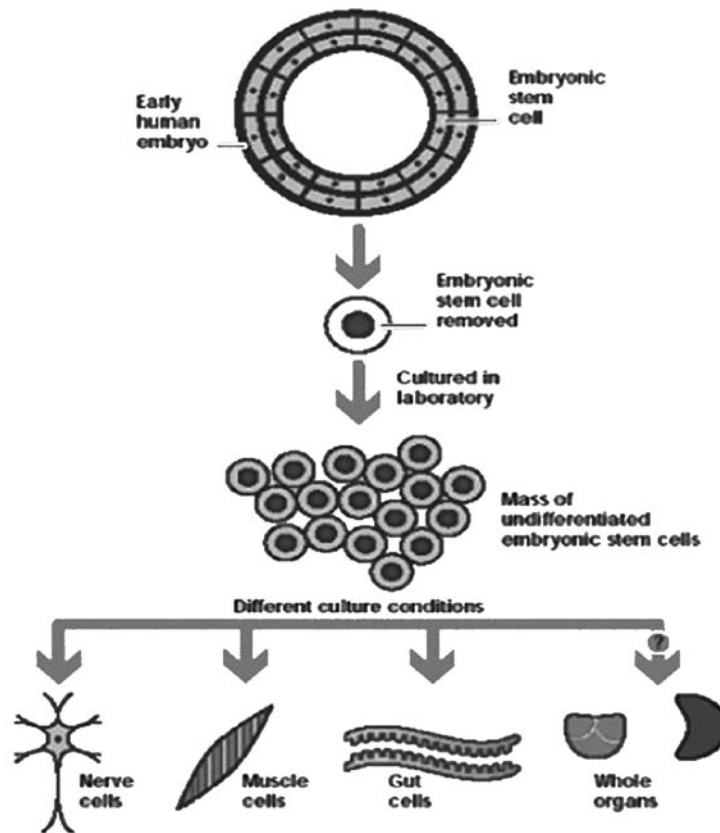
En modelos animales se ha observado el mejoramiento tanto en daño neurológico traumático como de origen neonatal. Los efectos beneficiosos fueron observados aún si las CM no se colocaran directamente en el órgano dañado, esto, debido al papel que desempeñan los factores de reparación y crecimiento en el área lesionada. Las CM de SCU tienen la habilidad de diferenciarse en múltiples tipos de células nerviosas y extenderse específicamente a áreas dañadas, tanto en cerebro como en medula espinal donde participan en la regeneración axonal, en la recuperación de la función motora así como en el mejoramiento de la percepción sensorial. La reducción del área infartada, de las hemorragias por oclusión o embolismo, además de efectos beneficiosos luego de 48 horas del evento trombótico, han sido documentadas.

### **Aplicaciones en patologías Ortopédicas<sup>2</sup>**

Las CM de SCU presenta células madre mesenquimatosas por lo que al ser sometidas a inducción pueden desarrollar “in vitro” hueso y cartilago. Se ha demostrado reparación de fractura de fémur en modelos murinos.

### **Aplicaciones en Córnea<sup>2</sup>**

Debido a la rápida renovación y crecimiento que presenta el epitelio corneal y a la capacidad de las CM de SCU de expresar éste epitelio específico se ha tratado modelos con patología unilateral mediante injerto, resultando en reconstrucción de la córnea, siendo el porcentaje de supervivencia del injerto de 2 años, sin embargo, podría haber pérdida de la visión, por lo que no se recomienda en patologías bilaterales.



**Figura 1.** Diferenciación de CM embrionaria

## **Células madre de médula ósea y regeneración hepática**

Las CM procedentes de médula ósea (CMMO) se han investigado por su potencialidad para contribuir a la reparación del tejido hepático<sup>4</sup>. La disminución de la capacidad replicativa de los hepatocitos con el aumento de la función de células ovas para restablecer el parénquima hepático dañado ha sido punto de estudio. Las células ovas tienen gran protagonismo en estudios de reparación de daño hepático debido a su capacidad de formar hepatocitos y poder expresar tanto marcadores de los hepatocitos como marcadores de antígenos de células madres hematopoyéticas (Thy-1, CD34, CD45, Sca-1, c-Kit y flt-3) <sup>6</sup>.

Las CMMO son un grupo heterogéneo de células y se pueden dividir en dos grupos bien definidas :

1. CM hematopoyética precursora de las células de la sangre.
2. CM mesenquimatosas, las cuales se aíslan y diferencian "in vitro" hacia osteoblastos, condrocitos, adipocitos y fibroblastos.

Por otra parte y como un hallazgo esperanzador se menciona una subfracción de CMM conocida como "células proge-nitoras adultas multipotentes" (CPAM) las cuales han demostrado su impresionante pluripotencialidad en ratones receptores con inmunodeficiencia combinada severa y lesión hepática, demostrando que las CMM y CPAM pueden ser inducidas a diferenciación en células hepáticas cuando son cultivadas con matriz enriquecido con FGF-4 y HGF.

Se destaca a las CPAM por su ventaja de mantenerse en estado de indiferenciación por largos períodos haciéndolas ideales para terapias de enfermedades hepáticas y potencial de hígados bioartificiales <sup>6</sup>.

Mecanismos de reparación hepática Investigaciones en animales han determinado que los mecanismos de regeneración hepática se deben principalmente a procesos de:

1. Transdiferenciación: proceso por el cual las células madre de un tejido pueden diferenciarse en células características de otro tejido.
2. Fusión celular: proceso relacionado con el desarrollo de células mielomonocíticas, postulando a la célula de Kuppfer como la encargada de la fusión debido a su abundancia y su habilidad de fagocitar y fusionarse en condiciones específicas.

En humanos se ha demostrado que al aplicar células madre se puede obtener una acelerada recuperación después de una cirugía hepática.

## **CONCLUSIONES**

1. Las células madre han sido utilizadas con la visión de tratar patologías incurables
2. La cardiomioplastía celular es una innovadora terapia cuyo objetivo es inducir la angiogénesis y el crecimiento de las fibras musculares para la remodelación postisquémica
3. Estudios han demostrado la regeneración y reparación de células nerviosas en cerebro y médula espinal contrario al oscuro panorama terapéutico existente.
4. Las células madre procedentes de Médula ósea son las indicadas para regenerar el tejido hepático dañado.
5. La posibilidad de usar células madre no embrionarias provenientes de médula ósea, cordón umbilical, tejidos y órganos adultos, promueve la posibilidad de realizar múltiples investigaciones permitiendo un equilibrio entre la ciencia y la ética sin detener el avance científico

### **Referencias bibliográficas**

1. David, J. (2008). Cell Delivery Mechanisms for Tissue Repair. *Current Stem Journal*. 205 -212.
2. David, T. y Harris, R. (2007). Umbilical Cord Blood: A unique source of Pluripotent Stem Cell for Regenerative Medicine. *Current Stem Cell Research and Therapy Journal*. 4 (2), 301-309.
3. Genovese, J., Cortes, M. y Chachques, E. (2007). Cell Based Approaches for Myocardial Regeneration and Artificial Myocardium. *Current Stem Cell Research and Therapy Journal*. 2 (2), 121-127.
4. <http://es.catholic.net/sexualidadybioetica>
5. Nomura, T., Ashihara, E., Tateishi, K. (2007). Therapeutic Potential of stem progenitor cells in human skeletal muscle for cardiovascular regeneration. *Current Stem Cell Research and Therapy Journal*. 4 (2), 293-300.
6. Lorenzini, S. y Andreone, P. (2007). Regenerative Medicine and Liver Injury: What Role for Bone Marrow Derived Stem Cells? *Current Stem Cell Research and Therapy*. (2), 83-88.
7. Zeledón, F. (2006). Una actualización del uso de células madre en la terapéutica de enfermedades cardiovasculares: desde la ciencia básica a la aplicación clínica. En: Morales, O., *Fisiología celular de las Células Madre*. (pp.42-58 ). San José, Costa Rica.