

MEDICINA REGENERATIVA

Hechos y fantasías en relación con los
potenciales terapéuticos de las células madre

Pablo Argibay
Compilador

Medicina regenerativa : hechos y fantasías en relación con los potenciales terapéuticos de las células madre / compilado por Pablo Argibay. - 1a ed. - Buenos Aires : delhospital ediciones, 2012. 320 p. ; 22x16 cm.

ISBN 978-987-1639-14-4

1. Medicina. Investigación. I. Argibay, Pablo, comp. CDD 610.7

Fecha de catalogación: 04/04/2012

ISBN 978-987-1639-14-4
IMPRESO EN ARGENTINA

Supervisión editorial: Carmen L. De Cunto
Corrección de estilo: María Isabel Siracusa
Corrección bibliográfica: Virginia L. Garrote
Diseño y armado: Lorena Szenkier

Impreso en:
Fecha de impresión: Junio de 2012
Tirada: 500 ejemplares.

© delhospital ediciones
Departamento de Docencia e Investigación
Instituto Universitario Escuela de Medicina
Hospital Italiano de Buenos Aires
Sociedad Italiana de Beneficencia en Buenos Aires

delhospital ediciones
Perón 4190, 1er piso, Departamento de Docencia e Investigación
CABA (C1181ACH)
Tel: (005411) 4959-0200 interno 2997
Web: www.hospitalitaliano.org.ar/docencia/editorial
Mail: delhospital.ediciones@hospitalitaliano.org.ar

Queda hecho el depósito que dispone la ley 11.723.
Todos los derechos reservados.

Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de la Sociedad Italiana de Beneficencia en Buenos Aires.

Autores

Romina Albite

Licenciada en Biotecnología y Genética Molecular por la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ). Actualmente es becaria doctoranda del Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental (ICBME).

Mariana R. Ambrosis

Licenciada en Biología, orientación Zoología por la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Actualmente es becaria doctoranda del ICBME.

Pablo Argibay

Médico, Doctor en Medicina por la Universidad de Buenos Aires, Argentina (UBA). Director del Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental (ICBME) del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). Docente autorizado de cirugía de la Facultad de Medicina (UBA). Investigador independiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Argentina.

Fabiana Arzuaga

Abogada por la Universidad Nacional de Córdoba. Coordinadora de la Comisión Asesora en Medicina Regenerativa y Terapias Celulares del Ministerio de Ciencia y Tecnología (MINCYT), Argentina.

Mariana Barbich

Licenciada en Ciencias Biológicas por la UBA, Facultad de Ciencias Exactas. Vicedirectora del ICBME. Directora del Departamento de Inmunología del Instituto Universitario, HIBA. Investigadora del ICBME.

Luciana E. Benedetti

Médica veterinaria por la Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina. Actualmente es investigadora asociada de la Unidad de Medicina Regenerativa Equina del ICBME.

Anselmo A. Bologna

Médico y especialista universitario en Gastroenterología por la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina. Médico del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de Agudos "General San Martín" de La Plata, Argentina. Docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata. Laboratorio de Trasplante de Órganos y Tejidos. Investigador invitado en el ICBME.

Claudio D. Brandi

Médico por la UBA. Jefe del Sector de Cirugía de paredes abdominales del HIBA.

Alejandra J. Cardozo

Licenciada en Genética por la Universidad Nacional de Misiones, Argentina. Becaria doctoranda del CONICET en el ICBME.

Daniel D'Agostino

Médico por la UBA. Jefe del Servicio de Gastroenterología-Hepatología del Departamento de Pediatría y Director Médico de Trasplante Hepático-Intestinal Infantil del HIBA. Profesor de la Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina. Director de Maestría en Gastroenterología-Hepatología-Nutrición Pediátrica. Universidad del Salvador, Escuela de Posgrado.

Carol B. Fagundez

Licenciada en Genética por la Universidad Nacional de Misiones, Argentina. Actualmente es becaria doctoranda del ICBME. Su trabajo actual se relaciona con la expresión diferencial de genes vinculados al trastorno del espectro autista ocasionada por la administración temprana de valproato de sodio en el desarrollo embrionario.

Rafael Fernández y Martín

Licenciado en Ciencias Biológicas por la Universidad de Sevilla, España. Tesis de doctorado en el Departamento de Genética de la Universidad de Sevilla, España. Investigador Adjunto del CONICET. Jefe de Trabajos Prácticos de Fisiología Animal en la Facultad de Agronomía, UBA.

Adrián Gadano

Médico y Doctor en Medicina por la UBA. Jefe de la Sección Hepatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Cecilia Gamba

Licenciada en Ciencias Biológicas por la UBA, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Jefa del laboratorio de Procesamiento de Células Progenitoras Hematopoyéticas del Servicio de Hemoterapia y del Banco Público de Referencia Nacional de Sangre de Cordón Umbilical. Hospital de Pediatría SAMIC “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Buenos Aires, Argentina.

María Laura Gimeno

Licenciada en Biotecnología por la UNQ, Argentina. Actualmente es becaria doctoranda del ICBME.

Mariano Grasselli

Bioquímico y Doctor en Química Orgánica por la UBA. Investigador Independiente del CONICET. Profesor Asociado de la UNQ en la Licenciatura en Biotecnología. Profesor visitante de la Universidad de Bremen (Alemania).

Romina Hidalgo

Biotecnóloga por la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ), Argentina. Becaria doctoranda del CONICET. Profesora Instructora en la UNQ. Profesora Adjunta en la Universidad Argentina de la Empresa, Buenos Aires, Argentina.

Sung Ho Hyon

Médico y Doctor en Medicina por la UBA. Jefe del Programa de Trasplante Renopancreático del HIBA.

Gustavo D. Kusminsky

Médico y Doctor en Medicina por la UBA. Jefe del Servicio de Hematología y Trasplante Hematopoyético del Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina.

León E. Litwak

Médico por la UBA. Jefe de la Sección Diabetes y Metabolismo del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear del HIBA. Vicedirector de la Carrera de Médico Endocrinólogo de la UBA.

Mónica Loresi

Médica por la UBA. Jefa de la Unidad de Histología y Microscopia del ICBME.

Luis Antonio Parada

Bioquímico por la Universidad Nacional de Tucumán, Argentina y Doctor en Genética Clínica Experimental por la Universidad de Lund, Suecia. Investigador independiente del CONICET. Actualmente desarrolla sus actividades científicas en el Instituto de Patología Experimental, CONICET en la Universidad Nacional de Salta.

Gabriela Pérez Raffo

Médica por la UBA. Médica de Planta en el Servicio de Otorrinolaringología del HIBA. Profesora Adjunta del Departamento Universitario de Clínica Quirúrgica en el Instituto Universitario Escuela de Medicina del HIBA. Jefa de Trabajos Prácticos de Otorrinolaringología en la Facultad de Medicina de la UBA. Actualmente es investigadora asociada en el ICBME.

Federico Pereyra Bonnet

Licenciado en Ciencias Biológicas por la Universidad Nacional del Comahue. Doctorando por la Facultad de Veterinaria, UBA tesis entregada. Exbecario doctorando del CONICET en el Laboratorio de Biotecnología Animal de la Facultad de Agronomía (UBA). Actualmente es investigador asociado del ICBME.

Ana E. del Pozo

Médica por la UBA. Jefa del Servicio de Hemoterapia y Directora del Banco Público de Referencia Nacional de Sangre de Cordón Umbilical. Hospital de Pediatría SAMIC “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Buenos Aires, Argentina.

Daniel Salamone

Médico veterinario por la Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA. Ph.D. (Doctor of Philosophy) en Biotecnología y Biomedicina por la Universidad de Massachusetts, Estados Unidos. Master of Science por el Western College of Veterinary Medicine, Universidad de Saskatchewan, Canadá. Investigador independiente del CONICET. Director del Laboratorio de Biotecnología Animal. Profesor asociado de Fisiología Animal en la Facultad de Agronomía, UBA.

Susana E. Sommer

Bióloga por la UBA. Profesora de Bioética en la ciencia, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEN) de la UBA. Profesora en la Maestría de Biología Molecular, UBA. Profesora en la carrera de Especialización en Biotecnología, FCEN-INTI y Profesora visitante en la Universidad ORT, Montevideo, Uruguay. Integra la Comisión Asesora en Terapias Celulares y Medicina Regenerativa del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, desde 2006. Integra COMEST (Comisión mundial de ética de los conocimientos científicos y de las tecnologías) de UNESCO, 2008-2011. Integrante el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA.

José Torres Fuenzalida

Biólogo por la UBA. Exbecario doctorando del CONICET en el ICBME. Tesis de doctorado: Biología molecular y celular de las células troncales hepáticas.

Gustavo Villoldo

Médico por la UBA. Exbecario en Urooncología del Hospital Sirio-Libanés de San Pablo, Brasil y del Cooper Hospital de New Jersey, Estados Unidos. Actualmente es investigador asociado en el ICBME.

Índice

Prólogo	15
Introducción. Medicina regenerativa: cabalgando entre proezas científicas, mitos y leyendas.....	17
Capítulo 1. Generalidades	
1.1 ¿Qué son las células madre?	23
1.2 Un recorrido por las células madre embrionarias.....	27
1.3 Creando una célula madre: la célula madre pluripotente inducida (iPS)	45
Capítulo 2. Neurología regenerativa	
2.1 Neurología regenerativa.....	59
Capítulo 3. Medicina regenerativa e hígado	
3.1 La falla aguda del hígado: perspectiva médica	83
3.2 La regeneración del hígado	87
3.3 El trasplante de células hepáticas.....	95
3.4 El hígado bioartificial	119
Capítulo 4. Diabetes y medicina regenerativa	
4.1 La medicina regenerativa en el tratamiento de la diabetes insulino dependiente.....	149
4.2 Trasplante celular para el tratamiento de la diabetes.....	153
4.3 Aplicaciones de la medicina regenerativa en la diabetes insulino dependiente.....	165
Capítulo 5. El cordón umbilical y sus células	
5.1 El potencial regenerativo de los tejidos provenientes del cordón umbilical.....	175
5.2 Células madre derivadas de la sangre del cordón umbilical: usos clínicos actuales	185
5.3 Introducción y fundamento de los bancos públicos de sangre de cordón umbilical y placenta.....	193

Capítulo 6. Ética y regulaciones

6.1	Algunas cuestiones éticas en torno a las células madre.....	215
6.2	La investigación con células madre desde la perspectiva jurídica en la República Argentina.....	233

Capítulo 7. Misceláneas

7.1	Ingeniería de tejidos aplicada a la Urología y a la Nefrología	247
7.2	Medicina regenerativa en Otorrinolaringología.....	269
7.3	Ingeniería de tejidos aplicada al tratamiento de las hernias y eventraciones	291
7.4	Medicina regenerativa en Veterinaria	309

PRÓLOGO

El presente libro es el resultado de una recopilación de temas relacionados con el potencial de curación de las células madre y su aplicación en el campo emergente de la “medicina regenerativa”. Los autores de la recopilación son expertos en cada uno de los temas tratados; expertos sea en el área médica asistencial o en la investigación básica y experimental. Como aporte original, el presente volumen incluye aspectos éticos y legales relacionados con la utilización de células madre en seres humanos. Por otra parte, se incluyen una serie de capítulos misceláneos que abarcan temas poco tratados en este tipo de recopilaciones, como por ejemplo el potencial terapéutico de las células madre en medicina veterinaria, un campo en crecimiento. El volumen está organizado en varios capítulos iniciales que tratan desde una introducción a la medicina regenerativa hasta temas generales relacionados con diferentes tipos de células madre y sus potenciales. En una segunda parte se desarrollan aspectos médicos y cada capítulo está precedido por una breve introducción acerca de la necesidad de tratamientos regenerativos en cada especialidad. Si bien no son estrictamente temas de medicina regenerativa se tratan algunos aspectos de órganos bioartificiales y de trasplantes celulares no relacionados con las células madre. Dedicamos especial atención al tema del uso de la sangre de cordón umbilical y su “guarda” en bancos públicos. Creemos que el tema amerita un tratado especial dada la creciente expectativa que empresas de guarda privada han generado (creemos que injustificadamente), en torno a este tema. Siguen dos capítulos relacionados con aspectos éticos y legales del uso de células madre en seres humanos y finalmente los temas misceláneos. Este libro está destinado a profesionales médicos y relacionados con el campo de la salud, no necesariamente especialistas en el tema, pero que sí, entendemos, en más de una ocasión deben aconsejar con fundamento a sus pacientes acerca de promesas y realidades de la medicina regenerativa y las células madre. Por otra parte, el libro está destinado al público general y, sin ser estrictamente un libro de divulgación, pretende sí ser una fuente autorizada de información acerca del tema. No excluimos entre los lectores a investigadores biomédicos que están interesados en un tratamiento general de los temas concernientes a la medicina regenerativa.

Algunas particularidades: mientras que los temas han sido tratados exhaustivamente dentro de las limitaciones de un libro, a veces se han producido superposiciones de informa-

ción en algunos capítulos relevantes. Tal es el caso de las “células de cordón”, temática abordada por diferentes especialistas: una investigadora, un médico asistencial e investigador clínico y una médica clínica con labor asistencial y de gestión del banco estatal de células madre derivadas de cordón umbilical. Nos ha parecido prudente dejar que estas superposiciones ocurran, lo cual no desmerece y antes bien enriquece el volumen. Por otra parte, hemos decidido adoptar un sistema de “bibliografía sugerida”, uso no del todo ortodoxo en literatura puramente académica, pero permisible en un texto de estas características, intermedio entre la divulgación de elevado nivel y lo académico.

Como compilador del presente volumen es justo agradecer la desinteresada colaboración de los autores de los diferentes capítulos que han sacado tiempo a sus innumerables quehaceres. Deseo agradecer a las autoridades del Hospital Italiano de Buenos Aires, institución en la cual salvo paréntesis en el extranjero, he trabajado en los últimos 25 años. Particularmente deseo agradecer a mis compañeros del Servicio de Cirugía General de dicho hospital, quienes siempre han apoyado mis actividades paraquirúrgicas con entusiasmo. A mi maestro hospitalario Enrique Beveraggi y a mi maestro quirúrgico Eduardo de Santibañes, a mis amigos Mario Benati, Guillermo Ojea, Demetrio Cavadas, Marcelo Figari, Marcelo Gruember, Carlos Giudice y Carlos Bonofiglio. A mi maestra de vida Inés Abate. A todos las personas del Hospital que me han cuidado con esmero durante diversas situaciones médicas y de la vida cotidiana. Claro, a todos mis colegas y becarios del Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental.

Con amor..., a Carla compañera de todo en la vida y a mi hija María Cecilia, fuente de todos los sentimientos, orgullos y admiraciones que un padre puede sentir.

Pablo Argibay

Buenos Aires, 18 de abril de 2012

INTRODUCCIÓN

Medicina regenerativa: cabalgando entre proezas científicas, mitos y leyendas

Pablo Argibay

Existe a mi entender un principio básico, y si se quiere absurdo, de la existencia humana, “todos vamos a morir”. Existe en general una resistencia, tal vez por lo de absurdo, tal vez por mecanismos biológicos evolutivamente poderosos, a morir. Todos vamos a morir y, en general, nadie salvo raras excepciones quiere morir. Del principio básico, huelga presentar pruebas; en cuanto a la resistencia a morir es directamente el tema que nos interesa en el presente volumen.

El mito antiguo

La forma más representativa en que la resistencia a morir se ha manifestado es en la creación de los diferentes mitos y leyendas relacionados con la inmortalidad (en forma de premio, aunque a menudo como castigo), y más aún con la curación de las más terribles de las heridas. Desde el pobre Sísifo, condenado al absurdo inmortal, a Gilgamesh, los humanos hemos proyectado en seres especiales nuestra necesidad de vida eterna. Sin embargo, el mito que más nos interesa a los especialistas en medicina regenerativa es el mito de Prometeo, ese titán “amigote” de los seres humanos y que por una de esas fantásticas premoniciones fue condenado a una particular situación: encadenado a una roca cada día un águila devorará su hígado y para que el suplicio no tenga fin ese hígado se regenerará. ¿Por qué digo fantástica premonición? Porque ocurre que el hígado es una víscera compacta con una notable capacidad de regeneración aun luego de resecciones de más del 50% de su volumen. Como quiera que sea, existen diferentes órganos con capacidad regenerativa y a nivel biológico la regeneración de sistemas complejos es una realidad en varios organismos. La analogía con otros organismos, la realidad fisiológica de la regeneración de tejidos humanos y el mito están en la base de la emergente medicina regenerativa.

Las células madre

Se podría decir que la moderna teoría celular nace como consecuencia de la invención del microscopio en el siglo XVI, el bautismo del término célula en el siglo XVII debido a Robert Hooke y el nacimiento de la propia teoría celular en el siglo XVIII gracias a los trabajos de Rudolf Ludwig Karl Virchow. La célula tiene entonces un papel predominante en el concepto moderno de la patogenia de las enfermedades y este papel (merecido o no) dominó gran parte de los estudios de trasplantología celular del siglo XX. Se creía (se cree todavía) que una de las formas de tratar una disfunción orgánica sin la agresión de un trasplante vascularizado sería a través del propio trasplante celular. El concepto avanza un poco más, con el descubrimiento de que en el ser organismo adulto existen células capaces de regenerar si no todos al menos gran cantidad de tejidos. Dos conceptos entonces: 1) la célula es la unidad fisiopatológica y 2) existen células que son capaces de dar lugar a otras células de función más específica que las de sus madres. Una conclusión: es factible tratar diversas disfunciones de órganos y tejidos a través del implante de células madre. Esta conclusión daría lugar al menos a dos campos terapéuticos: 1) la ingeniería de tejidos, posibilidad de generar órganos por fuera del ser humano haciendo uso de dos elementos básicos, una matriz o andamio y un componente celular, y 2) la medicina regenerativa, posibilidad de tratar enfermedades diversas a través del implante de células madre de diverso origen. El concepto es interesante y rompe paradigmas diversos, incluso en investigación básica; piénsese si no en el impacto que a finales del siglo XX tiene el concepto de que en ciertas áreas cerebrales de los mamíferos (y no mamíferos), existen células capaces de dar origen a lo largo de la vida del adulto a nuevas neuronas, neuronas que se incorporan a los circuitos existentes y además son más eficaces electrofisiológicamente que las antiguas neuronas.

El mito moderno

Sin embargo, como muchos conceptos interesantes, excitantes y tremendamente reduccionistas en ciencia, las concepciones de origen no son las adecuadas.

¿Es la célula la unidad fisiopatológica?

Es dudoso, ya que a nivel de los tejidos imperaría más una organización sistémica en la

cual, aunque la célula sea en determinado momento la afectada (existen enfermedades de la célula), por diversos procesos al poco tiempo el desequilibrio se traduce en la emergencia de la enfermedad del sistema.

¿Es el trasplante de células aisladas la solución final?

La propia organización sistémica dentro de los tejidos y órganos hace poco factible esta idea. En los organismos multicelulares, las células han perdido su independencia y han dado lugar a otro nivel de organización resultante de, entre otras cosas, la comunicación intercelular. A las células no les “gusta” estar aisladas y es poco factible que un puñado disperso de células trasplantadas tenga la notable propiedad de sostener por tiempos prolongados una función orgánica adecuada, al menos en seres humanos enfermos.

¿Es una célula madre del adulto (digamos que la célula del cordón se puede equiparar en parte a la del adulto) capaz de regenerar cualquier tejido en cualquier lugar?

El concepto moderno de organización témporo-espacial del desarrollo de órganos y tejidos hace dudoso lo anterior, al menos en su concepción más simple y reduccionista. Las células se “mueven” en “nichos” complejos y específicos en los cuales las señales adecuadas hacen a las funciones adecuadas. Por otra parte, las señales necesarias tanto para actuar dentro de la célula como para el desarrollo de su progenie son temporalmente específicas. No parece adecuado pensar que una célula madre mesenquimal extraída de la sangre de un cordón umbilical de un recién nacido, o aun de la médula ósea de un adulto, pueda realmente diferenciarse en el cerebro de un enfermo vascular con un infarto cerebral, en neuronas específicas (entre otras cosas neuroquímicamente), de la zona de implante, que sobrevivan y que se integren adecuadamente en complejas redes neuronales encargadas de funciones más que específicas. Sí, ya sé que se ha demostrado algo parecido a lo anterior, al menos en términos de diferenciación. Sin embargo, por cada experimento que verificaría la hipótesis regenerativa se ha efectuado una crítica metodológica invalidante. Con todo que no se ha demostrado en forma robusta que un implante de células madre en un cerebro lesionado se diferencie y se integre funcionalmente. Incluso demostrarlo sería bastante difícil.

¿Funciona la ingeniería de tejidos?

Sí, en tejidos relativamente simples en su organización y básicamente con tareas mecánicas.

Es de destacar que las objeciones implícitas mencionadas más arriba, aplican para el uso clínico en seres humanos. A nivel experimental, si bien las cosas parecen estar mejor, es justo decir que metodológicamente el diseño de los modelos experimentales está bastante implicado en la obtención de los resultados esperados.

La ética

En su concepción más simple, la ética aplicada a la medicina (bioética) parte de cuatro principios: beneficencia, no maleficencia, autonomía, equidad. Por otra parte, la aplicación generalizada de cualquier procedimiento experimental a la práctica clínica requiere contar con resultados aceptables obtenidos a través de protocolos de investigación clínica, debidamente autorizados y diseñados, ni qué decir que gratuitos para los sujetos de experimentación y seguros para los ellos.

Sobre la base de lo anterior, cualquier decisión de aplicar un tratamiento experimental como los son la mayoría de los tratamientos con células madre requiere cumplir con los principios bioéticos: que sea bueno para el paciente, que no le haga daño, que cuente con su autorización lo más libremente expresada (dentro de los límites al libre albedrío) y sin engaños y mala información, y equitativamente disponible para todos los seres humanos que necesiten el tratamiento. Por otra parte, los resultados validatorios de estas terapias deberían provenir de la evaluación racional de estudios clínicos de investigación controlados adecuadamente, tanto metodológicamente hablando como desde el ente regulador que corresponda.

Las células madre están lejos, en mi modesta opinión, de ser la fuente de curación que una concepción reduccionista y simplona de la medicina pretende. Sin embargo, la cuidadosa investigación de algunos de los conceptos más novedosos de la biología moderna podría ayudar a que sean una terapia complementaria de invaluable ayuda. Los conceptos de potencialidad, nicho, factores de crecimiento específicos, organización tisular específica, expresión diferencial de genes y otros, adecuadamente investigados desde las ciencias básicas, desentrañados en sus mecanismos más íntimos y correctamente aplicados en investigación clínica darán lugar sin duda a que, dentro de algunos años, la medicina regenerativa deje su lugar de mito moderno y pase a ser parte integrada de las terapias médicas corrientemente aceptadas.

Capítulo 1. GENERALIDADES

1.1 ¿Qué son las células madre?

José Torres Fuenzalida
Luis Antonio Parada

La identificación de células madre ha progresado sustancialmente hacia finales del siglo XX y comienzos del XXI más allá de las primeras evidencias de su existencia durante el desarrollo embriológico y del sistema hematopoyético, y se han descrito en casi todos los tejidos adultos. Han sido descritas células madre somáticas de la piel, el sistema nervioso central, la médula ósea, el hígado, el intestino, el músculo esquelético y el corazón.

Hoy en día, el término célula madre es utilizado para describir distintas poblaciones celulares que se caracterizan por sus atributos funcionales y no morfológicos.

Las características que definen a las células madre son:

- Indiferenciación: son células que no expresan marcadores específicos de un tejido, por lo cual no son las células funcionales de dicho tejido.
- Capacidad de proliferación: las células madre mantienen su capacidad de proliferación a lo largo de toda la vida del individuo. Sin embargo, estas células se hallan generalmente en estado quiescente y solo proliferan cuando son activadas y reingresan en el ciclo de división celular.
- Capacidad de automantener la población: las células madre son capaces de dividirse tanto simétricamente originando dos células hijas iguales como asimétricamente dando lugar a una de las células hijas idéntica a sí. Como resultado de este proceso, el tamaño de la población se mantiene estable a lo largo del tiempo.
- Capacidad de producir progenies indiferenciadas: las células madre pueden dar origen a las células progenitoras, también conocidas como células transitorias o progenitoras comprometidas. Son asimismo células indiferenciadas, altamente proliferativas que van adquiriendo marcadores de diferenciación y dan origen a las células funcionales de órganos y/o tejidos. A diferencia de las células madre, estas células no son capaces de automantener la población.
- Capacidad de participar en la regeneración de tejidos: las células madre pueden ser activadas luego de un daño, participando en el proceso de reparación.

Idealmente, para que una célula sea considerada célula madre, debería satisfacer todos estos criterios. Sin embargo, en la práctica existen limitaciones experimentales que conducen a categorizar a una célula o población celular como célula madre cuando posee solo algunas de esas características, si bien no todas tienen el mismo peso. Así, por ejemplo, no podría categorizarse a una célula como célula madre solamente porque tiene capacidad de proliferar. Una pregunta que surge al referirse a las células madre es cómo se puede asegurar que una célula particular es una célula madre. Por lo que se ha mencionado hasta el momento, los principales atributos de las células madre se refieren a su comportamiento potencial. Podría afirmarse entonces que el carácter troncal o *stemness* no es una cualidad “presente o ausente” en una célula dada, sino más bien una sucesión de comportamientos potenciales. Mientras más atributos de los ya mencionados tenga una célula, más probable será que se comporte como una célula madre.

Los estudios moleculares han mostrado que las células madre cultivadas *in vitro* se encuentran en un estado dinámico de activación/represión de genes vinculados con diferenciación y pluripotencialidad, aun en estado quiescente. La respuesta de las células madre al conjunto de señales de diferenciación, automantenimiento, proliferación y muerte que reciben permanentemente y de manera conjunta depende en gran medida del estado específico (tanto intrínseco como extrínseco) en el que se encuentra cada célula madre en cada momento.

Esto describe un concepto teórico y abstracto muy interesante por el cual el carácter troncal de una célula sería un estado más que un tipo celular en sí mismo, es decir, un estado modulado por señales locales, extrínsecas (proteínas, moléculas de unión, poblaciones circundantes, presión de fluidos, etc.) e intrínsecas (receptores de membrana, componentes del citoesqueleto que permiten realizar divisiones asimétricas, factores de transcripción, patrón epigenético, etc.). De allí se desprende la asunción de que una célula madre no es una entidad totalmente autónoma, sino más bien que se “convierte” en célula en estado troncal por la interacción con su ambiente.

Bibliografía

- Alison MR, Islam S. Attributes of adult stem cells. *J Pathol.* 2009;217(2):144-60.
- Ivanova NB, Dimos JT, Schaniel C, et al. A stem cell molecular signature. *Science.* 2002;298(5593):601-4.

Mikkers H, Frisén J. Deconstructing stemness. *EMBO J.* 2005;24(15):2715-9.

Potten CS. *Stem cells.* Cambridge: Academic Press; 1997.

Ramalho-Santos M, Yoon S, Matsuzaki Y, et al. "Stemness": transcriptional profiling of embryonic and adult stem cells. *Science.* 2002;298(5593):597-600.

Ramalho-Santos M, Willenbring H. On the origin of the term "stem cell". *Cell Stem Cell.* 2007;1(1):35-8.

Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell.* 2000;100(1):157-68.

Zipori D. The stem state: plasticity is essential, whereas self-renewal and hierarchy are optional. *Stem Cells.* 2005;23(6):719-26.