

Las células madre, piedra angular de rejuvenecimiento. Aclarando conceptos

Stem cells, corners stone of rejuvenescence. Clarifying concepts

LM Ávila Portillo, C. Torres Triviño*, LF Ponce D'Leon**, Y. Baena**, FA Aristizábal**

Stem Medicina Regenerativa. Departamento de Farmacia. Hospital Militar Central. Unidad de Investigación Científica. Servicio de Dermatología. Hospital Militar Central*. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias**. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. Colombia.

Correspondencia:

Luz Mabel Ávila Portillo

e-mail: mabelavila_us@yahoo.com

Resumen

Las células madre tienen tres características comunes: la autorrenovación, la indiferenciación y la derivación a cualquier célula madura, éstas son el patrimonio (en el caso de las células madre adultas) con el que cuenta un individuo para regenerar las células senescentes a lo largo de la vida. Las células madre pueden regenerar tejidos en individuos compatibles de la misma especie. El término célula madre en tecnología cosmética hace referencia principalmente a sustancias extraídas de células madre de origen vegetal, ricas en polifenoles tales como el resveratrol, y luteolina o péptidos capaces de activar los genes de las sirtuinas NAD dependientes, que producen deacetilación del ADN que permiten la compactación de la cromatina.

(LM Ávila Portillo, C. Torres Triviño*, LF Ponce D'Leon**, Y. Baena**, FA Aristizábal. Las células madre, piedra angular de rejuvenecimiento. Aclarando conceptos. Med Cutan Iber Lat Am 2012;40(1):3-10)

Palabras clave: Célula madre, cosmética, rejuvenecimiento.

Summary

Stem cells has three common characteristics: self-renewal, differentiation and derivation of any mature cell, these are the assets (in the case of adult stem cell) with which an individual has to regenerate senescent cells along life. Stem cells can regenerate tissue compatible individuals of the same species. In Cosmetic technology the term stem cell refers mainly to stem cells extracted from substances of vegetable origin, rich in polyphenols such as resveratrol, and luteolin or peptides able to activate the genes of the NAD-dependent sirtuins, which produce deacetylation that allow the compaction of chromatin.

Key words: Stem cells, cosmetics, antiaging.

El mito de rejuvenecer y/o ser bello eternamente, es un sueño que la humanidad siempre ha compartido, de hecho en muchas leyendas se narra que hechiceros, magos, alquimistas y más recientemente especialistas en ciencia y tecnología cosmética, han dedicado su vida a encontrar el elixir de la eterna juventud en “fuentes naturales”, árboles, frutos y pócimas que tienen poderes para rejuvenecer a quien las toma o se las aplica. Este sueño aún en nuestros días persiste y por ello, grandes capitales de la industria cosmética y farmacéutica han sido invertidos en investigaciones para desarrollar tecnología y conocimiento en este tema. Este esfuerzo ha llevado a la identificación de genes, células y moléculas claves en el rejuvenecimiento. Esta revisión pre-

tende aclarar algunos conceptos básicos sobre las células madre (CM) y sus derivados, su capacidad regenerativa y cómo los factores que éstas secretan, son importantes en procesos de auto-renovación celular, y comentar las opciones actuales de utilización de CM en cosmética.

Células madre

No se puede decir que hay sólo un tipo de CM, existen grupos de CM, que pueden ser clasificadas de acuerdo con su origen (embrionaria y adulta) y con su potencial de diferenciación (toti, pluri y multipotente)[1], sin embargo, todas las CM poseen 3 características comunes a saber:

- *Ser indiferenciadas*. Estadio celular en el que la célula no está especializada, es inmadura, tiene capacidad para modificar su fenotipo y dar origen a distintos tipos de células especializadas[1, 2].
- *Autorrenovación*. Es el proceso de división celular que garantiza dos células hijas, se puede dar de dos formas. La *división simétrica* que, permite la producción de dos CM idénticas a la original. La *división asimétrica* en la cual se obtienen una CM idéntica a la célula de la que provino y otra célula hija comprometida a diferenciarse en un linaje particular celular, con la propiedad de multiplicarse muchas veces (por eso son llamadas células de amplificación transitoria), y el destino de la CM es definido por las interacciones con su nicho de anidación. De esta manera la división asimétrica caracteriza a la CM adulta[1, 2].
- *Derivación*. La característica de contar con el potencial de diferenciarse hacia cualquier tipo de célula madura y la capacidad de *regenerar un tejido*[2, 3].

De acuerdo con su origen, se pueden aislar a partir de embriones, es la denominada, *célula madre embrionaria CME*, que se obtiene de la masa celular interna del embrión en estadio de blastocito entre los días 5-6 y da origen a las tres capas embrionarias: mesodermo, endodermo y ectodermo[3], así como *las células germinales* y las *células madre adultas CMA*, que se encuentran en todos los tejidos

del cuerpo formando el patrimonio con que cuenta el organismo para reemplazar las células senescentes a lo largo de la vida. Las CMA se encuentran con mayor frecuencia en la médula ósea (MO)[4], el tejido adiposo[5-6], la sangre del cordón umbilical (SCU)[4, 7-11], el cordón umbilical[3], la placenta[12], el bulbo olfatorio[13], la pulpa dental[3], entre otras.

De acuerdo a su potencialidad, estas células se podrían clasificar en tres grupos:

- *Células madre totipotente* (Figura 1). Se llaman así porque tienen la capacidad de generar un individuo completo, creando tanto el tejido embrionario como extraembrionario (el feto y la placenta) al ser implantadas en el útero. Estas células se forman desde que el espermatozoide fecunda al óvulo, para dar el llamado *zigoto*, el cual sufre procesos mitóticos y produce células hijas, cada una de ellas totipotentes, constituyendo los blastómeros, que al completar de 8 a 10 unidades, conformarán la *Mórula*[1, 3].
- *Células madre pluripotentes*. Estas células aunque no son capaces de generar un individuo, ya que no pueden diferenciarse en células extraembrionarias para formar la placenta y demás tejidos de sostén, tienen la capacidad de generar cualquier tipo de célula de las tres capas embrionarias (endodermo, mesodermo y ectodermo). Estas son obtenidas por microdissección

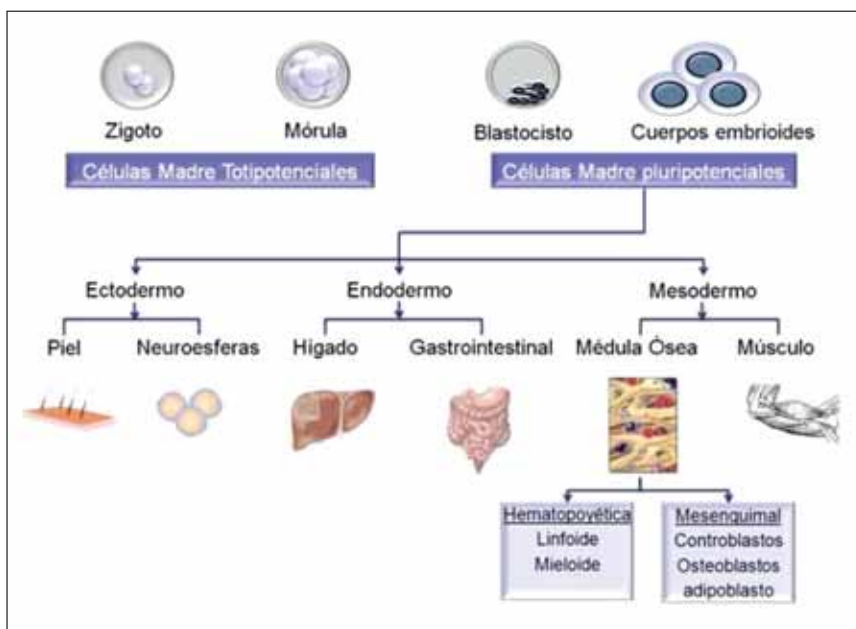


Figura 1. Origen células madre. Las células madre se pueden clasificar según su origen en embrionarias las cuales son las que se obtienen de la masa celular del blastocisto y dan cuerpos embrioides y células madre adultas que son las células que se pueden obtener de cualquiera de las capas embrionarias: ectodermo, endodermo y mesodermo.

de la masa celular interna del *Blastocisto* y son cultivadas en capas alimentadoras[1, 3].

- *Células madre multipotentes*. Son células inmaduras que proceden de alguna de las tres capas embrionarias, son CMA. Estas células son auto-renovables y más diferenciadas que las células pluripotentes, se encuentran en los diferentes tejidos del cuerpo en pequeñas proporciones ayudando a la renovación de los mismos[1, 3].

Dada la importancia que tiene el patrimonio de las CMA en todos los procesos de regeneración de los tejidos y conociendo que se pueden encontrar reservas de estas en diferentes sitios, revisaremos en los siguientes párrafos, algunos tipos de CMA.

Células madre de médula ósea (CMMO)

Es la fuente de CMA mas utilizada para terapia, tanto en trasplantes como en Medicina Regenerativa. En la MO se encuentran diferentes tipos de CM: Célula madre Hematopoyética (HSC), la cual da origen al sistema Sanguíneo (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas)[4]; CM Mesenquimales (MSC), las cuales originan Osteoblasto, Condrolasto, Adipoblasto, Músculo y Neuronas, las llamadas "*Side Population Cells*" (SP) clasificadas por su capacidad para excluir el colorante fluorescente de Hoescht 33342. Se sabe que las SP son capaces de diferenciarse a HSC[4, 14]. El hemangioblasto (CM endotelial), y las células progenitoras adultas multipotenciales o MAPCson capaces, dada su pluripotencia, de generar células de cualquiera de las tres capas embrionarias (ecto, meso y endodermo)[4, 14-16].

Células madre de sangre de cordón umbilical (SCU), placenta y gelatina de Wharton

En estos tejidos se encuentran poblaciones muy heterogéneas de CM, que incluyen células con capacidad pluripotencial, actualmente se criopreservan las SCU, como una alternativa para uso tanto autólogo como alogénico. Dado que estas células no tienen ningún tipo de contaminación ambiental y son almacenadas vírgenes inmediatamente después del nacimiento del recién nacido, tienen múltiples ventajas para trasplante y regeneración[7-11]. La placenta ha demostrado ser muy útil en cosmética por la cantidad de factores de crecimiento que puede almacenar y además podría ser una fuente de CM.

Células madre neurales (CMN)

Denominadas neuroesferas por la forma que presentan en cultivo; son capaces de diferenciarse a neuronas maduras, astrocitos y glía. Las áreas neurogénicas fundamentales son la zona subventricular (SVZ), el bulbo olfatorio y el hipocampo[16].

Células madre de tejido adiposo (ADAS)

Se han identificado MSC y células progenitoras endoteliales[5, 6]. Una ventaja del tejido adiposo como fuente de CM, con respecto a la MO, es su fácil obtención en cirugías con liposucción mínima. Se ha demostrado su poder auto-regenerativo para rejuvenecimiento facial y, reconstrucción mamaria[17, 18], infarto agudo del miocardio[19]. Se vislumbran como una fuente inapreciable en medicina tanto reconstructiva como estética[5].

Células madre de la piel

Las CM se encuentran en las tres capas de la piel (dermis, epidermis y tejido celular subcutáneo)[20]. La epidermis, es un epitelio escamocelular estratificado, que se encuentra en constante recambio durante la vida, produciendo renovación paulatina de las poblaciones celulares que van envejeciendo y son sustituidas por células jóvenes que deben cumplir la función de las senescentes, por lo cual las CM de epidermis (CMep) presentan constante división[20]. Las CMep se ubican principalmente en el folículo piloso, se conoce que el gen *Lgr5* de la vía de activación *Wnt* ha sido identificado como un marcador de CM ubicadas en el folículo del pelo y en el intestino. Se está proponiendo que la CMep es la CM de toda la epidermis interfolicular[21], y su objetivo es formar las unidades de proliferación epidérmica[20].

En la dermis, las CM están involucradas en el mantenimiento de la homeostasis y regeneración de la piel lesionada; la dermis está compuesta por varias capas de células, vasos sanguíneos y nervios, los cuales, junto con el tejido celular subcutáneo, proporcionan el soporte estructural a la piel. En la dermis se encuentra el fibroblasto que proviene del mesodermo, su activación es un paso clave en rejuvenecimiento, porque es la célula encargada de sintetizar los componentes de la matriz extracelular tales como glicosaminoglicanos, elastina, fibronectina, laminina, ácido Hialurónico y colágeno. Este último se encuentra distribuido en la dermis principalmente como colágeno tipo I (85-95%) y tipo III (10-15%)[22, 23].

Cada tejido cuenta con un capital de CM que garantiza que a lo largo de la vida tenga la capacidad de reemplazar

sus células muertas; este patrimonio a medida que envejecemos, disminuye tanto en número como en potencial[24], lo que favorece la aparición, establecimiento y progresión descontrolada de enfermedades y/o atrofia en los tejidos.

La salud, y podríamos decir también la belleza, es el resultado de la interacción en un individuo de su genoma con el medio ambiente en que esta anidado; el medio ambiente incluye el estilo de vida como uno de los factores que en mayor medida determina la homeostasis del organismo, los hábitos de nutrición, ejercicio, tabaquismo, exposición continua a radiación ultravioleta B (RUVB) sin protección solar, infecciones, estrés, etc.[25] derivan en resistencia o susceptibilidad a la aparición temprana de enfermedades o a un fotoenvejecimiento prematuro[25].

Diferentes estudios han demostrado que las ADAS inducen mejoría de las lesiones de foto envejecimiento en piel inducidas por la RUVB, al estimular la proliferación y migración de fibroblastos, aumentar la producción de colágeno, principalmente tipo I; conduciendo a través del TGF- β , a disminuir las metaloproteinasas de la matriz y la apoptosis de los fibroblastos, por tanto aumentando el grosor de la dermis al igual que la elasticidad y lozanía de la piel[26].

Actualmente, en la literatura científica existen evidencias del importante potencial de regeneración con CM tanto en enfermedades crónico degenerativas como en rejuvenecimiento, utilizando como mediadores las SCU[7, 10], CMMO[27-31], ADAS[17, 18].

¿Cuál es la CM ideal para rejuvenecimiento?

Las características que debe tener la CM ideal para rejuvenecer son:

1. *Autóloga*: Son células obtenidas de la misma persona. Todos los individuos de una misma especie expresan unos receptores sobre sus células que son importantes para la compatibilidad denominados moléculas HLA en los humanos, los cuales funcionan como marcadores o guías de identidad celular para el reconocimiento de sustancias propias o extrañas por el Sistema Inmune. Estos marcadores HLA varían de un individuo a otro y son los encargados del rechazo si se utilizaran células de otra persona no histocompatible[32], de esta manera para poder realizar trasplantes o injertos se requieren pruebas de compatibilidad entre donante y receptor. Además de esta barrera intraespecie, los carbohidratos presentes en la membrana celular son una barrera natural de la Inmunidad innata entre especies[32], que llevan a la

destrucción de la célula injertada o aplicada a un individuo proveniente de otra especie, por lo que, aunque se promociona el uso de células madre de origen vegetal en cosmética para rejuvenecimiento, estas no serían parte directa de la proliferación por que no pueden convertirse en tejido humano, sino que actuarían como inductores, mediante el aporte de sustancias que inducirían el proceso.

2. *Indiferenciada*: A mayor grado de inmadurez mayor oportunidad de regeneración a largo plazo, por mayor capacidad de división. Por ejemplo si se utilizan adipocitos maduros, la auto regeneración estaría asociada a la vida media de los adipocitos injertados en la zona, lo que lleva a pensar que para rejuvenecimiento de larga permanencia se deberían utilizar CM o adipoblastos (en tejido subcutáneo).
3. *No manipulación a derivación*: Aunque en ensayos in vitro se conoce el potencial de las CM validadas por fenotipo, no se ha demostrado que sean igualmente funcionales. Razón por la cual no es recomendable inducir procesos de diferenciación *ex vivo*, ya que aún se desconocen todas las señales claves que dirigen el anidamiento de la CM en los determinados nichos.
4. *Fácil acceso a la fuente de CM*: Un concepto básico es que a menor número de procedimientos invasivos y mayor accesibilidad a la fuente de CM, más factibilidad de éxito en el tratamiento. Actualmente las fuentes que son descartadas como *desechos biológicos*, son muy prometedoras para la regeneración. De esta manera la SCU y el material de liposucción post-cirugía son considerados desechos biológicos que cumplirían esta característica[5].
5. *Abundancia*: La fuente de obtención de la CMA debe garantizar un número suficiente de CM para realizar la terapia celular o el rejuvenecimiento.

Mecanismos por los que actúan las células madre

Las CM actúan en regeneración tisular a través de dos mecanismos:

1. Diferenciación a célula progenitora y precursora del tejido afectado, que llevará al reemplazo de las células muertas[1].
2. Capacidad para secretar una gran cantidad de factores de crecimiento celular (FCC), los cuales estimulan proliferación y diferenciación de las células blanco[33-35].

Diferenciación a célula progenitora. La CMA responde a señales como hipoxia, radicales libres, estrés celular y sustancias proinflamatorias para iniciar procesos de división celular[36]. El patrimonio de CM disminuye en número y potencialidad en el tiempo[20, 37], con lo cual, al desaparecer las CMA en el tejido, se imposibilita el reemplazo de las células senescentes; de esta manera, en el caso del tejido celular subcutáneo, se vería afectado el volumen del tejido de sostenimiento de la piel.

Actualmente se realizan lipotransferencias asistidas con grasa enriquecida en ADAS del propio paciente, injertándolas en surcos nasogenianos, rellenos de surco periorbitario[17, 18], con el fin de que las ADAS se diferencien a preadipocitos y adipocitos y sobrevivan como CM originales residentes entre los adipocitos, especialmente alrededor de los vasos sanguíneos y aumenten no sólo el volumen sino *la relación célula madre/célula adulta* para que se garantice el recambio celular de forma amplia y prolongada en el tiempo[18].

Secreción de FCC. En este campo es conveniente analizar que los FCC pueden ser sintetizados por las CMA residentes en el tejido y/o por los fibroblastos, o administrados localmente mediante la utilización de:

1. Plasma rico en plaquetas del propio paciente.
2. Propuestas cosméticas que contienen extractos de células madre obtenidos por fitoquímica[38], ricas en sustancias o factores que inducen procesos de proliferación celular en las CM del individuo o estimulan síntesis de enzimas consideradas como reguladoras universales del envejecimiento de todos los organismos vivos[39].
3. Administración subcutánea de grasa rica en CMA derivadas de tejido adiposo, las cuales tienen el potencial de secretar factores de crecimiento en estados de hipoxia, sangrado etc, como fue referido anteriormente.

Células madre en cosmética

La Ciencia y Tecnología Cosmética que ofrece la alternativa de CM no utiliza célula madre adulta o embrionaria humana. Las diferentes frases que utilizan como estrategia de publicidad las casas comerciales que ofrecen productos con CM, intentan decir que la activación de la CM es la piedra angular para la regeneración cutánea.

Al analizar las propuestas cosméticas se evidencia que el principio activo innovador proviene de diferentes fuentes, tales como la cáscara de la uva, embriones vegetales del manzano suizo *Uttwiler Spätlaube*[40, 41], la raíz del *Poly-*

gonum Cuspidatum[42] una planta medicinal china, lo común en estas plantas es la presencia de un flavonoide llamado resveratrol conocido por su potente actividad antioxidante que tiene la capacidad de reducir la producción de eicosanoides, tales como las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos, componentes que intervienen en las reacciones inflamatorias y la agregación plaquetaria. Es utilizado en cosmética por sus propiedades antioxidantes y sus beneficios anti-irritantes. Sin embargo, tiene una solubilidad limitada, es inestable y penetra poco en la piel. Sólo se puede utilizar en concentraciones bajas, logrando una eficacia limitada[43]. La casa comercial *Clinique* utiliza la luteolina, un polifenol que funciona como antioxidante, que además inhibe peroxidaciones de lípidos[44]. De igual manera se utilizan péptidos sintéticos patentados que han sido desarrollados en investigaciones científicas asociadas a salud, como el caso de la neurotrofina, que actúa como un factor de crecimiento tanto sobre el sistema nervioso en el control de la homeostasis y en el remodelamiento de la piel[45]. En el caso de la firma *Estée Lauder* modifica el Resveratrol mediante la adición de tres grupos fosfato, obteniendo Resveratrate™[42].

Pero ¿cuál es el mecanismo de acción de estos polifenoles, que lleva a asociarlos a regeneración celular, activación de CM o “activación de genes de longevidad”? Es la activación de unas enzimas llamadas sirtuinas[46, 47].

Los genes SIR que son reguladores de la información de silenciamiento génico codifican para las sirtuinas, estos genes pueden ser activados por diferentes polifenoles suministrados exógenamente como el resveratrol[43], las quercetinas, la luteolina[44] presente en frutas y verduras[43, 48] o dietas con restricción calórica[47], también por genes reguladores como AROS (active regulator sirtuins)[49]. Las sirtuinas participan en la activación y desactivación de genes asociados al ciclo celular P53[49], gen de la longevidad FOXO1[50] o inhibición de factores de transcripción proinflamatorios como el NFKB[51] (Figura 2). En los siguientes párrafos realizaremos un análisis de estas enzimas y como pueden afectar procesos biológicos normales que pueden asociarse a longevidad celular.

Sirtuinas. Las sirtuinas son una familia de enzimas que evolucionaron para mantener vivos a los organismos en los tiempos adversos, de manera que cuando disminuye el aporte calórico, SIRT1 se enciende[52]. Las sirtuinas, son consideradas reguladoras universales del envejecimiento de todos los organismos vivos, y por ello resultan muy interesantes para de tratar de minimizar, los cambios no deseables en la piel y los tejidos que causa el paso del tiempo o el fotoenvejecimiento[47].

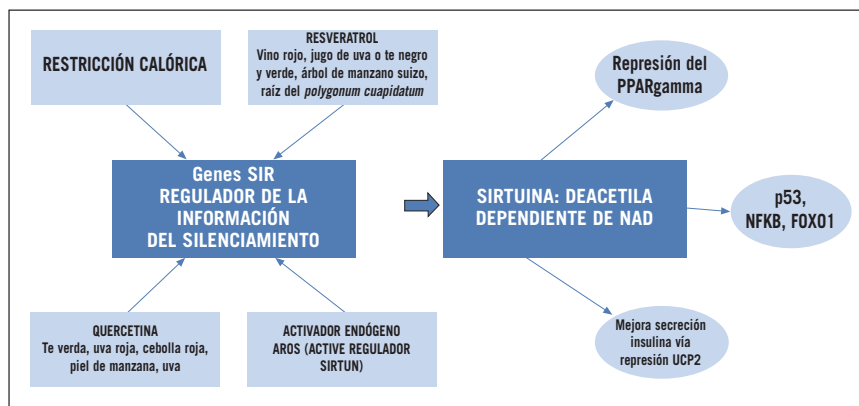


Figura 2. Mecanismo de acción de sirtuinas. Los genes SIR que son reguladores de la información de silenciamiento genético codifican para las sirtuinas, estos genes pueden ser activados por restricción calórica, polifenoles suministrados en la dieta o de forma endógena por AROS, las sirtuinas deaceticilan genes como NFKB, FOXO o P53, de igual manera en las células β del páncreas mejora la secreción de insulina vía represión UCP2 y en tejido graso inhibe adipogenesis mediante represión del PPAR γ .

Las sirtuinas son enzimas deacetilasa dependientes de NAD, el cual es indicador universal del estado energético de toda célula; se encuentran tanto en las células procariontas como en las eucariotas, el nombre proviene de *Silent mating type Information Regulation two*. Afectan al metabolismo celular, regulando la expresión de ciertos genes (*epigenética*) dentro de las células eucariotas de vegetales y animales[47, 52]. Las sirtuinas permiten que el complejo proteína con carga positiva (lisina deacetilada) se agrupe con la carga negativa del ADN. Esto a su vez, da lugar a una cromatina más condensada que es una cromatina silenciada, y por esto son llamados genes silenciadores[53]. En el hombre se han descrito 7 sirtuinas (SIRT1 a SIRT7). Algunas sirtuinas son enzimas nucleares que deaceticilan telómeros y se denominan de clase III, también son capaces de modificar a muchas otras proteínas, y disminuir el consumo celular de oxígeno y el daño provocado por los radicales libres al ADN, su efecto en los procesos moleculares incluye remodelación de la cromatina, silenciamiento transcripcional, progresión del ciclo celular, apoptosis, autofagia, supresión del crecimiento, inflamación y respuesta al estrés[47].

La actividad de regulación se produce a través de la desacetilación de varios sustratos diferentes como p53[49], FOXO1 (gen asociado a Longevidad)[50], el factor nuclear NF-kB (factor nuclear proinflamatorio que es deacetilado en la subunidad RELA/P65 en la lisina 310)[51]. SIRT1 se une y reprime el receptor γ del activador de proliferación del peroxisoma; la inhibición de la producción del PPAR γ disminuye la movilización de la grasa. Esto puede mantener la grasa esencial en tiempos de hambre.

Aunque en organismos inferiores se ha demostrado que los activadores de SIRT1 extienden la vida, sus efectos en los mamíferos parecen estar más ligados a la protección contra las enfermedades relacionadas con el envejecimiento entre ellos la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, neurodegeneración, inflamación y cáncer[46].

Conclusiones

El término célula madre en tecnología cosmética hace referencia principalmente a sustancias extraídas de células madre de origen vegetal ricas en polifenoles tales como el resveratrol, y luteolina o péptidos transformados o sintetizados por tecnología de ADN recombinante capaces de activar la síntesis de las sirtuinas NAD dependientes que están asociadas a la deacetilación de genes asociados a la longevidad y ciclo celular.

De igual forma la obtención de nuevas fuentes de polifenoles gracias a la biodiversidad de los países latinoamericanos, no permite dudar de que se darán nuevas propuestas cosméticas con polifenoles obtenidos de plantas autóctonas de nuestra región, el campo de las células madre en cosmética es esencialmente una realidad con un rápido avance, que abre nuevas y excitantes oportunidades con la aplicación de metodologías y tecnologías completamente revolucionarias. Pero hay que tener en cuenta que la belleza es el resultado no solo de cremas rejuvenecedoras, sino de nutrición y estilos de vida con hábitos positivos que respalden que al pasar los años, nuestro patrimonio de células madre nos garanticen la autorenovación.

Bibliografía

- Ávila LM, Becerra A, Ávila J, Gómez C, Madero JI. Biología de las Células Stem. *Medical Main News* 2008; 2: 10-4.
- Ávila LM, Becerra A, Ávila J, Madero JI. En Infertilidad y Endocrinología Reproductiva "Biología de las Células Stem", Cali. *Grafaimpresos Donado* 2007; 409-22.
- Munevar JC, Becerra A, Hernández A. Biología de las células Stem. *Nova* 2005; 3: 1-120.
- Lu L, Shenavcy RN, Broxmeyer E. Stem cells from bone marrow, umbilical cord blood and peripheral blood for clinical application: current status and future application. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1996; 22: 61-78.
- Ávila LM, Rodríguez L, Ávila J, Madero JI, Gómez C. Tejido graso: una fuente inapreciable de células Stem para terapia regenerativa celular, Colombia. *Revista Colombiana de Cirugía Plástica y Reconstructiva* 2008; 14: 24-7.
- De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, Alfonso Z, Zuk PA, Zhu M et al. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells Tissues Organs* 2003; 174: 101-9.
- Slatter MA, Gennery AR. Umbilical cord Stem cell transplantation for primary immunodeficiencies. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 555-65.
- Ávila LM, Ávila J, Becerra A, Gómez C, Madero JI. Caracterización de los procesos de el Banco de Células Stem de Colombia. V Congreso medicina transfusional. 2008, Cartagena de Indias. Colombia. 2008; 8: 94.
- Ávila LM, Guzmán J, Rojas C, Becerra A, Ávila J, Jaimes D et al. Viability and functional capacity after thawing of hematopoietic progenitor cells cryopreserved at a cord blood stem cell bank in Colombia. *Int J Gynecol Obstet* [Epub ahead of print] 2010.
- Ooi J, Iseki T, Takahashi S, Tomonari A, Takasugi K, Shimohakamada Y et al. Unrelated Cord Blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103: 489-91.
- Cai J, Li W, Su H, Qin D, Yang J, Zhu F et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from umbilical cord matrix and amniotic membrane mesenchymal cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 11227-34.
- Matikainen T, Laine J. Placenta an alternative source of stem cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005; 207: S544-S549.
- Duan X, Kang E, Liu Ming GL, Song H. Development of neural stem cell in the adult brain. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18: 108-15.
- Mackay AM, Beck SC et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-7.
- Baber MA. Cytokine expression by human marrow-derived mesenchymal progenitor cells *in vitro*: effects of dexamethasone and IL-1 alpha. *J Cell Physiol* 1996; 166: 585-92.
- Prósper F, Herreros J. Células madre adultas. *Rev Argent Cardiol* 2004; 72: 68-73.
- Yoshimura K, Sato K, Matsumoto D. Cell-assisted lipotransfer for breast augmentation: grafting of progenitor-enriched fat tissue. In *Autologous fat transplantation* (Ed. by Shiffman MA), Marcel Dekker, Inc., New York, 2010; 261-71.
- Yoshimura K, Asano Y, Aoi N, Kurita M, Oshima Y, Sato K et al. Progenitor-enriched adipose tissue transplantation as rescue for breast implant complications. *The Breast Journal* 2010; 16: 169-75.
- Rangappa S, Fen C, Lee EH, Bongso A, Kwang ES. Transformation of adult mesenchymal stem cells isolated from the fatty tissue into cardiomyocytes. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 775-9.
- Zouboulis CC, Adjaye J, Akamatsu H, Moe-Behrens G, Niemann C. Human skin stem cells and the ageing process. *Experimental Gerontology* 2008; 43: 986-97.
- Barker N, Huch M, Kujala P, Van de WM, Snippert J, Van Es HET et al. Lgr5 Stem Cells Drive Self-Renewal in the Stomach and Build Long-Lived Gastric Units In Vitro. *Stem Cell* 2010; 6: 25-36.
- Fuchs E. Skin stem cell, rising to the surface. *J Cell Biol* 2008; 180: 273-84.
- Stark HJ, Willhauck MJ, Mirancea N, Boehnke K, Nord I, Breitkreutz D et al. Authentic fibroblast matrix in dermal equivalents normalises epidermal histogenesis and dermoepidermal junction in organotypic co-culture. *Eur J Cell Biol* 2004; 83: 631-45.
- Van Zant G, Liang Y. The role of stem cells in aging. *Experimental Hematology* 2003; 31: 659-72.
- Hensley K, Floyd RA. Reactive oxygen species and protein oxidation in aging: a look back, a look ahead. *Arch Biochem Biophys* 2002; 397: 377-83.
- Kim WS, Park BS, Park SH et al. Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: Activation of dermal fibroblast by secretory factors. *J Dermatol Sci* 2009; 53: 96-102.
- Martin-Rendon E, Brunskill S, Hyde CJ, Stanworth SJ, Mathur A, Watt S. Autologous bone marrow Stem cells to treat acute Myocardial Infarction: a systematic review. *European Heart Journal* 2008; 29: 1807-18.
- Couri CE, Voltarelli JC. Peptide Levels and Insulin Independence Following Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1573-9.
- Geffner LE, Santacruz P, Izurieta M, Flor L, Maldonado B, Auad AH et al. Administration of autologous Bone Marrow Stem Cells Into Spinal Cord Injury Patients Via Multiple Routes Is safe and Improves their Quality of life: Comprehensive Case studies. *Cell Transplantation* 2008; 17: 1277-93.
- Reyes E, Arbelaez AM, Ávila LM, Ospino B, Bello JM, Jaimes D, Londoño J, Valle R. Autotrasplante exitoso de células madre hematopoyéticas en una mujer con Esclerosis sistémica Severa refractaria al manejo inmunosupresor. *Revista Colombiana de Reumatología* 2009; 16: 375-81.
- Ávila LM, Franco C, Segura D, Pullas G, Pareja L, Ospino B et al. Células madre en pacientes con Enfermedad Oclusiva Crónica de miembros inferiores. Congreso de Fertilidad y Medicina Reproductiva. Bogotá, 2009.
- Kelley JM. Inmunología, Biología molecular y la enfermedad. *Rev Med Clin Condes* 2007; 18: 287-97.
- Majumdar MK, Thiede MA, Haynesworth SE et al. Human marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) express hematopoietic cytokines and support long-term hematopoiesis when differentiated toward stromal and osteogenic lineages. *J Hematother Stem Cell Res* 2000; 841-8.
- Kilroy GE, Foster SJ, Wu X et al. Cytokine profile of human adipose-derived stem cells: expression of angiogenic, hematopoietic, and pro-inflammatory factors. *J Cell Physiol* 2007; 212: 702-9.
- Park BS, Jang K, Sung JH et al. Adipose-Derived Stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging. *Dermatol Surg* 2008; 34: 1323-6.
- Abarbanell AM, Coffey AC, Fehrenbacher JW, Beckman DJ, Herrmann JL, Weil B, Meldru DR. Proinflammatory Cytokine Effects on Mesenchymal Stem Cell Therapy for the Ischemic Heart. *The Annals of Thoracic Surgery* 2009; 88: 1036-43.
- Roobrouck VD, Ulloa-Montoya F, Verfaillie CM. Self-renewal and differentiation capacity of young and aged stem cells. *Experimental cell research* 2008; 314: 1937-44.
- Peña B. Dior y las células madre de Capture XP capturan el lujo científico de LVMH. www.bellezapura.com/2008/03/27/dior-y-las-celulas-madre-de-capture-xp-capturan-el-lujo-cientifico-de-lvmh/, Abril 2010.
- Masor EJ. Role of sirtuin proteins in life extension by caloric restriction. *Mechanisms of Ageing and Development* 2004; 125: 591-4.
- Equipo Tórrese. Cosmética de presente y futuro. <http://www.39ymas.com/temas/belleza/cosmetica-presente-futuro/mayo del 2010>

41. http://www.esteelauder.com/product/spp.html?CATEGORY_ID=CAT668&PRODUCT_ID=3507. Re-Nutriv Ultimate Youth Crem, Mayo 2010.
42. Puertas M. La cosmética del futuro. www.hoymujer.com/belleza/tendencias/cosmetica_futuro,52149,03,2008.html. Abril de 2010
43. Farina A, Ferranti C, Marra C. An improved synthesis of resveratrol. *Nat Prod Res* 2006; 20: 247-52.
44. Ulubelen A, Miski M, Neuman P, Mabry TJ. Flavonoids of *Salvia tomentosa* Labiatae. *Journal of Natural Products* 1979; 42: 261-3.
45. Botchkarev AV, Mina Y, Peters E, Siba Raychaudhuri P, Botchkareva VN, Marconi A et al. Neurotrophins in Skin Biology and Pathology. *Journal of Investigative Dermatology* 2006; 126: 1719-27.
46. Westphal CH, Dipp MA, Guarente L. A therapeutic role for sirtuins in diseases of aging? *Trends in Biochemical Sciences* 2007; 32: 555-9.
47. Adams JD, Klaidman LK. Sirtuins, Nicotinamide and Aging: A Critical Review. *Letters in Drug Design & Discovery* 2007; 4: 44-8.
48. Dani C, Oliboni LS, Vanderlinde R, Pra D, Dias JF, Yoneama ML et al. Antioxidant activity and phenolic and mineral content of rose grape juice. *J Med Food* 2009; 12: 188-92.
49. Greiss S, Hall J, Ahmed S, Gartner A. C. Elegans SIR-2.1 translocation is linked to a proapoptotic pathway parallel to cep-1/p53 during DNA damage-induced apoptosis. *Genes y Development* 2008; 22: 2831-42.
50. Dervis AM, Brunet A. Foxo transcription factors in the maintenance of cellular homeostasis during aging. *Curr Opin Cell Biol* 2008; 20: 126-36.
51. Yeung F, Jamie E, Hoberg C, Ramsey S, Keller M, Jones D. Modulation of NF-kB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO Journal* 2004; 23: 2369-80.
52. Sinclair DA, Guarente L. Circles a cause of aging in yeast. *Cell* 1997; 91: 1033-42.
53. Costantini AS, Colonna G. Human Sirt-1: Molecular Modeling and Structure-Function Relationships of an Unordered Protein. *PLoS ONE* 2009; 4: e7350.
54. Ulrich S, Loitsch SM, Rau O, Von Knethen A, Brüne B, Schubert-Zsilavecz M, Stein JM. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor as a Molecular Target of Resveratrol-Induced Modulation of Polyamine Metabolism. *Cancer Res* 2006; 66: 7348-54.

Cuestionario de autoevaluación

1. Las características comunes de las células madre son:
 - a) Ser diferenciadas.
 - b) Autorrenovación.
 - c) Derivación.
 - d) Todas las anteriores.
2. Las células madre adultas se pueden aislar de, excepto:
 - a) Médula ósea.
 - b) Esmalte dental.
 - c) Tejido adiposo.
 - d) Placenta.
 - e) Pulpa dental.
3. Las células madre multipotentes son:
 - a) Células capaces de generar un individuo.
 - b) Son capaces de generar cualquier tipo de célula de las tres capas embrionarias.
 - c) Se encuentran en diferentes tejidos del cuerpo.
 - d) Se obtienen del blastocisto.
 - e) Ninguna de las anteriores.
4. Las células madre epidérmicas se encuentran en:
 - a) Folículo piloso.
 - b) Estrato corneo.
 - c) Corpúsculos de Meissner.
 - d) Desmosomas.
 - e) Ninguna de las anteriores.
5. Las células madre derivadas del tejido adiposo inducen:
 - a) Proliferación y migración de fibroblastos.
 - b) Aumenta la producción de colágeno.
 - c) Disminuye metaloproteinasas de la matriz extracelular.
 - d) Induce el TGF- β .
 - e) Todas las anteriores.
6. Los mecanismos por los cuales las células madre inducen regeneración tisular son:
 - a) Diferenciación a célula progenitora y precursora del tejido afectado.
 - b) Activación de caspasas.
 - c) Secreción de factores de crecimiento celular.
 - d) A y B son ciertas.
 - e) A y C son ciertas.
7. El resveratrol se encuentra en, excepto:
 - a) La raíz del *Polygonum Cuspidatum*.
 - b) Las uvas.
 - c) Embriones vegetales del manzano suizo *Uttwiler Spätlaube*.
 - d) La cáscara del banano.
 - e) Todas las anteriores.
8. En resveratrol se caracteriza por, excepto:
 - a) Alta solubilidad.
 - b) Disminución de prostaglandinas.
 - c) Propiedades antioxidantes.
 - d) Disminución de leucotrienos.
 - e) Ninguna de las anteriores.
9. Acerca de las sirtulinas es cierto:
 - a) Son codificadas por los genes SIR.
 - b) Participan en la activación y desactivación de genes asociados al ciclo celular.
 - c) Inhibición de factores de transcripción proinflamatorios como el NFKB.
 - d) Son enzimas deacetilasa dependientes de NAD.
 - e) Todas son ciertas.
10. Los cambios moleculares producidos por las sirtulinas son:
 - a) Remodelación de la cromatina.
 - b) Progresión del ciclo celular.
 - c) Silenciamiento transcripcional.
 - d) Ninguna de las anteriores es cierta.
 - e) Todas las anteriores son ciertas.

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 3 de 2012.

Respuestas del cuestionario del número 5 de 2011: 1b, 2c, 3d, 4d, 5d, 6d, 7d, 8d, 9c, 10c, 11d, 12d, 13a, 14a, 15b, 16b, 17c, 18b, 19a, 20d