

Artículo de revisión



Vol. 1, Núm. 2
Septiembre-Diciembre 2012
pp 66-71

Un panorama general de las células troncales

Roberto Sánchez-Sánchez,* Cristina Velasquillo-Martínez*

* Laboratorio de Biotecnología, Instituto Nacional de Rehabilitación, México.

Dirección para correspondencia:
Roberto Sánchez-Sánchez
Avenida México-Xochimilco
Núm. 239. Colonia Arenal de
Guadalupe, 12389, México D.F.
E-mail: sanchez2.roberto@gmail.com

Este artículo puede ser consultado
en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/rid>

Palabras clave: Célula troncal, totipotente, pluripotente, multipotente, diferenciación celular.

Key words: Stem cell, totipotent, pluripotent, multipotent, cellular differentiation.

Resumen

En ciencia, cuando nos referimos a una célula troncal hablamos de una célula que tiene la capacidad de autorreplicarse y al mismo tiempo dar origen, por lo menos, a una célula hija especializada y diferente de la célula inicial, estas células pueden clasificarse según su potencial de dar origen a diferentes linajes celulares en: totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales. En esta revisión se describen brevemente las características de estas células, así como su uso actual en la medicina.

Abstract

In science, when we talk about a stem cell we refer to a cell with the capacity of self-renew and at the same time differentiate in at least one other distinct cell type. Such cells are classified as totipotent, pluripotent, multipotent or unipotent according to their differentiation potential. Here we discuss briefly about the characteristics of stem cells and their prospective medical importance.

Introducción

A lo largo de la historia, el hombre ha luchado fuertemente contra la muerte y las enfermedades. En esta lucha, los científicos han contribuido enormemente estudiando las causas y desarrollando tratamientos para las enfermedades. En muchos casos, la única solución para tratar un padecimiento es deshacerse de células o tejidos dañados y posteriormente realizar un trasplante. Desafortunadamente, dada la baja frecuencia de donación de órganos y de los problemas asociados a la compatibilidad, no siempre es posible realizar este tipo de terapias en todos los casos que lo requieren. Por tal motivo, en las últimas décadas, algunos tipos especiales de células conocidas como células troncales, células madre o células progenitoras han generado grandes expectativas alrededor del mundo, ya que podrían usarse como una alternativa a los trasplantes convencionales, pero ¿qué son las células troncales? Podemos definir a las células troncales como aquellas células indiferenciadas que son capaces de autorrenovarse

(es decir, una célula troncal da origen a una célula hija que mantiene las características de la célula troncal) y al mismo tiempo dan origen a por lo menos una célula hija especializada y diferente de la célula inicial (*Figura 1*). Es gracias a su capacidad de diferenciarse a distintos linajes lo que hace de las células troncales una alternativa para lograr la formación de tejidos *de novo*, o bien, la reparación de órganos dañados.

En esta breve revisión se pretende dar una visión general de los diferentes tipos de células troncales (en mamíferos) que se están utilizando actualmente en la investigación científica, así como sus características y posibles aplicaciones en la medicina.

Clasificación de las células troncales según su potencialidad

Las células troncales se pueden clasificar de acuerdo con sus capacidades de potencialidad, de tal manera que el cigoto es la única célula totipotente, con esto nos referimos a que ésta es la única célula

capaz de generar un organismo completo (embrión y membranas extraembrionarias en mamíferos). En otra categoría se encuentran las células troncales pluripotentes, las cuales muestran la capacidad de diferenciarse de las células de las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo); dentro de esta categoría, encontramos a las células troncales

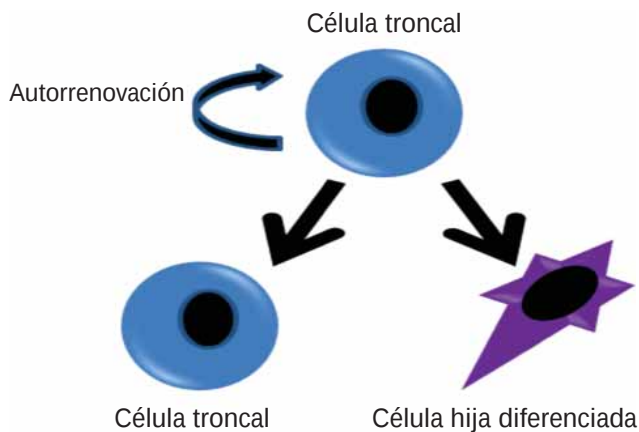


Figura 1. La característica principal de una célula troncal es su capacidad de autorrenovarse, y al mismo tiempo, dar origen al menos a un tipo celular especializado diferente a ella.

embrionarias (ES), las células germinales embrionarias (EGC), las células de teratocarcinoma (TCC) y las células troncales pluripotentes inducidas (iPSC). En otro conjunto de células troncales, se agrupan a las células multipotentes, estas células son capaces de dar origen a distintos linajes celulares; sin embargo, su potencial es más restringido por lo que no pueden formar un embrión completo. Las células multipotentes han sido las más ampliamente utilizadas en la medicina regenerativa, ya que dentro de este grupo se encuentran las células madre hematopoyéticas (HSC) y las células madre mesenquimales (MSC). Además, existen otros tipos de células troncales conocidas como unipotentes, es decir, aquellas células que únicamente dan origen a un solo tipo de células hijas especializadas (Figura 2). En el cuadro 1 se muestran de manera muy sencilla las características de algunos tipos de células troncales.

Células troncales pluripotentes

Células troncales embrionarias. Este tipo de células han causado grandes expectativas en la medicina regenerativa gracias a su gran potencial de diferenciación a distintos linajes celulares. Fueron aisladas de la masa celular interna de los blastocistos de ratones^{1,2} y, posteriormente, tras el desarrollo de la fertilización

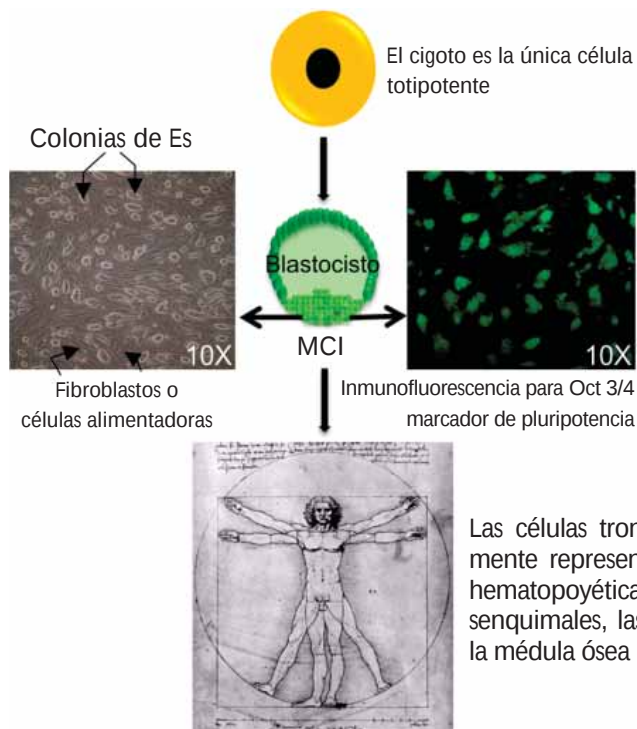


Figura 2. Ejemplos de células totipotentes, pluripotentes y multipotentes. En la parte superior se representa al cigoto, debajo un blastocisto del cual se obtienen las células troncales embrionarias (ES) a partir de la masa celular interna (MCI). Las fotografías reflejan cultivos de ES sobre fibroblastos. Por último, en el Hombre de Vitruvio de Leonardo Da Vinci se ilustra cómo en el cuerpo humano adulto podemos encontrar células con capacidades multipotenciales, como las células troncales hematopoyéticas y las células troncales mesenquimales.

Cuadro I. Características de algunas células troncales.

Célula	Marcadores	Potencial	Origen
ESC	Oct 3/4, PA,	Pluripotent	Embrionario
iPSC	SSEA-3, SSEA-4,		Somático
TCC	TRA-1-60,		Gónadas
EGC	TRA-1-84		Embrionario
HSC	CD133+, CD45+, CD34+, DC38-	Multipotentes	Adulto/médula ósea
MSC	CD29+, CD44+, CD90+, CD105+, CD166+, CD34-, CD45-		Adulto/médula ósea, cordón umbilical, tejido adiposo, pulpa dental, membrana sinovial

in vitro, se logró la obtención de ES humanas a partir de embriones que eran generados para utilizarlos en reproducción asistida.³ Las ES pueden ser mantenidas *in vitro* cultivándolas sobre una capa de células alimentadoras (fibroblastos), las cuales proveen a las células troncales de una molécula que las mantiene indiferenciadas, esta citocina se conoce con el nombre de factor inhibidor de la leucemia (LIF, por sus siglas en inglés).⁴ Otra característica de estas células es que presentan una tasa de replicación muy elevada y se dice que son inmortales por considerarse que pueden cultivarse ilimitadamente *in vitro*. Sin embargo, dada su alta capacidad de replicación, estas células son capaces de formar teratomas cuando son inyectadas en algún organismo vivo.

Células de teratocarcinoma. Suelen presentar aberraciones en el número de cromosomas que componen a su genoma; sin embargo, éstas fueron las primeras células en donde se describió la pluripotencia. En los tumores formados a partir de estas células se pueden llegar a observar diferentes tejidos como: dientes, cabello, hueso, músculo, neuronas, entre otros. Aunque estas células son capaces de diferenciar a las células de las tres capas germinales, no son tan eficientes cuando se trata de formar células de la línea germinal, es decir, forman gametos en muy baja frecuencia.^{5,6}

Las células pluripotentes inducidas. Debido a los problemas éticos que presentan las ES humanas,

Yamanaka y colaboradores generaron las iPSC.⁷ Estas iPSC se producen a partir de la reprogramación de cualquier célula somática mediante la inserción de cuatro genes (*c-Myc*, *Klf4*, *Oct4* y *Sox2*). Además de las ventajas que presentan por ser células pluripotentes, se evita el gran problema relacionado al trasplante de tejidos: la diferencia de inmunohisto-compatibilidad entre individuos. Estas células ofrecen metodologías de terapia asombrosas, como ejemplo está el caso donde investigadores estadounidenses y chinos lograron formar iPSC a partir de fibroblastos de la piel de pacientes con β -talasemia, la cual es una enfermedad genética donde no se produce hemoglobina adecuadamente. A estas nuevas células se les reparó la mutación y fueron diferenciadas hacia eritrocitos, los cuales lograron producir hemoglobina.⁸ Este ejemplo muestra el gran potencial que podrían llegar a tener estas células en la aplicación clínica. Sin embargo, la inserción azarosa de los genes puede resultar en la mutación de otros que afecten el ciclo celular y, por consiguiente, puedan resultar en la formación de tumores.

De manera general, podemos decir que algunos de los marcadores que presentan estas células troncales pluripotentes son: el factor de transcripción Oct 3/4, SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-84, la alta actividad de fosfatasa alcalina (AP) y de la telomerasa. Las maneras en las que se ha comprobado su pluripotencia son mediante la inyección de estas células en los blastocistos, los cuales son devueltos a una hembra acondicionada hormonalmente para que estos embriones sean implantados, con la finalidad de observar los linajes celulares a los que contribuyen estas células dentro de un organismo completo. Otra metodología es la diferenciación *in vitro* mediante la adición de factores de crecimiento específicos para diferenciar las células a un linaje determinado. Por ejemplo: el ácido retinoico y Sonic hedgehog son capaces de inducir la diferenciación de ES a neuronas motoras.⁹ Por su parte, las células troncales embrionarias pueden dar origen a cuerpos embrioides (agregación de células en suspensión), recapitulan la formación de las tres capas germinales en el desarrollo embrionario,¹⁰ con lo cual podemos evaluar la potencialidad de estas células al determinar los diferentes linajes que darán origen.

Células troncales multipotentes

Células troncales hematopoyéticas. Este tipo celular es por mucho el que más ha contribuido al progreso de la medicina regenerativa. Esta historia se remonta hasta

el año de 1961, cuando investigadores canadienses realizaron un trasplante de células de médula ósea de ratones sanos en ratones irradiados letalmente, es decir, todas las células hematopoyéticas de estos ratones estaban muertas y sólo podrían sobrevivir si las células que les fueron inyectadas lograban implantarse y proliferar. El experimento resultó ser exitoso y, hoy en día, el trasplante de células troncales hematopoyéticas es uno de los avances más significativos en el uso de las células troncales.¹¹ Las HSC son capaces de dar origen a linajes mieloides así como linfoides; sin embargo, estas células son más plásticas de lo que se pensaba y también pueden generar linajes no hematopoyéticos como son los cardiomiocitos.¹² Es importante decir que estos trabajos son polémicos; por ejemplo, en un estudio los ratones fueron irradiados para eliminar sus células hematopoyéticas y al mismo tiempo se les indujo un infarto al miocardio, subsecuentemente a estos ratones se les trasplantó células de un ratón donador transgénico que expresa una proteína (β -galactosidasa), la cual puede ser rastreada con la finalidad de saber a qué linajes dan origen estas células donadas. Los resultados fueron asombrosos y hasta hoy en día muy discutidos, los investigadores encontraron células del donador en el miocardio y en los endotelios del ratón trasplantado. Algunos autores, por su parte, sugieren que estos fenómenos de transdiferenciación de las HSC pueden explicarse por fusión celular o por simple sobreposición de las células.^{12,13}

De igual manera en que definimos a las células troncales embrionarias mediante marcadores moleculares, podríamos caracterizar a la población de células hematopoyéticas por presentar los siguientes marcadores: CD133+, CD45+, c-Kit+, CD34+ y CD38-.^{14,15} Estos marcadores son importantes cuando se desea separar una población pura de células troncales hematopoyéticas de una muestra de sangre de médula ósea, o bien, de cordón umbilical.

Células troncales mesenquimales. Este tipo de células comienzan a causar gran interés dentro de la medicina regenerativa, ya que han demostrado poder diferenciarse a distintos linajes como son: hueso, cartílago, adipocitos, fibroblastos, miocitos y neuronas.¹⁶⁻²⁰ Además de esta capacidad de diferenciarse a tan diversos linajes tienen una ventaja muy conveniente para su estudio: podemos obtenerlas de diversas fuentes dentro de un organismo. Hasta el momento se han obtenido este tipo de células de médula ósea, cordón umbilical, tejido adiposo, periostio, membrana sinovial, dermis, músculo, pulpa dental, entre otros.²¹⁻²⁵ Al igual que las células troncales hematopoyéticas, es difícil definir a las MSC tan sólo por sus propiedades de diferenciación, su

nicho o su fenotipo celular, de tal manera que muchos autores las han conjuntado en este grupo por poseer marcadores específicos como lo son: CD29+, CD44+, CD90+, CD105+, CD166+, CD34- y CD45-. Hoy en día existen 205 estudios registrados en el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de América que están relacionados con la aplicación de MSC a diversas enfermedades en humanos (ClinicalTrials.gov). Además, en los últimos años se han incrementado las publicaciones donde el uso de estas células prometen ayudar en muchas enfermedades como las relacionadas con enfermedades cardíacas y la cicatrización de lesiones de la piel.^{26,27} Es importante mencionar que dentro de las ventajas que ofrece el uso de este tipo de células en la medicina regenerativa, una de ellas es que no ha mostrado la generación de tumores cuando éstas son trasplantadas, además de que se les ha adjudicado un componente inmunorregulador gracias a su capacidad de secretar moléculas antiinflamatorias, lo que en muchos casos es conveniente para que sanen heridas como las de la piel.²⁸

Otros tipos de células troncales progenitoras. Las células progenitoras endoteliales (EPC) se han distinguido por tener una función provascular y, por lo tanto, se ha visto su eficiencia al ser aplicadas en tejidos con isquemia. Estas células expresan los siguientes marcadores: CD31+, CD34+, CD45+, vWF y VEGFR2. Algunos autores mencionan su capacidad de transdiferenciar a cardiomiocitos, aunque esta capacidad es debatida por otros autores.²⁹⁻³²

Por otra parte, existen muchos tipos de células troncales unipotenciales como las espermatogonias, las ovogonias y los eritroblastos, las cuales dan origen a los espermatozoides, ovocitos y eritrocitos, respectivamente. Estas células, a diferencia de las células germinales embrionarias, no tienen capacidad de diferenciarse a las tres capas germinales tal como lo hacen las EGC. Estos ejemplos nos muestran cómo es que en nuestro organismo podemos encontrar muchísimos ejemplos de células troncales que proliferan y diferencian a lo largo de nuestra vida.

Problemas bioéticos del uso de las células troncales

Como ya se ha mencionado, las células troncales embrionarias son las células que mayor interés han causado y al mismo tiempo mayores problemas éticos. Esto surge debido a la fuente de la que se obtienen estas células: el blastocisto humano; con lo cual entramos a un debate universal en el que nos pregunta-

mos si es ético o no usar un embrión para obtener las células que nos interesan y dejar de lado el potencial de este embrión para generar un organismo adulto. Es importante, además, considerar que la forma en cómo se obtienen este tipo de células es mediante el uso de blastocistos que fueron generados para la reproducción asistida y que después de tiempo son desechados si no son requeridos por los propietarios (en el caso de células humanas).

Aunque existen diferentes estudios donde se logran resultados alentadores en modelos animales, el uso de estas células en humanos requiere de mayor tiempo de investigación para garantizar que ninguna persona que sea tratada con estas células resulte ser perjudicada por la generación de tumores, respuesta inmune, infección de algún patógeno, entre otras. En este mismo sentido, aunque las células iPSC no presentan ningún problema ético en cuanto a su modo de obtención, también pueden resultar en la formación de tumores gracias a la introducción de genes exógenos que desregulan el control del ciclo celular de las nuevas células modificadas. Otra preocupación respecto a estas células es el uso de virus como vectores para la inserción de los genes requeridos para la reprogramación; en este caso, aunque se conoce muy a detalle la función de las secuencias que utiliza un virus para infectar a una célula, no podemos decir que en un organismo siempre funcionarán como nosotros esperamos, ya que precisamente los virus se caracterizan por su alta capacidad de mutar, lo que podría afectar la función de los genes de la célula hospedera. Finalmente, el uso de células multipotenciales como las hematopoyéticas y mesenquimales son células que hoy en día están siendo aplicadas en la clínica, lo que nos lleva a tener esperanza en que la investigación científica dentro de este campo de la medicina puede tener un futuro exitoso gracias a todo el conocimiento que se genera a partir de muchos investigadores en todo el mundo. De igual manera en que la ciencia ha dado pasos agigantados en diversas áreas gracias al interés de generar conocimiento respecto a cómo funcionan muchos fenómenos biológicos, el conocer más y mejor la manera en como funcionan y se desarrollan este tipo de células podrá llevarnos a generar mayores alcances en la aplicación de las células troncales en la medicina regenerativa.

Bibliografía

1. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 1981; 292: 154-156.
2. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 7634-7638.
3. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cells* 2001; 19: 193-204.
4. Williams RL et al. Myeloid leukaemia inhibitory factor maintains the developmental potential of embryonic stem cells. *Nature* 1988; 336: 684-687.
5. Martin GR. Teratocarcinomas and mammalian embryogenesis. *Science* 1980; 209: 768-776.
6. Papaioannou VE, McBurney MW, Gardner RL, Evans MJ. Fate of teratocarcinoma cells injected into early mouse embryos. *Nature* 1975; 258: 70-73.
7. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676.
8. Ye L, Chang JC, Lin C, Sun X, Yu J, Kan YW. Induced pluripotent stem cells offer new approach to therapy in thalassemia and sickle cell anemia and option in prenatal diagnosis in genetic diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 9826-9830.
9. Wichterle H, Lieberam I, Porter JA, Jessell TM. Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. *Cell* 2002; 110: 385-397.
10. Sharon N, Mor I, Golan-lev T, Fainsod A, Benvenisty N. Molecular and functional characterizations of gastrula organizer cells derived from human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2011; 29: 600-608.
11. Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res* 1961; 14: 213-222.
12. Jackson KA et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001; 107: 1395-1402.
13. Álvarez-Dolado M, et al. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature* 2003; 425: 968-973.
14. Orlic D et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-705.
15. Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med* 2003; 9: 702-712.
16. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002; 105: 93-98.
17. Pittenger MF et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-147.
18. Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10711-10716.
19. Ferrari G et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998; 279: 1528-1530.

20. Young HE et al. Human reserve pluripotent mesenchymal stem cells are present in the connective tissues of skeletal muscle and dermis derived from fetal, adult and geriatric donors. *Anat Rec* 2001; 264: 51-62.
21. Zuk PA et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7: 211-228.
22. Nakahara H, Goldberg VM, Caplan AI. Culture-expanded human periosteal-derived cells exhibit osteochondral potential *in vivo*. *J Orthop Res* 1991; 9: 465-476.
23. De Bari C, Dell'Accio F, Tylzanowski P, Luyten FP. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1928-1942.
24. Young HE et al. Human reserve pluripotent mesenchymal stem cells are present in the connective tissues of skeletal muscle and dermis derived from fetal, adult and geriatric donors. *Anat Rec* 2001; 264: 51-62.
25. Kim SH et al. Gene expression profile in mesenchymal stem cells derived from dental tissues and bone marrow. *J Periodontal Implant Sci* 2011; 41: 192-200.
26. Shake JG et al. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: engraftment and functional effects. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1919-1925. Discussion 1926.
27. Falanga V et al. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Eng* 2007; 13: 1299-1312.
28. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105: 1815-1822.
29. Murohara T et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J Clin Invest* 2000; 105: 1527-1536.
30. Kawamoto A et al. Therapeutic potential of *ex vivo* expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 634-647.
31. Hirschi KK, Ingram DA, Yoder MC. Assessing identity, phenotype and fate of endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1584-1595.
32. Hur J et al. Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovasculogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 288-293.