



Artículo de revisión

Medicina regenerativa y terapia celular

Gamaliel Benítez A*

Resumen

En el último siglo, los avances en la biología han permitido el desarrollo de la medicina regenerativa y la terapia celular; en el presente artículo se discuten brevemente las diferentes formas de terapia celular y su relación con la medicina regenerativa, así como los potenciales a corto y mediano plazo que tienen éstas.

Palabras clave: Terapia celular, medicina regenerativa, célula.

Abstract

In the last century, the advance in the biology field have been given the opportunity to the regenerative medicine and cell therapy to growth and development; in this paper we exposed the differents kinds of the cell therapy and their interplays with the regenerative medicine and by the way the potentials application at short and medium time.

Key words: *Cell therapy, regenerative medicine, cell.*

Introducción

La capacidad regenerativa de diversos organismos y de algunos órganos era conocida desde tiempos inmemorables. Las evidencias de este conocimiento se encuentran plasmadas en mitos y leyendas de todas las culturas del mundo, como es la leyenda de Prometeo encadenado, la curación de Justiniano, la mítica Hidra, el ave Fénix, entre otros. Gracias a las observaciones realizadas por diversos investigadores a través de la historia se documenta la capacidad de regeneración de animales inferiores como las estrellas de mar y algunos apéndices de los animales superiores, como las salamandras;

estos conocimientos fueron fundamento para el desarrollo de una nueva área de la biología conocida como *biología regenerativa*, responsable del estudio y comprensión de los mecanismos celulares y moleculares de los tejidos que se regeneran y sus diferencias con los que no. Esta revolución en el campo de la biología, cuyo desarrollo ha permitido al área médica la implementación de nuevas herramientas para el estudio, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que previamente eran intratables; actualmente, estas nuevas herramientas han sido empleadas en otras entidades nosológicas con resultados prometedores; de esta manera, el siglo pasado fue testigo del nacimiento y

* Centro Nacional de Trasfusión Sanguínea. Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional «La Raza»

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

desarrollo de la terapia celular y medicina regenerativa de manera formal.¹⁻⁶

Vale la pena retomar algunos conceptos básicos para poder adentrarnos en esta nueva área; de acuerdo con las teorías más aceptadas respecto al origen y organización de la vida, se acepta que la vida se inició en organismos unicelulares quimiosintéticos capaces de soportar altas temperaturas y utilizar los nutrientes que tenían a su disposición; estos organismos unicelulares, conforme las condiciones ambientales, fueron cambiando y los nutrientes disminuyeron; algunos se adaptaron utilizando la luz y los nutrientes disponibles y otros se volvieron depredadores de éstos; poco a poco estos organismos se vieron en competencia con otros y empezaron a organizarse en colonias, aumentando la complejidad de sus relaciones y funciones, dieron origen a los talos, después a los tejidos y finalmente a los organismos complejos para poder garantizar su existencia y mejorar sus mecanismos de adaptación; así mismo desarrollaron sistemas de recombinación genética que permitieran la supervivencia de la especie, apareciendo la diversidad biológica como la conocemos actualmente. De esta historia extraeremos algunos conceptos necesarios e imprescindibles para la comprensión de la biología regenerativa.⁷

De células a organismos

La célula es la unidad estructural y funcional de cualquier ser vivo (con membrana nuclear o sin ella); un tejido es la agrupación celular unida o no que desempeña una o más funciones, constituyente fundamental del cuerpo humano; un órgano se constituye por diferentes tejidos que conservan su estructura, vasculatura y función fisiológica de manera autónoma; la organogénesis es el proceso biológico donde una célula troncal (erróneamente llamada madre) por medio de mecanismos de división celular, diferenciación y especialización en ciertas condiciones

de ambiente dan origen a uno o varios tejidos y de esta manera a uno o varios órganos permitiendo la integración de un organismo completo. La ontogenia recapitula toda la historia evolutiva de manera importante.^{7,8}

La célula troncal

Términos como *célula madre*, *progenitora*, *tallo*, aunque son ampliamente empleados y en diversas ocasiones hacen referencia al mismo concepto, no son los correctos. El término de *célula troncal* es el adecuado y hace referencia a una célula que cumple las siguientes condiciones: es capaz de autorrenovarse y diferenciarse, además de permanecer de manera quiescente en la etapa adulta. La célula troncal por excelencia es el cigoto, que es la unión de dos gametos, los cuales, al fusionarse, forman una célula que dará origen a todo un organismo y sus anexos. En el humano, al igual que en otros mamíferos, la gestación de un individuo lleva un orden establecido de cigoto, mórula, gástrula, embrión trilaminar, feto y, finalmente, producto a término. Este proceso va en una sola dirección y es irreversible, caracterizado por una alta tasa de proliferación aunada a una especialización de los tejidos, de manera que se han considerado cuatro compartimentos de acuerdo a la capacidad de la célula troncal (*Cuadro I*).^{6,8-10}

Microambiente

La manera en cómo las células van adquiriendo compromiso de estirpe y especialización en sus funciones es toda un área de estudio de la biología del desarrollo que ha permitido identificar diversos genes y sus productos, factores de crecimiento, hormonas citosinas así como señalización celular, determinando el destino de cada una de estas células. Asimismo, las relaciones espaciales célula a célula juegan un papel preponderante en la función de cada célula;

Cuadro I. Origen y características de las células troncales.

Célula	Característica	Ubicación
Totipotente	Origina a todo un organismo y sus anexos	Cigoto a mórlula
Pluripotente	Origina cada capa embrionaria	Embrión
Multipotente	Produce células comprometidas al linaje de su capa embrionaria	Endodermo, mesodermo, ectodermo
Unipotentes	Producen células sólo de una línea celular	Cada uno de los órganos, ej: dermis



Figura 1.

en su conjunto, el microambiente junto con las interacciones celulares se conocen como nicho.

Teniendo claro estos conceptos y conocimientos, podemos introducirnos en la aplicación al campo de la salud, utilizando el entendimiento de los mecanismos celulares y moleculares para la regeneración y el restablecimiento de un tejido u órgano. Esta joven disciplina utiliza diferentes herramientas como son: los biomateriales, la nanotecnología, ingeniería genética, terapia celular, trasplantes, entre otras.¹¹⁻¹⁴

La medicina regenerativa reemplaza o regenera células, tejidos u órganos humanos con el objeto de restaurar o restablecer la función normal; ésta incluye el empleo de la terapia celular pero no sólo se limita a ésta.^{1,2,6,8,15,16}

La terapia celular implica el empleo de células y sus productos para el diagnóstico, tratamiento o paliación de una enfermedad tomando en

cuenta que las células se consideran un insumo o su equivalente a un fármaco. Estos conceptos son sumamente importantes y la base para la regulación y legislación de éstas a nivel mundial.^{1-3,6,8,15,16}

Actualmente existen aplicaciones de terapia celular ampliamente aceptadas y difundidas por la comunidad científica mundial, las cuales podemos dividir en regeneración, rejuvenecimiento y reemplazo, dependiendo del objetivo que se persiga.¹⁷

La sangre total y sus productos, aunque se trata de células y sus productos, en la mayoría de los países se consideran un apartado distinto a la medicina regenerativa y terapia celular, ya que no son sujetas a manipulación.^{3,15,16}

Líneas de desarrollo

Trasplante de células troncales hematopoyéticas.

El empleo de células troncales hematopoyéticas para trasplante se encuentra ya bien establecido, por lo que mencionaremos que existen tres formas de obtenerlas: movilización de sangre periférica, de aspirados de médula ósea y de sangre remanente de la placenta (cordón umbilical); sus indicaciones son principalmente en leucemias, errores innatos del metabolismo, algunos tumores sólidos, así como hemoglobinopatías y talasemias.¹⁸

Inmunoterapia

Una de las áreas más desarrolladas en terapia celular es la inmunoterapia, considerando que desde el descubrimiento de la teoría del hibridoma a la

fecha se ha desarrollado una gama impresionante de pruebas diagnósticas basadas en anticuerpos monoclonales (*mab: monoclonal antibody*) y no sólo limitándose a éstos. Desde la década de los noventa el empleo de los anticuerpos monoclonales humanos se ha incorporado con éxito al arsenal terapéutico para el manejo y tratamiento, principalmente, de padecimientos oncohematológicos, autoinmunes y reumatológicos.^{19,20} Dentro de la misma inmunoterapia el conocimiento de la respuesta inmune ha permitido actualmente modificar el comportamiento biológico de las células presentadoras de antígenos (células dendríticas) responsables de coordinar la respuesta inmune, llegando al punto de producir actualmente células inmunogénicas empleadas en tratamiento de cáncer; cabe mencionar que los ensayos clínicos iniciales con estas células fueron muy heterogéneos en los resultados ya que iban desde ningún resultado hasta remisión de tumores, una variable que no se había considerado en los ensayos *in vitro* de esta modalidad terapéutica. Los tumores son organismos vivos que al ser atacados establecen mecanismos de defensa como es la pérdida de antígenos, la inmunosupresión y la inhibición de las señales de muerte. Actualmente se ha establecido que las vacunas celulares inmunogénicas, a partir de células mononucleares autólogas son efectivas en ciertas neoplasias y que el adecuado manejo del tumor y de las condiciones del paciente son puntos que permiten mejorar su efectividad; en 2010, la FDA aprobó la primera vacuna celular para el cáncer de próstata para uso clínico fase III.^{21,22} De manera similar, actualmente se encuentra en desarrollo, a nivel experimental, la implementación de células dendríticas tolerogénicas para su potencial uso en padecimientos como la diabetes tipo 1, entre otras enfermedades autoinmunes.^{23,24}

Modificaciones del microambiente

Es posible modificar el comportamiento de las células nativas de un tejido al modificar el micro-

ambiente que las rodea. De esta manera se han implementado estrategias para emplear factores de crecimiento obtenidos de manera «cruda», como es el plasma rico en plaquetas o el plasma rico en factores. Éste es un recurso terapéutico empleado en sus inicios por los dentistas y que en las últimas décadas ha empezado a tener incursión en áreas de la ortopedia y la cirugía plástica; las plaquetas son ricas en factores de crecimiento (ej. VEGF, PDGF, ETC), citosinas e interleucinas que de manera fisiológica, ante un daño, participan en la reparación natural de los tejidos, por lo que se han implementado técnicas para obtener un concentrado de éstas o sus factores para su posterior aplicación en tejidos que por alguna condicionante (en la mayoría de los casos isquemia) no han permitido el adecuado establecimiento de los mecanismos normales de reparación. Entre las indicaciones de este recurso terapéutico se encuentran las úlceras crónicas, tanto metabólicas (diabetes mellitus 2) como vasculares (insuficiencia venosa) y traumáticas; también han sido empleadas como adyuvante en la reparación de tejidos con baja vascularidad, como en la ruptura de tendones, así como parte de la matriz extracelular de los defectos óseos extensos.^{1,2,24-28}

Se ha descrito que las células troncales, al ser colocadas en un tejido dañado por medio de los productos que vierte de manera paracrina ejercen un efecto de activación de las células nativas, iniciando los mecanismos de reparación nativa del tejido sin que necesariamente estas células se trasformen en este tejido, ya que la mayor parte de éstas se pierde. A este fenómeno se le conoce como efecto «*stemness*». Entre las experiencias clínicas que se tienen de este fenómeno existe el empleo de células troncales hematopoyéticas, mesenquimales y seleccionadas positivamente CD133 en individuos con insuficiencia cardiaca e infarto agudo al miocardio, que aunque los resultados no son de gran magnitud sí tienen un significado clínico importante; además, en

la mayoría de los estudios realizados con diferentes tipos de células han mostrado evidencia de mejoría como lo demuestra el metaanálisis publicado en JAMA en el 2008.²⁹⁻³¹

Existen actualmente protocolos de investigación que intentan definir si este efecto *stemness* se presenta en otro tipo de lesiones como es en el sistema nervioso central de los niños con parálisis cerebral infantil (*babySTEP*), así como en los individuos con lesión raquímedular. Todos estos ensayos aún se encuentran en fase I.³²⁻³⁴

La expansión de células a través de cultivos es una práctica ya establecida desde los años ochenta y que se ha estado utilizando de manera rutinaria en la clínica con ciertos productos obtenidos de esta manera, dentro de los que tenemos el empleo de piel cultivada, cuyas aplicaciones en pacientes quemados o que requieran cubierta cutánea ha quedado bien establecida. Este insumo terapéutico ha representado ingresos millonarios a las empresas que lo producen. A partir de esta experiencia, en las últimas décadas han aparecido productos obtenidos por expansión celular en cultivo como son las células mesenquimales provenientes de médula ósea de donadores sanos y que se emplean para el tratamiento de enfermedad de injerto *vs* hospedero, defectos óseos extensos, CROHN, infarto agudo al miocardio y autorizadas por la FDA; el empleo de condrocitos autólogos para el tratamiento de lesiones articulares. El cultivo y expansión de células limfáticas de la córnea para la regeneración de la misma, en pacientes con quemadura química, exitando así la necesidad de un transplante según lo reportado por el grupo de Paolo Rama y cols.³⁵⁻³⁷

Terapia génica

La capacidad de reparar un defecto dentro del mapa genético de una célula es actualmente una realidad gracias a una serie de herramientas de biología molecular e ingeniería genética

que permiten sustituir el gen dañado por uno funcional. Dicho procedimiento es conocido como *transfección* y para llevarlo a cabo es necesario el empleo de virus como vectores que trasporten este gen con los subsecuentes riesgos (mutaciones o neoplasias) que esto conlleva; otras opciones que se han empleado es el uso de liposomas como vehículos para el transporte de estos genes. Actualmente se encuentran en fase de experimentación básica, aunque ya se han reportado algunos ensayos clínicos en humanos, como el tratamiento del padecimiento de Wiskott-Aldrich con resultados prometedores.^{38,39}

Células pluripotentes inducidas (IPSC)

Aunque las embrionarias son células troncales capaces de diferenciarse en linajes, las restricciones éticas y legales de los países limitan su uso. Tras esta condición, diversos investigadores se dieron a la tarea de resolver esta situación, considerando que si una célula de cualquier tejido tiene un ancestro común en una sola célula se planteó la hipótesis de que sí era posible inducir que esta misma célula se «desdiferenciara» de tal forma que volviera a sus estados más primitivos, siendo en un reporte de la revista *Cell* por Takahashi K, Yamanaka S et al que se logró a través de cuatro factores de reprogramación Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc que una célula somática adulta se desdiferencie hasta un estado similar pluripotente similar al embrionario; de aquí que reciban el nombre «*embryonic like cells*». Estas células son capaces de diferenciarse en cualquier tejido de la economía de un organismo. Las aplicaciones potenciales son amplias y en diversos campos, su uso en la clínica aún tiene que pasar por varias etapas para su empleo rutinario, pero prometen ser la fuente ideal para reparar lesiones actualmente irreversibles como la sección raquímedular; asimismo, dentro de la industria farmacéutica permitirá hacer ensayos farmacológicos en tejidos humanos específicos

sin necesidad de exponer a los individuos, lo que permitirá medir *in vitro* efectos adversos, toxicidad, dosificación, farmacogenómica, entre otros.⁴⁰⁻⁴²

Mitos realidades y engaños

Aunque el empleo de células y sus productos para el tratamiento o paliación de una enfermedad son una realidad, no implican una opción terapéutica de primera elección y su uso está restringido a ciertos padecimientos que no cuentan con otra opción de tratamiento o en donde lamentablemente los tratamientos convencionales no han sido eficaces; uno de los riesgos que implica el empleo de células manipuladas es la potencial trasformación de éstas en tumores, lo que limita su uso a una adecuada valoración de riesgo-beneficio. Lamentablemente, en varios países se ha desarrollado una industria que promete resultados fuera de toda realidad y fundamento científico, ofreciendo tratamientos «milagrosos» que permitirán evitar el envejecimiento, la cura de diabetes entre otros padecimientos crónicodegenerativos, por lo que la comunidad internacional se ha impuesto la tarea de desarrollar e implementar regulaciones y leyes para el control de estas empresas, como es la FDA en Estados Unidos o la EMEA en Europa, dándole un manejo equivalente a fármacos a las células y sus productos para uso terapéutico; asimismo, la ISCCR ha publicado recomendaciones para orientar a los pacientes que estén interesados en someterse a algún tratamiento con células troncales o sus productos, así como guías para médicos que estén interesados en el desarrollo de estos protocolos. Como país, México cuenta con una pésima reputación ante la imagen internacional ya que se considera uno de los países destino para aplicación de terapias celulares carentes de toda regulación y donde se ofrecen tratamientos milagrosos. La ley en México sólo contempla la regulación

de células troncales hematopoyéticas; en base a esta lamentable imagen internacional con la que cuenta México, es necesario el desarrollo de una legislación y normativa que permita dar certidumbre a esta nueva rama de la medicina.

¿Qué condiciones deben cumplir las células para poder ser empleadas como terapéutica? La normativa internacional referente al empleo de células (manipuladas) y sus productos aclara que éstas deben ser consideradas como fármacos, por lo que deben cumplir altos estándares de obtención, procesamiento y control de manufactura que permitan garantizar el no daño y el efecto terapéutico de éstas; estas normativas ponen principal atención en demostrar que las células obtenidas son las que deben ser (identidad) reguladas a través de marcadores de superficie, viabilidad, funcionalidad (cultivos) y la no transformación (mutación) junto con la no transmisión de agentes infecciosos. Estos procesos deben estar documentados para garantizar su trazabilidad, además de contar con toda la evidencia de ensayos paraclínicos, tanto *in vitro* como en modelos animales que pongan de manifiesto el efecto terapéutico. En la mayoría de los países, este tipo de actividades están siendo absorbidas por los bancos y biobancos donde los patólogos han jugado un rol preponderante.^{15,16,43-47}

Conclusión

La terapia celular y la medicina regenerativa son una realidad, aunque en este momento sólo está limitada a ciertas patologías muy bien definidas como quemaduras, leucemia, enfermedad injerto contra hospedero, algunos defectos de hueso y lesiones articulares; las posibles aplicaciones potenciales en otras entidades están en etapa experimental y no son una práctica clínica establecida y autorizada por lo menos en la mayoría de los países con legislaciones claras. Lamentablemente existen países donde personas sin escrúpulos

los las han empezado a emplear sin ningún rigor tanto científico, como de producción de buenas prácticas, condiciones indispensables y necesarias para el adecuado empleo de estas nuevas opciones terapéuticas. Por lo que resulta preponderante que en nuestro país se establezca la certeza científica y jurídica para regular el empleo de estas nuevas formas de tratamiento y poder modificar la imagen con la que contamos ante el mundo.

Referencias

- Meyer U, Handschel J, Meyer T, Handschel J, Wiesmann H P. Fundamentals of tissue engineering and regenerative medicine. Berlin, Alemania. Ed. Springer. 2009.
- Atala A, Lanza R, James T, Nerem R. Foundations of regenerative medicine. Canada. Ed. Academic Press. Elsevier, 2010.
- Halme DG, Kessler DA. FDA regulation of Stem-Cell-Based therapies. *N Engl J Med* 2006; (19): 355 (16): 1730-1735.
- Haseltine WA. The emergence of regenerative medicine: a new field and a new society. *J Regen Med* 2001; 2 (4): 17.
- Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. *Regen Med* 2008; 3 (1): 1-5.
- Maienschein J. Regenerative medicine's historical roots in regeneration, transplantation and translation. *Dev Biol* (2010), doi: 10.1016/j.ydbio.2010.06.014
- Cambell NA, Reece JB, Molles M, Urry L, Heyden R. Biología. 7^a Ed. Madrid España. Ed. Médica Panamericana, 2007.
- Regenerative Medicine-Glossary. British Standards 2008. © BSI 2008.
- Rodríguez-Pardo VA. Células madre: Conceptos generales y perspectivas de investigación. Universitas Scientiarum 2005; 1 (10): 5-14.
- Bongso A, Richards M. History and perspective of stem cell research. 2004; 18 (6): 827-842.
- Walker MR, Patel KK, Stappenbeck TS. The stem cell niche. *J Pathol* 2009; 217: 169-180.
- Ehninger A, Trumpp A. The bone marrow stem cell niche grows up: mesenchymal stem cells and macrophages move in. *J Exp Med* 2011; 14; 208 (3): 421-8.
- Kiefer JC. Primer and interviews: The dynamic stem cell niche. *Dev Dyn* 2011; 240 (3): 737-43.
- Borovski T, De Sousa E, Melo F, Vermeulen L, Medema JP. Cancer stem cell niche: the place to be. *Cancer Res* 2011; 1; 71 (3): 634-9.
- <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>. Guidance for Industry Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps).
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003898.pdf. Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products
- Nelson T J, Behfar A, Terzic A. Strategies for therapeutic repair: The "R3" regenerative medicine paradigm clinical and translational. *Science* 2008; 1 (2):168-171.
- Appelbaum FR. Hematopoietic-Cell transplantation at 50. *N Engl J Med* 2007; 357 (15): 1472-1475.
- Chan AC, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nature reviews immunology* 2010; 10 (301): 301-316.
- Weiner L M, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy *nature reviews immunology* 2010; 10 (301): 317-327.
- Pardoll D. Timeline: a decade of advances in immunotherapy *nature medicine* 2011; 17 (3): 296.
- Scudellari M. A ballsy search for cancer targets. *Nature Medicine* 2011; 17: 916-918.
- Hilkens CM, Isaacs JD, Thomson AW. Development of dendritic cell-based immunotherapy for autoimmunity. *Int Rev Immunol* 2010; 29 (2): 156-83.
- Manicassamy S, Pulendran B. Dendritic cell control of tolerogenic responses. *Immunol Rev* 2011; 241 (1): 206-27.
- Javed F, Al-Askar M, Al-Rasheed A, Al-Hezaimi K. Significance of the platelet-derived growth factor in periodontal tissue regeneration. *Arch Oral Biol* 2011; 19:.
- Cervelli V, Gentile P, Scioli MG, Grimaldi M, Casciani CU. Application of platelet-rich plasma in plastic surgery: Clinical and *in vitro* evaluation tissue engineering; part C 2009; 15 (00): 1-10
- de Leon JM, Driver VR, Fylling CP, Carter MJ, Anderson C et al. The clinical relevance of treating chronic wounds with an enhanced near-physiological concentration of platelet-rich plasma gel. *Adv Skin Wound Care* 2011; 24 (8): 357-368.
- Lyras DN, Kazakos K, Verettas D, Polychronidis A, Tryfonidis M et al. The influence of platelet-rich plasma on angiogenesis during the early phase of tendon healing. *Foot Ankle Int* 2009; (11): 1101-6.
- Cai J, Weiss ML, Rao. In search of "stemness". *MS Experimental Hematology* 2004; 32: 585-598.
- Nelson TJ, Martínez-Fernández A, Yamada S, Perez-Terzic C, Ikeda Y, Terzic A. Repair of acute myocardial infarction by human stemness factors induced pluripotent stem cells. *Circulation* 2009; 120 (5): 408-16.
- Burt RK, Loh Y, Pearce W, Beohar N, Barr WG et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA* 2008; 299 (8): 925-36.
- Savitz SI, Chopp M, Deans R, Carmichael ST, Phinney D, Wechsler L. Stem cell therapy as an emerging paradigm for stroke (STEPS) II. *Stroke* 2011; 42 (3): 825-9.
- Borlongan CV, Weiss MD. Baby STEPS: a giant leap for cell therapy in neonatal brain injury. *Pediatr Res* 2011; 70 (1): 3-9.
- Bhanot Y, Rao S, Ghosh D, Balaraju S, C R R, K V SK. Autologous mesenchymal stem cells in chronic spinal cord injury. *Br J Neurosurg* 2011; 25 (4): 516-22.
- Mason C, Manzotti E. Regenerative medicine cell therapies: numbers of units manufactured and patients treated between 1988 and 2010. *Regenerative Medicine* 2010; 5 (3): 307-313.
- Vemuri MC, Chase LG, Rao MS. Mesenchymal stem cell assays and applications. *Methods Mol Biol* 2011; 698: 3-8.
- Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration *N Engl J Med* 2010; 363: 147-55.
- Kay MA. State-of-the-art gene-based therapies: the road ahead. *Nat Rev Genet* 2011; 12 (5): 316-28.

39. Bozta K, Schmidt M, Schwarzer A, Banerjee PP, Avedillo Diez I et al. Stem-Cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1918-27.
40. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126 (4): 663-76.
41. Douglas RH. A new dawn for stem-cell therapy. *N Engl J Med* 2008; 358: 964-966.
42. Moretti A, Bellin M, Welling A, Jung CB, Lam JT et al. Patient-specific induced pluripotent stem-cell models for Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1397-1409.
43. Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells 2008. Ed International Society Stem Cell Research.
44. www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf
45. <http://pewforum.org/docs/index.php?docid=318>
46. Sipp D. Stem cell stratagems in alternative medicine Regen. *Med* 2011; 6 (3): 407-414.
47. Watson PH, Wilson-McManus JE, Barnes R, Giesz SC, Png A. Evolutionary concepts in biobanking - the BC BioLibrary. *Journal of Translational Medicine* 2009; 7: 95.

Correspondencia:

Gamaliel Benítez A

Jacarandas y Seris s/n, Colonia La Raza
Delegación Azcapotzalco CP 02990, México, D.F.
E-mail: gamardoc@yahoo.com.mx