

Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas

Regenerating medicine related to the stem-cells and its mechanisms of action from adults cells

DrC. Porfirio Hernández Ramírez

Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

La medicina regenerativa es una rama de la medicina que se ha desarrollado considerablemente en los últimos años. Los avances en este campo se han vinculado estrechamente con los nuevos conocimientos adquiridos sobre las células madre y su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos. Esta medicina se sustenta en conductas adoptadas por el organismo para remplazar por células sanas a las dañadas por diversos procesos en determinados tejidos. Las medidas terapéuticas empleadas pueden incluir trasplante de células madre, el uso de moléculas solubles, terapia génica e ingeniería de tejidos. En la actualidad, el método más empleado es el trasplante de células madre adultas. Sin embargo, todavía no se conocen bien los mecanismos mediante los cuales las células trasplantadas podrían mejorar o promover la regeneración de los tejidos. Para explicar estos mecanismos se han sugerido varias hipótesis, que incluyen la transdiferenciación celular, la fusión de células y los efectos secundarios a la liberación por las células de diferentes moléculas solubles con acciones específicas; además de los efectos autocrinos y paracrinos que pueden tener estos factores solubles se sugiere la existencia también de una acción telecrina. Probablemente se ejecute más de uno de estos mecanismos.

Palabras clave: medicina regenerativa, células madre, terapia génica, ingeniería de tejidos, efecto paracrino.

ABSTRACT

Regenerating medicine is a branch of Medicine very developed in past years. Advances in this field have been closely linked with the new knowledge achieved on stem-cells and its ability to become in cells of different tissues. This type of medicine is based on the behaviors adopted by organism to substitute those damaged cells by the healthy ones by different processes in specific tissues. Therapeutic measures used may include the stem-cell transplantation, the use of soluble molecules, genic therapy and tissues engineering. Nowadays, the more used method is the adult stem-cells. However, is not well known the mechanisms by which the transplanted cells could to improve or to promote the tissue regeneration. To explain these mechanisms some hypotheses has been proposed including the cellular trans-differentiation, cells fusion, and the effects secondaries to cells release by cells of different soluble molecules with specific actions; in addition to the autocrine and paracrine effects that may have these soluble factors, it is suggested too the existence of a telecrine action. It is probable that more than one of these mechanisms be executed.

Key words: Regenerating medicine, stem-cells, genic therapy, tissues engineering, paracrine effect.

INTRODUCCIÓN

La regeneración biológica ha sido definida como la capacidad que poseen ciertos organismos vivos para restaurar un tejido perdido o lesionado o de hacer crecer nuevamente una parte de su cuerpo perdida por causa accidental o fisiológica.

En el reino animal se conoce que las planarias pueden reconstruir totalmente su cuerpo a partir de cada una de sus partes que fueron seccionadas. Otros animales que poseen una notable capacidad regenerativa incluyen a las hidras, las estrellas de mar, los crustáceos y también a las salamandras y tritones. Es un conocimiento común la posibilidad que tienen los lagartos de regeneración de la cola.¹

En el ser humano el término "regeneración" se ha usado clásicamente para describir el proceso mediante el cual un tejido especializado que se ha perdido es remplazado por la proliferación de células especializadas que no están dañadas. Este mecanismo se encuentra limitado a solo pocos tejidos, como es el caso del hígado. Esta acción se complementa con la reposición fisiológica que se expresa normalmente, por ejemplo en las células epidérmicas, en las de la mucosa intestinal y del tracto respiratorio y en las células sanguíneas.^{1,2} En este último proceso se produce normalmente la renovación paulatina de las poblaciones celulares que van envejeciendo y que deben ser sustituidas por células jóvenes que mantengan la función de las perdidas.

En las lesiones agudas, como puede ocurrir con los distintos tipos de infarto, o en las lesiones y procesos degenerativos crónicos, los daños que se producen no pueden ser resueltos por los mecanismos normales con que cuenta el cuerpo humano. En tales situaciones es donde se ha planteado la utilidad de la medicina regenerativa.

MEDICINA REGENERATIVA: DEFINICIONES

La medicina regenerativa es una rama de la medicina que se ha desarrollado considerablemente en los últimos años. Los avances en este campo se han vinculado estrechamente con los nuevos conocimientos adquiridos sobre las células madre y su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos.³⁻⁶ Esto produjo inicialmente cierta confusión que llevó a considerar la medicina regenerativa como una nueva disciplina, cuando en realidad lo nuevo eran los crecientes conocimientos adquiridos en los últimos años sobre la biología y potencialidades de las células madre, ya sean las embrionarias o las adultas.⁵⁻⁷ Los nuevos conocimientos contribuyeron significativamente a calificar a las células madre humanas como el pilar central de la medicina regenerativa y que significaría una sustancial renovación de este tipo de medicina, que algunos han valorado como nueva medicina regenerativa, pero que por sus antecedentes históricos, no se debe considerar como una nueva disciplina.⁸

Otro aspecto de interés, es que a medida que han ido aumentando los conocimientos en este campo han ido apareciendo diferentes definiciones de la medicina regenerativa, y aunque todas tienen en mayor o menor grado elementos comunes, recientemente se ha señalado la necesidad de una definición que sea corta, práctica y refleje integralmente las funciones de esta medicina.^{2,9-15}

Entre otras definiciones que se han hecho de la medicina regenerativa están las siguientes:

- Se utiliza con frecuencia como sinónimo de ingeniería de tejidos, aunque la medicina regenerativa pone más énfasis en el uso de células madre para producir tejidos.¹³
- Es la rama de la bioingeniería que se sirve de la combinación de células, métodos de ingeniería de materiales y bioquímica para mejorar o reemplazar funciones biológicas. En la práctica, el término está íntimamente relacionado con las aplicaciones para reparar o reemplazar parcial o totalmente tejidos.¹⁵
- Es esencialmente una emergencia de la aplicación de células madre y de la biología del desarrollo. Es un campo con un rápido avance que abre nuevas y excitantes oportunidades con la aplicación de metodologías y tecnologías completamente revolucionarias.¹⁰
- Se refiere a la investigación de tratamientos que restauren partes del organismo adulto. Hay 3 estrategias para la aplicación de futuros tratamientos: la administración de células madre o de células progenitoras, la inducción de sustancias, y el trasplante de órganos y tejidos obtenidos *in vitro*.¹⁴
- Esta disciplina médica se ha basado fundamentalmente en los nuevos conocimientos sobre las células madre y en su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos. Ella se apoya en los mismos factores que el organismo emplea para su autorreparación.³
- Puede resumirse como los tratamientos que buscan la restauración de estructuras y funciones dañadas y por esta definición incluye al trasplante de órganos sólidos.⁸

Ante esta variedad de criterios, algunos expertos en la materia han propuesto una definición con un carácter más integral y que pueda ser más esclarecedora:

- Es un campo interdisciplinario emergente de investigación y aplicaciones clínicas centrado en la reparación, remplazo o regeneración de células, tejidos u órganos para restaurar una función dañada por cualquier causa, incluyendo defectos congénitos, trauma y envejecimiento. Ella utiliza una combinación de varios procedimientos tecnológicos que van más allá del trasplante tradicional y las terapias sustitutivas. Estos procederes pueden incluir, aunque no están limitados a ellos, el uso de moléculas, terapia génica, trasplante de células madre, ingeniería de tejidos y terapia celular avanzada como la reprogramación celular.^{2,11,12}

Sin embargo, esta definición se ha considerado un poco extensa, por lo que se ha propuesto una más simple:

- La medicina regenerativa sustituye o regenera células humanas, tejidos u órganos con la finalidad de restaurar o establecer una función normal.²

Como se puede apreciar, este concepto limita un tanto el alcance de esta medicina al referirse solo a células humanas, a pesar de que se ha utilizado favorablemente en modelos de enfermedades en animales y sus principios se están también empleando en la medicina veterinaria, con la que ya se han comunicado algunos buenos resultados.¹⁶

Según lo expuesto, se puede mantener en sentido general el criterio de que la medicina regenerativa se sustenta en conductas usadas por el organismo para remplazar por células sanas a las dañadas por diversos procesos en determinados tejidos. Las medicinas terapéuticas empleadas se han ido fortaleciendo progresivamente en los últimos años con el apoyo de los recursos que han ido aportando de forma creciente los avances en el campo de la biología molecular de la ingeniería genética y de la biotecnología, entre otras modernas disciplinas biomédicas.

Esto hace de la medicina regenerativa una rama médica multidisciplinaria relacionada con diferentes áreas de la biomedicina con las que mantiene estrechos vínculos ([fig.1](#)).

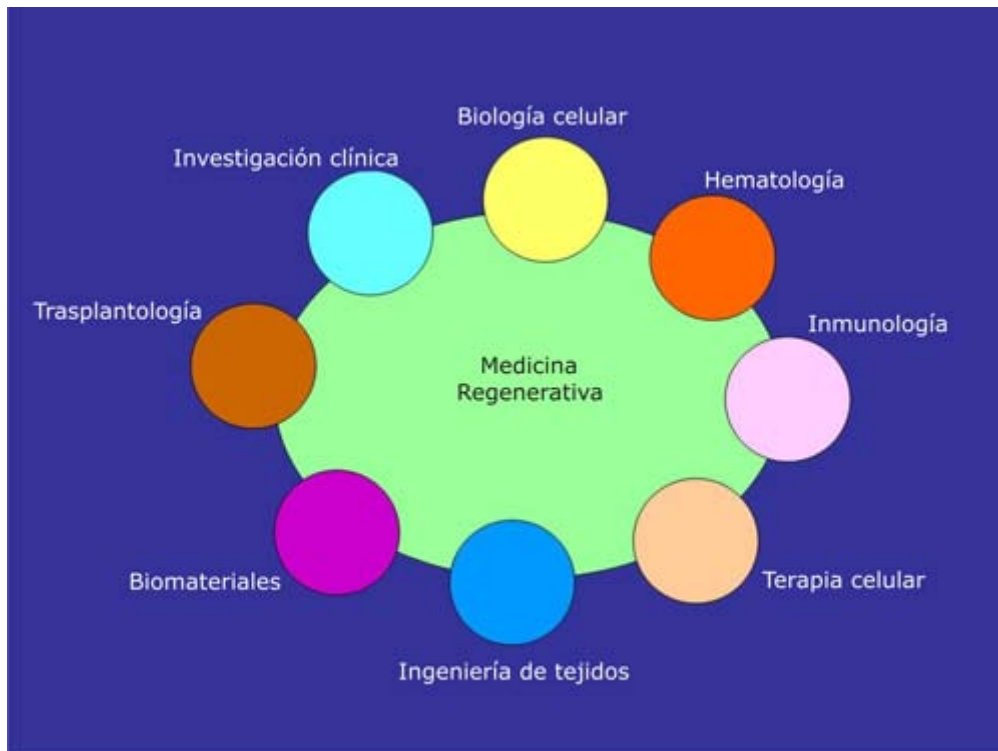


Fig. 1. Carácter multidisciplinario de la medicina regenerativa.

Células madre

Las investigaciones básicas y clínicas realizadas en los últimos años sobre las células madre y sus posibilidades terapéuticas han constituido lo que se ha calificado como "una revolución en la medicina regenerativa".¹⁷

Según su estado evolutivo, las células madre pueden clasificarse en embrionarias y adultas.⁶ Entre las principales células madre con potencialidad terapéutica se han señalado las embrionarias, las fetales, las amnióticas, las de la sangre del cordón umbilical, las adultas y más recientemente, las células con características embrionarias que se han obtenido mediante la reprogramación de células adultas y que se han llamado células madre pluripotentes inducidas.^{18,19}

Se ha referido que la existencia de la célula madre hematopoyética fue propuesta en el año 1908 por el histólogo ruso *A. Maksimow* en un congreso de Hematología celebrado en Berlín,²⁰ y desde hace más de 50 años se han estado utilizando clínicamente las células madre hematopoyéticas provenientes de la médula ósea, y más recientemente las movilizadas a la sangre periférica o las obtenidas de la sangre del cordón umbilical, para el tratamiento de leucemias, linfomas y otros tipos de enfermedades, mediante el trasplante convencional de células madre/progenitoras hematopoyéticas.²¹

El tratamiento con células madre ha dado lugar a un nuevo tipo de tratamiento que se puede catalogar como terapia celular regenerativa y que en la actualidad es uno de los temas más excitantes de la medicina contemporánea, como lo fueron en su época sus antecesores representados por la transfusión sanguínea y el trasplante de médula ósea, que son en la actualidad procedimientos habituales y de reconocido valor.

En los últimos años se han obtenido evidencias de que la potencialidad de algunos tipos de células madre adultas es mayor de lo que se pensaba, pues ellas han mostrado en determinadas ocasiones, capacidad para diferenciarse en células de diferentes linajes.³ El mejor ejemplo de esta versatilidad celular está representado por las células madre hematopoyéticas.

Se conoce que la médula ósea contiene células madre hematopoyéticas y también de otros tipos.⁶ Entre estos se encuentran las células progenitoras endoteliales, procedentes del hemangioblasto embrionario, y las células madre mesenquimales. Estas últimas han adquirido gran relevancia en los últimos años por sus potencialidades terapéuticas. En el orden práctico, las células mononucleares derivadas de la médula ósea pueden verse como portadoras de un "coctel" de diferentes células madre adultas.

Las células madre derivadas de la médula ósea, con reconocida plasticidad y capacidad proliferativa, pueden circular en la sangre periférica y migrar a diferentes tejidos distantes, en los que pueden asentarse y contribuir a la regeneración de sitios dañados.

Además, en las células madre de la médula ósea se ha identificado un receptor específico para quimiocina el CXCR4 (CXC-chemoquine receptor 4), que mediante un sistema de "llave/cerradura" se une con la quimiocina SDF-1, factor 1 derivado del estroma (*stromal derived factor 1*). La identificación de este sistema ha contribuido a conocer mejor los mecanismos relacionados con la movilización, migración, quimio-atracción y fijación de estas células a los tejidos. También se ha podido interpretar la forma en que actúan diferentes factores movilizadores de estas células, como son el factor estimulador de colonias de granulocitos, el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, que actúan provocando la ruptura del complejo CXCR4/SDF-1 y liberación de las células madre de su "anclaje" tisular, y por otro lado, de los nuevos agentes movilizadores, cuya acción consiste en inhibir o "bloquear" al receptor CXCR4, lo que impide la unión ligando/receptor. Estos productos removilizadores se usan en el campo de la medicina regenerativa para facilitar la movilización de las células madre a la sangre periférica para su recolección y posterior implantación. También se han utilizado en algunas investigaciones para promover la movilización y aporte endógeno de células madre, con la finalidad de que un mayor número de células circulantes pueda dirigirse hacia algunos tejidos dañados.

Todos estos hechos han contribuido a extender la aplicación clínica de la terapia celular regenerativa con células madre adultas.^{3,16,17,22}

Con la aplicación clínica de las células madre hematopoyéticas se han conseguido importantes avances, y en fecha reciente con el uso de las células madre derivadas del tejido adiposo.^{3,16,22}

Por otra parte, aunque se han hecho algunos progresos en el estudio de las células madre embrionarias y en la preparación de las células madre pluripotentes inducidas, que últimamente se han podido preparar sin la necesidad de usar vectores virales,²³ se considera que deben de pasar todavía varios años antes de que estas se puedan introducir en la práctica clínica.

Factores solubles

El desarrollo alcanzado por la ingeniería genética y la biotecnología ha permitido obtener diferentes moléculas eficaces en la regeneración de algunos tejidos.² Ya se han hecho algunos estudios iniciales, tanto experimentales como clínicos, en los cuales se ha empleado el factor de crecimiento del endotelio vascular recombinante para el tratamiento de lesiones isquémicas, pero no ha existido concordancia de los prometedores resultados obtenidos en los modelos animales con los negativos observados en los seres humanos, y aunque el factor de crecimiento del fibroblasto mostró mejores resultados, aunque no significativos, la terapéutica angiogénica con proteínas se consideró poco eficiente.²⁴ Todo esto ha hecho que esta forma de tratamiento haya pasado a un nivel secundario en relación con otros tratamientos más prometedores. Se ha comentado que gran parte de las enfermedades que podrían beneficiarse con la aplicación de la medicina regenerativa, se deben a trastornos en que interactúan diferentes factores celulares y no a la falta de una sola proteína. Ante esta situación, se ha planteado que la terapia celular regenerativa puede ser una estrategia integral más lógica y eficaz, pues sería capaz de aportar no solo células madre, sino también diversas moléculas activadoras y reguladoras producidas o inducidas por ellas, con capacidad para favorecer la diferenciación de las células implantadas y también la estimulación de las células propias del tejido receptor, lo que contribuiría a una regeneración más fisiológica del tejido dañado.^{3,4} Estudios relativamente recientes han permitido identificar un importante número de moléculas solubles producidas por las células madre, que una vez liberadas en los sitios dañados, ejercen su acción provocando autoestimulación y actuando además sobre las células sanas residentes en un microambiente apropiado. También se han señalado las ventajas del uso de plaquetas como fuente de factores regenerativos, teniendo en cuenta la cantidad de estos elementos solubles que ellas contienen.^{25,26} No obstante, esto no excluye la posibilidad de combinar la terapia celular con factores regenerativos específicos o con el aporte de factores plaquetarios, lo que podría potenciar la regeneración de los tejidos afectados.³

Trasplante de genes

Otro método de avanzada aplicado en medicina regenerativa es el trasplante de genes, reconocido como terapia génica. Esta posibilidad terapéutica ya se había planteado desde principios de la década iniciada en 1960. En los últimos 35 años se han visto avances progresivos que influyeron en el tratamiento de pacientes con inmunodeficiencia combinada severa mediante la introducción en su organismo del gen que codifica la enzima adenosindeaminasa.²⁷

El fundamento básico de este tratamiento era muy simple, pues planteaba introducir un gen normal en el organismo de una persona enferma por una deficiencia de ese gen, particularmente en casos con enfermedades monogénicas, con la finalidad de que el gen injertado produjera el elemento deficiente con niveles similares a los que se alcanzan en una persona normal.

En la actualidad ese concepto se ha ampliado y el uso de genes con fines terapéuticos ha creado promisorias perspectivas para el tratamiento de diversas enfermedades. Así, se ha sugerido que la modificación genética de las células madre o de las progenitoras puede representar un importante paso estratégico en la medicina regenerativa. La modificación genética podría mejorar algunas características de las células tales como su supervivencia, propiedades metabólicas, capacidad proliferativa y de diferenciación.²⁸ Se ha podido observar que las células progenitoras endoteliales modificadas tienen mayor potencial reparador, así como que las células madre mesenquimales en que se ha provocado un incremento de la expresión del gen de la proteincinasa Akt-1, promotora de la supervivencia celular,

adquieren mayor supervivencia y mayores beneficios funcionales que las células sin modificación genética.^{29,30}

Por otra parte, las células genéticamente modificadas pueden transportar un gen cuyo producto posee acciones paracrinas, endocrinas o ambas, que pueden contribuir a alcanzar mayores beneficios terapéuticos. Este pudiera ser el caso de células mesenquimales con sobreexpresión del gen del factor de crecimiento del endotelio vascular, con las que se apreció un aumento de la vascularización de la zona infartada en un modelo animal de infarto agudo del miocardio.³¹ Igualmente se han realizado algunos estudios clínicos preliminares con terapia génica transportadoras de isoformas del gen del factor de crecimiento del endotelio vascular mediante vectores virales o plásmidos y también con la inserción en células de la médula ósea humana de ese mismo gen para el tratamiento de pacientes con trastornos isquémicos de los miembros inferiores.^{32,34} Estos procedimientos han sido muy limitados para extraer conclusiones y además la variabilidad de sus resultados plantean la necesidad de mayor número de estudios controlados que permitan evaluar la verdadera utilidad de la terapéutica génica.

Recientemente el trasplante génico ha dado resultados considerados espectaculares por la comunidad científica, pues con este método se ha logrado la reprogramación de células adultas que han adquirido características similares a las células embrionarias. Estas son las llamadas células madre pluripotentes inducidas.^{18,19} Este éxito abre nuevas y prometedoras posibilidades en el campo de la medicina regenerativa.

Ingeniería de tejidos

Aunque inicialmente algunos autores consideraron equivalentes los términos ingeniería de tejidos y medicina regenerativa, esta situación se ha ido esclareciendo y aceptando que la ingeniería de tejidos, tanto la efectuada *in vivo* como *in vitro*, no es más que uno de los procedimientos sobre los que se basa la medicina regenerativa.

La ingeniería de tejidos *in vivo* comprende la regeneración y reconstrucción de tejidos y órganos dentro del propio organismo. Esta rama médica ha pasado progresivamente por 3 etapas. En la primera se empleaban biomateriales "inertes" con la única finalidad de usarlos como estructuras sustitutivas de algunas partes del cuerpo dañadas. En la segunda se inició la aplicación de una matriz biodegradable o "andamio biológico" con una estructura porosa, trabecular o reticular, que se coloca en el tejido dañado para promover, en el microambiente apropiado, el crecimiento y propagación *in situ* de las células residentes sanas circundantes o bien de células madre que pueden implantarse en ese tejido o estar incorporadas al biomaterial que integra el "andamio biológico", con la finalidad de acelerar la regeneración tisular.^{35,37} En esta combinación, las células vivas suministran los componentes biológicos, mientras que el material del "andamio" sirve para apoyar y favorecer la proliferación celular.³⁸ Estos "andamios biológicos" pueden ser sintéticos o de procedencia natural. La tercera etapa nació con la reciente aparición de la nanotecnología y su aplicación en medicina, que ha llevado al concepto de "nanomedicina". Se ha expuesto que la nanotecnología es un medio excelente para producir nanomateriales que se asemejen a las estructuras biológicas y por lo tanto, sus productos resultan muy prometedores como elementos complementarios para elevar la eficiencia de la terapia celular.³⁸ Se ha sugerido que la combinación de la terapia celular con la nanotecnología permitiría usar predominantemente la

capacidad regenerativa del propio organismo con un empleo mínimo de materiales artificiales.^{2,39}

Por su parte, la ingeniería de tejidos *in vitro* comprende la obtención de tejidos al nivel de laboratorio para su posterior implantación en el sitio dañado.⁴⁰ Un ejemplo de esta práctica es la obtención de piel *in vitro*, que ha resultado de utilidad para el tratamiento de lesiones extensas de la piel, como sucede en los quemados.²² Una aspiración de la medicina del futuro y que hoy parece ciencia ficción, sería la preparación de órganos o parte de ellos *in vitro*.

Mecanismo de acción de las células madre adultas

A pesar de todos los avances conseguidos hasta el momento en el campo de la medicina regenerativa, la aplicación clínica de las células madre adultas, principalmente de las derivadas de la médula ósea, continúa siendo el tema central y más debatido.

Aunque con su uso ya se han obtenido resultados positivos en varias enfermedades,^{3,16,22} todavía no se conocen bien los mecanismos mediante los cuales las células trasplantadas podrían mejorar o promover la regeneración de los tejidos. Para tratar de explicar estos mecanismos, se han sugerido varias hipótesis basadas en evidencias existentes, que incluyen la transdiferenciación celular, la fusión de células y un efecto autocrino/paracrino secundario a la liberación por las células de diferentes moléculas solubles o citocinas con acciones específicas, que incluyen varios factores de crecimiento. Probablemente se ejecute más de uno de estos mecanismos.^{28,41-43}

Se ha comprobado que las células madre hematopoyéticas pueden producir varios elementos solubles que son esenciales para su acción y que incluyen factores que intervienen en la citoprotección, proliferación, diferenciación y migración celular, angiogénesis, respuesta inflamatoria, asentamiento celular y quizás con otras funciones aún no conocidas.²⁸

Se ha sugerido que las señales emitidas por medio de factores liberados por las células residentes, o bien debidas a los contactos que se producen entre las células residentes y las trasplantadas, son capaces de estimular a estas últimas para su transdiferenciación en el tipo de célula residente circundante, lo que permitiría su integración al "nicho" apropiado para su acción regenerativa.⁴¹ También se ha planteado la posibilidad de que alguno de los estímulos recibidos en el microambiente en que se han colocado, induzca la fusión de las células implantadas con las del tejido en que se han asentado, creando nuevas células con características funcionales que les permiten participar en la regeneración mística.^{28,41}

Por otro lado, se ha comentado que los resultados que se han comunicado en algunas investigaciones no pueden explicarse solamente por la transdiferenciación o fusión celular, si se toma en cuenta el bajo número de nuevas células generadas que se pudo comprobar en el tejido en que se hizo el implante celular. Para explicar este hecho, se ha emitido la hipótesis de que factores solubles liberados por las células implantadas pueden desempeñar una acción esencial en la regeneración de los tejidos mediante un mecanismo paracrino que actúa estimulando en el sitio afectado a las células normales residentes. Estos productos solubles pueden también actuar, mediante un proceso autocrino, sobre las propias células trasplantadas que los secretan, modulando su biología y favoreciendo su autorrenovación, proliferación y continuidad de sus funciones. Existen varias

experiencias que dan un fuerte apoyo a la intervención de mecanismos paracrinos en la regeneración de tejidos. Estudios experimentales han mostrado que la inyección en un sitio lesionado de medio de cultivo acondicionado mediante el cultivo de células madre adultas, puede producir efectos beneficiosos comparables a cuando el tratamiento se hace solo con células madre.²⁸ También los resultados que se han visto con el uso de plasma rico en plaquetas o lisado plaquetario apoyan el criterio de la importante función paracrina de los elementos solubles.^{25,26,44,45}

Todos estos datos aportan evidencias de que las células madre adultas pueden contribuir a la regeneración de tejidos mediante diferentes acciones, entre ellas las siguientes:

1. Diferenciación en células del tejido dañado, lo que podrían hacer mediante transdiferenciación o fusión celular.
2. Asentamiento en el tejido lesionado con emisión de señales que favorezcan el reclutamiento en ese sitio de otras células madre o progenitoras que participen en la regeneración de los tejidos.
3. Liberación de moléculas solubles con efectos autocrinos/paracrinos.
4. Mantenimiento de su propia autorrenovación, proliferación y funciones.
5. Efecto antiinflamatorio.
6. Inhibición de la apoptosis.
7. Incremento de la vascularización del tejido dañado.
8. Citoprotección y estimulación de las células sanas presentes en la región lesionada, incluyendo las que pueden estar en un estado quiescente o "dormidas" en un "área de penumbra".

También hay algunos datos que sugieren que estos mecanismos de interrelación y comunicación celular podrían ser más complejos de lo que se piensa actualmente. En algunos casos en que se ha realizado una aplicación local de células madre, se ha producido un incremento sérico de determinadas citocinas que pudiera ser secundario a un aumento de la secreción por las células madre implantadas, que rebasa el ambiente puramente local.⁴⁶ Quizás estos factores solubles circulantes puedan ejercer su acción sobre células diana también afectadas, pero distantes del sitio de implantación de las células madre y que representaría un efecto telecrino. Esta hipótesis complementaria ayudaría a esclarecer algunos resultados aún no explicados completamente, como es la mejoría del metabolismo de la glucosa producido en algunos pacientes diabéticos en que se implantaron en las extremidades inferiores células madre derivadas de la médula ósea para el tratamiento de trastornos isquémicos.^{47,48} A estos casos se suma un paciente con linfedema crónico de ambas extremidades inferiores, atendido por nuestro grupo de trabajo, a quien se le inyectaron solamente en el miembro inferior más comprometido células madre adultas hematopoyéticas autólogas, obtenidas de la sangre periférica después de una movilización con factor de crecimiento de colonias de granulocitos (LeukoCIM, Cimab S A, La Habana, Cuba). Este paciente mostró una marcada disminución del linfedema en ambas extremidades (caso no publicado). Esta nueva hipótesis añadiría un efecto telecrino a las acciones autocrinas y paracrinas que ya habían sido propuestas.

Tomando en su conjunto todos los datos presentados, se pudiera plantear la existencia de 2 fases íntimamente vinculadas en el proceso de la terapia celular regenerativa: ⁴⁶ una relacionada con la acción directa de las células implantadas y otra indirecta representada por las acciones autocrina, paracrina y telecrina de las moléculas solubles liberadas (fig. 2).

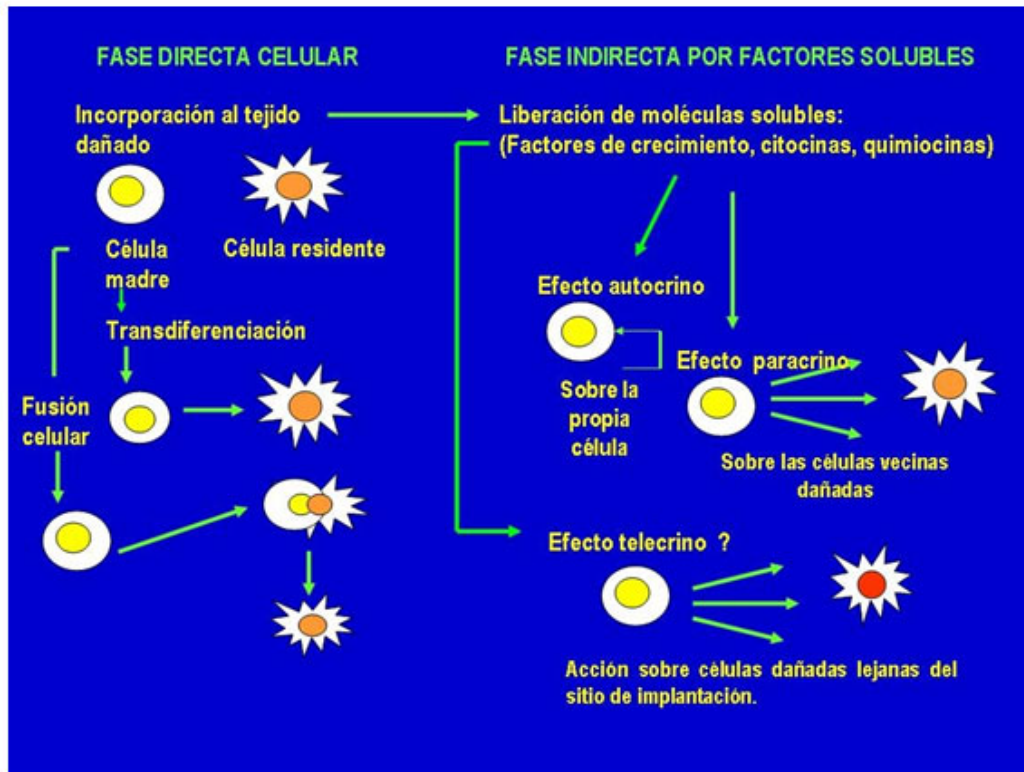


Fig. 2. Mecanismos de acción de las células madre adultas.

Toda la información precedente nos da una idea general de los avances que ha mostrado este campo de la medicina en un tiempo relativamente corto, pero debe tenerse en cuenta que la medicina regenerativa, y en particular la terapia con células madre, es un tema de gran actualidad, en pleno desarrollo y prácticamente no pasa mucho tiempo sin que se comuniquen nuevos resultados que amplían los conocimientos existentes hasta ese momento. Esto puede llevar a la variación de algunos conceptos y afirmaciones que se habían hecho en determinadas etapas de su desarrollo. Ante esta situación, parecen oportunas 2 fases orientadoras, una proveniente de fuentes populares y la otra de un gran maestro de la literatura: "tiempo al tiempo"; "el tiempo nada deja en la sombra" (*Cervantes*).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández P. Regeneración biológica. Secretos de la naturaleza. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2006;22(3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000300004&lng=es&nrm=iso

2. Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. *Regen Med* 2008; 3: 1-5.
3. Hernández P. Medicina regenerativa II. Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2006; (1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S08642892006000100002&lng=es&nrm=iso
4. Mironow V, Visconti R, Markwald R. What is regenerative medicine? Emergence of applied stem cell and developmental biology. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 773-81.
5. Verfaillie CM, Pera MF, Lansdorp PM. Stem cells: Hype and reality. *Hematology* 2002; 1: 369-91.
6. Hernández P, Dorticós E. Medicina regenerativa. Células madre embrionarias y adultas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892004000300001&lng=es&nrm=iso
7. Körbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair. A new therapeutic concept? *N Engl J Med* 2003; 349: 570-82.
8. Chandran S. What are the prospect of stem cell therapy for neurology? *Br Med J* 2008; 337: a 1934.
9. Haseltine WA. The emergence of regenerative medicine: A new field and a new society. *J Regen Med* 2001; 2: 17.
10. Mironov V, Visconti RP, Markwald RR. What is regenerative medicine? The emergence of applied stem cell and developmental biology? *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 773-81.
11. Greenwood HL, Singer PA, Downey GP, Martin DK, Thorsteinsdottir H, Daar AS. Regenerative Medicine and the developing World. *PLOS Med* 2006; 3(9) In: *Medscape Hematology-Oncology*. (Visitado 8-3-09). Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/550282>
12. Greenwood HL, Thorsteinsdottir H, Perry G, Renihan J, Singer PA, Daar AS. Regenerative medicine: New opportunities for developing countries. *Int J Biothecnol* 2006; 8: 60-77.
13. Wikipedia. Tissue Engineering. (Visitada 10-3-09, y actualizada 11-1-09). Disponible en: http://en.wikipedia.org/wiki/Tissue_engineering
14. Wikipedia. Regenerative Medicine. (Visitada 10-3-09, actualizada 11-1-09). Disponible en: http://en.wikipedia.org/wiki/Regenerative_medicine
15. Wikipedia. Medicina Regenerativa. (Visitada 14-3-09, actualizada 6-2-09). Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Medicina_regenerativa
16. Wikipedia. Stem cell treatments. (Visitada 26-3-09, actualizada 23-3-09). Disponible en: http://en.wikipedia.org/wiki/Stem_cell_treatments

17. Mimeault M, Hauke R, Batra SK. Stem cells: A revolution in therapeutics-recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 252-64.
18. Park IH, Zhao R, West JA, Yabuuchi A, Huo, H, Ince TA, et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature* 2008; 451: 141-6.
19. Lowry WE, Richter L, Yachechko R, Pyle AD, Tchieu J, Sridharan R, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblast. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2883-8.
20. Wikipedia. Stem cell. (visitada 11-3-09, actualizada 10-3-09). Disponible en: http://en.wikipedia.org/wiki/Stem_cell
21. Gratwohl A, Baldomero H, Honsberger B, Schmid C, Passweg J, Urbano-Ispizua A. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood* 2002; 100: 2374-86.
22. Prosper F, Gavira JJ, Herreros J, Rábago G, Luquin R, Moreno J, et al. Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. *An Sist Sanit Navar* 2006; 29(Supl 3): 219-34.
23. Hayden EC, Baker M. Virus-free pluripotency for human cells. Stem-cell advance could bring tailored treatments closer. *Nature* 2009; 458: 19.
24. Nikol S. Angiogenesis and cardiovascular disease: How long will angiogenesis last and how can we stop it? *Dialog Cardiovasc Med* 2001; 6: 190-6.
25. Lange C, Cakiroglu F, Spiess AN, Cappallo-Obermann H, Dierlamm J, Zander AR. Accelerated and safe expansion of human mesenchymal stromal cells in animal serum-free medium for transplantation and regenerative medicine. *J Cell Physiol* 2007; 213: 18-26.
26. Reinisch A, Bartmann C, Rohde E, Schallmoser K, Bielic-Radisic V, Lanzer G, et al. Humanized system to propagate cord blood-derived multipotent mesenchymal stromal cells for clinical application. *Reg Med* 2007; 2: 371-82.
27. Nienhuis AW. Development of gene therapy for blood disorders. *Blood* 2008; 111: 4431-43.
28. Gnecci M, Zhang Z, Ni A, Dzau V. Paracrine mechanism in adult stem cell signaling and therapy. *Cir Res* 2008; 103: 1204-19.
29. Kong D, Melo LG, Mangi AA, Zhang L, López-Illasaca M, Perella MA, et al. Enhanced inhibition of neointimal hyperplasia by genetically engineered endothelial progenitor cells. *Circulation* 2004; 109: 1769-75.
30. Mangi AA, Noiseux N, Kong D, He H, Rezvani M, Ingwall JS, et al. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts. *Nat Med* 2003; 9: 1195-201.

31. Li W, Ma N, Ong LL, Nesselmann C, Klopsch C, Ladilov Y, et al. Bcl-2 engineered MSCs inhibited apoptosis and improved heart function. *Stem Cells* 2007;25:2118-27.
32. Rajagopalan S, Shad M, Luciano A, Crystal R, Nabel EG. Adenovirus -mediated gene transfer of VEGF 121 improves lower- extremities endothelial function and flow reserve. *Circulation* 2001;104:753-5.
33. Rajagopalan S, Mohler ER 3rd, Lederman RJ, Mendelsohn FO, Saucedo JF, Goldman CK, et al. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: A phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 2003;108:1933-8.
34. Skora J, Pupka A, Barc P, Szyber P, Polak W, Szyber P. Complex gene-cell therapy in treatment of critical lower limbs ischemia. *Pol Merkur Lekarski* 2007;22:121-5.
35. Dong WR, Xiao YQ, Piao YJ, Chen YH. In vivo tissue engineering: A new concept. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004;24:969-74.
36. Zdrahala RJ, Zdrahala IJ. In vivo tissue engineering: Part I. Concept genesis and guidelines for its realization. *J Biomater Appl* 1990;14:192-209.
37. Muschler GF, Nakamoto C, Griffith LG. Engineering principles of clinical cell-based tissue engineering. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:1541-58.
38. Engel E, Michiardi A, Navarro M, Lacroix D, Planell JA. Nanotechnology in regenerative medicine: The material side. *Trend Biotechnol* 2008;26:39-47.
39. Roco MC. Nanotechnology: Convergence with modern biology and medicine. *Curr Opin Biotechnol* 2003;14:337-46.
40. Arosarena O. Tissue engineering. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:233-41.
41. Lechner A, Habener JF. Stem/progenitor cells derived from adult tissues: Potential for the treatment of diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E259-E266.
42. Körbling M, de Lima MJ, Thomas E, Khanna A, Najjar AM, Gu J, et al. Fusion of circulating blood cells with solid organ tissue cells in clinical stem cell transplant: A potential therapeutic model? *Reg Med* 2008;3:157-64.
43. Méndez-Otero R, de Freitas GR, Andre C, Furtado de Mendonça ML, Friedrich M, Oliveira-Filho J. Potential roles of bone marrow stem cells in stroke therapy. *Reg Med* 2007;2:417-23.
44. Yamada Y, Ueda M, Naiki T, Takahashi M, Hata K, Nagasaka T. Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: Tissue-engineering bone regeneration. *Tissue Eng* 2004;10:955-64.
45. Dorea RJB, Guimaraes-Ferrerira CA, Lima RS, Sodr e FL, Soares MBP, Ribeiro-dos-Santos R. Treatment of grade IV chondral lesion with microfracture technique

and platelet rich plasma. II International Symposium in advanced therapies and stem cells. 2007 Sept 21-23, 2007. Rio de Janeiro, Poster Book, 2007. pp. 65,131.

46. Tachi Y, Fukui D, Wada Y, Koshikawa M, Shimodaira S, Ikeda U, et al. Changes in angiogenesis related factors in serum following autologous bone marrow cell implantation for severe limb ischemia. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 705-12.

47. Huang P, Li S, Han M, Xiao Z, Yang R, Han ZC. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor_mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2155-60.

48. Novoa E, Medina A. Therapeutic angiogenesis in arterial ischaemic limbs by autologous bone marrow transplantation (ABMT). The Conzi´s effect in human diabetes mellitus. *Arch Med Int (Uruguay)* 2007; 29(Suppl 1): S 24-S25.

Recibido: 6 de abril del 2009.

Aprobado: 10 de abril del 2009.

DrC. *Porfirio Hernández Ramírez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu