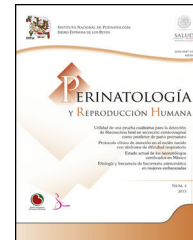




PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



REVISIÓN

Células madre, una nueva alternativa médica



G.A. Pimentel-Parra* y B. Murcia-Ordoñez

Grupo de Investigación en Biodiversidad y Desarrollo Amazónico «BYDA». Programa de Biología, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad de la Amazonia, Florencia, Caquetá, Colombia

Recibido el 15 de noviembre de 2016; aceptado el 16 de octubre de 2017
Disponibile en Internet el 21 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Autorrenovación;
Células madre;
Diferenciación celular;
Potencialidad;
Terapia celular

Resumen Las células madre se caracterizan por su capacidad de autorrenovación y de producir diversas líneas celulares (diferenciación celular); obedeciendo a estos 2 factores las células madre se clasifican según su potencialidad en células madre totipotentes, pluripotentes, multipotentes y unipotentes, y conforme a su lugar de origen se clasifican en células madre embrionarias, adultas y pluripotenciales inducidas. El avance científico y médico en el estudio de células madre ha generado un considerable interés en la sociedad, por la gran variedad de células que pueden generar para una amplia gama de tratamientos médicos, que van desde la cura de la diabetes mellitus, hasta terapias celulares en enfermedades neuronales. Por lo tanto, la siguiente revisión literaria busca mostrar el panorama de la investigación y la aplicación médica de células madre, destacando algunas de las enfermedades cuyo tratamiento con células madre podría ofrecer nuevos campos de investigación para médicos y científicos y nuevas esperanzas de vida para los pacientes.

© 2017 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Self-renewal;
Stem cells;
Cell differentiation;
Potential;
Cell therapy

Stem cells, a new medical alternative

Abstract Stem cells are known for their capacity for self-renewal and produce various cell lines (cell differentiation). Due to these 2 factors, stem cells are classified according to their potential in totipotent, pluripotent, multipotent, and unipotent stem cells, and according to their site of origin are classified as induced embryonic, adult, and pluripotent stem cells. The scientific and medical advances in the study of stem cells has generated considerable interest in society, due to the variety of cells that can be generated for a wide range of medical treatments,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gustavoadolfo.pimentelparra@hotmail.com (G.A. Pimentel-Parra).

ranging from the cure of diabetes mellitus, to cell therapies for neural diseases. The following literature review aims to present an overview of the research and medical application of stem cells, highlighting some of the diseases which stem cell therapy could offer new areas of medical and scientific research and new hope for patients.

© 2017 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las células madre son células indiferenciadas, inmaduras, autorrenovables y capaces de generar uno o más tipos de células diferenciadas, caracterizadas por 2 propiedades esenciales; su *capacidad de autorrenovación*, fundamentada en la proliferación ilimitada y en su conservación como células indiferenciadas, y su *habilidad para generar diferentes tipos celulares* (óseas, sanguíneas, epidérmicas, cutáneas, neuronas, etc.); se encuentran divididas en células madre embrionarias y células madre adultas (CMA) o células madres mesenquimales (CMM)¹, que se localizan en el tejido conectivo de diversos órganos, en la sangre periférica², el cordón umbilical^{3,4} y en algunos tejidos del feto⁵⁻⁷.

En las últimas décadas, las células madre han sido uno de los temas principales a debatir en los medios de comunicación por su importancia científica y social, ya que su implementación en el campo de la medicina ofrece alternativas para el tratamiento de un sinnúmero de enfermedades, además de que en un futuro podrían llegar a ser la fuente para la solución de todas las enfermedades existentes, desde diabetes, infarto de miocardio⁸, leucemias, Alzheimer, enfermedad del Parkinson y corea de Huntington⁹, trasplantes, e incluso reconstrucción de órganos, y tejidos.

Aunque la controversia o polémica referente a la investigación con células madre presenta muchos problemas, debido a todas las dificultades políticas y éticas que representa su estudio, especialmente en los trabajos y tratamientos realizados con células madre embrionarias (CME) humanas, el interés por la utilización de las células madre, o troncales, ha aumentado de manera exponencial en los últimos años a razón de la identificación, caracterización y aislamiento de las CME humanas¹⁰ y de las perspectivas, un tanto prematuras, de que las células madre tendrían la capacidad de curar innumerables enfermedades (enfermedades neurodegenerativas, cardíacas, endocrinológicas, inmunológicas, etc.)⁹⁻¹¹.

Por lo tanto, la siguiente revisión literaria busca mostrar el panorama de la investigación y la aplicación médica de células madre, destacando algunas de las enfermedades cuyo tratamiento con células madre podría ofrecer nuevos campos de investigación para médicos y científicos y nuevas esperanzas de vida para los pacientes.

Tipos de células madre

Obedeciendo a su *capacidad o potencial de diferenciación* las células madres se clasifican en 4 grandes grupos:

1. *Células madre totipotentes*: Pueden ser obtenidas y observadas en las primeras etapas del desarrollo embrionario, cuando el óvulo fecundado está en el proceso de segmentación o clivaje^{12,13}. Estas tienen la capacidad de constituir o crear nuevos embriones y formar un organismo completo, ya que pueden diferenciarse en cualquiera de los tipos celulares: tejido embrionario (ectodermo, mesodermo y endodermo) y tejido extraembrionario (placenta, amnios, saco vitelino, alantoides y corion)^{14,15}. De manera precisa las células que pertenecen a este grupo son aquellas que se encuentran en los estados iniciales del desarrollo embriológico: blastómeras, células de la mórula y cigoto¹⁶. Este último constituye la célula madre totipotente por excelencia, formada mediante la unión del gameto masculino con el gameto femenino.
2. *Células madre pluripotentes*: Poseen la capacidad de diferenciarse en cualquiera de los tejidos o tipo de célula correspondiente a los 3 linajes embrionarios (endodermo, ectodermo y mesodermo), incluyendo las células sexuales o germinales¹²⁻¹⁴ que componen un organismo adulto¹³⁻¹⁵, por consiguiente no pueden formar un organismo completo. Las células madre pluripotentes se localizan en el polo embrionario del blastocisto; las más estudiadas son las CME o blastemas, que se forman 7 días después de la fertilización¹⁷, aunque también encontramos otros tipos de células madre pluripotentes como células madre fetales, que pueden ser obtenidas tras 8 semanas de desarrollo, cuando el embrión se ha transformado en un feto¹⁸.
3. *Células madre multipotentes*: Son aquellas capaces de generar células de su propia capa embrionaria, es decir, tejidos del endodermo, ectodermo y mesodermo¹⁴⁻¹⁶. También se les denomina células madre órgano-específicas y pueden generar un órgano en su totalidad, sea en el embrión o en el individuo adulto^{12,13}. Este tipo de células puede obtenerse de una gran variedad de fuentes, entre las que destacan la médula ósea y la sangre del cordón umbilical³, sin embargo, en los seres humanos se encuentran en numerosas regiones como el cerebro, la piel, el músculo cardíaco y esquelético, la retina y el páncreas¹⁹.
4. *Células madre unipotentes*: A diferencia de los demás tipos de células madre, las unipotenciales, también llamadas oligopotenciales²⁰, presentan la menor potencialidad debido a que solo pueden especializarse a un solo linaje celular^{21,22}. Por ejemplo, los neumocitos tipo II en el pulmón normal se comportan de esta manera

dando lugar a la generación de neumocitos tipo I tras la apoptosis o lesión de estos²³.

Además de su potencialidad, las células madre pueden clasificarse dependiendo de su *lugar de origen o procedencia*. En la actualidad existen diferentes tipos de clasificación en cuanto a este parámetro, dependiendo del autor a estudiar. Generalmente, se dividen en 2 categorías: CME y CMA; sin embargo, algunos autores asignan a las células madre germinales como una tercera categoría, no obstante, estas son consideradas por una mayor parte de la comunidad científica como un tipo de CME. Recientemente se ha logrado identificar un nuevo tipo, las células madre pluripotenciales inducidas (iPS), descubiertas por John B. Gurdon y Shinya Yamanaka, ganadores del premio nobel de fisiología y medicina 2012^{24,25}.

Células madre embrionarias: Se encuentran en las primeras fases del desarrollo embrionario y son capaces de producir cualquier clase de célula del cuerpo; en otras palabras, son células pluripotenciales, ya que tienen la habilidad de transformarse en cualquier tipo funcional de los 3 linajes embrionarios²⁶. Del endodermo, se forma páncreas, hígado, tiroides, pulmón, vejiga, y uretra²⁷. Del mesodermo se desarrolla médula ósea, esqueleto, músculo estriado, miocardio, vasos sanguíneos y los túbulos renales. Del ectodermo provienen piel, neuronas, glándula pituitaria, ojos y oídos²⁰.

Sobre las CME se han realizado diversos estudios, como los desarrollados en células humanas y de primates las cuales fueron aisladas y cultivadas por primera vez en 1998 por el doctor James Thomson; sin embargo, las CME ya habían sido aisladas y cultivadas de ratones en 1981 por Evans y Kaufman¹⁴. Estos estudios fueron pioneros de la investigación de CM, dando inicio a un gran número de trabajos en laboratorio para el aislamiento y cultivo *in vitro* de células madre.

Estas pueden ser aisladas de la masa celular interna del embrión a los 4-14 días de edad (blastocisto)¹⁴, o en las gónadas fetales²⁶⁻²⁸. También pueden ser obtenidas de embriones sobrantes tras la fertilización *in vitro* en las clínicas de reproducción humana²⁹. Aunque el proceso para obtenerlas no le provoca daño alguno al embrión, las polémicas éticas y legales hacen que su estudio sea de gran dificultad y se prohíba su implementación médica.

Otras fuentes de obtención de CME corresponden a teratomas o carcinomas embrionarios, fetos abortados de entre 5-9 semanas de gestación, y recientemente cultivos de CME humanas enriquecidos con ácido retinoico lograron diferenciarse a células neuronales y neuronas dopaminérgicas y oligodendrocitos²⁰.

Células madre adultas: Se clasifican como células madre multipotenciales y unipotenciales, donde el proceso celular de diferenciación, después de formadas las 3 capas embrionarias, es irreversible^{30,31}. Esta población de células se encuentra en los tejidos adultos y el cordón umbilical del cual se pueden obtener sin causar daño alguno al embrión³⁻³². Estas células dan lugar a células adultas del tejido en el que se encuentren, su proliferación ocurre mediante división celular asimétrica, concediendo una célula progenitora y una de amplificación transitoria^{33,34}. El papel de estas células es conservar y restaurar el tejido

donde se encuentren⁸; prácticamente todos los tejidos presentan una población de CMA que no se dividen pero ayudan a la conservación del tejido, las más conocidas son las pertenecientes a la médula ósea y la piel, que sí suelen dividirse constantemente. Investigadores de la Universidad de Wake Forest en enero de 2007 hallaron en el líquido amniótico una clase de células madre que pueden estar en un intervalo entre CME y CMA³⁵.

iPS: Este tipo de células madre pueden ser obtenidas de tejidos fetales o adultos. En la actualidad existen 2 procedimientos de reprogramación celular, que han permitido desarrollar células madre con características similares a las CME. La primera técnica desarrollada es conocida como *somatic cell nuclear transfer*, también denominada clonación. Esta consiste en trasplantar un núcleo de una célula somática o célula diferenciada en un óvulo ya desnucleado. En 1962 el doctor Ian Gurdon realizó el primer experimento de clonación de un animal, proporcionando generaciones de *Xenopus laevis laevis* clonadas mediante esta técnica³⁶, lo que le otorgó el premio nobel de fisiología y medicina. La clonación fue la técnica usada para clonar el primer mamífero, la oveja Dolly, noticia que fue titular en periódicos y demás medios de comunicación en el año de 1997^{37,38}.

En 2006 el grupo de investigación del doctor Shinya Yamanaka descubrió una técnica implementada para el desarrollo de CMA o fetales a células madre similares a las CME, demostrando que las células somáticas podían ser reprogramadas a iPS. Originalmente el procedimiento se realizaba mediante alteración genética de la célula adulta, introduciendo 4 genes específicos de células madre (Oct3/4, Sox2, Klf4, y c-Myc), que son los responsables de controlar el proceso de diferenciación y de esta manera reprogramar la célula diferenciada a una célula madre pluripotente^{39,40}.

Este procedimiento se daba por la entrega de transgenes por el virus de la leucemia murina (Mo-MuLV), es decir mediante vectores retrovirales, por consiguiente el vector retroviral permanece inactivo en las CME y en las iPS, generando que la expresión de los transgenes retrovirales sea suprimida gradualmente durante la reprogramación celular y se complete el silenciamiento génico cuando las células somáticas se vuelven iPS. Sin embargo, como las secuencias exógenas permanecen en el genoma de las iPS, se altera su organización y puede inducir a algunas anomalías, entre ellas la formación de tumores generados por la reactivación del protooncogén c-Myc; debido a esto se ha eliminado el transgén c-Myc mediante métodos de transducción mejorados produciendo así iPS seguras²⁴⁻⁴¹.

Las células madre y su aplicación clínica

Las células madre de mayor uso clínico son las CMA, con las que se evita la destrucción de embriones humanos, reduciendo inconvenientes (problemas éticos y legales) para los investigadores, además del hecho de que los estudios con estas células tienen un mayor avance en comparación a las demás. A diferencia de las CME que tienen tendencia a la proliferación excesiva y a la generación de tumores (cuando son obtenidas de teratomas embrionarios), las CMA no generan este tipo de problemas y nuevas investigaciones demuestran que tienen la misma plasticidad de las CME, lo cual es de gran importancia debido a que el factor de

diferenciación celular es clave en los tratamientos médicos. Otro factor importante en cuanto al estudio de células madre es la posibilidad de que el sistema inmunológico del paciente rechace el tratamiento, las CMA no presentan este problema debido a que tienen la configuración genética del individuo a tratar, lo que no sucede con las CME⁴².

Células madre hematopoyéticas y mesenquimales

Los primeros trabajos clínicos realizados con células madre fueron los trasplantes de médula ósea, debido a su fácil obtención y a que es la fuente principal de obtención de células madre, específicamente células madre hematopoyéticas (CMH), responsables de la producción de todos los tipos celulares sanguíneos, es decir todas las células funcionales que necesita el organismo diariamente en su sangre; representan un papel fundamental en el tratamiento de enfermedades sanguíneas. La médula ósea puede realizar todo este proceso gracias a una pequeña proporción de células madre (0.01-0.1%), al extraerse e implantarse al individuo, el paciente logra reconstruir y mantener su sistema linfohematopoyético, para solucionar todos las afecciones que presente en su sistema sanguíneo^{43,44}.

Las células madre sanguíneas o CMH se emplean en hematologías malignas y no malignas, como leucemias⁴⁵ y linfomas, pero también en otros tipos de cáncer como el neuroblastoma y el mieloma múltiple⁴⁶. En cuanto a enfermedades no cancerígenas se encuentran la talasemia y la anemia de células falciformes, alteraciones congénitas del metabolismo, inmunodeficiencias y aplasia medular²⁹. Esto ofrece técnicas mucho más benéficas para los pacientes, puesto que los tratamientos de quimioterapia y radioterapia destruyen tanto las células cancerígenas como las no cancerígenas.

Por otro lado, la médula ósea no es la única fuente de obtención de CMH, recientemente el cordón umbilical se ha convertido en una fuente de gran relevancia para la obtención de células madre, implicando menos problemas quirúrgicos en su obtención, a diferencia de las proporcionadas por la médula ósea. El cordón umbilical brinda una gran variedad de células madre en las que se incluyen las CMH y las CMM, como las células de Wharton, y células Huvec³.

Entre los diferentes componentes del cordón umbilical, el que genera más controversia es la sangre, ya que mientras algunos investigadores han sido capaces de aislar CMM⁴⁷⁻⁴⁹, otros en cambio únicamente lo consiguen de manera esporádica⁵⁰⁻⁵², sin embargo, las células progenitoras hematopoyéticas de la sangre de cordón umbilical tienen la capacidad de diferenciarse en cualquiera de los 3 tipos de células sanguíneas: eritrocitos, linfocitos o plaquetas¹³. Por el contrario, son numerosos los trabajos que describen la obtención de CMM a partir de la gelatina de Wharton⁵³ y del cordón umbilical completo⁵⁴.

Debido a lo anterior, las células embrionarias adultas del CU han tenido un gran interés para el tratamiento de un sinnúmero de enfermedades, principalmente de tipo hematológico, aunque también se cree que podrían curar enfermedades neurológicas como el Alzheimer y ayudar a una recuperación más eficiente en heridas, cicatrización y fracturas debido a su capacidad proliferativa³⁹. Además,

el ducto venoso se volvió un importante parámetro en la evaluación de la vitalidad fetal, en el rastreo de las cromosopatías y enfermedades cardíacas fetales⁵⁰.

Otra de las ventajas del cordón umbilical como fuente de células madre se debe a que permite el aislamiento rápido inicial de un gran número de células, evitando la necesidad de varios subcultivos o pases y evitando por tanto el daño potencial epigenético⁵⁵. Asimismo, existe la ventaja de que las células se aíslan de la estructura fetal en el periodo perinatal o al momento de ser sacrificados como en el caso de animales mamíferos de consumo (bovino y porcino)³⁻⁵⁶. Otro punto importante es que el cordón umbilical funciona tanto de manera correctiva como preventiva, ya que al momento del nacimiento estos son donados a los bancos de cordones umbilicales para que los pacientes que en un futuro presenten enfermedades hematológicas, puedan recurrir a tratamientos de trasplante de su propio cordón umbilical, evitando problemas de compatibilidad⁵⁷ (Plan Nacional De Sangre, 2008).

Enfermedades neuronales y terapia celular

Las enfermedades neurológicas incurables siempre han estado como una de las problemáticas principales a resolver de los investigadores. Estas enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson y la enfermedad de Huntington, suelen ser tratadas con fármacos que en la mayoría de los casos suelen terminar en resultados desfavorables e incluso peores para los pacientes. Por esta razón, la terapia celular ofrece una alternativa frente a estas enfermedades, ya que el sistema nervioso tiene poca capacidad de recuperarse y regenerarse ante alguna falla; la implementación de células madre ofrece la capacidad de que estos pacientes puedan renovar o generar células neuronales^{58,59}. Sin embargo, existen algunos problemas éticos y legales que implica el trabajo con células madre sumado a problemas de compatibilidad, la determinación de en qué núcleos de los ganglios basales deben colocarse las células y si todos los pacientes independientemente del grado de daño neuronal son aptos para el tratamiento⁶⁰.

En cuanto al tratamiento celular para el Parkinson consiste en la recuperación de la función de las vías dopaminérgicas del núcleo o cuerpo estriado. Algunos resultados muestran que los trasplantes celulares pueden ofrecer las bases para solucionar los errores de las conexiones neurales ocasionadas por enfermedades en individuos adultos. Para esto, las células madre implantadas o las células diferenciadas generadas por estas deben establecer conexiones sinápticas con las células del huésped y de esta manera asegurar la producción y regulación de dopamina, cosa que ya se ha observado en resultados posteriores tanto en animales como en seres humanos, teniendo mejores resultados que la liberación de dopamina utilizando fármacos⁵⁸⁻⁶⁰.

Conclusión

A pesar de todo el debate científico, político, y ético, y la controversia generada en el campo médico e investigativo de las células madre, no cabe la menor duda de que en un futuro el empleo de células madre contribuirá a un fin de tratamientos de enfermedades incurables, como las

enfermedades neurodegenerativas, endocrinológicas, cardíacas, afecciones sanguíneas y una recuperación más rápida y eficiente en accidentes, implementando cultivos celulares para la reconstrucción de tejidos y órganos y una mejora en la calidad de la vida humana. Por lo tanto, es indispensable que las investigaciones en torno a las células madre no cesen y sean más estrictas, rígidas y cuenten con un mayor aporte financiero para que esta expectativa de implementación de las células madre en terapia celular sea una realidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gary H, Helen A. Transcriptional and translational regulation of stem cells. Clayton, Australia: Springer Science & Business Media; 2013.
- Giai VA, Frizziero A, Oliva F. Biological properties of mesenchymal stem cells from different sources. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2012;2:154–62.
- Pimentel-Parra GA, Murcia-Ordoñez B, Chaves-Moreno LC. Morfofisiología de células madre y diagnóstico sanguíneo del cordón umbilical en bovinos durante la gestación, 26. Florencia-Caquetá, Colombia: Revista Científica FCV-LUZ; 2016. p. 129–35.
- Nagamura-Inoue T, He H. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility. *World J Stem Cells.* 2014;6:195–202.
- Hu Y, Liao L, Wang Q, Ma L, Ma G, Jiang X, et al. Isolation and identification of mesenchymal stem cells from human fetal pancreas. *J Lab Clin Med.* 2003;141:342–9.
- Pelekanos RA, Sardesai VS, Futrega K, Lott WB, Kuhn M, Doran MR. Isolation and expansion of mesenchymal stem/stromal cells derived from human placenta tissue. *J Vis Exp.* 2016;112 [citado 30 Jun 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27340821>.
- In't Anker PS, Noort WA, Scherjon SA, Kleijburg-Van Der Keur C, Kruijselbrink AB, Van Bezooijen RL, et al. Mesenchymal stem cells in human second-trimester bone marrow, liver, lung, and spleen exhibit a similar immunophenotype but a heterogeneous multilineage differentiation potential. *Haematologica.* 2003;88:845–52.
- Sara-Bayat G. Aplicaciones farmacológicas de las células madre [Tesis de grado]. Madrid, España: Universidad Complutense; 2015.
- Saditt-Ramos G. Stem cells: Amazing potential, challenging demand. *VOX JURIS.* 2014;28:189–223.
- Rodríguez-Fuentes N, Reynoso-Ducoing O, Rodríguez-Hernández A, Ambrosio-Hernández JR, Piña-Barba MC, Zepeda-Rodríguez A, et al. Isolation of human mesenchymal stem cells and their cultivation on the porous bone matrix. *J Vis Exp.* 2015;96: 1–7.
- Carolina-Rocha Y, López JA, Orrego JC, Coll Y, Karduss A, Rosenzweig S, et al. Reconstitución inmune exitosa mediante trasplante de células madre hematopoyéticas en un paciente colombiano afectado con enfermedad granulomatosa crónica. *Biomédica.* 2016;36:204–12.
- Gomis R. ¿El final de la diabetes?: Células madre, la esperanza de la biomedicina. Valencia, España: Editorial Maite Simón; 2011.
- Marañez G. Potencialidad queratinocítica de las células madre de la gelatina de wharton para su utilización en ingeniería tisular [Tesis doctoral]. Bogotá, Colombia: Universidad de Granada; 2010.
- Motwani BK, Singh M, Kaur G, Singh S, Gangde PO. Stem cells: A new paradigm in dentistry. *JOADMS.* 2016;2:139–45.
- International Society For Stem Cell Research. Guidelines for stem cell research and clinical translation. Washington, D.C: ISSCR; 2016.
- Condic ML. Totipotency: What it is and what it is not. *Stem Cells Dev.* 2014;23:796–812.
- Edwards RG. From embryonic stem cells to blastema and MRL mice. *Reprod Biomed Online.* 2008;16:425–61.
- Ishii T, Eto K. Fetal stem cell transplantation: Past, present, and future. *World J Stem Cells.* 2014;6:404–20.
- Nombela C. Células madre: Encrucijadas biológicas para la Medicina: del tronco embrionario a la regeneración adulta. Madrid, España: Editorial Edaf; 2007.
- García C. Aislamiento y caracterización de las células madre de la membrana amniótica. Una nueva fuente para terapia celular e inmuno-modulación [Tesis doctoral]. Murcia, España: Universidad de Murcia; 2012.
- Lucas R. Explicame la bioética: Guía explicativa de los temas más controvertidos sobre la vida humana. 4.ª ed Madrid, España: Editorial Palabra; 2013.
- Boyd S, Gutiérrez AM, McCulley J. Atlas and text of corneal pathology and surgery. Panamá: Editorial Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012.
- Abreu SC, Antunes MA, Pelosi P, Morales MM, Rocco PR. Mechanisms of cellular therapy in respiratory diseases. *Intensive Care Med.* 2011;37:1421–31.
- Okita K, Yamanaka S. Chapter 18. Induced pluripotent stem cells. En: Atala A, Lanza R, editores. Handbook of stem cells. 2nd ed Ottawa, Canadá: Editorial Academic Press; 2013. p. 227–36.
- Gurdon JB, Byrne JA, Simonsson S, Western PS. Nuclei of adult mammalian somatic cells are directly reprogrammed to Oct-4 stem cell gene expression by amphibian oocytes. *Curr Biol.* 2003;13:1206–13.
- Mondragón-González R, Bulmaro CV. Advances in the development of cell therapy for muscular dystrophies. *Indisap.* 2016;5:46–53.
- Pastor-Navarro T, Beamud-Cortés M, Fornas-Buil E, Moratalla-Charcos LM, Oasca-García JM, Gil-Salom M. Células madre y medicina regenerativa en urología, 2.ª parte: urotelio, vejiga, uretra y próstata. *Actas Urol Espa.* 2010;34:592–7.
- Piprek RP. Molecular mechanisms of cell differentiation in gonad development. Cracovia, Polonia: Springer; 2016.
- Brena I. Conflictos ideológicos en torno a la reglamentación de la investigación con células troncales embrionarias. *Gac Med Mex.* 2015;151:273–7.
- Shan L, Zhou J, Zhang X, Liu Y, Chen J, Hu B, et al. Strategies to optimize adult stem cell therapy for tissue regeneration. *Int J Mol Sci.* 2016;17:982–97.
- Maguire G. Therapeutics from adult stem cells and the hype curve. *ACS Med Chem Lett.* 2016;7:441–3.
- Torres LF. Adult stem cells as a therapeutic option in a massive burn patient adult population with compromise of more than 50% of the body surface area. *Rev Salud Bosque.* 2015;5:55–62.
- Díaz SM, Anton LM. The role of microRNAs in cancer: Development and therapeutic potential. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2010.
- Montagnani S, Rueger MA, Hosoda T, Nurzynska D. Adult stem cells in tissue maintenance and regeneration. *Stem Cells Int.* 2016 [citado 12 Feb 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754501/>.
- De Coppi P, Bartsch G, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, et al. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol.* 2007;25:100–6.

36. Gurdon JB. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *J Embryol Exp Morphol.* 1962;10:622–40.
37. Smith G. *Qué somos realmente.* Barcelona, España: Ediciones Robinbook; 2008.
38. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature.* 1997;385:810–3.
39. Matesanz R, Sánchez GI. *Medicina regenerativa y células madre.* Madrid, España: Editorial CSIC-CSIC Press; 2010.
40. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007;131:861–72.
41. Okita K, Yamanaka S. Chapter 26. Induced pluripotent stem cells. En: Atala A, Lanza R, editores. *Essentials of stem cell biology.* 3th ed Ottawa, Canadá: Editorial Academic Press; 2014. p. 223–33.
42. Pritha R, Abhijit D, Shahriar Y, Aparna K. Application of adult stem cells in medicine. *Stem Cells Int.* 2015;2015 [citado 3 Feb 2016]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2015/258313/>.
43. Eaves CJ. Hematopoietic stem cells: Concepts, definitions, and the new reality. *Blood.* 2015;125:2605–13.
44. Nishino T, Osawa M, Iwana A. New approaches to expand hematopoietic stem and progenitor cells. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12:743–56.
45. Riether C, Schürch CM, Ochsenbein AF. Regulation of hematopoietic and leukemic stem cells by the immune system. *Cell Death Differ.* 2015;22:187–98.
46. Costa LJ, Kumar S, Stowell SA, Dermer SJ. Mobilization and transplantation patterns of autologous hematopoietic stem cells in multiple myeloma and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer control.* 2015;22:87–94.
47. Kögler G, Sensken S, Wernet P. Comparative generation and characterization of pluripotent unrestricted somatic stem cells with mesenchymal stem cells from human cord blood. *Exp Hematol.* 2006;34:1589–95.
48. Kögler G, Sensken S, Airey JA, Trapp T, Müschen M, Feldhahn N, et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med.* 2004;200:123–35.
49. Bieback K, Kern S, Klüter H, Eichler H. Critical parameters for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Stem cells (Dayton, Ohio).* 2004;22:625–34.
50. Arbós A, Nicolau F, Quetglas M, Ramis JM, Monjo M, Muncunill J, et al. Obtención de células madre mesenquimales a partir de cordones umbilicales procedentes de un programa altruista de donación de sangre de cordón. *Inmunología.* 2013;32:3–11.
51. Wexler SA, Donaldson C, Denning-Kendall P, Rice C, Bradley B, Hows JM. Adult bone marrow is a rich source of human mesenchymal “stem” cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not. *Br J Haematol.* 2002;121:368–74.
52. Mareschi K, Biasin E, Piacibello W, Aglietta M, Madon E, Fagioli F. Isolation of human mesenchymal stem cells: Bone marrow versus umbilical cord blood. *Haematologica.* 2001;86:1099–100.
53. Wang HS, Hung SC, Peng ST, Huang CC, Wei HM, Guo YJ, et al. Mesenchymal stem cells in the Wharton’s jelly of the human umbilical cord. *Stem cells (Dayton, Ohio).* 2004;22:1330–7.
54. Lu L, Liu YJ, Yang SG, Zhao QJ, Wang X, Gong W, et al. Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis supportive function and other potentials. *Haematologica.* 2006;91:1017–26.
55. Noer A, Boquest AC, Collas P. Dynamics of adipogenic promoter DNA methylation during clonal culture of human adipose stem cells to senescence. *BMC Cell Biol.* 2007;8:18–29.
56. Ávalos MV. Evaluación de la viabilidad y caracterización genética de células endoteliales a partir de células madre de la gelatina de wharton [Tesis doctoral]. Bogotá, Colombia: Universidad de Granada; 2009.
57. Armson BA, Allan DS, Casper RF. Umbilical cord blood: Counselling, collection, and banking. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37:832–44.
58. Suksuphew S, Noisa P. Neural stem cells could serve as a therapeutic material for age-related neurodegenerative diseases. *World J Stem Cells.* 2015;7:502–11.
59. Han F, Baremberg D, Gao J, Duan J, Lu X, Zhang N, et al. Development of stem cell-based therapy for Parkinson’s disease. *Transl Neurodegener.* 2015;4:16.
60. Sakthiswary R, Raymond AA. Stem cell therapy in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2012;7:1822–31.