

Células madre

Stem cells

Ricardo Luis Galimberti¹, María Florencia Rodríguez Chiappetta², Damián Ferrario², María Laura Galimberti³

Resumen

Las células madre son células indiferenciadas excepcionales que tienen la capacidad de autorrenovarse durante períodos indefinidos y originar los más de 200 tipos de células que constituyen a un individuo. Se las clasifica, según su potencial de diferenciación, como totipotentes, pluripotentes o multipotentes; y, según el tejido de origen, como células madre embrionarias o adultas. A pesar de sus diferencias y de los cuestionamientos éticos que despiertan, estas células representan las herramientas de investigación capaces de albergar las respuestas para la terapia de sustitución celular en enfermedades como cardiopatía crónica, diabetes, cáncer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer, entre otras, y para comprender los sucesos cardinales del desarrollo embrionario que modificarán el conocimiento y el tratamiento de las enfermedades congénitas y adquiridas. Si bien actualmente hay más preguntas que respuestas y una necesidad de profundizar la investigación, las células madre tienen un potencial terapéutico importante y representan la promesa para el futuro (Dermatol Argent 2009;15(4):246-254).

Palabras clave: células madre, plasticidad, terapia celular.

Abstract

Stem cells are a unique type of undifferentiated cells that have the ability to self-replicate for indefinite periods and give rise to the more than 200 different cells that make up the organism. They can be classified according to their differentiation potential as totipotent, pluripotent or multipotent, and by their tissue of origin in embryonic or adult stem cells. Despite their differences and the ethical arguments they give rise to, these cells represent the research tools that may hold the answers to replacing cells lost in diseases such as chronic heart failure, diabetes, cancer, Parkinson's disease, multiple sclerosis, Alzheimer's disease among others, and to understand the key events in embryonic development that will change the knowledge and treatment of birth defects and acquired diseases. Although nowadays there are more questions than answers and there still is much research required, stem cells hold great therapeutic potential and promise for the future (Dermatol Argent 2009;15(4):246-254).

Key words: stem cell, plasticity, cellular therapy.

Introducción

El estudio de las células madre constituye una de las áreas más fascinantes y prometedoras de la biología, que despierta el interés tanto de la población científica como de la población general. La posibilidad de modificar el curso de enfermedades crónicas discapacitantes hasta el momento incurables por medio de la terapia celular (*medicina regenerativa o reparativa*), de comprender los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo embrionario y la organogénesis primaria, de dilucidar las causas de trastornos genéticos y su curación a través de la *terapia génica* con células madre que repueblen y regeneren el tejido u órgano afectado, cambiará el pensamiento y el conocimiento en cuanto al desarrollo y el tratamiento de las enfermedades. Sin embargo, las investigaciones que utilizan células madre, en particular células madre embrionarias que derivan de embriones obtenidos por fertilización *in vitro*, plantean cuestiones éticas en lo que respecta a cuándo una nueva vida es equiparable a una persona y, por lo tanto, inviolable.

Fecha de recepción: 7/7/09 | **Fecha de aprobación:** 27/7/09

1. Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Rep. Argentina. Profesor Adjunto Dermatología, UBA.
2. Médico Asociado, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Rep. Argentina.
3. Médica becaria, Servicio de Dermatología, Unidad de Dermatología Experimental, Instituto de Investigaciones Biomédicas del Hospital Italiano de Buenos Aires. Rep. Argentina.

Correspondencia

Ricardo Galimberti: Hospital Italiano de Buenos Aires, Servicio de Dermatología. Gascón 450. CABA, Rep. Argentina. | ricardo.galimberti@hospitalitaliano.org.ar

Este artículo aborda los conceptos básicos de las células madre y sus posibles aplicaciones, y hace una descripción más detallada de estas células en la epidermis y su uso en el campo de la Dermatología.

Breve reseña histórica y conceptos básicos

Sobre la base de estudios realizados con células madre de embriones de animales (en especial ratones, también primates no humanos) hace más de 20 años, en 1998 dos grupos científicos lograron aislar y cultivar en laboratorio células madre de embriones humanos, que significó un despliegue de posibles usos terapéuticos, de interrogantes y de debates éticos, religiosos, científicos, sociales y políticos. James Thomson,¹ de la Universidad de Wisconsin-Madison, y sus colaboradores desarrollaron métodos para aislar y cultivar células madre embrionarias mientras que el grupo liderado por John Gearhart,² de la Universidad de John-Hopkins, hizo lo mismo con células madre germinales embrionarias. Si bien en este artículo se utilizará el término células madre embrionarias sin discriminar entre ambos tipos celulares, es necesario aclarar que las **células madre germinales embrionarias** se obtienen a partir de células germinales primordiales fetales localizadas en las crestas germinales de embriones de 5 a 10 semanas de vida, que en condiciones *in vitro* no se mantienen indefinidamente y que no forman teratomas cuando se las inyecta en ratones inmunosuprimidos.³⁻⁵

Las células madre, también conocidas como células troncales o *stem cells*, derivan del blastocito (embrionarias), de los tejidos del adulto (adultas o somáticas) y del cordón umbilical (fetales). Es necesario aclarar que estas últimas se comportan como células madre adultas. Si bien en ocasiones se utiliza el término célula *progenitora* o *precursora*, ésta es una célula que, al tener una diferenciación parcial, pierde la capacidad regenerativa propia de la célula madre y no debe considerarse como tal.

Como característica general, las células madre son células excepcionales que presentan tres propiedades que las diferencian de cualquier otro tipo celular: 1) son capaces de autorrenovarse en forma indefinida, 2) son indiferenciadas (no especializadas) y 3) pueden generar células especializadas a través de un proceso conocido como *diferenciación*, que se regula por medio de señales internas controladas por genes y señales externas que comprenden sustancias químicas secretadas por células vecinas, moléculas del microambiente y contacto intercelular. El **Cuadro 1** resume las propiedades de la célula madre en cuanto a su potencial de diferenciación.⁵

La investigación científica utiliza dos tipos principales de células madre: las células madre **embrionarias** y las células madre **adultas**.

Las **células madre embrionarias** son células pluripotentes que derivan de embriones preimplantados de 4 a 5 días de vida denominados *blastocitos*. Éstos se obtienen por fertilización *in vitro* y son donados con consentimiento informado para investigación. Los blastocitos presentan 3 estructuras, a saber: I) el *trofoblasto*, que es la capa de células que lo rodea a partir de la cual se desarrollará la placenta, II) el *blastocelo*, que es la cavidad con contenido líquido dentro del blastocito y III) la *masa celular interna*, un grupo de alrededor de 30 células que se localiza en un extremo del blastocelo (**Figura 1**).⁶ Es la transferencia a placas de cultivo de esta masa celular interna lo que permite el aislamiento de células madre embrionarias en el laboratorio. *In vitro*, las células madre embrionarias pueden proliferar durante años y producir millones de poblaciones celulares similares. Un conjunto de células que se divide en forma continua en el laboratorio se denomina línea celular. Cuando estas células conservan su estado indiferenciado, su pluripotencialidad y no muestran alteraciones cromosómicas se las considera "líneas celulares embrionarias" y pueden mantenerse en forma indefinida a bajas temperaturas y en medios de cultivo adecuados. Esto requiere de un proceso conocido como *caracterización*, es decir, la evaluación de las propiedades fundamentales que determinan que la célula sea una célula madre embrionaria. Las pruebas que se utilizan con este fin se detallan en el **Cuadro 2**.⁴

CUADRO 1. CONCEPTOS CLAVE. PROPIEDADES DE LAS CÉLULAS MADRE.⁵

Totipotente	Capaz de generar un organismo completo, es decir, todas las células y tejidos del embrión, y la placenta, que formarán un individuo. P. ej., cigoto.
Pluripotente	Que origina cualquier tipo de célula o tejido del organismo pero no un individuo completo. P. ej., célula madre embrionaria.
Multipotente	Que sólo produce células de la capa germinal de la que deriva, esto es, células de un órgano o tejido específico del embrión. P. ej., las células madre hematopoyéticas originarán todas las células sanguíneas (glóbulos rojos, blancos y plaquetas).
Unipotente	Capaz de formar un solo tipo de célula. P. ej., espermatogonia.

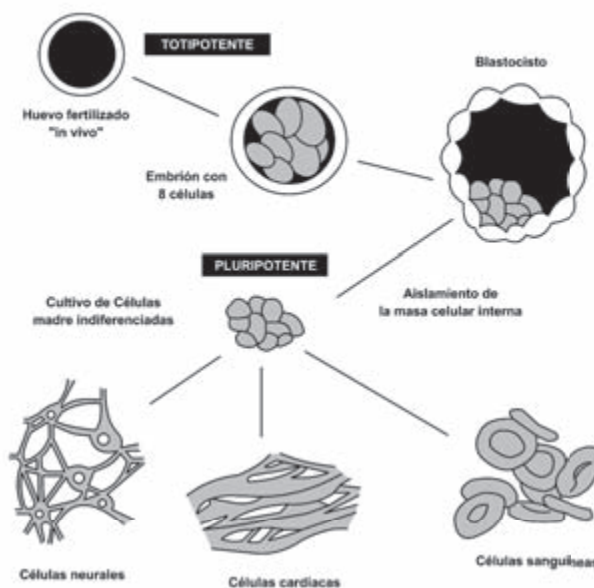


Figura 1. Célula madre embrionaria (modificado de <http://www.amyshah.com/stem-cells/the-basics-of-stem-cells>).

Las *células madre adultas* –para algunos, células madre *somáticas* u *órgano-específicas*– son células indiferenciadas capaces de autorrenovarse y diferenciarse para producir células del tejido del que provienen. Se localizan en regiones específicas de los tejidos denominadas “nichos” y permanecen en estado de quiescencia hasta ser activadas por enfermedad, lesión tisular o procesos fisiológicos. Su función principal es la de mantener y reparar el tejido en el que se encuentran, en otras palabras reemplazar las células que mueren dentro de un tejido u órgano. Si bien su origen no se conoce aún, su presencia se documentó en médula ósea, sangre, córnea y retina, pulpa dentaria, hígado, músculo esquelético, páncreas, sistema nervioso, tejido gastrointestinal, grasa subcutánea, cordón umbilical y, de nuestro particular interés, piel.

Existen trabajos que demuestran que las células madre adultas de un tejido pueden generar células de un tejido completamente diferente, por lo que ya no se considerarían multipotentes sino pluripotentes. Este fenómeno se conoce como *plasticidad o transdiferenciación*⁵ y representa uno de los descubrimientos más importantes de los últimos tiempos, que podría constituir la solución a los debates éticos y científicos que plantea la investigación con células madre embrionarias. Algunos ejemplos de este fenómeno son las células madre hematopoyéticas que originan células de músculo cardíaco o células nerviosas, las células adiposas que adquieren un fenotipo óseo, de cartilago o muscular y las células hepáticas que fabrican insulina.⁶⁻⁹

Las pruebas que se utilizan para identificar células madre adultas se detallan en el **Cuadro 2**.¹⁰

Aplicaciones futuras

A pesar del enorme avance que en los últimos años se logró en el campo de investigación con células madre, sus aplicaciones clínicas son, en la mayoría de los casos, experimentales y escasas. Una de las más conocidas y estudiadas es el trasplante de células madre adultas de médula ósea para el tratamiento de enfermedades hematológicas benignas y malignas.^{11,12} Asimismo, se demostró la eficacia de células madre epidérmicas para el tratamiento de quemaduras mediante injertos cutáneos.¹³ Si bien sólo la investigación continua logrará achicar la brecha entre lo posible y lo real, a continuación se enumeran algunas aplicaciones propuestas, de interés científico.

1. Trasplante terapéutico. La capacidad de originar cualquier órgano o tejido permite vislumbrar en las células madre (en especial las adultas) una he-

CUADRO 2. PRUEBAS PARA LA CARACTERIZACIÓN DE CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS Y ADULTAS.¹⁰

Célula madre embrionaria	Célula madre adulta
<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo y subcultivo durante meses para asegurar la capacidad de autorrenovación. • Determinación de marcadores de superficie sólo presentes en células indiferenciadas. • Evaluación de la proteína Oct-4.^a • Examen microscópico de cromosomas para detección de alteraciones. • Subcultivo tras congelamiento, descongelamiento y nueva siembra. • Evaluación de la pluripotencialidad: <ul style="list-style-type: none"> - permitir diferenciación espontánea de las células en cultivo. - manipular su diferenciación a tipos celulares específicos. - inyección celular en ratones inmunosuprimidos para evaluar la formación de teratomas como indicador de la capacidad de diferenciación en múltiples tipos celulares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Marcación de células madre en tejido vivo con marcadores moleculares y posterior determinación de los tipos de células especializadas que genera. • Extracción de células de un animal vivo, marcación en un cultivo celular y trasplante nuevamente para detectar repoblación del tejido de origen. • Aislamiento celular, proliferación en cultivo y manipulación mediante la adición de factores de crecimiento o la introducción de genes nuevos para determinar el tipo de célula a la que se diferencian.
<p>^a Factor de transcripción que suelen producir las células indiferenciadas y que participa en la activación e inactivación génica fundamental para la diferenciación y el desarrollo embrionario.</p>	

rramienta valiosa para afrontar la falta de donantes y el riesgo de rechazo, dos problemas principales del trasplante convencional.

- 2. Terapia celular o de sustitución celular.** Es quizás una de las aplicaciones propuestas más importantes (muy compleja y en fase experimental aún) que supone conocer y controlar los acontecimientos moleculares responsables de la diferenciación de las células madre para generar una fuente renovable de células y tejidos de reemplazo. Podría permitir el reemplazo de células y tejidos dañados por alteraciones celulares o destrucción tisular, como sucede en enfermedades neurodegenerativas (Parkinson y Alzheimer), lesiones medulares, distrofia muscular, infarto cerebral, enfermedades cardíacas, diabetes, artritis reumatoide y quemaduras.⁹
- 3. Estudio de las fases iniciales del desarrollo embrionario y del efecto de las alteraciones cromosómicas en ellas.** Comprender los mecanismos genéticos y moleculares que se alteran en la división y la diferenciación celular permitirá modificar el conocimiento, el curso y las alternativas terapéuticas de las afecciones congénitas y de la placenta que producen abortos prematuros o defectos congénitos, y de la carcinogénesis humana.
- 4. Evaluación de nuevos fármacos.** Modificaría la complejidad y el tiempo que actualmente requiere la aprobación de un fármaco y arrojaría datos más exactos sobre su efectividad, por medio de la diferenciación de la célula madre a la célula diana del fármaco en cuestión.
- 5. Evaluación de toxinas.** Permitiría evaluar sus efectos por un mecanismo similar al mencionado en el punto anterior.
- 6. Terapia génica.** Constituye una propuesta interesante por tratarse de células en las que pueden introducirse genes “curativos” con facilidad.

Células madre embrionarias versus adultas

Si bien no es posible definir aún la superioridad de una célula madre sobre otra, existen diferencias que deben tenerse en cuenta. Las células ma-

dre embrionarias son pluripotentes y por ende capaces de originar todas las células de un organismo. Pueden cultivarse en grandes cantidades, hecho de importancia dado el elevado número de células requeridas para las terapias celulares. Su estado indiferenciado podría aumentar el potencial teratogénico y la tendencia a generar tumores indiferenciados. Su utilización es polémica debido a que se obtienen a partir de un embrión (blastocito) y por ser un material alogénico podría causar rechazo en los receptores. En contraposición, las células madre adultas suelen diferenciarse en los tipos celulares de su tejido de origen, aunque la reciente descripción del fenómeno de plasticidad sugiere que son capaces de generar otros tipos de células y aumentar sus posibles aplicaciones terapéuticas. Son escasas en los tejidos del adulto. Podrían representar una solución frente a los cuestionamientos éticos y no existiría riesgo de rechazo por parte del sistema inmune ya que comprenden células del propio paciente que pueden obtenerse por clonación terapéutica.¹⁴

La clonación terapéutica, en oposición a la clonación “reproductiva” cuyo objetivo es crear clones “enteros” como la oveja Dolly (clonada el 27/2/1997 por Ian Wilmut, del Instituto Roslin, de Edimburgo), consiste en transferir el núcleo de una célula somática del paciente a un óvulo al que se le ha quitado el núcleo. A través de un estímulo se activa la replicación de esta célula y se la conduce a la fase de blastocito para obtener células madre embrionarias idénticas desde el punto de vista genético a las del paciente.¹⁵

En época reciente se describió un nuevo método, todavía experimental, que evitaría la destrucción de embriones y, así, los cuestionamientos éticos. Consiste en obtener células madre embrionarias a partir de una blastómera (totipotente) sin que esto afecte el desarrollo potencial del embrión. En algunos artículos se utilizó el término “célula madre ética”, ya que quedaría libre de problemas éticos por reemplazar al embrión como fuente de células madre mediante la activación de un programa que tendrían estas células para originar células madre embrionarias sin pasar por la fase de embrión. Hemos mencionado que las células totipotentes son capaces de formar un organismo completo es decir, los más de 200 tipos celulares que constituyen al ser humano. Por lo tanto, no queda claro lo siguiente: una blastómera ¿no es un embrión potencial? ¿Cómo surgen los gemelos? y ¿qué estudios y garantías existen respecto del riesgo que implica dejar nacer a un embrión al que se le ha sacado una blastómera?¹⁶

En 2007, dos grupos científicos, de Japón y Estados Unidos, liderados por Yamanka y Thomson, respectivamente,¹⁷ lograron reprogramar células adultas de la piel en células madre similares a las embrionarias, denominadas *células de pluripotencialidad inducida* (iPS, *induced pluripotent stem cells*), insertando genes por medio de retrovirus y lentivirus. A pesar de los riesgos que plantea el empleo de virus para transportar los genes hacia el núcleo celular y las limitaciones en su aplicación clínica por la posibilidad de desarrollar tumores, esta propues-

ta es de particular interés y podría considerarse como la “célula madre ética” ya que permite obtener células madre pluripotentes sin utilizar embriones ni técnicas de clonación terapéutica.^{18,19} Además, nuevos estudios –como el realizado en el Instituto de Investigación Samuel Lunenfeld, de la Universidad de Toronto, Canadá, y el Centro de Medicina Regenerativa de la Universidad de Edimburgo, Escocia– habrían logrado perfeccionar la técnica y evitar el uso de virus, con lo que sería más segura para su empleo en seres humanos.^{20,21}

Células madre en Dermatología

Los tejidos se componen de poblaciones celulares que permiten mantener la homeostasis *in vivo*. En un modelo simplificado, esto representa el equilibrio entre la muerte y la proliferación celular en un tejido en particular. En otras palabras, la población celular crece por aumento de la proliferación o por disminución de la muerte celular, y disminuye por todo lo contrario.

Las poblaciones celulares se dividen en subpoblaciones de acuerdo con su cinética de crecimiento, es decir, las características proliferativas de las células que las componen. Cada subpoblación integra un compartimento que puede ser *proliferativo* o *no proliferativo*. A su vez, el compartimento *proliferativo* se divide en dos subcompartimentos: I) **de células autorrenovables o stem cells**, que presentan *división simétrica*, por medio de la cual se generan dos células hijas genéticamente idénticas que mantienen la reserva de células madre en los nichos, o *división asimétrica*, en la que se produce una célula hija idéntica y otra que se diferenciará y pasará al compartimento de diferenciación, y II) **de células en diferenciación** donde se pierde la capacidad de autorrenovación y aumenta el grado de diferenciación con cada división. Las células del compartimento *no proliferativo* no tienen capacidad mitótica y en caso de presentarla se hallan fuera del ciclo celular en el estado de G0. Son por lo tanto células quiescentes, que frente a estímulos adecuados podrán ingresar al ciclo celular y pasar al compartimento *proliferativo*.

Las células de los distintos compartimentos pueden clasificarse en **clonogénicas** o **no clonogénicas**, según tengan o no la capacidad de desprenderse de una población celular, migrar a distancia y crear una nueva población celular similar o diferente a la de origen. El compartimento clonogénico se compone de células autorrenovables que se encuentran en los compartimentos proliferativos y no proliferativos. Las restantes son todas células no clonogénicas.

Esta cinética de poblaciones celulares se aplica al mantenimiento, la regeneración y la reparación de la piel. Si se considera que la piel es el órgano más grande del cuerpo y que la epidermis, su barrera protectora, un tejido en renovación constante, no es difícil suponer la existencia de células madre. En la epidermis se describen tres compartimentos o subpoblaciones celulares, a saber (**Figura 2**):

1. Células madre o *stem cells*, localizadas en la membrana basal a nivel de los nichos epidérmicos, específicamente en la región superior de las papilas dérmicas. Se encuentran en estado quiescente o de reposo (G0). Poseen potencial proliferativo ante ciertos estímulos.
2. Células amplificadoras en tránsito. Derivan de las células madre, poseen capacidad de migración a través de la membrana basal, de proliferación y de diferenciación hacia células queratinocíticas.
3. Queratinocitos de la membrana basal. Migran hacia la zona suprabasal, presentan diferenciación terminal (pérdida de la capacidad proliferativa) con transformación degenerativa celular hacia la superficie (descamación).

A su vez, desde el punto de vista histológico, la epidermis se organiza en columnas que se denominan unidades proliferativas epidérmicas (EPU, *epidermal proliferative units*) que son estables en el tiempo, se caracterizan por la presencia de una única célula madre en medio de un conglomerado de 10 células basales y representan un proceso controlado de proliferación celular y de migración a través de la membrana basal.²²

Ahora bien, ¿cuál sería la importancia de todo esto? Si se tienen en cuenta las propiedades y los posibles usos terapéuticos de las células madre adultas, y que la piel por su localización es completamente accesible como fuente de ellas, este órgano podría albergar las respuestas a cómo identificar, aislar y producir cantidades suficientes de células madre que permitan llevar a la práctica médica todo aquello que todavía se encuentra en fase experimental. Por lo tanto, es necesario responder ciertas preguntas.

¿Dónde están las células madre epidérmicas?

La identificación de células madre dentro de la epidermis no es sencilla; si bien es motivo de controversia, existen dos zonas en la piel (denominadas “nichos”) donde se documentó su presencia: la región folicular (*bulge*), que contiene la mayor cantidad de células madre (Figura 3), y la región interfolicular (epidermis basal, cresta de la papila dérmica). El Cuadro 3 resume las diferencias de ambas células madre.²³

¿Qué marcadores permiten identificar a las células madre epidérmicas?

Si bien hasta el momento no existe un marcador universal de las células madre epidérmicas, a conti-

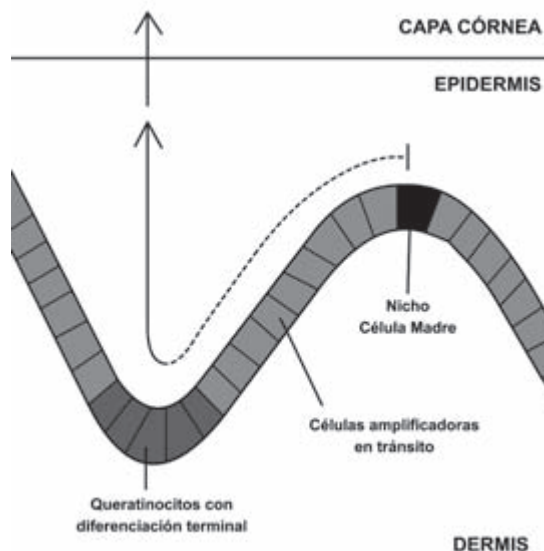


Figura 2. Subpoblaciones epidérmicas.

CUADRO 3. DIFERENCIAS DE LAS CÉLULAS MADRE EPIDÉRMICAS.

Región folicular	Región interfolicular
Se diferencian en tres estructuras especializadas (multipotente): células de la epidermis (queratinocitos), folículo piloso (<i>bulge</i>) y glándula sebácea.	Solo se diferencian en queratinocitos (unipotente).
Zona protegida de los rayos UV, carcinógenos e infecciones	Zona más expuesta y lábil
Ciclos lentos	Ciclos rápidos (acúmulo de mutaciones)

nuación se detallan algunos que permiten identificar los tres tipos de células detectables mediante el análisis del recambio epidérmico (células madre, células amplificadoras en tránsito y células posmitóticas en diferenciación):

- Integrina beta-1
- Integrina alfa-6
- CD71 o receptor de la transferrina
- Citoqueratinas: K15-K19
- *c-Myc*
- p63

Las integrinas forman parte de las moléculas de adhesión celular. Son proteínas transmembrana constituidas por una subunidad alfa y una subunidad beta (heterodímeros) que median la adhesión célula-célula y célula-matriz extracelular. Los diferentes estudios realizados demuestran que la integrina beta-1 tiene una expresión elevada en las células madre epidérmicas interfoliculares y por lo tanto puede utilizarse para su aislamiento, aunque no todas las células que la expresan son células madre.²⁴ La integrina alfa-6 y el CD71 son dos marcadores que se utilizaron para diferenciar los compartimentos epidérmicos. En el compartimento de células madre se observan altas concentraciones de integrina alfa-6 y bajas concentraciones de CD71. En el compartimento de células amplificadoras en tránsito se observan niveles elevados de ambos marcadores, y el compartimento de células diferenciadas se caracteriza por baja concentración de integrina alfa-6.²³⁻²⁵ Las citoqueratinas son fi-

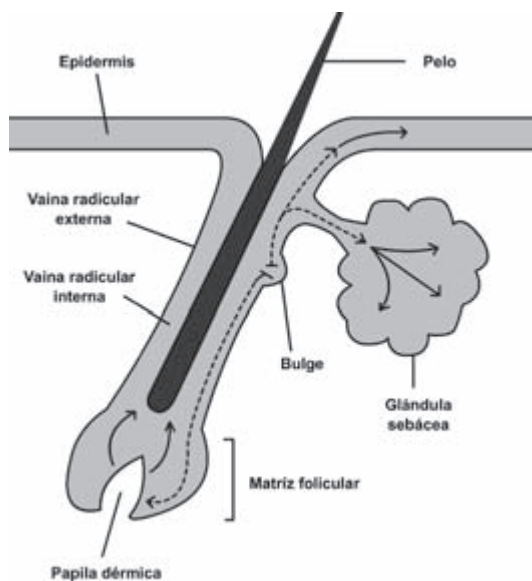


Figura 3. Células madre foliculares (modificado de Potten CS, Booth C. Keratinocyte stem cells: a commentary. *J Investig Dermatol* 2002;119: 888-899).

lamentos intermedios presentes en el citoplasma de las células epiteliales que se componen de una molécula ácida y otra básica. Durante el proceso de queratinización de la epidermis, el par de citoqueratinas expresado se va modificando a medida que se asciende a estratos superiores, es decir a medida que las células se van diferenciando. La citoqueratina K15 es marcador de las células madre y amplificadoras en tránsito (compartimento proliferativo) con altos niveles en las crestas del folículo piloso (*bulge*), y podría constituir un marcador de las células madre foliculares.²⁴ La citoqueratina K19 se expresa en la región folicular (*bulge*) y podría ser útil para identificar células madre o células en los primeros estadios de diferenciación. La p63 es un factor de transcripción homólogo del gen supresor tumoral p53 que tiene una expresión abundante en la población de células madre. El *c-Myc* es un protooncogén que determinaría el destino de la célula madre al estimular su transformación en célula amplificadora en tránsito.²⁵

Hasta el momento, la falta de un marcador específico hace necesaria la combinación de los marcadores mencionados para identificar a las células madres epidérmicas.

¿Cuáles son las aplicaciones posibles en el campo de la Dermatología?

1. Úlceras resistentes a tratamientos convencionales
2. Quemaduras
3. Vitiligo estable
4. Genodermatosis
5. Cáncer
6. Terapia génica en enfermedades como ictiosis lamelar, aplasia cutis, epidermólisis ampollar distrófica recesiva
7. Alopecia

Conclusión

Consideradas por muchos como el “Santo Grial” de la biología, las células madre son sin duda alguna un campo en expansión que despier-

ta el interés general. A pesar de las limitaciones en su aplicación clínica y de la necesidad de avanzar en las investigaciones, estas células prometen modificar el curso de enfermedades incurables y dar respuesta a las demandas de una población cada vez más longeva. En una época donde la ficción se vuelve realidad, las células madre se postulan como la herramienta fundamental de la medicina del futuro y es necesario, que la tecnología derivada de su estudio se acompañe de la formulación de nuevas leyes que establezcan límites claros y permitan disipar los cuestionamientos éticos y religiosos del presente.

Referencias

1. Thomson JA, Itskovitz-Eldon J, Shapiro SS, Wakritz MA, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 6 Nov 1998, pp. 1145-1147.
2. Kerr CL, Gearhart JD, Elliott AM, Donovan PJ. Embryonic germ cells: when germ cells become stem cells. *Semin Reprod Med* 2006;24:304-313.
3. López Moratalla N, González de la Tajada I. Células madre pluripotentes humanas I. *Rev Med Univ Navarra* 2003;34-42.
4. Kirschstein R, Skirboll LR. Stem cells: scientific progress and future research directions. National Institute of Health June 2001. Chapter 3: The human embryonic stem cell and the human embryonic germ cell. Online (<http://stemcells.nih.gov>).
5. Gargett CE. Stem cells in gynaecology. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:380-386.
6. Pérez JCJ, Garza Veloz I, Ortiz López R. Células madre. *Medicina Universitaria* 2007;9:130-140.
7. Cogle CR, Guthrie SM, Sanders RC, Allen WL, et al. An overview of stem cell research and regulatory issues. *Mayo Clin Proc* 2003;78:93-1003.
8. Vats A, Tolley NS, Polak JM, Buttery LDK. Stem cells: sources and applications. *Clin Otolaryngol* 2002;27:227-232.
9. Kuehnle I, Goodel MA. The therapeutic potential of stem cells from adults. *BMJ* 2002;325:372-376.
10. Ruth K, Skirboll LR. Stem cells: scientific progress and future research directions. National Institute of Health June 2001. Chapter 4: The adult stem cell. Online (<http://stemcells.nih.gov>).
11. Introcaso CE, Leber B, Greene K, Ubriani R, et al. Stem cell transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:645-649.
12. Grove JE, Bruscia E, Krause DS. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. *Stem Cells* 2004;22:487-500.
13. Badiavas EV, Falanga V. Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived cells. *Arch Dermatol* 2003;139:510-516.
14. Riaz AM, Kwon SY, Stanford WL. Stem cell sources for regenerative medicine. *Methods Mol Biol* 2009;482:55-90.
15. Reséndez Pérez D, Cantú JM. Clonación reproductiva, terapéutica y social. *Ciencia UANL*, abril-junio, 2004;141-144.
16. González A. Células madre que no destruyen embriones. Publicado 8/4/2009 en <http://www.publico.es/ciencias/217066/celulasmadre/embriones>.

17. Stojkovic M, Phinney DG. Reprogramming battle: eggs vs. virus. *Stem Cells*, January 2008, pp.1-2. Publicado online el 30/11/2007 en <http://www.stemcells.alphamedpress.org/cgi/content/full/26/1/1>.
18. Zhou H, Wu S, Joo JY, Zhu S, et al. Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins. *Cell Stem Cell* 2009 8;4:381-384.
19. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourges J, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007;318:1917-1920.
20. Kaji K, Norrby K, Paca A, Mileikovsky M, et al. Virus-free induction of pluripotency and subsequent excision of reprogramming factors. *Nature* 2009;458:771-775.
21. Amabile G, Meissner A. Induced pluripotent stem cells: current progress and potential for regenerative medicine. *Trends Mol Med* 2009;15:59-68.
22. Potten CS, Booth C. Keratinocyte stem cells: a commentary. *J Invest Dermatol* 2002;119:888-899.
23. Kim DS, Cho HJ, Choi HR, Kwon SB, et al. Isolation of human epidermal stem cells by adherence and the reconstruction of skin equivalents. *CMLS, Cell Mol Life Sci* 2004;61:2774-2781.
24. Webb A, Li A, Kaur P. Location and phenotype of human adult keratinocyte stem cells of the skin. *Differentiation* 2004;72:387-395.
25. Kaur P, Li A, Redvers R, Bertocello I. Keratinocyte stem cell assays: an evolving science. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:238-247.



Acné ¿Solamente *Propionibacterium acnes*?

El *Propionibacterium acnes* exacerba la respuesta inmune e interviene en la patogenia del acné vulgaris. La inmunidad innata interviene mediante la liberación de citoquinas vía receptores toll-like 2. La respuesta inmune precede a la hiperqueratinización del folículo.

Las células T detectadas en las lesiones estimulan la secreción del factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina (IL) I beta e IL-8 (factor quimiotáctico de neutrófilos) a partir de monocitos. El *P. acnes* induce también la producción de IL-12 originada en monocitos y queratinocitos. Bajo la influencia de IL-12 e IL-18, las células vírgenes se diferencian en Th1 que segregan interferón gamma.

Los monocitos de pacientes acnéicos aumentan la producción de citoquinas Th1 (interferón gamma, IL-12) y quimioquinas (IL-8) en respuesta a *P. acnes*. La respuesta inmune del huésped al *P. acnes* es más importante que el factor bacteriológico desarrollado por él.

Sugisaki H, et al.

J Dermatol Science 2009; 55: 47-52.

Alberto Woscoff

Vasculitis cutánea como manifestación presentadora de una leucemia mieloide aguda.

Los procesos malignos son una de las causas raras de vasculitides secundarias. Los procesos malignos hematológicos producen vasculitis secundarias más frecuentemente que las neoplasias sólidas. En este trabajo se comunica un caso de leucemia mieloide aguda que se presentó con una vasculitis ANCA positiva.

Jayachandran NV, et al.

Int J Rheum Dis 2009;12:70-73.

León Jaimovich

Sensor ultrasensible para detectar IL-8.

Un equipo de investigadores del Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial (EE.UU.) ha desarrollado un sensor ultrasensible para detectar IL-8. Los niveles de esa interleuquina superiores a lo normal en la saliva se vinculan con el cáncer oral. El sensor se correlacionó correctamente en 20 pacientes con cáncer oral vs. controles sanos, y fue 100 veces más sensible que las pruebas de sangre hoy día disponibles (ELISA).

Biosensors and Bioelectronics (publicado en el número de agosto 2008).

Alejandro Campos Carlés

Células madre

Stem cells

Ricardo Luis Galimberti, María Florencia Rodríguez Chiappetta, Damián Ferrario, María Laura Galimberti

Cuestionario de autoevaluación

Apellido y nombre:.....

Matrícula profesional:..... Fecha última inscripción al PRONADERM - DPC:.....

Puntos crédito: 18

Requisito: 80% de respuestas correctas

Remitir copia a: Av. Callao 852 2° piso (1023) - Buenos Aires o vía Tel/fax: (54 11) 4814-4916 / 4815-4649

La recepción de la respuesta al presente cuestionario deberá ingresar, a más tardar, el día 30 de setiembre de 2009.

(Señale las opciones correctas)

1. ¿Cuáles son las características excepcionales de la célula madre?

- a. Pluripotentes
- b. Autorrenovables
- c. Indiferenciadas
- d. Todas son correctas

2. Una célula pluripotente es capaz de:

- a. Formar un solo tipo de célula
- b. Producir un tejido específico del embrión
- c. Originar cualquier tipo de célula del organismo, pero no un individuo
- d. Generar un organismo completo

3. En cuanto a su potencial de diferenciación, las células madre embrionarias son:

- a. Totipotentes
- b. Pluripotentes
- c. Unipotentes
- d. Multipotentes

4. Oct-4 es:

- a. Una proteína presente en células indiferenciadas
- b. Una proteína presente en células madre adultas
- c. Un factor que impide el desarrollo embrionario
- d. Un factor que activa la división celular

5. Las células embrionarias derivan de:

- a. Trofoblasto
- b. Embrión de 5-10 semanas de vida
- c. Masa celular interna del blastocito
- d. Cordón umbilical

6. Las células adultas:

- a. Se localizan en "nichos"
- b. Son activadas por enfermedad, lesión tisular o procesos fisiológicos
- c. Mantienen y reparan el tejido en donde se encuentran
- d. Todas son correctas

7. El término plasticidad o transdiferenciación implica:

- a. Capacidad de la célula madre embrionaria de generar un organismo completo
- b. Capacidad de la célula madre adulta de un tejido de producir células diferentes al tejido de origen
- c. Capacidad de la célula madre embrionaria de generar células madre adultas
- d. Capacidad de la célula madre adulta de generar células madre embrionarias

8. Una línea celular es:

- a. Una línea de 4-5 células madre
- b. Un conjunto de células que se divide y mantiene indefinidamente en cultivos de laboratorio
- c. Un conjunto de células que se dividen y mantienen indefinidamente en un tejido
- d. b y c son correctas

9. Con respecto a las células madre embrionarias, ¿cuál de las siguientes opciones representan desventajas para su aplicación clínica?

- a. Riesgo de rechazo y de formación de tumores
- b. Cuestionamientos éticos, riesgo de rechazo y escaso potencial de diferenciación
- c. Cuestionamientos éticos, formación de tumores y escasa disponibilidad en los tejidos
- d. Cuestionamientos éticos, riesgo de rechazo y formación de tumores

10. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta respecto de la clonación terapéutica?

- a. Tiene por objetivo crear clones "enteros"
- b. Fue el método utilizado para clonar a la oveja Dolly
- c. Consiste en transferir el núcleo de una célula somática a un ovulo sin núcleo
- d. Consiste en reprogramar células adultas por medio de la manipulación genética

11. La mayor concentración de células madre epidérmicas se observa en:

- a. Región folicular (bulge)
- b. Región interfolicular (membrana basal)
- c. Epidermis (estrato espinoso)
- d. Dermis papilar

12. Los marcados que permiten diferenciar las 3 subpoblaciones epidérmicas (células madre, células amplificadoras en tránsito y células en diferenciación) son:

- a. Integrina beta-1 y p53
- b. Citoqueratina K19 y p63
- c. Integrina alfa-6 y CD71
- d. Citoquetatina K15 y c-Myc

13. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta respecto de las células madre epidérmicas?

- a. En la región folicular las células, sólo se diferencian en queratinocitos
- b. La región interfolicular se caracteriza por ciclos lentos
- c. La región folicular origina queratinocitos, células del folículo piloso y glándulas sebáceas
- d. La región folicular es una zona más expuesta y lábil que la interfolicular

14. ¿Cuál de los siguientes tratamientos con células madre se utiliza en la práctica médica diaria?

- a. Trasplante de células madre adultas de médula ósea.
- b. Trasplante de células madre embrionarias en el sistema nervioso
- c. Trasplante de células madre de cordón umbilical
- d. Ninguna es correcta

15. Las aplicaciones futuras de las células madre epidérmicas son:

- a. Genodermatosis
- b. Vitiligo estable
- c. Cáncer
- d. Todas son correctas



La detección de papilomavirus humanos de alto riesgo en verrugas de pacientes con micosis fungoides y síndrome de Sézary.

Los pacientes de micosis fungoides y síndrome de Sézary son inmunocomprometidos y por lo tanto pueden ser susceptibles a infecciones de papilomavirus humanos de alto riesgo.

Se presentan tres pacientes con lesiones de piel verrugosa, dos de los cuales presentaban un carcinoma espinocelular coexistente cerca del sitio de la biopsia de la verruga. Además, tenían biopsias de verruga para determinar el tipo de HPV por medio de la reacción en cadena de la polimerasa.

El estudio identificó un único tipo de HPV de alto riesgo en cada lesión del paciente.

Beer T, et al.

Am J Dermatopathol 2008;30:27-30.

León Jaimovich

Terapia para melanoma metastásico

En estadio de investigación (fase 1), el agente oral PLX4032 (Plexxicon Inc.) se enfoca en la mutación conocida como V600E del oncogén BRAF, que ocurre en el 60% de los pacientes con melanoma.

American Society of Clinical Oncology (ASCO)
45th Annual Meeting: Abstract 9000. 2009

Alejandro Campos Carlés