



*Células madre:
aplicaciones
terapéuticas*

UPV/EHU
2009



*¿Qué son las células madre
o células stem?*

Características de las células madre

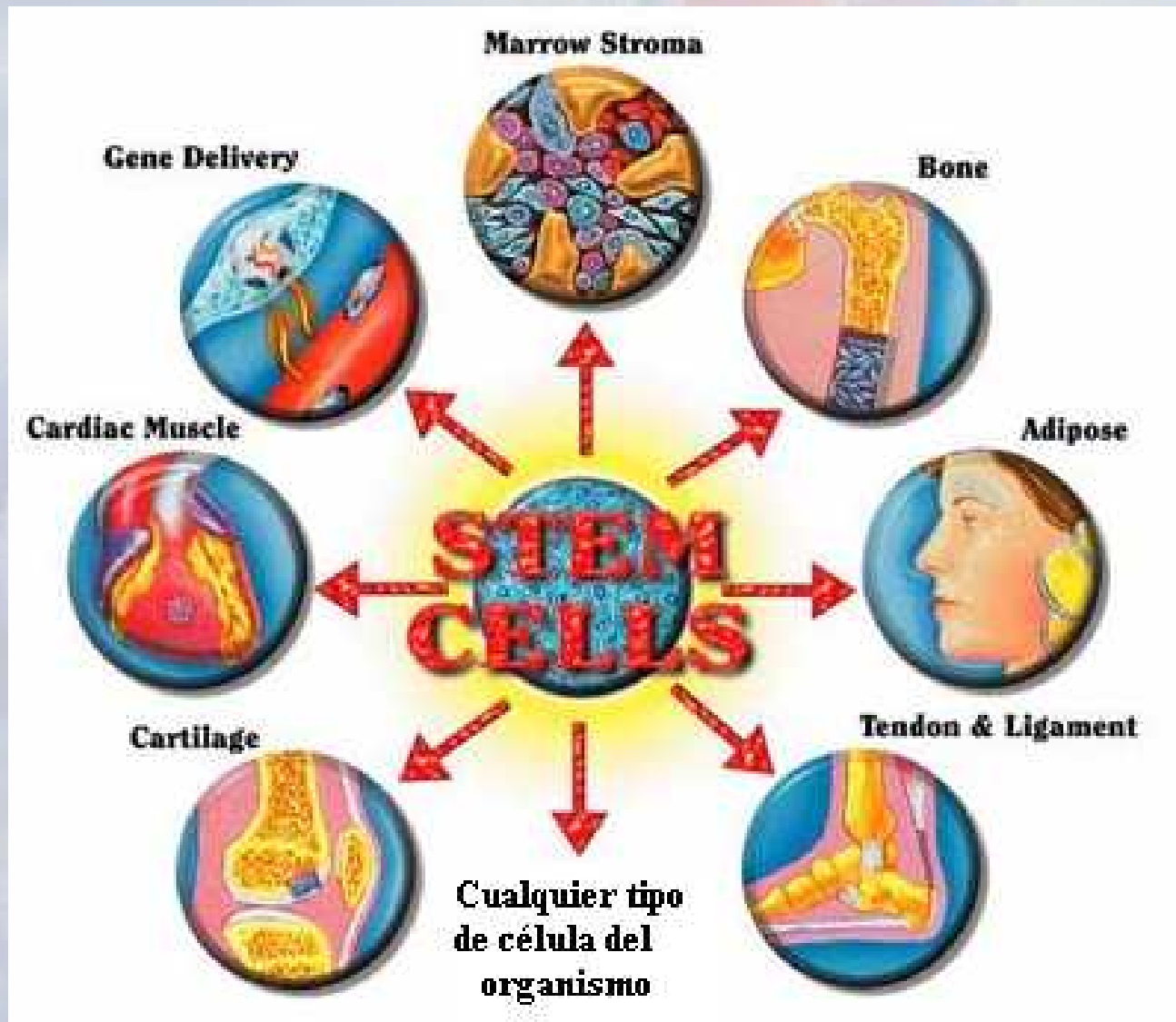
Nuestro cuerpo está hecho de células de diferentes tipos (por ejemplo, células de la sangre, células de la piel, células neuronales...).

Todos estos tipos diferentes de células surgieron de una sola célula, el huevo fertilizado.

- Los primeros pasos involucran la división celular: una célula se convierte en dos células; dos células en cuatro células, etc.
- Cada una de estas células individuales en el desarrollo temprano no está especializada (sin diferenciar), es decir, no posee aún una función específica en el cuerpo.

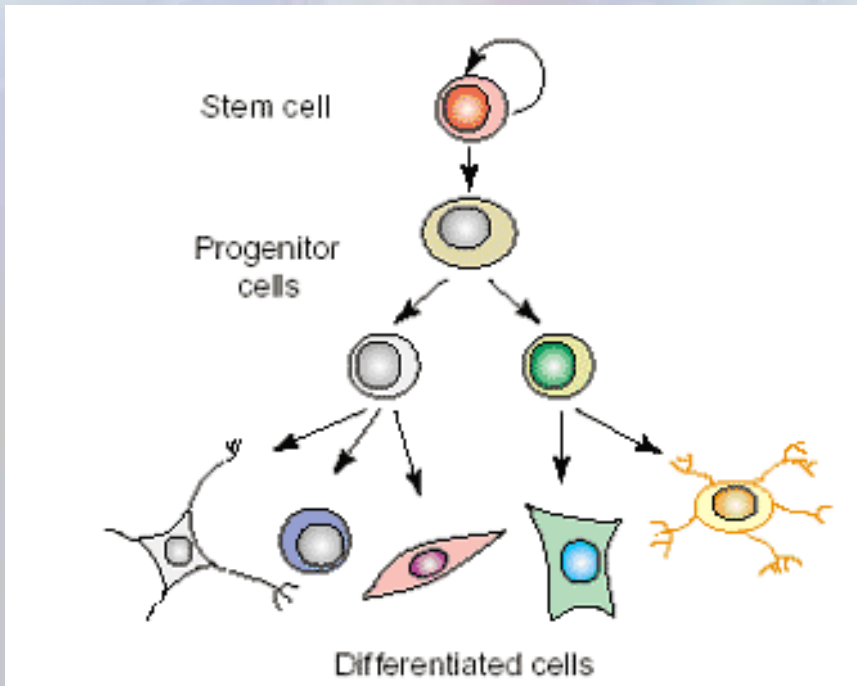
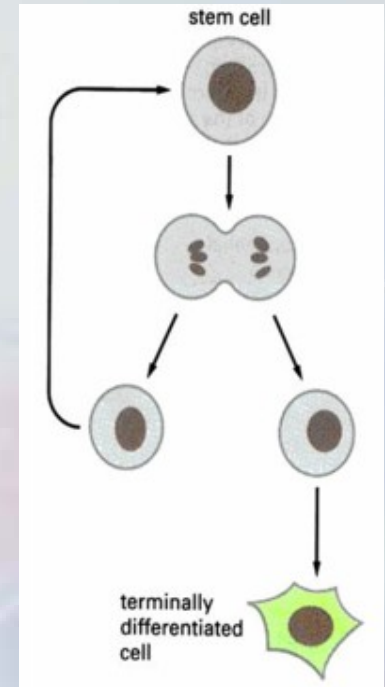
Estas células se llaman **células madre embrionarias** (ES en inglés) y tienen tanto la capacidad de **auto-renovarse**, manteniendo así un **reservorio continuo de células madre**, como también la habilidad de dar origen a células especializadas (diferenciadas), tales como células del hígado o del cerebro.

¿Qué son las células madre?



¿Qué son las células madre?

Las células madre, o células madre, son células progenitoras celulares. **No especializadas** y se autoperpetúan a sí mismas.



Sin embargo, bajo ciertas condiciones, fisiológicas, o experimentales, las células madre **pueden ser inducidas a diferenciarse** en células capaces de realizar funciones especializadas.

Aplicaciones de las células madre

Las aplicaciones potenciales de las células madre o células madre se centran en la **producción de tejidos y órganos** destinados al **trasplante**.

Este trasplante se realiza para reponer células que se pierden como consecuencia de:

- Patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson.
- Diabetes.
- Trastornos cardiacos.
- Accidentes...

Descubrimiento de las células madre

Hace más de 20 años que se conoce:

- Cómo obtener
 - Y cómo diferenciar
- } células madre de ratón

pero la forma de aislar y hacer crecer células madre humanas no fue posible hasta 1998.

Los primeros investigadores en establecer líneas celulares madre en cultivo han sido:

James Thompson: células madre de embrión temprano en la Universidad de Wisconsin-Madison.

John Gearhart: células madre germinales aisladas de tejido gonadal fetal en la Johns Hopkins University.

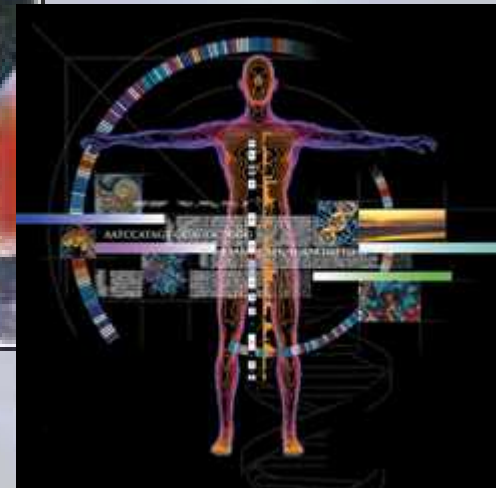
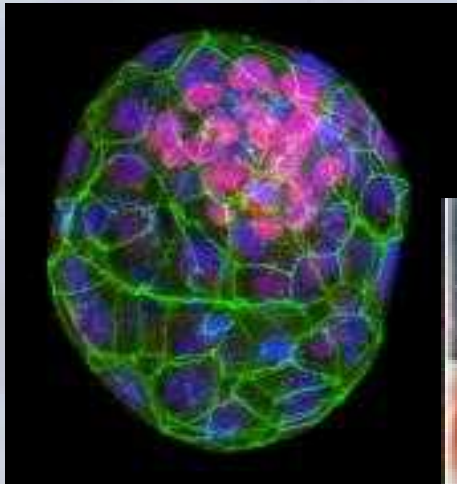


Fuentes de células madre

Fuentes de células madre

Las células madre tienen tres posibles orígenes:

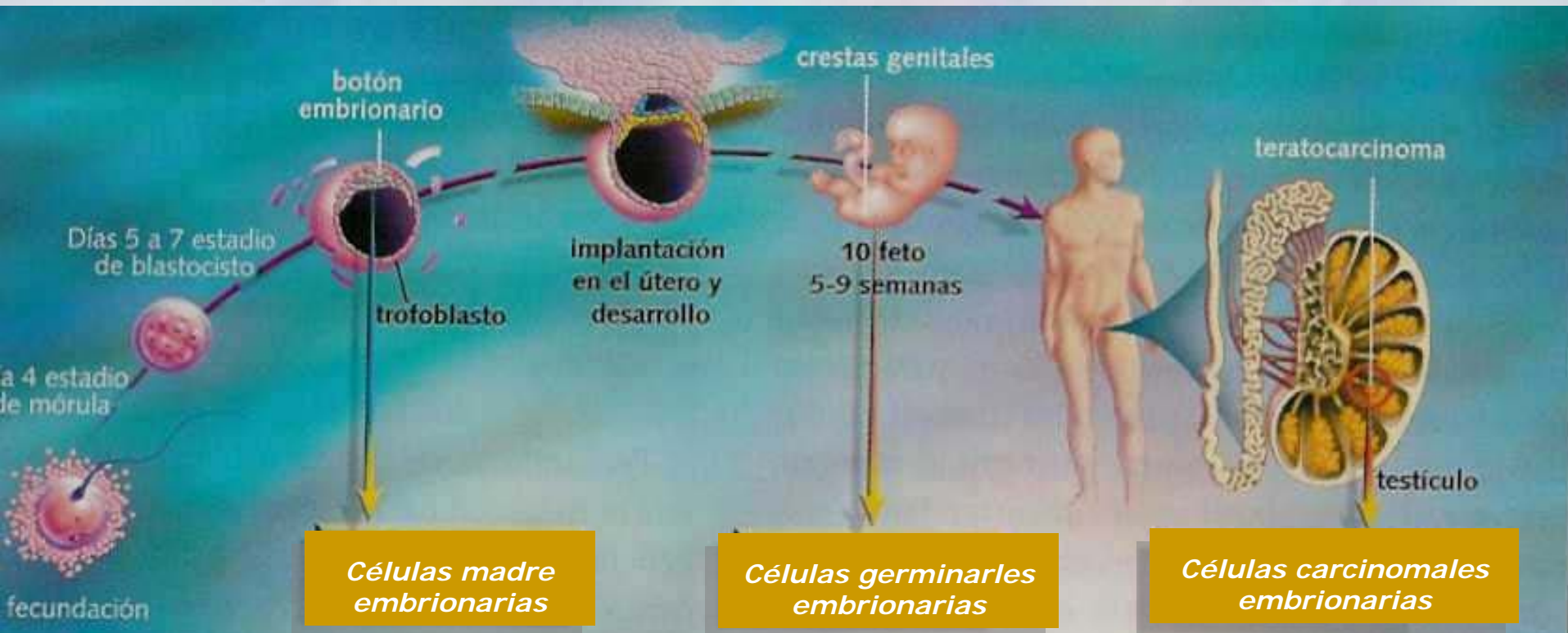
- Embrionario
- Cordón umbilical
- Adulto



Células madre embrionarias

Las células **madre embrionarias** pueden ser obtenidas de:

- Embriones tempranos.
- Crestas germinales embrionarias
- Teratocarcinomas (tumores de origen embrionario).



Fuentes de células madre embrionarias

Las células madre embrionarias tempranas:

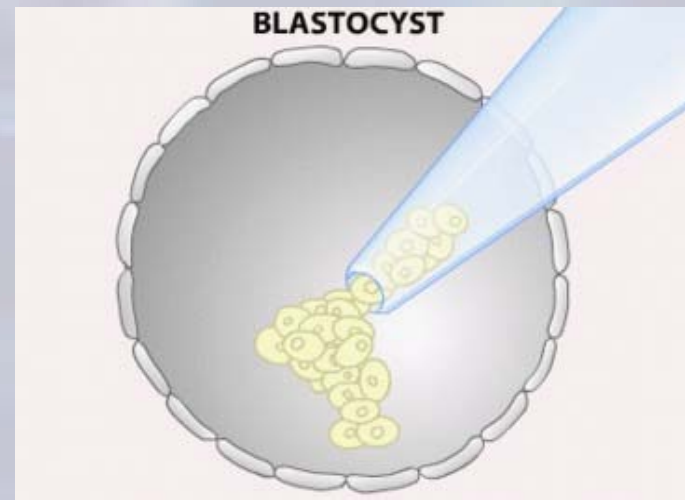
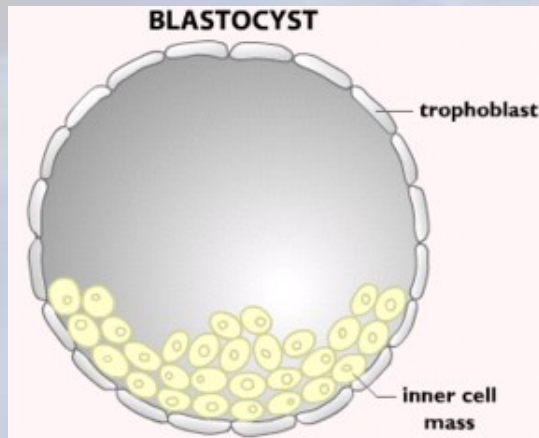
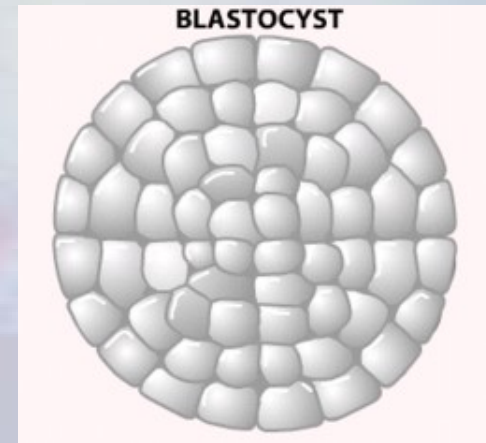
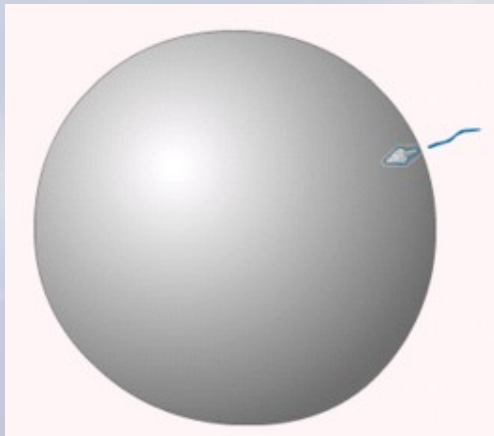
- Proceden de **embriones** generados por **fertilización *in vitro***, con fines de tratamiento de infertilidad.
- Una vez completado el tratamiento, los embriones sobrantes **son cedidos para investigación**.
- La donación se realiza mediante **consentimiento informado** de los donantes.

Las células madre germinales:

- Proceden de **fetos abortados espontáneamente**.

Establecimiento de líneas celulares madre embrionarias

Las células madre embrionarias tempranas proceden de la **masa interna** o **botón embrionario** del blastocisto.



Líneas de células madre embrionarias

Cultivo células madre

El cultivo celular tiene como objetivo la producción de **cantidades ilimitadas** de un tipo determinado de células.

Las células en cultivo han de **mantener** las principales propiedades de las células originales.

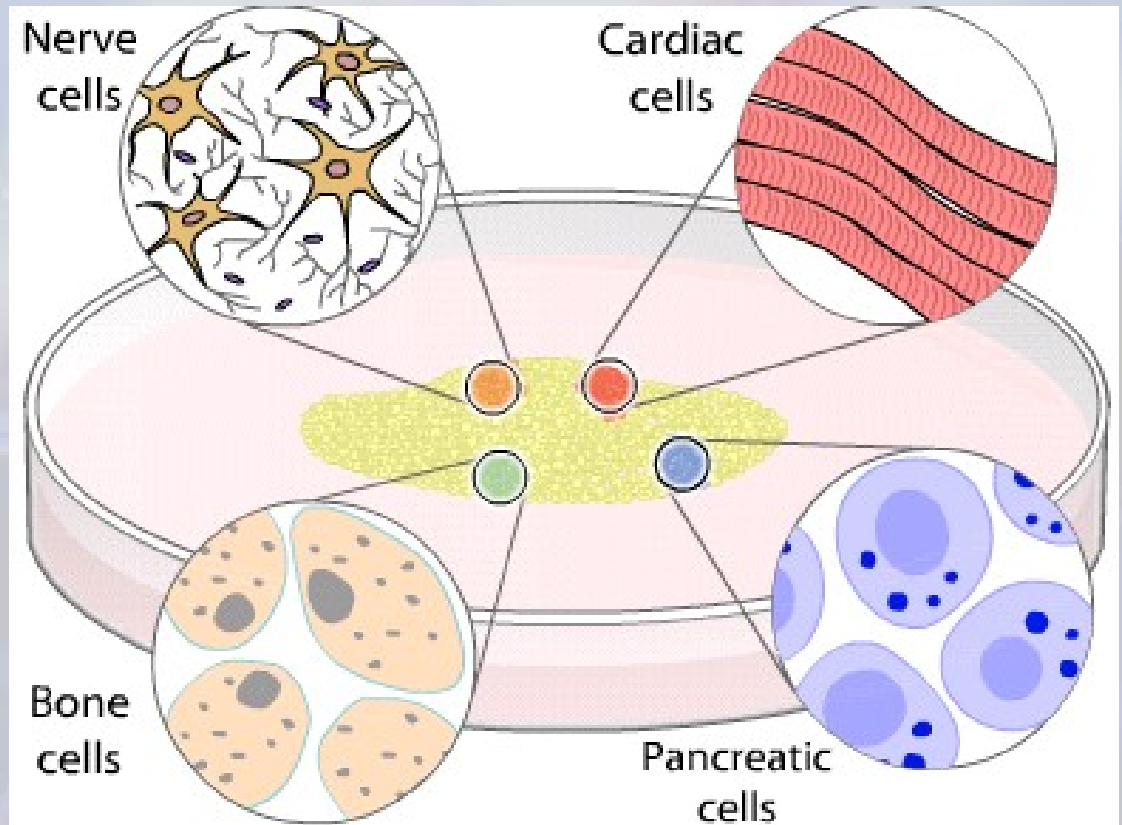
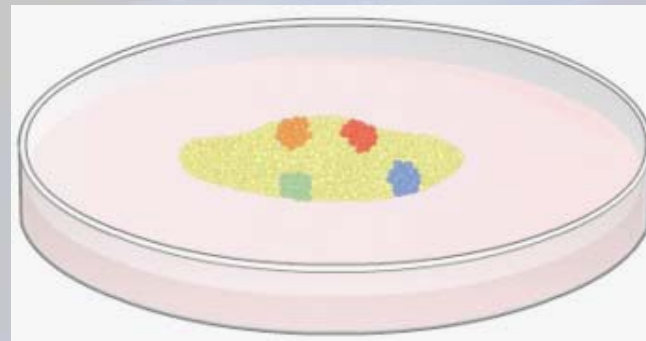
En este caso:

- Las células madre deben de mantenerse en estado **indiferenciado**.
- Además, deben mantener la capacidad de dar lugar a **distintos** tipos celulares.

Líneas celulares madre embrionarias

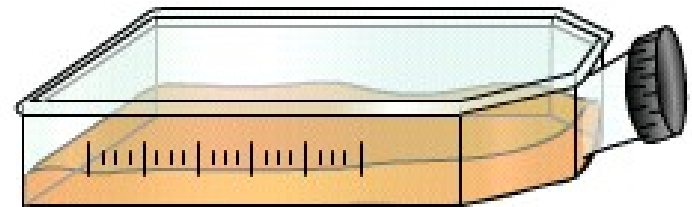
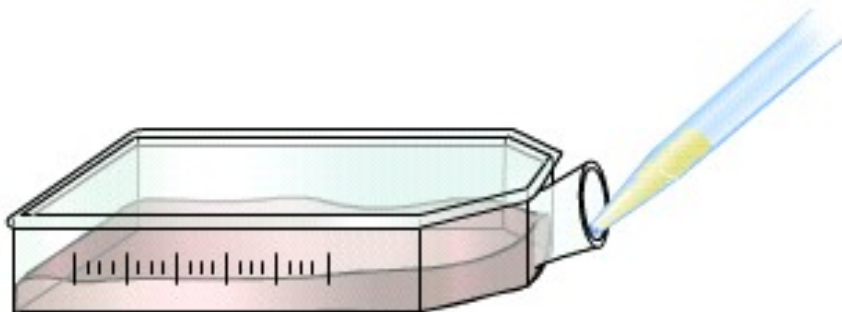
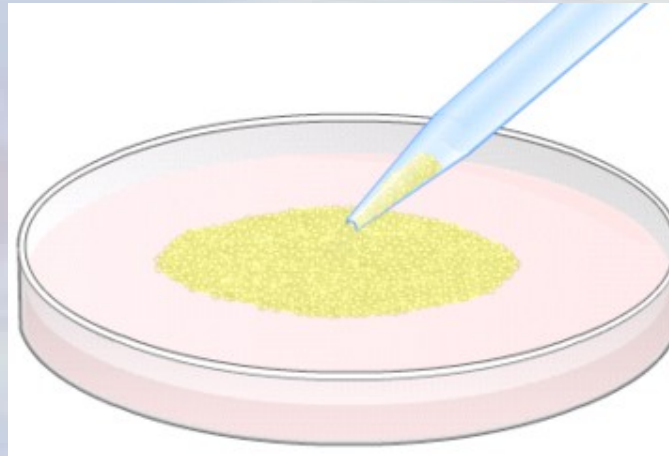
Las células de la masa embrionaria interna son transferidas a medios de cultivo.

Algunas células se diferencian espontáneamente por lo que se desechan.



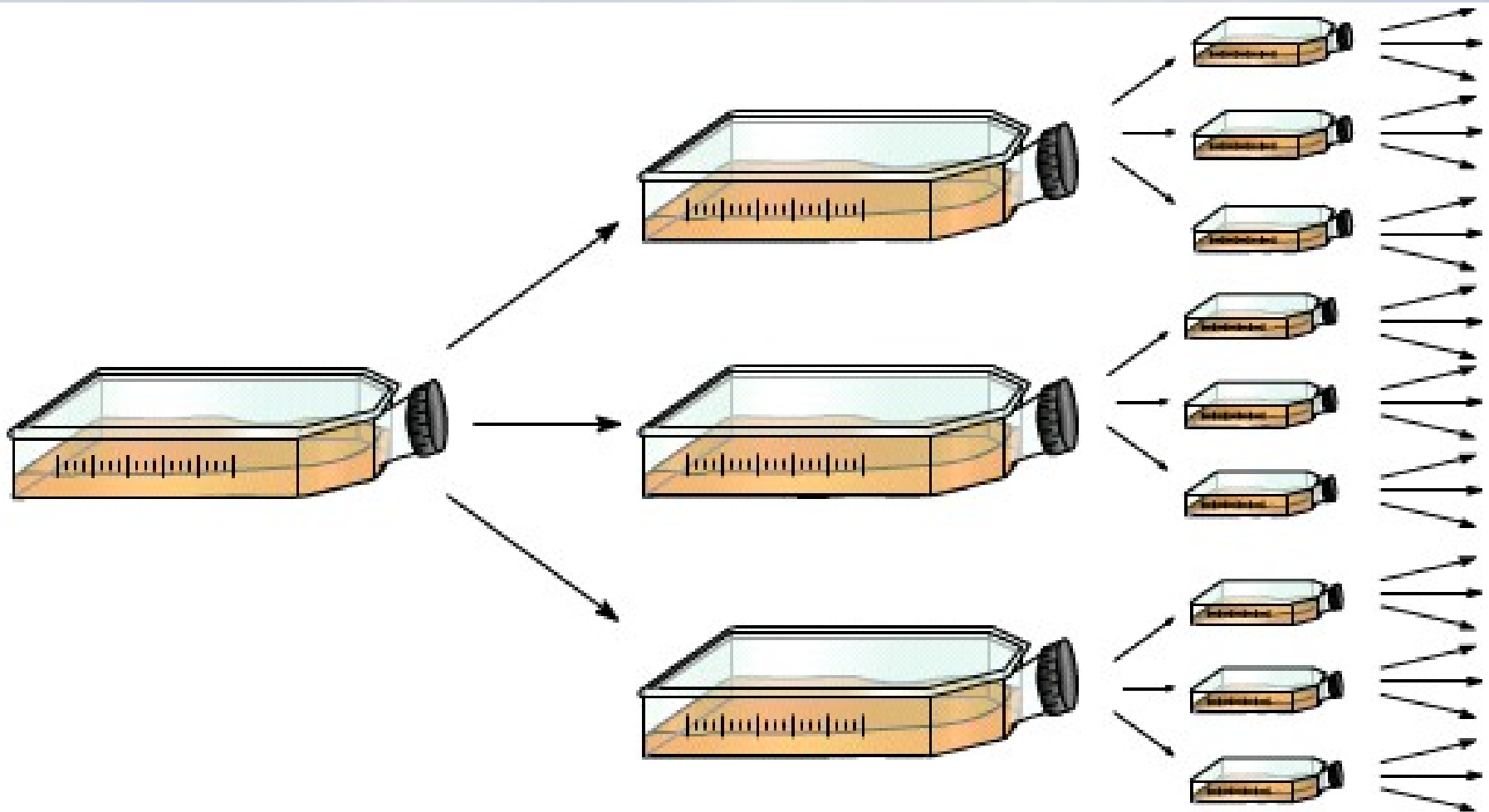
Líneas celulares madre embrionarias

- Se continúa el cultivo con las células de origen embrionario que se mantienen indiferenciadas.



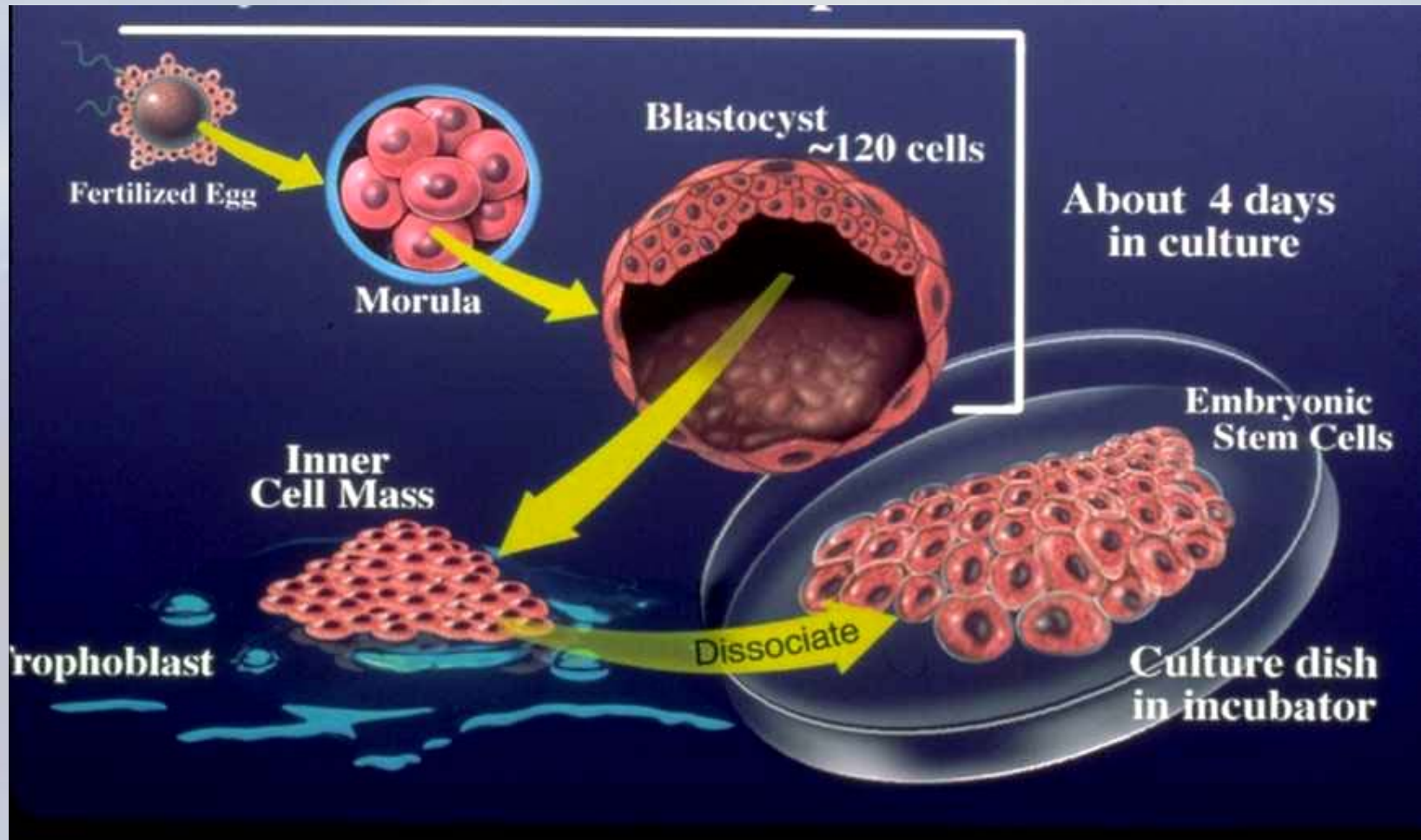
Líneas celulares madre embrionarias

- Las células que son capaces de dividirse y renovarse durante largos periodos constituyen líneas de células madre embrionarias.



Multiplicación de las células madre embrionarias

Las células madre embrionarias se reproducen en el laboratorio como un **cultivo celular**.



Ética y producción de células madre

La obtención de células madre embrionarias plantea diversos dilemas éticos y legales.

- Por este motivo, ha sido deseable la búsqueda de otras alternativas que faciliten la obtención de células madre sin tener que utilizar embriones.
- Para ello, se han llevado a cabo numerosas investigaciones dirigidas a obtener **células madre de tejidos adultos**.

Células madre adultas

Además de las células madre embrionarias, existen también células madre adultas.

Las células madre adultas se encargan del **mantenimiento y la renovación** de los tejidos de los organismos.

Así, las células madre adultas tienen la misión de regenerar las células que pierden los tejidos biológicos debido a:

- **Desgaste**, durante el funcionamiento normal del organismo.
- **Enfermedades.**
- **Lesiones.**

Células madre adultas

¿Qué son?

Las células madre adultas (o células madre somáticas):

1. Son células indiferenciadas que se hallan entre las células diferenciadas de un tejido u órgano.
2. Pueden autoperpetuarse, sin diferenciarse, durante largo tiempo.
3. Pueden dar lugar a los principales tipos celulares maduros con la forma y funciones especializadas características de un tejido, u órgano, particular.
4. Las células madre somáticas existen en muy pequeño número en cada tejido.

Células madre adultas

¿Qué son?

5. Se cree que residen en áreas específicas de cada tejido.

6. Se han detectado células madre en:

Cerebro

Médula ósea

Sangre periférica

Vasos sanguíneos

Músculo esquelético

Epitelio gastrointestinal

Epitelio de la piel

Retina

Córnea

Pulpa dental

Hígado

Páncreas.

Ya que se hallan en **muchos tejidos**, existe la posibilidad de utilizarlas en una gran variedad de **trasplantes**.

Células madre adultas

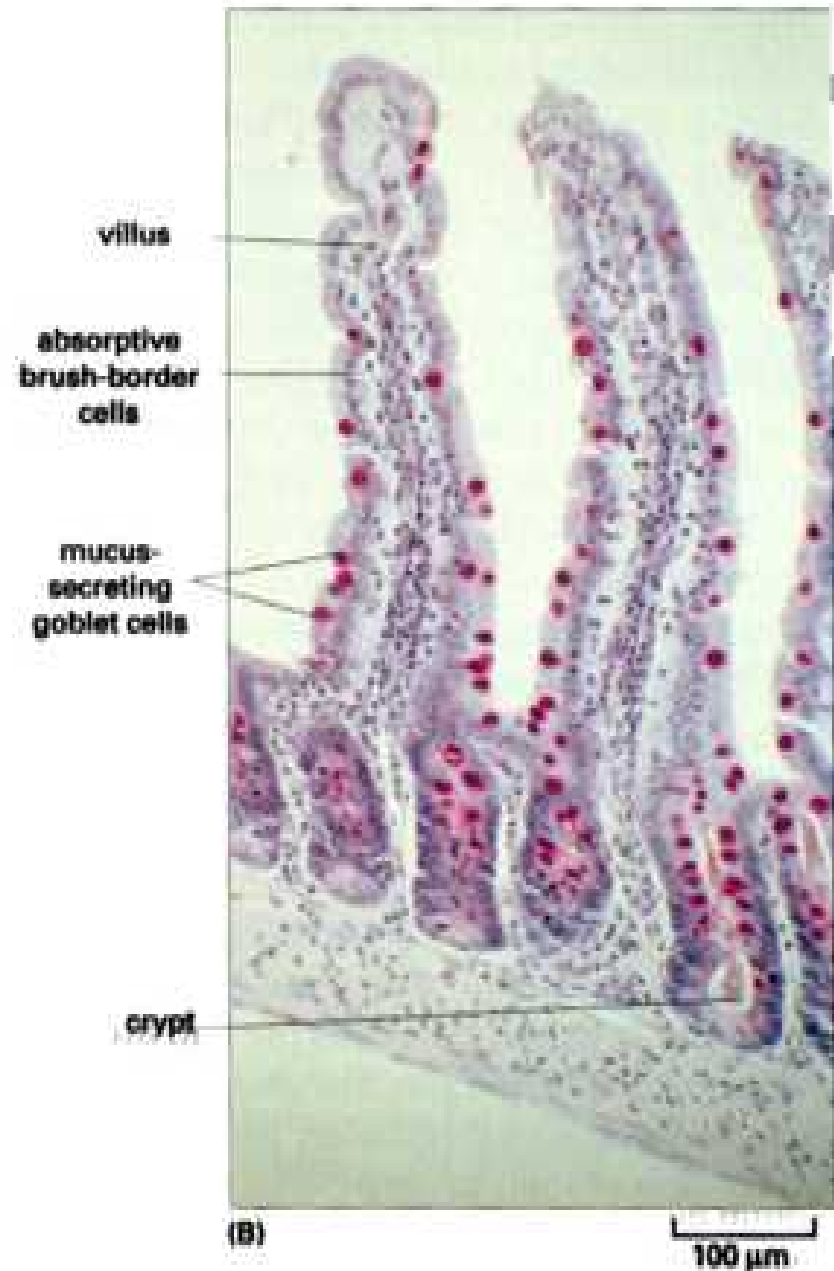
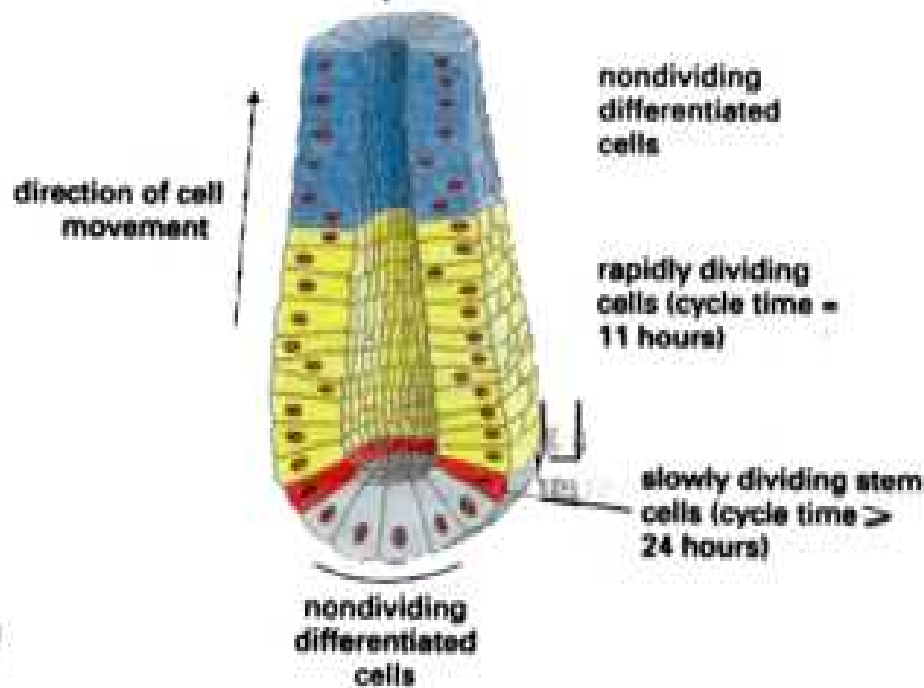
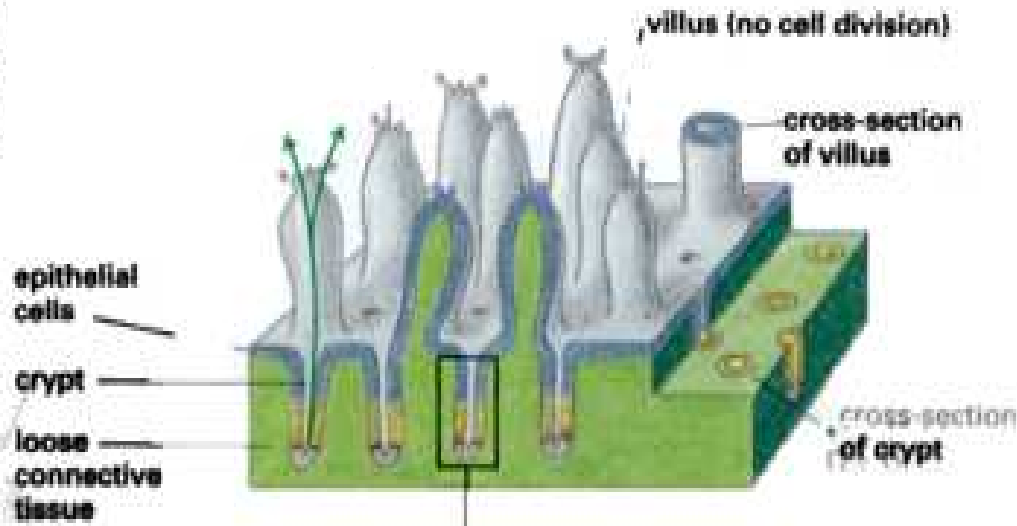
Intestino

La reposición de las células intestinales se realiza mediante células madre situadas en las criptas intestinales.

Las células **madre del intestino** dan lugar a varios tipos de células diferenciadas:

- células absorbentes,
- de Goblet,
- de Paneth,
- y células enteroendocrinas.

LUMEN OF GUT



(B)

100 μm

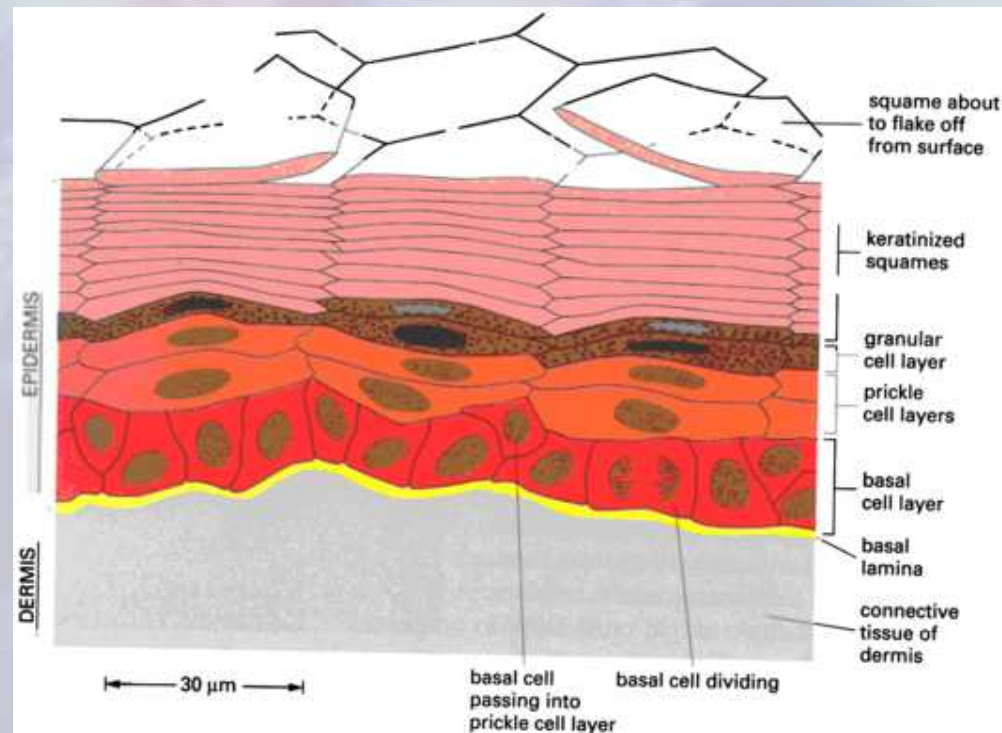
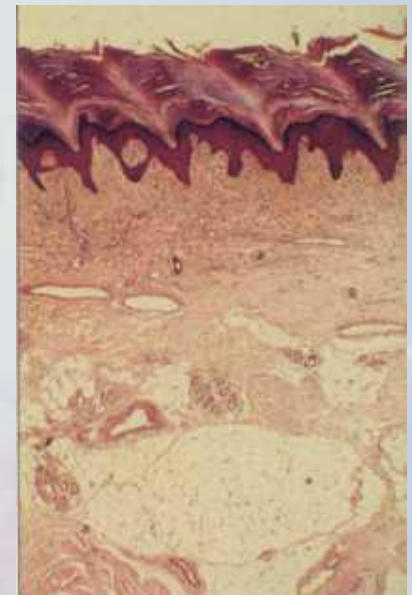
(A)

Células madre adultas

Piel

La piel contiene células madre en la capa basal de la epidermis y en la base de los folículos pilosos.

- Las células madre epidérmicas generan queratinocitos que migran hacia capas superiores.
- Las células madre foliculares generan el folículo piloso.

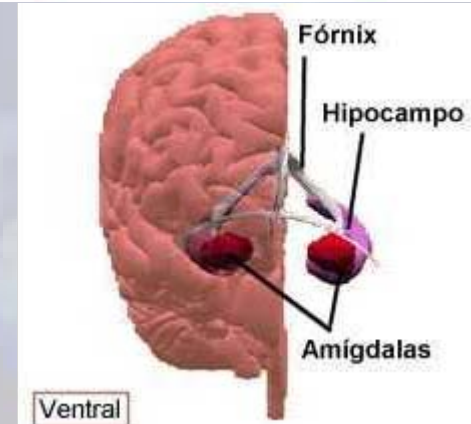
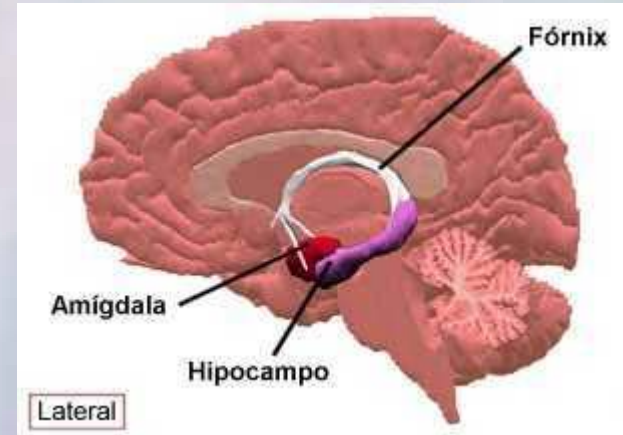
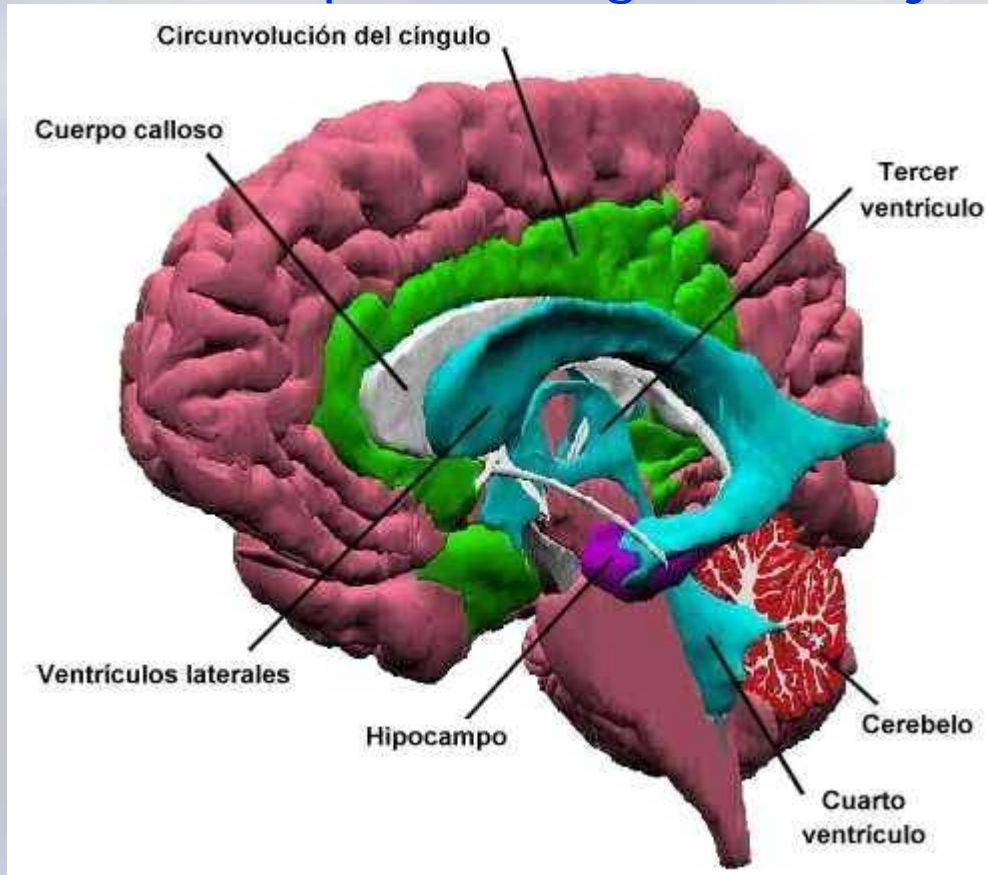


Células madre adultas

Tejido nervioso

Década de los 60

Se observó que existen regiones en el cerebro de rata, particularmente el **hipocampo**, que contienen **células en división** capaces de generar tejido nervioso.



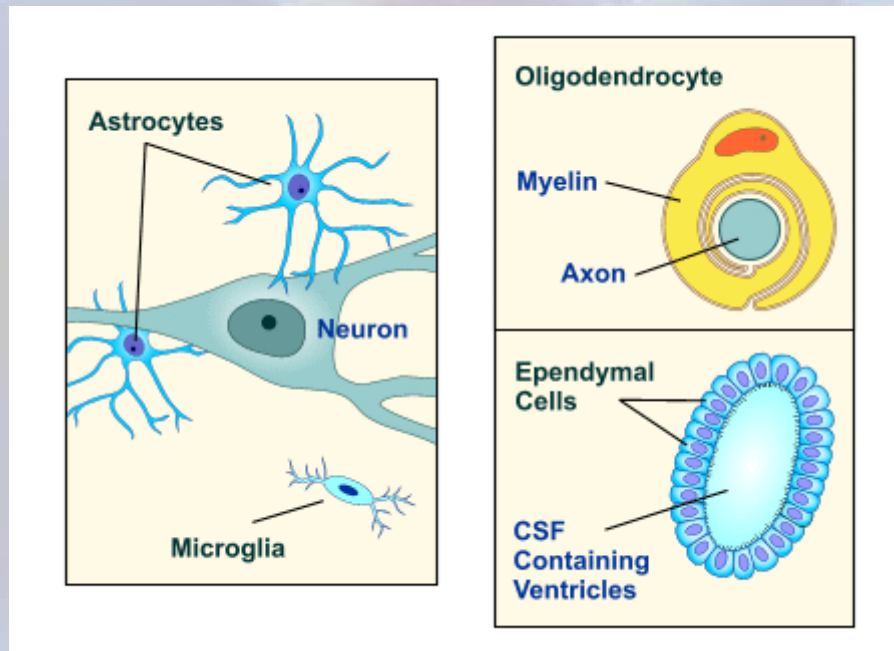
Células madre adultas

Tejido nervioso

Década de los 90

Se ha demostrado que el **cerebro contiene células madre** capaces de generar los tres principales tipos celulares:

- Astrocitos, oligodendrocitos y neuronas



Cuando crecen en cultivo, su proliferación y diferenciación se ven muy influidas por los factores de crecimiento.

Células madre adultas

Limitaciones de las células madre adultas

Capacidad **restringida** para crecer en gran número en medio de cultivo y permanecer indiferenciadas.

Células madre hematopoyéticas del cordón umbilical

El cordón umbilical es una **fuentes abundante** de células madre.

Esta característica disminuye la necesidad de hacer proliferar grandes cantidades.

No se han observado diferencias entre las células madre obtenidas de **cordón umbilical** y las procedentes de la **médula ósea**.



*Propiedades de las
células madre*

Propiedades de las células madre

*Las células madre **no están especializadas***

Una célula madre **NO** puede:

- Bombear sangre como una célula del músculo cardiaco.
- No puede transportar moléculas de oxígeno.
- No conduce la corriente eléctrica.

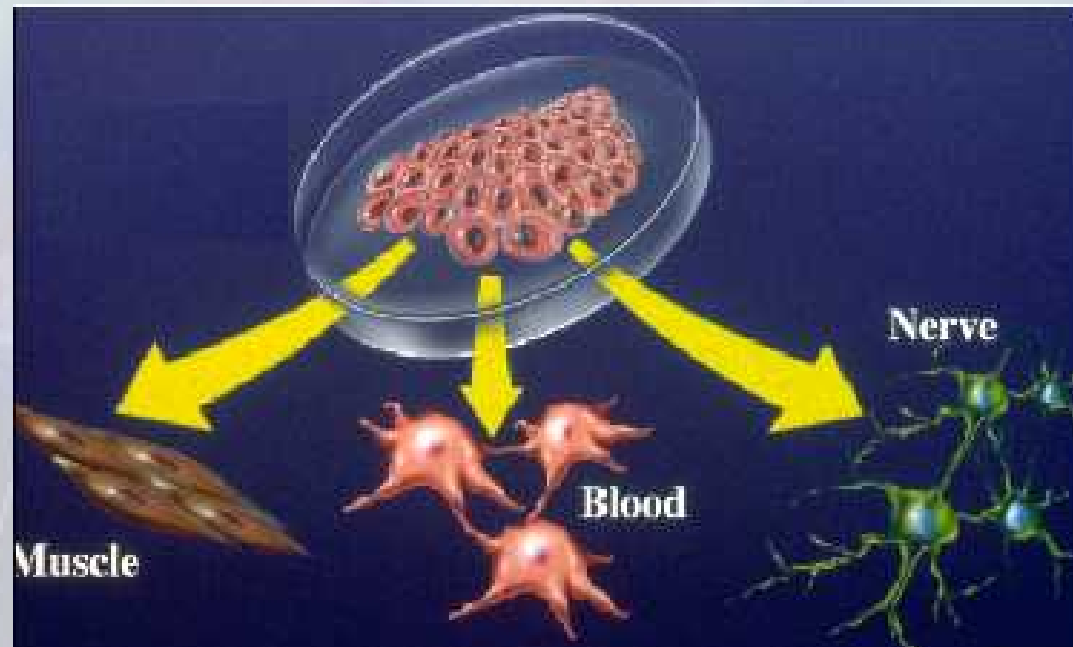
En resumen, las células madre **NO** llevan a cabo ninguna **función** altamente especializada.

Propiedades de las células madre

Sin embargo, las células madre pueden dar lugar a células diferenciadas, como por ejemplo:

- Células del músculo cardiaco
- Células sanguíneas
- Células nerviosas...

La **potencialidad** para generar células diferenciadas **varía** según la fuente de células madre.



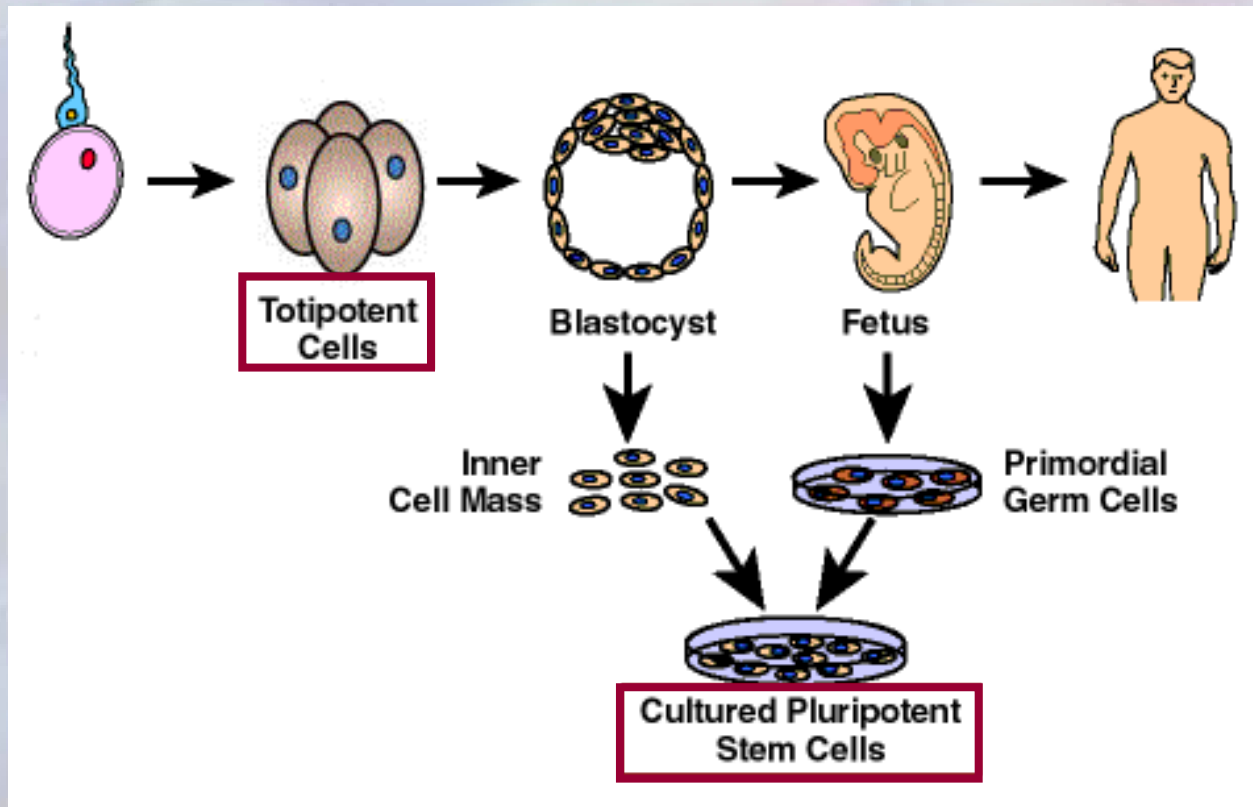
Potencialidad de las células madre

- **Totipotentes**, pueden dar lugar a un organismo completo.
- **Pluripotentes**, son capaces de convertirse en la mayoría de los tejidos diferentes, pero no pueden generar un organismo completo.
- **Multipotentes**, tienen un cierto grado de diferenciación, llevan la marca de un tejido en concreto.

Totipotencia y pluripotencia

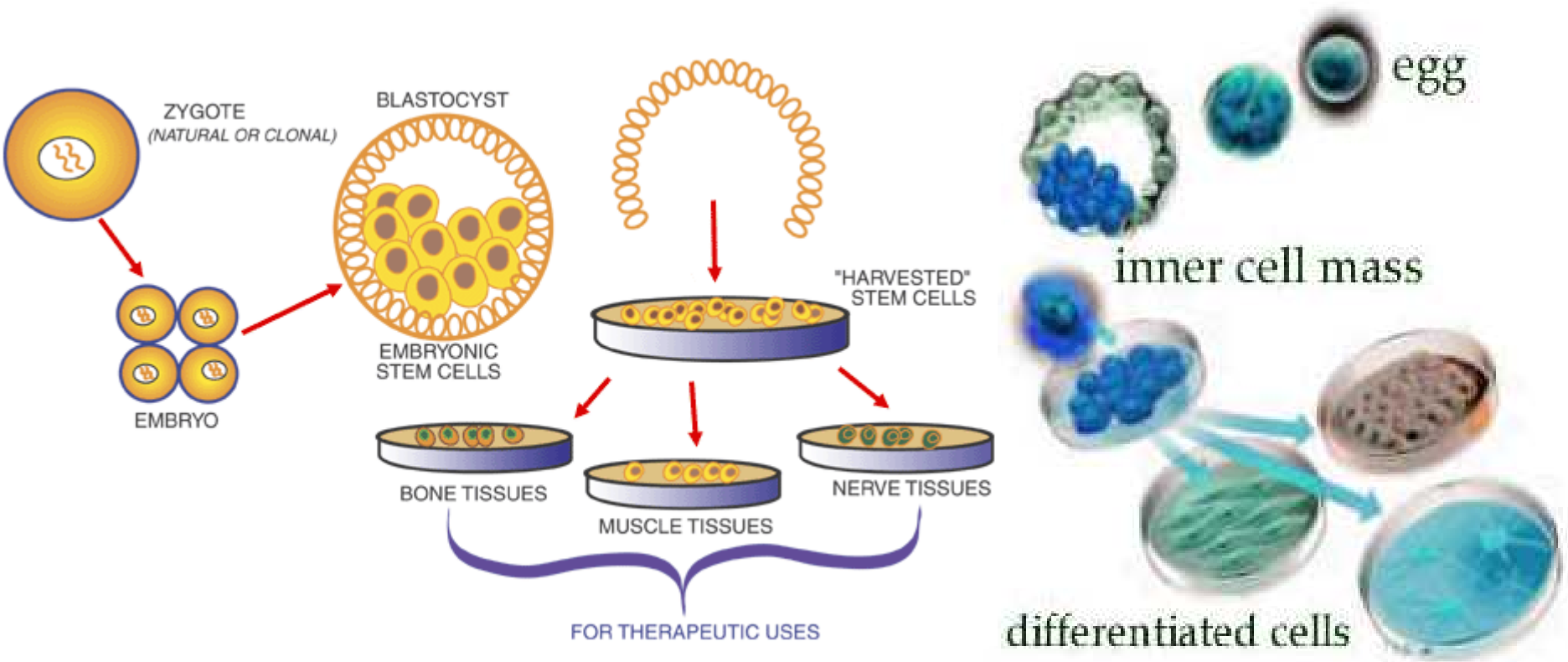
Las células **totipotentes** tienen la facultad de regenerar un embrión completo.

El cigoto y las células de las primeras divisiones embrionarias **son totipotentes**.



Potencialidad de las células madre embrionarias

Células **pluripotentes**: células madre embrionarias de la masa interna del embrión de 4-5 días.

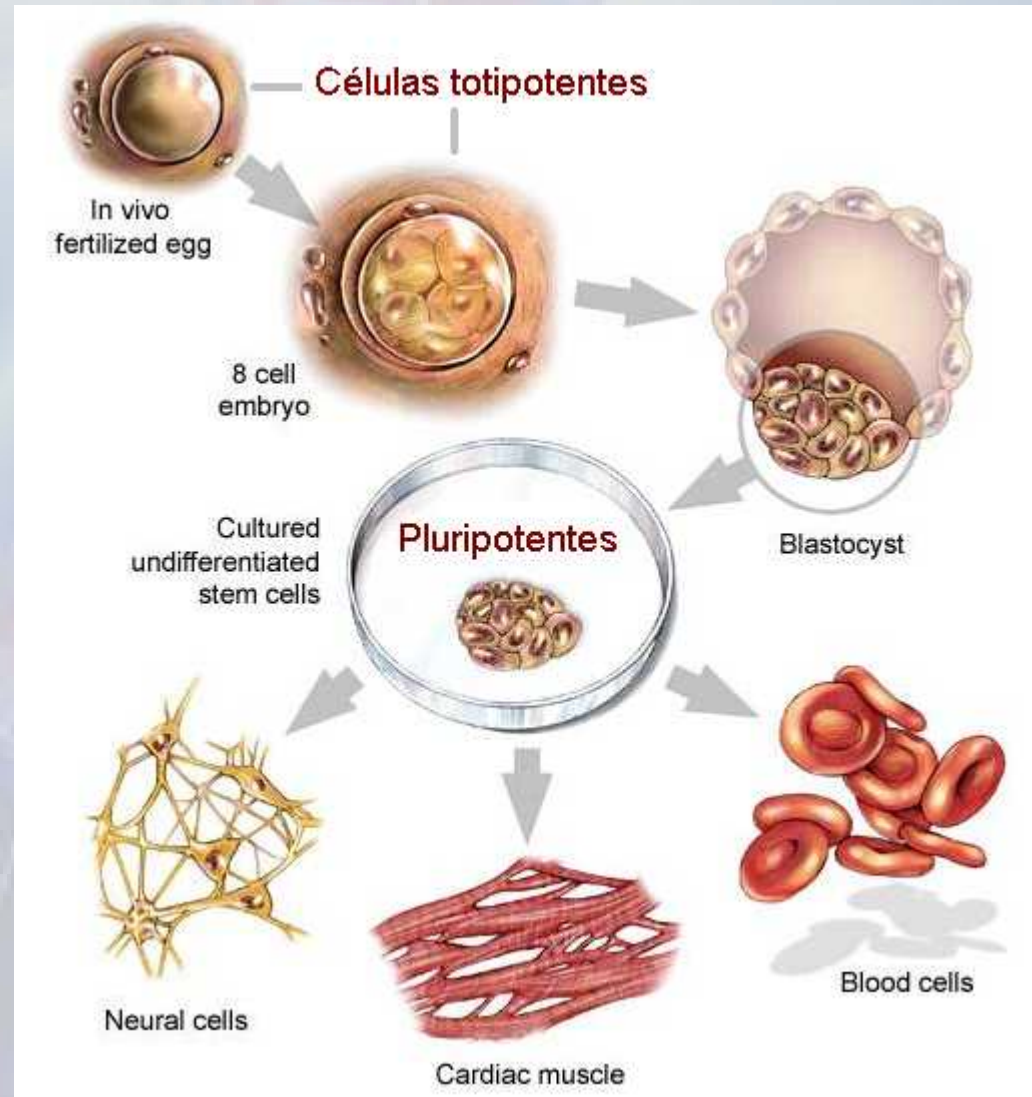


Totipotencia y pluripotencia

La **diferencia** entre las células totipotentes y las células pluripotentes es:

Las células **totipotentes** tienen la facultad de regenerar un embrión completo.

Las células **pluripotentes** pueden dar lugar a todos los tipos celulares **excepto** placenta y tejidos de soporte al desarrollo embrionario.



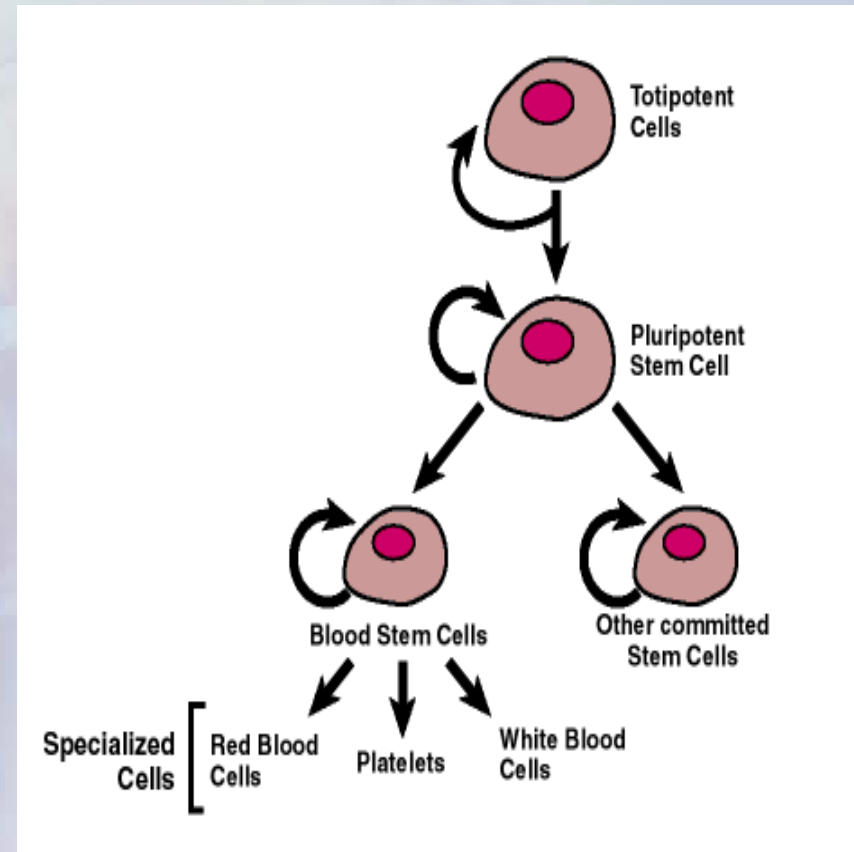
Potencialidad de las células madre adultas

El tercer grado de potencialidad corresponde a las células **multipotentes**.

Tienen menor capacidad de generar diferentes tipos celulares que las células totipotentes o pluripotentes.

Dan lugar a tipos celulares restringidos, generalmente de sus mismos tejidos.

Las células madre adultas parecen ser **multipotentes**.



Potencialidad de las células madre

- **Totipotentes**, pueden dar lugar a un organismo completo.

Sólo son totipotentes el cigoto y las células de las primeras divisiones embrionarias.

- **Pluripotentes**, son capaces de convertirse en la mayoría de los tejidos diferentes, pero no pueden generar un organismo completo.

Son las células del botón embrionario.

- **Multipotentes**, tienen un cierto grado de diferenciación, llevan la marca de un tejido en concreto.

Un ejemplo son las células madre o madre hematopoyéticas que se transforman en todas las células sanguíneas, tanto glóbulos rojos como plaquetas o glóbulos blancos.

Potencialidad de madre adultas

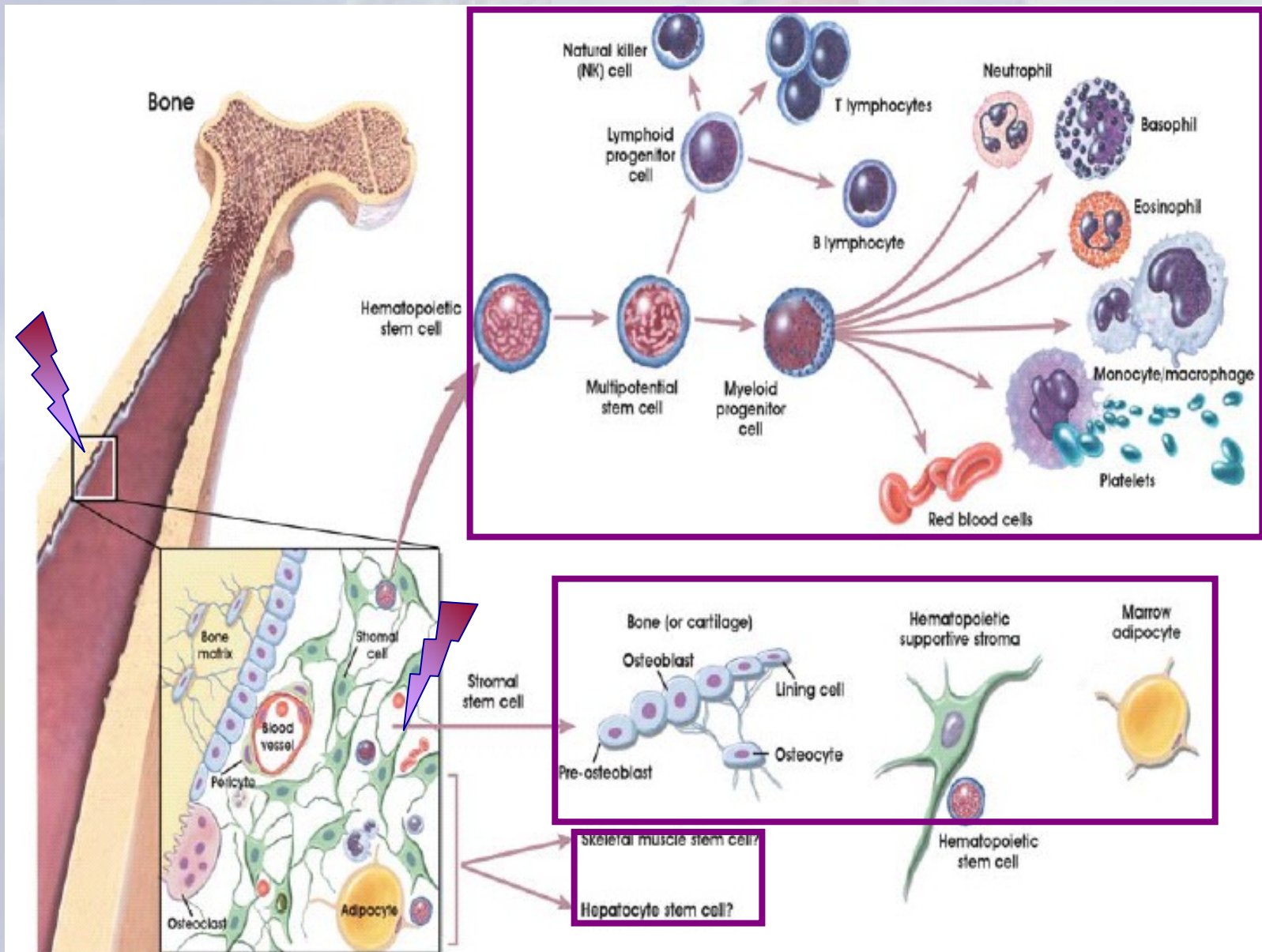
Potencialidad de las células madre adultas hematopoyéticas

Los trasplantes de médula ósea, que se vienen realizando desde hace más de 30 años, se basan en la **existencia de células madre adultas** precursoras de células sanguíneas en la médula ósea.

En la década de los 60 se descubrió que las células madre de la médula ósea pueden dar lugar a:

- **Todos los tipos** de células sanguíneas
- Y también, **a células de otros tejidos** como hueso, cartílago, tejido adiposo y tejido conectivo fibroso.

Potencialidad de madre adultas



Potencialidad de madre adultas

Plasticidad o transdiferenciación

Experimentalmente se está consiguiendo que las células madre adultas den lugar a ciertos tipos celulares diferenciados **distintos** de su tejido de origen.

- Esto se debe a que algunas células madre adultas son capaces, en un medio adecuado, de **“reprogramarse”** para generar células especializadas que son características de otros tejidos.
- Esta capacidad de diferenciarse en múltiples tipos celulares se conoce como **plasticidad o transdiferenciación**.

Potencialidad de madre adultas

Plasticidad o transdiferenciación

Ejemplos experimentales:

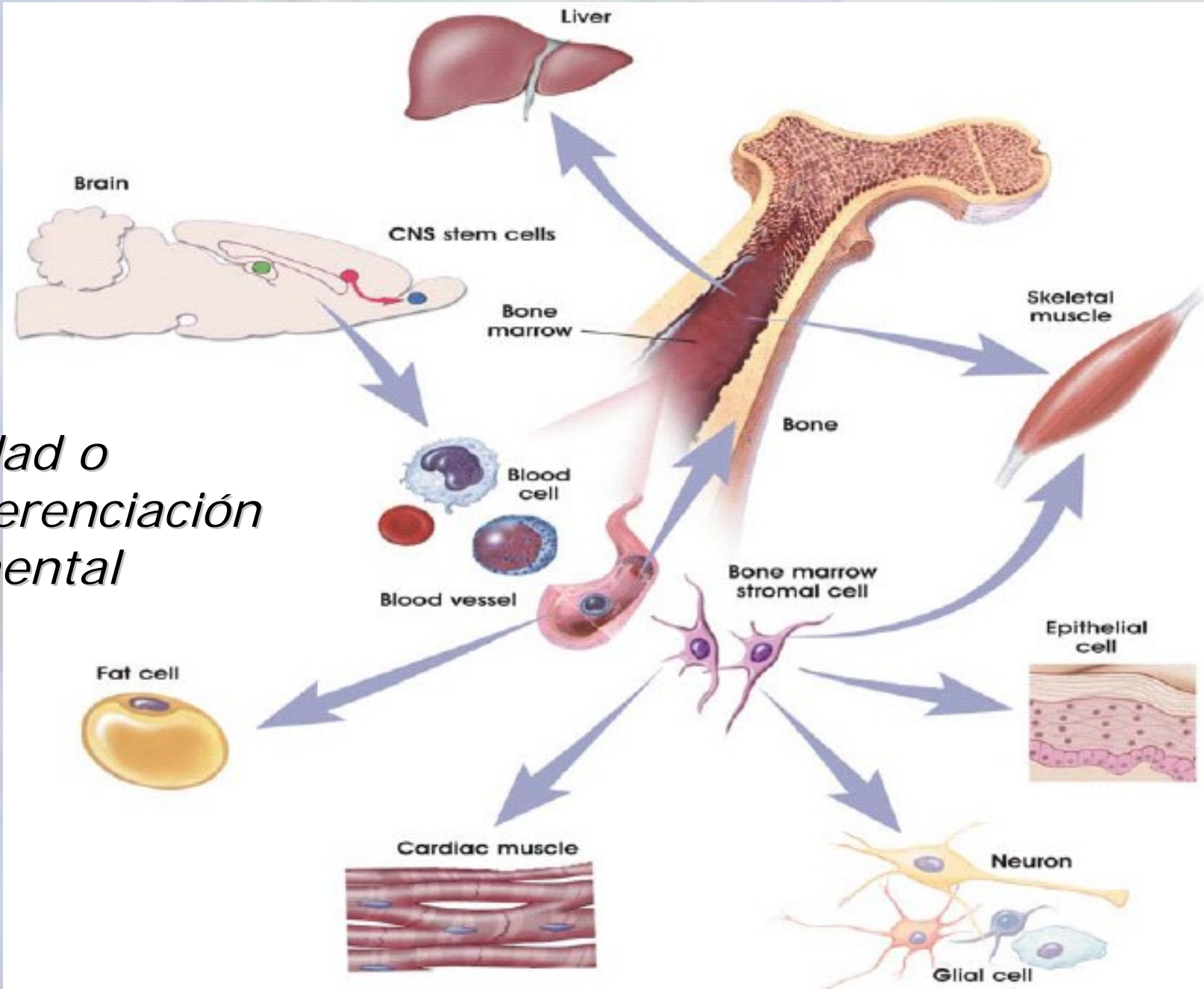
Células madre de la médula ósea

- Células cerebrales
- Músculo esquelético
- Músculo cardiaco
- Células del hígado.

Células madre cerebrales

- Células sanguíneas
- Músculo esquelético.

Potencialidad de madre adultas

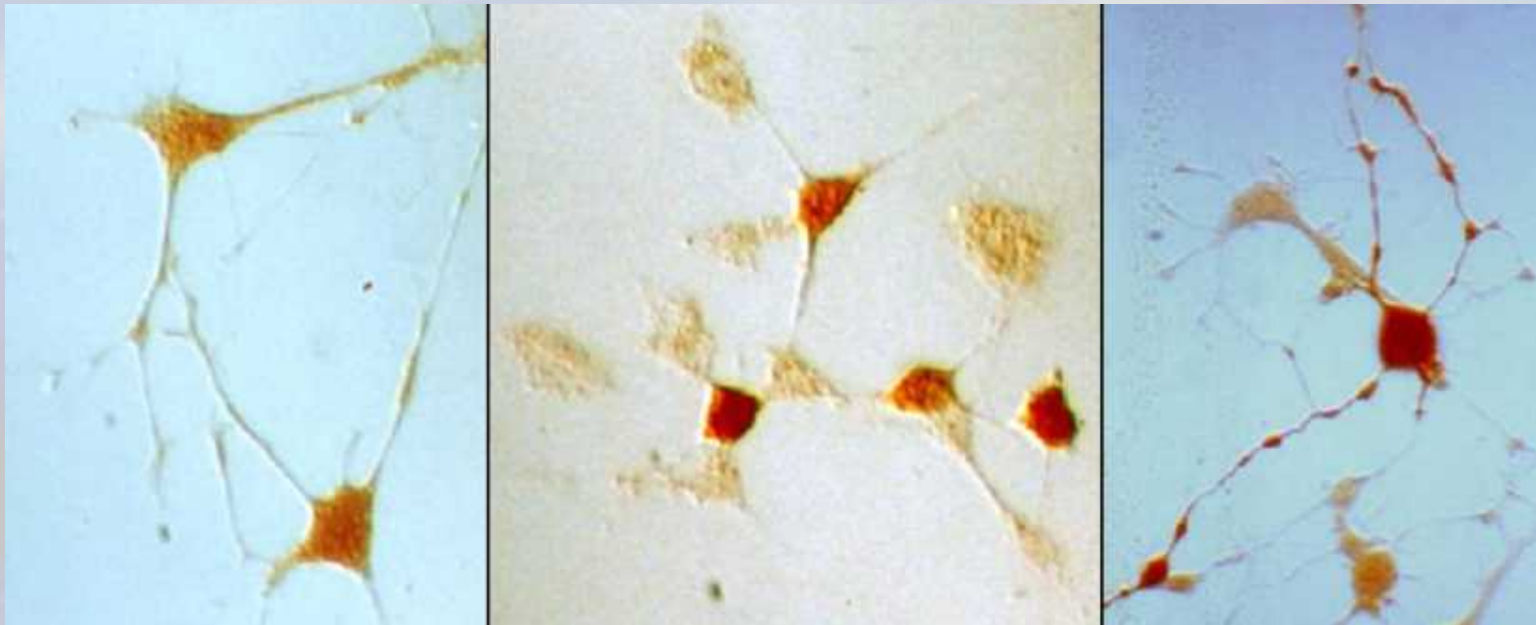


Plasticidad o transdiferenciación experimental

Potencialidad de madre adultas

Plasticidad o transdiferenciación experimental

Diferenciación neuronal a partir de células de médula ósea



Anticuerpos contra
la proteína de
neurofilamentos
nestina

Anticuerpos contra
el antígeno nuclear
neuronal

Anticuerpos contra
la proteína de
neurofilamentos
NFP-150

Conceptos básicos aún por resolver

Sobre células madre adultas

- **Origen** de las células madre adultas es por ¿supervivencia de células madre embrionarias?
¿surgen de otra manera?
- ¿**Existen distintas clases** de células madre adultas?
- Las células madre adultas ¿**poseen plasticidad** “in vivo”?, o la **transdiferenciación** ¿ocurre únicamente cuando son manipuladas experimentalmente?
- ¿Podría ser que **sólo existe un único tipo** de célula madre, posiblemente **circulante**, capaz de generar células madre en cualquier órgano o tejido?

Problemas por resolver

Cuestiones de manipulación

- Manipulación de células madre adultas para **aumentar** su proliferación y así conseguir suficiente número para proceder al trasplante.
- Factores que estimulan la **relocalización** de las células madre en el lugar de daño o lesión.
- Señales que **regulan** la proliferación y diferenciación de las células madre.

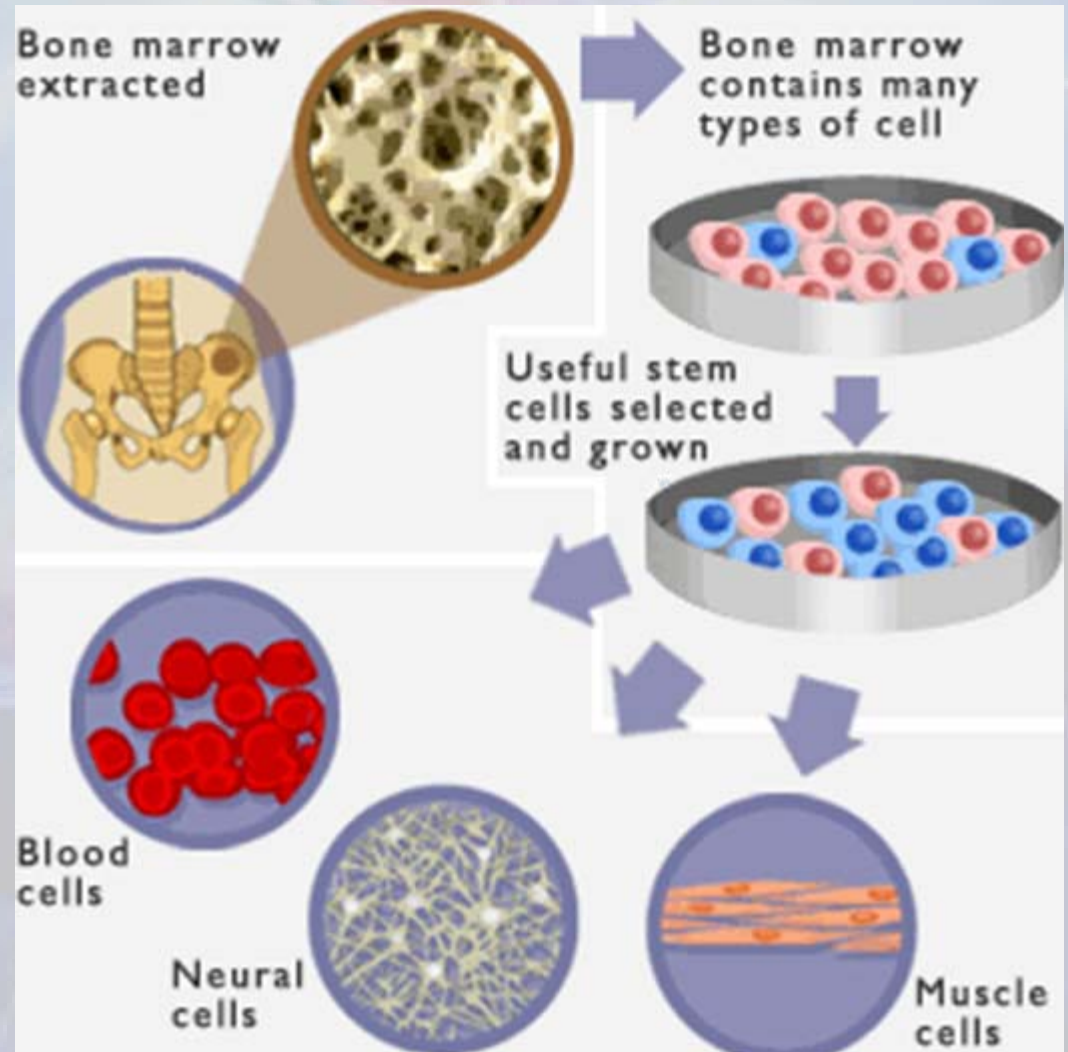
Enfermedades que podrían tratarse con células madre

La diferenciación de células madre en tipos celulares específicos produce células, que podrían ser **utilizadas para el trasplante** en:

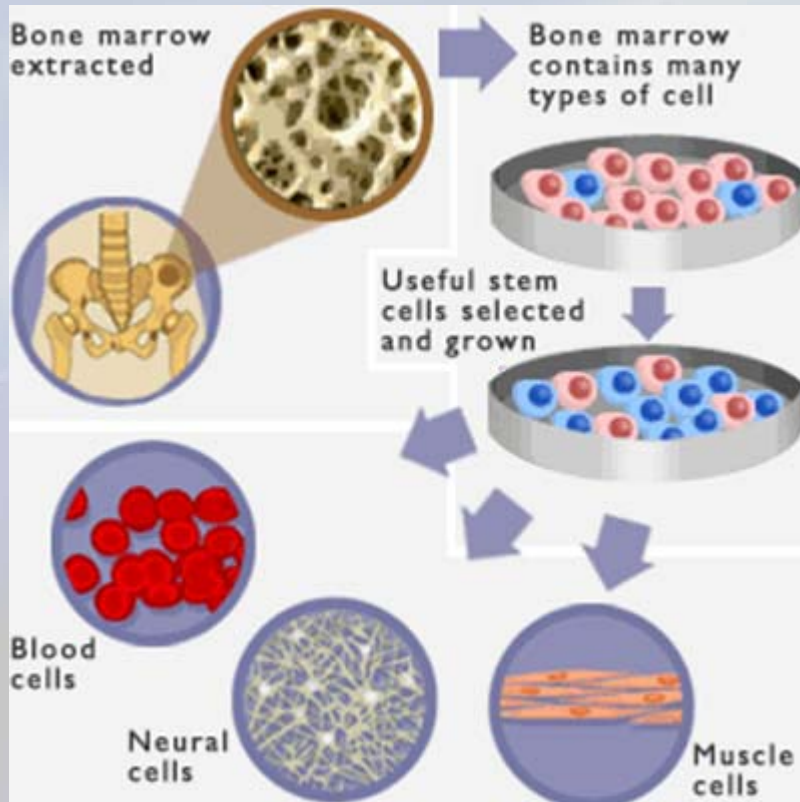
- Enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, infarto cerebral, esclerosis, ...
- Lesiones traumáticas de la médula espinal
- Diabetes
- Distrofia muscular de Duchenne
- Enfermedades cardíacas
- Pérdidas de visión y oído

Enfermedades que podrían tratarse con células madre

Para conseguirlo hay que avanzar en el conocimiento de las células madre para poder utilizarlas en trasplantes.



Enfermedades que podrían tratarse con células madre



Parkinson's disease
Alzheimer's disease
Multiple sclerosis
Cerebral infarction (stroke)

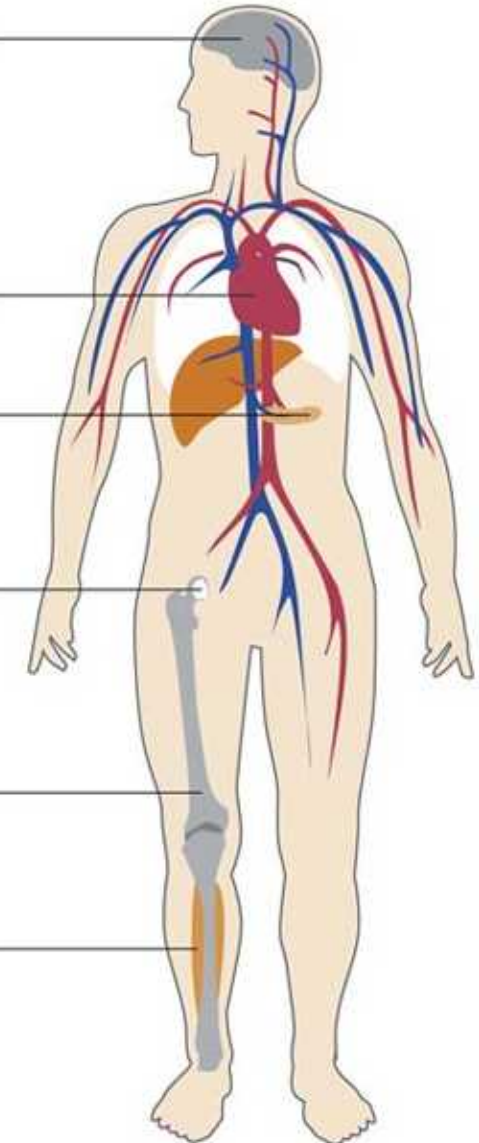
Myocardial infarction

Diabetes

Arthrosis
Arthritis

Bone diseases

Muscular diseases

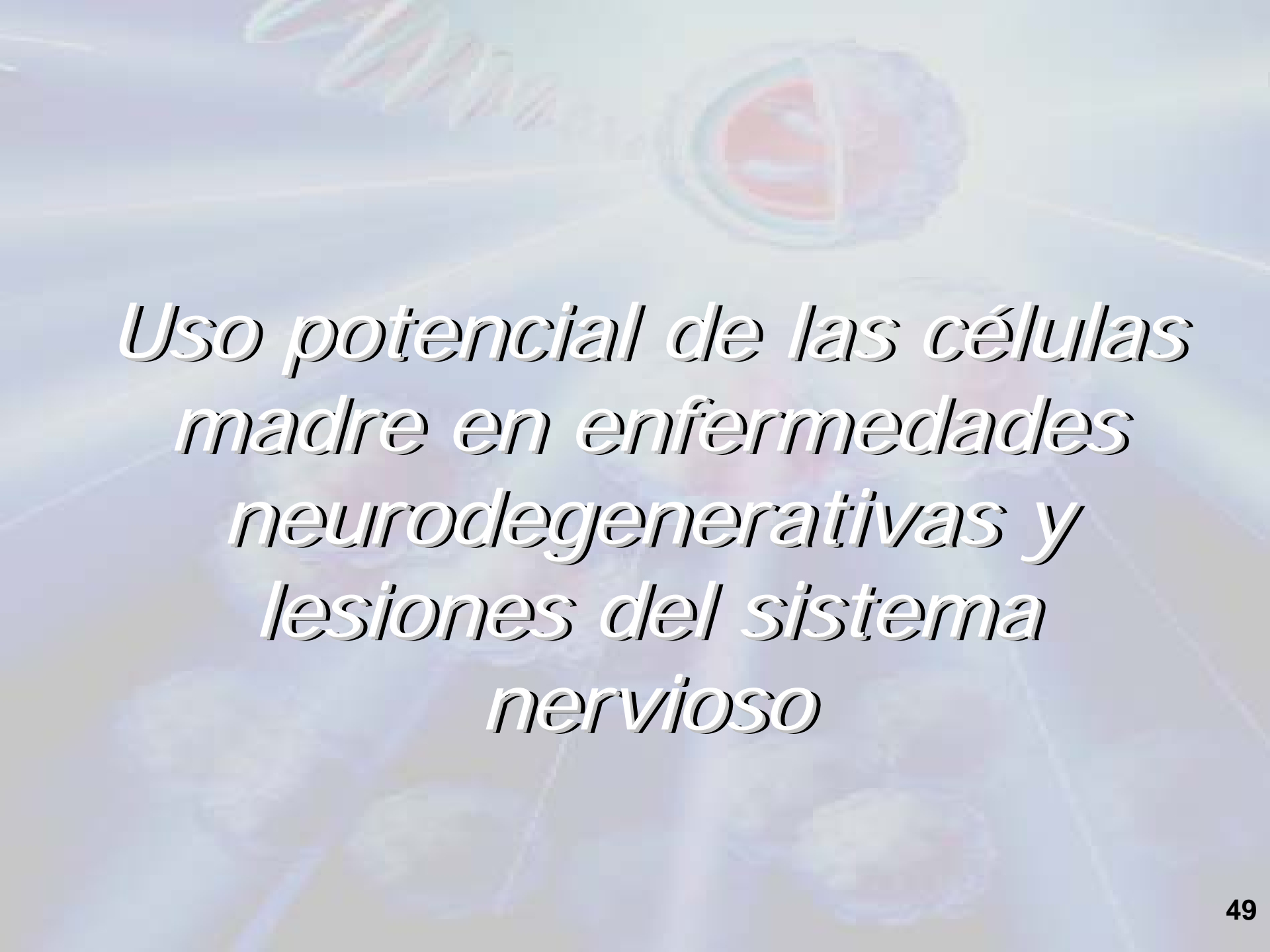


Formas de aplicar la Terapia Celular

La Terapia Celular podrá llevarse a cabo de diferentes maneras:

- a) Mediante inclusión en el propio tejido lesionado de fracciones "sanas" de ese mismo tejido.
- b) Por inclusión en el tejido dañado, o en el torrente circulatorio del paciente, **de células madre de ese mismo o de otro tejido.**

Las células madre son capaces de migrar y de diferenciarse a células del tejido correspondiente. Con estos tratamientos se han obtenido ya resultados clínicos patentes y manifiestos en áreas como los trasplantes de médula ósea o el tratamiento de quemados con queratinocitos cultivados en el laboratorio.

The background features a network of neurons with various colored cell bodies and branching processes. A prominent brain cross-section is visible in the upper right quadrant, showing internal structures. The overall color palette is light and pastel, with a grid-like pattern overlaid on the scene.

Uso potencial de las células madre en enfermedades neurodegenerativas y lesiones del sistema nervioso

Reposición celular

Pérdida celular

Las células del sistema nervioso **no se dividen** para reemplazar las **pérdidas celulares** debidas a enfermedad o lesión.

- Parkinson: pérdida de neuronas productoras de **dopamina**
- Alzheimer: pérdida de neuronas productoras de ciertos **neurotransmisores**.
- Esclerosis lateral amiotrófica: muerte de neuronas **motoras**.
- Esclerosis múltiple: muerte de células de la **glía**.
- Lesiones **de médula**, trauma o infarto cerebral: muerte de **diversos tipos** de células nerviosas.

Reposición celular

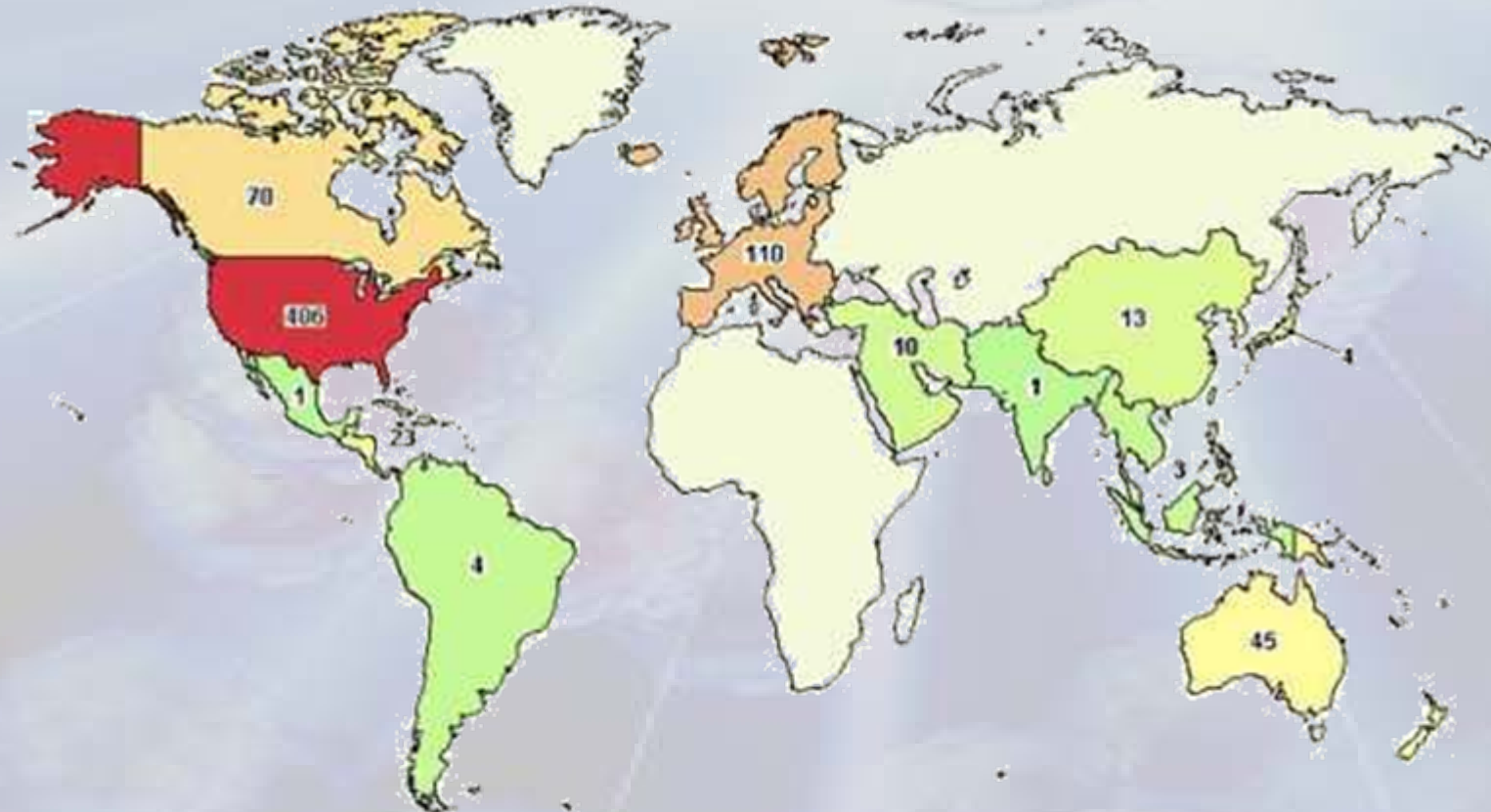
Reposición celular


La reposición de las células perdidas es una alternativa al tratamiento de estas enfermedades.

El objetivo final de la producción de células madre es obtener tipos celulares especializados para proceder a la reposición celular cuando ésta no ocurre de forma natural.

Reposición de células nerviosas

Search Clinical Trials (Oct2008) "neural stem cell" (532 studies)



Colors indicate number of studies with locations in that region
Least  Most
Labels give exact study count

Counts limited to the 532 studies found by your search.
[A similar map is available for all studies in ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)

Reposición de células nerviosas

*Se están investigando **múltiples formas** de llevar a cabo la reposición celular en el sistema nervioso.*

- Induciendo a las propias células madre cerebrales a **activarse**.
- Intentando la **reprogramación** celular.
- Utilizando **injertos** de células madre de origen embrionario, fetal o adulto, **con o sin** modificaciones genéticas.

Reposición de células nerviosas

Induciendo a las propias células madre cerebrales a activarse.

Las células madre adultas se encuentran en el cerebro (McKay R.D.G., 1997; Svendsen C.N., et. al., 1998), localizadas en los **ventrículos laterales** y en el **núcleo dentado del hipocampo**.

Estas células pueden:

- Dividirse y dar origen a nuevas neuronas (Doetsch F., et al., 1999).
- La adición de **factores de crecimiento** puede inducir las a proliferar (Kondo T. y Raff M. 2000; Tuszynski, 2000)
- Además, son capaces de migrar y desplazarse a diferentes localizaciones del sistema nervioso.

Reposición de células nerviosas

Induciendo a las propias células madre cerebrales a activarse.

La posibilidad de migración permite que las células madre se dirijan hacia regiones cerebrales puntualmente dañadas.

Esto significa que la terapia de reemplazamiento celular es posible también en enfermedades cuyas lesiones **no** están **focalizadas**, como ocurre en:

- La enfermedad de Alzheimer, las esclerosis, los infartos cerebrales y las lesiones de médula.

Barbara Tate (Mitchell J.K. et al., 2001), ha comprobado en ratas con Alzheimer experimental, que las células madre inyectadas se **desplazan** hasta la parte del cerebro lesionada, depositándose sobre la placa de Alzheimer.

Reposición de células nerviosas

Induciendo a las propias células madre cerebrales a activarse.

*La propiedad de migrar significa que existe la posibilidad de **tratar las lesiones de médula espinal.***

Jeffrey Kocsis, de la Universidad de Yale, comprobó que en muchas ocasiones las lesiones de la médula espinal no cortan completamente a las fibras nerviosas que discurren a lo largo de toda ella, por lo que, en teoría, podrían repararse, ya que las células madre pueden migrar a lo largo de la médula espinal (Janoskuti L. et al., 2000).

Reposición de células nerviosas

Un paso más es la reprogramación celular.

- Se ha descrito que los **oligodendrocitos** pueden ser **reprogramados**, dando lugar a células **madre** neurales adultas progenitoras que generan los múltiples tipos celulares del cerebro (Kondo T. y Raff. M., 2000).



*Células madre y
Parkinson*

Neuronas de células madre para PD

Además, de la preparación de grandes cantidades de células madre, la terapia de reposición celular en la PD debe cumplir:

- Liberar **dopamina** de manera regulada.
- Propiedades morfológicas y electrofisiológicas de las neuronas de la **sustancia nigra**.
- Revertir los **déficit motores** sintomáticos de la PD.
- Injertar al menos **100.000 neuronas** dopaminérgicas para garantizar la supervivencia a largo plazo.
- Integración del trasplante en **los circuitos neurales** del receptor.

Neuronas de células madre para PD

Demostrado

- En la mayoría de los casos, el implante de neuronas derivadas de células madre resulta satisfactorio:
 - Reinerva la mayor parte del **striatum**.
 - Restaura la liberación de **dopamina *in vivo***.
 - Mejora los síntomas de tipo parkinsoniano.
- Los mejores resultados se obtienen con células madre embrionarias.

Resultados del trasplante de células madre en PD

López Lozano, en Madrid, ha efectuado desde 1998, trasplantes de tejido de mesencéfalo de fetos a pacientes con Parkinson (López-Lozano, J.J. et al., 2000).

- 60% de 42 pacientes trasplantados han mostrado mejoría clínica en un período de más de 7 años.

En el primer estudio a doble ciego realizado en 40 pacientes de Parkinson (Freed C.R. et al., 2001), se ha comprobado que el efecto beneficioso es muy escaso.

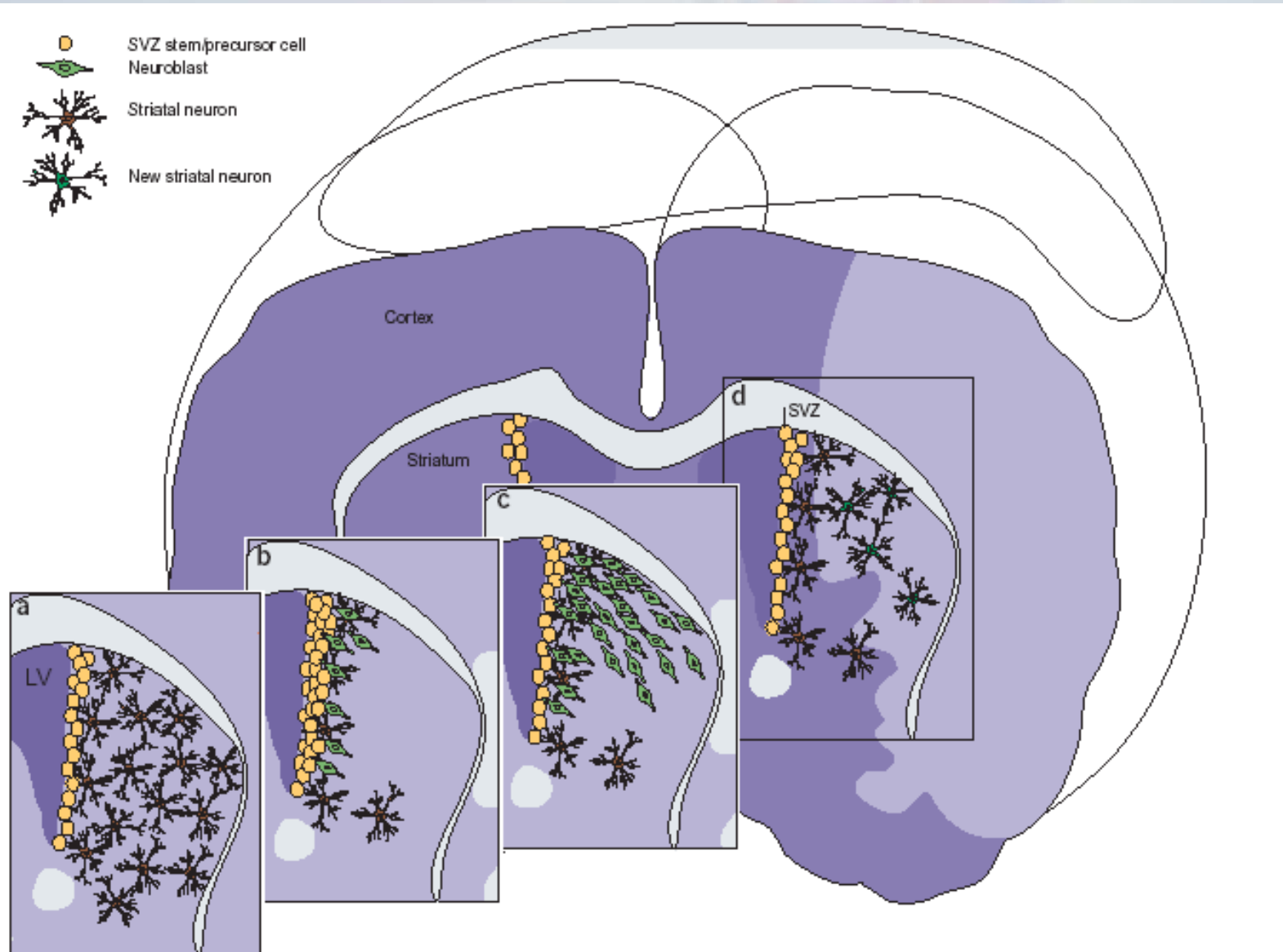
- Pacientes menores de 60 años, incremento del 20% en la producción de dopamina y reducción en los síntomas clínicos del Parkinson, que se mantenía a los 36 meses del trasplante.
- Pacientes de edad más avanzada, no se obtuvo mejoría y se observaron efectos adversos:
 - 15% de los pacientes con superproducción de células fetales
 - Fabricaron a su vez tal cantidad de una sustancia química relacionada con el movimiento, que los pacientes se retorcían y se sacudían incontrolablemente.

Neuronas de células madre para PD

En estudio:

- Se han observado **aberraciones cromosómicas** en cultivos a medio plazo de líneas celulares madre.
- Sólo **5-10%** de las células de los injertos mesencefálicos fetales son neuronas **dopaminérgicas**.
 - Se desconoce si es conveniente trasplantar una población **pura** de neuronas dopaminérgicas o incluir proporciones específicas de otras **neuronas y células gliales**.

Neuronas derivadas de células madre para infarto cerebral



Neuronas derivadas de células madre para infarto cerebral

Los modelos experimentales de injerto en animales tras infarto cerebral han mostrado que:

- Sólo unas **pocas células** consiguen sobrevivir.
- No muestran el fenotipo de las neuronas muertas que se desea reemplazar.
- Se desconoce si son neuronas funcionales y si establecen conexiones con las neuronas del huésped.
- La terapia **más** prometedora parece ser la que se basa en la auto-reparación.

Terapia de reposición celular tras infarto

Ejemplo de un ensayo clínico.

Los pacientes de infarto en los ganglios basales recibieron implantes de neuronas, generadas de teratocarcinoma NT-2, en el área infartada.

- Se produjeron mejorías relacionadas con la actividad metabólica en el área del implante.
- Este hallazgo puede deberse también a inflamación o hiperactividad de las neuronas del huésped.
- La autopsia de uno de los pacientes mostró la persistencia de una población de células injertadas varios años después de la cirugía.

Terapia de reposición celular para esclerosis lateral amiotrófica (ALS)

Neuronas afectadas

Disfunción y degeneración de **neuronas motoras** en el córtex, tronco del cerebro y médula espinal.

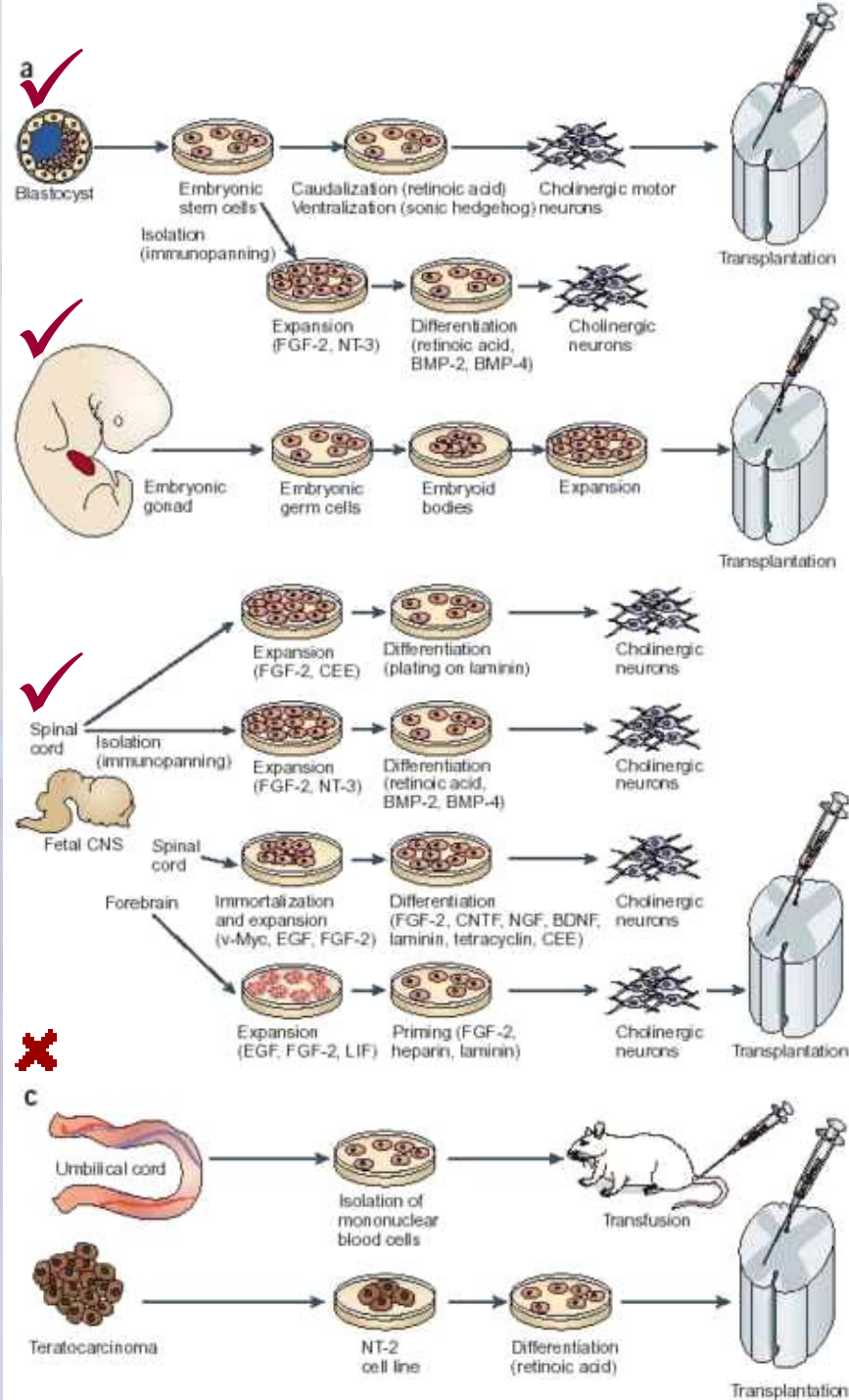
- Se traduce en una progresiva debilidad muscular que causa la muerte en pocos años.

La reposición celular debe restaurar la función de neuronas superiores e inferiores.

El reemplazamiento de las neuronas motoras requiere además la integración de éstas en los circuitos corticales.

Neuronas derivadas de células madre para ALS

Diferentes modelos de obtención de neuronas motoras colinérgicas.



Células madre para la enfermedad de Huntington (HD)

HD es una enfermedad fatal caracterizada por corea y demencia progresiva.

Se produce como consecuencia de la pérdida de las neuronas del striatum causada por la mutación del gen huntingtina.

- Los modelos animales de ratas y monos, basados en el injerto de tejido del striatum fetal muestran el reestablecen las conexiones con el globus pallidus y el córtex cerebral.
- Esta reconstrucción es suficiente para revertir los síntomas motores y cognitivos.

Células madre para la enfermedad de Huntington (HD)

Se han realizado algunos ensayos clínicos, **injertando tejido fetal estriado humano.**

- Los injertos sobrevivieron sin patología y funcionalmente activos.
- Sin embargo, los beneficios clínicos no estuvieron claros ya que un estudio ha reportado beneficios motores y cognitivos, pero no así otro de ellos.

La investigación actual se centra en generar y desarrollar de neuronas de proyección a partir de células madre.

Otros ejemplos de terapia

Autotrasplantes

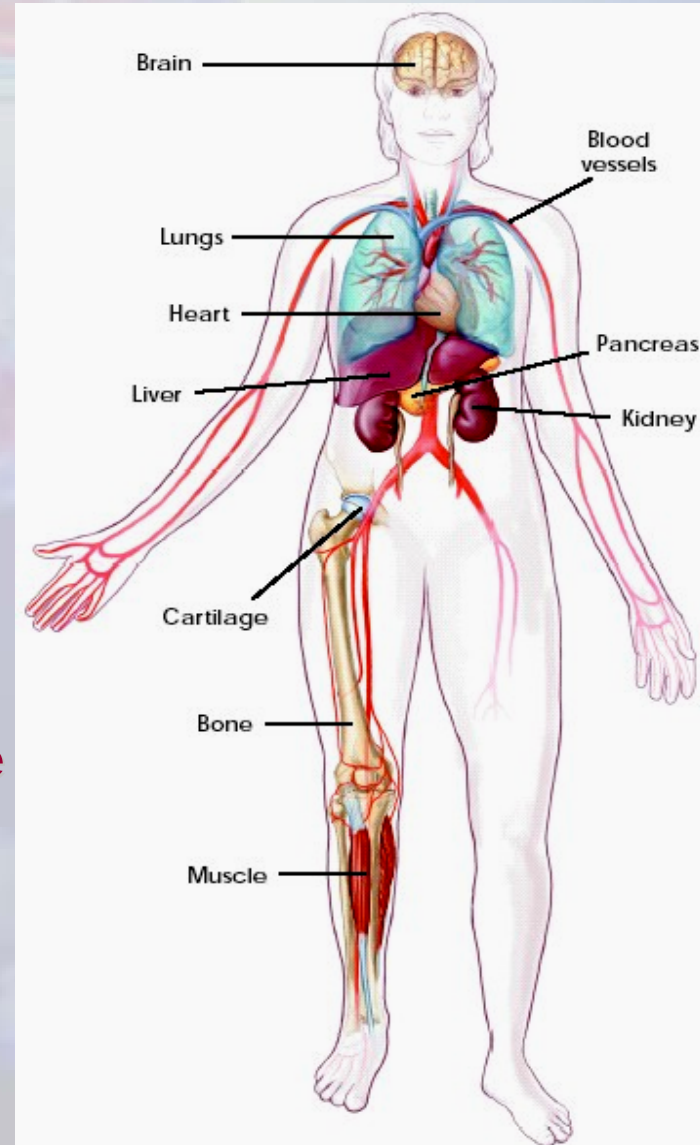
- Infarto de miocardio (2004).
- Pequeñas necrosis de cadera, hombro o rodilla (2006).
- Leucemia en paciente con SIDA (2008).
- Enfermedad de Crohn (2008) inflamatoria intestinal 1% población.

Uso potencial de las células madre humanas y limitaciones

Terapia de reemplazamiento

El éxito de esta terapia requiere:

- Generar suficiente cantidad de células.
- Inducir la diferenciación de las células madre en el tipo celular deseado.
- Supervivencia en el receptor tras el trasplante.
- Integración en el tejido circundante.
- Funcionamiento apropiado a lo largo de la duración de la vida del receptor.
- Evitar daños colaterales en el receptor.
- Evitar el rechazo inmune.



Uso potencial de las células madre humanas y limitaciones

Aplicaciones biomédicas de la terapia de reemplazamiento: puntualizaciones

Las líneas celulares **madre embrionarias** humanas todavía no están listas para su uso.

- Las células deben ser diferenciadas o modificadas convenientemente antes de su implantación.
- Los **puntos clave** son:
 - Dirigir la **diferenciación** hacia poblaciones celulares especializadas.
 - Desarrollar mecanismos de **control de su proliferación** una vez trasplantadas a los pacientes.



*Células madre y
terapia génica*

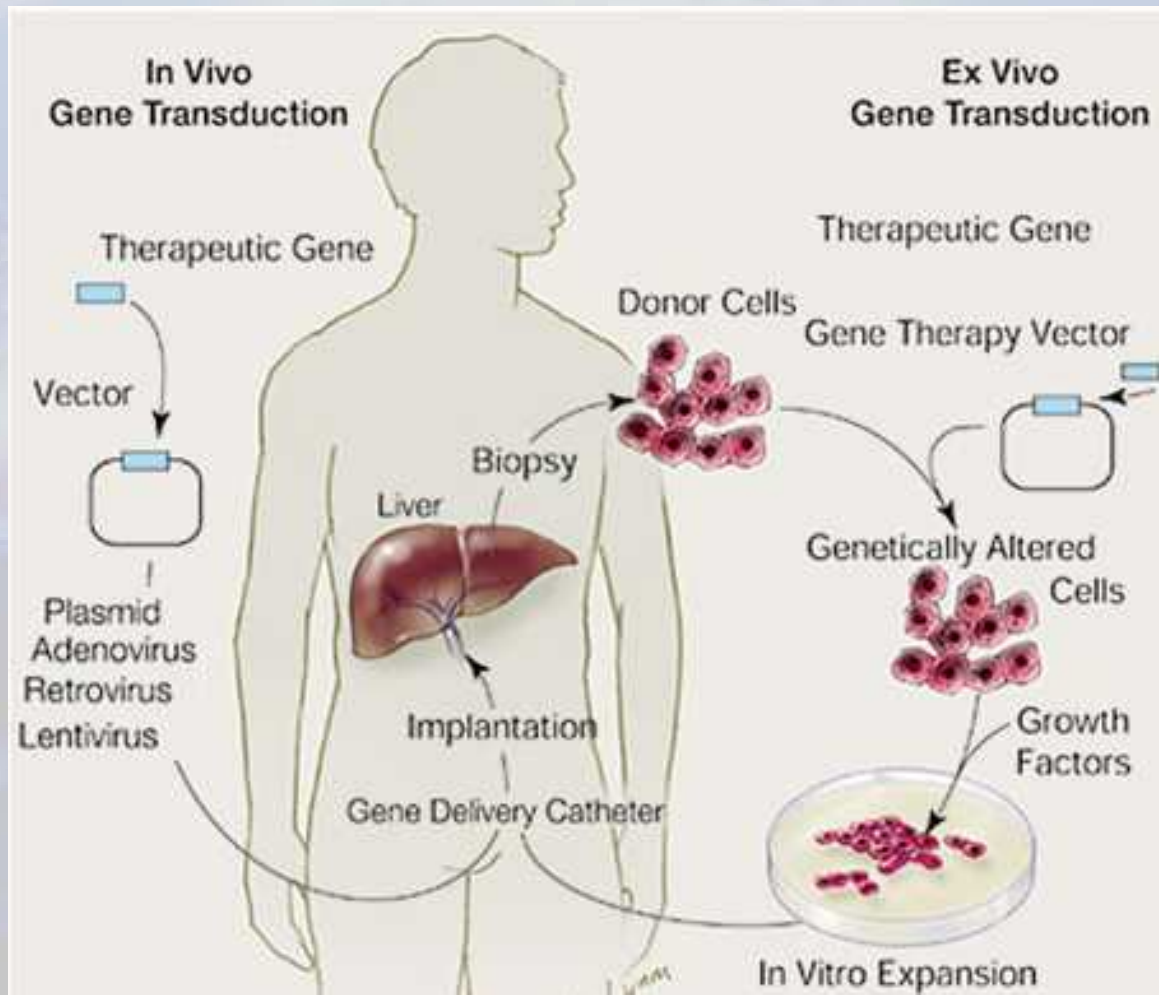
Uso potencial de las células madre humanas

Terapia génica

La terapia génica *ex-vivo* consiste en:

1. **Extraer** células del tejido enfermo.
2. Introducir en ellas el **gen terapéutico**
3. **Reintroducirlas** en el paciente.

El **número** de células es **pequeño** y la **eficacia** muy **limitada**.

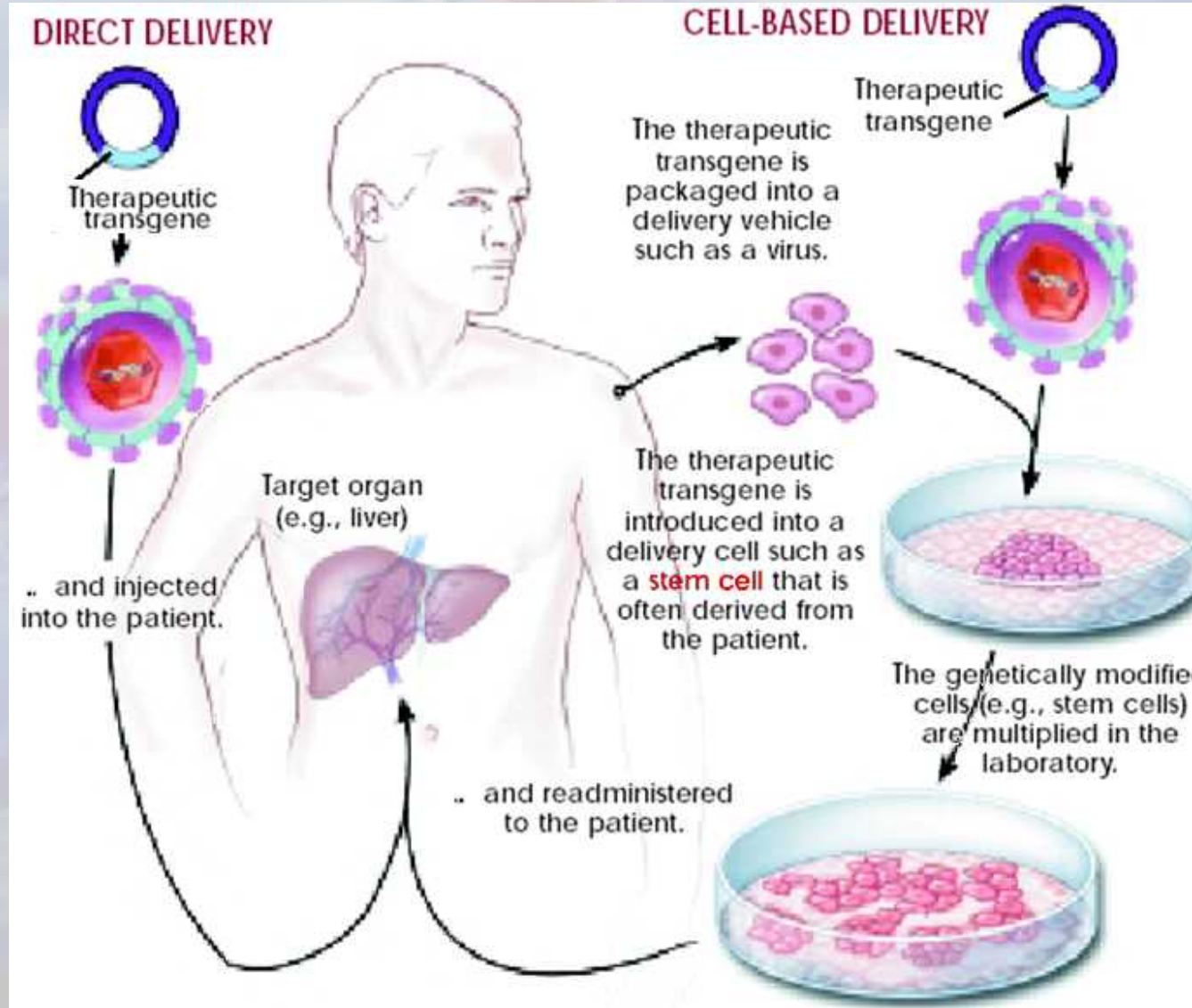


Uso potencial de las células madre humanas

Terapia génica basada en células madre adultas

La terapia génica basada en células madre adultas:

- Aumenta el número de células *in vitro*.
- Y por tanto la eficacia del procedimiento de terapia *ex-vivo*.



Uso potencial de las células madre humanas

Algunos ejemplos

Una combinación de las Terapias Génica y Celular puede ser útil para el tratamiento de algunas enfermedades.

El implante de células madre de músculo esquelético, previamente modificadas genéticamente para que expresen y secreten proteínas, como la eritropoyetina o la hormona de crecimiento, permitiría un aporte estable de proteínas con capacidad terapéutica a la circulación sistémica.

Células del miocardio o del hígado a las que se les inserta una copia del gen que tienen defectuoso pueden ser útiles en el tratamiento de pacientes con mutaciones heredadas en un gen, como la hemofilia o la distrofia muscular (Barr E. y Leiden J.M., 1991; Ye X. , et al., 1999; Bohl D., et al., 1997).

Uso potencial de las células madre humanas

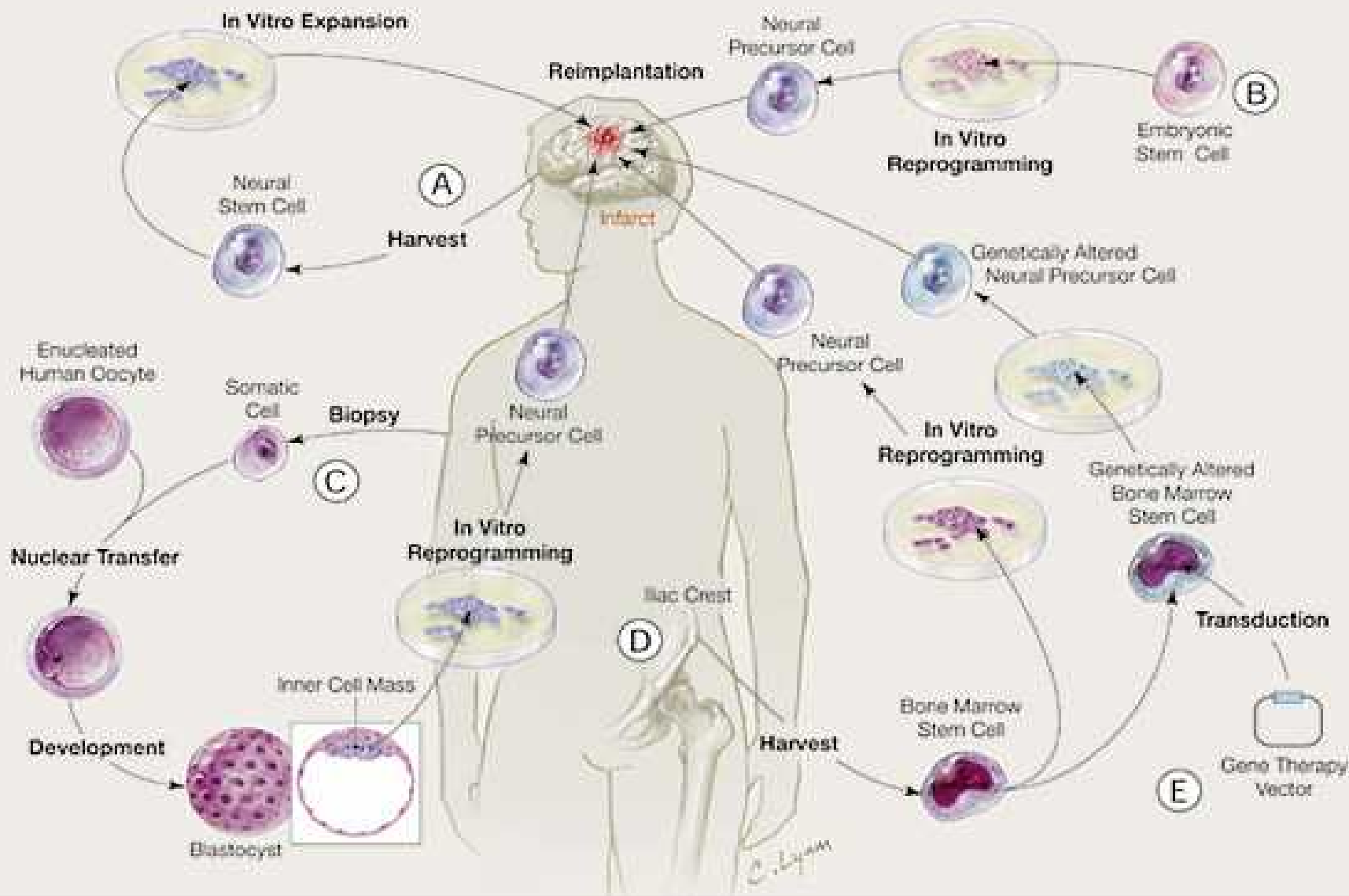
Algunos ejemplos

Se ha descrito una proteína de señalización intercelular ("sonic hedgehog") que estimula el crecimiento de células madre de adulto y se plantea su uso en **tratamiento de tumores** en que los enfermos han sufrido quimioterapia o radiación y reemplazar así su sistema inmunitario (Bhardwaj G., et al., 2001).

Se puede insertar en células madre un gen capaz de reducir diversos tipos de tumores. Estas células madre son inyectadas en distintos lugares del cerebro de ratas, donde emigran hacia el tumor, eliminan un gran número de sus células patológicas, disminuyendo así el tamaño del tumor.

Esta capacidad de las células madre de migrar a sitios específicos permite utilizarlas también para transportar fármacos (Aboody K., et al., 2000).

Uso potencial de las células madre humanas



Células madre

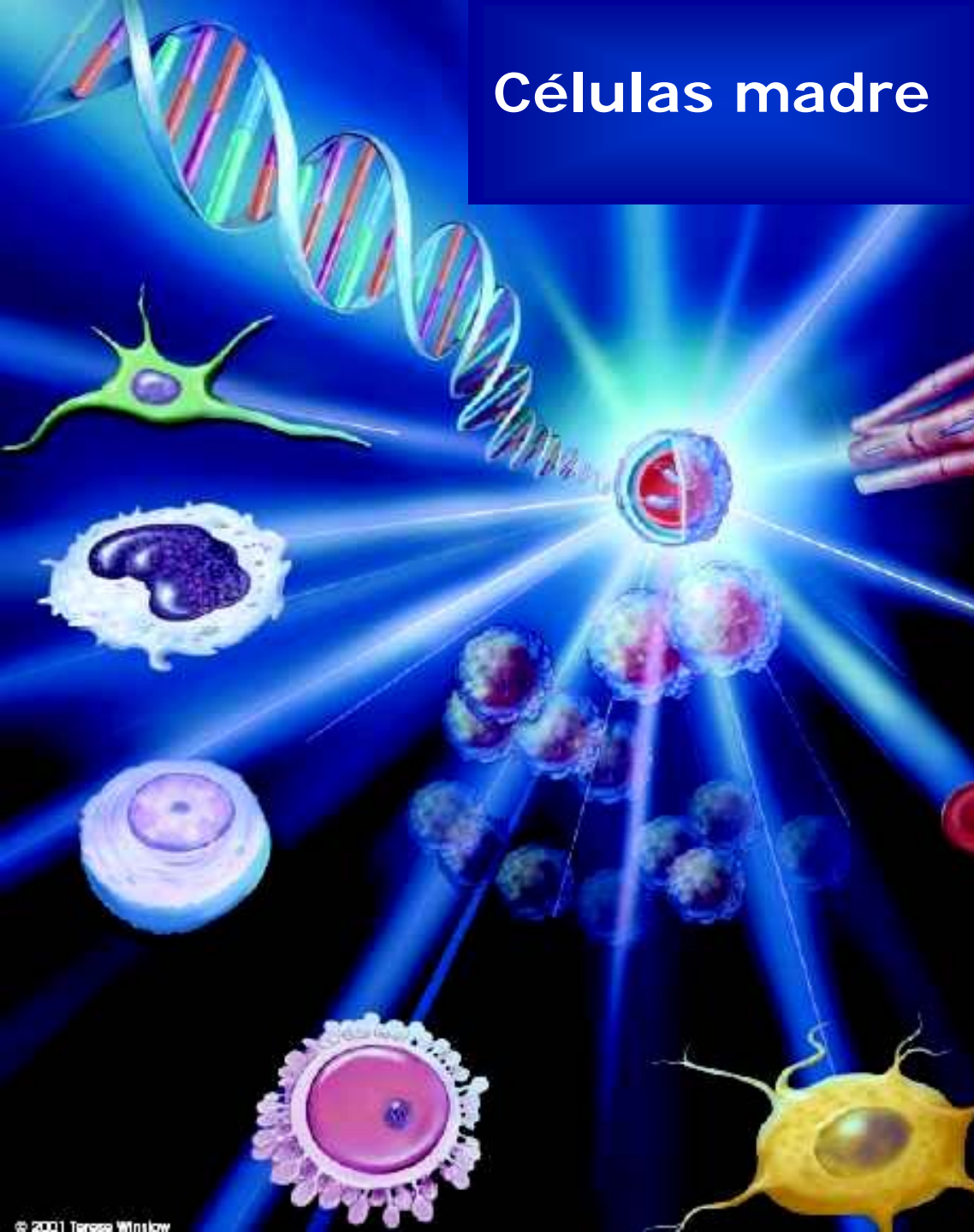
CONCLUSIONES

Las células madre embrionarias y adultas son diferentes y ofrecen gran potencial para la investigación y la terapia.

Las células diferenciadas que se derivan de las células madre pueden reemplazar o reparar células dañadas en modelos animales.

Todavía no es posible predecir qué tipo de células madre y qué clase de manipulación de las mismas será la más apropiada.

Es una línea prioritaria de investigación científica



Clonación terapéutica y reproductiva: células madre

Gracias por
su atención.

Autora:

**Marian M. de Pancorbo
Catedrática de Biología Celular
Universidad del País Vasco UPV/EHU**

