



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION.

SECRETARIA DE SALUD.

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

PLASTICIDAD DE LA CELULA MADRE.

TESIS

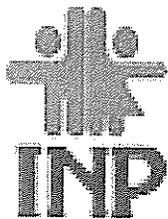
PARA OBTENER DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA PEDIATRICA,

PRESENTA:

DR. GUILLERMO JOAQUIN GAYTAN FERNANDEZ.

TUTOR:

DR. ALBERTO OLAYA VARGAS





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

PLASTICIDAD DE LA CELULA MADRE.

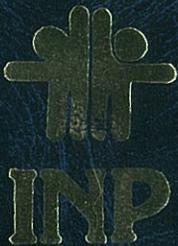
T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. GUILLERMO JOAQUIN GAYTAN FERNANDEZ

TUTOR: DR. ALBERTO OLAYA VARGAS



2011

PLASTICIDAD DE LA CELULA MADRE.
TITULO DE TESIS



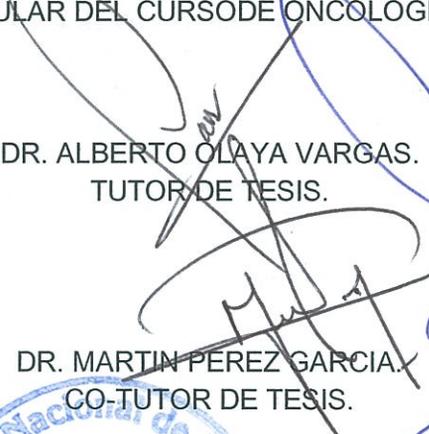
DR. JOSE N. REYNES MANZUR.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.



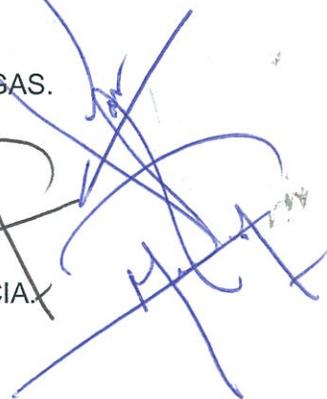
DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA.
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.



DR. ROBERTO RIVERA LUNA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSODE ONCOLOGIA PEDIATRICA.



DR. ALBERTO OLAYA VARGAS.
TUTOR DE TESIS.



DR. MARTIN PEREZ GARCIA.
CO-TUTOR DE TESIS.



PLASTICIDAD DE LA CELULA MADRE

Se conocen como células madre a aquellas células con capacidad de autorrenovación y diferenciación bajo determinadas condiciones hacia distintos linajes celulares, conocido esto como plasticidad. Estas células se pueden clasificar de acuerdo al lugar de donde han sido aisladas en: células madre embrionarias, que son aquellas que se encuentran en la masa interna del blastocisto temprano (4-7 día), las cuales dan origen a todos los tipos celulares que formarán al feto. Germinales o fetales las cuales se pueden aislar en la cresta gonadal de los fetos entre 5-10 semanas y las cuales también se consideran capaces de diferenciarse hacia todos los estirpes celulares. Por último las células madre somáticas o del adulto las cuales se pueden aislar durante toda la vida postnatal y se consideraba solo se podían diferenciar hacia tipos celulares muy específicos. (Figura No 1)

También existe otra clasificación de acuerdo a la plasticidad que poseen, encontrando de esta forma a las células totipotenciales las cuales se consideran las más primitivas y capaces de generar cualquier tipo celular, originado un embrión completo e incluso tejidos extraembrionarios. Pluripotenciales con una capacidad de diferenciación más restringida generadoras de las distintas capas embrionarias y las multipotenciales también conocidas como células madre órgano-específicas, somáticas o adultas, las cuales se encuentran presentes en diferentes tejidos u órganos después del nacimiento e incluso en la edad adulta. Son capaces de originar solo tejidos celulares restringidas a la hoja blastodérmica a la que pertenecen (1). Pueden encontrarse en piel, músculo, cerebro, hígado, tracto gastrointestinal, médula ósea, glándulas mamarias y sangre obtenida de cordón umbilical (2, 3, 4, 5, 6,7). (Figura No 2)

Desde los años 60 se han realizado importantes descubrimientos científicos que poco a poco han impulsado la terapéutica con células madre. El primero fue en 1961 por Till y McCulloch en el que demuestran la existencia de las células madre hematopoyéticas (8). En 1998 Thomson y colaboradores reportaron el aislamiento de células madre embrionarias humanas a partir de blastocistos y la creación de diferentes líneas celulares (9); en 2006 en un estudio reportado por Takahashi informa sobre la creación de células pluripotenciales derivadas de fibroblastos de ratón (10).

Con el conocimiento generado por estos y otros estudios, ha crecido cada vez más el interés de los científicos por el conocimiento sobre la utilización de este tipo de células para el tratamiento de distintos padecimientos, que en otras épocas se creían intratables; naciendo de esta forma la modalidad terapéutica conocida como trasplante de células madre hematopoyéticas, que generó una mayor posibilidad de sobrevivencia para los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas e inmunodeficiencias, esto inicialmente bajo el concepto de que este tipo de células eran capaces de repoblar la médula ósea.

Actualmente el tratamiento de padecimientos que afectan el sistema nervioso central, músculo cardiaco, padecimientos metabólicos e incluso alteraciones de tipo genéticas, ha ampliado su campo de aplicación y cambiado el concepto de plasticidad, modificándolo por el de transdiferenciación; que es la capacidad de las células madre somáticas de diferenciarse a células y tejidos de otra localización y estirpe al ser cultivadas y sometidas a ambientes distintos, es decir pueden reprogramarse genéticamente, siendo este en sentido estricto el concepto de transdiferenciación (11,12,13). En un estudio publicado en 2004, Kogler y colaboradores aislaron células madre somáticas de sangre de cordón umbilical, demostrando la capacidad de estas células de transdiferenciación, al obtener a partir de ellas, condrocitos, osteoblastos, adipocitos, astroglias, cardiomiocitos y hepatocitos (14). Diversos estudios indican que la activación o supresión de ciertos genes llamados "genes maestros", es esencial para lograr la diferenciación de una célula de un tipo en otro (13); el gen PAX5 se ha encontrado que funciona como un gen maestro en la diferenciación de los linfocitos hacia estirpe B, la pérdida de su función resulta en la diferenciación a linfocitos T (15). Del mismo modo el gen PDX-1 ha sido propuesto, como un factor importante para el desarrollo de células beta pancreático, productor de insulina, incluso de células hepáticas (16,17); así como la activación del gen MyoD induce la diferenciación de células de diferentes tipos en tejido muscular (18).

En diferentes estudios se han postulado distintos métodos, para lograr una reprogramación nuclear mediante procedimientos, que han permitido cambios en la expresión genética de las células. Un método consiste en la inyección de material nuclear de una célula dentro de otra célula para lograr el desarrollo de un tipo específico de células (19). Otra estrategia consiste en forzar células diferenciadas a convertirse en células madre pluripotenciales, a través de la transferencia del núcleo de este tipo de células dentro de oocitos enucleados,

resultando con esto células madre pluripotente genéticamente iguales a las células del donador del que se tomó la célula somática; siendo esta la técnica de clonación (20), también se ha reportado la fusión de una célula somática con una célula madre hematopoyética obteniéndose células con algunas características de células madre (21).

En el 2006 Takahashi y colaboradores lograron un gran avance en el tema de reprogramación celular al obtener células madre pluripotenciales inducidas, usando fibroblastos marinos (10), este tipo de células pueden lograrse de múltiples células somáticas tanto de murinos como humanas (22,23), incluso se reporta ya la creación de células madre pluripotenciales inducidas, específicas para cada paciente (24).

Estas células madre pluripotenciales inducidas muestran características similares a las células madre embrionicas como son morfología, marcadores de superficie, características de crecimiento, actividad de telomerasa, así como expresión epigenética; pueden dar lugar a la aparición de células de las 3 láminas embrionarias (10,22,23, 25).

En 1976 se informó que de la medula ósea se pueden obtener células estromales con capacidad clonogénica. Con posterioridad se describió en la medula ósea una población de células que presenta una gran capacidad proliferativa y de diferenciación a varios linajes celulares. Estas células se denominan Células Madre Mesenquimales (26). Por su procedencia de la medula ósea otros las han llamado células madre estromales (27). Estas fueron la primeras células madre no hematopoyéticas que se aislaron de la medula ósea. Entre sus características se destacan su adherencia al plástico, el aspecto de fibroblastos fusiformes en cultivos no estimulados, expresión de marcadores específicos como SH2, SH3 y SH4 con ausencia de marcadores hematopoyéticos. Más recientemente se han añadido otros antígenos de superficie útiles para su identificación, como son CD29, CD44, CD71, CD90 y CD106.

Se ha demostrado que las células estromales son necesarias para el mantenimiento y expansión de las células madre hematopoyéticas derivadas de la médula ósea de adultos y de sangre de cordón umbilical. Estas células además de dar apoyo a la hematopoyesis pueden diferenciarse en osteoblastos, condroblastos, adipoblastos y mioblastos. Por otra parte, se ha señalado la posibilidad de diferenciación de células estromales derivadas de la médula ósea en células con marcadores asociados con las neuronas, como la nestina. Estas observaciones abren la posibilidad para su empleo en diferentes enfermedades neurológicas y amplían el potencial terapéutico que estas células podrían tener en la medicina regenerativa (28).

APLICACIÓN DE LA CÉLULA MADRE.

La esperanza terapéutica principal que se tiene con las células madre es que se pueden emplear para terapias celulares y trasplantes de tejidos, sin los problemas actuales ligados a los aloinjertos: escasez de donantes histocompatibles, necesidad de administrar drogas inmunosupresoras, con sus diferentes efectos adversos.

Se está abriendo el campo de la Ingeniería Celular que en definición de Bernat Soria es "un nuevo campo interdisciplinario que aplica los principios de la ingeniería y de las ciencias de la vida a la obtención de sustitutos biológicos para restaurar, mantener o mejorar la función tisular".

Una de las grandes aspiraciones del estudio sobre el desarrollo embrionario y las células madre es la desprogramar y reprogramar a placer células somáticas, sin necesidad de acudir a la transferencia de núcleos a ovocitos.

Padecimientos hemato – oncológicos e inmunológicos.

Durante los últimos cincuenta años, el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico, ha ido evolucionando hasta convertirse en un método común de tratamiento para padecimientos de tipo hemato- oncológicos e inmunológicos, como lo son inmunodeficiencias primarias, anemia aplásica, anemia de fanconi, leucemias mieloides y linfoides, desórdenes mielodisplásicos, linfoma, mieloma y algunos tumores sólidos como carcinoma ovárico, cáncer pulmonar, renal y neuroblastoma (29, 30, 31).

También se ha implementado esta terapéutica para enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, sobre la base teórica del reajuste inmunológico que estas células generan, así como corrección de la predisposición genética de los pacientes que son sometidos a este tipo de tratamiento; el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped e infecciones es muy alto, por lo que este régimen terapéutico debe ser reservado para casos muy severos y refractarios (32,33).

Se han reportado dos estudios de trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes con lupus eritematoso sistémico, uno multicéntrico realizado en Europa con 53 pacientes y uno americano con 50 pacientes. Ambos incluyeron pacientes adultos con manifestaciones severas de la enfermedad, refractaria a múltiples tratamientos inmunosupresores. Estos estudios reportan resultados similares, con una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 55% y 50% respectivamente (34,35).

Diabetes Mellitus.

La generación de células secretoras de insulina de células madre humanas y células madre pluripotenciales inducidas parece ser una gran promesa para la cura de la diabetes mellitus tipo 1. Las células madre embrionarias humanas derivadas del endodermo pancreático, pueden diferenciarse in vivo en células secretoras de insulina en respuesta a la glucosa en ratones inmunodeficientes; desafortunadamente se ha encontrado la aparición de teratomas en el 15% de los ratones receptores, por lo que aún se sigue estudiando la seguridad de este procedimiento (36). Zhou y colaboradores ha reportado la reprogramación de células exocrinas pancreáticas diferenciadas, en células secretoras de insulina en respuesta a hiperglucemia, un ejemplo de la aplicación de células madre pluripotenciales inducidas, para el tratamiento de este padecimiento (37).

Enfermedades del Sistema Nervioso.

Dos conceptos en la biología del desarrollo han cambiado en los últimos años. La teoría de que las neuronas del cerebro adulto no regeneran cayó tras la evidencia del nacimiento de nuevas neuronas del hipocampo y zona subventricular en roedores y seres humanos (38). Y el segundo es la posibilidad de una célula de cambiar su destino.

Diferentes estudios experimentales resumen la capacidad de la célula adulta hematopoyética procedente de médula o sangre de cordón de diferenciarse in vitro e in vivo hacia microglia, oligodendroglia, astrocito o neurona. Todo ello abre nuevos caminos para el tratamiento de accidentes cerebrales y enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson (39).

Reparación cardíaca.

Las modalidades terapéuticas para el tratamiento de la falla cardíaca son limitadas e incluyen la terapia médica, los marcapasos y el trasplante. Este es el tratamiento de elección para los estadios finales de muchas enfermedades cardíacas, pero la disponibilidad de donantes es limitada y las complicaciones importantes. Por esta razón, los avances en la terapia con células madre podrían proporcionar una fuente alternativa para el tratamiento de los cardiopatas (40). En este sentido, el reciente aislamiento y caracterización de una población de células madre hematopoyéticas purificadas es quizá el avance más prometedor, ya que estas células pueden diferenciarse a endotelio vascular, músculo y cardiomiocitos (41). Un estudio realizado por el grupo Orlin demuestra que esta capacidad de la célula hematopoyética de cambiar de destino no es una curiosidad biológica, sino una importante contribución a la reparación del miocardio in vivo (42). Es necesaria cierta cautela hasta que las propiedades funcionales y electrofisiológicas de los cardiomiocitos derivados de estas células estén bien definidas y pueda conseguirse un número suficiente de células para un resultado satisfactorio.

Uso en ortopedia.

La médula ósea contribuye a la formación de huesos largos en ratón. La mayoría de las investigaciones se centran en la curación de la osteogénesis imperfecta. Se han realizado protocolos terapéuticos usando modelos de ratón con osteogénesis imperfecta, con mejoría en la composición del hueso. En los niños afectados, la sustitución de su médula por médula de donantes mejoría la enfermedad: aumenta la densidad ósea total, disminuye las fracturas y se incrementa el crecimiento (43, 44, 45, 46).

Uso en Gastroenterología:

En el caso del hígado es conocida su capacidad de regeneración, ya que después de una hepatectomía de hasta dos tercios, las células restantes son capaces de restaurar el número de células previo a la cirugía.

En cuanto a la capacidad de la médula ósea adulta para producir hepatocitos, dos grupos de estudio la han demostrado en seres humanos (47). Los hepatocitos encontrados en hígados derivados de la célula madre hematopoyética varían en función de si existe lesión hepática o no; es decir, son más numerosos si existe lesión hepática (48). Estos hallazgos tienen gran importancia en pediatría por la capacidad de células de médula ósea para curar enfermedades metabólicas como la tirosinemia tipo 1, lo que se ha logrado hasta el momento en experimentos realizados en ratones (49).

Por otra parte el recambio de células epiteliales en el tracto gastrointestinal es un proceso que ocurre cada 2 a 7 días y aumenta tras lesión. Este proceso está regulado por una célula madre que en tubo digestivo no está bien identificada, aunque existe acuerdo que se localiza en las criptas intestinales y las glándulas gástricas (50).

En cuanto al papel de la célula madre de la médula ósea en el recambio normal y la regeneración de tejidos gastrointestinales dañados, algunos estudios realizados en pacientes trasplantados demuestran la presencia de miofibroblastos derivados de la célula madre hematopoyética en la lámina propia intestinal, y de células epiteliales en el tubo digestivo (51). Este hallazgo plantea la posibilidad de terapia génica para tratar la lámina propia dañada, evitando o tratando la formación de fibrosis en enfermedades como la de Crohn. (52)

Uso en alteraciones muscular esqueléticas.

Las células satélite, una célula mononuclear localizada entre el sarcolema y la lámina basal del músculo, es la célula capaz de dividirse y auto renovarse para mantener la fibra muscular intacta (53).

Los experimentos in vivo se encaminan a conocer los marcadores de clones celulares capaces de regenerar músculo adulto, pero cuando se realizan trasplantes in vivo de estas células, sólo una minoría sobreviven y son capaces de regenerar (54).

Entre las células candidatas a regenerar músculo, están las procedentes de la médula ósea, tanto la célula mesenquimatosas como la hematopoyética. Ferrara et al, separan la médula en dos fracciones (adherente, mesenquimatosas y no adherentes, hematopoyéticas) (54). Ambas se implantan en músculo de ratón y se observa que las dos contribuyen a la regeneración de fibras musculares (55).

El grupo de Gussoni et al, utiliza poblaciones de células purificadas en ratones con distrofia muscular tipo Duchenne y observan que las células trasplantadas expresan distrofina, aunque en número bajo (56).

Empleando modelos murinos y células mesenquimatosas de la médula, el grupo de Reyes consigue una diferenciación a células biogénicas más importante en número.

Uso de Neumología.

En el árbol broncopulmonar se ha propuesto la existencia de célula madre a varios niveles: epitelio pseudoestratificado de vía aérea proximal, bronquiolos y alvéolos.

La plasticidad de progenitores hematopoyéticos queda demostrada tras la inyección en recipientes femeninos de progenitores procedentes de donante masculino, y observar la producción de neumocitos (51).

También tras dañar el pulmón con bleomicina en ratones e infundir médula ósea se demostró la presencia de neumocitos nuevos en pulmón (57).

Uso en dermatología.

La epidermis y los folículos capilares son un claro ejemplo de autorrenovación. En la epidermis la proliferación celular parte de la capa basal, y en el folículo también existe una porción con actividad de célula madre. La plasticidad de la médula a este nivel está demostrada en los estudios de Krause et al (51).

Uso en Nefrología:

No existe una zona reconocida que produzca células madre en el riñón. Diferentes estudios han demostrado que las células de la médula modifican la progresión de enfermedades renales como el síndrome de Goodpasture o la esclerosis glomerular mesangial (58).

Una célula madre no es necesariamente una célula específica, sino más bien una función que puede ser asumida por diferentes tipos celulares. La capacidad de una célula de funcionar como célula madre disminuye a medida que esa célula madura. La plasticidad de estas células ha quedado demostrada sobre todo con la célula hematopoyética de médula adulta, lo que deja una puerta abierta para la curación de enfermedades degenerativas o incurables hasta el momento (59).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Brignier A, Gewirtz A. Embryonic and adult stem cell therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2):336-344.
- 2.- Watt F- Epidermal stem cells: markers, patterning and the control of stem cell fate. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci* 1998; 353: 831.
- 3.- Schultz. E, McCormick K. Skeletal muscle satellite cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol* 1994; 123: 213.
- 4.- Gage F, Ray J, Fisher L. Isolation, characterization, and use of stem cells from the CNS. *Annu. Rev. Neurosci.* 1995;18:159.
- 5.- Alison M, Sarraf C. Hepatic stem cells. *J. Hepatol* 1998; 29: 676.
- 6.- Weissman I. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100: 157.
- 7.- Welm B, Tepera S, Venezia T, Graubert T, Rosen J, Goodell M. Sca-1(pos) cells in the mouse mammary gland represent an enriched progenitor cell population. *Dev. Biol* 2002; 245: 42.
- 8.- Till J, McCulloch E. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res* 1961;14:213-22.
- 9.- Thomson J, Itskovitz-Eldor J, Shapiro S, Waknitz M, Swiergiel J, Marshall V, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-7.
- 10.- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-76.
- 11.- Grove J, Bruscia E, Krause O. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. *Stem. Cells.* 2004;22(4):487-500.
- 12.- Coghlan P. Stem Cell Plasticity: A view from de bridge. *ISTB* 2005; 89:
- 13.- Krabbe C, Zimmer J, Meyer M. Neural transdifferentiation of mesenchymal stem cells – a critical review. *APMIS* 2005;113:831–44.
- 14.- Kogler G et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med.* 2004 Jul 19;200(2):123-35.

15.- Mikkola I, Heavey B, Horcher M, Busslinger M. Reversion of B cell commitment upon loss of Pax5 expression. *Science* 2002;297:110-3.

16.- Johnsson J, Carlsson L, Edlund T, Edlund H. Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice. *Nature* 2002;371:606-9.

17. Ferber S, Halkin A, Cohen H, Ber I, Einav Y, Goldberg I, et al. pancreatic and duodenal homeobox, gene 1 induces expression of insulin, genes in liver and ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia. *Nat Med* 2000;6:568-72.

18.- Weintraub H, Tapscott SJ, Davis RL, ThayerMJ, Adam MA, Lassar AB, et al. Activation of muscle-specific genes in pigment, nerve, fat, liver and fibroblast cell lines by forced expression of MyoD. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:5434-8.

19.- Gurdon J, Melton D. Nuclear reprogramming in cells. *Science* 2008;322: 1811-5

20.- French A, Adams C, Anderson L, Kitchen J, Hughes M, Wood S. Development of human cloned blastocysts following somatic cell nuclear transfer with adult fibroblasts. *Stem Cells* 2008;26:485-93.

21.- Cowan C, Atienza J, Melton D, Eggan K. Nuclear reprogramming of somatic cells after fusion with human embryonic stem cells. *Science* 2005;309:1369-73.

22.- Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane J, Tian S, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007;318:1917-20.

23.- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861-72.

24.- Raya A, Rodriguez-Piza I, Guenechea G, Vassena R, Navarro S, Barrero MJ, et al. Disease-corrected haematopoietic progenitors from Fanconi anaemia induced pluripotent stem cells. *Nature* 2009;460:53-9.

25.- Chin MH, Mason MJ, Xie W, Volinia S, Singer M, Peterson C, et al. Induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells are distinguished by gene expression signatures. *Cell Stem Cell* 2009;5:111-23.

26.- Koc. O. N., Lazarus H. M., Mesenchymal stem cell: heading into the clinic. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 235-239.

27.- Prosper F., Verfaillie C. M. Celulas madre adultas. Ann. Sist. Sanit. Navar 2003 ; 26 : 345-356.

28.- Woodbury D., Schwrz E. J., Prockop D. J., Block I. B., Adult rat an human bone marrow estromal cells differentiate into neurons. J. Neuro Sci res 2000; 61: 363-370.

29.- Demirer T, Barkholt L, Blaise D, Pedrazzoli P, Aglietta M, Carella A. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: an emerging treatment modality for solid tumors. Nat Clin Pract Oncol 2008;5:256-67.

30.- Anne C. Brignier MD, Alan M. Gewirtz, MD. Embryonic and adult stem cell therapy. J Allergy Clin Immunol 2010;125: S336-44.

31.- Alan S. Wayne, Kristin Baird R. Maarten E. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukemia. Pediatr Clin N Am 2010; 57: 1-25.

32.- Burt RK, Loh Y, Pearce W, Beohar N, Barr WG, Craig R, et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. JAMA 2008;299:925-36.

33.- Jayne D, Passweg J, Marmont A, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation; European League Against Rheumatism Registry. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. Lupus 2004;13(3): 168-76.

34.- Burt RK, Traynor A, Statkute L, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. JAMA 2006;295(5):527-35.

35.- Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, Bang AG, Kelly O, Eliazer S, et al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. Nat Biotechnol 2008;26:443-52.

36. - Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. Nature 2008;455:627-32.

37.- Francesca Milanetti, Mario Abinun, Julio C. Voltarelli, Richard K. Burt. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Childhood Autoimmune Disease. Pediatr Clin N Am 2010; 57: 239-271.

38. - Gage F. H. Mammalian neural stem cell. Science 2000; 287; 1433-9.

39. - Chen J., Li Y., Chopp M. Intracerebral of bone marrow with BDNF after MCAo in rat. *Neuropharmacology* 2000; 39: 711-716.
40. - Hughes S. Cardiac stem cell. *J. Pathol* 2002; 197: 468-478.
41. - Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Bodine S. M., Leri A., Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-705.
- 42.- Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Bodine S. M., Leri A., Anversa P. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 1433-1439.
43. - Nilsson S., Dooner M., Weier H. Cells capable of bone production engraft from whole bone marrow transplants in nonablated mice. *J. Exp Med*; 199: 729.734.
44. - Pereira R., O Hara M., Laptev A. Marrow stromal cells, a source of progenitor cells for nonhematopoietic tissues in transgenic mice with a phenotype of osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1141-1147.
- 45.- Horwitz E., Prockop D., Fitzpatrick L., Koo W., Mars J., Brenner M. Osteogenesis imperfecta calls for caution. *Nature Med* 1999; 5: 466-467.
- 46.- Horwitz E., Prockop D., Fitzpatrick L., Koo W., Mars J., Brenner M. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nature Med* 1999; 5: 309-313.
47. - Alison M. R., Poulson R., Jeffery R. Hepatocytes form non- hepatic adult stem cells. *Nature* 2000; 406: 257.
- 48.- Kleeberger W., Rothamel T., Glockner S., Flemming P., Lehmann U., Kreipe H. High frequency of epithelial chimerism in liver transplants demonstrated by microdissection and STR-analysis. *Hepatology* 2002; 35: 110-116.
- 49.-Lagasse E., Connors H., Al-Dhalimy M. Purified hematopoietic stem cell can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nature Med* 2000; 6: 1229-1234.
50. - Brittan M., Wright N. A. Gastrointestinal stem cells. *J. Pathol* 2002; 197: 492-509.
- 51.- Krause D. S., Thiese N. D., Collector M. I. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001; 105: 369-377.

52. - Targan S. R., Hanauer S. B., Van Deventer S. J. A Short – term study of chimeric monoclonal and mammary gland epithelium. *Am J Pathol* 1999; 154: 29-35.
53. - Seale P., Sabourin L. A., Grgis-Gabardo A., Mansouri A., Gruss P., Rudinick M. A. Pax-7 is required for the specification of miogenic satellite cells. *Cell* 2000; 102: 777-786.
- 54.- Beauchamp J. R., Page! C. N., Partridge T. A. a dual- marker system for quantitative studies of myoblast transplantation in the mouse. *Transplantation* 1997; 63: 1794-1797.
- 55.- Partridge T. A. The fantastic voyage of muscle progenitor cells. *Nature Med* 1998; 4: 554-555.
- 56.- Gussoni E., Soneoka Y., Strickland C. D. Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantations. *Nature* 1999; 401: 390-394.
57. - Kotton D. N., Ma B. Y., Cardoso W. V. Bone Marrow derived cells as progenitor of lung alveolar epithelium. *Development* 2001; 128: 5181-5188.
58. - Yokoo T., Ohashi U., Shen J. Genetically modified bone marrow continuously supplies anti-inflammatory cells and suppresses renal injury in mouse Goodpasture syndrome. *Blood* 2001; 98: 57-64.
- 59.- C. Garrido Colino. Estado actual de La investigación con células madre. *Ann Pediatr* 2003; 59 (6): 552-558.



Figura No 1. Una de las principales características de las células progenitoras es la autorregeneración, esto les permite mantener un número predeterminado de células progenitoras que asegura la subsistencia de las mismas.

CELULAS PROGENITORA

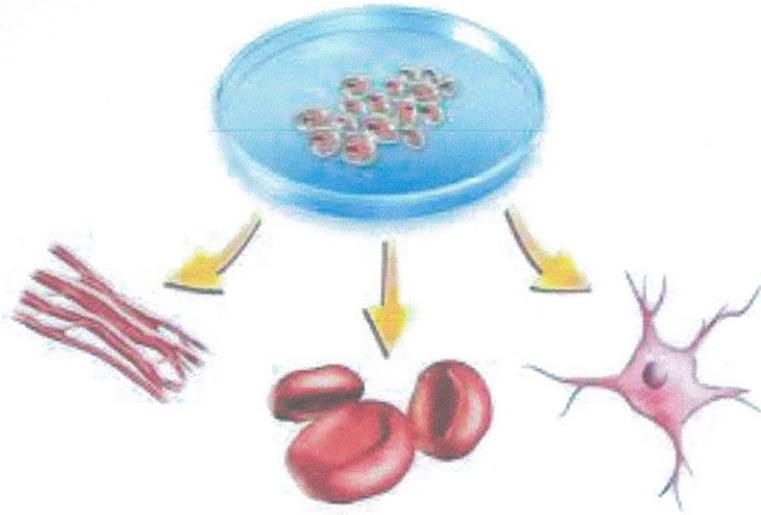


Figura No 2. Plasticidad de las células Progenitoras



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

PLASTICIDAD DE LA CELULA MADRE.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. GUILLERMO JOAQUIN GAYTAN FERNANDEZ

TUTOR: DR. ALBERTO OLAYA VARGAS



2011