

Células Madre: Conceptos y Oportunidades Presentes y Futuras

STEM CELLS: CONCEPTS AND PRESENT AND FUTURE OPPORTUNITIES

Tamara Jorquiera J.¹, Carlos I. León G.², Augusto Brazzini A.³,
Raúl Cantella S.⁴, Mariana Brazzini M.⁵

RESUMEN

Las células madre son células inmaduras con capacidad de diferenciación y auto renovación, lo que hace que sean una excelente alternativa para la medicina regenerativa. En esta revisión, se explican conceptos básicos sobre los distintos tipos de células madre: embrionarias y adultas; aclarando su potencial y usos. Además, se explican diversas aplicaciones de las células madre, enfatizando la terapia celular que usa células adultas, autólogas y sin manipulación. Este tipo de terapia, al usar células adultas no tiene problemas éticos ni legales, usa células autólogas sin manipulación; por lo que no conlleva a riesgos adicionales al procedimiento de implante, sólo se extrae un grupo de células de un lugar del cuerpo y se colocan en otro lugar. Es considerada parte de la práctica médica por instituciones como la FDA y la EMEA por lo que no requiere de ensayos clínicos ni permisos especiales. El médico y la institución donde trabaja debe aprobar la realización de esta terapia y sobre todo, el paciente debe tener un consentimiento informado. Esta terapia se realiza en diversos centros de América Latina, Europa y Asia para enfermedades como Cardiopatía isquémica, Diabetes Mellitus, Parkinson, Post ACV, Insuficiencia arterial periférica, Cirrosis hepática, Esclerosis múltiple, etc. En USA se realiza en el campo de la traumatología.

PALABRAS CLAVE

células madre, medicina regenerativa, terapia celular

ABSTRACT

Stem cells are immature cells capable of differentiation and self-renewal, which makes them an excellent choice for regenerative medicine. In this review we explain basic concepts about the different types of stem cells: embryonic and adult; clarify its potential and uses. We also explain various applications of stem cells, emphasizing cellular therapy using adult autologous non-manipulated stem cells. This type of therapy, using adult cells has no legal or ethical problems, it is using autologous cells without manipulation, hence it carries no additional risk to those of the implant procedure, it is only a group of cells extracted from one part of the body and replaced elsewhere in the same body. It is considered part of medical practice by institutions like the FDA and the EMEA so that it does not require clinical trials or special permits. The doctor and the institution where he works should approve the implementation of this therapy and above all, the patient must have an informed consent. This type of cell therapy is being conducted in various cell therapy centers in Latin America, Europe and Asia for:

- 1 Médico Cirujano, Investigador Instituto Brazzini Radiólogos, Docente Facultad de Medicina Humana - Universidad de San Martín de Porres - Lima - Perú Miembro fundador de la Asociación Peruana de Terapia Celular (APTCEL - PERU) y miembro del comité consultivo para el registro de reimplante de la Sociedad Internacional de Medicina Celular (ICMS - EEUU).
- 2 Médico Cirujano, Investigador Instituto Brazzini Radiólogos, Docente Facultad de Medicina Humana - Universidad de San Martín de Porres - Lima - Perú, Medicina General - Instituto Peruano de Paternidad Responsable. Miembro fundador de la Asociación Peruana de Terapia Celular (APTCEL - PERU) y miembro de la Sociedad Internacional de Medicina Celular (ICMS - EEUU).
- 3 Médico Radiólogo Intervencionista, Director Instituto Brazzini Radiólogos, Docente Facultad de Medicina Humana - Universidad de San Martín de Porres - Lima - Perú. Miembro fundador y Vicepresidente de la Asociación Peruana de Terapia Celular (APTCEL - PERU) y miembro del Consejo Científico de la Sociedad Internacional de Medicina Celular (ICMS - EEUU).
- 4 Médico Radiólogo Intervencionista, Instituto Brazzini Radiólogos, Docente Facultad de Medicina Humana - Universidad de San Martín de Porres - Lima - Perú. Miembro fundador de la Asociación Peruana de Terapia Celular (APTCEL - PERU) y miembro de la Sociedad Internacional de Medicina Celular (ICMS - EEUU).
- 5 Médico Cirujano, Residente de Radiología - Hospital Almenara - Facultad de Medicina Humana - Universidad de San Martín de Porres - Lima - Perú. Miembro fundador de la Asociación Peruana de Terapia Celular (APTCEL - PERU) y miembro de la Sociedad Internacional de Medicina Celular (ICMS - EEUU).

ischemic heart disease, diabetes mellitus, Parkinson's, stroke, peripheral arterial disease, liver cirrhosis, multiple sclerosis, etc. The U.S. is just beginning cell therapy in the field of orthopedics.

KEYWORDS

Stem cells, regenerative medicine, cell therapy Células Madre: Conceptos y Oportunidades Presentes y Futuras

La Célula Madre es una célula que se caracteriza por ser inmadura, poco diferenciada (no especializada) y tener las capacidades de auto- renovación y diferenciación (1), pudiendo producir cualquier tipo de célula que constituye el cuerpo de un ser vivo. Ver Figura 1 (caract). También se le conoce como stem cell, o célula tronco o troncal.

La Diferenciación es un proceso durante el cual las células jóvenes, inmaduras (no especializadas) adoptan características individuales y alcanzan su forma y función maduras – especializadas. Ver Figura 2. Este proceso es controlado por señales internas como el DNA de la célula y por señales externas como el microambiente celular, el contacto celular y otras señales químicas (citoquinas).

Según su capacidad de diferenciación, las células madre se pueden clasificar en diversos tipos, entre los que tenemos a las células totipotentes, pluripotentes, multipotentes y las unipotentes (2); las cuales detallamos a continuación:

Totipotentes: Pueden crecer y formar células de las tres capas germinales, teniendo la capacidad de generar un organismo completo. Las podemos encontrar en el estadio de mórula (luego de la división del huevo o cigoto).

Pluripotentes: Son aquellas que puede formar cualquier otro tipo de célula proveniente de los tres linajes embrionarios (endodermo, ectodermo y mesodermo), así como el saco vitelino, pero no pueden formar un organismo completo.

Multipotentes: Sólo pueden generar células de su propia capa germinativa de origen (por ejemplo: una célula madre mesenquimal de médula ósea, al tener naturaleza mesodérmica, dará origen a células de esa capa como miocitos, adipocitos u osteocitos, entre otras).

Unipotentes: Pueden formar únicamente un tipo de célula particular.

Las células madre también se pueden clasificar según el momento de desarrollo en el cual se encuentran, así tenemos:

- Embrionarias
- Adultas

Células Madre Embrionarias

Son pluripotenciales y para su obtención es necesario terminar con el desarrollo del embrión humano. Ver Figura 3. Se debe tener un embrión como blastocisto para obtener células madre embrionarias. Ver Figura 4.

Son demasiado potentes y no se ha logrado controlarlas, por lo que generan teratomas (tumores). Todavía no se les puede usar en terapia celular. Al mismo tiempo en muchos países, como el nuestro, está legalmente prohibido su uso por los problemas éticos y legales que acarrear. En Estados Unidos sí se puede llevar a cabo investigación in vitro e in vivo en animales con células madre embrionarias, hasta hace poco, dinero del gobierno americano sólo podía usarse para trabajar en líneas celulares ya existentes y estaba prohibido la creación de nuevas líneas. Sin embargo recientemente se aprobó presupuesto del estado para la creación de más líneas de células embrionarias para la investigación. También se ha aprobado un ensayo clínico de fase I para el uso experimental de células embrionarias modificadas en el tratamiento de lesiones medulares en humanos (3).

Células Madre Adultas

- **Células Madre de Médula Ósea:** Son células inmaduras que se encuentran en la médula ósea de los huesos. Hay muchos tipos de células en este nicho, pero son dos tipos las más importantes; las células madre hematopoyéticas y las células madre mesenquimales. Son de muy fácil acceso y obtención.
- **Células Madre de Cordón Umbilical:** Son células inmaduras que se encuentran en la sangre del cordón umbilical. Hasta hace un tiempo eran descartadas junto con el resto de la placenta como desecho biológico.
- **Células Madre de Sangre Periférica:** Son células inmaduras que se encuentran circulando por la sangre. Generalmente provenientes de la médula ósea, que han salido de ella para ayudar en la regeneración de algún tejido. Actualmente es posible promover la salida de algunos tipos celulares de la médula hacia el torrente sanguíneo utilizando fármacos estimuladores.
- **Células Madre de Otros Tejidos Adultos:** Contrario a lo que se pensaba anteriormente, todos los tejidos del cuerpo humano tienen capacidad de regeneración gracias a que tienen células madre en regiones especiales. Por ejemplo, actualmente se conoce que el cerebro adulto posee células madre (4) que continuamente se están dividiendo para reemplazar células muertas; y así sucede con otros órganos.

Tabla 1. Ventajas y Desventajas de Células Madre Embrionarias y Adultos

CM Embrionarias	CP Adultas
Ventajas:	
Pluripotencialidad	Relativa fácil obtención No tienen problemas éticos No requieren cultivos ni manipulación No forman tumores
Desventajas:	
Graves problemas éticos Requiere cultivos (Técnica costosa y sofisticada) Forman Teratomas	Menor potencialidad Falta de caracterización total
Proyección en la terapia:	
A futuro	Actual

Existen otros usos para las células madre, por ejemplo en el área de ingeniería de tejidos; donde se reemplaza órganos y tejidos sólidos dañados por otros creados in vitro a partir de células madre. También existen las vacunas celulares; donde se implanta células inmunológicas activadas con capacidad de generar anticuerpos específicos; y la terapia génica, que utiliza células manipuladas genéticamente para corregir diversas condiciones. Sin embargo, todo esto necesita mucha manipulación celular, así como controlar la formación de teratomas. Esto implica muchos años de estudios para poder ser parte de la práctica médica.

Pero existe una aplicación que ya se utiliza desde hace algunos años a nivel mundial, esta es la terapia regenerativa; que tiene como objetivo utilizar células (Células Madre o Progenitoras) que ayuden a regenerar estructural y funcionalmente un órgano o tejido lesionado. El prototipo de la terapia celular es el trasplante de médula ósea; que se usa desde hace más de 30 años como un Trasplante Alogénico en:

- Leucemias Agudas
- Leucemia Mieloide Crónica
- Síndrome Mielodisplásico
- Anemia Aplásica
- Inmunodeficiencia Combinada Severa
- Enfermedad Hematológica Congénita severa

En el trasplante alogénico, los pacientes reciben las células madre de su hermano, hermana, padre o madre compatible. Una persona que no sea familiar del paciente (un donante no emparentado) también puede aportar las células madre. Sin embargo, si se realiza este trasplante será necesario buscar el mayor grado de compatibilidad posible entre donante y receptor; además de usar medicamentos inmuno-supresores para evitar el rechazo del tejido.

Por otro lado, en la terapia celular regenerativa se utiliza otro tipo de trasplante, el autólogo. En este tipo de trasplante los pacientes reciben sus propias células obtenidas previamente. Existen varias formas de terapia autóloga con células madre adultas que se pueden clasificar según el lugar de recolección y según la manipulación que reciban estas células luego de ser colectadas.

Los lugares de recolección más frecuentes son:

1. Médula ósea:

Este es el reservorio más grande de células madre, además de ser el que se utiliza desde hace varios años y en ella existen una gran variedad de células madre:

- Células progenitoras hematopoyéticas (CPH): Son las células progenitoras más estudiadas y mejor "caracterizadas". (5). Tienen una larga historia de utilización y son de fácil obtención. Por su potencialidad pueden generar las 8 líneas hematopoyéticas. Tienen una gran capacidad de proliferación; algunas pueden generar hasta 1013 células sanguíneas maduras, además poseen una alta capacidad de auto renovación; en animales pequeños (Ej. ratones) bastan 10 CPH para reconstituir totalmente la hematopoyesis.
- Células progenitoras endoteliales (CPE): Originan células endoteliales, por lo que están involucradas en angiogénesis (6)
- Células progenitoras mesenquimales (CPM): Que dan origen a tejido graso, óseo, muscular, cartilaginoso. Al parecer son más "plásticas" que las CPH (7,8)
- MAPCs: Son células progenitoras adultas (CPA) pluripotentes, probablemente sea una población muy primitiva de CPM (9)

- VSEL: Células madre muy pequeñas similares a las embrionarias (Very Small Embryonic Like Stem Cells). (10,11)

Las células madre de médula ósea han demostrado diferenciación hacia líneas celulares de su misma capa germinal; como hueso, músculo y cartilago (fenómeno llamado diferenciación) y también hacia líneas celulares de distinta capa germinal; como neuronas, hepatocitos y células beta (fenómeno llamado transdiferenciación (12,13,14,15). Esto ha sido comprobado tanto in vitro; usando factores de crecimiento y estimuladores, como in vivo. Pero debemos recordar que el nicho de cultivo creado in vitro, nunca logrará la perfección del tejido in vivo; con sus contactos celulares, matriz extracelular, factores bioquímicos circulantes, polaridad celular, etc. Motivo por el cual la diferenciación in vivo se puede esperar que sea mucho más efectiva, logrando características biológicas, morfológicas y funcionales (16)

2. Sangre de cordón umbilical: Las células madre de cordón umbilical se obtienen durante el parto, una vez que el niño ha nacido. La placenta queda dentro del vientre materno por un tiempo más y es ese momento que se aprovecha para la recolección. En caso de cesárea, también se espera que el niño nazca para realizar la recolección. Si esta sangre no se recolecta para estos fines, será descartada como desecho biológico. No presenta ningún riesgo para el niño ni para la madre. Por el contrario, contar con estas células podría significar un beneficio enorme en un futuro para ese mismo niño como terapia autóloga; o para sus familiares como terapia alogénica.

3. Sangre periférica: Se obtienen células madre utilizando una máquina de aféresis, que saca la sangre del cuerpo del paciente, separa y recolecta las células madre y devuelve la sangre nuevamente al cuerpo. Normalmente en la circulación periférica existen células madre pero en muy pequeña cantidad. Para obtener una cantidad significativa es necesario utilizar fármacos estimuladores que las hagan salir de la médula, sin embargo no todos los tipos de células presentes en la médula logran ser estimuladas para salir a la sangre periférica.

Según la manipulación:

Existen varias formas de manipulación, pero en general la sangre recolectada deberá ser separada y purificada para no utilizar tipos celulares no deseados.

Hay veces en que las células madre ya separadas serán cultivadas para expandirlas (crear más cantidad de células), la expansión en cultivo corto no altera características y se considera como mínima manipulación.

La terapia autóloga y con mínima o ninguna manipulación

Hay casos en que las células sólo son separadas por medios físicos, como la centrifugación. Se obtiene toda la porción mononuclear, donde encontraremos varios tipos de células madre. En este procedimiento, las células no se cultivan ni se ponen en contacto con sueros animales ni con fármacos ni químicos que induzcan diferenciación, por lo tanto se consideran no manipuladas. Es así, como grupo de mononucleares, que se usan en el tratamiento. En estos casos, las células madre ya separadas se infunden al paciente tal y como fueron extraídas, por lo que no conllevan riesgos adicionales al procedimiento de implante. En estos casos, en donde se están uniendo 2 procedimientos ya comprobados en cuanto a seguridad y eficacia, no será necesario pasar por un ensayo clínico. A esta, la terapia celular regenerativa autóloga y sin manipulación, se le considera una innovación y es lo que se está realizando en diversos centros de terapia celular de América Latina, Europa y Asia para enfermedades como Cardiopatía isquémica, Diabetes Mellitus, Parkinson, Post ACV, Insuficiencia arterial periférica, Cirrosis hepática. Esclerosis múltiple, etc.

En otros casos, la separación es más estricta y se intentará obtener un solo tipo de célula madre, las que se usan más frecuentemente son las mesenquimales. Luego de tenerlas aisladas, estas se cultivan por un corto tiempo, asegurándose así que no existan cambios estructurales ni funcionales. Con esta expansión se logra obtener mayor cantidad de células y así son implantadas. Este tipo de terapia celular es la que se está realizando hace un corto tiempo en algunos centros de terapia celular en USA, sobre todo en el campo de la traumatología y en algunos centros de Europa.

Al considerar la terapia autóloga y con mínima o ninguna manipulación como una innovación, esta no requiere de aprobación más que de la institución en la cual se esté realizando el procedimiento y un consentimiento informado del paciente. Considerándola una opción terapéutica en manos de médicos expertos en el tema y su sustento, teniendo ya comprobada su seguridad (17,18,19).

La terapia autóloga y con manipulación

Los cultivos largos pueden alterar las características biológicas de las células y esto podría traer consecuencias desconocidas o afectar la migración de estas (20) Otras veces además de expandirlas en cultivos pueden ser inducidas a diferenciarse hacia un tipo celular específico (artificialmente en un laboratorio) para posteriormente trasplantarlas. En otras ocasiones, las células serán modificadas genéticamente antes de su implante (considerado terapia génica). No obstante si se cambia las características biológicas de las células, las consecuencias no están aún bien definidas ni estudiadas, al

igual que sucede con el cultivo largo, motivo por el cual todo procedimiento terapéutico de este tipo deberá pasar primero por ensayos clínicos, considerando todas las fases de estos, para primero comprobar su seguridad y luego su eficacia.

La terapia alogénica

Es la opción terapéutica para múltiples enfermedades, aplicada desde hace varias décadas y que tiene una regulación al respecto, donde se le considera como un trasplante de tejidos (ley N° 23415 del Perú). Sin embargo debemos recordar que esta terapia viene acompañada del uso de diversos fármacos (antineoplásicos, inmunomoduladores, inmunosupresores) que pueden aumentar su morbilidad.

Mecanismos de acción de la Terapia Celular

Las células madre han comprobado su capacidad de migración en diversos estudios (21). Se sabe que ellas son llamadas por citokinas a regiones lesionadas del cuerpo, el eje más conocido de este fenómeno es el de SDF1/CXCR4 (22). Esta característica es la que se aprovecha cuando se realiza la terapia celular, se infunden las células en el torrente sanguíneo, lo más cercano a la lesión posible y estas además serán atraídas a cruzar las paredes del vaso para llegar al tejido dañado en sí. Una vez en el tejido existen diversos mecanismos de acción para actuar en la regeneración de los tejidos en la terapia celular autóloga con mínima o ninguna manipulación. Cuando se infunde la porción mononuclear completa por vía arterial observamos, casi siempre, dos momentos de acción; uno a corto plazo y otro a largo plazo. A los días, y en otros casos horas, de haber realizado la terapia celular, observamos una mejoría que atribuimos a la acción de factores de crecimiento y citoquinas presentes en el plasma. Ellos estimularían las células maduras y progenitoras del propio tejido receptor dañado, iniciando acciones de regeneración. En la figura 5 se puede ver un ejemplo de acción en el tejido hepático dañado.

A largo plazo estarían actuando mecanismos más permanentes, como la diferenciación, que es el mecanismo de acción más obvio y esperado. Sin embargo, las células madre también secretan las sustancias que ayudan a regenerar tejidos y a activar células progenitoras residentes del tejido. También existe la posibilidad de la fusión celular.

Por otro lado, las células madre aumentan la circulación (23) en los tejidos por mecanismos de angiogénesis y vasculogénesis, sobretodo en áreas hipoperfundidas, siendo así una excelente opción terapéutica para enfermedades como el stroke, la hipoxia cerebral y la enfermedad vascular periférica.

La vasculogénesis (ver Figura 6) es la creación de nuevos vasos en lugares donde no hay circulación, por la agregación de angioblastos o células progenitoras endoteliales para la formación de nuevos vasos, que generalmente empezarán muy delgados, con sólo una capa de células endoteliales (16). La angiogénesis (ver Figura 7) es la formación de nuevos vasos a partir de vasos ya existentes, por la proliferación y migración de células endoteliales ya diferenciadas.

Todos estos mecanismos han sido ya comprobados en el estudio que realizó el equipo del Dr Hare en la Universidad de Miami (16), incluso observan un grupo de células madre indiferenciadas del donante en el tejido del receptor varias semanas después del implante y refieren podría tratarse de células que quedan en el tejido en ese estado indiferenciado para perpetuar la secreción de sustancias regeneradoras y de activación en el área lesionada. La figura 8 siguiente muestra un resumen de sus hallazgos.

Todos estos mecanismos de acción actúan a la vez para lograr una mejora en la función del tejido y con ello una mejor calidad de vida en el paciente. Es necesario recordar que no se está tratando la causa de la enfermedad, por lo que la lesión puede seguir ocurriendo en el futuro si esta no se controla. La terapia celular con células madre adultas autólogas no cura ninguna enfermedad y es necesario reducir los factores de riesgo además de realizar la terapia para lograr mejores resultados.

Innovación con Células Madre: Una Oportunidad

Las innovaciones son cambios que surgen de manera intencional, supone un cambio orientado y justificado, dentro de un campo que es conocido y aceptado. Es un cambio deliberado y permanente en el tiempo, que introduce modificaciones significativas en el sistema, actuando sobre alguno o sobre todos los componentes de la función del médico para mejorar una práctica, con relación a ciertos objetivos deseados.

Fuera de la investigación, la innovación se adecua a las necesidades especiales de cada paciente. La implementación de técnicas innovadoras que valen la pena (exitosas) se implementan con mayor rapidez (que las técnicas de investigación) y las técnicas que perjudican se pueden dejar más rápido (24,25).

CONCLUSIONES

En conclusión debemos mencionar que existen varios tipos de terapia celular, sin embargo sólo la terapia con células madre adultas autólogas con ninguna o mínima manipulación debe ser usada como opción terapéutica

actualmente. Los demás tipos de terapia, por cambiar las características biológicas de las células, deberán ser aprobadas aceptar luego de un riguroso estudio. La terapia autóloga y con mínima manipulación es sólo la unión de 2 técnicas ampliamente usadas desde hace ya muchos años y son consideradas parte de práctica médica, debiendo ser aprobada por el paciente y el médico o institución que las imparte. Aunque los mecanismos completos de regeneración y activación tisular no se conocen completamente, las células

madre del paciente se colocan en el mismo paciente de una forma fisiológica, por lo que es muy segura, teniendo básicamente las complicaciones del procedimiento de implantación. Motivo por el cual es muy importante que el procedimiento de implante sea lo menos invasivo posible. Debido al alto impacto que esta terapia puede tener en la calidad de vida de los pacientes, es casi un compromiso la publicación de los resultados obtenidos en esta; motivo por el cual el seguimiento de los pacientes es de suma importancia.

Figura 1. Características que definen una célula madre.

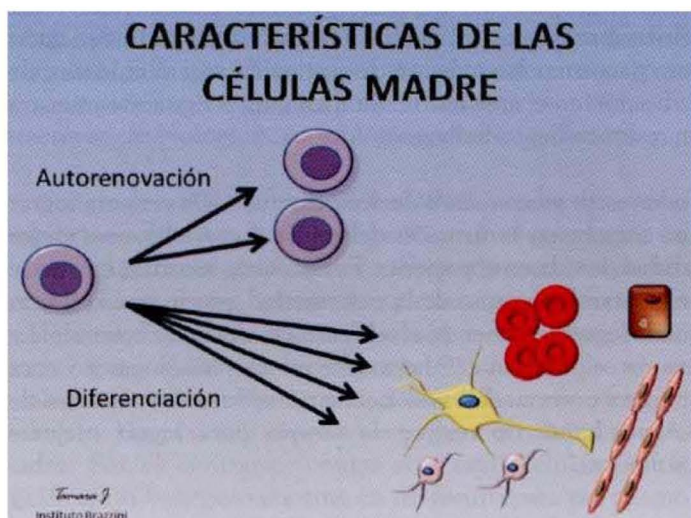


Figura 3. Proceso por el que deben pasar las células madre embrionaria para su potencial uso en la terapia.

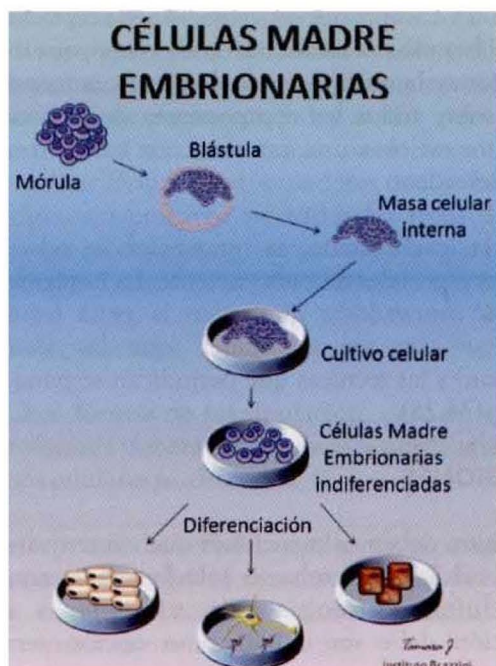


Figura 2. Diferenciación y transdiferenciación comprobada por diversos estudios de las células madre mesenquimales de médula ósea.

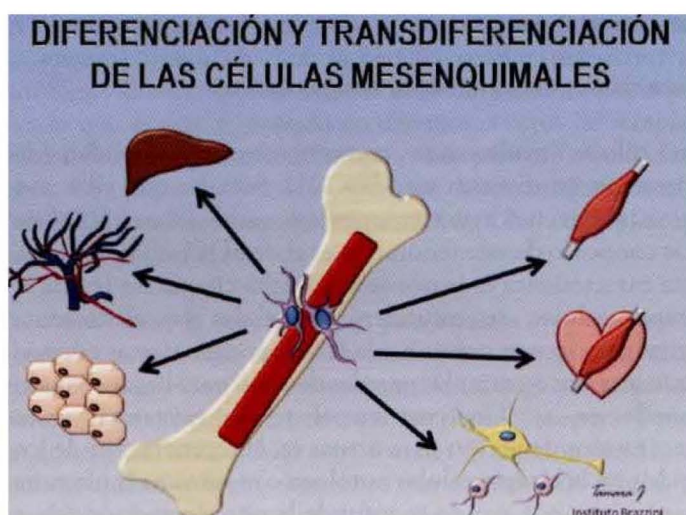


Figura 4. Etapas del desarrollo embrionario, el 5to día de desarrollo se puede observar el blastocisto, de donde se obtienen las células madre embrionarias.

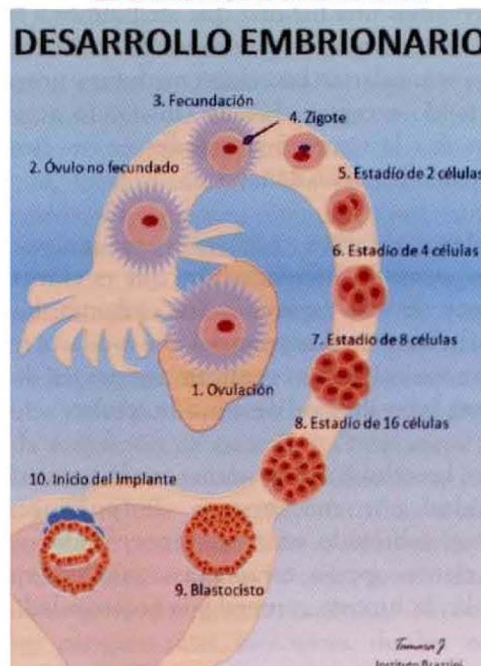


Figura 5. Los mecanismos de acción a corto y largo plazo de las células madre en la terapia celular que actúan directamente regenerando hepatocitos. Acción telcerina y paracrina a hepatocitos dañados, acción en células ovas (células madre residentes del tejido hepático), fusión celular y transdiferenciación.

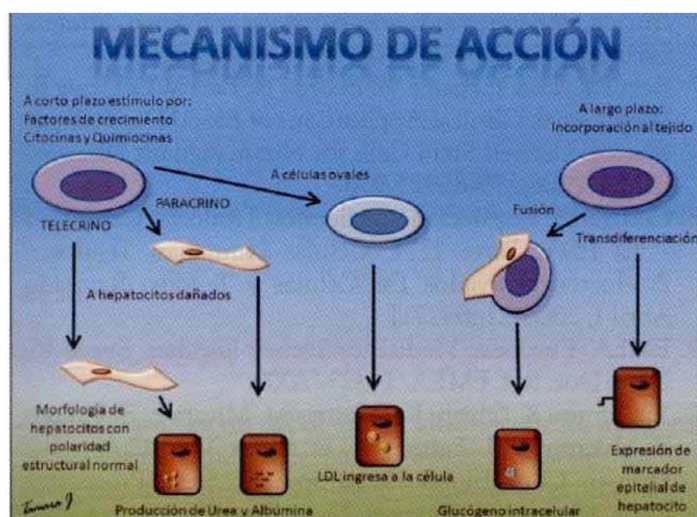


Figura 7. La angiogénesis es la formación de nuevos vasos desde unos ya existentes. Los nuevos vasos serán creados de la migración de células endoteliales ya existentes, gracias al estímulo proporcionado por las células madre.

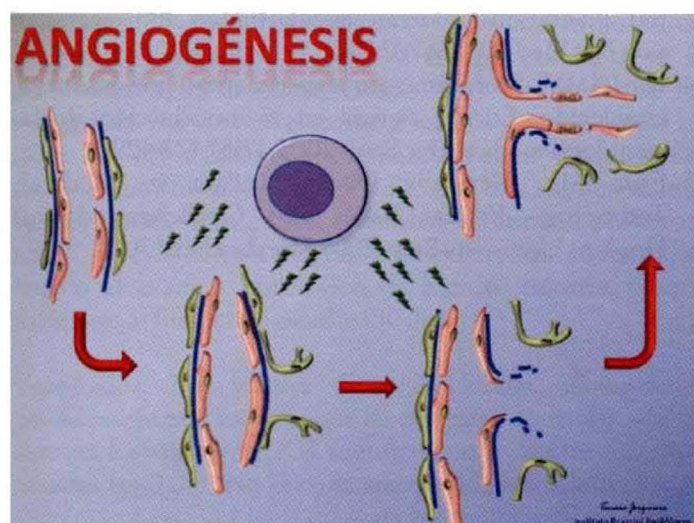


Figura 6. La vasculogénesis es la formación de nuevos vasos en dónde no hay circulación. Los nuevos vasos serán creados de células madre endoteliales y angioblastos y al inicio solo tendrán una capa única de endotelio.

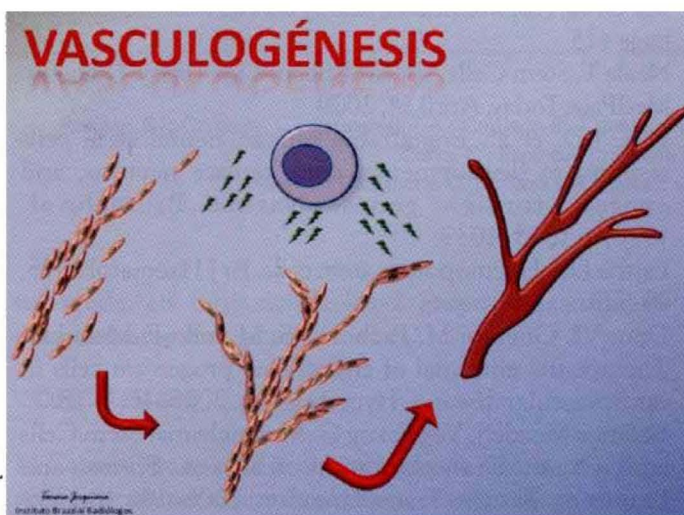


Figura 8. Hallazgos del grupo liderado por el Dr Joshua Hare de la Universidad de Miami. Se creó una lesión isquémica cardíaca en ratas hembra (XX) y luego se infunde células madre mesenquimales de donante macho (XY). Se observa vasculogénesis en el área totalmente isquémica de la lesión y angiogénesis en el borde de la lesión. En el borde también se encuentran células madre del donante (XY) diferenciadas a cardiomiocitos que tienen uniones GAP con los cardiomiocitos del tejido (XX). Además se encuentran por primera vez un grupo de células madre aún indiferenciadas cerca a la lesión.



BIBLIOGRAFÍA

1. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000;100:157-68.
2. Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition Ma Graw Hill Medical Anthony S Fauci et al. 2008 Part 4 page 425
3. Neale T. Stem Cells Appear Effective for Type 1 Diabetes. *MedPage Today*, April 14, 2009
4. Flax, J.D. et al. Engraftable human neural stem cells respond to developmental cues, replace neurons, and express foreign genes. *Nature Biotechnol.* 1998;16,1033-1039
5. Lajtha LG. Haemopoietic stem cells. *Br J Haematol* 1975, 29:529
6. Dzau VJ, Gneocchi M, Pachori AS, Morello F, Melo LG. Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Hypertension*. 2005; 46: 7-18.
7. Bolaños-Meade J, Vogelsang G. Mesenchymal Stem Cells and Organ Transplantation: Current Status and Promising Future. *Transplantation* 2006; 81; 10:1388-1389
8. Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, Jiang Y, Blackstad M, Lund T, et al.
9. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest*. 2002;109(10):1291-302.
10. Kucia M, Reza R, Campbell FR, Zuba-Surma E, Majka M, Ratajczak J, Ratajczak MZ. *Leukemia*;2006;20:857-869.
11. Kucia M, Wysoczynski M, Ratajczak J, Ratajczak MZ. Identification of very small embryonic like (VSEL) stem cells in bone marrow. *Cell Tissue Res*. 2008;331(1):125-34.
12. Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition Ma Graw Hill Medical Anthony S Fauci et al. 2008 Part 4 page 426
13. Hermann A, Gastl R, Liebau S, Popa O, Fiedler J, Boehm BO, Maisel M, et al. Efficient generation of neural stem cell-like cells from adult human bone marrow stromal cells. *J Cell Sci*; 2004;117:4411-4422
14. Anderson DJ, Gage FH, Weissman IL. Can stem cells cross lineage boundaries? *Nat Med* 2001;7:393-5.
15. Temple S. Stem cell plasticity - building the brain of our dreams. *Nat Rev*. 2001;2:513-520
16. Quevedo HC, Hatzistergos KE, Oskouei BN, Feigenbaum GS, Rodriguez JE, Valdes D, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells restore cardiac function in chronic ischemic cardiomyopathy via trilineage differentiating capacity *PNAS*, 2009;106;33:14022-27
17. Burt RK, Loh Y, Pearce W, Beohar N, Barr WG, Craig R, Wen Y, et al. Clinical Applications of Blood-Derived and Marrow-Derived Stem Cells for Nonmalignant Diseases. *JAMA*. 2008;299(8):925-936
18. Código De Regulaciones Federales, Título 21, Capítulo I - La FDA. Parte 1271. Células Humanas, Tejidos y Productos Derivados De Células y Tejidos, Revisado Abril 1, 2008 [21cfr1271]
19. EMEA - European Medicines Agency. Londres, Enero 16, 2009. Doc. Ref. EMEA/14327/2009
20. Yamamura K, Ohishi K, Masuya M, Miyata E, Sugimoto Y, Nakamura S, Fujieda A, et al. Ex Vivo Culture of Human Cord Blood Hematopoietic Stem/Progenitor Cells Adversely Influences Their Distribution to Other Bone Marrow Compartments After Intra-Bone Marrow Transplantation. *Stem Cells* 2008; 26(2):543-549
21. Möhle R, Moore MAS, Rafii S. The Role of Endothelium in the Regulation of Hematopoietic Stem Cell Migration. *Stem Cells* 1998;16,10: 159-165
22. Kucia M, Ratajczak J, Ratajczak MZ. Bone marrow as a source of circulating CXCR4+ tissue-committed stem cells. *Biol. Cell*; 2005;97:133-146
23. Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration *Nat Med* 2003;9:702-712
24. Pons JMV. Procedimiento experimental, innovador y establecido. Ética y ciencia en la introducción de la tecnología médica. *Gac Sanit* 2003;17(5):422-429
25. Eton ML, Kennedy D. Innovation in Medical Technology- Ethical Issues and Challenges. Johns Hopkins University Press 2007 Maryland EEUU.