

**APOPTOSIS:**

Muerte celular programada. En el contexto de la Medicina Regenerativa, las células apoptóticas pueden ser consideradas células enfermas o viejas. Estas células se detectan habitualmente mediante tinción de Anexina V y citometría de flujo.

**AUTÓLOGO (autoinjerto):**

Significa implante, trasplante infusión o transferencia de células o tejido humano a la propia persona a la que se le han extraído células o tejidos.

Situación en la que se administra un producto biológico a la misma persona de la que se obtiene. El individuo del que se obtiene el producto es el mismo sobre el que se aplica.

**ALOGENICO (aloinjerto):**

Situación en la que se administra un producto biológico a una persona diferente a la persona de la que se obtiene. El individuo del que se obtiene el producto es distinto al individuo sobre el que se aplica (pero de la misma especie). En caso de ser de una especie distinta se denomina xenogénico (o xenoinjerto).

**CD – MARCADORES CD (*Cluster of differentiation*)**

Los marcadores de grupos de diferenciación (marcadores CD) forman parte de un protocolo para caracterizar células basado en las moléculas que aparecen en su superficie. Usando técnicas de inmunofenotipado como la citometría de flujo, se puede identificar la identidad fenotípica de una célula.

Por ejemplo, según la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT), las células madre mesenquimales se caracterizan por la expresión de marcadores CD73, CD90 y CD105, y la ausencia de marcadores hematopoyéticos como CD14, CD34 y CD45.

**CELULAS MADRE**

Las **células madre** son [células](#) indiferenciadas que se encuentran en todos los organismos pluricelulares<sup>2</sup> y que tienen la capacidad de dividirse (a través de la [mitosis](#), dando lugar a células hijas idénticas y diferenciarse en diversos tipos de células especializadas, además de [autorrenovarse](#) para producir más células madre. Es decir, pueden hacer lo que se llama una **división** simétrica, donde la **célula madre** se divide y los dos **células** indiferenciadas resultantes continúan como **células madre**. O pueden hacer **división asimétrica**, en la que una **célula** va a proliferar y diferenciarse en la progenie correspondiente, y la otra **célula** se mantiene como una **célula madre**. En los mamíferos, existen diversos tipos de células madre que se pueden clasificar teniendo en cuenta su [potencia celular](#), es decir, el número de diferentes tipos celulares en los que pueden diferenciarse. En los organismos adultos, las células madre actúan en la regeneración y reparación de los [tejidos](#) del organismo.

**PROPIEDADES:****POTENCIA**

Capacidad de diferenciarse en líneas celulares especializadas.

**AUTORENOVACION**

Capacidad de atravesar numerosos ciclos de división celular manteniendo un estado indiferenciado.

## SEGÚN SU POTENCIA:

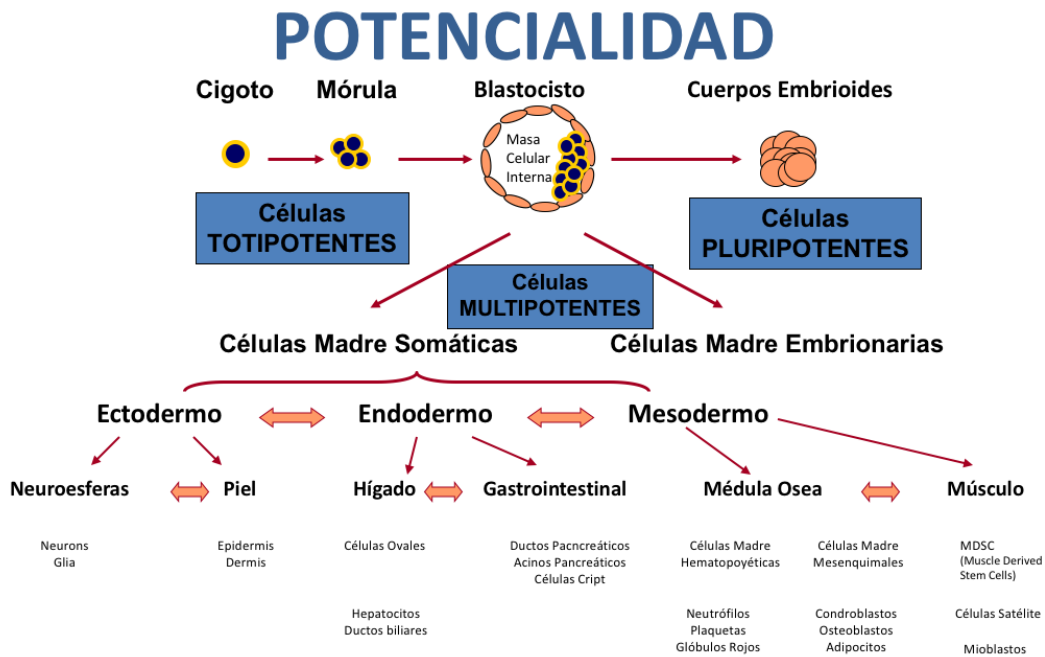
**Totipotentes:** Celulas de la morula. Pueden diferenciarse en tejido embrionario y extra embrionario. (embrion 1-3 dias)

**Pluripotentes:** Provenientes del blastocisto. Pueden diferenciarse en lineas celulares de las tres capas germinales.

**Multipotentes:** Pueden diferenciarse en varias líneas celulares de la misma capa germinal.

**Oligopotentes:** Pueden diferenciarse solo en pocas lineas celulares. (Mieloide y linfoide).

**Unipotentes:** tienen la propiedad de auto-renovación pero se diferencian solo en su tipo celular.



## AUTORENOVACION

- ✓ **Replicacion Asimetrica Obligatoria:** una célula madre se divide en una célula progenitora idéntica a la original y otra célula "hija" que se diferencia.
- ✓ **Diferenciacion Stocastica (Replicación Simétrica):** Cuando una célula madre se desarrolla en dos células hijas diferenciadas, una célula madre se divide por mitosis y produce dos exactamente igual a la progenitora.

## DEPENDIENDO DE SU ORIGEN:

- ✓ Células Madre Embrionarias
- ✓ Células Madre Adultas
  - Células Madre Hematopoyéticas
  - Células Mesenquimales Adultas – Procedentes de diversos tejidos del paciente Adulto (desde el inicio de la vida extrauterina)

- Derivadas de médula ósea
- Derivadas de tejido adiposo
- Derivadas de cordón umbilical
- OTROS TIPOS DESCRITOS
  - Very Small Embryonic Stem Cells (VSEL)
  - MUSE- AT Cells
- ✓ IPSc (**Células Madre Pluripotentes Inducidas** - *induced pluripotential stem cells*)

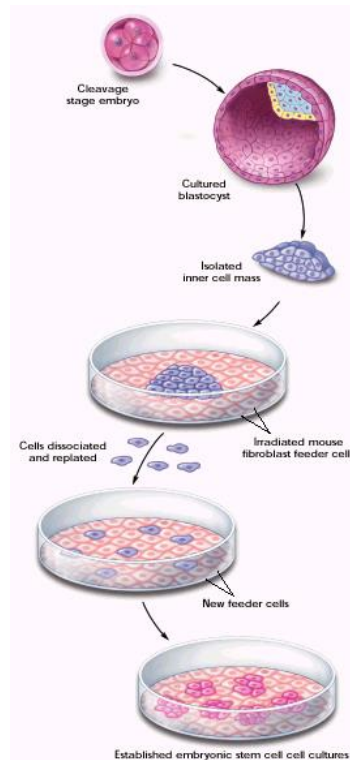
## CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

Células pluripotentes derivadas del blastocito después de la fertilización con el óvulo. Pueden diferenciarse en cualquier célula del cuerpo humano, a diferencia de las Adultas, que son multipotentes. La pluripotencialidad hacen que sean probablemente potentes, lo cual su uso es controvertido por dos motivos, desde el punto de vista ético (destrucción de blastocito) y científico ya que pueden generar teratomas o tumores malignos. Su empleo en clínica humana está prohibido en la mayoría de los países por las connotaciones ético morales que conlleva su uso.

- ✓ **Potencial proliferativo ilimitado**
- ✓ **PLURI-potenciales**
- ✓ **Inducen formación de teratomas**
- ✓ **Terapia Alogénica**

*Science 1998, Thomson*

*PNAS 1998, Gearhart*



### ***Diferenciación in Vitro***

- ✓ Células madre embrionarias humanas son líneas celulares derivadas de la masa celular interna del blastocito (MCI) que puede cultivarse indefinidamente en su estado indiferenciado
- ✓ Son capaces de diferenciarse en todas las células del cuerpo adulto.
- ✓ Células redondas, pequeñas, de núcleo grande y escaso citoplasma.
- ✓ La ventaja de las células de la MCI es que cuando se separan del ambiente embrionario y se cultivan bajo las condiciones adecuadas, la MCI continúa replicándose y proliferando indefinidamente y aun mantienen el potencial de formar todas las líneas celulares.

## CELULAS MADRE ADULTAS (CMA)

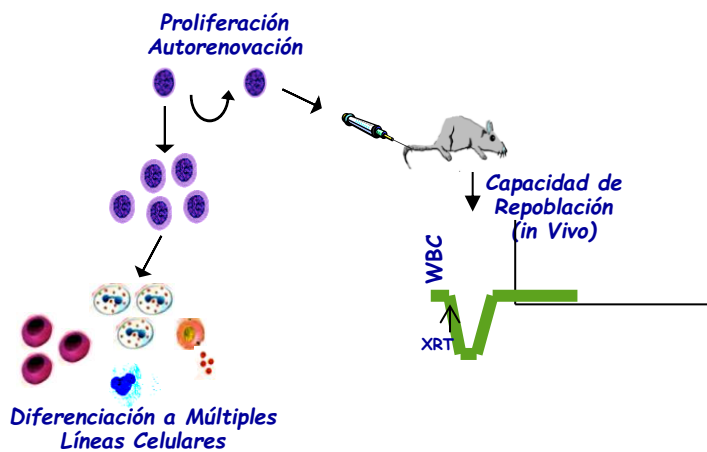
Células madre **multipotentes** que pueden diferenciarse en varios tipos celulares.

**Pueden aislarse de sus tejidos respectivos** y utilizarse con fines regenerativos.

Comparten muchas características, pero existen diferencias clínicamente relevantes de diferentes orígenes.

Comparadas con las Células Madre Embrionarias, que son pluripotentes y pueden producir cualquier tipo de célula, las Adultas solo pueden producir algunos tipos de células según su origen y su nicho.

- ✓ Las Células Madre adultas se han encontrado en casi todos los tejidos
- ✓ Pocas en número. En algunos tejidos son difíciles de aislar y de cultivar
- ✓ MULTI-potentes
- ✓ Limitado potencial proliferativo y de diferenciación (ya están parcialmente diferenciadas)



## LOCALIZACION

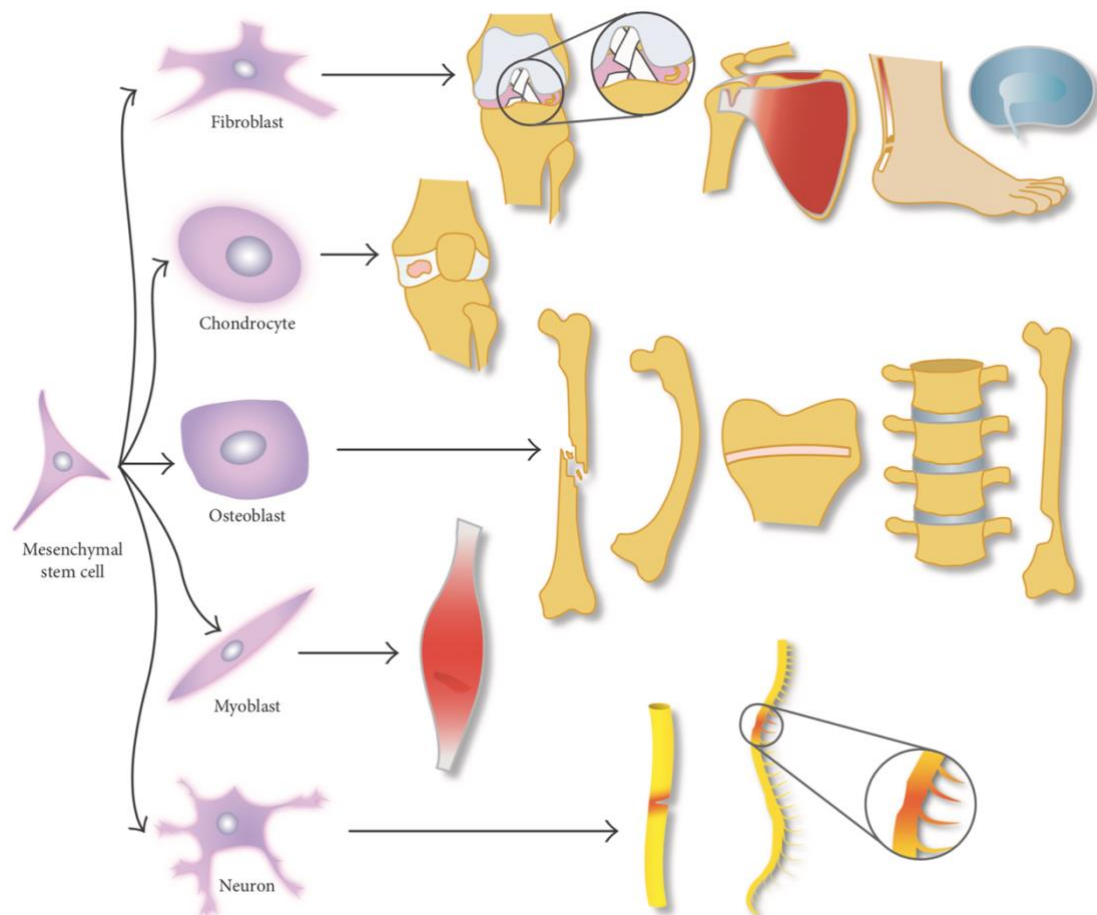
- ✓ Médula ósea
- ✓ Tejido Adiposo
- ✓ Piel, Pelo, Dientes, Retina
- ✓ Páncreas
- ✓ Músculo
- ✓ Corazón
- ✓ ....

## CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES (CMM) (MSCs):

Subpoblación de Células Troncales en el seno de los tejidos mesenquimales, Multipotenciales y capaces de Regeneración Mesodérmica.

También conocidas como células madre estromales o MSCs (del inglés *Mesenchymal Stem Cells* o *Mesenchymal Stromal Cells*), son **células madre adultas (CMA) multipotenciales** primitivas, con morfología **fibroblastoide**, originadas a partir de la capa germinal **mesodermal**, con la **capacidad de autorreplicarse (proliferar) y de diferenciarse en diversos tipos de células** (principalmente de estirpe mesodérmica, pero no solo), incluyendo osteocitos, condrocitos, adipocitos y fibroblastos tanto *in vivo* como *in vitro*.

Las MSCs pueden obtenerse de la médula ósea, del cordón umbilical, el líquido amniótico, la placenta, el tejido adiposo, la articulación sinovial, el líquido sinovial, la pulpa dental, el endosteum y el periostio. También se han identificado recientemente MSCs en otras diversas localizaciones en adultos. Una teoría para las ubicaciones variadas de la células madre es que estas células derivan de pericitos y por tanto se encontrarían allí donde exista árbol vascular. Además, las MSC son multipotentes, lo que significa que pueden diferenciarse en múltiples tipos de células mesenquimales, incluidas las células endoteliales, los osteoblastos, los condrocitos, los fibroblastos, los tenocitos, las células vasculares del músculo liso y los mioblastos. Publicaciones recientes informan que las MSCs también pueden diferenciarse en células no mederodérmicas, como neuronas, astrocitos y hepatocitos, *in vitro*. Además, al ser reservorios de células reparadoras, ejerciendo efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, las MSC endógenas contribuyen a la preservación de tejidos sanos.



FUENTE: <https://doi.org/10.1155/2017/2638305>

En los tratamientos de medicina regenerativa las MSCs suelen obtenerse, por mayor facilidad, a partir de células aisladas de la fracción vascular estromal (FVE) del tejido adiposo o de la médula ósea (MO). Comparten características respecto a la expresión de marcadores de la superficie celular, perfiles de expresión génica y potencial diferenciación. Son más numerosas en el tejido adiposo que en la médula ósea, debido al inmenso sistema vascular presente en el tejido graso. Pueden expandirse en cultivos celulares. Se caracterizan por su morfología fibroblástica, adherencia al plástico, baja inmunidad, efectos antiinflamatorios, antiapoptóticos, antifibróticos e inmunomoduladores, autoreplicación, y tendencia a diferenciarse a distintos tipos celulares según el ambiente donde se encuentren.

Poseen además la capacidad de migrar o dirigirse a sitios de lesión o inflamación (denominado "*homing*"); gran actividad paracrina; y la expresión de moléculas de superficie, aunque no hay un marcador de superficie específico de MSCs único.

En 2006, la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISTC) recomendó que las células deben cumplir los siguientes criterios para ser consideradas como MSC:

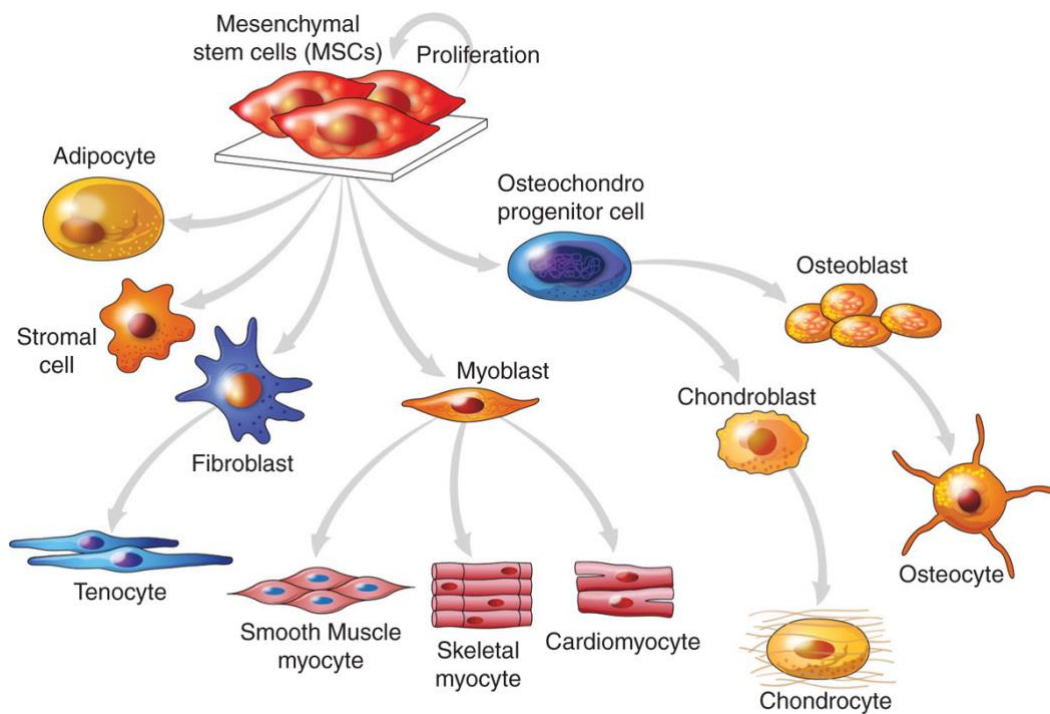
- (1) las células deben ser adherentes al plástico cuando se mantienen en condiciones de cultivo estándar;
- (2) deben expresar marcadores CD73, CD90 y CD105 y no deben expresar CD34, CD45, CD14, HLA-DR, CD11b o CD19; y...
- (3) deberían poder diferenciarse en osteoblastos, condroblastos y adipocitos *in vitro*.

Las MSC poseen propiedades inmunomoduladoras e inmunosupresoras a través de la secreción de citocinas específicas y, por tanto, pueden modular la inflamación después de una lesión.

FUENTE: <https://doi.org/10.1155/2017/2638305>

Las MSC son hipoinmunogénicas y pueden evadir el sistema inmunitario del huésped. Esto se debe en parte a que las MSC expresan moléculas de clase I del complejo de histocompatibilidad (MHC) menos importantes, lo que evita que las MSC sean eliminadas por las células asesinas naturales.

Además, las MSC no expresan moléculas MHC de clase II en su superficie celular, lo que a su vez ofrece la posibilidad de evitar su identificación por las células T CD4 + aloreactivas. Las MSC tienen la capacidad de interactuar con las células inmunes y pueden suprimir y modular la aloreactividad. A su vez, las MSC pueden dificultar la proliferación y activación de las células T al secretar factores solubles como el factor de crecimiento de hepatocitos, TGF- $\beta$ 1, IL-10 y prostaglandina E2. Sin embargo, estas propiedades inmunomoduladoras e inmunosupresoras no se han establecido completamente en aplicaciones ortopédicas.



### **CELULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DE LA MEDULA OSEA (BMSC (*Bone Marrow Stem Cells*))**

Son células madre mesenquimales aisladas del aspirado de médula ósea (BMA (*Bone marrow aspirate*)) o del concentrado de médula ósea (BMAC (*Bone marrow aspirate concentrate*)).

Estas células se adhieren estrechamente a las trabéculas óseas de las cavidades de la médula ósea, una ubicación análoga al "estroma" en el que se ubican las CELULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSEO (ADSC (*Adipose derived stem cells*)) y los pericitos.

Comparten características comunes con las ADSC, incluido su supuesto origen pericítico, la expresión de algunos marcadores comunes de la superficie celular, diversos perfiles de expresión génica y el potencial de diferenciación.

En comparación con las ADSC, las BMSC están presentes en números más bajos por unidad de volumen de tejido, proliferan más lentamente en cultivo y pueden ser más susceptibles a los efectos del envejecimiento.

Las BMSC se producen aspirando médula ósea (ver Concentrado de aspirado de médula ósea) y aislando las BMSC para la expansión del cultivo.

### **CELULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSEO (ADSC (*Adipose derived stem cells*))**

Son MSCs aisladas de la fracción vascular estromal (FVS) del tejido adiposo. Las ADSC se encuentran en la adventicia capilar y perivascular de los vasos sanguíneos grandes dentro de los tejidos adiposos y se cree que derivan de los pericitos.

Como hemos visto, las ADSC comparten características comunes con las MSC derivadas de médula ósea (BMSC).

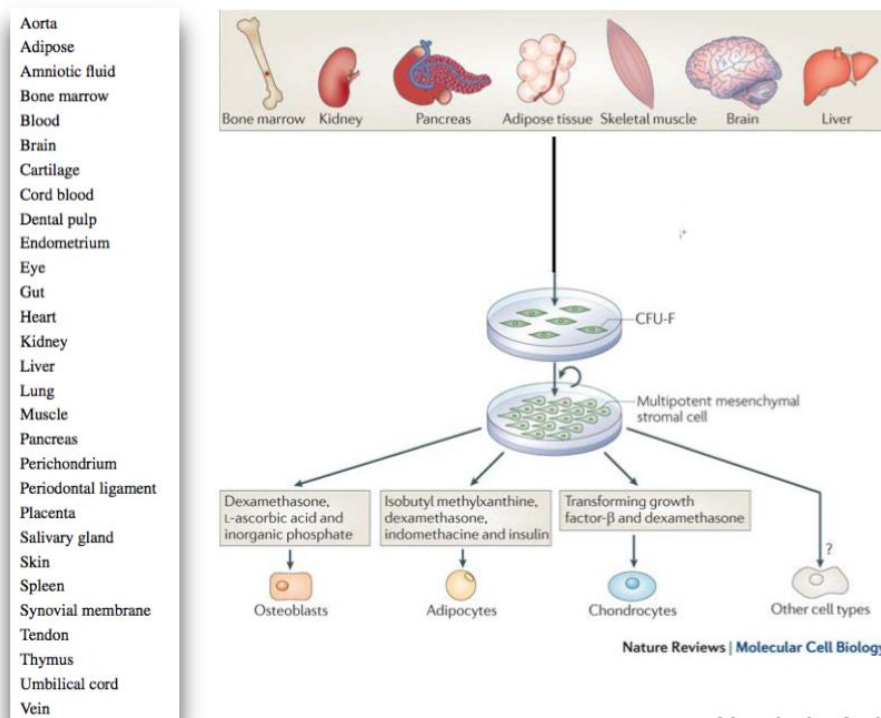


En comparación con las BMSC, las ADSC están presentes en números más altos por unidad de volumen de tejido, proliferan más rápidamente en cultivo y son menos susceptibles a la senescencia secundaria a la expansión del cultivo. Estos beneficios han dado como resultado un mayor interés en el uso de ADSC para la medicina regenerativa pudiendo obtenerse como FVS (fracción vasculo estromal) o como ADSCs expandidas mediante cultivo.

**CELULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL CORDON UMBILICAL (UCDSC (Umbilical cord derived stem cells))**

Son células madre mesenquimales adultas y multipotentes pero con una “juventud” celular que les confiere una mayor capacidad de proliferación y una menor susceptibilidad a la senescencia secundaria a la expansión en cultivo. Todo ello cuando las comparamos con las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea o del tejido adiposo.

**Las MSCs pueden derivarse de múltiples tejidos de diverso origen**



Murray et al, 2014

Nombela-Arrieta et al., 2011

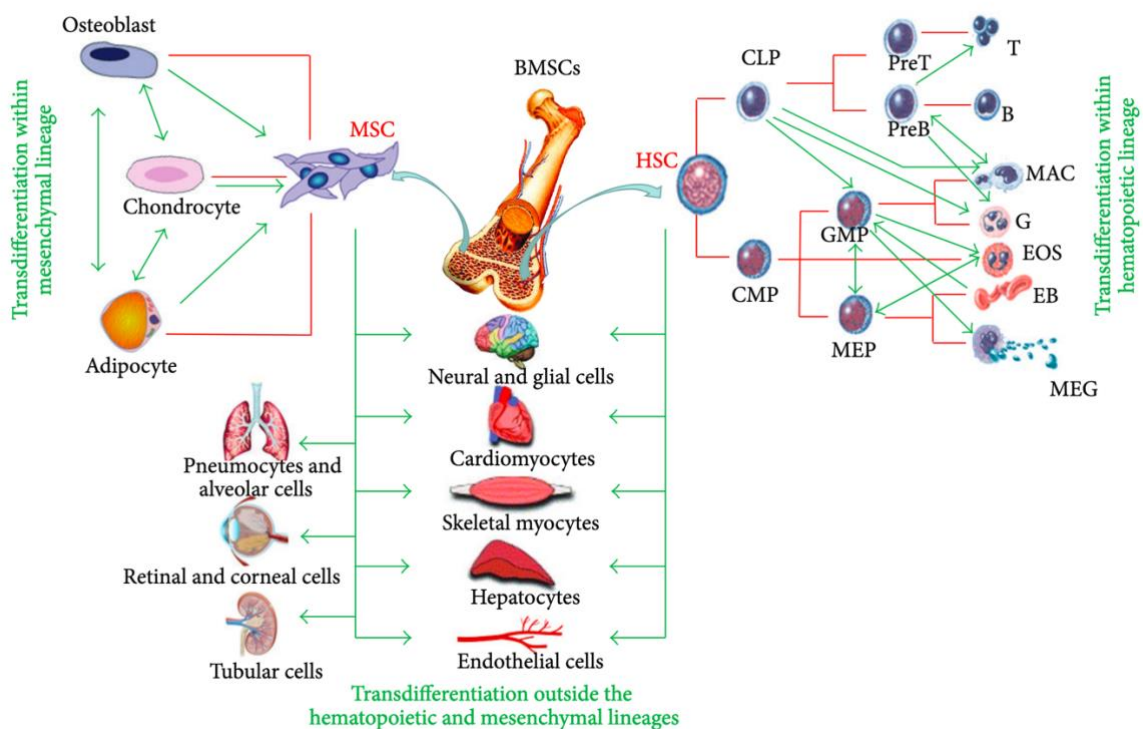
**FUENTE:**

Human Adult Stem Cells from Diverse Origins: An Overview from Multiparametric Immunophenotyping to Clinical Applications. Cytometry Part A 85A:43 77,2014  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24700575/>

## CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (HSCs – Hematopoietic Stem Cells)

Células madre adultas (CMA) localizadas principalmente en la médula ósea y en la sangre, responsables de la renovación continua de células sanguíneas e inmunitarias. Son **multipotentes** y pueden identificarse mediante inmunofenotipos para moléculas de superficies como CD14+, CD34+, CD45+.

- ✓ Son las células Madre mejor caracterizadas.
- ✓ Únicas células Madre usadas rutinariamente en la práctica clínica.
- ✓ Capaces de renovación hacia progenitores productores de células hematopoyéticas.
- ✓ HSC expresan fundamentalmente el antígeno de superficie CD34.(CD34+)
- ✓ Aisladas fundamentalmente en médula ósea, son solo una pequeña fracción de la población (1 en  $10^{4-8}$ ) de las células nucleadas de la médula ósea.
- ✓ Expresan **plasticidad!!**. Ferrari et al, 1998 reportó la formación de células musculoesqueléticas en musculo dañado cuando se implantaron células hematopoyéticas. (modelo murino)
- ✓ El Factor determinante para la plasticidad de las células madre hematopoyéticas es el DAÑO TISULAR. Es decir, el contacto con productos de células dañadas juega un papel fundamental en la diferenciación de estas células hematopoyéticas (HSCs).



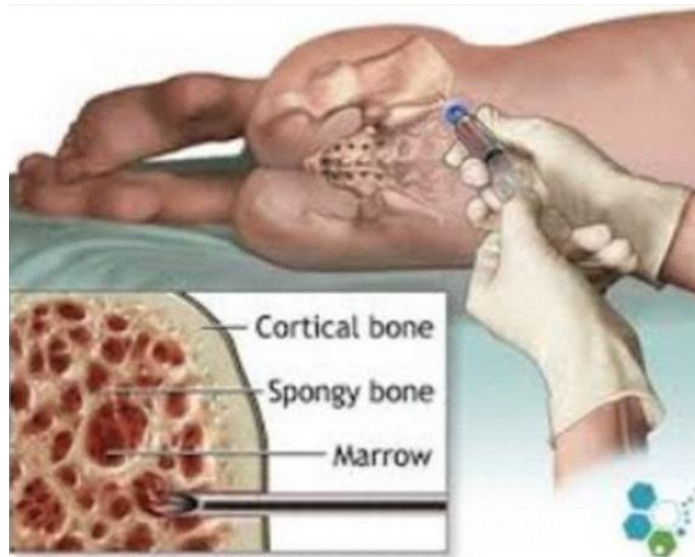
FUENTE:

<http://dx.doi.org/10.1155/2013/589139>

- ✓ Regulación de la producción de VEGF y otras citoquinas que apoyan angiogenesis.

- ✓ Liberación de Proteína Osea Morfogenética (*Bone Morphogenetic Proteins*) (BMP2-6).
  
- ✓ Técnica de aislamiento estandarizada.
- ✓ Práctica de la Medicina por 40 + años.
- ✓ Extracción vía punción de hueso esponjoso con trocar. (Aguja tipo Jamshidi).
- ✓ La punción de hueso esponjoso garantiza la adecuada obtención de 1-4 cc de medula por sitio.

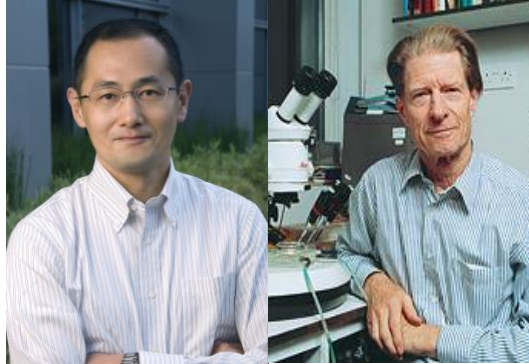
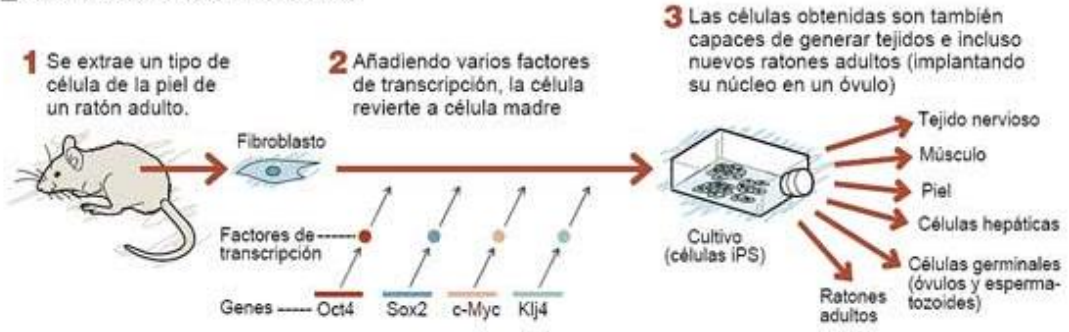
#### ESQUEMA DIBUJO DE LA EXTRACCION



#### **CÉLULAS MADRE PLURIPONTENTES INDUCIDAS (IPSCs) (*Induced Pluripotent Stem Cells*)**

Células Adultas, autólogas, reprogramadas genéticamente y que presentan una pluripotencialidad similar a las células madre embrionarias. Están investigándose a fondo con diversas aplicaciones clínicas porque tienen un potencial terapéutico prometedor. Fueron descritas por el Dr. Yamanaka, lo que le valió para la obtención del premio nobel de Medicina.

■ REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS



*Cell* 126, 1 (2006)

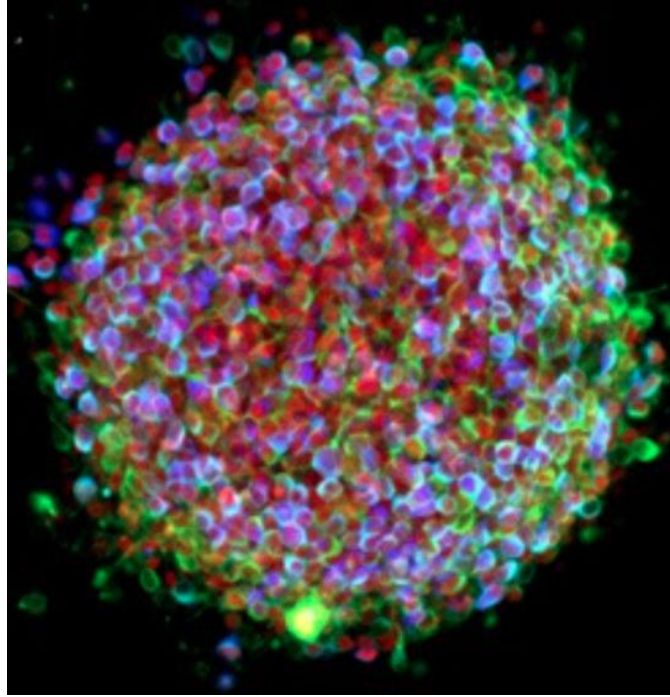
## Human iPS cells?

iPS cells can be generated from human tissues as demonstrated by two independent groups using two different 4-factor cocktails: *OCT4/ SOX2* and *C-MYC/ KLF4* or *NANOG/ LIN28*.

Takahashi et al. *Cell* 2007.  
Yu et al. *Science* 2007.

IMR90      IPS(IMR90)-3

- ✓ Las iPSCs son un tipo de célula madre pluripotente **derivada artificialmente** a partir de una célula no pluripotente , típicamente una célula somática adulta, mediante la inducción de una expresión forzada de ciertos genes.
- ✓ iPSCs pueden auto-renovarse y diferenciarse en muchos tipos de tejidos adultos *in vitro*.
- ✓ Similares a las células madre embrionarias (ESC) en muchos aspectos tales como : la expresión de ciertos genes de células madre y las proteínas, los patrones de metilación de la cromatina , formación de cuerpos embrioides , la formación de teratomas , potencia y diferenciabilidad .
- ✓ iPSCs pueden mostrar menos rechazo inmune que ESCs porque se derivan enteramente del paciente.
- ✓ iPSCs se derivan (tradicionalmente ) por transfección de ciertos genes de células madre en células madre pluripotentes
- ✓ La transfección se logra a través de vectores virales, tales como retrovirus/ transcriptasas reversas
- ✓ Después de 3 a 4 semanas , pequeñas cantidades de células transfectadas empiezan a ser morfológicamente y bioquímicamente similares a las células madre pluripotentes.
- ✓ Expresan marcadores de superficie y genes que son activos en las células madre embrionarias.
- ✓ A causa de la manipulación , los TELOMEROS de estas células se acortan (Ej: la oveja Dolly)
- ✓ Posibilidad de activar oncogenes produciendo teratomas tras la implantación.
- ✓ Es necesaria más investigación y creación de protocolos más seguros para poder utilizarlas en medicina regenerativa.
- ✓ El método de obtención más efectivo es la reprogramación directa , mediante la introducción de factores de transcripción de pluripotencia en cultivo de tejido primario.
- ✓ La reprogramación directa induce células madre pluripotentes que son funcionalmente y fenotípicamente idénticas a las células madre embrionarias.
- ✓ La reprogramación de las células del paciente en un estado pluripotente mayor número de posibilidades y la fuente más abundante para la regeneración de tejidos.
- ✓ Se está produciendo una rápida evolución en los diferentes protocolos, más seguros, en la generación de células madre pluripotentes inducidas para que resulten menos tumorigénicas.



Este grupo de células iPS humanas ha sido inducido a diferenciarse y expresar proteínas que se encuentran en las neuronas productoras de dopamina. Las proteínas son visibles con anticuerpos fluorescentes de colores.

Cortesía del Dr. Ole Isacson , Hospital McLean Harvard Medical School .

#### **CELULAS MADRE – Otros tipos de Células Madre Adultas (CMA) pero con características especiales**

- ✓ Very Small Embryonic Like Stem Cells (VSEL)
- ✓ MUSE- AT Cells
- ✓ OTROS tipos que se están describiendo e investigando hoy en día

#### **CITOMETRIA DE FLUJO / SEPARACIÓN CELULAR POR FLUORESCENCIA**

La citometría de flujo es una técnica compleja que caracteriza la homogeneidad y las propiedades de poblaciones celulares (Citometría) y selecciona o deselecciona subpoblaciones específicas (separación).

Se usa en Medicina Regenerativa para control de calidad de las poblaciones de células madre para asegurarse de que las células seleccionadas para expansión en cultivo y el tratamiento subsiguiente tienen marcadores de superficie celular (marcadores CD) específicos y característicos de las células madre deseadas.

#### **CITOQUINAS / CITOCINAS (*Cytokines*)**

- Las **citoquinas** (también denominadas **citocinas**) son [proteínas](#) que regulan la función que ejercen las [células](#) que las producen sobre otros tipos celulares sobre las que actúan.

- Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas.
- Son producidas fundamentalmente por los linfocitos y los macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por leucocitos polimorfonucleares (PMN), células endoteliales, epiteliales, adipocitos, del tejido muscular (mioblastos y miocitos) y del tejido conjuntivo.
- Las citoquinas secretadas por linfocitos se llaman linfocinas, aquellas producidas por macrófagos (Mf) son monocinas, etc. (dependiendo del tipo de célula).
- Su acción fundamental consiste en la regulación del mecanismo de la inflamación.
- Hay citoquinas **proinflamatorias** y **antiinflamatorias**.

FUENTES:

<https://es.wikipedia.org/wiki/Citoquina>

[https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap\\_14.htm](https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_14.htm)

<https://cjasn.asnjournals.org/content/10/12/2243>

<https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/10/12/2243.full.pdf>

<https://www.sinobiological.com/resource/cytokines/cytokine-function>

### **CONCENTRADO DE ASPIRADO DE MEDULA OSEA (BMAC (*Bone Marrow Aspirate Concentrate*))**

Se denomina también Concentrado de Médula Ósea. Es una forma concentrada de la médula ósea (por centrifugación o por gradiente de densidad con Ficoll) que contiene células madre mesenquimales, células madre hematopoyéticas, células progenitoras endoteliales, plasma y diversas sustancias bioactivas solubles.

La médula ósea contiene plasma y células sanguíneas en distintas fases de diferenciación. El componente celular de la médula ósea se puede dividir en células nucleadas y no nucleadas, con glóbulos blancos y sus precursores que representan la gran mayoría de la fracción de células nucleadas (los glóbulos rojos nucleados y los megacariocitos también están presentes, pero constituyen solo una pequeña porción de la fracción de células nucleadas).

Las MSCs (Células Madre Mesenquimales) de médula ósea (BMSC (*Bone Marrow Stem Cells*)) y las Células Madre Hematopoyéticas (HSC (*Hematopoietic Stem Cells*)) también residen en la fracción de células nucleadas, pero las BMSC representan solo 1 / 10,000 a 1 / 50,000 células nucleadas, y la densidad de las BMSC se reduce por la edad, la enfermedad, ciertos medicamentos y otros factores específicos dependientes de los propios pacientes. No obstante, los "recuentos de células nucleadas", "recuentos de células nucleadas totales (TNC)" y más específicamente lo "recuentos de células mononucleares" se usan comúnmente como una medida sustitutiva del número de BMSC contenidas en una preparación de BMAC.

### **CONDUCCION (*Homing*):**

Es el fenómeno que permite la migración de las células madre mesenquimales a zonas específicas del organismo.

Las MSCs poseen la capacidad de migrar o dirigirse a sitios de lesión o inflamación. Como hemos comentado anteriormente, las MSCs residen en todos los tejidos del cuerpo en asociación con la vasculatura de la zona. La ubicación perivascular de las MSC les permite responder a las señales transmitidas por el torrente circulatorio desde sitios distantes en el cuerpo. En respuesta a tales señales, las MSC pueden activarse, desprenderse del tejido perivascular donde residen y viajar a regiones distantes para ejercer su influencia en las células y en los tejidos lesionados, incluidas las células madre residentes en los tejidos.

Este proceso está controlado por diversas vías de señalización celular

### **ESTROMA (*Stroma*):**

En Medicina Regenerativa se refiere a la parte de un tejido o de un órgano que tiene una función estructural.

### **EXOSOMAS**

Son microvesículas, derivadas de células, con un diámetro aproximado de 30 a 150 nanómetros.

En el contexto de la medicina regenerativa, las células madre mesenquimales (MSCs) producen y segregan exosomas que contienen diversas proteínas bioactivas, lípidos, así como material genético en forma de microARN (ver miARN), ARNm y ADN.

Las MSCs pueden modificar los contenidos de los exosomas en función de las señales ambientales.

Los exosomas son un vehículo muy importante a través de los cuales las MSCs influyen poderosamente en las células de su entorno local, lo que se conoce como "efectos paracrinos".

Poseen una capacidad distintiva para comunicarse a "largas distancias". Uno de los avances más significativos en el papel de los exosomas surgió cuando se demostró que transportan el patrón seleccionado de ARN transferidos a las células receptoras y pueden modular su patrón de expresión de proteínas.

La estimulación de MSCs para producir exosomas específicos para las distintas patologías, con el objetivo de conseguir un beneficio terapéutico, representa un área muy activa de investigación en medicina regenerativa.

### **EXPANSION EN CULTIVO**

Proceso por el que se estimula la proliferación y crecimiento celular de células previamente aisladas. Por ejemplo, para aumentar el número disponible de MSCs para uso terapéutico.

Como el número de MSCs que se pueden obtener mediante aspiración de médula ósea o injerto de grasa (lipotransferencia) es relativamente pequeño (aproximadamente de miles a cientos de miles), los investigadores utilizan la expansión del cultivo para fabricar grandes dosis de MSCs para investigación clínica o beneficio terapéutico (aproximadamente de millones a cientos de millones).



La expansión en cultivo se realiza, con mayor frecuencia, aislando las MSC de la médula ósea o del tejido adiposo, transfiriéndolas a un frasco de cultivo de plástico con medios de cultivo apropiados y permitiendo que proliferen para cubrir la superficie del frasco de plástico. Una vez que las MSC se vuelven confluentes (es decir, completando la cobertura de la superficie del frasco de plástico), se retiran y se vuelven a sembrar en frascos adicionales con medios de cultivo. Un ciclo único de recolección de células, siembra y alimentación se conoce como un "pase" o "pasaje". Las MSC expandidas por cultivo se usan típicamente después de los pases 3 a 5 porque las MSC pueden volverse senescentes y / o exhibir un mayor riesgo de alteraciones genéticas después de una expansión excesiva (mayor que el pase 7-10). En muchos casos, las MSC se expanden en cultivo hasta un máximo de 3 a 5 pases y luego se criopreservan para su uso posterior.

### **FACTORES DE CRECIMIENTO**

Los **factores de crecimiento** o GF (de "*growth factor*") llamados también "factores tróficos" son un conjunto de sustancias, la mayoría de naturaleza proteica que junto con las hormonas y los neurotransmisores desempeñan una importante función en la **comunicación intercelular**, capaces de actuar incluso a concentraciones muy bajas. La función principal de los factores de crecimiento es la del control externo del [ciclo celular](#), mediante el abandono de la quiescencia celular (G0) y la entrada de la célula en [fase G1](#).

Pero su función ¡no sólo es la de estimular la proliferación celular mediante la regulación del ciclo celular iniciando la [mitosis](#), sino también el mantener la supervivencia celular, estimular la [migración celular](#), la [diferenciación celular](#) e incluso la [apoptosis](#).

Mediante estudios con [cultivos celulares](#) se descubrió que los factores de crecimiento son transportados por el [suero](#). Son producidos por gran número de células y los requerimientos son muy variables entre diferentes células. Para que las células proliferen en un cultivo es necesario la existencia de suero que aporte los factores de crecimiento y las moléculas adhesivas como la [fibronectina](#), [vitronectina](#) y nutritivas como [lipoproteínas](#), [transferrina](#), así como nutrientes: [aminoácidos](#), [iones](#), moléculas energéticas.

Son sintetizados por un gran número de [células](#), como mediadores celulares ante diversos estímulos, como puede ser una [lesión](#). No actúan como [enzimas](#), sino como **señales intercelulares** de [membrana celular](#).

Su mecanismo de acción comienza al unirse a un [receptor celular](#) específico que activa a un [segundo mensajero](#) en el que interviene una proteína [tirosina quinasa](#) y desencadenando una [transducción de señal](#) al interior de la célula. Debido a este mecanismo, la acción de los factores en el lugar de la lesión continúa, aunque hayan desaparecido los mismos del medio, ya que han activado el sistema de segundos mensajeros o de forma secuencial una escalera de moléculas.

Los factores de crecimiento actúan de diversos modos sobre las células:

- Autocrino: La propia célula que produce el factor de crecimiento es autoestimulada por él, tras ser secretados y unirse con su receptores específicos.

- Paracrino: La célula produce factores de crecimiento que se une a receptores de células adyacentes.
- Endocrino: El factor de crecimiento es producido por determinadas células del cuerpo que actúa sobre otras células distantes, transportado generalmente por la sangre, como las hormonas.
- Yuxtacrino: Algunos factores de crecimiento permanecen unidos a la membrana de las células que los han sintetizado, desde donde pueden activar los receptores de otras células adyacentes.

FUENTE: [https://es.wikipedia.org/wiki/Factor\\_de\\_crecimiento](https://es.wikipedia.org/wiki/Factor_de_crecimiento)

### **Good Manufacturing Practice (GMP)**

Conjunto de normas que garantizan el diseño, la monitorización y el control adecuados de los procesos de fabricación de productos biológicos.

Se garantiza identidad, pureza, potencia/resistencia y seguridad de los productos fabricados.

Se habla de condiciones GMP para referirse a las condiciones que debe cumplir un laboratorio para la fabricación de productos biológicos.

### **MECANOBIOLOGIA**

Estudia la respuesta celular a un estímulo mecánico que se produce mediante la **mecanotransducción**, por la que esos estímulos mecánicos se traducen en una cascada de eventos bioquímicos. Las alteraciones de la estimulación mecánica normal favorecen trastornos como la osteoporosis, la artrosis, las tendinopatías o la fibrosis reparativa entre otras.

**MECANOTRANSCUCCION** – Ver **mecanobiología**.

### **miARN**

Tipo de ARN que se encuentra en las células y en la sangre. Los miARN son más pequeños que muchos otros tipos de ARN y se pueden unir a los ARN mensajeros (ARNm) para impedirles que elaboren proteínas. Los miARN están en estudio para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer. También se llama microARN.

[https://es.wikipedia.org/wiki/Micro\\_ARN](https://es.wikipedia.org/wiki/Micro_ARN)

Un **micro-ARN** o **mi-ARN** (**microRNA** en inglés) es un ARN monocatenario, de una longitud de entre 21 y 25 **nucleótidos**, y que tiene la capacidad de regular la expresión de otros **genes** mediante diversos procesos, utilizando para ello la ruta de **ribointerferencia**.

Fueron descritos inicialmente en 1993 por Lee y colaboradores en el laboratorio de Victor Ambros,<sup>2</sup> sin embargo el término "micro-ARN" solo se acuñó en 2001 en un conjunto de tres artículos publicados en **Science** (26 de octubre de 2001). A principios de 2008, análisis computacionales realizados por **IBM** sugerían la presencia de alrededor de 50.000 micro-ARN diferentes en el **genoma** humano, cada uno tal vez con alrededor de miles de micro-ARN dianas potenciales.

<https://es.wikipedia.org/wiki/Ribointerferencia>

**NICHO:**

Lugar o posición. Se refiere habitualmente al ambiente en que reside o actúa la célula madre.

Existen interacciones muy significativas entre la célula madre y el nicho en el que reside. Por naturaleza, las células madre responden a su nicho, lo que explica las diferencias fenotípicas entre las células madre que residen en diferentes partes del cuerpo y también la capacidad de las células madre para reubicarse o alojarse en un nuevo entorno, interpretar señales ambientales y ejecutar una respuesta adaptativa para fines terapéuticos o regenerativos.

**PASE o PASAJE:**

Desde un punto de vista técnico un "pase" o "pasaje" es el acto de transferir una población de células de una placa de cultivo a otra. Esto se hace habitualmente cuando las células del cultivo original han alcanzado una densidad tal que empiezan a inhibir el crecimiento entre sí (cuando se han hecho confluentes).

En este punto, las células se desalojan de la primera placa, se ponen en suspensión y se cuentan. Números celulares iguales se vuelven a colocar en nuevas placas de cultivos celulares.

En medicina regenerativa, el número de pasaje es un indicador del número de divisiones celulares que ha sufrido una población. Por lo general, cuanto menor es el número de pasaje, mejor, porque las células son más prístinas (se mantienen más inalteradas, tal como eran en su forma primera u original).

Sin embargo, las células que no se han sometido a cultivo celular en absoluto (células primarias) pueden contener contaminantes porque el cultivo celular purifica las poblaciones celulares mediante la selección de las más aptas (solo crecerán las células más favorecidas).

El número de duplicaciones (incorporado en el "pasaje") es muy importante, porque las células madre obtenidas de los pacientes no son inmortales y solo tienen capacidad para un número restringido de duplicaciones celulares.

Este último se conoce como "límite de Hayflick": las células se pueden dividir unas 30 veces antes de envejecer (senescencia) o perecer. La razón molecular es que las células pierden gradualmente los telómeros de los extremos de los cromosomas (es decir, secuencias repetitivas protectoras al final del ADN que funcionan como tapas protectoras del material genético). Esta pérdida crea un daño cromosómico. Por lo general, las células madre de los pacientes pueden experimentar entre 9 y 10 pasajes antes de que se vuelvan senescentes. De acuerdo con el límite de Hayflick (30 divisiones celulares), esto significa que las células generalmente experimentan alrededor de tres rondas de división celular por período de cultivo ("paso"). Como las células madre adultas se dividen aproximadamente una vez cada 24 a 30 horas, un período de cultivo típico dura aproximadamente 4 días, durante los cuales el número de células original se ha expandido aproximadamente 10 veces. Desde una perspectiva práctica, las MSC a menudo se expanden en cultivo a los pasajes 3 a 5, luego se criopreservan para su uso posterior.

### PERICITOS:

Los pericitos son células perivasculares ubicuas (y presentes en cualquier tejido con vascularización) que en condiciones normales se encuentran adheridas a los vasos sanguíneos.

Diferentes investigaciones sugieren que las MSC se derivan de los pericitos y se encuentran de manera similar en los tejidos perivasculares. Según estas investigaciones todas las Células Madre Mesenquimales son pericitos, pero no todos los pericitos son células madre mesenquimales. La posición de las Células Madre Mesenquimales como pericitos, permite controlar condiciones ambientales locales, regionales y distantes, y responder con rapidez a la lesión o a la inflamación.

### POTENCIA

En relación con las células madre, este término se usa para describir el potencial de las células para diferenciarse a distintos tipos celulares.

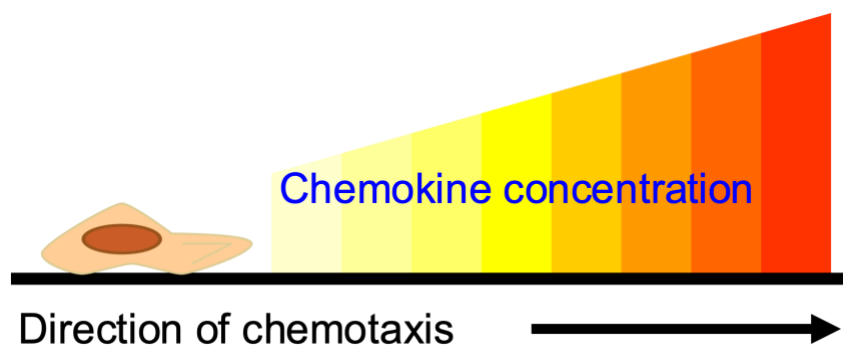
Al disminuir su potencia, disminuye la capacidad de diferenciarse hacia otro tejido o célula de otro tejido.

### QUIMIOQUINAS / QUIMIOCINAS (*Chemokine*)

Las **quimiocinas** o **quimioquinas**, también conocidas como «citocinas [quimiotácticas](#)» son [proteínas](#) de tamaño pequeño y bajo peso molecular (8 a 14 [kDa](#)) pertenecientes a la familia de las [citocinas](#). Se llaman de este modo debido a que inicialmente fueron identificadas por su capacidad de activar, atraer y dirigir diversas familias de [leucocitos](#) circulantes hacia los sitios dañados.

Ver CITOQUINAS / CITOCINAS

Las quimiocinas liberadas por células dañadas o infectadas crean un [gradiente de concentración](#). Las células atraídas se mueven a través del gradiente hacia las zonas con una mayor concentración de quimiocina.



<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7194579>

FUENTE: <https://es.wikipedia.org/wiki/Quimiocina>

## SENESCENCIA

Envejecimiento. Usado a menudo en el contexto de las células madre mesenquimales proliferantes para describir los efectos de envejecimiento.

## UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS (*CFU-Colony-Forming Units*)

Desde la perspectiva de la medicina regenerativa, el número de **unidades formadoras de colonias (CFU)** proporciona una medida del número de células madre en una muestra de paciente dada (por ejemplo, en un concentrado de médula ósea o en una muestra de FVS (fracción vasculo estromal) en relación con el número total de células en la muestra. La abreviatura CFU es seguida frecuentemente por una letra (por ejemplo, unidades formadoras de colonias-fibroblastos [CFU-F]), que indica qué tipos de células están formando las colonias.

Los tipos de células que crecen en las CFU dependen de la fuente biológica de la muestra y de la combinación de factores de crecimiento en el medio de cultivo celular. Los ensayos de CFU se realizan sembrando células en placas de cultivo de plástico a muy baja densidad. Los cultivos se dejan crecer durante varios días, después de lo cual la placa se tiñe con una tinción histológica (p. Ej., violeta cristal, que colorea las células de púrpura). La tinción permite una fácil visualización, mediante microscopía óptica, de las células que crecieron en las placas de cultivo.

Este método solo detecta las células capaces de dividirse con la frecuencia suficiente para formar grupos de células (colonias). Por tanto, el método descarta las células senescentes ("envejecidas") o inactivas ("latentes"), o las células que solo pueden dividirse muy lentamente. El número de colonias que se forman se considera un reflejo directo del número de células madre que estaba presente en la suspensión celular original.