

¿ Hasta qué nivel de organización celular es posible la regeneración reparativa en el ser humano
y cómo ésta se puede potencializar?

María Adelaida Piedrahita

Asesora: Juliana Ortiz Betancur

Colegio Marymount

Medicina

Medellín

2015

Tabla de contenido

Resumen	3
Abstract	4
Introducción	5
Objetivos	7
Regeneración Celular	8
Historia de la Regeneración	8
Medicina Regenerativa	9
<i>Figura 1.</i> Carácter multidisciplinario de la medicina regenerativa	10
Tipos de regeneración: del animal al humano	11
Regeneración fisiológica	11
Regeneración Hipertrofia	12
Regeneración Reparativa.....	13
Las células madre y su papel en la regeneración humana	14
Potencial de diferenciación	16
<i>Figura 3.</i> Caracterización y tipología de las células madre según su potencialidad de diferenciación (Células Madre, 2010).	17
Totipotentes	17
<i>Figura 4.</i> Jerarquía de las células madre.	18
Pluripotentes.....	18
<i>Figura 5.</i> Células madre pluripotentes.....	19
Multipotentes.....	19
<i>Figura 6.</i> Células madre Multipotentes.....	20
Unipotentes.....	21
Origen de las células madre	21
Células madre embrionarias	22
Células madre pluripotenciales inducidas (IPS)	25
Células madre de tejido adulto	26
Tipos de células madre de tejido adulto.....	26
Desarrollos actuales de la medicina regenerativa	31
Impresión de órganos	32
Tratamientos con células madre del cordón umbilical.....	33
Desarrollo de la regeneración y células madre en Colombia	39
<i>Figura 15.</i> Jairo Clopatofsky	41
<i>Figura 16.</i> Procedimiento de regeneración Universidad Nacional (Salcedo, 2013).	43
Conclusiones	45
Glosario Regeneración en los humanos	48
Bibliografía	53

Resumen

La medicina regenerativa es un campo emergente e interdisciplinario que se ha desarrollado considerablemente en los últimos años a nivel mundial y en la actualidad, se ha conocido como una de las herramientas médicas del futuro y un gran campo de estudio para el área de la salud, donde la reposición o regeneración de células de tejidos u órganos dañados estructural y funcionalmente, es su fin último, esto gracias a los adelantos y a las múltiples investigaciones sobre las células madre y su capacidad regenerativa. Durante las dos últimas décadas se ha demostrado la gran potencial de diferenciación de las células madre, se han podido clasificar en diferentes tipos y modalidades de origen: las células madre embrionarias, las cuales han causado mucha polémica por el dilema ético que surge por su uso; las células madre pluripotentes inducidas, que traen consigo muchos riesgos adversos para el paciente y por último las células madre adultas, las cuales se encuentran en todos los tejidos del cuerpo humano y específicamente en los del cordón umbilical y que actualmente son utilizadas con mayor énfasis para potencializar la regeneración en los pacientes con patologías que van desde la parálisis cerebral, hasta el daño óseo.

En Colombia, la medicina regenerativa ha tenido adelantos significativos y sus mayores avances han sido en investigaciones experimentales con salamandras y estudios con células madre del cordón umbilical, planteando nuevos retos en el tema de regeneración de tejido y en la búsqueda de curación a enfermedades cada vez más complejas.

Abstract

Regenerative medicine is an emerging interdisciplinary field that has evolved considerably in recent years worldwide.

Stem cell research is regarded as one of the medical tools of the future. The aim of the research on stem cells continues to advance knowledge about how an organism develops from a single cell and how healthy cells replace damaged cells in adult organisms.

Over the past two decades, research has shown great potential for differentiation of stem cells. They have been classified into different types as well where they originate: Embryonic stem, the most controversial of the tree types; induced pluripotent stem cells (IPS) and adult stem cells which ones are the most efficient and effective for treatments in patients.

In Colombia, regenerative medicine has made significant progress and major advances have been made through experimental research with salamanders and stem cells studies mainly through the Corporation "Cordón de vida". Regenerative medicine also faces major challenges on the issue of tissue regeneration and finding cures for increasingly complex diseases.

Introducción

La presente investigación tiene como objetivo explicar los tipos de regeneración que existen en el ser humano y cómo se pueden potencializar para lograr la recuperación de tejidos y de órganos dañados a nivel funcional y estructural, con ayuda de la medicina regenerativa. Dicho tema es muy llamativo para los investigadores médicos y ha sido uno de los campos que más desarrollo ha tenido durante la última década.

Este trabajo plantea una recopilación de información que permite profundizar en el tema de medicina regenerativa, ya que contiene información sobre la historia, generalidades y utilización para poder comprender la forma en que estos avances de la medicina pueden beneficiar o perjudicar a los seres humanos.

En el primer capítulo se desarrollan los antecedentes históricos de la regeneración y las generalidades de ésta, el segundo capítulo expone los modos y potencialidades de las células madre como agentes regeneradores en los organismos y finalmente, pero no menos importante, se describirán las investigaciones más innovadoras y el desarrollo de éstas en Colombia, con las expectativas y esperanzas que han despertado en el mundo médico y social, abarcando aspectos científicos, legales y éticos relacionados con este.

A lo largo del proyecto, se hablará de los conocimientos que se tienen hasta ahora en el campo de la ingeniería genética y el uso de las células madre, comparando la regeneración tanto en salamandras como modelo mejor estudiado hasta ahora en regeneración, como en humanos. Lo anterior con el fin de establecer diferencias entre ambos procesos y evaluar perspectivas o posibilidades de utilizar células madre, para llegar a un nivel mayor de regeneración en el ser humano. Sin embargo, hay que considerar, que es un desafío para los biólogos y médicos, poder alcanzar logros aún mayores en este ámbito y sólo queda aceptar que el tema de la regeneración,

aún tiene muchos aspectos por descifrar y es un misterio para la medicina actual, por lo que sigue siendo motivo de estudio.

Por medio de una búsqueda de teorías que demostrarán la eficacia de las células madre para regenerar el tejido del cuerpo humano, se pueden encontrar textos muy completos para ser consultados como el libro escrito por Krishnarao Appasani y Raghu K. Appasani el cual lleva por título “ Stem Cells & Regenerative Medicine” y el autor Bruce M. Carlson con el texto respecto a los principios de la regeneración llamado “Principles of Regenerative Biology”, igualmente se realizó una búsqueda electrónica en la base de datos de EuroStemCell, tanto de artículos originales, como de revisiones. Se hizo también una investigación de aproximadamente 5 artículos publicados en la última década, sobre conceptos generales en terapias con células madre, reparación de tejidos y medicina regenerativa.

Sólo el tiempo permite saber hasta dónde llegará el desarrollo de este campo de la medicina, cuántos avances producirá y qué otros pacientes se verán beneficiados. Quizás algún día, enfermedades de pronóstico impredecible como el alzhéimer, la diabetes, el párkinson o el cáncer, tengan gracias a las células madre, un remedio eficaz para combatir sus efectos perniciosos. De momento tan solo queda esperar.

Objetivos

Objetivo general

Investigar los desafíos que enfrenta la medicina regenerativa hoy en día, frente a diversos factores que potencializan o impiden la regeneración reparativa en el ser humano.

Objetivos específicos:

1. Conocer los puntos claves de comparación entre los procesos regenerativos del humano y la salamandra, reconociendo hasta qué nivel de organización celular se da este fenómeno en ambos y evidenciando la diferencia entre la capacidad de regenerar y de reparar que estos poseen.

2. Comparar los diferentes tipos de regeneración a nivel celular, de tejido y de órgano, que la ciencia hoy a descubierto.

3. Identificar los desafíos que enfrenta la medicina regenerativa actualmente al aplicar terapias con células madre

4. Generar una hipótesis para evaluar la posibilidad de aplicar un proceso regenerativo en el hombre.

Regeneración Celular

Historia de la Regeneración

La regeneración es uno de los campos más antiguos y estudiados de la biología, ya que se tiene evidencia de que los primeros estudios se realizaron en 1712 por “René-Antoine Ferchault de Réaumur, quien comenzó con una descripción detallada de como sucede este proceso en invertebrados como la estrella de mar y las planarias” (Carlson, 2007, p. 3).

La regeneración se volvió un tema muy popular entre los filósofos e inclusive se encuentran pequeñas teorías de tiempos remotos respecto a ésta, como lo es la de Paracelso: "El corazón cura el corazón, pulmón pulmonar sana, el bazo bazo sana; semejante cura lo semejante" (Garza, s.f).

Los primeros científicos de que se tiene registro, creían que la única forma de recuperar el tejido enfermo y de repararlo era a través del uso de tejido vivo. Luego en el siglo XIX “Charles Darwin condujo estudios de regeneración plenaria durante su famoso viaje a bordo del *Beagle*” (Carlson, 2007, p. 1), para luego dar paso a diferentes teorías evolutivas respecto a la regeneración.

Pero en la línea del tiempo uno de los momentos más determinantes en el campo de la regeneración y la medicina, es cuando se inician estudios en mamíferos, y así en el siglo XX se estudió con más fuerza la falta de habilidad humana para regenerar el tejido dañado, siendo ésta una de las razones que motiva el estudio del desarrollo en los embriones. Gracias a estos estudios se reconoce la importancia de las células madre, que empezaron a ser estudiadas desde el año 1860 en Alemania por Ernst Haeckel.

Sin embargo, sólo hasta el año 1980 aproximadamente son reconocidas como elemento fundamental para el desarrollo del embrión y a identificarse como células con capacidad de generar o diferenciarse en otras células especializadas (tejido óseo, conjuntivo, muscular, sistema nervioso), llegando también a resaltar su carácter pluripotente como “células con capacidad para transformarse en cualquier otra célula del organismo, excepto en célula embrionaria” (Ediciones Universidad de Salamanca, 2014).

Dándoles uso como herramientas médicas, como se ve reflejado en la realización del primer trasplante de médula ósea en 1956, se observó como las células madre podían tratar enfermedades sanguíneas y obtenerse de los adultos. Como otro dato histórico para agregar, en 1994 fue la primera vez en que se pudieron obtener las células madre embrionarias, para desarrollar programas de regeneración celular y clonaciones.

Medicina Regenerativa

Cuando se habla de regeneración se debe pensar en que ésta es la “Reconstrucción que hace un organismo vivo por sí mismo de sus partes perdidas o dañadas” (Real Academia Española, 2014). Este proceso natural lleva al hombre a cuestionarse hasta qué nivel ésta existe en los diferentes organismos y si esta capacidad se podría potencializar en el ser humano.

La medicina regenerativa ha logrado múltiples avances en las últimas décadas, es un campo de rápido crecimiento, lleno de múltiples oportunidades gracias a la aplicación de métodos revolucionarios y todo esto debido a los adelantos médicos en pro de las células madre y su pluripotencialidad, al tener la capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos, llevando a la medicina regenerativa a adquirir un mayor nivel de importancia, con las células madre humanas como su pilar central.

Con el aumento de los conocimientos en esta disciplina, nacen nuevas definiciones y conceptos acerca de la medicina regenerativa, pero se ve la necesidad de crear una definición clara y concisa que sea útil para comprenderla, siendo conocida como un sinónimo de ingeniería de tejidos, bioingeniería y bioquímica, se habla de ésta como “ el intento de cambiar el curso de las enfermedades crónicas, en muchos casos regenerando el tejido de órganos cansados y defectuosos, debido a vejez, daños, enfermedades o defectos congénitos” (Gross, 1969).

A medida que se desarrolla el tema de la medicina regenerativa teniendo como eje fundamental las células madres, se habla de la autoreparación como apoyo para las diferentes investigaciones que se han hecho con células madre, llevando a dividirlos en campos “interdisciplinarios emergentes de investigación y aplicaciones clínicas centradas en la reparación, reemplazo o regeneración de células, tejidos u órganos, para restaurar una función dañada por cualquier causa” (Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células, 2009).

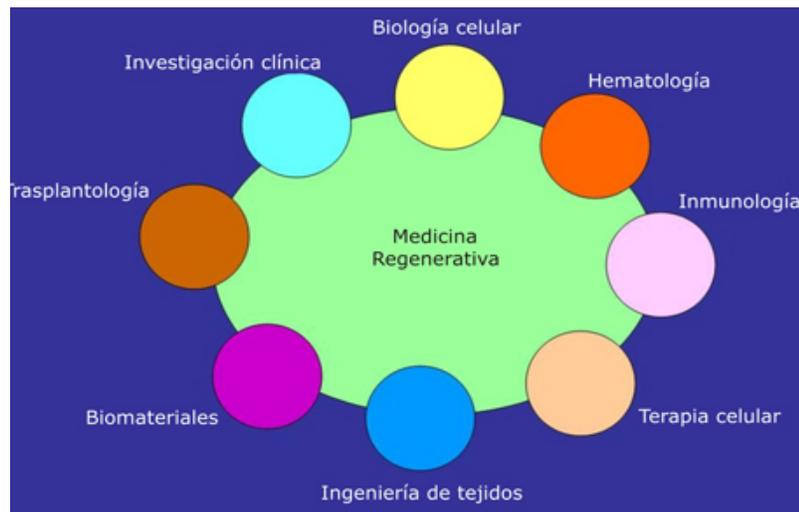


Figura 1. Carácter multidisciplinario de la medicina regenerativa

En la figura se ilustran las múltiples disciplinas de la medicina regenerativa, para que se comprenda la gran cantidad de campos que cubre (Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células, 2009).

Al identificar qué tan vasto es este campo, es fundamental reconocer que la medicina regenerativa no se puede, ni se debe limitar a las células humanas únicamente, ya que existen múltiples investigaciones con resultados positivos en la aplicación en animales, que permite entender la regeneración de una manera más clara, un ejemplo que no puede ser ignorado es el de la salamandra, organismo capaz de regenerarse de manera perfecta, por lo cual la medicina de hoy en día se encarga de estudiar el proceso regenerativo en este animal, y evaluar si es posible que se lleve a cabo un mecanismo similar en el hombre.

Tipos de regeneración: del animal al humano

En la medicina regenerativa, se han establecido diferentes tipos de regeneración que permiten tener una mejor comprensión de los procesos, las posibilidades y los retos a los que esta rama de la medicina se enfrenta. En los últimos años se ha discutido sobre los tipos de regeneración que existen, llegando a establecerse las siguientes categorías:

Regeneración fisiológica

Primero se debe hablar de una regeneración fisiológica o renovación celular, que se presenta en los procesos fisiológicos de la mayoría de los animales, donde se reemplazan naturalmente las células que mueren por estar muy maduras o por haber dejado de funcionar, como por ejemplo el epitelio, el pelo, las uñas, y la sangre son renovadas con frecuencia en los seres humanos.

El cabello y los vellos tienen una esperanza de vida de seis años en mujeres y tres años en hombres. El hígado, al desintoxicar el cuerpo, debe regenerarse cada 150 a 500 días. El estómago y los intestinos se renuevan cada cinco días, mientras que el proceso de los huesos tarda 10 años en regenerarse completamente (Wade, 2005). Lo cual nos demuestra que nuestro cuerpo está en un constante proceso regenerativo, perdiendo millones de células a diario y logrando de nuevo que estas sean reemplazadas, donde se debe considerar que cuanto más derivado sea el organismo en la escala evolutiva biológica, es más reducida su capacidad regenerativa, desafortunadamente debido a esto los humanos no tienen la capacidad de renovar todos los tipos de células que tienen los humanos y se hace muy común hablar de las enfermedades neurodegenerativas y la incapacidad humana de renovar neuronas, al igual que la incapacidad de regenerar células cardíacas, reduciendo así la regeneración de este tipo tan sólo a homeóstasis y por lo tanto manteniendo el equilibrio del tejido en el cuerpo.

Regeneración Hipertrofia

Después de mencionar esta primera forma de regeneración que se presenta en la naturaleza, y más específicamente en el hombre, se puede continuar hablando de la hipertrofia o crecimiento excesivo, que ocurre al perder una parte de determinado órgano y que consiste en la capacidad de incrementar su masa, generando ya sea hipertrofia regenerativa o hipertrofia compensatoria. La primera se puede entender por medio del ejemplo del hígado y el páncreas en humanos, donde se recupera el tamaño original después de haber perdido parte de éste; la segunda consiste en la remoción de uno de los órganos del cuerpo que están establecidos en pares, de manera que el órgano restante aumenta su masa con el objetivo de compensar la ausencia de la mitad faltante (riñones y pulmones).

Regeneración Reparativa

Esta regeneración se divide en tres tipos diferentes: la regeneración tisular, la cual consiste en la regeneración del tejido sin necesidad de generar blastema, la regeneración celular, la cual se basa en reconstruir las células dañadas y luego está la regeneración epimórfica, que es la única capaz de reemplazar estructuras complejas por medio de la creación de un blastema.

Este último tipo de regeneración es considerado como el más complejo y a la vez el más perfecto, a tal nivel que resulta difícil diferenciar entre el miembro amputado y el original. Se habla de una regeneración post-traumática, como se ve en muchos reptiles no solo al recuperar sus extremidades y colas, sino también al poder regenerar el corazón, el cerebro y todo su cuerpo.

De acuerdo con Thomas Hunt Morgan la regeneración epimórfica se define como “ Un caso de regeneración en el que la proliferación de un material procede del desarrollo de una nueva parte, en donde esta parte es transformada directamente en un nuevo organismo o parte de un organismo” (Carlson, 2007, p. 4), a pesar de que ésta fue conocida como la primera definición para el término de regeneración epimórfica, hoy en día este modelo de regeneración es reconocido por poder generar un blastema, que se forma a través del epitelio, que desdiferencia a las células, teniendo como un ejemplo perfecto el proceso regenerativo de la salamandra.

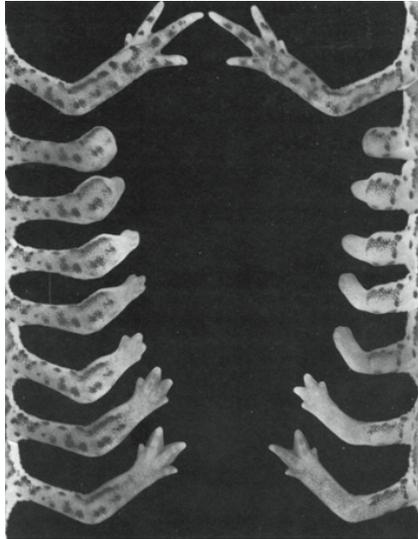


Figura 2. Etapas de la regeneración en un miembro amputado en la salamandra

En la imagen se ve el proceso de cómo una salamandra en alrededor de 70 días, puede regenerar su miembro por completo, de una manera tan perfecta que no se puede diferenciar de los otros (Gross, 1969).

El proceso regenerativo de la salamandra es sorprendente debido a la manera en que ocurre: “su muñón amputado enfrenta la pérdida del miembro, por medio de la movilización de las células a la superficie amputada, se genera un blastema” (Carlson, 2007, p. 6). En dicho blastema, las células desdiferenciadas vuelven a especializarse y producen luego una réplica exacta del miembro amputado. Estas células desdiferenciadas se especializan y regeneran el tejido perdido por medio de la mitosis.

Las células madre y su papel en la regeneración humana

Nuestro cuerpo está hecho de más de 200 tipos de células especializadas, como células musculares, células nerviosas y células epiteliales, pero se debe entender que todas estas células se originaron de las células madre, las cuales tienen la habilidad de autorenovarse formando

células similares y al no haber pasado por un proceso de diferenciación, pueden ser cualquier célula del cuerpo humano y cuentan a su vez con “la habilidad de dividirse continuamente, para así generar copias de sí mismas, en un proceso llamado autorenovación” (Lewis, 2008).

Si se mira el cuerpo humano, en este se encuentran células especializadas como las de la sangre y los músculos, las cuales no tienen la capacidad de replicarse a sí mismas, por lo que si se dañan gravemente por una enfermedad o por una lesión, no pueden autosustituirse.

Las células madre también pueden dividirse y producir tipos de células más especializadas. Este proceso se conoce como diferenciación. El número y el tipo de células que las células madre producen, varía dependiendo del tipo de tejido y del estado de desarrollo. Desde el punto de vista tradicional, a medida que el organismo se desarrolla el potencial de las células madre para producir cualquier tipo de célula del cuerpo, se va reduciendo gradualmente (Euro Stem Cell, 2012).

Estas células se pueden entender observando un óvulo fecundado, ya que los científicos pueden hacer un seguimiento de las células madre en el desarrollo del embrión, mientras éstas se dividen y se especializan poco a poco “dando lugar a células cutáneas, óseas, cerebrales y de otros tipos” (Euro Stem Cell, 2009). Se cree que si se logra identificar el desarrollo y mecanismo que determina si la célula decide seguirse replicándose a sí misma o diferenciarse, se puede encontrar una manera por medio de manipulación del tejido, de imitar un blastema y de controlar el uso de las células madre de una manera más eficiente.

Las patologías más graves que existen en la medicina como el cáncer y los defectos congénitos, se deben a la división y diferenciación anormal de las células. Conocer mejor los controles genéticos y moleculares de estos procesos, puede aportar información sobre cómo

surgen las enfermedades y proponer nuevas estrategias para el tratamiento. Este es uno de los objetivos más importantes de la investigación con células madre.

Hasta el momento las células madre son usadas de forma más eficiente en los tratamientos de quemaduras extensas y para ayudar a los pacientes con leucemia y trastornos hematológicos.

Las células madre también podrían ser la clave para reemplazar las células que se pierden en otras muchas enfermedades. Hoy en día se utilizan tejidos y órganos donados para sustituir los tejidos dañados, pero la necesidad de tejidos y órganos trasplantables supera por mucho el suministro disponible. Si las células madre se pudieran dirigir para que se diferenciaron en tipos celulares específicos, “éstas supondrían una fuente de células de sustitución renovable con las cuales se tratarían enfermedades como el Parkinson, el ictus, las enfermedades del corazón y la diabetes” (Euro Stem Cell, 2009).

Potencial de diferenciación

Se han utilizado muchos términos para definir las células madre, algunos obedecen al comportamiento de estas in vivo, teniendo la multipotencialidad de convertirse en cualquier tejido u órgano del cuerpo o in vitro donde pueden formar cualquiera de las tres capas embrionarias: ectodermo, mesodermo y endodermo, donde tiene gran relevancia actualmente el tema de la clonación (Weissman et al., 2001), de ahí que existan diversas clasificaciones. De acuerdo al tipo de tejido que originan existen 4 tipos de células madre.



Figura 3. Caracterización y tipología de las células madre según su potencialidad de diferenciación (Células Madre, 2010).

Totipotentes

Este término procede del latín “totus” que significa completar y se refiere a la capacidad y potencialidad que tiene esta célula para generar un embrión completo, las cuales solo pueden ser encontradas en los procesos del desarrollo embrionario (Euro Stem Cell, 2009). Son uno de los tipos más importantes de células madre, ya que tienen el potencial de convertirse en cualquier tipo de célula que se encuentre en el cuerpo humano, llamadas totipotentes porque su potencial es total. Se crean cuando el óvulo y el espermatozoide se unen, formando un huevo fertilizado totipotente que tiene la capacidad de dar lugar a todas las células humanas, desde los nervios hasta el corazón. Por su capacidad de convertirse en cualquier tipo de célula, se utilizan en la ingeniería de tejidos para trasplante, en la sustitución de células enfermas y en la terapia genética.

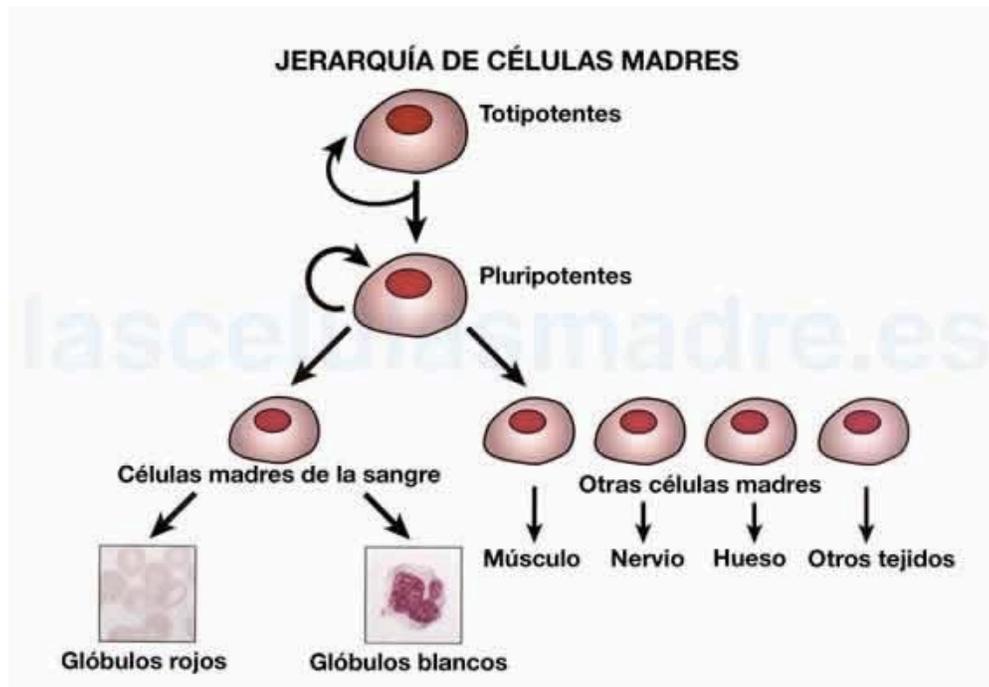


Figura 4. Jerarquía de las células madre.

El gran reto de los investigadores fue ubicar las células madre en su jerarquía para comprender como se encadenaban en el desarrollo hematológico, óseo y nervioso (Células Madre, 2010).

Pluripotentes

Este tipo de células madre son aquellas que tienen la capacidad de producir la mayor parte de los tejidos de un organismo, son células madre reprogramadas debido a su amplia capacidad de diferenciación. Se utilizan en su mayoría para fines terapéuticos y estudio de enfermedades. Con este tipo de células madre se disminuye la posibilidad de rechazo en los trasplantes, ya que las células de quien dona, son las mismas de quien las recibe. Aunque pueden producir cualquier tipo de célula de un organismo, éstas no pueden producir un embrión y pueden dar lugar a células de los tejidos y órganos dentro de cualquiera de las 3 capas germinales, pero no de tejidos

extra embrionarios, se conocen como células madre inducidas (IPS), de las cuales se hablara más adelante.

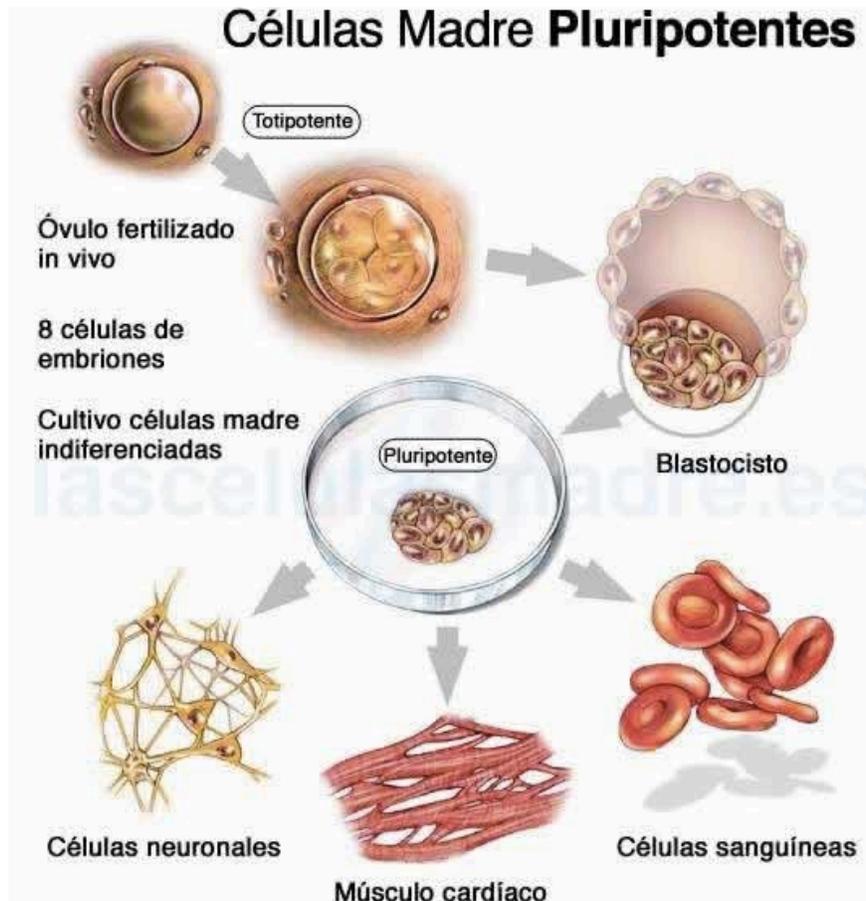


Figura 5. Células madre pluripotentes.

Se refleja el proceso de formación de las células madre pluripotenciales desde la fertilización in vivo hasta la especialización de la célula pluripotente (Células Madre, 2010).

Multipotentes

Al igual que todas las células madre, las multipotentes se caracterizan por ser células no especializadas, que tienen la capacidad de renovarse durante largos períodos de tiempo y tienen funciones específicas. Son consideradas por su potencial que se limita a una o más líneas

celulares, esta célula madre puede dar lugar a la auto-renovación de hueso, músculo, cartílago, grasa y otros tejidos similares. Se cree que están en la mayoría de los órganos del cuerpo y funcionan para reponer las células del mismo a lo largo de la vida de las personas, bien sea por enfermedad o por edad avanzada. Estas células madre se derivan de las células pluripotentes.

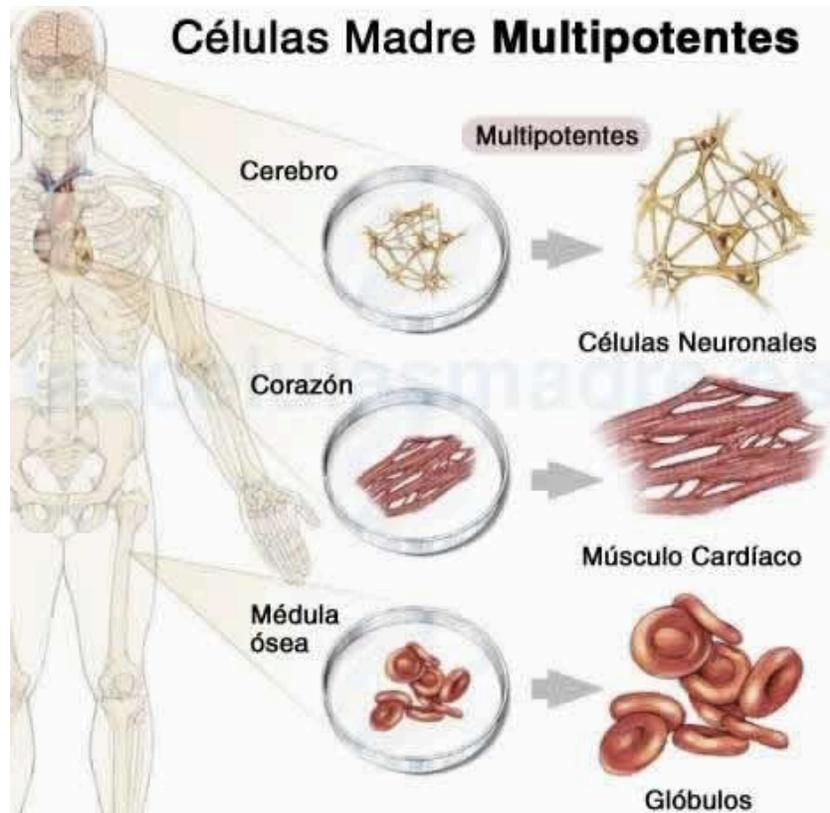


Figura 6. Células madre Multipotentes

Las investigaciones se centran en la capacidad de las células madre multipotentes, que se pueden renovar con mayor eficacia en el cerebro, el corazón y las células hematopoyéticas (Células Madre, 2010).

Unipotentes

Estas son células no especializadas, provenientes de células pluripotentes que cuentan con una reconocida capacidad de auto-renovación y llegan a ser células especializadas limitadas a ciertos tipos de tejidos como son el epitelio y las membranas mucosas. Como su capacidad es muy reducida en comparación a otros tipos de células madre, sólo pueden formar un tipo de célula particular, sin embargo, son muy útiles para el tratamiento de enfermedades y algunos tipos de trasplante, en especial de piel que ha sido dañada. (Células Madre, 2010).

Origen de las células madre

Como se sabe, todos los animales multicelulares dependen de la capacidad de que una célula madre tenga la habilidad de pasar de ser una sola célula a multiplicarse y finalmente convertirse en un ser y éstas siguen interpretando un papel muy importante en el desarrollo humano, respecto a la renovación y curación celular.

En el capítulo anterior se desarrollaron los tipos de células según su nivel de diferenciación, pero también es importante conocer el origen de las células madre y su rol en el crecimiento del ser humano.

Algunas de ellas solo existen durante nuestro desarrollo como embrión, otras son encontradas en diferentes partes del cuerpo humano. Dependiendo del propósito y de la localización de las células madre, existen limitaciones respecto a su capacidad de diferenciación. Estudios e investigaciones han llevado a tecnologías para generar diferentes tipos de células madre en el laboratorio, por lo que se pueden dividir las células madre en las siguientes tres categorías (Lewis, 2008).

Células madre embrionarias

Las células madre embrionarias del hombre, son aquellas células totipotentes que “se obtienen a partir de embriones que tienen de 5 a 6 días. En este estado el embrión se llama blastocito y no es mayor que un grano de arena“ (Euro Stem Cell, 2012). Durante el período en que el embrión se encuentra en esta etapa puede ser descrito como un pequeño círculo, el cual está constituido por trofoblasto, células dotadas de nutrientes para el desarrollo del embrión que luego son convertidas en placenta y masa celular interna, un grupo interno de células desdiferenciadas (embrioblastos) , que a medida que van pasando los días comenzarán su proceso de multiplicación y diferenciación, para convertirse en las diferentes células del cuerpo.

Este tipo de células se pueden extraer de embriones humanos o generalmente son creados “mediante la FIV (fertilización in vitro) en clínicas en las que varios óvulos son fertilizados en un tubo de ensayo, pero sólo uno se implanta en una mujer” (Células Madre, 2010), primero se debe crear el cigoto, célula que se genera justo después de la fecundación y una vez está en un estado de blastocito, el embrión debe ser extraído y la masa celular interna debe posicionarse en una placa de cultivo, para que éstas puedan seguir creciendo y dividiéndose, “al carecer de la estimulación necesaria para diferenciar, comienzan a dividirse y replicarse, mientras que mantienen su capacidad de convertirse en cualquier tipo de célula del cuerpo humano. Finalmente, estas células no diferenciadas pueden estimularse para crear células especializadas” (Carlson, 2007).

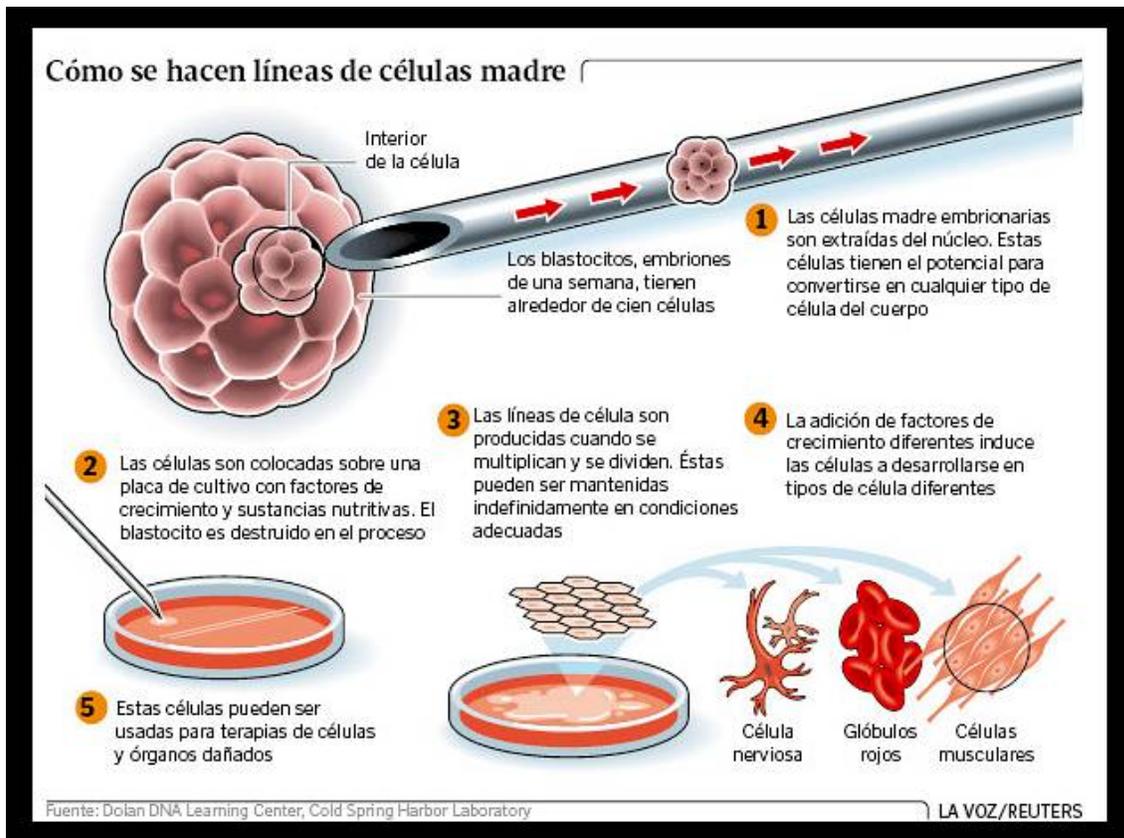


Figura 7. Fabricación de líneas de células madre.

En la figura anterior se ilustra el proceso de obtención de las células madre embrionarias como líneas celulares (Reyes, 2015).

Este tipo de células resulta fascinante por el amplio uso médico que se les puede dar, por ejemplo éstas pueden usarse para regenerar cualquier tipo de tejido lesionado o enfermo.

Este tipo de tratamiento podría usarse para reemplazar neuronas dañadas por lesiones de médula espinal, accidentes cerebrovasculares, Alzheimer, Parkinson u otros problemas neurológicos. Las células cultivadas para producir insulina podrían ayudar a las personas con diabetes y las células de músculo cardíaco podrían reparar los daños

que deja tras de sí un ataque al corazón (California Institute for Regenerative Medicine, 2015).

El desafío, a su vez, se encuentra en controlar y dirigir su diferenciación en los tipos celulares necesarios, ya que se debe poder controlar el microambiente y las condiciones de cultivo en el que se desarrollan las células madre, realizando una diferenciación dirigida.

Dificultades encontradas

A pesar de las grandes ventajas que se le atribuye a estas células, existen múltiples factores que limitan y retrasan el desarrollo del uso de éstas, en primer lugar se presenta el dilema ético y la polémica que genera la manipulación de un embrión humano, tanto para la investigación, como para el uso en regeneración de tejidos de las células madre y la clonación, por lo que más adelante se profundizará en este tema.

Otro factor muy importante a considerar es el crecimiento de éstas células, ya que una vez se implantan por medio de terapia celular no se puede controlar su multiplicación, esto se considera una ventaja al pensar que pueden crecer con facilidad, pero realmente es un arma de doble filo, ya que el uso de las células madre embrionarias para ayudar a un paciente, puede resultar en una enfermedad mortal o inclusive en tumores, mejor conocidos como teratomas, generando rechazo por el sistema inmunológico del cuerpo, su proliferación desmesurada se puede ver como una manera de desencadenar cáncer, la cual es “una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos” (Lexicoon, 2015).

Células madre pluripotenciales inducidas (IPS)

Las células madre siempre han representado un desafío para la ciencia y es así como las investigaciones han llevado a desarrollar las células IPS, las cuales nacen a partir de la activación de un gen específico que puede inducir a varias células diferentes a volverse pluripotenciales, en su mayoría son derivadas de una célula Diana, que en un principio no era pluripotencial.

Estas células son muy similares a las células madre embrionarias, por su capacidad de diferenciación y en otros aspectos, “Las células madre pluripotentes disminuyen la posibilidad de rechazo en los trasplantes, ya que las células del donante son las mismas que las del receptor. Por otro lado, no generan esa controversia que generan las células madres embrionarias” (Células Madre, 2010).

A pesar de las cualidades de estas células hoy en día son las menos usadas, ya que aunque tienen mucho potencial de diferenciación y no generan polémica, existe igualmente una gran limitante, ya que “estas células se crean cuando nosotros, los médicos, le adicionamos una sobredosis de unos factores a las células, para que ellas vuelvan a ser otra vez células madre desespecializadas, pero tienen una gran probabilidad de convertirse en tumores, por lo que no son muy usadas actualmente” (Vásquez, 2015).

Así es como la medicina regenerativa se enfrenta a los desafíos no solo de la regeneración, sino también a los desafíos de un proceso, ya que es imposible aplicarle a un paciente un tratamiento que no es completamente seguro y mucho menos si al aplicarse se ve comprometida su salud.

Células madre de tejido adulto

Estas células, también conocidas como células madre somáticas existen en todo el cuerpo humano, luego de que el embrión se desarrolla, “ Estas células madre se encuentran en tejidos como el cerebro, la médula ósea, la sangre, los vasos sanguíneos, músculos, la piel y el hígado” (Células Madre, 2010), las células madre adultas, renuevan y reparan los tejidos humanos constantemente, pero son de carácter unipotente, teniendo la capacidad de regenerarse en función de su tejido de origen, por lo que sólo generan un tipo de célula especializada, aunque se tiene evidencia de que se pueden dividir hasta convertirse en otros tipos de células, éstas permanecen en un estado de quietud en donde no se dividen y finalmente se activan por una enfermedad o lesión del tejido.

Tipos de células madre de tejido adulto

Son encontradas principalmente en: el tejido adiposo, la sangre periférica, la pulpa dental, la médula ósea y en el cordón umbilical.

Células madre del tejido adiposo

Las más utilizadas están principalmente en el tejido adiposo, el cual “es formado principalmente por células que contienen en su citoplasma, una voluminosa gota de grasa o bien muchas gotitas de grasa dispersas en el mismo” (Ediciones Universidad de Salamanca, 2014).

Hace algunos años el único interés que se tenía sobre el tejido adiposo era eliminarlo, “no fue hasta el año 2001 que todas las miradas de los investigadores se fijaron en él, al describirse la presencia de células capaces de convertirse en otros tejidos, que se han denominado células madre derivadas del tejido adiposo” (Benito, 2007). Estas células madre se obtienen purificando

el tejido y son usadas principalmente en el campo de la estética, siendo inyectadas en donde sea necesario, en especial en áreas donde haya mala vascularización, ayudando a reparar el tejido, pero lamentablemente aún se siguen ensayando en animales para lograr determinar su potencial terapéutico.

Células madre de la pulpa dental

Durante los últimos años la medicina regenerativa ha descubierto que también se pueden encontrar células madre en la pulpa dental, se descubrió que éstas células se pueden extraer de un tejido vivo en el interior del diente, sobre todo en los dientes de leche, pero es muy pequeña su cantidad y no se pueden cultivar dado al riesgo que esto representa.

En un principio se había contemplado la idea de cultivar las células madre, pero hoy en día se han creado múltiples directrices tanto en Latinoamérica, como en Estados Unidos y en la Unión Europea, porque con estas células primero se debe demostrar que los factores que estás adicionando, el medio de cultivo y las condiciones ambientales, no están afectando la integridad de las células, se debe comprobar que sean buenas, porque se van a transferir a una persona. Siempre se tiene que demostrar que las células no están cambiando, ya que hay factores ambientales que pueden modificar toda la parte funcional de las mismas, antes de poderlo aplicar a la parte humana (Vásquez, 2015).

Células madre somáticas

En las tipos de células madre de tejido adulto existen las células madre encontradas en la médula ósea, o las células madre somáticas, que son conocidas como un tejido de tipo esponjoso y blando “encontrado en algunos huesos, como la cadera y el hueso del muslo. Produce células

inmaduras que pueden desarrollarse hasta ser glóbulos rojos que transportan oxígeno, glóbulos blancos que combaten infecciones y plaquetas que ayudan a coagular la sangre” (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, 2015).

Se ha descubierto que en la médula ósea se pueden encontrar dos tipos de células madre, el primero son las células hematopoyéticas, que son todas las células sanguíneas del cuerpo, como lo son los glóbulos rojos, las plaquetas y los glóbulos blancos “incluye neutrófilos, monocitos (macrófagos), linfocitos, eosinófilos y basófilos” (Leukemia & Lymphoma society, 1960) y el segundo son las células madres mesénquimas, las cuales poseen una mayor capacidad para diferenciarse siendo células pluripotentes, “ se pueden diferenciar o especializar en células de cartílago (condrocitos), células óseas (osteoblastos) y células grasas (adipocitos)” (Euro Stem Cell, 2012), pero tan solo alrededor de un 0.001-0.01% de las células de la médula ósea son mesénquimales, “no se ha demostrado completamente que las células madre de la médula ósea se puedan convertir en cualquier tipo de célula, aunque si se ha estado estudiando este potencial” (Vásquez, 2015).

Aun así las células madre de la médula ósea son casi en su totalidad usadas para tratar enfermedades como lo son “leucemia, anemias aplásicas, inmunodeficiencias combinadas graves, enfermedad de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, mieloma múltiple, talasemias, anemia de células falciformes y anemia hemolítica.” (Gross, 1969), es necesario el trasplante de médula ósea para regenerar el linaje de las células sanguíneas, en especial luego de una radio o quimio terapia, por lo que se puede hablar de esto como una de las formas encontradas en donde es posible la regeneración en el hombre.

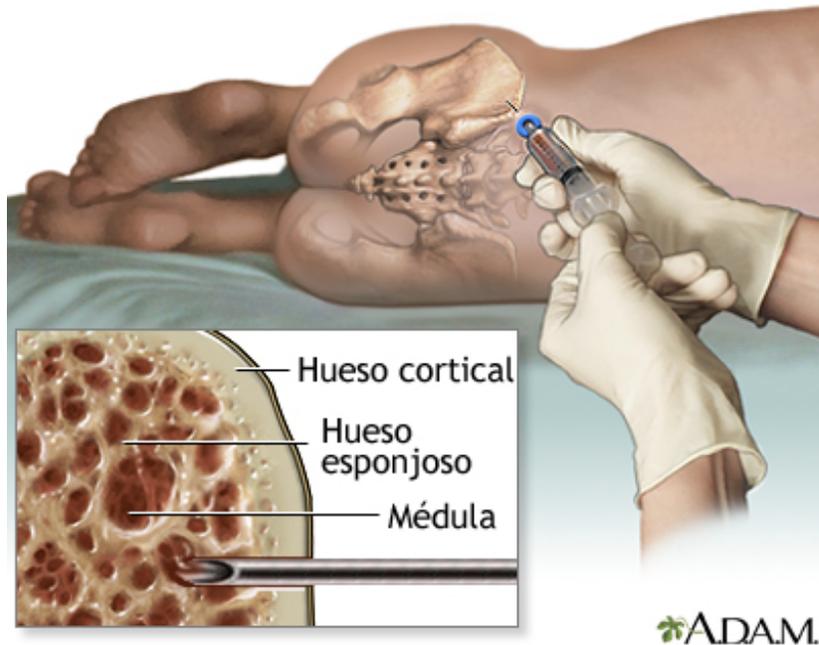


Figura 8. Recolección de médula ósea (Haldeman-Englert, 2014)

A pesar de que es reconocida como una muy buena fuente de células madre hay que reconocer que extraer la médula ósea conlleva a un procedimiento muy invasivo, extrayéndola de la cresta ilíaca como (ver en la imagen).

Por último, respecto a las células madre de la médula ósea se debe de tener en cuenta el nivel de compatibilidad del paciente para que el tratamiento funcione, ya que “Desafortunadamente la consecución de un donante compatible por antígenos de histocompatibilidad, es sumamente difícil y sólo el 25% de los pacientes que lo requieren logran encontrarlo” (Cordón de Vida, 2002) y esto es importante para evitar la reacción injerto versus huésped, en donde las células del receptor atacan a las células trasplantadas y el tratamiento sea nulo.

Células madre de la sangre periférica

Las células madre hematopoyéticas se encuentran principalmente en la médula ósea, y en este lugar es donde las células madre son divididas para diferenciarse en nuevas células sanguíneas, estas células, una vez son maduras entran al torrente sanguíneo y así es como un pequeño porcentaje de estas células madre entra allí, y son conocidas como células madre de la sangre periférica.

Células madre del cordón umbilical

Estas células madre, se encuentran en la sangre del cordón umbilical, la cual está en éste y en la placenta, en un principio era desechada como residuos luego de que la madre diera a luz, pero gracias a las investigaciones y adelantos médicos hoy en día es conocida por ser fuente de células madre sanguíneas y se tiene registro que desde 1989 ha sido usada para tratar diversas enfermedades y al llevar tan poco tiempo siendo aplicado este tratamiento, es considerado innovador y preliminar en el área de la salud, se está investigando el potencial de estas células hasta dónde puede llegar.

El cordón umbilical contiene dos tipos de células madre: mesénquimales y hematopoyéticas, por lo que son consideradas células madre Multipotentes, pudiendo ser muy útiles para regenerar tejidos que han sido afectados por algunas enfermedades.

A diferencia de las células madre embrionarias, “para adquirir estas células madre no se toca al bebé, siendo una de las grandes ventajas, ya que a pesar de que no son completamente pluripotentes, son bastante similares” (Vásquez, 2015). Las ventajas que se tienen al usar estas células son numerosas, no sólo por su carácter multipotente, sino también por el hecho de que su obtención es sencilla, sin dolor y no está suscrita a problemas éticos, también a diferencia de las

células madre de la médula ósea, son más aceptadas por el receptor cuando el donante es miembro de la familia y aún más importante, y estas no representan un riesgo para el paciente dado a que su multiplicación es controlada, teniendo una obtención directa y sin riesgo, por lo que el futuro de la medicina regenerativa se basa en estas células.

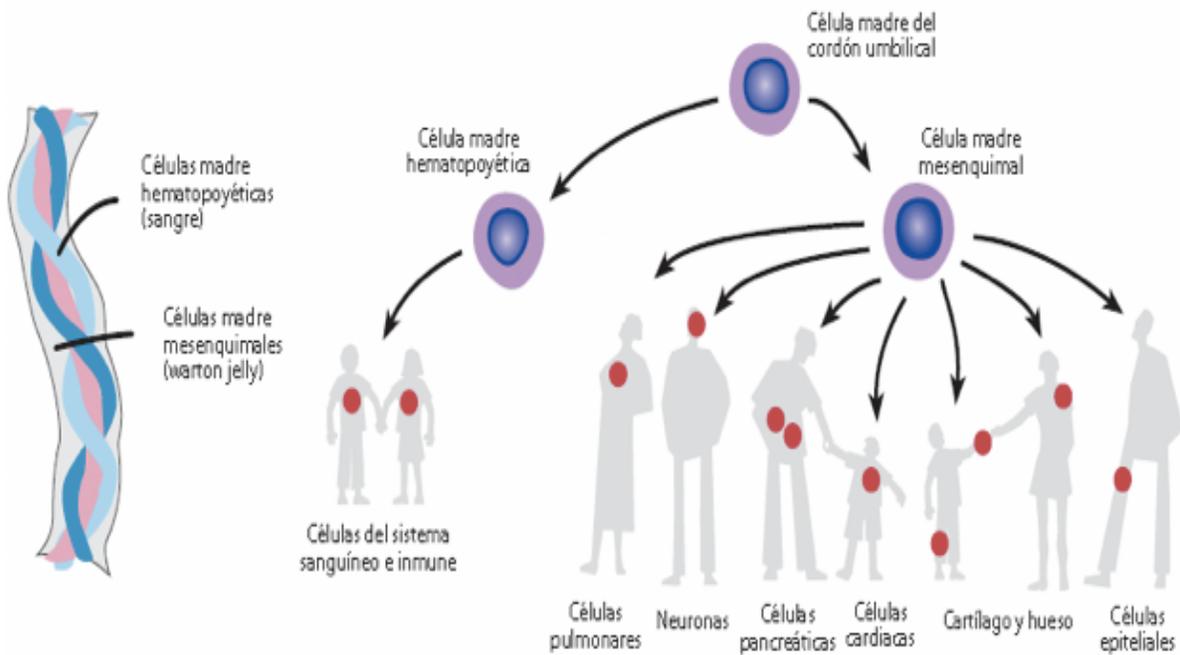


Figura 9. Células madre del cordón umbilical.

La imagen que aparece a continuación, muestra la estructura del cordón umbilical y donde se encuentran las células madre, a su vez ilustra la potencialidad de las células a la hora de especializarse (Crio Cord, 2011).

Desarrollos actuales de la medicina regenerativa

A pesar de que el tratamiento con células madre es un campo muy reciente en el área de la medicina, se tiene ya registro de numerosos casos donde el tratamiento resulta exitoso y la

regeneración de tejido, de células e inclusive la fabricación de órganos se convierte en una realidad.

Lo primero que se debe de tener en cuenta es que debido al riesgo que representa la aplicación de un tratamiento con células madre, primero estos se realizan en animales como conejos y ratones, para así evaluar si viabilidad y éxito.

Impresión de órganos

La medicina regenerativa resulta cada vez más llamativa y fascinante, y dentro de ésta también se encuentra la capacidad de sustituir órganos completos o estructuras orgánicas que se han deteriorado, siendo una pieza clave para la innovación de esta área, refiriéndonos a la creación de “órganos bioartificiales, donde se han generado ya corazón, pulmón, hígado, riñón, ovario, intestino y córnea, todo ello en el campo experimental; pero lo más novedoso, sin duda, es que estas experiencias han llegado ya a la realidad clínica” (Cerdá & Aznar, 2011).

La creación de órganos bioartificiales, puede servir a la medicina actual por medio de reparar las partes lesionadas de diferentes tejidos u órganos, en un principio se trataron de implementar los xenotrasplantes, en donde se desarrollan órganos en animales que sean viables para el trasplante en humanos, pero en este caso existen tres barreras: la inmunológica, la fisiológica y el xenorechazo, luego se intentó de conseguir figuras tridimensionales, diseñadas con la forma y el tamaño del órgano requerido, “Los primeros intentos en la obtención de tejidos se iniciaron en los primeros años de la década de 1990, consiguiéndose obtener piel, cartílago e injertos vasculares” (Cerdá & Aznar, 2011), por ejemplo en los laboratorios de Átala en Estados Unidos y en otros centros de investigación de medicina regenerativa, se usa como estrategia la impresión en 3-D para crear órganos bioartificiales, sí es como varias estructuras se obtienen por medio de

un procedimiento genérico que consiste en “descelularizar órganos donados y posteriormente recelularizarlos, a ser posible con células madre del propio paciente” (Cerdá & Aznar, 2011), creando de esta manera estructuras viables para un trasplante, que no sean propensas a un rechazo por parte del paciente.

Tratamientos con células madre del cordón umbilical

Actualmente la tendencia a nivel mundial gira en torno a los tratamientos con células madre del cordón umbilical, dado a su multipotencialidad, a su fácil obtención y a su efectividad, como ha sido comprobado, por esto es que hoy en día existe la posibilidad de almacenar la sangre del cordón umbilical en bancos y estos mismos se encargan de congelarla y en caso de ser necesario ayudarle al paciente con el proceso.

Enfermedades tratables y usos futuros de la Sangre del Cordón Umbilical

Cánceres/ Cancers

- Leucemia linfoblástica aguda / Acute lymphoblastic leukemia (ALL)
- Leucemia mielógena aguda / Acute myeloid leukemia (AML)
- Linfoma de Burkitt / Burkitt's lymphoma
- Leucemia Mielógena Crónica / Chronic myeloid leukemia (CML)
- Leucemia mielomonocítica juvenil / Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)
- Hemophagocytic lymphohistiocytosis
- Linfoma No Hodgkin / Non-Hodgkin's lymphoma
- Linfoma Hodgkin / Hodgkin's lymphoma
- Histiocitosis de Langerhans / Langerhans cell histiocytosis
- Lymphomatoid granulomatosis
- Síndrome mielodisplásico / Myelodysplastic syndrome (MDS)
- Leucemia mielomonocítica crónica / Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)

Desórdenes Sanguíneos / Blood Disorders/Hemoglobinopathies

- Anemia Falciforme / Sickle-cell anemia (hemoglobin SS)
- Hemoglobinopatía SC / HbSC disease
- Sbeta Talasemia / Sickle o Thalassemia
- Alfa Talasemia Mayor / -thalassemia major (hydrops fetalis)
- Beta Talasemia Mayor / -thalassemia major (Cooley's anemia)
- Beta Talasemia Intermedia / -thalassemia intermedia
- E-Beta Talasemia / E- o thalassemia
- Talasemia E-Beta / E- + thalassemia

Fallas de Medula Ósea / Bone Marrow Failure Syndromes

- Trombocitopenia Amegariocítica / Amegakaryocytic thrombocytopenia
- Neutropenia Severa Autoinmune / Autoimmune neutropenia (severe)
- Anemia Diseritropoyética Congénita / Congenital dyserythropoietic anemia
- Neutropenia Cíclica / Cyclic neutropenia
- Anemia Diamond-Blackfan / Diamond-Blackfan anemia
- Síndrome de Evans / Evan's syndrome
- Anemia de Fanconi / Fanconi anemia
- Enfermedad de Glanzmann / Glanzmann's disease
- Dermatomiositis Juvenil / Juvenile dermatomyositis
- Síndrome de Kostmann / Kostmann's syndrome
- Aplasia Roja Pura / Red cell aplasia
- Síndrome de Schwachman / Schwachman syndrome
- Anemia Aplásica Severa / Severe aplastic anemia
- Anemia Sideroblástica Congénita / Congenital sideroblastic anemia
- Trombocitopenia con ausencia de radio (hueso radio) / Thrombocytopenia with absent radius (TAR syndrome)
- Diskeratosis Congénita / Dyskeratosis congenita

Desórdenes Metabólicos / Metabolic Disorders

- Leuco distrofia adrenal / Adrenoleukodystrophy
- Enfermedad de Gaucher / Gaucher's disease (infantil)
- Leuco distrofia metacromática / Metachromatic leukodystrophy
- Enfermedad de Krabbe / Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy)
- Enfermedad de Gunther / Gunther disease
- Síndrome de Hermansky-Pudlak / Hermansky-Pudlak syndrome
- Síndrome de Hurler / Hurler syndrome
- Síndrome de Hurler-Scheie / Hurler-Scheie syndrome
- Síndrome de Hunter / Hunter syndrome
- Síndrome de Sanfilippo / Sanfilippo syndrome
- Síndrome de Maroteaux-Lamy / Maroteaux-Lamy syndrome
- Mucopolipidosis tipo II / Mucopolipidosis Type II, III
- Manosidosis Alfa / Alpha mannosidosis
- Síndrome de Niemann Pick / Niemann Pick Syndrome, type A and B
- Síndrome de Sandhoff / Sandhoff Syndrome
- Enfermedad de Tay Sachs / Tay-Sachs Disease
- Enfermedad de Batten / Batten disease (inherited neuronal ceroid lipofuscinosis)
- Enfermedad de Lesch Nyhan / Lesch-Nyhan disease

Otros / Other

- Osteopetrosis / Osteopetrosis

Esta lista incluye algunas enfermedades que se han tratado con trasplantes de medula ósea o sangre periférica pero todavía no se han tratado con células madre de sangre del cordón umbilical.

www.cordondevida.net

Inmunodeficiencias / Immunodeficiencies

- Ataxia-Teleangiectasia / Ataxia telangiectasia
- Enfermedad granulomatosa crónica / Chronic granulomatous disease
- Síndrome de DiGeorge / DiGeorge syndrome
- IKK gamma deficiencia
- Poliendocrinopatía Inmune Asociada al Cromosoma / Immune dysregulation polyendocrineopathy X-linked
- Mucopolipidosis Tipo II / Mucopolipidosis, Type II
- Mielokatesis / Myelokathexis
- Inmunodeficiencia asociada al cromosoma X / X-linked immunodeficiency
- Inmunodeficiencia combinada severa / Severe combined immunodeficiency
- Deficiencia de adenosina deaminasa / Adenosine deaminase deficiency
- Síndrome de Wiskott Aldrich / Wiskott-Aldrich syndrome
- Agammaglobulinemia asociada al cromosoma X / X-linked agammaglobulinemia
- Enfermedad linfoproliferativa asociada al cromosoma X / X-linked lymphoproliferative disease
- Síndrome de Omenn / Omenn's syndrome
- Displasia Reticular / Reticular dysplasia
- Displasia Tímica / Thymic dysplasia
- Deficiencia congénita de la adhesión leucocitaria / Leukocyte adhesion deficiency

Tratamientos Emergentes / Emerging Treatments

- Diabetes/Diabetes
- Cerebral Palsy/ Parálisis cerebral
- Enfermedades del corazón / Heart Disease
- Traumas Cerebrales / Brain Injury

Figura 10. Enfermedades tratables y usos de la sangre del Cordón umbilical (Cordón de Vida, 2002).

En esta imagen se puede ver la lista proporcionada por cordón de vida de enfermedades y tratamientos que se han podido realizar con éxito gracias al tratamiento con células madre del cordón umbilical.

Se encontró que estas células si se inyectan al paciente, éstas actuarán como receptoras de las Quimioquinas, las cuales son liberadas por el área afectada del paciente, teniendo la capacidad de inducir a la regeneración o de estimular a las células madre del tejido afectado a regenerarse como se ve en los siguientes casos.

Terapia en parálisis cerebral causada por daño hipóxico-isquémico

Cada año se presentan más casos de niños que sufren de parálisis cerebral, causada por pequeños defectos en el cordón umbilical y por esto ocurre el daño hipóxico-isquémico, el cual “es la disminución de oxígeno en los tejidos, debido a un suministro inadecuado de sangre (isquemia). Es el resultado de la circulación de la sangre lenta a través de los tejidos” (Birbrair, Zhang, Wang, & Messi, 2015). Cuando el cuerpo del niño deja de recibir la suficiente cantidad de oxígeno, el primer órgano afectado luego del corazón es el cerebro, por lo que se genera una isquemia irreversible, en donde muere el tejido y ocurre una parálisis cerebral.

A pesar de la gravedad que representa dicha discapacidad, se han presentado en múltiples casos resultados positivos respecto a la regeneración neuronal, reflejándose la mejoría en el área funcional y motora, ya que una vez se presenta la isquemia, la persona entra en un estado vegetativo persistente, pero luego de nueve semanas de tratamiento constante con células madre inyectadas por medio intravenoso, el sujeto al cual se le aplicaron presentó una mejoría notable.

Luego de rehabilitación activa diariamente y seguimiento a los 2, 5, 12, 24 y 40 meses, el niño mejoró su control motor y funciones cognitivas y redujo su parálisis. Esta notable

neuroregeneración funcional es difícil de explicar sólo por una intensa rehabilitación activa, lo que sugiere que el trasplante de sangre de cordón umbilical, puede ser adicional para el tratamiento de parálisis cerebral pediátrica, después de un daño cerebral (Jensen & Hamelmann, 2013).



Figura 11. Inicio del tratamiento.

En esta figura se ve el estado del niño en estado vegetativo antes del trasplante, en donde ni siquiera sus pupilas responden ante el estímulo de la luz. (Jensen & Hamelmann, 2013)

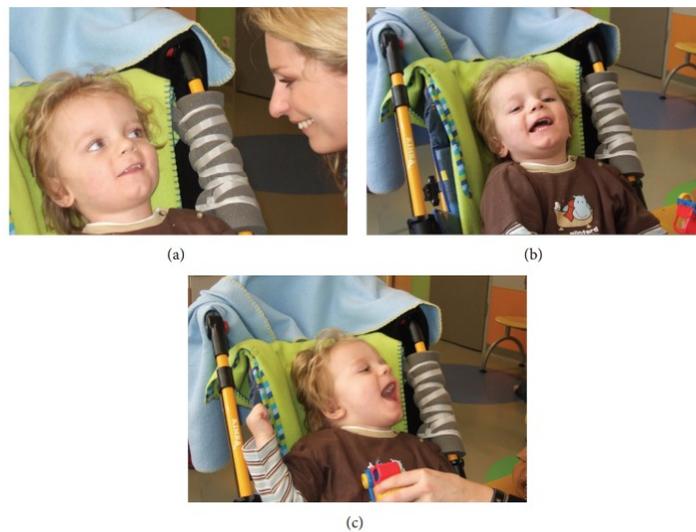


Figura 12. Progreso del tratamiento.

Luego de dos meses del trasplante de células madre del cordón umbilical, “el proceso del niño comienza a presentar mejoras, teniendo por primera vez una sonrisa social y carcajadas frente al juego de su madre.” (Jensen & Hamelmann, 2013).



Figura 13. Final del tratamiento

En la figura se ve como “luego de 4.5 años de haberse realizado el tratamiento, el niño tiene ya 7 años y atiende a clases de la escuela primaria, superando un paro cardíaco hipóxico-isquémico y un daño cerebral que lo dejó en estado vegetativo” (Jensen & Hamelmann, 2013).

Con este y muchos casos más, se refleja cómo el tratamiento con células madre puede ser realmente exitoso y a su vez se aumenta la necesidad que se ha creado respecto a la preservación del cordón umbilical, se abren las fronteras de la medicina regenerativa y se comienza a pensar en nuevos tratamientos para enfermedades degenerativas y para aquellas que aún no existe su cura.

Terapia con células madre del cordón umbilical para recuperación de displasia septo óptica

Otro caso de éxito muy reconocido es el de Dakota, una pequeña niña Irlandesa de tan solo dos años de edad, que nació con “displasia septo óptica, una deficiencia rara del nervio óptico que provoca ceguera” (The Daily Telegraph, 2009).

No obstante Dakota tuvo la suerte de encontrarse con el hospital Qingdao People's Hospital en China que junto con la UCLA (Universidad de California), desarrollaron un tratamiento exitoso para una patología como la de ella. Así fue como Dakota recuperó la vista, luego de un tratamiento con células madre del cordón umbilical en el torrente sanguíneo de los miembros enfermos, tras lo cual las células afectadas comenzaron a regenerarse.



Figura 14. Dakota antes de ser sometida al tratamiento con células madre.

“La madre contó que Dakota ya puede ver contornos, colores y luces. También camina sin necesidad de que la lleven de la mano y su equilibrio ha mejorado” (The Daily Telegraph, 2009).

Así es como las células madre del cordón umbilical, han dado pie para numerosas investigaciones y cada día demuestran su capacidad de regenerar el tejido deteriorado, por lo que entidades como El Vaticano, quienes siempre mantienen una posición controversial frente al uso de células madre, se manifestaron de una manera positiva frente a estos tratamientos diciendo:

“Es importante, porque es una apuesta también económica del Vaticano, por empujar los estudios científicos en un ámbito que no sólo impide el desarrollo de La Ciencia, sino que la fomenta” (Losada, 2011).

Desarrollo de la regeneración y células madre en Colombia

En Colombia a comienzos del 2004, se realizó el primer trasplante de células madre a un paciente humano, luego de que el paciente Víctor Berrio de 50 años tuvo un infarto que le provocó la muerte a gran parte de su corazón, se inició la búsqueda incansable de un donante y al no lograr conseguir uno compatible que le salvara la vida, en marzo de ese mismo año su suerte cambió, gracias a que un grupo de médicos del Hospital San Vicente de Paul de la ciudad de Medellín y la Universidad de Antioquia, lo eligió para hacerle el primer trasplante de células madre en Colombia, procedimiento que sólo se había realizado en Alemania, España, Estados Unidos y Francia. (Huertas, 2004)

El proceso consistió en un trasplante de células madre que fueron extraídas de la médula ósea del propio paciente (autólogas) y posteriormente se implantaron en el músculo cardíaco afectado por el infarto. Nueve meses después se pudo observar el éxito del trasplante por la regeneración del órgano, casi en su totalidad.

Cuando se presenció el éxito de las células madre aquí en Colombia, se comenzó a plantear el dilema moral que las células madre embrionarias traían, debido a la polémica ética resultante con respecto la clonación y a la vida del embrión. Así es como hoy en día se conocen dos puntos de vista diferentes entre los profesionales de la salud, unos ven los beneficios que trae este tipo de investigaciones e intervenciones, pero a su vez hay otro grupo de numerosos profesionales que temen los abusos y excesos que pueden resultar, como el uso de embriones sin el consentimiento

de los donantes, que se trate de implementar la clonación o simplemente, hay otros profesionales como el profesor Neil Vásquez, quien argumenta de una manera muy clara frente a este tema, refiriéndose a que “ a la hora de usar las células madre embrionarias se ésta sacrificando una vida para mejorar la de alguien mas, por lo que se podría ver como una contradicción, además que ya se tienen al alcance los tratamientos con células madre del cordón umbilical” (Vásquez, 2015) y gracias a esto, es que el profesor Neil logró hacer parte del equipo de investigación de Cordón de vida.

La leucemia es el cáncer más frecuente en niños y niñas en Colombia, y es la tercera causa de muerte en varones de 5 a 14 años. “En el 2007 se realizaron 22 trasplantes con células madre del cordón umbilical, que fueron obtenidas de bancos extranjeros, con costos entre los US \$25.000 y los US \$30.000, cerca de 60 millones de pesos” (Parra, 2012), debido al alto costo del tratamiento el 30 de marzo de 2012, nació la idea de crear un banco de células madre de carácter público, auspiciado por la Universidad de Antioquia y la Universidad Nacional de Bogotá, para reducir el índice de mortalidad por leucemias, linfomas o aplasia medular, pero dado a la ausencia de apoyo por parte del estado, este banco nunca logro abrirse. Cordón de vida es el primer banco privado de células madre de cordón umbilical del país, siendo ésta una organización sin ánimo de lucro, la cual procura preservar la sangre del cordón umbilical para ser usada en el futuro, en caso de ser necesario, por los mismos usuarios y a su vez, ésta organización brinda apoyo en los tratamientos necesarios.

A nivel de legislación, Colombia cuenta con el proyecto de ley 252 del 2006 por el cual se dictan medidas para regular la utilización de células madre con fines investigativos y terapéuticos, vigilada por la Comisión Interinstitucional de Bioética, (Congreso de la República de Colombia, 2006), pero los investigadores en este campo consideran que mientras la medicina

regenerativa avanza velozmente, las leyes todavía son primitivas, sobre todo, encuentran serios tropiezos en la legislación vigilada por entidades como el INVIMA, que limitan la innovación e investigación con células madre, ya que su regulación data de 2005 y no se han realizado actualizaciones a la fecha.



Figura 15. Jairo Clopatofsky

El político Jairo Clopatofsky esperó a que se aprobara una ley que regule la investigación de células madre en el país, un tratamiento con el cual podría volver a caminar, prestando su cuerpo para ser el paciente numero 56 en probar un tratamiento con células madre en el mundo, además desde su papel como senador de la república, fue ponente del proyecto de ley por medio del cual se reglamentan las técnicas de reproducción humana asistida, la investigación con células madre y se dictan otras disposiciones.

Para finalizar este recorrido por los diferentes desarrollos con las investigaciones más relevantes de células madre en Colombia, se presenta la investigación realizada por la Universidad Nacional, en donde se plantea la hipótesis y se demuestra como las células madre mesénquimales son capaces de adquirir diferentes formas, por lo que pueden ser consideradas como una alternativa terapéutica para regenerar lesiones óseas, patologías como el labio leporino y paladar hendido, “se presentan en uno de cada mil recién nacidos; además, el 50,2% de la población presenta enfermedad periodontal y cerca de 700.000 pacientes acuden cada año a los servicios de urgencias por trauma maxilofacial “ (Figuroa, 2013).

Así es como estas patologías son un reto importante en el área de la ortopedia y la cirugía oral, de manera que sólo pueden ser tratadas por medio de intervenciones quirúrgicas en donde se debe realizar un primer procedimiento para extraer tejido, que luego será usado como injerto en una segunda cirugía oral, por lo que hay más de un trauma para el paciente. Pero gracias a los estudios realizados por la doctora Itali Linero, profesora de la Universidad Nacional de Colombia, se descubrió como las células madre adultas del tejido adiposo por su capacidad de diferenciarse en osteoblastos, condroblastos, fibroblastos, adipocitos y mioblastos, entre otros tipos celulares, pueden ser relacionadas con la formación de tejido y “las cultivó en hidrogeles de plasma sanguíneo, que posteriormente implantó en defectos óseos creados quirúrgicamente en mandíbulas de Conejos” (Figuroa, 2013), para observar y evaluar el proceso de regeneración ósea.

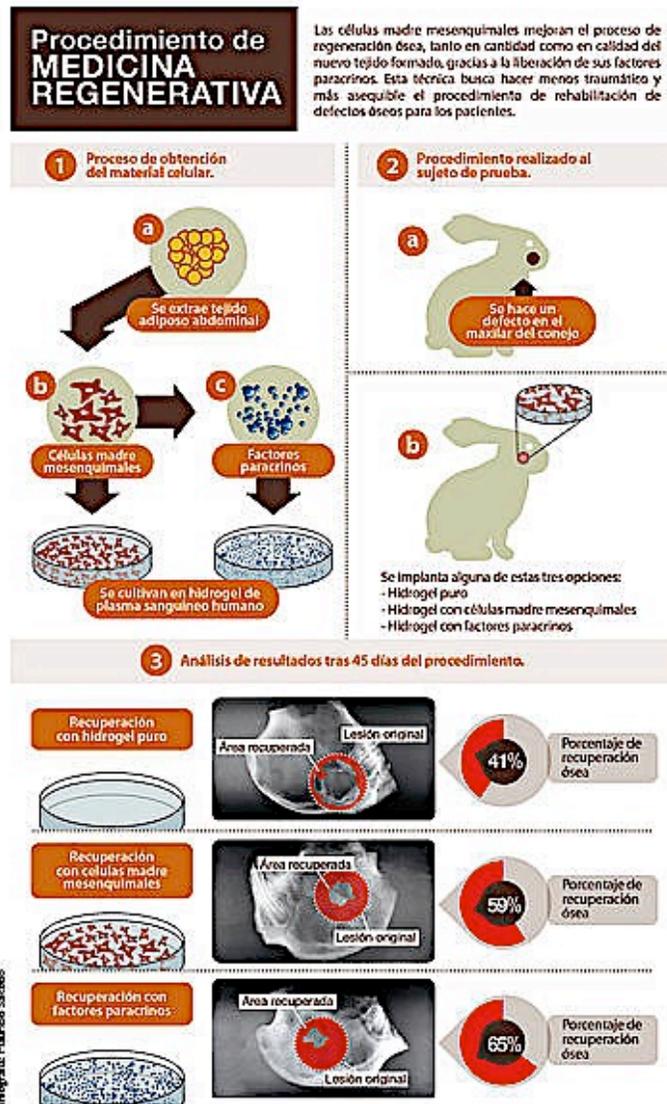


Figura 16. Procedimiento de regeneración Universidad Nacional (Salcedo, 2013).

Luego de 45 y 60 días de haber comenzado el tratamiento, el efecto fue mejor de lo que se esperaba, ya que la herida se cerró completamente, por lo que se evidencia que las células mesénquimales mejoran el proceso de regeneración ósea “principalmente por la liberación de los Paracrinos, son moléculas de señalización o comunicación entre células, que transfieren la información que induce los cambios celulares (es algo así como la orden que le envía una célula a sus vecinas)” (Figuroa, 2013). El mejor resultado fue ver las ventajas de cómo por ser células

madre que pueden adquirir la forma de varios tejidos, se pueden utilizar en multitud de tratamientos relacionados con alteraciones óseas.

Conclusiones

La medicina regenerativa es un tema que ha presentado grandes avances en las últimas décadas, alcanzando múltiples logros que asombran a el campo de la investigación, sin embargo, ha tenido grandes dificultades desde el entorno científico, legal y ético.

A lo largo de esta investigación puede concluirse que el proceso de regeneración en humanos y salamandras diverge de la siguiente: La mayoría de las células de los seres humanos no se multiplican, excepto cuando tienen la tarea de mantener la renovación de la sangre y de algunos tejidos como la piel, en salamandras por el contrario, en caso de una amputación de algún miembro (cola o extremidad) éste crece de nuevo, es decir que ocurre naturalmente la regeneración de su parte perdida. En el hombre no ocurre de esta manera, su capacidad de regeneración solamente se limita a la cicatrización, que es un proceso reparativo del miembro o área perdida, sin embargo, en todos los tejidos hay unas células que aunque no se dividen, en condiciones especiales pueden regenerar tejidos, por su capacidad de reproducirse y generar otros tejidos diferentes y son conocidas como células madre.

Las células madre son unos de los pilares básicos de la medicina en los próximos años. Las células madre aportarán los tejidos y órganos de repuesto a medida que los de los seres humanos se vayan deteriorando, lo que contribuirá a mejorar la salud y la calidad de vida de las personas, lo cual es un punto a su favor. Pero no se puede perder de vista los riesgos que la medicina regenerativa trae consigo, ya que aborda problemas bioéticos suscitados por la investigación de células madre principalmente cuando se usan embriones como materia prima para obtenerlas, ya que no es lícito, en ningún caso, la instrumentalización de embriones humanos al servicio de otro

ser humano. Pero la ciencia y la investigación ha encontrado otras alternativas que permiten la curación y la regeneración sin sacrificar vidas humanas.

Las investigaciones realizadas con células madre han obtenido grandes hallazgos, las células madre se diferencian en adultas y embrionarias, las adultas del cordón umbilical son una alternativa científicamente válida y éticamente irreprochable, comparadas con el uso terapéutico de células madre embrionarias. El trabajo con células madre adultas es una terapia innovadora, ya que tienen un gran potencial y más facilidad de uso que las embrionarias, ya que parten de células del propio individuo, llevando así la misma carga genética y evitan el efecto de injerto versus huésped, de esta manera solucionan los serios problemas éticos de manipular y destruir embriones.

Aunque los gobiernos y los científicos apoyan las investigaciones con células madre para aplicaciones clínicas, todos coinciden en la necesidad de tener regulaciones y legislaciones apropiadas para poder así aliviar el sufrimiento humano dentro de los parámetros de la ley, pero no se debe apoyar esta tecnología para la clonación de humanos, ni para poner en riesgo la vida del paciente.

Evidenciando los casos de los pacientes con diferentes patologías que mostraron recuperación después de un tratamiento con células madre del cordón umbilical, se puede concluir que las células madre son eficientes y que su potencial de diferenciación no tiene límites hasta ahora.

En esta línea de investigación y puesta en práctica, se vislumbra un futuro donde la autoreparación de neuronas en el cerebro humano es la próxima meta científica, se espera que las células madre que residen en el cerebro pueden ser estimuladas por inductores, de manera similar a cuando se induce el sistema inmune por medio de una vacuna, en el cerebro las células

madre son estimuladas para especializarse en la reconstrucción del tejido que necesita reparación. De esta manera se evitaría la necesidad de un trasplante de órganos, potencializando de esta manera la regeneración reparativa en el ser humano.

Todos lo analizado en este trabajo, ofrece una visión panorámica de las grandes investigaciones que se han llevado a cabo en el estudio de las células madre en un tiempo muy corto y aunque aún persisten muchas dudas sin respuesta, se debe resaltar el hecho de que los estudios en este campo han creado grandes expectativas, principalmente frente a la aplicación terapéutica de estas células y el desarrollo de la medicina regenerativa, pues los nuevos avances que han surgido pueden generar un gran cambio en la medicina que hoy en día se conoce.

La recopilación de toda la información que se presenta en este proyecto de grado, ofrece una visión general de los adelantos y avances que se han logrado con la terapia celular, especialmente con las células madre adultas y se desconoce hasta donde se extiende el límite de sus posibilidades, por lo tanto se retomará una expresión para concluir este trabajo: “La única posibilidad de descubrir los límites de lo posible, es aventurarse un poco más allá en el terreno de lo imposible.” (Clarke, 1917).

Glosario Regeneración en los humanos

Artificial: hecho por mano o arte del hombre (Real Academia Española, 2014).

Blastema: Conjunto de células embrionarias cuya proliferación conduce a la formación de un órgano determinado (Ediciones Universidad de Salamanca, 2014).

Blastocito: son un tipo de células embrionarias animales indiferenciadas, resultantes de la segmentación del cigoto después de la fecundación. Éstas células poseen pluripotencialidad o sea que pueden dar origen a células de cualquier tejido excepto, las que rodean al embrión. En el ser humano, los blastómeros son producidos durante las primeras 24 horas después de la fecundación por un proceso de segmentación llamado blastogénesis (Lexicoon, 2015).

Célula Diana: También conocida como célula blanco, es cualquier célula que tiene un receptor específico que reacciona con una hormona, antígeno, anticuerpo, antibiótico, célula T sensibilizada u otra sustancia específica (OnSalus, 2007).

Condroblasto: Elemento celular del mesénquima que da origen a las células propias y diferenciadas del tejido cartilaginoso (Ediciones Universidad de Salamanca, 2014).

Cordón umbilical: Conjunto de vasos que unen la placenta de la madre con el vientre del feto, para que este se nutra hasta el momento del nacimiento (Ediciones Universidad de Salamanca, 2014).

Descelularización: es un proceso de la eliminación de células con el objetivo de proporcionar una matriz extracelular natural que sirva de base para el trasplante de tejidos y órganos bioartificiales (Llorens, 2010).

Diferenciación: conjunto de cambios en la estructura o en la función de una célula, órgano u organismo que conducen a su especialización (Lexicoon, 2015).

Embrión: es la etapa inicial del desarrollo de un ser vivo mientras se encuentra en el huevo o en el útero de la madre. En el caso específico del ser humano, el término se aplica hasta el final de la octava semana desde la concepción. A partir de la octava semana, el embrión pasa a denominarse feto (Lexicoon, 2015).

Epitelio: Tejido de revestimiento de la superficie externa del cuerpo y de las cavidades interiores; está formado por células unidas íntimamente entre sí donde una de sus caras reposa sobre tejido conjuntivo (Larousse, 2012).

Fecundación in vitro: La fecundación in vitro es la técnica más usada en reproducción asistida. Es realizada en el laboratorio y básicamente consiste en poner en contacto uno o más óvulos de la paciente con los espermatozoides de su pareja con el objetivo de facilitar y conseguir el deseado embarazo (Pellerino, 2013).

Fibroblasto: Célula del tejido conjuntivo que secreta proteínas como el colágeno (Lexicoon, 2015).

Glóbulos blancos: incluyen neutrófilos, monocitos (macrófagos), linfocitos, eosinófilos y basófilos. Cada uno cumple una función para ayudar a combatir las infecciones en el cuerpo. Por ejemplo, los linfocitos ayudan a producir anticuerpos que atacan a los microbios invasores y los marcan para que los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos los destruyan. Los basófilos y los eosinófilos participan en la respuesta del cuerpo a las reacciones alérgicas y los eosinófilos también ayudan a combatir algunas infecciones parasitarias (Leukemia & Lymphoma society, 1960).

Glóbulos rojos: transportan oxígeno desde los pulmones hasta las células en todo el cuerpo (Leukemia & Lymphoma society, 1960).

Hematológico: En relación a estudio de la sangre y de los órganos que la producen, en particular, el que se refiere a los trastornos patológicos de la sangre (Ediciones Universidad de Salamanca, 2014).

Homeóstasis: Conjunto de fenómenos de autorregulación, conducentes al mantenimiento de una relativa constancia en las composiciones y las propiedades del medio interno de un organismo (Ediciones Universidad de Salamanca, 2014).

Injerto: es un método de propagación en el que una porción de tejido o injerto propiamente dicho— se une sobre otra ya asentada — de tal modo que el conjunto de ambos crezca como uno solo (Lexicoon, 2015).

Inmunología: es una rama de la biología y de las ciencias biomédicas que se ocupa del estudio del sistema inmunitario, entendiéndose como tal al conjunto de órganos, tejidos y células que, en los vertebrados, tienen como función reconocer elementos o ajenos dando una respuesta (Lexicoon, 2015).

INVIMA: Es El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Reconocida con la sigla INVIMA. Es un entidad pública del orden nacional, de carácter científico y tecnológico, con personería jurídica, autonomía administrativa y patrimonio independiente, perteneciente al Sistema de Salud, adscrito al Ministerio de la Protección Social y con sujeción a las disposiciones generales que regulan su funcionamiento. ejecuta las políticas formuladas por el Ministerio de la Protección Social en materia de vigilancia sanitaria y de control de calidad de: medicamentos, productos biológicos, alimentos, bebidas alcohólicas, cosméticos, dispositivos, elementos médico quirúrgicos, odontológicos, productos naturales, homeopáticos y los generados por biotecnología, reactivos de diagnóstico y otros que puedan tener impacto en la salud individual y colectiva (INVIMA, 2015).

Isquemia: es cualquier condición que impide que la sangre alcance los órganos y tejidos del cuerpo. La sangre contiene muchos nutrientes y oxígeno y que son vitales para el funcionamiento apropiado de los tejidos y órganos. Sin estos componentes, estos tejidos se comienzan a morir (Birbrair, Zhang, Wang, & Messi, 2015).

Leucemia: es un grupo de enfermedades malignas de la médula ósea que provoca un aumento incontrolado de leucocitos en la misma. Sin embargo, en algunos tipos de leucemias también pueden afectarse cualquiera de los precursores de las diferentes líneas celulares de la médula ósea, como los precursores mieloides, monocíticos, eritroides o megacariocíticos (Lewis, 2008).

Maxilofacial: Significa perteneciente o relativo a los huesos de la cara (Lexicoon, 2015).

Mesénquima: significa tejido conectivo embrionario, del que derivan los tejidos muscular y conectivo del cuerpo, así como los vasos sanguíneos y linfáticos (Lexicoon, 2015).

Mioblasto: Célula que da lugar a las células musculares (Lexicoon, 2015).

Mitosis: En biología, la mitosis es un proceso que ocurre en el núcleo de las células eucarióticas y que precede inmediatamente a la división celular. Este tipo de división ocurre en las células somáticas y normalmente concluye con la formación de dos núcleos separados, seguido de la partición del citoplasma, para formar dos células hijas. La mitosis completa, que produce células genéticamente idénticas, es el fundamento del crecimiento, de la reparación tisular y de la reproducción asexual (Lexicoon, 2015).

Neurodegenerativo: relativo a la degradación de las funciones neuronales (Lexicoon, 2015).

Óptico: perteneciente o relativo a la visión (Lexicoon, 2015).

Osteoblastos: son células del hueso encargadas de sintetizar la matriz ósea, por lo que están involucradas en el desarrollo y el crecimiento de los huesos (Lexicoon, 2015).

Paladar hendido: Su origen es debido a problemas genéticos, enfermedades maternas durante el embarazo, medicamentos, medicamentos ingeridos durante la gestación y en menos grado a problemas hereditarios (Larousse, 2012).

Paracrinos: son moléculas de señalización o comunicación entre células que transfieren la información que induce los cambios celulares (es algo así como la orden que le envía una célula a sus vecinas) (Figuroa, 2013).

Plaquetas: son fragmentos de células que ayudan a controlar los sangrados o moretones (Leukemia & Lymphoma society, 1960).

Quimioquinas: proteínas de pequeño tamaño que mediante interacción con receptores acoplados a proteínas G, juegan un papel fundamental en muchas funciones biológicas, la polarización y el movimiento celular, las respuestas inmune e inflamatoria, la hematopoyesis, el rechazo de tumores (Frade, 2013).

Trofoblasto: es un grupo de células que forman la capa externa del blastocito, que provee nutrientes al embrión y se desarrolla como parte importante de la placenta. Se forma durante la primera etapa del embarazo y son las primeras células que se diferencian del huevo fertilizado (Lexicoon, 2015).

Tumor: un tumor es cualquier masa o bulto que se deba a un aumento en el número de células que lo componen, independientemente de que sean de carácter benigno o maligno; en este caso hay neoformación celular, y también se denomina neoplasia. Cuando un tumor es maligno, tiene capacidad de invasión o infiltración y de producir metástasis a lugares distantes del tumor primario, siendo un cáncer metastásico (Lexicoon, 2015).

Vascularización: Formación de los vasos arteriales y venosos en el embrión. Formación de nuevos vasos sanguíneos en una lesión (Larousse, 2012).

Xenotrasplante: Trasplante de un órgano entre un donante y un receptor de distinta especie (Larousse, 2012).

Bibliografía

Benito, J. (2007). *Antiaging Group Barcelona*. Retrieved 8 de octubre de 2015 from Antiaging Group Barcelona: <http://www.antiaginggroupbarcelona.com>

Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. (7 de abril de 2015). *MedlinePlus*. Retrieved 28 de septiembre de 2015 from MedlinePlus: <https://medlineplus.gov/spanish>
Birbrair, A., Zhang, T., Wang, Z. M., & Messi, M. (2015). *Hipoxia isquémica*. Retrieved 11 de octubre de 2015 from Hipoxia isquémica: <http://isquemia.org/hipoxia-isquemica/>

Buddha. (s.f). *lifeder*. Retrieved 23 de Agosto de 2015 from lifeder: <http://www.lifeder.com/frases-salud/>

Buddha. (s.f). *lifeder*. Retrieved 23 de Agosto de 2015 from lifeder: <http://www.lifeder.com/frases-salud/>

California Institute for Regenerative Medicine. (2015). *California's Stem Cell agency*. Retrieved 27 de septiembre de 2015 from California's Stem Cell agency: <https://www.cirm.ca.gov>

Carlson, B. M. (2007). *Principles of Regenerative Biology*. Michigan: Elsevier.
Células Madre. (2010). *Células Madre*. Retrieved 29 de Agosto de 2015 from Evolucion de las células madre: <http://lascelulasmadre.es/evolucion>

Cerdá, G., & Aznar, J. (2011). *Enciclopedia de bioética*. Retrieved 11 de octubre de 2015 from Creación de órganos bioartificiales: <http://www.encyclopediadebioetica.com>

Clarke, A. C. (1917). *Sabidurias*. Retrieved 27 de octubre de 2015 from Saidurias: <http://www.sabidurias.com/tags/aventurarse/es/4433>

Congreso de la República de Colombia. (3 de noviembre de 2006). *Vlex*. Retrieved 25 de octubre de 2015 from Vlez: <http://vlex.com.co/tags/legislacion-celulas-madre-221361>

Cordón de Vida. (2002). *Cordón de Vida*. Retrieved 5 de octubre de 2015 from Cordón de Vida: <http://cordondevida.com.co/nuestra-empresa/nosotros.html>

Crio Cord. (2011). *Crio Cord*. Retrieved 10 de octubre de 2015 from Crio Cord: <http://www.cc.linkko.com/>

Donacion de organos. (2013). Retrieved 23 de Agosto de 2015 from Ministerio de Salud: <http://www.msal.gov.ar/index.php/programas-y-planes/333-donacion-de-organos>

Ediciones Universidad de Salamanca. (diciembre de 2014). *Ediciones Universidad de Salamanca*. Retrieved 9 de septiembre de 2015 from dicciomed.eusal.es: dicciomed.eusal.es

Euro Stem Cell. (1 de junio de 2009). *Euro Stem Cell*. Retrieved 13 de septiembre de 2015 from Euro Stem Cell: <http://www.eurostemcell.org/es/faq/%C2%BFcu%C3%A1les-son-las-aplicaciones-potenciales-de-la-investigaci%C3%B3n-con-c%C3%A9lulas-madre>
Euro Stem Cell. (16 de febrero de 2012). *Euro Stem Cell*. Retrieved 13 de septiembre de 2015 from Euro Stem Cell: <http://www.eurostemcell.org/>

Figuroa, G. C. (7 de diciembre de 2013). Retrieved 25 de octubre de 2015 from <http://www.unperiodico.unal.edu.co/dper/article/con-celulas-madre-reconstruyen-tejidos-oseos-maxilofaciales.html>

Frade, J. M. (2013). *Centro nacional de biotecnología*. From Receptores de quimioquinas: <http://www.cnb.csic.es/>

Garza, G. (s.f). *Terapiacelular*. Retrieved 29 de Agosto de 2015 from Terapia Celular: <http://terapiacelular.blogspot.com/p/que-es-la-terapia-celular.html>

Gross, J. (1969). *Principles of regeneration*. Nueva York: Academic press.

Haldeman-Englert, C. (25 de noviembre de 2014). *MedlinePlus*. Retrieved 5 de octubre de 2015 from MedlinePlus: https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/1129.htm

Huertas, C. E. (diciembre de 2004). fábrica de células . *Semana* , 142.
INVIMA. (3 de julio de 2015). *INVIMA*. Retrieved 23 de octubre de 2015 from INVIMA: <http://bloginvima.blogspot.com.co/>

Jensen, A., & Hamelmann, E. (18 de abril de 2013). First Autologous Cell Therapy of Cerebral Palsy Caused by Hypoxic-Ischemic Brain Damage in a Child after Cardiac Arrest- Individual Treatment with Cord Blood. *Hindawi Publishing Corporation* .

Larousse. (2012). *Diccionario de medicina VOX*. Retrieved 30 de Agosto de 2015 from doctissimo: http://www.diccionarios.com/detalle.php?palabra=regeneracion&dicc_100=on&Buscar.x=67&Buscar.y=28&Buscar=submit&palabra2=
Leukemia & Lymphoma society. (1960). *Leukemia & Lymphoma society*. Retrieved 5 de octubre de 2015 from Leukemia & Lymphoma society: <https://www.lls.org>

Lewis, R. (2008). *Centre of regenerative medicine*. Retrieved 9 de septiembre de 2015 from Stem cells and regenerative medicine: <http://www.crm.ed.ac.uk/stem-cells-and-regenerative-medicine/what-are-stem-cells>

Lexicoon. (2015). *Lexicoon.org*. Retrieved 13 de septiembre de 2015 from lexicoon: <http://lexicoon.org>

Llorens, J. T. (2010). *aplicaciones células madre*. Retrieved 11 de octubre de 2015 from aplicaciones células madre: <http://www.aplicacionescelulasmadre.com/>

Losada, A. (14 de junio de 2011). *Religión en Libertad*. Retrieved 25 de octubre de 2015 from Religión en Libertad: <http://www.religionenlibertad.com/>

Machado, A. (1939). *Poemas del alma*. Retrieved 27 de octubre de 2015 from Poemas del alma: <http://www.poemas-del-alma.com/antonio-machado-caminante-no-hay-camino.htm>
Medi. (2004). *Medi*. Retrieved 23 de Agosto de 2015 from Salud: <http://www.mediespana.com/index.php?id=120&type=123>

Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células, r. (10 de abril de 2009). *bvs.sld.cu*. Retrieved 6 de septiembre de 2015 from bvs.sld.cu: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_1_09/hih02109.htm

OnSalus. (2007). *OnSalus*. Retrieved 5 de octubre de 2015 from Onsalus: <http://www.onsalus.com>

Parra, C. L. (Abril de 2012). *El Hospital*. Retrieved 23 de octubre de 2015 from El Hospital: <http://www.elhospital.com/temas/Inauguran-primer-banco-publico-de-celulas-de-cordon-umbilical-en-Colombia+8087215>

Pellerino, M. (3 de julio de 2013). *101*. Retrieved 27 de septiembre de 2015 from Fecundación in vitro: <http://suite101.net/article/fecundacion-in-vitro-a72718#.Vghsmp1Viko>

Real Academia Española. (Octubre de 2014). *Diccionario de la lengua española*. Retrieved 30 de Agosto de 2015 from Diccionario de la lengua española: <http://lema.rae.es/drae/?val=regeneracion>

Reyes, E. (2015). *Salud y Células Madre*. Retrieved 27 de septiembre de 2015 from <http://saludycelulasmadre.com/que-son-las-celulas-madre/>

Salcedo, M. (7 de diciembre de 2013). Procedimiento de medicina regenerativa. Colombia.

The Daily Telegraph. (4 de marzo de 2009). *Two-year-old girl can see for the first time following stem cell treatment*. From <http://www.telegraph.co.uk/>: <http://www.telegraph.co.uk/news/health/news/4938179/Two-year-old-girl-can-see-for-the-first-time-following-stem-cell-treatment.html>

Vásquez, N. (30 de septiembre de 2015). Cordon de Vida. *Cordon de vida*. (M. A. Piedrahita, Interviewer)

Wade, N. (21 de septiembre de 2005). El cuerpo humano sólo tiene 10 años. *The New York Times*.

Weihermüller, M. (s.f). *Medi*. Retrieved 23 de Agosto de 2015 from Salud:
<http://www.mediespana.com/index.php?id=120&type=123>