

¿Sacaremos cerebros de la sangre?

Estado del arte de la transdiferenciación celular

*Andrés Moreno De Luca**
*Ignacio M. Zarante, MD, MSc***

Resumen

La biología y función de las células madre (CM) ha sido un tema ampliamente investigado recientemente generando múltiples teorías a favor y en contra del posible potencial de transdiferenciación de las mismas. Debido a que aún no ha sido definida estrictamente la forma de probar que existe transdiferenciación celular y que los hallazgos en este tema han sido controversiales y algunas veces contradictorios, es importante revisar los estudios que intentan comprobar de manera fehaciente la plasticidad de las CM. Además ha venido surgiendo en el común de la gente la idea de que a corto plazo se logrará obtener un órgano o un tejido funcional con fines terapéuticos partiendo de una célula madre adulta. La presente revisión tiene como fin evaluar críticamente las publicaciones que reportan plasticidad de CM con el fin de mostrar la realidad del proceso de transdiferenciación de CM a órganos y tejidos funcionales.

Palabras clave: células madre, transdiferenciación, plasticidad, fusión.

Abstract

The biology and function of Stem Cells (SC) has been a topic widely investigated recently generating multiple theories that support and that oppose the possible transdifferentiation

potential of SC. Due to the way to prove that cellular transdifferentiation exists hasn't been strictly defined and that findings in this topic had been controversial and some times contradictory, its important to review studies that try to prove by reliable means SC plasticity. Furthermore, the idea that in short term there will be a functional tissue or organ available for therapeutic purposes arising from an adult SC, has been emerging in the collective thought. This article critically evaluates publications that report SC plasticity with the purpose of showing the reality of the transdifferentiation process from SC to organs and functional tissues.

Key words: ítem cell, transdifferentiation, plasticity, fusion.

Células madre

Definición

Una célula madre típica se define como una célula indiferenciada (que no tiene marcadores antigénicos típicos de una célula madura) con la capacidad de dividirse indefinidamente en cultivo y con el potencial de

* Estudiante VII semestre Medicina, Universidad Industrial de Santander.

** Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

generar células maduras especializadas[1]. Cuando una célula madre se divide, una de las hijas entra en el camino de la diferenciación que la lleva a formar una célula madura especializada con función y morfología características, la otra se renueva a sí misma continuando en estado multipotente para preservar el linaje de las CM asegurando así que la reserva de CM sea constantemente renovada en el órgano adulto. La tarea de la célula hija que se diferencia es ubicarse en el lugar correcto, adquirir la forma necesaria, establecer los contactos adecuados y realizar las actividades propias de los diferentes tejidos adultos[2]. Este modo de división celular característico de las CM se considera asimétrico y es un mecanismo fisiológico necesario para el mantenimiento de la composición celular de los diferentes tejidos y órganos del cuerpo humano. Las CM adultas son usualmente quiescentes o de lenta proliferación pero tienen la habilidad de retomar la actividad proliferativa para reemplazar células muertas o lesionadas, comúnmente a través de una población de células intermedia y de proliferación rápida[3].

Clasificación

Las CM se clasifican en dos grandes grupos: CM embrionarias, CM de cordón umbilical y CM somáticas o adultas. Las primeras están presentes únicamente en la masa celular interna del blastocisto y están destinadas a diferenciarse en tejidos de las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo) para finalmente formar el organismo adulto[1]. Las CM adultas persisten en algunos tejidos y llevan a cabo un proceso de regeneración y renovación durante toda su vida como en los sistemas hematopoyético y gastrointestinal. Asimismo la formación de esperma en el hombre continúa inexorablemente a lo largo de la vida después de la pubertad por medio de regeneración constante de una reserva de CM espermatogoniales y es probable que los islotes pancreáticos y el parénquima hepático representen poblaciones que se regeneran activamente por medio de CM[4]. La tabla 1 resume las principales diferencias entre las CM embrionarias y las adultas[1].

Tabla 1
Principales diferencias entre CM adultas y embrionarias (Modificado de 1)

Células madre adultas	Células madre embrionarias
Las CM de los órganos son escasas y difíciles purificar.	Una vez derivadas y propagadas, las CM tienen crecimiento celular prolífico y son abundantes.
No hay líneas celulares disponibles.	Líneas celulares disponibles.
Multipotentes; ¿escasa plasticidad?	Pluripotentes; gran plasticidad y versatilidad.
No se conoce si hacen mantenimiento de su estructura genética <i>in vitro</i> .	Cariotipo normal luego de múltiples cultivos normales
Bajos niveles de telomerasa.	Elevados y consistentes niveles de telomerasa; capacidad de autorrenovarse ilimitada.
Acortamiento de la longitud cromosómica con el envejecimiento.	No hay acortamiento de la longitud cromosómica.
Apoptosis temprana.	Apoptosis tardía.
No hay riesgo de inducción de teratomas después de trasplante accidental.	Hay riesgo de inducir teratomas después de trasplantes si no se purifican.
Cambios genómicos epigenéticos difícilmente reversibles.	Cambios genómicos epigenéticos reversibles.
No hay dilemas éticos.	Dilemas éticos importantes con diferencias entre países e instituciones.
Aplicaciones: terapia de trasplante.	Aplicaciones: 1) terapia de trasplante 2) tamizaje farmacéutico 3) producción de embriones y gametos 4) estudios del desarrollo humano, anomalías congénitas y neoplasias infantiles.

Una clasificación más específica puede hacerse con base en el potencial para diferenciarse en células especializadas. Las células totipotentes, encontradas solamente en el cigoto y las descendientes de las dos primeras divisiones celulares están en capacidad de formar todas las células diferenciadas del cuerpo. Las células pluripotentes tienen la capacidad de diferenciarse en células que surgen de las tres capas germinales y por esto tienen el potencial de dar origen a cualquier tipo de célula pero no a un organismo completo y viable. Las CM multipotentes son usualmente encontradas en tejidos adultos y se clasifican de acuerdo a su capacidad de diferenciarse en limitados tipos de células dependiendo de su localización[5].

Localización

Las CM embrionarias están presentes únicamente en la masa celular interna del blastocisto, por su parte las CM adultas se localizan en nichos o microambientes específicos que son indispensables para que se desarrollen y mantengan sus atributos, par-

ticularmente su capacidad de renovarse a sí mismas. Algunos microambientes están claramente definidos dentro de sus tejidos respectivos y las CM que allí residen pueden ser identificadas por su morfología y localización espacial dentro del nicho (ej.: epidermis en piel sin pelo, folículo piloso e intestino delgado). En otros tejidos la localización anatómica exacta y su relación con las CM específicas de dicho tejido no está definida con precisión (ej.: músculo esquelético o sistema hematopoyético) por lo cual se han desarrollado marcadores bioquímicos y moleculares para identificar la reserva de CM. Por esto el nicho de CM puede ser considerado como una entidad bioquímica más que anatómica, caracterizada por un microambiente complejo el cual provee un conjunto de señales apropiado que imparte a las CM las propiedades únicas que éstas tienen mientras residen allí, ej.: proliferación, homeóstasis, migración y mantenimiento del linaje de CM[3].

La tabla 2 muestra la el tipo y la ubicación de algunas CM[6].

Tabla 2
Tipo y localización de algunas CM

Tipo de célula	Localización
CM hematopoyéticas.	Médula ósea y sangre periférica.
CM mesenquimales.	Médula ósea y sangre periférica.
CM de tejido nervioso.	Células ependimales y astrocitos (zona subventricular) del SNC.
CM hepáticas.	Dentro o cerca de los conductos biliares terminales (canales de Hering).
CM pancreáticas.	Células de los islotes, células ovales y células de los conductos.
CM de músculo esquelético (satélites).	Fibras de músculo esquelético.
CM de la piel (queratinocitos).	Lámina basal de la epidermis y folículos pilosos.
CM epiteliales de pulmón.	Células basales y mucosecretoras de la tráquea, células bronquiolares de Clara y neumocitos alveolares tipo II.
CM epiteliales del tracto gastrointestinal.	Células epiteliales localizadas alrededor de la base de cada cripta.

Técnicas de obtención

Un proceso importante y necesario para estudiar la biología de las CM es el desarrollo de adecuados métodos de aislamiento y obtención. Existen varias formas de aislamiento de las diferentes poblaciones celulares incluyendo las CM. Las células pueden ser marcadas con anticuerpos específicos contra los diferentes marcadores de superficie celular. Los anticuerpos pueden ser conjugados con fluorocromos o partículas magnéticas y subsecuentemente clasificadas usando la citometría de flujo (FACS por sus siglas en inglés). Cierta tipo de células específicas pueden ser aisladas de acuerdo a su adherencia al plástico y posteriormente expandidas en un medio apropiado. Otros marcadores colorimétricos como Hoechst 33342 o Rhodamin 123 han sido empleados en diferentes estudios[7]. Estos métodos son usados también para aislar CM de diferentes tejidos, desafortunadamente con éxito parcial. La principal razón por la cual es difícil aislar y pu-

rificar CM es porque sus concentraciones son extremadamente bajas (ej.: la concentración de CM hematopoyéticas es de 1×10^4 - 10^5 células de médula ósea). Pocos tejidos como la piel o el tracto gastrointestinal contienen un mayor número de CM debido a sus necesidades de regeneración pero estas células no han sido adecuadamente definidas aún. La segunda razón por la cual aislar CM es tan difícil tiene que ver con que hacen falta marcadores específicos de superficie celular y se consideran "linaje-negativas". (Véase tabla 3). Por esto las CM epidérmicas, por ejemplo, son aisladas de acuerdo al nivel de expresión de marcadores particulares, como las integrinas $\alpha 1$ y $\alpha 6$ y no de acuerdo a antígenos específicos expresados en su superficie[8, 9]. Recientemente, sin embargo, se han descubierto nuevos marcadores de superficie expresados por las CM como CXCR4, un receptor para alfa-quimiocina SDF-1 y CD133 antes conocido como ADC133[10, 11], aunque su función no se conoce completamente.

Tabla 3
Tabla de marcadores
(Modificada de <http://stemcells.nih.gov/info/scireport/appendixE.asp>).

Tejido	Tipo celular	Marcador
Vaso sanguíneo	Endotelio	Flk1
	Músculo liso	Cadena pesada de miosina específica de músculo liso
	Músculo liso	Cadherina de células endoteliales vasculares
Hueso	Osteoblastos	BAP
	Osteoblastos	Hidroxiapatita
	Osteoblastos	OC
Médula ósea y sangre	CM y células progenitoras mesenquimales	BMPR
	Células blancas	CD4 y CD8
	Células madre hematopoyéticas (CMH), satélites y progenitores endoteliales	CD34
	Células Madre Mesenquimales (CMM)	Perfil CD34 ⁺ Sca1 ⁺ Lin ⁻
	Ausente en CMH, presente en linajes de células blancas.	CD38
	Mesénquima	CD44
	CMH, CMM	c-Kit
	CMH, progenitores de CMM	CFU
	Fibroblastos de médula ósea	CFU-F
	Ausente en CMH	Tinta Hoechst
	Células blancas	CD45
	CMH, CMM, linajes de células blancas y eritrocitos diferenciados	Lin

continúa

continuación

Tejido	Tipo celular	Marcador
	Células blancas	Mac-1
	Fibroblastos de médula ósea, endotelio	Muc-18 (CD146)
	CMH, CMM	Sca-1
	CMH, células precursoras mesenquimales	Antígeno Stro-1
	CMM, CMM	Thy-1
Cartilago	Condorcitos	Colágenos tipo II y IV
	Queratinocitos	Queratina
	Condrocitos	Proteoglicano sulfatado
Tejido adiposo	Adipocitos	ALBP
	Adipocitos	FAT
General	Células masculinas	Cromosoma Y
	La mayoría de tipos celulares	Cariotipo
Hígado	Hepatocitos	Albúmina
	Hepatocitos	B-1 integrina
Sistema nervioso	Células madre de tejido nervioso (CMN), CMH	CD133
	Astrocitos	GFAP
	Neuronas	MAP-2
	Oligodendrocitos	MPB
	Progenitores de tejido nervioso	Nestina
	Neuronas	Tubulina neural
	Neuronas	NF
	Cuerpos embrioides,	Neuroesfera
	Neuronas	Noggin
	Oligodendrocitos	O4
	Oligodendrocitos	O1
	Neuronas	Sinaptosina
	Neuronas	Tau
Páncreas	Epitelio pancreático	CK19
	Islotes pancreáticos	Glucagon
	Islotes pancreáticos	Insulina
	Islotes pancreáticos	PDX-1
	Progenitores pancreáticos	Nestina
	Islotes pancreáticos	Polipéptido pancreático
	Islotes pancreáticos	Somatostatina
CM pluripotentes	CM embrionarias, carcinoma embrional	Fosfatasa alcalina
	Endodermo	AFP
	Mesodermo	BMP-4
	Mesodermo	Brachyury
	CM embrionarias, carcinoma embrional	CD30
	CM embrionarias, cardiomiocitos	TDGF-1
	Endodermo	Gen GATA-4
	CM embrionarias, carcinoma embrional	GCTM-2
	CM embrionarias, carcinoma embrional	Génesis
	CM embrionarias, carcinoma embrional	GCNF
	Endodermo	HNF-4
	Ectodermo, progenitores pancreáticos y de tejido nervioso	Nestina
	Ectodermo	N-CAM
	CM embrionarias, carcinoma embrional	Oct-4
	Ectodermo	Pax6
	CM embrionarias, carcinoma embrional	SSEA-3
	CM embrionarias, carcinoma embrional	SSEA-4
	CM embrionarias, carcinoma embrional, CMH, CMM	SCF o ligando c-Kit
	CM embrionarias, carcinoma embrional	Telomerasa

continúa

continuación

Tejido	Tipo celular	Marcador
	CM embrionarias, carcinoma embrional	TRA-1-60
	CM embrionarias, carcinoma embrional	TRA-1-86
	Ectodermo, progenitores pancreáticos y de tejido nervioso	Vimentina
Músculo esquelético, liso y cardíaco	Mioblastos, miocitos	MyoD y Pax7
	Músculo esquelético	Miogenina y MR4
	Cardiomiocito	Cadena pesada de miosina
	Miocito esquelético	Cadena liviana de miosina

Implicaciones éticas

La investigación de la biología de las CM adultas o somáticas y sus posibles implicaciones terapéuticas ha sido recibida con una mezcla de gran entusiasmo y escepticismo tanto por la comunidad médica como por los medios de comunicación y la población en general debido a lo prometedoras y a la vez controversiales que resultan ciertas investigaciones. La CM adultas no han tenido mayores implicaciones éticas y morales como sí las investigaciones que involucran a las CM embrionarias, incluyendo la práctica de la derivación de líneas celulares desde embriones creados en clínicas de fertilización *in vitro* y el uso de trasplante nuclear también llamado clonación terapéutica para producir líneas celulares pluripotentes. Es posible que consideraciones religiosas y éticas terminen en la prohibición de dicha investigación. Hace 30 años aproximadamente, argumentos similares llevaron a proponer la prohibición de la investigación que involucraba el ADN recombinante, pero ahora es incuestionable que cientos de miles de personas están vivas o con mejor estado de salud por el uso de esta técnica para producir insulina, eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), interferones y otras moléculas recombinantes con importante potencial terapéutico. Actualmente hay defensores y opositores de la investigación con CM embrionarias, los primeros se cuestionan el porqué oponerse a una investigación que promete posible tratamiento y cura de condiciones devastadoras como las en-

fermedades de Parkinson, Alzheimer, Diabetes Mellitus y lesiones de médula espinal, mientras que los opositores de la investigación con CM ofrecen dos objeciones principales: (1) algunos sostienen que a pesar de los posibles resultados, la investigación es inadecuada puesto que involucra la destrucción de embriones humanos, otros proponen (2) que a pesar de que la investigación con embriones no esté mal por sí misma, ésta abrirá el camino a prácticas inhumanas como bancos de embriones, bebés clonados, el uso de fetos para suministro de partes y la modificación de la vida humana[12].

Está claro que el debate moral y ético continúa y que posiblemente no encuentre solución por ahora dado que tanto defensores como opositores tienen argumentos aparentemente válidos. Además las leyes que apoyan o prohíben la investigación con CM embrionarias son específicas de cada país por lo cual un acuerdo universal al respecto no está a la vista.

Transdiferenciación

Definición

La transdiferenciación fue definida por Okada en 1991[13] como un cambio irreversible desde un tipo de célula previamente diferenciada hacia otro tipo de célula normalmente diferenciada. En algunos casos, la transdiferenciación se acompaña de división celular mientras que en otros casos no[14]. La transdiferenciación puede ser di-

recta cuando se da el cambio desde una célula madura diferenciada hacia otra célula diferenciada de diferente tipo sin pasar por un intermediario. La otra forma de transdiferenciación es cuando se requiere pasar por un tipo celular intermediario, proceso llamado dediferenciación[15]. El dilema que se cuestiona si la transdiferenciación involucra necesariamente el paso por la dediferenciación depende del tiempo que dura el cambio. Inevitablemente, un grupo de genes se inactiva y un nuevo grupo se activa. Si esto sucede rápido entonces los productos del primer grupo pueden aún persistir mientras aquellos del segundo grupo se construyen. En este escenario no habrá estadio de dediferenciación y sí habrá, por un tiempo, coexistencia de marcadores de ambos tipos celulares. Si la rediferenciación es lenta entonces podrá existir un estadio de dediferenciación entre el estado original y el final. Eguchi y Kodama en 1993[16] definieron dos criterios experimentales importantes que necesitan ser establecidos para que un proceso sea definido como transdiferenciación. Primero, los dos estadios diferenciados antes y después de la transdiferenciación deben ser claramente definidos, lo cual requiere caracterización morfológica y molecular. Segundo, es necesario establecer la relación de linajes celulares entre los dos tipos de células, usualmente usando un sistema de cultivo de tejidos.

Técnicas para probar la transdiferenciación

Los criterios clásicos que comprueban la transdiferenciación son los establecidos por Eguchi y Kodama en 1993[16] nombrados anteriormente. La investigación de CM se basó en dichos criterios para comprobar la transdiferenciación desde que fueron publicados hasta el año 2002, año en el cual Theise[17] propuso tres nuevos principios que han servido para ampliar los criterios clásicos y hacer más riguroso el proceso de comprobación de la transdiferenciación:

- **Genoma completo:** cualquier célula que contenga el genoma completo, sin deleciones, duplicaciones ni rearrreglos, puede convertirse en cualquier otra célula.

Lógicamente, en el cuerpo, puede haber límites fisiológicos, con senderos o rutas con mayor y menor probabilidad, pero teóricamente cualquier célula que haya sido aislada del cuerpo y que tenga un genoma completo puede ser manipulada para convertirse en cualquier otro tipo celular. De hecho, aun con algunas deleciones específicas o rearrreglos, puede que no haya limitaciones. Los límites de la diferenciación celular parece que dependen más de la experiencia del investigador que del hecho de que la célula sea manipulada.

- **Incertidumbre celular:** cualquier acto de observación, aislamiento o caracterización de una célula altera potencialmente la capacidad funcional y de diferenciación de esa célula.

Esto incluye los procesos básicos de caracterización como la unión de anticuerpos a las moléculas de superficie celular a las cuales llamamos “marcadores”. Así pues antes de asumir que el hecho de aislar con un anticuerpo marcador es solamente un proceso de aislamiento, el cual carece de influencia en los eventos de diferenciación subsecuentes, es necesario establecer si la unión del anticuerpo con el marcador va a llevar a cambios en su proceso de diferenciación. Si no ha sido establecida, la interpretación de dichos datos debe considerar esa posibilidad.

- **Estocasticidad del origen y destino celular:** las descripciones de los linajes celulares tanto del destino como del origen deben ser definidas de manera estocástica (basadas en la probabilidad)

y deben incluir necesariamente las condiciones de la observación experimental.

Para cumplir con los criterios experimentales propuestos por Eguchi y Kodama es necesario hacer un seguimiento celular de los linajes por los cuales pasa la célula que se encuentra en proceso de transdiferenciación. Existen diferentes métodos para hacer el seguimiento del linaje en los estudios de plasticidad celular[18]. Los más comunes son:

- El ratón ROSA26 el cual expresa de forma ubicua beta-galactosidasa de *Escherichia coli*. Trasplantes de tejidos del ratón ROSA26 en ratones no marcados conservan la expresión de beta-galactosidasa la cual puede ser detectada empleando la reacción histoquímica X-gal.
- Proteína de fluorescencia verde (GFP por sus siglas en inglés) transgénica *in vitro* e *in vivo* bajo promotores ubicuos u ocasionalmente, un promotor tejido-específico. Trasplantes de tejidos con GFP conservan la fluorescencia. Además, dado que la proteína GFP es relativamente estable, las células conservan la fluorescencia por algunos días, incluso después de que un promotor que conduzca el gen GFP haya sido inactivado.
- La presencia del cromosoma Y en trasplantes de macho a hembra. Esto puede ser detectado con hibridación *in situ* para una secuencia de ADN específica de este cromosoma.
- La técnica Cre/lox la cual permite la permanente activación de un gen reportero después de la activación transitoria de un promotor tejido-específico.

Transdiferenciación vs. fusión celular

La fusión de células somáticas fue demostrada originalmente cuando se identificaron

células con cariotipos diferentes después de ser cultivadas provenientes de diversas líneas celulares. Subsecuentemente se ha demostrado que ocurre durante la formación de miotúbulos, osteoclastos, la placenta y células gigantes derivadas de macrófagos, en adición al rol más obvio que cumple durante la fertilización del óvulo por el espermatozoide[19]. De esta manera, la fusión celular contribuye a varios tejidos en el cuerpo humano, continúa durante la vida del organismo y produce células con distintas y diversas propiedades biológicas. Después de fusionarse, el potencial de desarrollo de una célula puede cambiar, como fue demostrado recientemente en estudios que establecieron la pluripotencia de células hematopoyéticas y nerviosas fusionadas con CM embrionarias[20, 21].

Estos hallazgos deben ser considerados debido a la aparición de estudios que reportan la transdiferenciación de CM adultas. Es posible que muchos de estos resultados sean debido a que las CM trasplantadas se fusionan con diferentes tipos de células para después reprogramar su genoma. En principio, este proceso puede ser más eficiente que cambiar el destino de desarrollo de una célula por medio de la transdiferenciación, en donde señales extracelulares deben reprogramar el genoma, porque para la fusión celular los factores de transcripción propios de los diferentes tejidos ya están presentes dentro de la célula.

Recientemente se han publicado diferentes trabajos de investigación que reportan haber obtenido CM adultas transdiferenciadas independientemente del proceso de fusión celular[22-27] y otros que proponen dicho proceso como alternativa a los hallazgos reportados como transdiferenciación[19-21, 28-32]. Se comprobó la fusión de células derivadas de médula ósea y CM hematopoyéticas, con cardiomiocitos y músculo esquelético respectivamente[33, 34], así como también se

comprobó la fusión de neuronas Purkinje, hepatocitos y cardiomiocitos con células derivadas de médula ósea[35]. Para completar el panorama en cuanto a diferencias de resultados, algunos estudios no lograron comprobar la transdiferenciación pero tampoco la fusión celular[36-39].

Esta discrepancia de resultados podría llegar a un acuerdo si se consideran las dos posibilidades, transdiferenciación y fusión celular, como posibles dentro de un mismo sistema[34, 40, 41] tal como lo prueban estudios que reportan ambos procesos en trasplantes de CM hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica que se transdiferencian y se fusionan con células de miocardio en proporciones de 23,7 y 73,3% respectivamente[42] y CM mesenquimales derivadas de médula ósea que se transdiferencian y se fusionan con células epiteliales de la vía aérea[43].

Las CM son capaces de transdiferenciarse *in vitro* y aparentemente *in vivo* al menos en páncreas, cerebro y endotelio. Para la transdiferenciación el principal obstáculo continúa siendo la generación de resultados robustos y funcionales. Si nuevas terapias van a desarrollarse basadas en la transdiferenciación, deberán ser capaces de regenerar un órgano funcional. La regeneración del 1% de las neuronas por CM hematopoyéticas, incluso si son funcionales, no curarán la enfermedad de Alzheimer. La fusión celular también tiene un rol *in vivo*, particularmente en tejidos como el músculo esquelético y el hígado que funcionan normalmente con células con ploidías superiores a dos. Por lo tanto, la modificación genética de CM seguida de fusión con hepatocitos afectados podría convertirse en el método de elección en terapia génica para

tratar desórdenes metabólicos[44]. Será muy interesante observar qué direcciones nuevas surgen del actual estado de confusión.

Conclusiones

Las CM y sus posibles aplicaciones se han erigido como una de las herramientas terapéuticas que mayores esperanzas generan en la medicina actual. Además, debido a la difusión que los medios de comunicación han realizado del tema, el público en general ha estado muy pendiente de que estos desarrollos puedan llegar a la cotidianidad en el menor período de tiempo posible. Pero desafortunadamente los avances en transdiferenciación están lejos de llegar a reconstruir tejidos u órganos completos. Sin embargo, la investigación en este tema a llevado a resultados prometedores por sus hallazgos *in vitro* e *in vivo*. Se ha logrado llegar a un cambio morfológico microscópico y hay algunos avances en cambios fisiológicos que hacen pensar que éste puede ser un camino que se haga realidad en algunos años.

En esta revisión se evidencia el conflicto entre la transdiferenciación y la fusión celular. Hace falta llegar a un consenso en los métodos que evalúan los resultados provenientes de estos dos procesos, con el fin de esclarecer la fisiología inherente.

Así no se haya logrado aún generar un órgano completo funcional a partir de una CM, se ha roto el paradigma que la diferenciación celular es un proceso unidireccional. La maquinaria de encendido y apagado de genes funciona desde el inicio de la vida hasta la vejez como un mecanismo fundamental en nuestra homeostasis.

Bibliografía

1. Bongso A, Richards M. *History and perspective of stem cell research*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2004; 18: 827-42.
2. Rosenthal N. *Prometheus's Vulture and the stem-cell promise*. The New England Journal of Medicine 2003; 349: 267-374.
3. Gritti A, Vescovi AL, Galli R. *Adult neural stem cells: plasticity and developmental potential*. Journal of Physiology - Paris 2002; 96: 81-90.
4. Daley GQ. *Prospects for stem cell therapeutics: myths and medicines*. Current Opinion in Genetics & Development 2002; 12: 607-13.
5. Nagy RD, Tsai BM, Wang M, et al. *Stem cell transplantation as a therapeutic approach to organ failure*. Journal of Surgical Research 2005; 129: 152-60.
6. Körbling M., Estrov Z. *Adult stem cells for tissue repair - a new therapeutic concept?* The New England Journal of Medicine 2003; 349: 570-82.
7. Majka M, Kucia M, Ratajczak MZ. *Stem cell biology - a never ending quest for understanding*. Acta Biochimica Polonica 2005; 52: 353-8.
8. Kaur P, Li A. *Adhesive properties of human basal epidermal cells: An analysis of keratinocyte stem cells, transit amplifying cells, and postmitotic differentiating cells*. The Society for Investigative Dermatology 2000; 413-20.
9. Jones PH. *Isolation and characterization of human epidermal stem cells*. Clinical Science 1996; 91: 141-6.
10. Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, et al. *AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells*. Blood 1997; 90: 5002-12.
11. Miraglia S, Godfrey W, Yin AH, et al. *A novel five-transmembrane hematopoietic stem cell antigen: isolation, characterization and molecular cloning*. Blood 1997; 90: 5013-21.
12. Sandel MJ, Phil D. *Embryo ethics - the moral logic of stem-cell research*. The New England Journal of Medicine 2004; 351: 207-9.
13. Okada TS. *Transdifferentiation. Flexibility in cell differentiation*. Oxford: Clarendon Press 1991.
14. Slack JMW, Tosh D. *Transdifferentiation and metaplasia - switching cell types*. Current Opinion in Genetics & Development 2001; 11: 581-6.
15. Leri A, Kajstura J, Anversa P. *Identity deception: not a crime for a stem cell*. Physiology 2005; 20: 162-8.
16. Eguchi G, Kodama R. *Transdifferentiation*. Current Opinion on Cell Biology 1993; 5: 1023-8.
17. Theise ND. *New principles of cell plasticity*. C.R. Biologies 2002; 325: 1039-43.
18. Tosh D, Slack JMW. *How cells change their phenotypes*. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2002; 3: 187-94.
19. Vassilopoulos G, Russell DW. *Cell fusion: an alternative to stem cell plasticity and its therapeutic implications*. Current Opinion in Genetics & Development 2003; 13: 480-5.
20. Terada N, Hamazaki T, Oka M. *Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion*. Nature 2002; 416: 542-4.
21. Ying QL, Nichols J, Evans EP, Smith AG. *Changing potency by spontaneous fusion*. Nature 2002; 416: 545-8.
22. Cogle CR, Yachnis AT, Laywell ED, et al. *Bone marrow transdifferentiation in brain after transplantation: a retrospective study*. Lancet 2004; 363: 1432-7.
23. Wurmser AE, Nakashima K, Summers RG, et al. *Cell fusion-independent differentiation of neural stem cells to the endothelial lineage*. Nature 2004; 430: 350-6.
24. Theise ND, Badve S, Saxena R, et al. *Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myeloablation*. Hepatology 2000; 235-40.
25. Luk JM, Wang PP, Lee CK, Wang JH, Fan ST. *Hepatic potential of bone marrow stromal cells: development of in vitro co-culture and intra-portal transplantation models*. Journal of Immunological Methods 2005; 305: 39-47.
26. Ianus A, Holz GG, Theise ND, Hussain MA. *In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion*. The Journal of Clinical Investigation 2003; 111: 843-50.
27. Kodama S, Kühtreiber W, Fujimura S, Dale EA, Faustman DL. *Islet regeneration during the reversal of autoimmune diabetes in NOD mice*. Science 2003; 302: 1223-7.
28. Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, et al. *Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation*. Nature Medicine 2004; 10: 494-501.
29. Wang X, Willenbring H, Akkari Y, et al. *Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes*. Nature 2003; 422: 897-901.

30. Vassilopoulos G, Wang P, Russell D. *Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion*. Nature 2003; 422: 901-4.
31. Weimann JM, Johansson CB, Trejo A, Blau HM. *Stable reprogrammed heterokaryons form spontaneously in Purkinje neurons after bone marrow transplant*. Nature Cell Biology 2003; 11: 959-66.
32. Blau HM. *Stem cell fusion - a twist of fate*. Nature 2002; 419: 437.
33. Garbade J, Schubert A, Rastan AJ, et al. *Fusion of bone marrow-derived stem cells with cardiomyocytes in a heterologous in vitro model*. European Journal of Cardiothoracic Surgery 2005; 28: 685-91.
34. Camargo FD, Green R, Capetanaki Y, Jackson KA, Goodell MA. *Single hematopoietic stem cells generate skeletal muscle through myeloid intermediates*. Nature Medicine 2003; 9:1520-7.
35. Álvarez-Dolado M, Pardal R, García-Verdugo JM, et al. *Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes*. Nature 2003; 425: 968-73.
36. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, et al. *Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts*. Nature 2004; 428: 664-8.
37. Reinecke H, Poppa V, Murry CE. *Skeletal muscle stem cells do not transdifferentiate into cardiomyocytes after cardiac grafting*. Journal of Molecular and Cell Cardiology 2002; 34: 241-9.
38. Castro RF, Jackson KA, Goodell MA, Robertson CS, Liu H, Shine HD. *Failure of bone marrow cells to transdifferentiate into neural cells in vivo*. Science. 2002; 297: 1299.
39. McKinney-Freeman SL, Jackson KA, Camargo FD, Ferrari G, Mavilio F, Goodell MA. *Muscle-derived hematopoietic stem cells are hematopoietic in origin*. PNAS U S A. 2002; 99: 1341-6.
40. Weimann JM, Charlton CA, Brazelton TR, Hackman RC, Blau HM. *Contribution of transplanted bone marrow cells to Purkinje neurons in human adult brains*. PNAS U S A. 2003; 100: 2088-93.
41. Prockop DJ, Gregory CA, Spees JL. *One strategy for cell and gene therapy: harnessing the power of adult stem cells to repair tissues*. PNAS USA. 2003; 100 Suppl 1: 11917-23.
42. Zhang S, Wang D, Estrov Z, Raj S, Willerson JT, Yeh ET. *Both cell fusion and transdifferentiation account for the transformation of human peripheral blood CD34-positive cells into cardiomyocytes in vivo*. Circulation. 2004; 110: 3803-7.
43. Spees JL, Olson SD, Ylostalo J, et al. *Differentiation, cell fusion, and nuclear fusion during ex vivo repair of epithelium by human adult stem cells from bone marrow stroma*. PNAS USA. 2003; 100: 2397-2402.
44. Scott EW. *Stem cell plasticity or fusion: two approaches to targeted cell therapy*. Blood Cells Molecular Diseases 2004; 32: 65-67.

Correspondencia

Ignacio M. Zarante, MD, MSc
 Cra. 7ª # 40-62 edificio 32
 Teléfono: 3208320 ext. 2798
 izarante@javeriana.edu.co