

## Células progenitoras pluripotenciales: Características y compartimientos especializados de residencia

### (Pluripotent stem cells: Characteristics and specialized compartments of residence)

Siham Salmen<sup>§</sup>✉, Nubia Silva-Gutierrez<sup>§</sup>, Rima Bahsas-Zaky<sup>§</sup>, Guillermo Terán-Angel<sup>§</sup>, Luisa Barboza<sup>§</sup>, Karla Padrón<sup>‡</sup>, Lisbeth Berrueta<sup>§</sup>, Daniela Olávez<sup>‡</sup>, Eduvigis Solórzano<sup>‡</sup>, Ali Calderón<sup>§</sup>, Juan Camilo Valencia-Molina<sup>§</sup>, Mabel Soto-Parra<sup>§</sup>, Ingrid Volcanes<sup>§</sup>, Eddy Alexandra Paredes<sup>§</sup>, Miguel Rondon<sup>§</sup>.

<sup>§</sup>Instituto de Inmunología Clínica, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. <sup>‡</sup>Grupo de Investigaciones Biopatológicas, Laboratorio Integrado de Biología Molecular y Celular, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

[REVISIÓN]

Recibido: 30 de Agosto de 2013. Aceptado: 5 de Octubre de 2013.

#### Resumen

Las células progenitoras son una población diversa caracterizada por mediar el recambio y renovación constante de los diferentes tejidos del cuerpo, de hecho han sido aisladas de diferentes compartimientos tisulares llamados nichos. Su estudio ha permitido entender su comportamiento e interrelación con los elementos de su entorno y eventos que controlan su capacidad de autorenovación, diferenciación y quiescencia; despertando el interés de muchos grupos de investigación a fin de proponer nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de múltiples patologías crónicas.

#### Palabras clave

*Células progenitoras, células progenitoras hematopoyéticas, células progenitoras mesenquimáticas, nichos.*

#### Abstract

Stem cells are a diverse population characterized to promote renewal of the different tissues; in fact they have been isolated from different compartments in the body named niches. Their study has allowed understanding their behavior and interaction with the elements of their environment and events that control self-renewal capacity, differentiation and quiescence, taken the interest of several research groups to propose new therapeutic strategies to management of chronic diseases.

#### Keywords

*Stem cells, hematopoietic stem cells, mesenchymal stem cells, niche.*

#### Introducción

El término "stem cell" o células progenitoras (CPs) fue propuesto por primera vez por Till y McCulloch, considerados pioneros en la implementación de las terapias de regeneración de células sanguíneas y trasplante de médula ósea; a partir de estos estudios, este campo se ha extendido hacia el remodelamiento de múltiples órganos y tejidos. Las CPs son una población diversa, que preservan su capacidad de generar desde diferentes linajes celulares hasta tejidos completos, y dependiendo de su potencial de diversificación, se pueden clasificar en: totipotenciales, pluripotenciales,

multipotenciales, oligopotenciales y unipotenciales (ver figura 1). Una clasificación más general de las CPs, según la localización durante el desarrollo del individuo y la potencialidad de diversificación es: 1) CPs embrionarias, que se generan durante la embriogénesis, son pluripotenciales, capaces de autorenovarse y pueden generar todos los linajes celulares de todos los tejidos de un organismo adulto y 2) CPs somáticas, que a pesar de originarse durante el desarrollo embrionario y mantener la capacidad de autorenovación, su pluripotencialidad es reducida, es decir sólo pueden generar un número limitado de tipos celulares. Estas CPs son las que participan

principalmente en la regeneración y formación de los tejidos en el adulto (1).

Muchas de estas células han sido aisladas y caracterizadas, así como también se ha logrado manipular o condicionar su maduración, lo que ha permitido abrir un campo importante en la medicina regenerativa, en la reparación de tejidos que han sufrido daño irreversible, e incluso en la industria de alimentos donde se ha propuesto el cultivo in vitro de carne para consumo (2). Una de las CPs más estudiadas y mejor caracterizadas son las células progenitoras hematopoyéticas (CPHs), ya que fueron las primeras células madre adultas utilizadas con éxito para el tratamiento de pacientes con patologías asociadas con disfunción del sistema inmune.

Debido a la facilidad de obtención de las CPHs en la etapa postnatal y adulta del individuo, se ha podido avanzar en el estudio de los procesos involucrados en la autorenovación, proliferación y diferenciación, así como también la manipulación y condicionamiento hacia la maduración (3), lo que ha permitido abrir un campo importante en la medicina regenerativa para la reparación de tejidos que han

sufrido daño irreversible, e incluso en la industria de alimentos donde se ha propuesto el cultivo in vitro de carne para consumo (5).

Las CPs se alojan en compartimientos especializados, identificados en diferentes órganos y tejidos del organismo adulto, dentro de los que se destacan: el tejido muscular, cardíaco, sistema nervioso, páncreas, pulmón, médula ósea, tejido mamario, cavidad bucal, piel e intestino (4), e incluso se han identificado células progenitoras en el tejido neoplásico (5). Su ubicación en estos compartimientos permite el suministro y renovación constante de células maduras funcionalmente competentes, preservando así la integridad de los diferentes órganos y tejidos del cuerpo. Dentro de estos compartimientos conocidos como nichos, las CPs son estrechamente reguladas por un conjunto de señales intrínsecas y extrínsecas muy complejas, que mantienen su viabilidad, indiferenciación, autorenovación y función; muchas de estas señales hasta ahora no han sido del todo dilucidadas, por ello numerosos grupos se han interesado en estudiar y conocer la interrelación con las CPs presentes en los nichos, entender su biología y

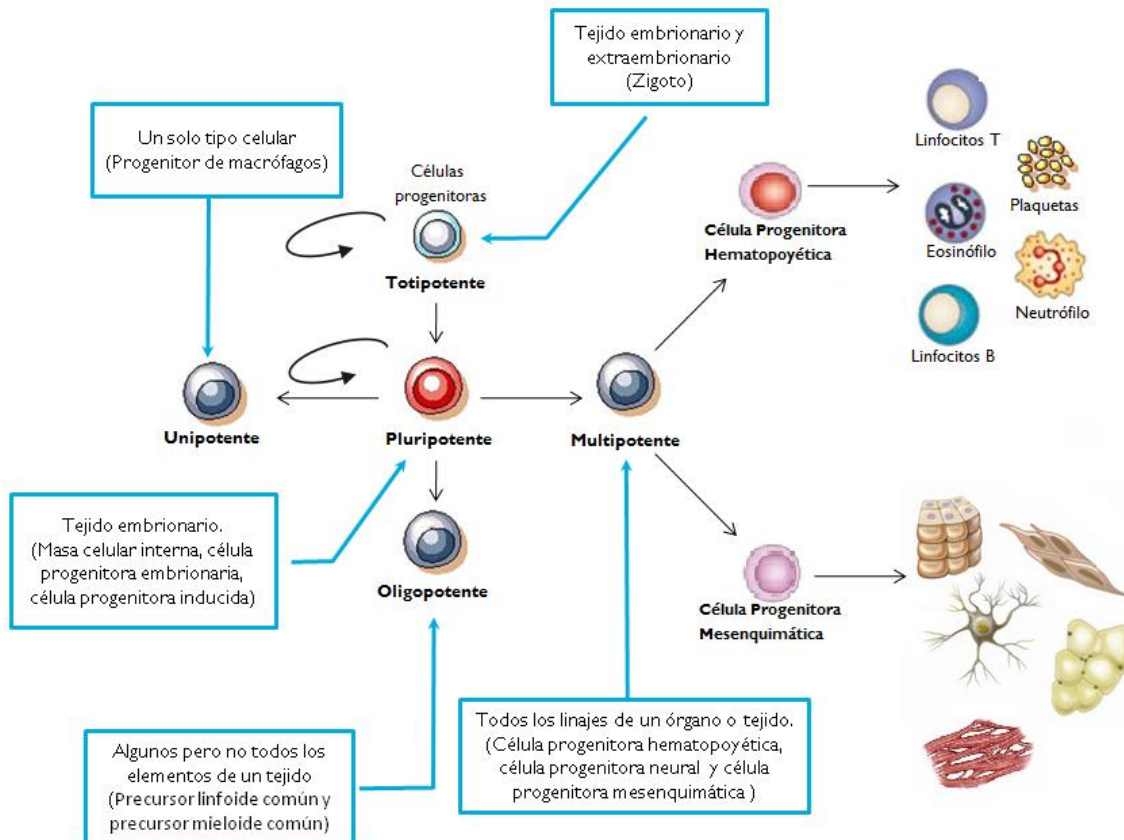
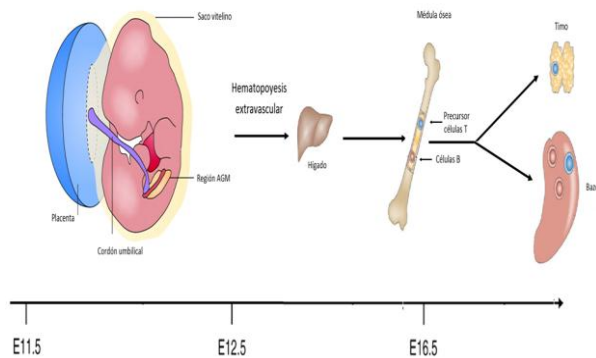


Figura 1. Potencialidades de las células progenitoras (CPs). Muestra los diferentes grupos celulares y su potencialidad para generar los diferentes linajes celulares



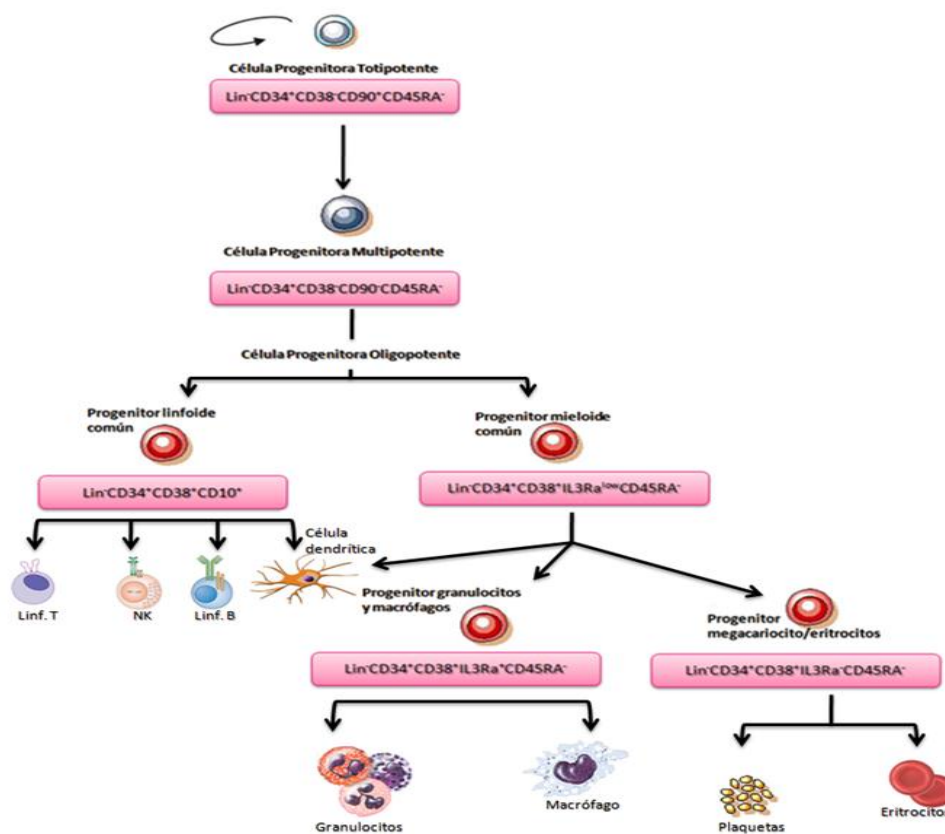
**Figura 2. Desarrollo embrionario hematopoyético.** Nichos donde se desarrollan las células embrionarias hematopoyéticas; después de la hematopoyesis extravascular y la expansión en el hígado fetal, las células progenitoras hematopoyéticas (CPHs) colonizan la médula ósea. En la edad adulta, el timo y el bazo son colonizados por progenitores de la médula ósea.

poder modularlas para su aplicación con fines terapéuticos y farmacéuticos (6). Tal y como se mencionó anteriormente, se han descrito CPs en

diferentes órganos y tejidos del cuerpo, en esta revisión nos enfocaremos en dos de las poblaciones mejor estudiadas y caracterizadas: las células progenitoras hematopoyéticas y las células progenitoras mesenquimáticas, sus características, nichos y usos potenciales en el campo biomédico.

**“Stem cell hematopoyética” o células progenitoras hematopoyéticas (CPHs)**

Las CPHs se originan en el endotelio vascular, estructuras responsables de generar no sólo a las células progenitoras hematopoyéticas, sino también a las no hematopoyéticas (7). Durante el desarrollo embrionario las CPHs pasan por un proceso de relocalización, inicialmente se originan en el saco vitelino alrededor de la quinta semana de gestación (ver figura 2), formando un sistema hematopoyético primitivo, luego continúan en la región de la aorta-gónada-mesonefro (AGM), proximal a la arteria umbilical y vitelina; alrededor de la novena semana de



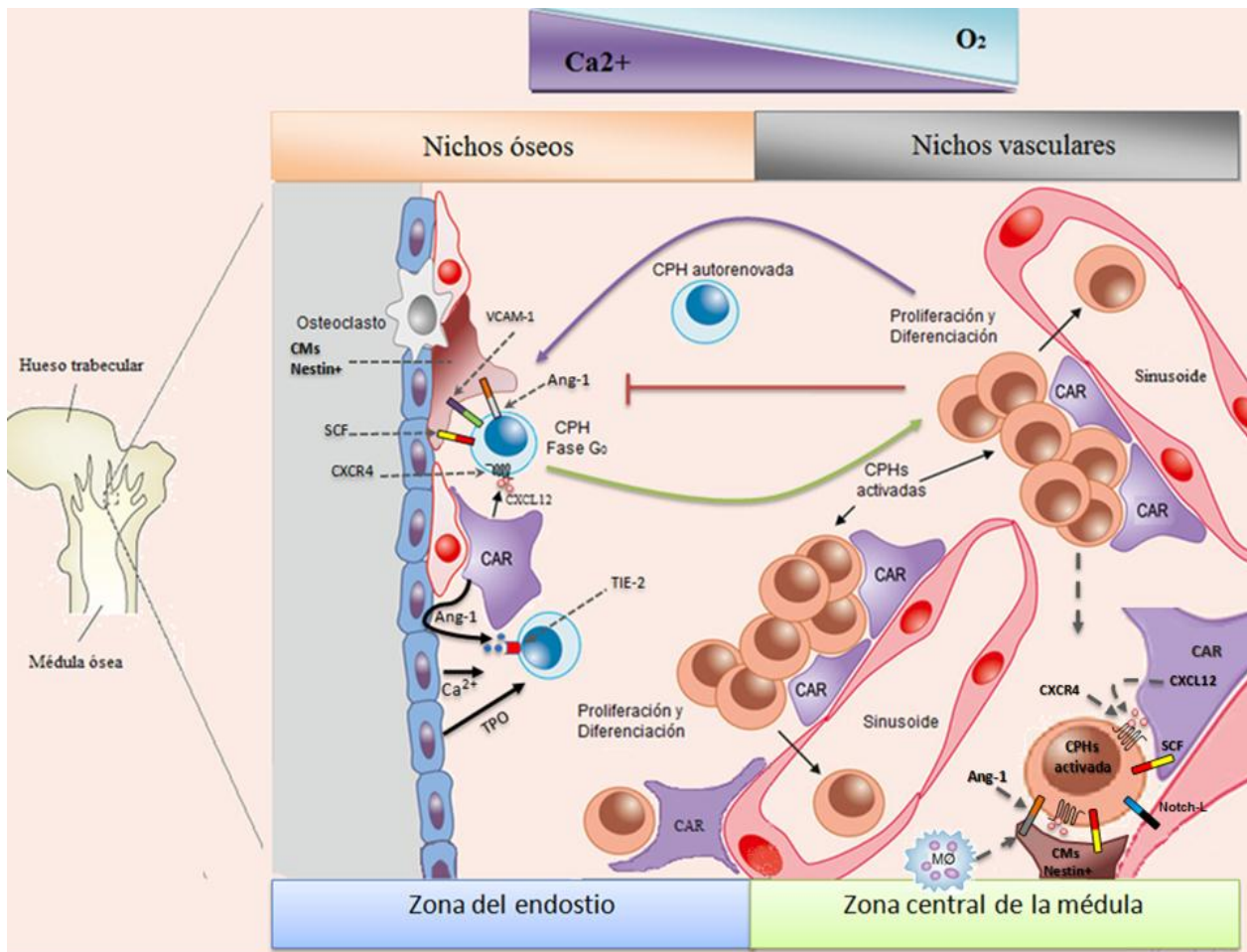
**Figura 3. Jerarquía de linaje hematopoyético humano.** Las células progenitoras hematopoyéticas (CPHs) en la parte superior de la jerarquía con la capacidad de autorenovación y el potencial de dar lugar a todos los tipos de células hematopoyéticas. Durante la diferenciación las CPHs primero pierden la capacidad de autorenovación, posteriormente pierden la totipotencialidad ya que se comprometen a convertirse en una célula funcional madura de un cierto linaje. Durante estos procesos la expresión de moléculas de superficie va cambiando generando poblaciones con diferentes fenotipos.

desarrollo embrionario, se da un proceso de hematopoyesis extravascular en el hígado fetal y finalmente la médula ósea (MO) (8; 9). Las CPHs son multipotentes, es decir, tienen la capacidad de dar origen a múltiples linajes celulares, como los que constituyen el tejido sanguíneo (células rojas y megacariocitos precursores de las plaquetas), incluyendo a los elementos de la inmunidad innata y adaptativa (células linfoides y mieloides); se ha estimado que en el adulto se producen más de 1 millón de células por minuto (10). Estas células muestran autorenovación o capacidad de dar origen a nuevas CPHs con características de células indiferenciadas (1).

### Nichos en la médula ósea

Las CPHs se alojan en compartimientos especializados en la médula ósea conocidos como nichos, que pueden ser de dos tipos: los que se encuentran próximos al hueso, conocidos como nichos óseos y los próximos al endotelio perivascular, conocidos como nichos vasculares, conformados por células endoteliales y células progenitoras mesenquimáticas (ver figura 4) (11-14).

Los nichos son estructuras tridimensionales formadas por una red de fibras nerviosas, vasculares y



**Figura 4. Nichos en la médula ósea.** Las subpoblaciones de células progenitoras hematopoyéticas quiescentes y activas coexisten en el mismo microambiente específico denominado "nichos." Estos microambientes mantienen a las CPHs en un equilibrio dinámico entre la autorenovación y diferenciación. En los nichos osteoblásticos las CPHs inactivas (G<sub>0</sub>) son fuertemente ancladas a través de las interacciones con moléculas de adhesión, expresadas por las CPHs, las células reticulares (CAR) y células mesenquimáticas del nicho (CMs Nestin+). En los nichos vasculares las CPHs sufren procesos de proliferación y/o diferenciación, dichas moléculas como la N-cadherina, CD44 y diversas integrinas (VLA-4) son un componente importante para el anclaje, así como la angiopoyetina 1 (Ang-1)-TIE2 que inducen latencia y aumenta los niveles de N-cadherina en las CPHs. Los receptores cruciales para el mantenimiento de la latencia que se unen a sus ligandos solubles o unidos a la membrana y producidos por las células del nicho, incluyen a los receptores de la tirosina quinasa KIT y TIE2, el receptor de trombopoyetina (TPO) y el receptor de quimiocina CXC-4 (CXCR4).

celulares que median la remodelación del hueso, y dan sostén y facilita el contacto célula-célula (15). Las CPHs en la médula ósea, son reclutadas a los nichos a través de la presencia en su superficie del receptor de quimiocinas CXCR4, permitiéndole alojarse en compartimientos adosados al endostio de los huesos largos (15), esta atracción selectiva hacia los nichos, es controlada en parte por los macrófagos residentes en estos compartimientos, que en presencia del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), suprimen la producción de osteocalcina e inducen la liberación de CXCL12 (ligando de CXCR4) (16). Además de los macrófagos otras fuentes de CXCL12 son las células reticulares conocidas como CAR y las células Nestin+, que se ubican a nivel perivascular controlando en esta zona el reclutamiento de las CPHs (17) y la adhesión a los nichos (6; 18).

El progenitor endotelial hematopoyético expresa CD34 o ligando de L-selectina, CD133, CD90 y el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR2) (1; 19). Las CPHs adicionalmente, se han sub-clasificado en base a sus características fenotípicas (ver figura 3) como de larga (Lin-CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD90<sup>+</sup>) o corta sobrevivida (Lin-CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>), las primeras son las que han mostrado mejor eficacia para reconstituir y repoblar los nichos de la médula ósea (1; 20). Otros marcadores que hablan a favor de su heterogeneidad son c-Kit, Sca-1, y CD150 que definen su capacidad de autorenovación y diferenciación (21; 22).

La importancia del alojamiento en los nichos, es que en estos microambientes, caracterizados por la presencia de células del estroma y del tejido óseo en estrecho contacto con las CPHs, es donde se regulan los procesos de autorenovación, integridad e indiferenciación de las CPHs; las células estromales de médula ósea producen numerosas citoquinas y moléculas de adhesión implicadas en la regulación de la hematopoyesis, las señales que se originan en el nicho, a través de la liberación de estos mediadores solubles y receptores de superficie, pueden inhibir la diferenciación, inducir la división celular, mantener a las células en un estado de quiescencia como mecanismo de protección contra agresiones físico/químicas o evitar la apoptosis (23). Se han descrito varias proteínas relevantes involucradas en estas interacciones, una de ellas es el factor de las "stem cell" (SCF) junto con su ligando c-kit y la trombopoyetina (TPO) junto a su ligando c-Mpl (ver figura 5), en su presencia se sostiene la sobrevivida y proliferación de las CPHs, así como también el control de la autorenovación (24). Además de estos receptores de superficie y ligandos, se ha descrito la participación

de diversas citoquinas en el control y mantenimiento de las CPHs, dentro de estas se resaltan la IL-3, IL-6, IL-11 y el ligando para Flt-3, que actúan de manera sinérgica con SCF y TPO (1), para mediar las funciones anteriormente descritas (6; 18). Recientemente se ha observado la capacidad de las células mesenquimáticas del estroma provenientes de mucosa olfativa humana, de proveer el medio ambiente adecuado para mantener la supervivencia, proliferación y diferenciación de las CPHs humanas en cultivos (25).

La autorenovación está en estrecha relación con el número de divisiones que han sufrido las CPHs (6), se estima que estas células entran en división celular una vez al mes; estos intervalos de reposo o latencia también son regulados en los nichos a través de moléculas esenciales en este proceso, como lo son el factor de crecimiento transformante (TGF $\beta$ -1), en conjunto con el receptor de la tirosina quinasa Tie2, y su ligando la angiopoyetina-1 (Ang1). Tie2 es indispensable para mantener la reserva de CPHs inmaduras en la médula ósea del adulto, se expresa sobre las células endoteliales y las CPHs, mientras que la Angiopoyetina-1 es expresada en los osteoblastos y en células mesenquimáticas, promoviendo una fuerte adhesión al nicho y manteniendo a las CPHs en fase quiescente (G<sub>0</sub>) (26; 27; 28). La Angiopoyetina-1, se ha asociado además con mediar señales a través de las integrinas y la N-cadherin (27; 28).

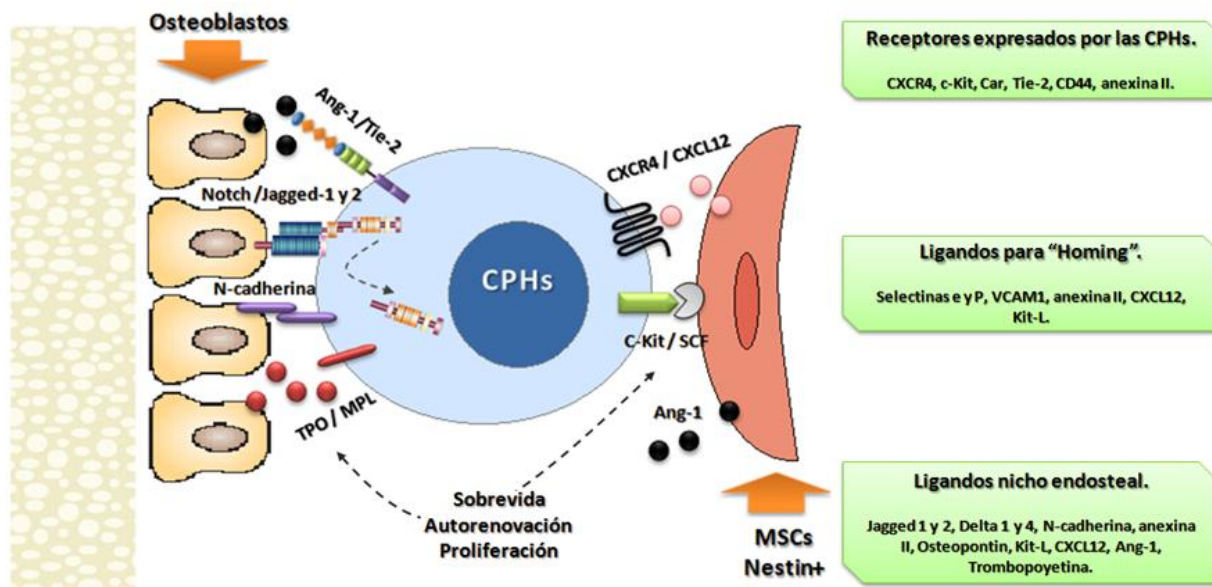
Otra señal que contribuye con este estado de no división celular es la mediada por TGF- $\beta$ /Smad, cuyo efecto además inhibe la apoptosis (1; 29), así como la coalescencia de los rafts lipídicos, la modulación de la expresión de receptores de superficie y el incremento de la expresión de inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas (CDKi), como por ejemplo p21 y p57 (30; 31). Uno de los mecanismos propuestos de TGF- $\beta$ 1 en el control del ciclo celular es mediante la activación de Smad 1, 5, y 8, que a su vez median la activación de señales vía BMP (proteínas morfogénicas ósea), especialmente BMP2 y BMP4, que contribuyen con la regulación negativa del ciclo celular no solo en las CPHs, sino también en otras sub-poblaciones tales como las células progenitoras mesenquimáticas (32).

La inhibición de la entrada al ciclo celular es un evento importante que requiere de la redundancia de señales, es por ello que la presencia de CDKi, también es controlada por la vía fosfatidilinositol 3 quinasa-mTOR (PtdIns3K-mTOR), cruciales para contribuir con la quiescencia; en modelos experimentales asociados con una activación excesiva de mTOR, se evidencia un efecto deletéreo sobre las

CPHs, dando origen incluso a leucemias, asociado con depleción y falla en la repoblación de las CPHs (5). Otra molécula involucrada en la regulación de la autorenovación de las CPHs en el nicho, es la  $\beta$ -catenina, que se encuentra constitutivamente activa mediando así las señales vía Wnt (1). Wnt, de la contracción del inglés Wingless e int, es una proteína secretada cuyo receptor (FZD) perteneciente a la familia de receptores acoplados a la proteína G, que atraviesan 7 veces la membrana, es uno de los reguladores más importantes que controlan el destino de las CPHs, sobrevida y la homeostasis ósea, eventos críticos para el mantenimiento de las células progenitoras hematopoyéticas. Su efecto se ejerce a través de la traslocación nuclear de la  $\beta$ -catenina, liberándose así del complejo formado por la AXIN1 (del inglés axis inhibition protein 1), la glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3b) y la APC (del inglés adenomatous polyposis coli), que en reposo la mantienen secuestrada en el citoplasma, resultando en la activación de los factores de transcripción TCF y LEF-1, seguido de la regulación transcripcional de genes y la sobreexpresión de Wnt (32; 33). Aunque aún las funciones del eje Wnt/ $\beta$ -catenina es controversial, este se encuentra involucrado en la regulación de la expresión de genes asociados con la diferenciación y autorenovación, así como también con el control de los cambios epigenéticos asociados,

metilación de genes y control de la actividad de la telomerasa (34).

Durante el estado quiescente, se ha evidenciado además que la actividad mitocondrial de las CPHs se reduce, así como también la síntesis proteica, la tasa de acortamiento de los telómeros y otras funciones biológicas. Uno de los sistemas que se activa para tratar de mantener el estado quiescente es la autofagia, mediada por la proteína ATG7, así como también la mitofagia para mantener la función y cantidad de mitocondrias a un nivel mínimo. El control del número y función mitocondrial tiene como objetivo fundamental regular los niveles de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), producto del estrés oxidativo, estos metabolitos por sí solos pueden mediar señales nucleares para inducir la salida de las CPHs de la quiescencia (5; 35; 36). Los ROS generados por la mitocondria difunden al núcleo y activan señales redox-sensibles como por ejemplo ATM quinasa y proteínas de la familia Bcl2, esta última además de propiedades anti-apoptóticas, son un enlace entre la mitocondria y el núcleo y favorecen la sincronización del destino celular (36). La mitofagia además es mayor en las CPHs que se encuentran ubicadas en la cara del endostio, sub-compartimiento del nicho que se caracteriza por mantener un ambiente hipóxico, ya que los niveles de oxígeno relativamente bajos mantienen la actividad mitocondrial a un nivel mínimo



**Figura 5. Moléculas involucradas en el "Homing", alojamiento y retención de las CPHs en médula ósea.** Interacciones de las CPHs con los osteoblastos y células mesenquimáticas del nicho (CMs Nestin+). Moléculas como La N-cadherina, son un componente importante para el anclaje, así como la angiopoyetina 1 (Ang-1) –Tie2 que inducen latencia y aumenta los niveles de N-cadherina. Los receptores cruciales para el mantenimiento de la latencia que se unen a sus ligandos, solubles o unidos a la membrana y producidos por las células del nicho, incluyen al receptor de trombopoyetina (TPO) y el receptor de quimiocina CXCR4 (CXCR4).

(37; 38).

Existen varias proteínas que se encargan de regular los estados de hipoxia a nivel de los nichos, una de ellas es la recientemente descrita Cripto (factor-1 de crecimiento derivado de teratocarcinoma o TDGF-1), que interactúa con varias proteínas que regulan el crecimiento y diferenciación de las CPHs, como Wnt, TGF- $\beta$ , GRP78, Notch y con el factor-1 inducible por hipoxia (HIF-1) (37). No todas las CPHs, expresan GRP78 (proteína de membrana miembro de la familia de las proteínas de shock térmico). Las CPHs positivas para GRP78, están más próximos a la zona del endostio, zona donde la concentración de oxígeno es menor y la actividad mitocondrial más baja (37; 39), su importancia radica en que GRP78 interactúa con Cripto, bajo la regulación de HIF-1 $\alpha$  y estimula la ruta glicolítica, crucial en el mantenimiento celular y la actividad mitocondrial durante condiciones de hipoxia (37), este evento es uno de los más importantes en el mantenimiento de las CPHs bajo condiciones de hipoxia a nivel de los nichos (37).

### **División asimétrica de las CPHs**

Otro evento que contribuye con la capacidad de autorenovación, es la propiedad de las CPHs de sufrir división celular asimétrica, de esta manera se mantiene una reserva constante de células inmaduras con la misma potencialidad que la célula madre para generar diferentes linajes, pero también da origen a nuevas poblaciones comisionadas para generar un determinado linaje celular. La división celular asimétrica es controlada por el nicho, una vez que estas células reciben señales inductoras de maduración comienza una polarización en el interior de la célula en división, que se caracteriza por la formación del huso mitótico perpendicular al polo de unión al endostio, la polarización de factores de transcripción y factores inductores de maduración hacia el polo distal al contacto con las células del endostio, mientras que otros factores como el complejo represivo Polycomb (CRP) encargado de metilar y apagar los genes de la maduración, se posicionan más proximal al nicho. De tal forma que aquellas células que van a continuar con el proceso de maduración se desprenden del contacto con el endostio y las que se mantengan próximas al endostio, mantendrán su adhesión al nicho y sus características de células inmaduras (15).

En los últimos años se han identificado una gran variedad de rutas y factores involucrados en la regulación de las funciones de autorenovación y

diferenciación de las CPHs, las rutas Notch, Wnt, Shh (sonic hedgehog) y Smad han sido las más estudiadas. Notch y Wnt pueden actuar sinérgicamente para el mantenimiento de la población de CPHs, mientras que la ruta de señalización Smad actúa aguas abajo de la ruta TGF- $\beta$ , y parece jugar un papel en la regulación de la diferenciación final de las CPHs (40).

Notch es una proteína transmembrana cuya porción extracelular está constituida por dominios repetidos del factor de crecimiento epidermal (EGF), mientras que en su porción intracelular contiene dominios repetidos similares a ankyrina, señales de localización nuclear y un dominio de trans-activación (41; 42). La activación de Notch (Notch1-4) ocurre una vez que se une a sus ligandos (Delta1, Delta3, Delta4, Jag1 y Jag2), lo que promueve su dimerización y clivaje proteolítico, conduciendo a la liberación del dominio intracelular de Notch (NICD) mediado por la enzima TNF convertidora y presenilín-secretasa/dependiente, para su posterior traslocación e interacción con el complejo Rbpj (recombination signal binding protein for immunoglobulin-J región), también conocido como factor de transcripción CSL, y las diferentes proteínas ortólogas que lo conforman: CBF1, Supresor de Hairless, Lag1 y el co-activador Mam, induciendo la activación de genes relevantes para la fisiología de las CPHs, como la supervivencia, expansión de células madres inducida por Jagged y el mantenimiento del estado indiferenciado de las CPHs (43; 44); durante este proceso dos factores de transcripción "Basic helix-loop-helix" (HLH) Hesy Hey families son inducidos a expresarse (41). La expresión de varios miembros de esta familia HLH dependiente de Notch, están asociados con proliferación, autorenovación, apoptosis y división celular asimétrica de las CPHs (41). Esta capacidad de regular a la familia de genes Hes o Hes-related (Hrt), lo transforma en un posible candidato para usos terapéuticos (41; 45).

Estos eventos están además estrechamente vinculados con cambios epigenéticos que promueven que se apaguen o enciendan genes que condicionan el estado de indiferenciación y quiescencia, asociado con fenómenos de metilación del ADN, marcados por complejos represivos Polycomb (CRP), que son reclutados a secuencias específicas del ADN, para controlar la actividad de metilación/demetilación del ADN y así reprimir genes asociados con la diferenciación (46).

Durante el envejecimiento las CPHs sufren cambios sustanciales, uno de ellos es la reducción de su capacidad de producir células del linaje linfóide, mientras que la producción de células del linaje mielóide es mantenida o incrementada (47), esto

explica en parte el incremento de la frecuencia de leucemias mieloides en la edad adulta. Hasta ahora no se tiene claro la causa de los cambios de esta población durante el envejecimiento, aunque algunos indicios sugieren que existe un incremento en la expresión de CD150 (15) y acumulación de daños del ADN, asociado con la activación de p53 y p16INK4a, este último es un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina, su expresión está en relación inversa con la capacidad de regeneración de CPHs y se asocia con un incremento en la generación de células del linaje mieloides y leucomogénesis (48). Otro evento clave que se ha descrito durante el envejecimiento es la alteración de los nichos, determinado por incapacidad de las células del estroma para sostener a las CPHs, análisis ultra estructural de los nichos indican que las CPHs están más distantes del endostio y con mayor número de protrusiones, asociado con una pérdida en la capacidad de adosarse a las células del estroma (48).

#### **Stem cell mesenquimáticas o células estromales mesenquimáticas multipotentes**

En la década de los 60 y 70, Friedenstein y colaboradores aislaron de médula ósea de ratón una población de células de origen fibroblastoide con la propiedad de adherirse al plástico cuando eran cultivadas (49); hace aproximadamente 20 años, Caplan introdujo el término de células progenitoras mesenquimáticas (CPMs) y junto a sus colegas fue el primero en demostrar el aislamiento de estas células de tejido humano con la capacidad de diferenciación hacia células de origen mesodérmico como condrocitos, osteocitos y adipocitos (50; 51). Diez años después fueron finalmente identificadas en la médula ósea del humano (11) y posteriormente se lograron aislar de otros tejidos como la placenta, tejido adiposo, músculo, riñón, páncreas, hígado, cerebro (5; 8), tejido dental (52; 53) y sangre de cordón umbilical. Las CPMs de pulpa dental poseen la potencialidad de autorenovación, crecimiento indefinido y la formación de colonias al igual que las CPMs provenientes de médula ósea, lo que le confiere la capacidad de diferenciarse en diferentes linajes celulares como fibroblastos, adipocitos, y células endoteliales entre otros (3).

Las células progenitoras mesenquimáticas son células multipotentes que constituyen una pequeña porción de la médula ósea, pero también se encuentra presente en tejido fetal y adulto, se caracterizan por expresar moléculas de superficie presentes en las células estromales maduras tales como CD29 (integrina beta 1), la molécula de adhesión CD44

(receptor de hialuronato), involucrada en los procesos de migración y proliferación de las CPMs (54); la glicoproteína relacionada con procesos de angiogénesis y reparación vascular CD105, que además es un componente del complejo del receptor del factor transformante del crecimiento TGF- $\beta$ , CD73, CD90, CD71 y CD106. La presencia de estos marcadores, junto con la ausencia de marcadores asociados a las células hematopoyéticas como por ejemplo CD34, así como marcadores de monocitos/macrófagos (CD14) y linfocitos (LFA-1, CD11a, CD19), leucocitos (CD45), y células endoteliales (CD31) (11; 55; 56), son algunos de los criterios considerados por la Sociedad Internacional de Terapia Celular para definir a las CPMs humanas (57), otra de las proteínas expresada en las CPMs es Stro-1, que es un antígeno específico para CPMs aisladas de médula ósea, es un marcador temprano vinculado con la capacidad de autorenovación e indiferenciación, que va declinando durante la diferenciación y expansión osteogénica (11; 53; 55). Las CPMs son un grupo diverso de precursores multipotenciales capaces de generar y diferenciarse in vitro en células del linaje mesenquimático que incluyen adipocitos, hueso, músculo y cartílago (ver figura 6) (5), dado su potencial regenerativo, en la actualidad están sometidas a múltiples estudios que implican la regeneración y reparación de tejidos, tal es el caso de su uso en la regeneración de tejido óseo; en pacientes con pseudoartrosis (58).

Las CPMs de diferentes tejidos comparten un perfil de expresión genético común relacionado con el mantenimiento, la proliferación y la diferenciación; sin embargo, el potencial de diferenciación depende del origen del cual son extraídas las células, lo que implica que las CPMs obtenidas de diferentes tejidos tendrán un potencial de diferenciación particular en los cultivos ex vivo (59; 60).

Las CPMs poseen propiedades inmunomoduladoras que le confieren la capacidad de escapar del reconocimiento e incluso inhibir la respuesta inmune tanto in vivo como in vitro. Numerosos estudios han evidenciado la supresión de la proliferación de linfocitos T inducida por aloantígenos, mitógenos o anticuerpos anti CD3 y CD28 (61; 62; 63), efectos que se creen son generados por la interacción célula-célula y la liberación de factores solubles como el IFN- $\gamma$ (64), así también se ha observado la modulación de la respuesta de células T reguladoras, linfocitos B, células dendríticas y NK (57); sin embargo, los mecanismos que subyacen a los efectos inmunosupresores de las CPMs no son del todo claros, aunque se cree que la expresión constitutiva de niveles bajos de complejo mayor de



histocompatibilidad tipo I (MHC-I), así como la ausencia de MHC-II (65) y moléculas co-estimuladoras como CD80 o CD40 (66) en la superficie celular podrían ser uno de los muchos factores involucrados.

### Ontogenia de las CPMs

El origen de las CPMs es controversial, ya que aún no existe consenso si estas células se originan de un precursor en la médula ósea o si provienen de otro tejido (11). Algunos autores sugieren que las CPMs tienen un desarrollo embrionario paralelo al de las CPHs, evidenciado por la presencia de CPMs en la región aorta-gónada-mesonefro (AGM) en embriones de ratón durante las etapas tempranas de desarrollo (67). Otras evidencias indican que durante la embriogénesis temprana estas células se originan del mesodermo, a partir de las células neuroepiteliales Sox1 (+), pero posterior al nacimiento tienen un origen diferente (68), se cree que provienen del estroma de la

médula ósea y son conocidas como CPM del estroma multipotentes o células progenitoras estromales (69). La mesenquimopoyesis o mesengénesis, se caracteriza por la presencia de CPMs primitivas ubicadas en un tejido, probablemente en médula ósea, que dan origen a progenitores con características apropiadas a los diferentes órganos/tejidos y con capacidad de alojamiento diferencial en cada uno de ellos (70; 71). Los nichos de alojamiento de estas células son conocidos como nichos estromales; al igual que las CPHs, las células mesenquimáticas residentes en los nichos sufren división celular asimétrica, con el huso mitótico perpendicular al contacto con elementos del nicho, lo que permite que una de las células hijas permanezca adosada (autorenovación), mientras que la otra hija distal al contacto, continua con el programa de diferenciación celular, durante este proceso las células segregan de manera asimétrica proteínas, ARN, ADN y organelas (69).

Estudios recientes indican que las CPM, las CPHs y células progenitoras del endotelio (CPE),

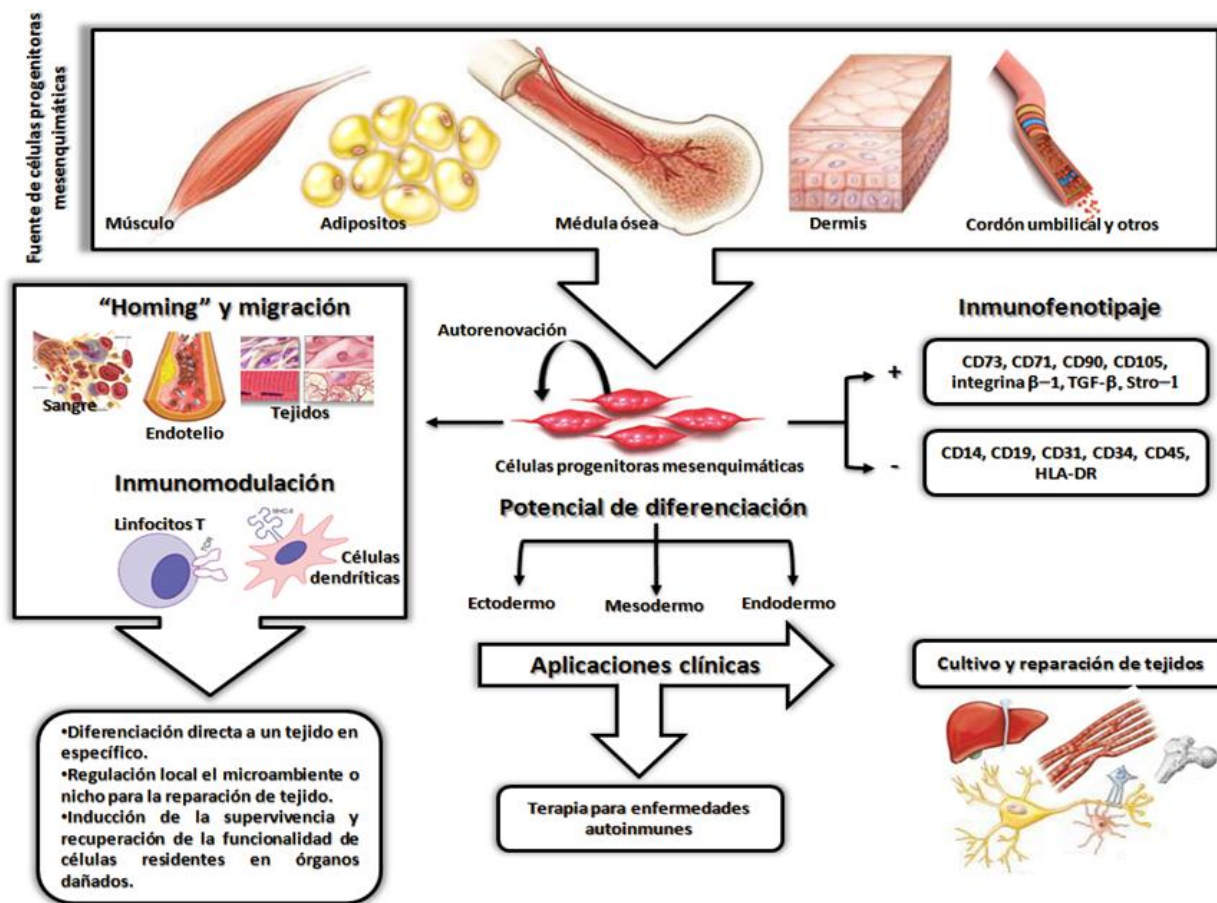


Figura 6. Características y aplicaciones clínicas de las células progenitoras mesenquimáticas (CPMs). Las células progenitoras mesenquimáticas son células multipotentes, con la habilidad de proliferar y diferenciarse a un tipo específico de célula basado en las condiciones del medio ambiente, y además tiene la capacidad de ser re-direccionadas de un linaje específico a otro completamente diferente.

proviene de un precursor común, denominado mesenquimioangioblastos, capaz de dar origen a células mesenquimáticas y endoteliales y las endoteliales a las CPH (72). La localización de los nichos de las CPM es aún controversial, aunque algunos autores sugieren que se encuentran a nivel del perineuro y perivascular (73) y que los pericitos son la principal fuente de estas células, debido a los hallazgos que los pericitos aislados son capaces de producir adipocitos, osteoblastos, osteoclastos y condroblastos (11). El interés actual de caracterizarlas y aislarlas es por su uso potencial en la terapia regenerativa, y por contribuir a revertir procesos crónicos mediante su uso terapéutico, ya que tienen la capacidad de madurar hacia cualquiera de las 200 tipos de células presentes en el organismo (74). Las células mesenquimáticas aisladas y cultivadas *in vitro* bajo condiciones apropiadas han logrado ser inducidas a la formación de hueso, cartílago u otros tejidos (71).

Al igual que las CPHs, en estas células también se ha descrito la autofagia como mecanismo para preservar su autorenovación y quiescencia, particularmente en las CPMs residentes de la médula ósea, siendo ATG7 uno de los mediadores importantes de este proceso, para mantener las condiciones de hipoxia y privación de nutrientes (5).

### Otras células progenitoras

La epidermis del adulto contiene dos tipos diferentes de células progenitoras ubicadas en dos compartimientos diferentes: en la capa basal de la región interfolicular y a nivel del bulbo del folículo piloso. Las que se encuentran en la región interfolicular sólo pueden diferenciarse en un solo linaje, mientras que las ubicadas en el folículo piloso se comportan como células progenitoras multipotenciales ya que pueden dar origen tanto a las células de la epidermis, como a las del folículo piloso, estas células al igual que las CPHs, son dependientes de las señales mediadas por Notch, aunque hasta ahora se desconoce su mecanismo de acción (6).

En el caso del intestino, se han identificado dos tipos de células progenitoras intestinales (CPI), ubicadas en diferentes compartimientos. Los nichos, ubicados en las criptas del intestino son los menos complejos y están caracterizados por una monocapa de un tipo de células epiteliales (enterocitos) y 4 tipos de células secretoras (Goblet, Paneth, enteroendocrinas y Tuff) (75). Las CPs se ubican en las criptas del intestino delgado, a nivel del duodeno, íleo y yeyuno (6). Notch juega un papel esencial en el

mantenimiento y homeostasis de las CPs intestinales, estudios indican que su inhibición farmacológica compromete la integridad de las criptas con acumulación de células Goblet (células secretoras de moco) en estado post-mitótico (76), debido a un efecto dependiente de Hes1, el cual inhibe a Atonal, requerido para la diferenciación de células del linaje secretor. Notch y sus ligandos Delta1 a 4 además de promover la integridad de la mucosa intestinal, promueve el mantenimiento de las células progenitoras intestinales (CPI). Notch y su ligando Delta 4, sinergizado por las señales de TGF- $\beta$ /smad-3, promueven la regeneración muscular en ratones adultos (77), en conjunto determinan los niveles de inhibidores de CDK, críticos para controlar la capacidad proliferativa de las CPs (41).

### Nichos

Los nichos son microambientes que controlan el número, comportamiento y destino de las células progenitoras. En la médula ósea, el folículo piloso, criptas del intestino, páncreas, músculo y cerebro, se han identificado estos compartimientos, órganos con alto potencial regenerativo que producen un gran número de células maduras diariamente (12). Los nichos han sido clasificados como especializados o compuestos por uno o pocos tipos celulares y los no especializados constituidos por diferentes tipos de células (6; 71; 74). Los nichos se caracterizan por: (1) proporcionar un espacio anatómico para contener el número de células, (2) instruir a una célula madre que está en estrecho contacto con los componentes del nicho hacia la autorenovación, o a la diferenciación a aquellas que se encuentran distantes a él. Se cree que cumplen un papel instructivo en lugar de estocástico, durante el mantenimiento de las stem cell (6), y (3) modulan la capacidad de migración de las CPs (78). Los nichos mejor caracterizados son los que sostienen a las células hematopoyéticas en la médula ósea (CPHs) en el intestino (CPIs), y las ubicadas a nivel de los folículos pilosos (HFSCs) (6).

Tanto las células progenitoras, como las células residentes de los nichos especializados o nichos epiteliales, se sostienen sobre una membrana basal constituida por una matriz extracelular especializada conformada por laminina, colágeno IV, perlecan, y nodogens, que es considerada una porción especial del nicho, ya que controla el ciclo celular y la polaridad de las CPs. Los nichos no especializados por su parte, se caracterizan por estar compuestos por un mayor número de poblaciones celulares, e incluyen

fibroblastos, células mesenquimáticas, adipocitos, células del endotelio vascular, neuronas y células sanguíneas. Las señales que ahí se generan son más complejas que las descritas en los nichos especializados. Los nichos no especializados pueden además contribuir con la redistribución espacial y sincronización de las CPs, una vez que el compartimiento de su alojamiento sufre un daño. Los nichos no especializados pueden además ser considerados como nichos mesenquimáticos. Un ejemplo de los nichos no especializados es el ubicado en la lámina propia de las criptas y vellosidades. Estos nichos están constituidos por filamentos de actina, vasos sanguíneos, linfáticos, nervios periféricos, macrófagos y linfocitos y juegan un papel importante en el mantenimiento de las CPI (6).

### **Aplicaciones clínicas de las CPMs en la inmunología**

Son indudables las aplicaciones terapéuticas que se pueden lograr a través del cultivo y diferenciación de células progenitoras mesenquimáticas para la regeneración de tejidos, órganos y el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped, en este mismo sentido numerosos han sido los estudios basados en la capacidad de diferenciación a múltiples linajes, las propiedades inmunomoduladoras por la secreción de diversos factores y la baja inmunogenicidad de estas células, para explorar la aplicabilidad en el desarrollo de

nuevas terapias en el manejo de enfermedades autoinmunes, ya que debido a las propiedades inmunológicas anteriormente mencionadas se cree que las CPMs tienen un importante papel en el mantenimiento de la tolerancia periférica, se ha observado que en condiciones patológicas y luego de una transfusión sistémica las CPMs migran hacia los órganos linfoides y hacia los tejidos donde hay procesos inflamatorios activos, interactuando con las células inmunitarias activadas e inhibiendo las respuestas proliferativas (61; 79). En el futuro, el manejo tanto de células progenitoras hematopoyéticas y mesenquimáticas bajo estrictas normas de regulación, conducirán al desarrollo de terapias celulares innovadoras para el tratamiento de enfermedades, incluyendo aquellas caracterizadas por una respuesta inmunitaria exagerada.

El desarrollo de tecnologías que permitan la expansión y diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas así como mesenquimáticas, abrirá las puertas para la implementación de terapias innovadoras para el tratamiento determinadas patologías, incluyendo aquellas caracterizadas por una respuesta inmunitaria exagerada, sin embargo no debemos olvidar que el manejo de estas células debe estar sujeto a estrictas normas de regulación y control, evitando el desenfreno de personas y compañías inescrupulosas que ofrecen terapias “milagrosas” sin la permisología ni la adecuada evidencia científica

### **Referencias**

1. Seita J, Weissman IL. Hematopoietic stem cell: self-renewal versus differentiation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2010, 2: 640-53. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
2. Post MJ. Cultured meat from stem cells: challenges and prospects. *Meat Sci* 2012, 92: 297-301. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
3. Cardier JE. Células madre: biología y bases para su uso en medicina regenerativa *Av Cardiol* 2010, 30: 173-82. ([Google Scholar](#))
4. Muller-Sieburg CE, Sieburg HB, Bernitz JM, Cattarossi G. Stem cell heterogeneity: implications for aging and regenerative medicine. *Blood* 2012, 119: 3900-07. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
5. Guan JL, Simon AK, Prescott M, Menendez JA, Liu F, Wang F, Wang C, Wolvetang E, Vazquez-Martin A, Zhang J. Autophagy in stem cells. *Autophagy* 2013, 9:830-49. ([PubMed](#))
6. Ema H, Suda T. Two anatomically distinct niches regulate stem cell activity. *Blood* 2012, 120: 2174-81. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
7. Masuda H, Asahara T. Clonogenic assay of endothelial progenitor cells. *Trends Cardiovasc Med* 2013, 23: 99-103. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
8. Samokhvalov IM: Deconvoluting the ontogeny of hematopoietic stem cells. *Cell Mol Life Sci* 2013. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
9. Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell* 2008, 132(4):631-644. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
10. Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 1993, 81:2844-53. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
11. Marigo I, Dazzi F. The immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells. *Semin Immunopathol* 2011, 33: 593-602. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
12. Wang LD, Wagers AJ. Dynamic niches in the origination and differentiation of haematopoietic stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011, 12: 643-55. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
13. Zhang J, Niu C, Ye L, Huang H, He X, Tong WG, Ross J, Haug J, Johnson T, Feng JQ, Harris S, Wiedemann LM, Mishina Y, Li L. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size. *Nature* 2003, 425: 836-41. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
14. Mendez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, Mazloom AR, Macarthur BD, Lira SA, Scadden DT, Ma'ayan A, Enikolopov GN, Frenette PS. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature* 2010, 466: 829-34. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
15. Beerman I, Maloney WJ, Weissmann IL, Rossi DJ. Stem cells and the aging hematopoietic system. *Curr Opin Immunol* 2010, 22: 500-6. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
16. Nakamura-Ishizu A, Suda T. Hematopoietic stem cell niche: an interplay among a repertoire of multiple

- functional niches. *Biochim Biophys Acta* 2013, 1830: 2404-9. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
17. Frenette PS, Pinho S, Lucas D, Scheiermann C. Mesenchymal stem cell: keystone of the hematopoietic stem cell niche and a stepping-stone for regenerative medicine. *Annu Rev Immunol* 2013, 31: 285-316. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  18. Ding L, Saunders TL, Enikolopov G, Morrison SJ. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells. *Nature* 2012, 481: 457-62. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  19. Asahara T, Kawamoto A, Masuda H. Concise review: Circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine. *Stem Cells* 2011, 29:1650-55. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  20. Eliasson P, Jonsson JI. The hematopoietic stem cell niche: low in oxygen but a nice place to be. *J Cell Physiol* 2010, 222: 17-22. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  21. Ema H, Sudo K, Seita J, Matsubara A, Morita Y, Osawa M, Takatsu K, Takaki S, Nakauchi H. Quantification of self-renewal capacity in single hematopoietic stem cells from normal and Lnk-deficient mice. *Dev Cell* 2005, 8: 907-14. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  22. Morita Y, Ema H, Nakauchi H. Heterogeneity and hierarchy within the most primitive hematopoietic stem cell compartment. *J Exp Med* 2010, 207: 1173-82. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  23. Parmar K, Mauch P, Vergilio JA, Sackstein R, Down JD. Distribution of hematopoietic stem cells in the bone marrow according to regional hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104:5431-6. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  24. Seita J, Ema H, Oehara J, Yamazaki S, Tadokoro Y, Yamasaki A, Eto K, Takaki S, Takatsu K, Nakauchi H. Lnk negatively regulates self-renewal of hematopoietic stem cells by modifying thrombopoietin-mediated signal transduction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104: 2349-54. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  25. Diaz-Solano D, Wittig O, Ayala-Grosso C, Pieruzzini R, Cardier JE. Human olfactory mucosa multipotent mesenchymal stromal cells promote survival, proliferation, and differentiation of human hematopoietic cells. *Stem Cells Dev* 2012, 21: 3187-96. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  26. Puri MC, Bernstein A. Requirement for the TIE family of receptor tyrosine kinases in adult but not fetal hematopoiesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100: 12753-8. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  27. Arai F, Hirao A, Ohmura M, Sato H, Matsuoka S, Takubo K, Ito K, Koh GY, Suda T. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell* 2004, 118:149-61. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  28. Yamazaki S, Iwama A, Takayanagi S, Eto K, Ema H, Nakauchi H. TGF-beta as a candidate bone marrow niche signal to induce hematopoietic stem cell hibernation. *Blood* 2009, 113: 1250-6. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  29. Bataard P, Monier MN, Fortunel N, Ducos K, Sansilvestri-Morel P, Phan T, Hatzfeld A, Hatzfeld JA. TGF-(beta)1 maintains hematopoietic immaturity by a reversible negative control of cell cycle and induces CD34 antigen up-modulation. *J Cell Sci* 2000, 113 (Pt3): 383-90. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  30. Cheng T, Shen H, Rodrigues N, Stier S, Scadden DT. Transforming growth factor beta 1 mediates cell-cycle arrest of primitive hematopoietic cells independent of p21(Cip1/Waf1) or p27(Kip1). *Blood* 2001, 98(13):3643-3649. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  31. Scandura JM, Bocconi P, Massague J, Nimer SD. Transforming growth factor beta-induced cell cycle arrest of human hematopoietic cells requires p57KIP2 up-regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004, 101: 15231-6. ([PubMed](#))
  32. Clements WK, Traver D. Signalling pathways that control vertebrate haematopoietic stem cell specification. *Nat Rev Immunol* 2013, 13: 336-48. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  33. Cain CJ, Manilay JO. Hematopoietic stem cell fate decisions are regulated by Wnt antagonists: comparisons and current controversies. *Exp Hematol* 2013, 41: 3-16. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  34. Holland JD, Klaus A, Garratt AN, Birchmeier W. Wnt signaling in stem and cancer stem cells. *Curr Opin Cell Biol* 2013, 25: 254-64. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  35. Suda T, Takubo K, Semenza GL. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. *Cell Stem Cell* 2011, 9: 298-310. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  36. Maryanovich M, Gross A. A ROS rheostat for cell fate regulation. *Trends Cell Biol* 2013, 23: 129-34. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  37. Miharada K, Karlsson G, Rehn M, Rorby E, Siva K, Cammenga J, Karlsson S. Hematopoietic stem cells are regulated by Cripto, as an intermediary of HIF-1alpha in the hypoxic bone marrow niche. *Ann N Y Acad Sci* 2012, 1266: 55-62. ([PubMed](#))
  38. Simsek T, Kocabas F, Zheng J, Deberardinis RJ, Mahmoud AI, Olson EN, Schneider JW, Zhang CC, Sadek HA. The distinct metabolic profile of hematopoietic stem cells reflects their location in a hypoxic niche. *Cell Stem Cell* 2010, 7: 380-90. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  39. Bianco C, Rangel MC, Castro NP, Nagaoka T, Rollman K, Gonzales M, Salomon DS. Role of Cripto-1 in stem cell maintenance and malignant progression. *Am J Pathol* 2010, 177: 532-40. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  40. Challen GA, Boles NC, Chambers SM, Goodell MA. Distinct hematopoietic stem cell subtypes are differentially regulated by TGF-beta1. *Cell Stem Cell* 2010, 6: 265-78. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  41. Bigas A, D'Altri T, Espinosa L. The Notch pathway in hematopoietic stem cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 2012, 360: 1-18. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  42. Logeat F, Bessia C, Brou C, LeBail O, Jarriault S, Seidah NG, Israel A. The Notch1 receptor is cleaved constitutively by a furin-like convertase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, 95: 8108-12. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  43. Blank U, Karlsson G, Karlsson S. Signaling pathways governing stem-cell fate. *Blood* 2008, 111: 492-503. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  44. Karanu FN, Murdoch B, Gallacher L, Wu DM, Koremoto M, Sakano S, Bhatia M. The notch ligand jagged-1 represents a novel growth factor of human hematopoietic stem cells. *J Exp Med* 2000, 192:1365-72. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  45. Kim PG, Albacker CE, Lu YF, Jang IH, Lim Y, Heffner GC, Arora N, Bowman TV, Lin MI, Lensch MW, De Los Angeles A, Zon LI, Loewer S, Daley GQ. Signaling axis involving Hedgehog, Notch, and Scf promotes the embryonic endothelial-to-hematopoietic transition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013, 110: E141-50. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  46. Cedar H, Bergman Y. Epigenetics of haematopoietic cell development. *Nat Rev Immunol* 2011, 11: 478-88. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  47. Rossi DJ, Bryder D, Zahn JM, Ahlenius H, Sonu R, Wagers AJ, Weissman IL. Cell intrinsic alterations underlie hematopoietic stem cell aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102: 9194-9. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  48. Woolthuis CM, de Haan G, Huls G. Aging of hematopoietic stem cells: Intrinsic changes or micro-environmental effects? *Curr Opin Immunol* 2011, 23: 512-17. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
  49. Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, Panasuk AF, Rudakowa SF, Luria EA, Ruadkow IA. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. *Exp Hematol* 1974, 2: 83-92. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))

50. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1991, 9: 641-50. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
51. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation* 1974, 17: 331-40. ([PubMed](#))
52. Rodriguez-Lozano FJ, Bueno C, Insausti CL, Meseguer L, Ramirez MC, Blanquer M, Marin N, Martinez S, Moraleda JM. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues. *Int Endod J* 2011, 44: 800-6. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
53. Sedgley CM, Botero TM. Dental stem cells and their sources. *Dent Clin North Am* 2012, 56:549-61. ([PubMed](#))
54. Shimabukuro Y, Terashima H, Takedachi M, Maeda K, Nakamura T, Sawada K, Kobashi M, Awata T, Oohara H, Kawahara T, Iwayama T, Hashikawa T, Yanagita M, Yamada S, Murakami S. Fibroblast growth factor-2 stimulates directed migration of periodontal ligament cells via PI3K/AKT signaling and CD44/hyaluronan interaction. *J Cell Physiol* 2011, 226:809-21. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
55. Tolar J, Le Blanc K, Keating A, Blazar BR. Concise review: hitting the right spot with mesenchymal stromal cells. *Stem Cells* 2010, 28:1446-55. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
56. Soleymanejadian E, Pramanik K, Samadian E. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells: cytokines and factors. *Am J Reprod Immunol* 2012, 67: 1-8. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
57. Shi M, Liu ZW, Wang FS. Immunomodulatory properties and therapeutic application of mesenchymal stem cells. *Clin Exp Immunol* 2011, 164: 1-8. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
58. Cardier JE, Romano E, González C, Wittig O, Diaz-Solano D, Márquez ME, Tovar P, Aoun R. Regeneración ósea inducida por trasplante de células madre mesenquimales autólogas en pacientes con pseudoartrosis In: Colección Razetti Volumen XIV. Edited by Muci-Mendoza R, Briceño-Iragorry L. Caracas; 2013. ([Google Scholar](#))
59. Liu TM, Martina M, Huttmacher DW, Hui JH, Lee EH, Lim B. Identification of common pathways mediating differentiation of bone marrow- and adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells into three mesenchymal lineages. *Stem Cells* 2007, 25: 750-60. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
60. Liu ZJ, Zhuge Y, Velazquez OC. Trafficking and differentiation of mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 2009, 106: 984-91. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
61. Hoogduijn MJ, Crop MJ, Peeters AM, Korevaar SS, Eijken M, Drabbels JJ, Roelen DL, Maat AP, Balk AH, Weimar W, Baan CC Donor-derived mesenchymal stem cells remain present and functional in the transplanted human heart. *Am J Transplant* 2009, 9: 222-30. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
62. Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B, Haynesworth SE, Ringden O. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol* 2003, 57: 11-20. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
63. Tse WT, Pendleton JD, Beyer WM, Egalka MC, Guinan EC. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation* 2003, 75: 389-97. ([PubMed](#))
64. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, Santarlasci V, Mazzinghi B, Pizzolo G, Vinante F, Romagnani P, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006, 24: 386-98. ([PubMed](#))
65. Dimarino AM, Caplan AI, Bonfield TL. Mesenchymal Stem Cells in Tissue Repair. *Front Immunol* 2013, 4: 201. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
66. Le Blanc K, Ringden O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med* 2007, 262:509-25. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
67. Mendes SC, Robin C, Dzierzak E. Mesenchymal progenitor cells localize within hematopoietic sites throughout ontogeny. *Development* 2005, 132: 1127-36. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
68. Takashima Y, Era T, Nakao K, Kondo S, Kasuga M, Smith AG, Nishikawa S. Neuroepithelial cells supply an initial transient wave of MSC differentiation. *Cell* 2007, 129: 1377-88. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
69. Morrison SJ, Spradling AC. Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. *Cell* 2008, 132: 598-611. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
70. Sacchetti B, Funari A, Michienzi S, Di Cesare S, Piersanti S, Saggio I, Tagliafico E, Ferrari S, Robey PG, Riminucci M, Bianco P. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment. *Cell* 2007, 131:324-36. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
71. Becerra J, Santos-Ruiz L, Andrades JA, Mari-Beffa M: The stem cell niche should be a key issue for cell therapy in regenerative medicine. *Stem Cell Rev* 2011, 7: 248-55. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
72. Vodyanik MA, Yu J, Zhang X, Tian S, Stewart R, Thomson JA, Slukvin, II. A mesoderm-derived precursor for mesenchymal stem and endothelial cells. *Cell Stem Cell* 2010, 7: 718-29. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
73. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, Andriolo G, Sun B, Zheng B, Zhang L, Norotte C, Teng PN, Traas J, Schugar R, Deasy BM, Badylak S, Buhring HJ, Jacobino JP, Lazzari L, Huard J, Péault B. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell* 2008, 3: 301-13. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
74. Zhang J, Ju Z. Telomere, DNA damage, and oxidative stress in stem cell aging. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2010, 90: 297-307. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
75. Noah TK, Donahue B, Shroyer NF. Intestinal development and differentiation. *Exp Cell Res* 2011, 317: 2702-10. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
76. Fre S, Huyghe M, Mourikis P, Robine S, Louvard D, Artavanis-Tsakonas S: Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine. *Nature* 2005, 435: 964-68. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
77. Carlson ME, Hsu M, Conboy IM. Imbalance between pSmad3 and Notch induces CDK inhibitors in old muscle stem cells. *Nature* 2008, 454: 528-32. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
78. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 1978, 4: 7-25. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))
79. Sensebe L, Krampera M, Schrezenmeier H, Bourin P, Giordano R. Mesenchymal stem cells for clinical application. *Vox Sang* 2010, 98: 93-107. ([PubMed](#)) ([Google Scholar](#))

**Como citar éste artículo:** Salmen S, Silva-Gutierrez N, Bahsas-Zaky R, Terán-Angel G, Barboza L, Padrón K, Berrueta L, Oláez D, Solórzano E, Calderón C, Valencia-Molina JC, Soto-Parra M, Volcanes I, Paredes EA, Rondon M. Células progenitoras pluripotenciales: Características y compartimientos especializados de residencia. *Avan Biomed* 2013; Supl 1: 26-39.