



CÉLULAS MADRE: CONCEPTOS GENERALES Y PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Viviana Marcela Rodríguez-Pardo

*Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana,
Cra. 7, No. 43-82, Bogotá, D.C.*

vivianar@javeriana.edu.co

RESUMEN

Una célula madre posee la capacidad de replicarse y diferenciarse dando lugar a diversos tipos de células especializadas. Las células madre se pueden clasificar de tres maneras: a) Según su potencial de diferenciación en células totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales; b) Según el tejido de origen en células madre embrionarias o adultas, y c) Según su capacidad de re-población tisular *in vivo* en corto, medio o largo plazo de regeneración. Además de las diferentes clasificaciones que son dadas a las células madre, también generan gran interés los diferentes modelos de diferenciación celular a los que pueden ser conducidas, desde el modelo convencional célula madre-célula hija hasta procesos de trans-diferenciación, de-diferenciación y re-diferenciación celular; es así como estos modelos son aplicados en la actualidad para entender el fenómeno de la "plasticidad" que ha sido reconocido en este tipo de células. La plasticidad de las células madre se reconoce como la capacidad que poseen estas células para generar grupos celulares diferentes a los de su tejido de origen; tal es el caso de la plasticidad identificada en las células madre hematopoyéticas que pueden formar hepatocitos y miocitos en condiciones controladas. En la actualidad, existen controversias debido a que la mayoría de estudios sobre células madre son realizados a partir de óvulos donados en centros de fertilización humana lo que implica un compromiso ético que no puede desconocerse; sin embargo, es posible obtener células madre con características pluripotenciales de otras fuentes diferentes a embriones humanos como la sangre de cordón umbilical. Las investigaciones sobre la obtención de progenitores celulares, especialmente hematopoyéticos, a partir de sangre de cordón umbilical, representa una alternativa de investigación en el estudio de la biología de las células madre, así como su aplicación en alternativas de terapia de reemplazo medular en individuos con patologías asociadas a la médula ósea como leucemias y aplasias.

Palabras clave: Células madre, autorrenovación celular, plasticidad.

ABSTRACT

Stem Cells have the capacity to be differentiated into diverse types of specialized cells. Stem Cells can be classified according to: a) potential for differentiation into Totipotent, Pluripotent, Multipotent, and Unipotent cells; b) the tissue of origin for embryonic or adult Stem Cells; and c) their capacity for tissue re-population *in vivo* in short, medium or long time regeneration. In addition to the different classifications of the Stem Cell, this cell type also generates great interest in relation to the different models of cellular differentiation; these include the mother-daughter classic cell model, Multiple Lineage Restricted Stem Cells, Transdifferentiation of Lineage Restricted Stem Cells; and for Adult Somatic Stem Cells: Dedifferentiation of Mature Cells followed by Redifferentiation. These models are currently applied to understand the *phenomenon of plasticity* that has been recognized in this type of cell. The plasticity of the Stem Cell is recognized as the capacity of these cells to generate cell lineages different from their tissue of origin. For example, the case of the plasticity which has been identified in the Hematopoietic Stem Cells, that can form hepatic and muscle cells in controlled microenvironments. At the moment, there are

controversies, as many of the studies on Stem Cells have been with donated ova in centers of human fertilization, implying an ethical problem. Nevertheless, it is possible to obtain Stem Cells with pluripotent characteristics from other sources different from human embryos, such as umbilical cord blood. The research on obtaining cellular progenitors, especially hematopoietic, from umbilical cord blood, represents an alternative for investigation in the study of the biology of Stem Cells, and also has its application in therapeutic alternatives for patients with pathologies associated with bone marrow, like leukemia or aplasia.

Keywords: Stem Cells, cellular differentiation, applications.

En los últimos años el término “célula madre” ha tomado gran importancia desde que la terapia génica y la clonación son temas de discusión en la literatura mundial. Sin embargo, el estudio de su biología no es el resultado de investigaciones recientes, ya que desde 1916 Danckhoff describe la presencia de una célula como precursora de otras en la médula ósea, lo que fue confirmado años más tarde por Sabin y Maximow (Danckhoff, 1916; Sabin, 1922; Maximow, 1924). En general, una célula madre se define como una célula que tiene la capacidad de dividirse (autorreplicarse) por períodos indefinidos durante toda la vida de un individuo y que bajo las condiciones apropiadas o señales correctas del microambiente puede dar origen (diferenciarse) a diferentes linajes con características y funciones especializadas como miocitos, neuronas o hepatocitos (Donovan y Gearhart, 2001; Ema *et al.*, 2000; Ivanova *et al.*, 2002; Watt *et al.*, 2000).

Muchos de los términos usados para definir una célula madre, obedecen además, al comportamiento de éstas en condiciones *in vivo* o *in vitro* (Weissman *et al.*, 2001), de ahí que existan diversas clasificaciones. De acuerdo al tipo de tejido que originan, existen cuatro tipos de células madre: totipotentes, pluripotentes, multipotentes y unipotentes. El término “totipotencial” (del latín *totus*, que significa completo) hace referencia al potencial que tienen estas células de generar un embrión completo (tejido embrionario y extraembrionario). “Pluri” (del latín *plures*, que significa mu-

chos o varios) es utilizado para describir las células madre pluripotentes que pueden dar origen a progenitores que forman cualquiera de las tres capas germinales embrionarias: mesodermo, endodermo y ectodermo. Es importante destacar que para que una célula madre pueda considerarse como pluripotente tiene que cumplir las siguientes condiciones: en primer lugar, una única célula debe ser capaz de diferenciarse a progenitores especializados procedentes de cualquier capa embrionaria; en segundo lugar, demostrar la funcionalidad *in vitro* e *in vivo* de las células en las que se ha diferenciado, y, finalmente, que se produzca un asentamiento claro y persistente de éstas en el tejido blanco, tanto en presencia como en ausencia de daño en los tejidos en los cuales se injerta (Orlic *et al.*, 2000)

Las células madre multipotenciales son aquellas que pueden dar origen a precursores relacionados solamente con una de las tres capas embrionarias; por ejemplo, células madre que dan origen a tejidos derivados exclusivamente del endodermo como tejido pancreático o pulmonar. La última categoría corresponde a las células madre unipotenciales, que corresponden a las células que solo pueden generar células hijas que se diferencian a lo largo de una sola línea celular, tal como su nombre lo refiere (del latín *unus*: uno). Hasta hace algunos años, se consideraba a las células madre hematopoyéticas de médula ósea en esta categoría, ya que se relacionaban solamente con la generación de células sanguíneas,

esto antes del reconocimiento del fenómeno conocido como “plasticidad de las células madre”. La mayoría de las células madre de un tejido específico que no ha sufrido ningún tipo de agresión o daño son del tipo unipotencial y son las responsables de la fase fisiológica de auto-renovación tisular, donde la cantidad de células perdidas es igual al número de nuevas células. Sin embargo, si el tejido es alterado en su estructura básica a través de un fenómeno lesivo y se requiere de diversos tipos celulares para su reparación, se pueden activar células del tipo pluripotencial para reparar el daño (Weissman *et al.*, 2001).

Ahora, si las células madre se clasifican de acuerdo al tejido de donde se pueden obtener, las células madre pueden proceder del embrión o de un organismo adulto, de ahí que se hable de células madre embrionarias y de células madre adultas. Las células madre embrionarias pueden ser obtenidas a partir de las primeras etapas de formación del embrión cuando el óvulo fecundado es una esfera compacta o mórula (Verfaillie *et al.*, 2002); éstas son entonces precursores totipotenciales con capacidad de proliferar indefinidamente *in vitro*. El primer reporte acerca del aislamiento de células madre embrionarias provenientes de blastocistos humanos data de 1994 cuando se determinó que estas células *in vitro* se diferencian espontáneamente en estructuras multicelulares conocidas como “cuerpos embrionarios”, que contienen elementos de las tres capas germinales a partir de las cuales se pueden formar varios tipos de células como cardiomiocitos, neuronas y progenitores hematopoyéticos entre otros (Xiaoxia y Fuchu, 2000; Thomson *et al.*, 1998).

Las células madre embrionarias (derivadas del blastocisto) y las células embrionarias germinales (derivadas postimplantación del blastocisto) son similares en muchos aspectos; ambos tipos de células son capaces de

replicarse y dividirse en cultivos por largos períodos de tiempo sin mostrar alteraciones cromosómicas, además expresan una serie de marcadores característicos de progenitores totipotenciales que facilitan su identificación; sin embargo, las células madre embrionarias derivadas del blastocisto y las células germinales difieren del tejido de donde provienen y de su comportamiento *in vivo* ya que las células madre embrionarias son capaces de generar teratomas mientras que las células germinales humanas no (Odorico *et al.*, 2001; Shambloott *et al.*, 1998). Una de las ventajas del uso de células madre embrionarias en investigación es su habilidad de proliferar indefinidamente ya que son capaces de generar una gran variedad de grupos celulares, lo que permite que bajo ciertas condiciones puedan ser manipuladas *in vitro* con el fin de producir precursores de un linaje específico y contribuir así al tratamiento de enfermedades como diabetes y Parkinson en las que existen tejidos claramente comprometidos; además, pueden ser utilizadas para estudios sobre enfermedades producidas durante el desarrollo embrionario y contribuir a identificar sus bases genéticas (Weissman, 2000); sin embargo, al tratarse de células muy indiferenciadas, éstas pueden inducir la formación de ciertas neoplasias como teratomas y las implicaciones éticas generadas por su uso son un punto muy importante a tener en cuenta (Pera *et al.*, 2000).

Además de las células madre embrionarias, se han identificado células madre adultas que se pueden encontrar en la mayoría de los tejidos de un individuo totalmente desarrollado como la médula ósea, el sistema neuronal, el sistema gastrointestinal, el músculo esquelético, el músculo cardíaco, el hígado, el páncreas y el pulmón. En un principio se pensó que las células madre adultas estaban predeterminadas a diferenciarse a un tipo celular procedente de su mismo tejido de origen o al menos de su

misma capa embrionaria; sin embargo, esta idea ha sido reevaluada por varios grupos de investigadores cuyos estudios sugieren que las células madre adultas son capaces de diferenciarse funcionalmente a células especializadas procedentes de capas embrionarias distintas a las de su origen; incluso, algunos de estos grupos han sido capaces de probar la pluripotencialidad de células madre adultas procedentes de la médula ósea o de sistema nervioso central (Jiang *et al.*, 2002; Herzog, *et al.*, 2003). Esta “habilidad biológica”, propia de estas células adultas, se fundamenta en la capacidad que tienen de alterar drásticamente su fenotipo en respuesta a los cambios del microambiente donde se desarrollan, y se le conoce en la actualidad como “fenómeno de plasticidad” (Wagers y Weissman, 2004; Rutenberg *et al.*, 2004; Sánchez-Ramos *et al.*, 2000; Theise *et al.*, 2000). Esta característica fue reconocida por primera vez en estudios realizados en progenitores derivados de la médula ósea, donde se observaron cambios en el fenotipo en células inmaduras bajo condiciones controladas que simulaban microambientes diferentes al medular (Robey, 2000). Los mecanismos moleculares que llevan a los cambios de linaje celular dentro del sistema hematopoyético están siendo estudiados; sin embargo, los resultados más recientes acerca de la “plasticidad” de las células madre adultas contradicen el dogma sobre la diferenciación de las células madre restringida a su tejido de origen. Evidencias obtenidas tanto *in vivo* como *in vitro* muestran que las células madre adultas, originadas en un tejido determinado, tienen la capacidad de producir células con una expresión fenotípica característica de otros tejidos cuando se transfieren a un microambiente diferente al original. De una forma muy particular se ha prestado atención a la capacidad de las células madre adultas de la médula ósea de producir células con propiedades muy similares a hepatocitos, neuronas y cardiomiocitos (Fi-

gura 1) (Körbling y Estrov, 2003; Lagasse *et al.*, 2000; Ogawa *et al.*, 2002; Tsai *et al.*, 2002; Clarke *et al.*, 2000; Heike y Nakahata, 2004).

Existen cuatro modelos que explican los posibles mecanismos que llevan a las células madre adultas a diferenciarse a células de un tejido diferente al original en respuesta a cambios del microambiente o procesos de reparación tisular; el primer modelo es el que corresponde al conocido convencionalmente sobre diferenciación celular en el que una célula progenitora restringida hacia un solo linaje da origen a células de su misma estirpe (Figura 2 a). El segundo modelo se refiere a la capacidad que tiene las células madre adultas de diferenciarse en progenitores más activos en el ciclo celular que pueden dar origen a su vez a células de linajes celulares diferentes, tal es el caso de la célula madre hematopoyética la cual puede generar dos progenitores celulares diferentes (progenitor mieloide y progenitor linfoide) que dan origen a su vez a linajes celulares diferentes (Figura 2 b). En el tercer modelo, conocido como trans-diferenciación, las células madre de un tejido particular bajo condiciones de un microambiente diferente al original, adquieren la capacidad de generar células de muy diversos linajes (Figura 2c). El último modelo hace referencia a la capacidad que poseen las células maduras de de-diferenciarse y re-diferenciarse a células del mismo tejido que le dio origen o a un tejido diferente (Figura 2 d) (Körbling y Estrov, 2003).

Las células madre adultas más estudiadas, hasta ahora, son las que se derivan de la médula ósea; allí se han identificado por lo menos tres grupos: células madre estromales, células madre hematopoyéticas y un grupo que algunos autores identifican como *side population* y del cual se conoce muy poco. Las células madre estromales se han identificado por marcadores de super-

ficie que han permitido aislarlas como SH2, SH3, CD29, CD44, CD71 y CD90. Las células madre estromales no expresan antígenos de superficie típicos de las células madre hematopoyéticas como el CD34 y CD45; además, pruebas recientes han demostrado *in vitro* que las células madre estromales son capaces de diferenciarse a tejidos mesodérmicos funcionales y constituyen un modelo muy útil en aplicaciones clínicas para ciertas enfermedades tanto en terapia regenerativa como en terapia génica (Jiang *et al.*, 2002).

Otro ejemplo de las células madre adultas identificadas en médula ósea son las células madre hematopoyéticas, responsables de la renovación constante de las células sanguíneas, es decir, de la producción de billones de nuevas células cada día (Weissman IL. 2000). Las células madre hematopoyéticas aparecen en el embrión entre la tercera y cuarta semana de gestación, estas células migran desde el saco vitelino hasta el hígado y el bazo y por último llegan a la médula ósea a través de la circulación fetal durante el segundo y tercer trimestre de gestación. Estas células han sido aisladas de sangre periférica y de médula ósea; tienen la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en dos grupos de progenitores hematopoyéticos: progenitor mieloide y progenitor linfóide, los cuales a su vez se diferencian hacia linajes de células sanguíneas especializadas (Gasparoni *et al.*, 2000; Fliedner *et al.*, 1998).

El proceso de movilización de las células madre hematopoyéticas está caracterizado por la migración y la tendencia selectiva de estas células para retornar a la médula ósea. La capacidad de autorrenovación, proliferación y diferenciación de las células madre hematopoyéticas está regulada por un complejo mecanismo en el cual se encuentran involucrados el microambiente medular, citocinas estimuladoras e inhibitoras, así como también las

interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular. Estas interacciones están mediadas por moléculas de adhesión celular las cuales se expresan en las células madre hematopoyéticas, células endoteliales y células del estroma medular (Timeus *et al.*, 1998). Durante el desarrollo embrionario, las células madre hematopoyéticas que van a dar lugar a las células sanguíneas, migran desde el hígado fetal hacia la médula ósea a través de los vasos sanguíneos; una vez allí re-invasen este tejido con altos niveles de células maduras e inmaduras, las cuales son liberadas nuevamente a la circulación, mientras que una pequeña cantidad de células madre indiferenciadas se mantiene dentro de la médula ósea produciendo de forma continua células maduras e inmaduras del linaje mieloide y linfóide (Lapidot y Petit, 2002).

Las células madre hematopoyéticas son la base biológica de los trasplantes de médula ósea para pacientes que padecen de patologías como leucemias y aplasias medulares; sin embargo, la obtención de donantes compatibles con el receptor y los costos que implican estos procedimientos han creado la necesidad de buscar fuentes alternas para la obtención de éste tipo de células. Una alternativa interesante para la obtención de células madre hematopoyéticas constituye la sangre de cordón umbilical (SCU); las principales ventajas del uso de SCU como una fuente alternativa de células madre hematopoyéticas son: fácil obtención de la muestra, viable aprobación de donantes voluntarios, ausencia de riesgo para los donantes, menor riesgo de enfermedad aguda del injerto contra el huésped y bajos costos. Estas ventajas se reconocieron inicialmente en trasplantes de SCU realizados con donantes emparentados; posteriormente, se establecieron bancos de SCU, los cuales estandarizaron el método de recolección de la muestra, su almacenamiento, procesamiento y criopreservación para realizar tras-

plantas de células madre hematopoyéticas de SCU en donantes no emparentados y así apoyar el tratamiento de enfermedades hematológicas malignas y no malignas (Barker *et al.*, 2002).

Las células madre constituyen entonces una interesante alternativa de investigación, principalmente por el potencial terapéutico que es descifrado cada vez más por los investigadores. Sin embargo, cuando se discute sobre temas como la clonación y ahora sobre células madre, es importante considerar las implicaciones éticas que conlleva su manipulación y no desconocer que en el campo de la biología de las células madre queda aún mucho por hacer.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Marisol Ardila por preparación de figuras.

LITERATURA CITADA

BARKER, J., KREPSKI, T., DEFOR, T., DAVIES, S., WAGNER, J., WEISDORF, D. Searching for Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cells: Availability and Speed of Umbilical Cord Blood versus Bone Marrow. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2002, 8: 257-260.

CLARKE DL, JOHANSSON CB, WILBERTZ J. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science*. 2000, 288: 1660-1663.

DANCHAKOFF V. Origin of the blood cells: development of the haematopoietic organs and regeneration of the blood cells from the standpoint of the monophyletic school. *Anat Rec*. 1916, 10: 397-413.

DONOVAN P., GEARHART J. *The end of the beginning for pluripotent stem cells*. *Nature*. 2001, 414: 92-97.

EMA H., TAKANO H., SUDO K., NAKAUCHI H. In vitro self-renewal division of hematopoietic stem cells. *J. Exp Med*. 2000, 192: 1281-1288.

FLIEDNER TM. *The Role of Blood Stem Cells in Hematopoietic Cell Renewal*. *Stem Cells*. 1998, 16: 361-374.

GASPARONI, A., CIARDELLI, L., AVANZIZINI, M. A., BONFICHI, M., DI MARIO, M., PIAZZI, G., MARTINITI, L., VANELLI, L., RONDINI, G., CHIRICO, G. Immunophenotypic Changes Of Fetal Cord Blood Hematopoietic Progenitor Cells During Gestation. *Pediatric Research*. 2000, 47: 825-829.

HEIKE T, NAKAHATA T. Stem cell plasticity in the hematopoietic system. *Int J Hematol*. 2004, 79: 7-14.

HERZOG EL., CHAI L., KRAUSE DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood*. 2003, 102: 3483-3492.

IVANOVA, N. B., DIMOS, J. T., SCHANIEL, C., HACKNEY, J. A., MOORE, K. A., LEMICHKA, I. R. A Stem Cell Molecular Signature. *Science*. 2002, 298: 601-604.

JIANG Y., JAHAGIRDAR BN., REINHARDT RL., SCHWARTZ RE., KEENE CD., ORTIZ-GONZÁLES XR., REYES M., LENWIK T., LUND T., BLACKSTAD M., DU J., ALDRICH S., LISBERG A., LOW WC., LARGAESPADA DA., VERFAILLIE CM. Pluripotency of Mesenchymal Stem Cells derived from Adult Marrow. *Nature*. 2002, 418: 41-49.

KÖRBLING, M., ESTROV, Z. Adult Stem Cells for Tissue Repair A New Therapeutic Concept? *N Engl J Med*. 2003, 349: 570-582.

MAXIMOW, AA. Relation of blood cells to connective tissues and endothelium. *Physiol Rev*. 1924, 4: 533-563.

LAGASSE E., CONNORS H., DHALIMY M., REITSMA M., DOHSE M., WARIG X., FINEGOLD M.,

- WEISSMAN I., GROMPE M. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med.* 2000, 6: 1229-1239.
- LAPIDOT, T., PETIT, I. Current understanding of stem cell mobilization: The roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells. *Experimental Hematology.* 2002, 30: 973-981.
- ODORICO JS., KAUFMAN D., THOMSON J. Multilineage Differentiation from Human Embryonic Stem Cell Lines. *Stem Cells.* 2001, 19: 193-204.
- OGAWA M. Changing phenotypes of Hematopoietic Stem Cells. *Experimental Hematology.* 2002, 30: 3-6.
- ORLIC D, KAJSTURA J, CHIMENTI S. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000, 98:10344-10349.
- PERA MF., REUBINOFF J., TROUNSON A. Human Embryonic Stem Cells. *J Cell Science.* 2000, 113: 5-10.
- ROBEY PG. Stem Cells near the century mark. *J Clin Invest.* 2000, 105: 1489-1491.
- RUTENBERG MS, HAMAZAKI T, SINGH AM, TERADA N. Stem cell plasticity, beyond alchemy. *Int J Hematol.* 2004, 79:15-21.
- SABIN, FR. On the origin of the cells of the blood. *Physiol Rev.* 1922, 2: 38-69.
- SANCHEZ-RAMOS J, SONG S, CARDOZO-PELAEZ F. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol.* 2000, 164: 247-256.
- SHAMBLLOT MJ., AXELMAN J., WANG S., BUGG EM., LITTLEFIELD J W., DONOVAN P., BLUMENTHAL P., HUGGINS G., GEARHART J. Derivation of Pluripotent Stem Cells from Cultured Primordial Germ Cells. *PNAS.* 1998, 95: 13726-13731.
- THEISE N.D., NIMMAKAYALU, M., GARDNER, R. Liver from bone marrow in humans. *Hepatology.* 2000, 32:11-16.
- THOMSON JA., ITSKOVITZ-ELDOR J., SHAPIRO SS., WAKNITZ MA., SWIERGIEL JJ., MARSHALL VS., JONES JM. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science.* 1998, 282: 1145-1147.
- TIMEUS F., CRESCENZIO N., BASSO G., RAMENGI U., SARACCO P., GABUTTI V. Cell Adhesion Molecule Expression in Cord Blood CD34+ Cells. *Stem Cells.* 1998, 16: 120-126.
- TSAI RVL, KITTAPPA R, MCKAY RDG. Plasticity, niches, and the use of stem cells. *Develop Cell.* 2002, 2: 707-712.
- VERFAILLIE CM., PERA A, LANSDORP PM. Stem Cells : Hype and Reality. *Hematology.* 2002: 369-387.
- WAGERS AJ, WEISSMAN IL. Plasticity of adult stem cells. *Cell.* 2004, 116 639-48.
- WATT F., HOGAN L. Stem cell and their niches. *Science.* 2000, 287:1427.
- WEISSMAN I.L., ANDERSON DJ., GAGE F. Stem and Progenitor Cells: Origins, Phenotypes, Lineage Commitments and Transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001, 17: 387-403.
- WEISSMAN IL. Translating Stem and Progenitor Cell Biology to the Clinic: Barriers and Opportunities. *Science.* 2000, 287: 1442-1446.
- XIAOXIA, G., FUCHU, H. Properties and Applications of Embryonic Stem Cells. *Chinese Science Bulletin.* 2000, 45: 1258-1265.

Recibido: 1-09-2004
Aceptado: 2-02-2005

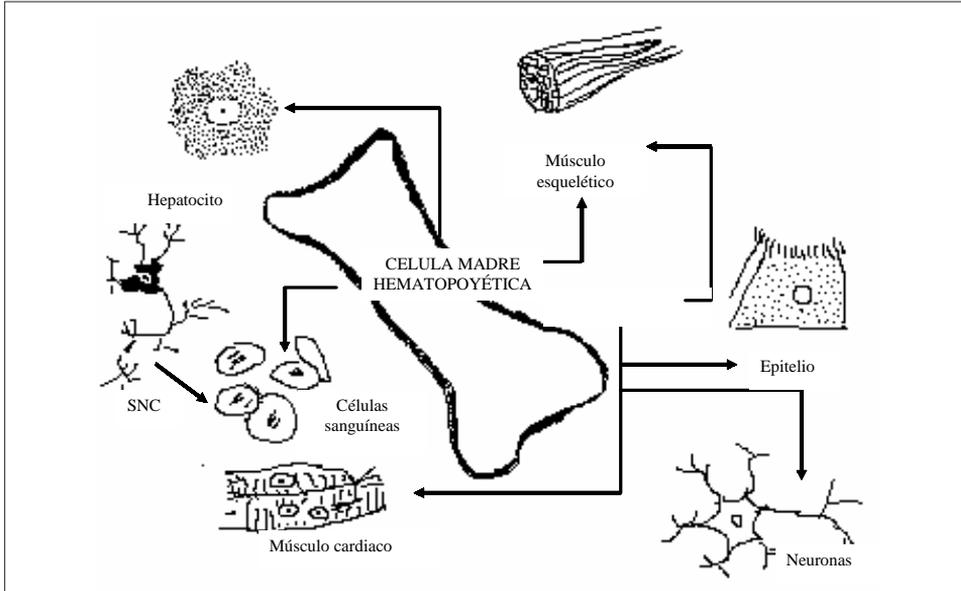


FIGURA 1.

TITULO: Plasticidad de las células madre adultas

ADAPTADO DE : www.stemcells.nih.gov/infoCenter/stemCellBasics.asp

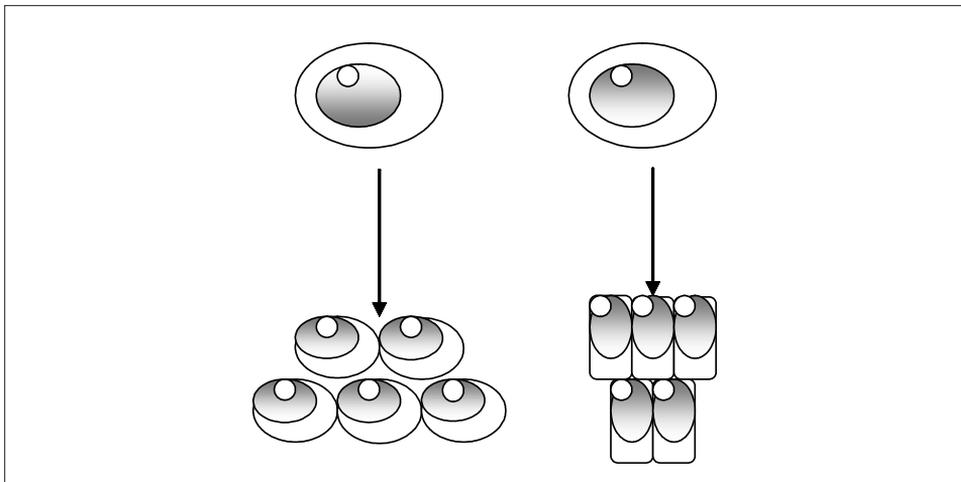


FIGURA 2a

TITULO: Modelo clásico de diferenciación celular

TOMADO DE : Körbling, M. y Zeev, E. 2003. Adult Stem Cells for Tissue Repair. A New Therapeutic Concept?. N Engl J Med. 349: 570-582

(on line <http://content.nejm.org/cgi/content/extract/349/6/570>)

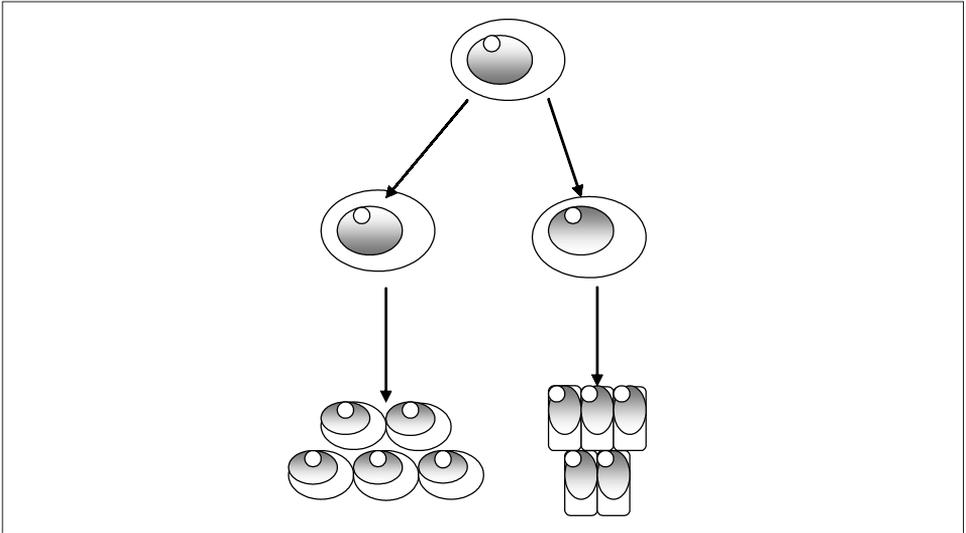


FIGURA 2b

TITULO: Modelo de diferenciación celular para precursores comprometidos

TOMADO DE: Körbling, M. y Zeev, E. 2003. Adult Stem Cells for Tissue Repair. A New Therapeutic Concept?. N Engl J Med. 349: 570-582

(on line <http://content.nejm.org/cgi/content/extract/349/6/570>)

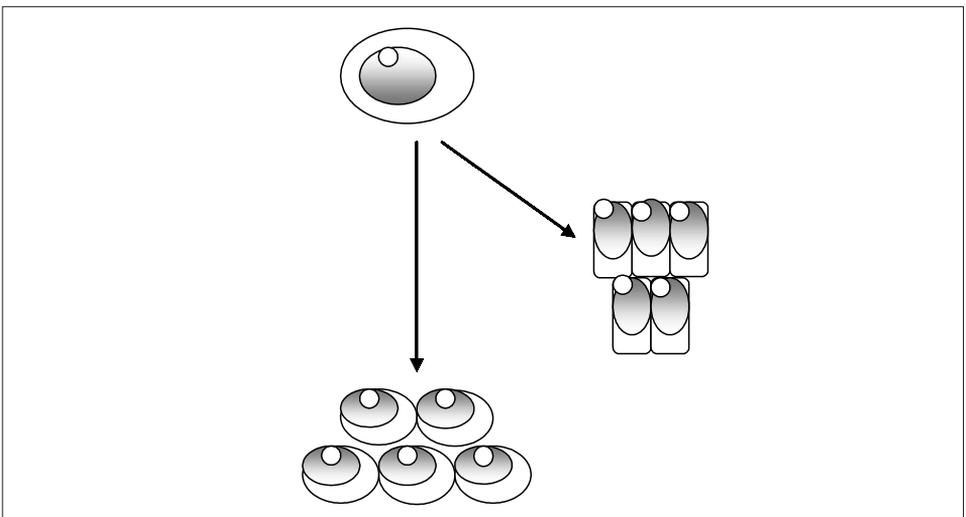


FIGURA 2c

TITULO: Modelo de trans-diferenciación

TOMADO DE: Körbling, M. y Zeev, E. 2003. Adult Stem Cells for Tissue Repair. A New Therapeutic Concept?. N Engl J Med. 349: 570-582

(on line <http://content.nejm.org/cgi/content/extract/349/6/570>)

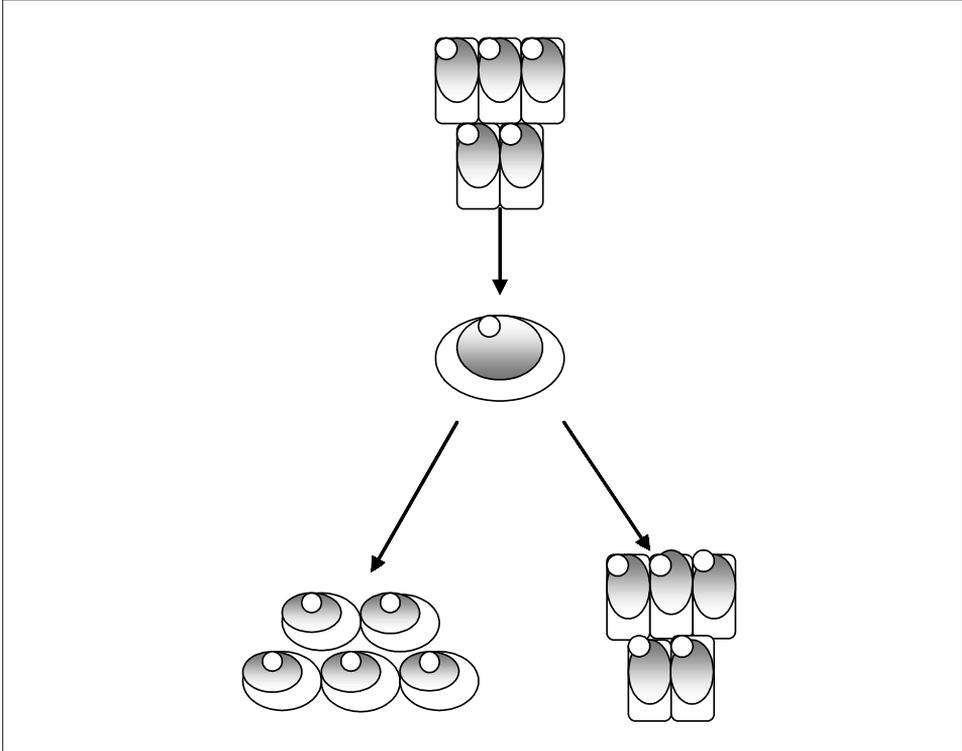


FIGURA 2d

TITULO: Modelo de de-diferenciación y re-diferenciación

TOMADO DE: Körbling, M. y Zeev, E. 2003. Adult Stem Cells for Tissue Repair. A New Therapeutic Concept?. N Engl J Med. 349: 570-582

(on line <http://content.nejm.org/cgi/content/extract/349/6/570>)