

# LA REGENERACIÓN CELULAR



Proyecto Final de Grado 2014 - 2015

GRADUADO UNIVERSITARIO SENIOR

Autora: Alicia Domenech Pertierra

Tutor: D. Salvador Cabedo Manuel  
D<sup>a</sup>. Inmaculada Badenes-Gasset y Ramos



# REGENERACION

# INDICE

INTRODUCCION.....	3
AGRADECIMIENTOS.....	3
REGENERACION PARTE I.....	4
1. RESUMEN.....	4
2. HABLEMOS DE LA REGENERACION.....	5
2.1. ¿ QUE ES LA REGENERACION?.....	5
2.2. MITOLOGIA DE LA INMORTALIDAD O LA REGENERACION.....	5
2.3. HISTORIA DE LA REGENERACION.....	7
3. DEFINIENDO EL FENOMENO.....	10
3.1. LA REGENERACION POR MEDIO DE CELULAS TRONCALES.....	13
3.2. REGENERACION POR EPIMORFIS.....	14
3.2.1. REGENERACION DE PLANARIAS.....	14
3.3. REGENERACION DE EXTREMIDADES DE URODELOS.....	15
3.3.1. REGENERACION DE LAS ALETAS DE PECES.....	18
3.4. REGENERACIÓN POR MORFILAXIS.....	19
3.4.1. REGENERACION DE HIDRAS.....	19
3.5. REGENERACIONCOMPENSATORIA.....	21
3.5.1. REGENERACION DEL HIGADO.....	21
4. OTROS MODELOS DE REGENERACION.....	22
4.1. REGENERACION DE LA PUNRA DE LOS DEDOS EN MAMIFEROS.....	22
4.2. REGENERACION DE LAS ASTAS.....	25
4.3. REGENERACION EN OTROS ORGANISMOS.....	25
5. EVOLUCION Y REGENERACION.....	26
6. MEDICINA REGENERATIVA.....	28
REGENERACION PARTE II.....	30
1. LAGARTIJAS.....	30
2. REGENERACION CELULAR.....	32
3. EL MILAGRO DE LA REGENERACION.....	34
4. CELULAS MADRE.....	35
5. CELULAS TRONCO, LA CELULA DE LA REGENERACIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	46
BIBLIOGRAFIA.....	47

## **INTRODUCCION**

He sido inspirada para hacer este trabajo, en primer lugar por ser la medicina que probablemente tengamos en el futuro y que más va a beneficiar al ser humano, y en segundo lugar como homenaje a la generación que está luchando y confiando en que esto sea una realidad.

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseo dedicarlo con el mismo entusiasmo que ha transmitido en mí la científica y amiga Pilar Martin Duque Domenech, Dra. en Medicina y Profesora Titular de la Universidad Francisco de Vitoria, vocal de la Sociedad Española de Terapia Genética y Celular, Investigadora del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, y en el md Anderson de Houston, inserm en nantes, wake forest Universiti en Carolina del Norte, Imperial College of imperial London, Cancer Research UK y Queen's Mary University London, por su gran dedicación a la investigación en este tema.

He de manifestar que para mí ha sido un antes y un después, en cuanto al interés suscitado tras las conversaciones y reflexiones conmigo el verano que pasamos como vecinas en un apartamento de NY. Me siento afortunada por contar con tu amistad, gracias Pilar.

A D. Salvador Cabedo, agradezco su excelente trato. Es de las personas que a todos nos gustaría conocer.

Y, a Inmaculada Badenes-Gasset y Ramos, Profesora Titular de esta Universidad Jaime I, y, mi tutora, por destacar en su saber hacer, por su atención en una labor tan compleja, y sobre todo por su infinita paciencia, la que ha tenido conmigo. Inmaculada, eres especial.

# REGENERACION PARTE I

## 1.-RESUMEN

Este fenómeno biológico consiste en restaurar o reemplazar estructuras u órganos completos cuando son dañados o amputados. Un animal llamado *Ajolote* tiene la capacidad extraordinaria de conseguir que sus extremidades se regeneren, también después de una amputación se regenera parte de su corazón y su cola. Al mismo tiempo es sorprendente la regeneración de la aleta y del corazón del *pez cebra*.

Pero el que más destaca por su capacidad regenerativa se llama *Planaria* se trata de un simple gusano que puede regenerar todo su organismo por completo sin problemas a partir desde cualquier pedazo o fragmento que le haya sido cortado.

En los mamíferos ese privilegio regenerativo varia, ya sabemos que el hígado tiene una capacidad de regenerarse altísima, y por otro lado que esta capacidad en extremidades, sólo es posible la punta de los dedos, en los perinatales.

El motivo de por qué unos animales tienen la capacidad regenerativa y sin embargo otros no, es una gran pregunta, investigadísima muy a fondo desde hace años, y, aún en la actualidad sin respuesta, aunque ha sentado bases en la medicina regenerativa para poder aplicarlo en tratamientos de enfermos crónico-degenerativos o en amputaciones de alguna extremidad en seres humanos.

## **2.-HABLEMOS DE LA REGENERACION**

### **2.1 ¿En qué consiste la regeneración?**

Este término ha sido usado con gran amplitud como explicación para casos de reemplazo homeostático de tejidos, ejemplo: el linaje sanguíneo, la piel y el epitelio intestinal.

Muchos organismos, durante su vida, pierden parte de su cuerpo, teniendo la capacidad de poder ser reemplazados.

Hay ejemplos como *gusanos anélidos*, o la **planaria** que pueden regenerar su cuerpo. En cuanto a vertebrados pueden regenerar cola y extremidades, sin embargo el *pez cebra* puede regenerar su corazón.

Un animal que recambia periódicamente las astas, son los venados. También en el caso de los mamíferos incluso el ser humano, pueden regenerar tejido muscular del esqueleto dañado o incluso el hepático, y tras el periodo menstrual de las hembras se renueva el endometrio.

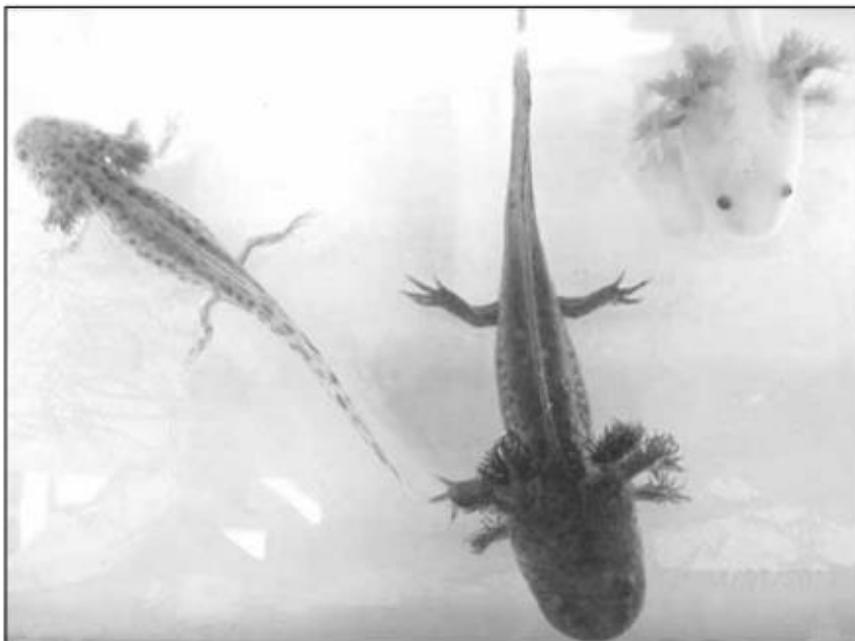
### **2.2 Mitología de la inmortalidad o la regeneración**

Se resaltan al menos dos historias, en la mitología griega que nos hablan de regenerar órganos, o lo que es lo mismo, la inmortalidad. Hércules, en una de las historias, peleó con el monstruo Hidra; era una condición para poder purificarse. Era un monstruo de la mitología con forma de serpiente acuática y un montón de cabezas. Se relata que Hércules cortaba todas las cabezas, al tratar de matar al monstruo, no obstante cuando lo hacía, éstas se multiplicaban.

Para que esto no sucediera, el cauterizó todas las heridas de los cuello cortados, de esta forma evitó que se regenerasen, a la vez que lograba vencer.

En otra de las historias Prometeo quiso engañar a los dioses dándoles el fuego a los mortales. Por este motivo Zeus lo mando encadenar. Durante el castigo un águila devoró su hígado y éste se empezó a regenerar por la noche. Este incidente se repetía cada día.

En otra mitología, la mexicana, para que se pusiera en movimiento el quinto sol y de esa forma se creara la humanidad, había que sacrificar a todos los dioses. Xólotl, que era mellizo de Quetzalcóatl, escapando de lo que le esperaba, se ocultó en la tierra y se transformó en maíz, más tarde en maguey y por último en ajolote, tal vez ese pueblo, al darse cuenta de cómo se regenera el ajolote lo relacionan con el dios Xólotl, por tanto también está relacionado con la inmortalidad.



*Figura 1. El ajolote (ambystoma mexicanum). Variantes criadas en cautiverio y usadas en la investigación de la biología regenerativa.*

## **2.3 Historia de la regeneración**

La primera persona que realizó estudios sobre la regeneración fue René Antoine Réaumur en el año 1712. Se centró en la capacidad que tienen los cangrejos de río para regenerarse. Existe registro, en la Academia de Ciencia de París de investigaciones de Melchisedech Trevenot que datan del año 1686 y de Claude Perrault en 1688 encaminados a la regeneración de la cola de las lagartijas, de debates anecdóticos en el año 1690, sobre cómo se regeneran los dedos de los seres humanos.

Desde 1744, la regeneración fue estudiada con más notoriedad gracias a los experimentos de Abraham Trembley. Este, trató de descifrar si las hidras eran animales o plantas, siendo pionero en experimentos sobre zoología. Para experimentar tuvo que cortarlas. De esta forma comprobó que en caso de ser animal no iba a regenerarse. Pero en el caso de ser planta sí lo haría. De esta forma comprobó que la hidra tenía un potencial enorme de regeneración, de forma que era una planta, pero observando más cuidadosamente, afirmó que se trataba de un animal. Asimismo demostró, que cortando la hidra, se generaban organismos enteros provenientes de sus pedazos, y lo que es más, al hacer cortes parciales, de uno de los organismos regenerantes, se regeneraba a su vez otra hidra con varias cabezas (igual que el monstruo griego de la mitología).

Trembley aporta también descripciones sobre polaridad en la regeneración, como se sigue el proceso para cerrar heridas, qué cantidad es la más pequeña que hace falta para regenerar y la capacidad que tienen ciertos animales para reproducirse asexualmente.

En el año 1744 Charles Bonnet, animado por los descubrimientos de Réamur y Trembley, observó la capacidad que tenían para regenerarse las lombrices de tierra. En 1768 Lazzaro Spallanzani también estudió la regeneración de gusanos, pero acuáticos, caracoles, renacuajos, sapos, babosas, ranas y salamandras juveniles. Las investigaciones de Spallanzani hechas con vertebrados, fueron impactantes, ya que permitían pensar en éxito sobre la posibilidad de regeneración en seres humanos. John Todd hizo un análisis de la participación que tenían los nervios en el proceso de regeneración de extremidades, y de la cola de las salamandras. No obstante su descubrimiento no fue importante por entonces, hasta el siglo XX no adquirió relevancia.

A principios del siglo XX, y gracias a la gran cantidad de datos que ya se habían difundido sobre regeneración, Thomas Morgan se dedicó a definir la “regeneración” como la mejor opción de reemplazar partes perdidas. Incluso la idea de desarrollar todo el organismo humano, a partir de una sola de sus partes. Para hacerlo acuñó dos tipos de recuperación, “**morfalaxis**” y “**epimorfosis**”. Morgan hizo la definición de la morfalaxis como la forma de recuperar parte o todo el organismo, a través de remodelar remanentes del propio cuerpo, por otro, definió epimorfosis como la misma recuperación pero con una estructura nueva a través de un microambiente en la zona de daño, y la denominaría más tarde blastema. Sobre la mitad del siglo XX se fueron haciendo más selectas las hipótesis sobre cómo utilizar la capacidad regenerativa en varias clases de animales. No obstante, no fue hasta llegar a la segunda mitad del siglo, cuando las hipótesis fueron cambiadas por las técnicas nuevas. Pero en la actualidad nos hacemos las mismas preguntas que se planteaban desde Réamur en el año 1712.

**TABLA 1. LINEA DEL TIEMPO**

<b>Año</b>	<b>Investigación sobre regeneración</b>
1686	<i>Thevenot y Perrault demostraron por primera vez la regeneración de la cola de lagartija</i>
1712	<i>Réamur presenta evidencia empírica sobre la regeneración de los Cangrejos de río.</i>
1744	<i>Trembley demuestra la regeneración en la hidra.</i>
1750	<i>Bonnet confirma la regeneración en gusanos.</i>
1768	<i>Spallanzani estudia la capacidad de regeneración en gusanos</i>
1823	<i>Todd descubre la función del sistema nervioso en la regeneración de la extremidad de la salamandra.</i>
1844	<i>Goodsir descubre que en cada extremidad de los crustáceos existía un cuerpo parecido a una glándula que proporcionaba los precursores de las futuras patas.</i>
1860	<i>Ernst Haeckel y Richard Greeff realizan experimentos de regeneración en Organismos unicelulares.</i>
1885	<i>Paul Frasse define las características celulares del proceso regenerativo, trabajo con la epidermis, las glándulas y órganos subepidérmicos, el sistema esquelético en vertebrados, el sistema nervioso, el muscular y el vascular.</i>
1891	<i>Martiz Nussbaum y Dietrich Barfurth demostraron en protozoarios que tanto el núcleo como el protoplasma eran necesarios para la regeneración.</i>
1894	<i>Gustav Wolff realizó los experimentos de la regeneración del lente en el ojo de una salamandra. Mostro que este regenera a partir del iris (no de la superficie del ectodermo que es de donde se desarrolla)</i>
1901	<i>Morgan define la regeneración e introduce los términos epimorfosis y morfalaxis</i>
1911	<i>Fritsch demuestra que la regeneración se debe a la formación de células de blastema Indiferenciadas.</i>
1928	<i>Godlewski proporciona evidencia sobre el origen epidérmico de las células de Blastema.</i>
1930	<i>Hellmich siguiendo los trabajos de Calluci (1884) propuso que el origen celular del blastema era sanguíneo.</i>
1933	<i>Butler propuso que el blastema se formaba por la capacidad del mesodermo de muñón a desdiferenciarse.</i>
1939	<i>Weiss propuso que el origen celular del blastema era la existencia de reservas celulares lo que implicaba la existencia de células indiferenciadas de tejido conjuntivo.</i>
1959	<i>Georges Mathe realizó el primer trasplante de médula ósea.</i>
1961	<i>Hay y Fischman confirman la función de la desdiferenciación en la formación de blastema mostrando la transición de células musculares a células mononucleares.</i>

### **3.-DEFINIENDO EN FENOMENO**

La regeneración consiste en algo biológico que reemplaza estructuras o bien órganos, una extremidad o incluso una restauración completa como en el caso de la planaria, la estrella de mar o la hidra, lo hace con fragmentos, cuando han sido dañados los organismos o bien amputados. Morgan propuso dos estrategias diferentes de regenerar que representaban las dos formas más estudiadas, por un lado amputar la extremidad de anfibios urodelos como tritones, salamandras, etc. Esto crea una estructura que se llama blastema, que se iba formando por la proliferación de células, y, a esta acción la llamó epimorfosis. Por otro lado, para él, en el proceso de regeneración de la planaria no se evidenciaba la formación de blasfema, pero el cuerpo recuperaba con una plasticidad asombrosa toda su morfología. Cuando una planaria es cortada en pequeños fragmentos se van formando planarias en tamaño parecido a los fragmentos, no al original del cual se cortaron. Morgan creyó que cuando se modifica una planaria lo que el organismo hace para recuperar su morfología es mucho más interesante, que la proliferación celular, y llamo este paso morfaxis. Sigue actualmente el uso de esta clasificación, sin embargo hay varios autores que creen este proceso no es excluyente que incluso es complementario en el proceso de regeneración. Por ejemplo:

- 1) Si la proliferación es afectada de forma muy importante por la denervación, en el caso de las salamandras la extremidad dormada, es más pequeña al reorganizarse las células adyacentes, que es exactamente lo que sucede en la morfaxis.
- 2) En el caso de la planaria el blasfema se forma exactamente en el sitio de corte a causa de la proliferación de los neoblastos.

- 3) En la hidra depende de que nivel tenga la amputación o la parte que se ha de regenerar entonces se opta por dos estrategias, o incluso las dos.



*Figura 2. Regeneración de la extremidad del ajolote. Seguimiento fotográfico de la regeneración de la extremidad del ajolote (A. mexicanum), a los 0, 10, 20, 30 y 60 días (d) post amputación.*

En general en este capítulo vamos a considerar que la regeneración ocurre por cuatro mecanismos aunque estos mecanismos pueden ocurrir a la vez en distintas especies: En las células troncales una regeneración mediada por medio de ellas. Ejemplo, la médula ósea es uno de los más y mejores estudiados, se encarga de reemplazar incesantemente las células sanguíneas. Esta forma también es estudiada en el reemplazo epitelio intestinal, y los tejidos se forman por las células troncales, reciben señales para iniciar el programa de la diferencia celular.

Epimorfosis. Morgan usó este término y ha sido extendido en la actualidad es la formación de un tejido adulto que parte de una estructura que se compone de células indiferenciadas que origina una estructura nueva, llamada “blastema” y se ha estudiado que se forma por la dediferenciación por las células en los tejidos residentes o por células indiferenciadas o bien células troncales.

Hay otra característica en este proceso que implica una proliferación celular. Ejemplo en el ajolote cuando se le amputan extremidades y también como ejemplo la forma de regenerarse las plantas.

Morfalaxis. Consiste en que la regeneración sucede a partir de reorganizarse los tejidos que ya existen donde la proliferación de las células es prácticamente nula, el ejemplo más relevante es la hidra. Este organismo, como ya sabemos se regenera completamente partiendo de un fragmento de tejido y sale el nuevo exacto al organismo de origen sin embargo con un tamaño más reducido, pero después de regenerarse crece hasta su tamaño original.

Regeneración compensatoria. En este caso sucede que para restaurar el órgano afectado, en su tamaño original, las células diferenciadas proliferan. Hasta el momento no se ha detectado que las que proliferan se vuelvan células troncales o de un blastema. Este tipo de regeneración tiene su ejemplo más relevante se procesa en el hígado.

De cualquier modo hay que resaltar como importante, que las células, a partir de las que ocurría la regeneración, por si mismas son capaces de localizar su posición, identificándola, además de restablecer los tejidos formados de forma espacial, también es digno de resaltar que las células identificadas no se conforman con rediferenciarse en los tejidos, también adquieren la forma más coherente o adecuada que la estructura regenerada permite para su funcionalidad, a esto se le llama morfogénesis.

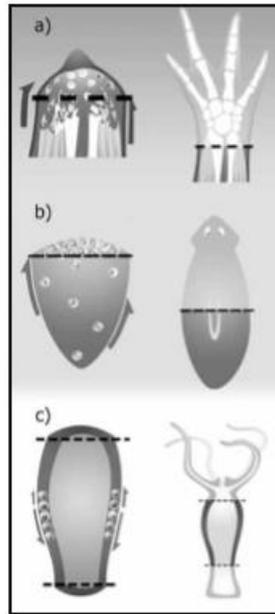


Figura 3. Epimorfosis y morfálaxis. La regeneración de la extremidad del ajolote (a) y de la planaria (b) están mediadas por la proliferación celular y formación de un blastema en el sitio de corte, por lo que son considerados procesos epimórficos. En el caso del ajolote, las células provienen de los tejidos adyacentes, mientras que los neoblastos son la principal fuente celular en la planaria. Por otro lado, en las hidras (c), la amputación del pie y/o de la decapitación no forman blastemas y no hay proliferación en los sitios de corte, las células en los sitios de corte forman las estructuras a regenerar por procesos morfálaxicos. Pero en el caso de que el corte fuese a la mitad del cuerpo, donde proliferan activamente las células troncales intersticiales, el proceso se vuelve epimórfico.

### 3.1 La regeneración por medio de células troncales

Para llevar a cabo este proceso, es necesario un nicho de células troncales, podemos hablar del hematopoyético, por ser muy conocido, el epitelio intestinal sería otro a tener en cuenta como mejor conocido en los que a partir de la activación de células troncales, se consigue el recambio, estas son las que residen en las criptas. Estas células no entran de inmediato al programa de diferenciación, primero consiguen una ampliación transitoria que origina las células precursoras.

En el tiempo de la proliferación, las células que hay en la base de la cripta migran hasta arriba que es donde se inicia su diferenciación. La vía “WNT” marca la señalización, y su función es muy importante en este tramo de diferenciación.

Si se reduce la señal o incluso si se elimina, se pierde el compartimento de células troncales, y en contra de esto, si se sobre activa esta señalización de WNT, entonces se incrementarían las células troncales, este proceso se relaciona con la generación de tumores, de forma que para mantener la homeostasis del epitelio del intestino, hay señales que contrarrestarían el efecto de la señal WNT y promueven esa diferenciación la del epitelio intestinal.

La señalización WNT es muy mantenida en la evolución, se caracteriza por la aparición de ligandos WNT que es unido a receptores como Frizzled, de forma que al interactuar se activa la proteína B-catenina liberándola de un complejo que conlleva su degradación. La B-catenina cuando esta activada, es un regulador positivo de la transcripción de una amplia variedad de genes.

## **3.2 Regeneración por epimorfosis**

### **3.2.1. Regeneración de *planarias*.**

Se trata de gusanos como su nombre indica, planos, tienen dos marcas oculares en el dorso, tienen una abertura ventral y cuentan con su faringe dilatada. Regeneran segmentos con asombrosa capacidad o, incluso todo su cuerpo, y ésta es usada estratégicamente para su reproducción sexual ya que se auto-segmentan.

En el periodo de regeneración, las planarias su estructura es especial o blastema en el lugar del daño. El blastema prolifera a consecuencia de una población de células troncales pluripotentes que se llaman neoblastos, los tejidos perdidos por la amputación empiezan a tomar su forma.

Uno de los más sobresalientes aspectos de este estudio, es decir el estudio e las planarias es que sus fragmentos capaces de regenerarse establecen ejes simétricos, de forma que se regenera de forma correcta el organismo. Incluso el fragmento que ha sido cortado en la parte anterior, puede formar una cabeza con mucha más frecuencia que el fragmento cortado en la parte posterior (que esta asociado a regeneración en la cola), esto quiere decir que existen señalizaciones que dan polaridad antero-posterior al trozo que se esta generando. La señalización WNT, es muy importante para concretar esta polaridad antero-posterior. Si disminuye gradualmente la señal WNT, o si su ausencia conlleva generar animales sin cola, con doble cabeza o dos faringes o con doble de las dos cabezas y faringes desorganizadas. La alteración más severa en su forma de polaridad ha sido obra de una plantaría con una cabeza enorme con una forma simétrica tipo radial.

### **3.3 Regeneración de extremidades de urodelos**

Los anfibios, como las salamandras, el ajolote y tritones, que con del orden de los urodelos. Poseen el más envidiable de los potenciales regenerativos, pues están capacitados para regenerar el ojo, varios órganos internos, la cola, la mandíbula y cualquier extremidad por compleja que esta sea como la extremidad que nos refleja un paralelismo con el desarrollo embrionario.

Algunos animales vertebrados como por ejemplo, reptiles, aves y mamíferos, no tienen no tienen la capacidad de regenerarse en sus extremidades, y hay más, en los anfibios anuros carecen en absoluto de esta capacidad de regeneración, nada más salen de su etapa larvaria (por cambios de su sistema endocrino, inmunológico u óseo).

Cuando es amputada una parte del ajolote, varios procesos celulares van a ocurrir que terminan con la completa regeneración de todas y cada una de las estructuras de esa parte o extremidad. Para empezar, la herida queda reparada, en un periodo muy rápido además de tener la ventaja de incluir en la matriz extracelular una enorme remodelación. En el caso de mamíferos que no pueden regenerar sus extremidades, el proceso de cerrar sus heridas sin embargo, es posible, por otro lado salvo los urodelos hay una connotación inflamatoria que va unida a la formación de una cicatriz.

Pasado el proceso de cerrar la herida hay dos estructuras que facilitan la regeneración.

- 1) El llamado blastema que toma forma en medio del epitelio que cierra la herida y el muñón, o sea su tejido, y,
- 2) La AEC siglas en ingles de capa epidérmica apical que se va formando debajo del epitelio que tapa la herida. Un grupo heterogéneo de células llamado blastema, conserva su memoria en cuanto a posición, y se origina en el tejido más cercano a la parte dañada que se ha diferenciado de forma pluripotencial, de esta forma que a partir de este estado pueden regenerarse absolutamente todas las estructuras de cualquier extremidad. No obstante, no ha sido posible establecer, si el blastema es capaz de albergar células troncales.

Cuando la extremidad es amputada ya tiene cerrada la herida y ya tiene formado el blastema hay una cantidad de procesos que conllevan la morfogénesis de la parte afectada y también a establecer los patrones de forma similar a lo que sucede en la formación de la extremidad embrionaria. Cuando la extremidad está regenerando, podemos observar que las células indiferenciadas en el blastema atienden a las diferentes señales que de forma específica les inducen a formar linajes distintos celulares que dan origen a tejidos distintos de la parte extrema con un orden de espacio tiempo que nos lleva al desarrollo deseado o correcto y funcional de esa extremidad. El proceso que nos ocupa depende de la AEC que es a su vez muy parecida a la cresta ectodérmica apical aparece en el primordio de la extremidad embrionaria. Esta regeneración se puede bloquear si en el proceso estas estructuras, son eliminadas. Hay constancia que una participación importante sugiere de la señalización WNT en cuanto a la regeneración en extremidades. Si la señalización se bloquea de WNT en regeneración de extremidades, ésta se inhibe, mientras que activada, se puede promover. Ejemplo si se bloquea la alarma WNT en las extremidades de ajolotes mientras dura la regeneración. Esta se inhibe, en el caso de activarse en la rana africana *Xenopus laevis*, la regeneración de extremidades se promueve, incluso cuando son etapas en las que no se regeneran. Debemos resaltar que las extremidades cuando se regeneran se recupera todas las partes que faltan. No obstante, usar fármacos que sobre activan o inhiben los gradientes de señalización, pueden generar anomalías en el transcurso del proceso. Ejemplo si tiene mucho ácido retinoico puede inducir a la regeneración de la extremidad completamente sin tener en cuenta el nivel que ésta es cortada, y de esta forma genera una duplicación próximo-distal.

En el estudio de la regeneración también se ha considerado otro factor, es la innervación, pues se conoce que los factores neurotróficos pueden activar la expresión de genes que están implicados.

### 3.3.1. Regeneración de las aletas de peces.

Muy diferente a las extremidades de los urodelos, en los peces se trata de aletas, lo cual es mucho más simple además de no tener musculatura. Esta simplicidad digamos relativa permite que las estructura se regeneren en menos de dos emanas. Estas aletas tienen las radios espirales que es el componente principal, donde se forman en el sitio de corte blastemas independientes mientras dura la regeneración. El blastema del pez cebra en particular se parte en dos subpoblaciones con distintas funciones. En primer lugar la subpoblación correspondiente al blastema distal, que prolifera despacio y se piensa que es el que dirige el crecimiento regenerativo. Sin embargo la segunda subpoblación pertenece al blastema proximal que rápidamente prolifera. Hasta la fecha no se ha presentado estudio alguno que sugiera donde se originan las células que forman el blastema mientras dura la regeneración de la aleta, pero evidentemente es apoyada la hipótesis de que este es formado por desdiferenciación de las células que hay como en el caso del ajolote. La regeneración de la aleta del pez cebra es diferente de el de otros vertebrados, en los que el cerrado de heridas solo conlleva la migración celular, este proceso dura dos días o menos y esta regulado por moléculas de las algunas son de la familia WNT. Si las señales WNT B-catenina tiene alguna alteración en las seis primeras horas de la amputación, no se desarrollara el epitelio que tapa la herida de forma correcta.

Es sabido que el diferencial de WNT a lo largo del círculo próximo distal es participe en la formación del blastema, en el crecimiento de la aleta, en la proliferación celular y en la regularización de genes y activa otras rutas de señales.

### **3.4 Regeneración por morfolaxis**

#### **3.4.1 Regeneración de hidras.**

Estas son cnidarios enclavadas en el grupo de los hidrozooos, y de igual forma que los ajolotes su madurez sexual llega con las mismas características que de jóvenes. Su cuerpo se reparte en tres segmentos: en la base, el disco basar, es un pie que les sirve para aferrarse, el cuerpo columnar, tiene el intestino y donde se encuentra el hipostoma que es en la cabeza el hipostoma contiene una boca y tentáculos motiles. La distribución y la diferencia entre las células las determina la división de células troncales que opera constantemente en el cuerpo columnar, a consecuencia de una migración activa y por otro lado se desplazan pasivamente las células hacia la cabeza y pie, es decir hacia los dos polos. En el cuerpo columnar de la hidra hay tres grupos celulares que cumplen con lo necesario para la troncalidad: las intersticiales –con enorme capacidad mitótica –,las endodermales y las ectodermales con menor capacidad mitótica -todas ellas llamadas células troncales-. En el proceso de regeneración de la cabeza de la hidra la proliferación celular es nula o al menos no evidente, las células endodermales donde son cortadas, pasan transitoriamente pierden la unión y la polaridad apical-basal, su morfología es desorganizada y redonda parecido a un blastema.

Luego se recupera su polaridad y su morfología cambia para formar la cabeza mediante un mecanismo llamado morfálaxis. Pero si el corte en mitad de su cuerpo columnar la regeneración de la cabeza se realiza por medio de un mecanismo epimórfico, esta diferencia de la regeneración en la cabeza, depende del corte, y se asocia a dos cosas: 1) un morfógeno que regula la polaridad antero-posterior. 2) la cantidad de apoptosis.

Cuando se regenera el pie, por otro lado las células más basales donde se produce el corte, toman la identidad de disco basal. Este es el caso que la proliferación de células troncales y su migración pasiva y activa, depende la regeneración.

La hidra y su sistema de regeneración es un es el modelo excelente para hacer el estudio de la formación de patrones espaciales. En su cabeza hay un centro morfógeno u organizador que hace una señal de WNT que da lugar a su formación. Después de una decapitación, WNT empieza su expresión solo en quince minutos y la mantiene hasta que termina el proceso. Esta expresión mantiene la regeneración, tiene la función de regular una perfecta formación en los ejes, y proporciona las suficientes señales para que el programa regenerativo se active sin ser un simple cerrado de herida. Hay otra señal en la parte inferior del cuerpo que puede inhibir que se forma en la cabeza.

## **3.5 Regeneración compensatoria**

### **3.5.1 La regeneración que tiene el hígado.**

El único órgano que tiene una enorme capacidad regenerativa en los mamíferos, es el hígado. Es posible que se recupere aun habiéndole eliminado hasta el setenta por ciento de su masa. El tiempo de recuperación o regeneración en los seres humanos es de tres a seis meses, esto nos lleva a la conclusión de la importancia como órganos vital que tiene el hígado. La pérdida de este tejido, puede suceder por diversas causas, pero la principal o al menos una de las más importantes es por la muerte celular que conlleva ingerir toxinas o por cualquier infección.

El hepatocito es el tipo de célula más abundante en el hígado, y nos indica el ciclo celular nada más empieza la regeneración.

Sin embargo en este proceso, los hepatocitos no sufren ningún tipo de desdiferenciación. Los hepatocitos constituyen el primer linaje celular, que se multiplica en este proceso de regeneración, tras ellos otros tipos celulares lo harán. Se ha observado, que en esta regeneración es posible que participen células progenitoras, con bastante probabilidad en el árbol biliar, son las células ovas, se ha comprobado, por un lado que las progenitoras se diferencian inclinándose a hepatocitos. Y por otro lado, se comprobó que un hígado en proceso de regeneración éstos (los hepatocitos) se pueden transdiferenciar en células epiteliales en unas condiciones que las que no serían capaces de proliferar, estas células. O cuando su capacidad está muy limitada por otros factores no internos.

Es de interés mencionar que lo correcto en cuanto a modelo arquitectónico del hígado no se concreta hasta finalizar el proceso de regeneración. Desde ese momento queda establecida la organización de los hepatocitos, las células epitelio biliar, los endotelios y las células Kupffer.

En esta regeneración también participa la ruta WNT. Gracias a esta se promueven la diferenciación de las células progenitoras, hacia hepatocitos. Si no estuviera presente WNT las células ovas se diferenciarían hacia células de epitelio biliar.

## **4.- OTROS MODELOS DE REGENERACION**

### **4.1 Regeneración de la punta de los dedos de mamíferos.**

Respecto a la regeneración en los mamíferos, un modelo es la regeneración en la punta de dedos en ratones perinatales. Si cortamos la falange del dígito en las extremidades de estos animales de hasta tres semanas después de su nacimiento, se ha observado que se pueden regenerar. A pesar de que el proceso de regeneración en la falange terminal, puede generar una falange nueva. Sin embargo tendrá una forma de gancho y será más corta.

Esta regeneración implica un proceso dual y también osificación, sin embargo la parte más cercana a la falange medial, su inicio es un proceso de osificación endocondral y, las partes más distante empiezan con un proceso de osificación directa. De forma que generalmente en la regeneración del dígito, la medula ósea es transformada en tejido también óseo.

O sea, que si poder demostrarse supone que la regeneración del dígito es debido a la existencia de células troncales en la zona ungueal es decir donde se forma la uña, se hace relevante observar la presencia de células troncales en los animales, en punta de dedos capaces de regenerarse y hacer comparaciones con otros animales que ya no tienen esta capacidad por haberla perdido. Bien por su edad o por haberles sido amputada en una zona diferente a la falange terminal.

La capacidad disminuye si la amputación es más próxima a la punta del dedo. Si cortamos la cuarta parte más distal de última falange, esto supone una regeneración muy adecuada si el corte es en la mitad de la falange puede afectar mucho a la capacidad regenerativa, y, si la amputación es más próxima, ya no se puede recuperar.

Esta regeneración es parecida a la de los urodelos, crea un blastema formado de células de origen mesenquimal, los fibroblastos en el tejido conjuntivo. El origen de estas células que forman el blastema se desconoce, así como su naturaleza. Muy pocos laboratorios en todo el mundo se han dedicado a desarrollar estrategias para localizar la identidad celular del blastema. Se ha hecho un estudio para comparar distintas cepas de ratones, y nos indicó que la cepa MRL posee un mayor potencial para regenerarse que otras. Esta capacidad es parecida a la de los anfibios. Esto apoya la idea de que las semejanzas entre anfibios, mamíferos son mejorables en cuanto a la capacidad regenerativa en roedores y por supuesto en última instancia en seres humanos.

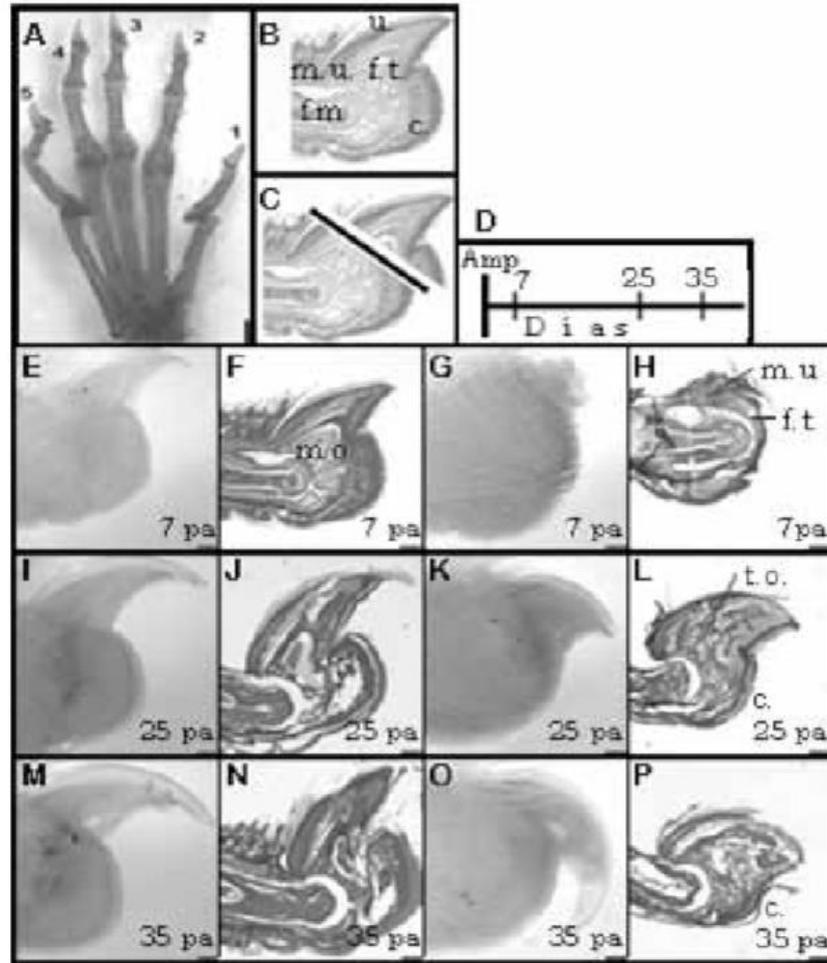


Figura 4. Regeneración del dígito de ratón. (a) vista ventral de la pata posterior del ratón. Tinción de esqueleto con azul alciano y rojo alizarina. Se muestra la identidad de los dígitos (1-5) en el eje anteroposterior. La falange terminal (f.t.) tiene forma de garra y se embebe en la uña. (B) Vista sagital del dígito en el día 11 posnatal. Tinción tricromica del Masson donde se aprecian: (m.u.) matriz ungueal, (f.m.) falange medial, (f.t.) falange terminal, (c) cojinete y (u) uña. (C) Vista sagital del dígito amputado a nivel distal. La amputación se realizó a la mitad de la falange terminal eliminando la región correspondiente de la uña y un pedazo del cojinete del dedo (éste incluye la epidermis, dermis y glándulas). La matriz ungueal queda intacta. (D) Secuencia temporal de regeneración. Se obtuvieron los dedos 2 (control) y 3 (amputado), a las 7, 25 y 35 días post amputación (pa). La amputación del dedo 3 se realizó el día 11 post natal. El proceso de regeneración del dígito de ratón dura aproximadamente 30 días. A los 7 días post amputación del dedo 3 (G-H vs E-F) esta inflamado, lo que queda de la f-t está en un proceso de osificación endocondral y el cojinete ha desaparecido. En el dígito regenerante, la médula ósea (m.o.) se transforma en tejido óseo (t.o.) (L-P). A la larga de la f.t. del dígito regenerante se observan islotes de hueso que se está separando. El cojinete, que se ha perdido en la amputación, no se recupera durante el proceso de regeneración (H, L, P). Durante la regeneración, la f.t. adquiere una forma de gancho (L.P.), es más gruesa que la del control (J.N.) y su longitud es menor. Barras de escala: (A) 1 mm, (M) 228  $\mu$ m y (E, F, G, H, I, J, K, L, N, O, P) 200  $\mu$ m.

## 4.2 Regeneración de las astas

Las astas de los animales cérvidos, venados, alces, renos, son un modelo interesante, pues cada año producen un par de astas nuevas, a partir de tener protrusiones en el cráneo que se llaman pedículos, esto responde a picos de testosterona. Para regenerar sus astas necesitan una capacidad en el periosteo frontal del pedículo o periosteo asterogénico (AP). Por medio de experimentos se llega a la conclusión de que existe una población de células troncales en el AP que se ocupan de regenerar los tejidos mesoblásticos en ostras que tienen musculo liso, vasculatura dermis y cartílago. A pesar de que este proceso no está profundamente analizado o descrito aparentemente ocurre por epimorfosis.

## 4.3 Regeneración en otros organismos

Hay organismos que se reproducen asexualmente, y por mediación de la fragmentación contienen una gran capacidad regenerativa. Los gusanos anélidos que pertenecen al género *enquitraeus* se pueden segmentar a y mismos y formar en solo dos semanas, hasta diez organismos independientes. Se recuperan los segmentos perdidos o sea en el proceso de auto-segmentación, que surge a partir de un blastema en la parte posterior para formar la cola y en la anterior para formar la cabeza, en cuanto a los segmentos intermedios la formación se da por la morfalaxis de los anillos originales. De la misma forma que la *planaria*, el blastema de los anélidos es formado por la acción de neoblastos y también por diferenciación en células epiteliales e intestinales.

La acción de células multipotentes troncales, asimismo se ha sugerido en otros organismos que tienen gran capacidad regenerativa por ejemplo los equinodermos, estrellas de mar, lirios de mar, erizos de mar, y también en los protocordados ascidias. Pero lamentablemente la carencia de herramientas moleculares impiden su estudio a fondo.

## **5.- EVOLUCION Y REGENERACION**

Entre otras hay una pregunta que surge del estudio de la regeneración es la que se refiere a la aparición del proceso en la evolución en los organismos. Esta pregunta es planteada antes incluso de los postulados de la adaptación natural y la evolución de Lamarck y Darwin con las conclusiones de Réamur, Bonnet, Tremble y Spallanzani, al percatarse que incluso en animales muy similares, la capacidad de regeneración variaba. También los pioneros en el estudio de la regeneración de forma científica, detectaron la importancia de otros factores, como los medioambientales, alimento, la propensión e las extremidades al serles amputadas y la muda de exoesqueleto, según su ciclo de muda, a pesar de que el debate no fue aceptado por Morgan. Hubo necesidad de argumentos sólidos y se iniciaron dos tipos de estudios, los evolutivos y los ecológicos. Empezaron a investigar sobre los fenómenos más indirectos e la regeneración, la sobrevivencia, el éxito productivo, el costo regenerar o de no hacerlo. Se ha mantenido a la regeneración, como algo evolutivo que es el mismo para las distintas especies o totalmente parecido, que implica un mecanismo del mantener la homeostasis de los tejidos, se puede analizar comparativamente observando cómo se cierra una herida, o el proceso de formarse un blasfema y como se consolida en las especies de distinta clase.

El piensa que la regeneración es un proceso que se conserva en el árbol filogenético y que se ha perdido en algunas especies por motivos de cambio ambiental.

En el siglo XVIII se conocía la alteración regenerada en extremidades, pero no se investigó que influencia podía tener la regeneración en el organismo en su hábitat. Los estudios en este sentido se han centrado en que ventaja conlleva la evolución y que representa regenerar un organismo. Se han puesto en marcha dos estrategias. Observar para compararlos dos organismos que sí que pueden regenerar con otros dos que no lo pueden hacer. Asimismo se ha comparado auto-amputados, y que no obstante se pueden regenerar con los auto-amputados y que no pueden regenerarse. Ya sabemos que la amputación de ciertas extremidades, supone una gran ventaja con resultado inmediato. Pues de ello depende su supervivencia al ser más ágil para escapar de un ataque. Durante la reparación de estos tejidos amputados se tienen consecuencias, por ejemplo conducta de apareamiento, forrajeo, consecuencias en la locomoción, en el crecimiento y metabólicas que alterarían la supervivencia.

Podemos destacar, a nivel molecular, lo que se ha identificado como ruta de señalización que ha ido apareciendo al evolucionar los metazoarios. Aquí nos hemos centrado en la señalización WNT, pero no es esta la más importante ni tampoco la única, sin embargo su aportación en regeneración y evolución es innegable. Razón por la cual debemos preguntarnos si al regenerarse y al el proceder en diferenciación celular, establecer patrones y polaridad que en los embriones de los metazoarios que ocurre durante su desarrollo también en la homeostasis de los tejidos adultos también ofrece cosas en común.

Es importantísimo destacar que estas señales son relevantes en la generación de tumores, se van formando, a raíz de ser las células troncal.

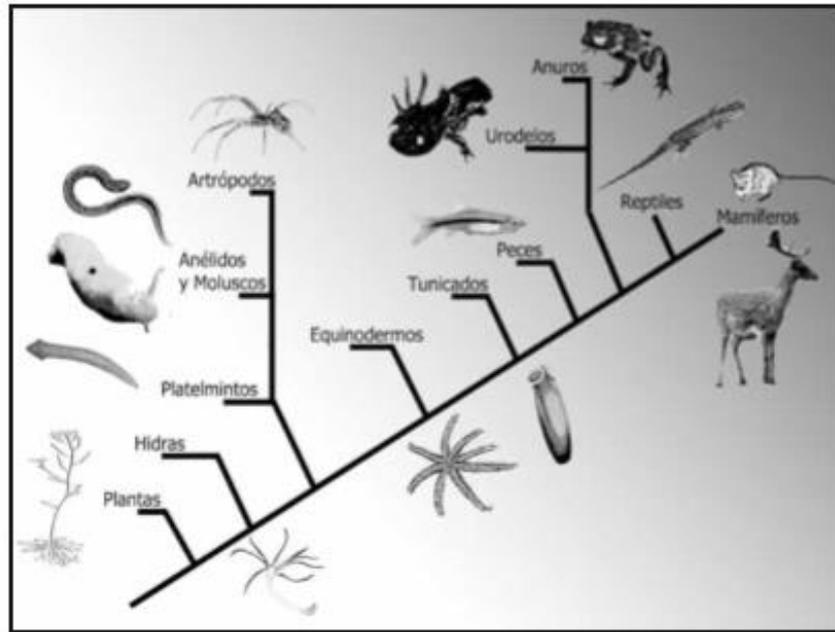


Figura 5. Evolución de la regeneración. Árbol filogenético que muestra organismos con capacidades regenerativas. Note de la capacidad regenerativa disminuye mientras más complejo es el organismo (representado por el degradado).

## 6.-MEDICINA REGENERATIVA

La principal meta de esta medicina, es poder aplicar todo el conocimiento obtenido, mediante miles de estudios con animales, para tratar enfermedades degenerativas y lo que es más, regenerar órganos y tejidos. Lo más importante a tener en cuenta, es que las células por las cuales se puede regenerar un órgano deben de poder identificar su posición así como restablecer los tejidos formados con el patrón espacial.

Hay dos alternativas para tratar enfermedades crónico-degenerativas. La primera está enfocada a terapia celular, puesto que hace uso directo de células troncales. Pero hay que tener en cuenta también que estas células tienen la capacidad de autorrenovación, y tienen asimétricamente división celular, de forma que si en el tejido, las células troncales no pueden diferenciar el tipo celular correcto, corremos el peligro de que se mantengan en su estado troncal con una probabilidad de generar tumores en un alto porcentaje. Es por lo que, debe considerarse como alternativa poder inducir la diferenciación hacia un linaje determinado a partir de las células troncales, y que este estado diferenciado se mantenga. En principio es la mejor estrategia para evitar que se formen tumores, por lo que el más importante reto, es que se logre la integración de las células diferenciadas. Hay otra alternativa que se debe considerar, en la que además se están desarrollando muchas investigaciones, es la “creación” de un órgano completo. In vitro, después de hacer un control de la diferencia celular asimismo como de la morfogénesis del órgano que se había formado. Por fin uno de los retos mejores es poder lograr que la regeneración de estructuras completas fuera inducida con el uso de diminutas moléculas que hacen de agonistas o antagonistas de varias rutas de señalización. El reto es lograr inducir esa regeneración de extremidades en los seres humanos de forma parecida a lo que ocurre en los urodelos.

Por lado no hay que dejar de tener en cuenta que para conseguir éxito en un tratamiento no es bastante inducir la diferencia celular idónea de los tejidos, sino que necesariamente las células tienen que lograr organizarse tridimensionalmente en el tejido hospedero en completa corrección para que favorezca la funcionalidad del órgano.

## **REGENERACION PARTE II**

### **1.-LAGARTIJAS**

Hay más de 3.800 especies, es el grupo de reptiles más numeroso. Suelen vivir en sitios calurosos y aprovechan el sol para tumbarse a descansar, como madriguera, suelen escoger los árboles.

Son ágiles cazando, y su alimentación, son pequeños animales. Sus huevos son de cascara, y los suelen depositar enterrados en arena o en hojas.

Lagartija carente de patas: varias lagartijas usan su cola como pata auxiliar y se sujetan enrollándola en pequeños troncos o plantas.

Este tipo de reptil que no tiene patas tiene una lengua puntiaguda y orificios auditivos muy pequeños.

Lagartija que puede planear: estas pueden volar planeando para no ser atrapadas por predadores. Tienen una piel a los costados que se despliega para evitar dañarse con la caída.

Todas tienen la piel muy dura y escamosa, es buena para evitar la humedad en el cuerpo, y las escamas les ayudan a deslizarse, incluso en algunos casos, las escamas son como espinos muy adecuados para su defensa.

Como se mueven: algunas son rápidas y flexibles, sus dedos están completamente adaptados, y las uñas afiladas para cogerse a cualquier superficie incluso sus patas están adaptadas para cavar.

Las temerosas: saben camuflarse de posibles depredadores, a parte del camuflaje también utilizan tácticas para asustar de forma sorpresiva, y, escapar, desde inflando sus cuerpos, hasta estirando su cuello.

Respecto al comportamiento: a veces se acompañan o agrupan para pelear por su parcela tierra, en el caso de los camaleones cambian hasta de color, los machos.

Ahora pasamos a la lagartija como motivo de este proyecto:

Caudal autonómico en reptiles: es un mecanismo pasivo para defenderse, se amputan la cola, de esta forma despistan al depredador. La rotura de forma intravertebral de la cola se regenera, pero generalmente es algo diferente a la original.

Defensa: aparte de ser divididos, ésta autonomía de caudal supone más ventajas pues el peso de la cola representa sobre el veinte por ciento de su cuerpo, y, la fuga, liberando este peso se incrementa en su velocidad. Sobre el diecinueve por ciento de los ataques de serpientes centran sobre su cola, de forma que una iguana que tenga amputada su cola puede huir muchísimo más rápido.

Perdiendo partes: si agarramos una lagartija por su cola, ésta se desprende, y la punta serpentea.

Esto llama la atención del contrario, y mientras la lagartija escapa.

La regeneración y su importancia: tras la pérdida, la regeneración es lo más importante para lagartos. Recuperar su cola. Porque está relacionada en almacenamiento de energía, les sirve para mantener el equilibrio o para el comportamiento en los momentos de reproducción.

De forma que la pérdida es un beneficio inmediato para la fuga pero a medio o largo plazo trae desventajas. El género *liolaemus* suele tener en cuenta la “economía” y se desprenden de la parte más distal. De esta manera la reserva lipídica de la cola es conservada.

La regeneración puede producirse entre 0,61 y 0,70 mm al día

Proceso de regeneración celular:

La lagartija *liolaemus chilensis*

## **2.-REGENERACION CELULAR**

Puede llevarnos al hallazgo del elixir de la juventud. Se debe de empezar a buscar dentro de la célula.

En un futuro alcanzaremos la juventud eterna. Si podemos parar el deterioro del cuerpo podemos hacer mucho más lento el claro declive que sufre el cuerpo. La ciencia ya ha demostrado que es posible doblar la vida con pruebas en un animal. Los expertos en este campo opinan que la vida humana se puede ampliar incluso a ciento cincuenta años, de hecho en diez años la expectativa de vida es prácticamente doble.

Ahora ya se ha probado que retrasar el envejecimiento es un hecho, ya estamos a punto de probar en humanos los fármacos que han doblado la vida en el caso de animales. Por ejemplo la hidra es un animal diminuto de agua dulce que nunca pierde su juventud y vigor.

Lo curioso es que cuando en las investigaciones se descomponen células de hidras, de éstas surgen en unas horas otras nuevas completamente formadas. Claro está que la hidra es muy simple y los humanos no.

Nosotros estamos formados por cien trillones de células diferentes y muchas en constante fabricación, sólo para luchar contra las enfermedades se nos forman diez mil millones de glóbulos blancos. Por ejemplo las células de nariz y oído se renuevan con tanta fuerza que siguen creciendo de por vida, pero en nuestro caso cuando pasa el tiempo nuestras células caen progresivamente, el pelo encanece y la vista se deteriora.

Que vamos a hacer para dar marcha atrás al tiempo, por mucha gimnasia incluso de tres horas al día, sólo consigues un cuerpo esbelto y un buen aspecto, a fuerza de sacrificio puedes mantener a raya la apariencia de la edad, sin embargo hay una parte del humano totalmente incontrolable, la piel, e incluso hacer determinado ejercicio, a la larga solo lo consigues con articulaciones artificiales.

El ejercicio ayuda pero para mantenerse joven, hay que hacer algo más.

Hay un tratamiento que de momento está consiguiendo resultados espectaculares, mejor peso, mejor colesterol, se pierde la grasa abdominal.

Nos creemos que comer sano, hacer ejercicio, y dormir tus reglamentarias horas ya está, pero no, de repente a los cincuenta, te das un buen “tortazo”, pues la naturaleza te advierte que ella tiene otros planes para ti, es decir te regala calambres, dolores de espalda y un etc. Bastante chulo.

La principal defensa de este cuatro al que nos referimos, se llama hormona del crecimiento, es la que nuestro cuerpo produce en la infancia y adolescencia, en grandes cantidades, repara tejidos y construye musculo, luego de los veinticinco años, ya el cuerpo genera muy poca, y la solución que de momento tenemos es inyectar una pequeña cantidad de hormona del crecimiento en una pequeña cantidad, solo para recuperar el nivel que tenías a los veinticinco años.

### **3.- EL MILAGRO DE LA REGENERACION**

Las plantas tienen una increíble forma de regenerarse, coge una flor y otra crece enseguida, sin embargo el cuerpo humano no tiene ese poder para hacerlo, pero nos acercamos cada vez más siguiendo las pautas de la naturaleza.

Si nuestro corazón se daña si siguiéramos esas pautas, nos crearía otro corazón completamente nuevo. Sabemos que el cuerpo humano es muy complejo pero la ciencia está estudiando para ver que hay que hacer para ayudar al cuerpo a que se ayude a si mismo.

Ya se ha conseguido que un hombre desarrolle unos vasos sanguíneos nuevos para su corazón, y, como un niño se puede curar de unos daños cerebrales.

Se puede demostrar ya como se regeneran las células cerebrales, y ya estamos en la fase de regenerar tejidos humanos, para reparar daños de accidentes o de problemas peores.

## **4.- CELULAS MADRE**

Se está viviendo la experiencia en este campo como en la primera mitad del siglo veinte se vivió la aparición de los antibióticos las próximas generaciones están encaminadas a vivir un futuro que parecerá irreal propio de ciencia ficción, la medicina estará capacitada para regenerar nuestros cuerpos. La clave es algo microscópico, pero generoso y polémico.

La célula madre, esto para entenderlo es como el comodín en una partida de cartas de cartas, se trata de la célula madre embrionaria, se piensa en ella tanto para traumas, enfermedades e incluso para tratar el envejecimiento.

Claro que la ciencia tiene un gran trabajo por delante, porqué, como entiende esta célula que ha de ser hueso, o tal vez sangre, o tal vez célula nerviosa. Eso es lo que la ciencia no sabe, y, eso es lo que necesita entender.

Hay repartidos por el mundo grupos de investigadores tratando de identificar una célula madre que transforme cualquier tejido en el específico que deseamos, porque después de ser inyectada la célula madre, ésta puede transformarse en todo lo contrario a lo que tu desees, es decir que se transforme en piel o en musculo, y lo que ella hace es transformarse en hueso por ejemplo. Además otro gran problema con las células madre embrionarias es que se pueden convertir en un cáncer o tumor. Por esa razón ahora se está investigando con las células madre adultas, pues en la edad adulta aún hay células madre por todo el cuerpo como por ejemplo en la médula ósea ahí hay células madre capaces de formar células de la sangre.

O sea que las células madre embrionarias consiguen hacer todos los tejidos sin embargo las adultas son mucho más limitadas.

Ya se está poniendo en práctica la célula de la grasa, simplemente con una liposucción donde esa grasa se tira a la basura. Se han dado cuenta que tienen un enorme potencial por ejemplo al hacer ejercicio esta célula de grasa es la que se convierte en músculo, se cree que esas células ya de por sí tienen esa memoria experimentando en este campo han comprobado que cuando se deja la célula de grasa en cultivo muchas veces pasan a ser células musculares.

Ya se están haciendo pruebas con ratones aquejados de distrofia muscular y ya se inyectan las células madre por vía sanguínea, la esperanza es que estas células una vez inyectadas sepan dirigirse al músculo, para que el músculo que se está degenerando le mande una señal pidiendo ayuda, aquí, aquí, venir aquí, porque me hacéis falta, y son simplemente células extraídas del tejido adiposo. Y lo sorprendente es que durante nueve meses de tratamiento con ratones. El resultado es increíble. Comparando un ratón aplicándole el tratamiento con otro sin tratar.

El que no fue tratado, apenas podía sostenerse en el alambre mientras que el tratado con células extraídas de la grasa, no solo no se soltó sino que haciendo un ejercicio parecido al de un gimnasta logro subir todo su cuerpo al alambre y no caer.

Posteriormente se observó que las que las células llegaron hasta el músculo formando proteínas humanas las propias del músculo.

Esto se puede observar con marcadores que solo marcan las proteínas humanas para el musculo como la distrofina que es indispensable para el musculo de forma que en las fibras del ratón recuperado encontraron distrofina y sobre el cincuenta por ciento están con células humanas de forma que las pruebas con el ser humano se acercan cada vez más.

Ahora se está empezando a hacer pruebas con células madre de cordón umbilical pero todavía no se sabe cuál es la que deben escoger para regenerar el musculo, parece que las mejores son las del tejido adiposo, pero aún no se tiene la certeza. Antes de aplicar a los enfermos se llega a la conclusión que la célula del tejido adiposo es la más adecuada, puede ser por ejemplo una madre la que done a un hijo células del tejido adiposo para solucionar su dolencia.

La experiencia con seres humanos en este sentido ya es un hecho.

## **5. CELULAS TRONCO, LA CELULA DE LA REGENERACION**

Ya hace años que se aplica la terapia celular en cardiología, por ejemplo actualmente los enfermos de corazón con obstrucciones crónicas en las arterias se les hace una terapia a través de un catéter, este proceso se llama angioplastia o puentes de safena. Hace años no se podía hacer nada más. Pero resulta que la solución está en las células madre del propio enfermo.

Todos desde que nacemos tenemos médula ósea se extrae del paciente donde este tenga la mayor cantidad de células madre, por ejemplo en la cadera.

Luego se hace un proceso de reducimiento, es decir, si se extraen cien ml. se reducen a cinco ml. Las células se separan de otros materiales esto da lugar a un concentrado amorfo, pero lo cierto es que son millones de células las que contiene el tubo de ensayo.

El siguiente proceso es la revascularización transmiorcárdica láser con la terapia celular. Esto quiere decir que por medio de rayos laser se crean caudales entre el interior del ventrículo del corazón y el musculo cardiaco. Los rayos laser hacen que haya un aumento de nuevos vasos sanguíneos, entonces las células madre se inyectan por el canal que ha abierto el láser de forma que éstas aceleran la reconstrucción de vasos.

Las pruebas se hacen poniendo sólo a la mitad de los pacientes células madre, y a la otra mitad le inyectan una solución que no contiene células madre, que se llama solución control, una especie de suero fisiológico. Después de un seguimiento se analiza. Y si hay diferencia entre los grupos, no fue por el láser sino por el uso de células madre.

La nueva fase de esta investigación es el cambio de la medicina moderna, para quien depende su vida de ese adelanto cada minuto es muy valioso.

Para miles de personas, las células madre son la única esperanza. Hasta el extremo de solucionar una paraplejia tras sufrir un accidente.

Uno de los pocos lugares en el mundo que aplica células embrionarias en seres humanos es China, desde luego con poca reglamentación.

El paciente parapléjico, después de la cirugía, el paciente empieza a hacer movimientos en las piernas. Pero todavía no está claro que esa mejora sea por la aplicación de las células madre.

Pues también es sometido a un montón de fisioterapia y ayuda encaminada a ese movimiento. Este tratamiento suele superar veinte mil dólares.

Esta práctica está condenada por los científicos de todo el mundo, por ética y también por seguridad para los enfermos. Cuando se trata a un enfermo con algo experimental no se puede cobrar. Y, lo cierto es que no saben bien lo que están inyectando.

En uno de los casos un niño con una enfermedad degenerativa se le formaron dos tumores en el cerebro, entonces ha de advertirse que si se aplica este proceso como es experimental, esto no se puede cobrar, es una regla dorada que está considerada como ética en la investigación.

El rigurosísimo F D A responsable de autorizar nuevos tratamientos recién experimentados, ya aprobó en 2010 usar células madre en personas. El objetivo es regenerar lesiones letales. El paso más increíble lo dieron unos investigadores de una empresa en USA de Biotecnología que consiguió tratar daños cervicales con coballas. Todos los experimentos con modelos animales, son increíbles dispones de una gran gama de enfermedades y de clases animales que pueden tener enfermedades similares a las nuestras, y observando el comportamiento regenerativo en los animales se crearon expectativas para la medicina regenerativa con humanos.

Si con suerte se obtuvieran los resultados que se esperan se podrá empezar a tratar la nueva era de soluciones con células madre

embrionarias. En las investigaciones que se han llevado a cabo ya han empezado a administrar los resultados. A veces se necesita un millón de células por paciente. Miles de millones de células como escala.

Ni se te puede ocurrir una prueba con decenas de enfermos. Se tiene que aumentar el biocultivo con grandes cantidades de biofármacos para producir células madre. Las células empiezan a fluctuar en medio de cultivos que se mueven en microesferas es el único proceso en vertical que se ha conseguido aumentar de forma drástica a la escala de producción, la idea es que había que conseguir que varios laboratorios tuvieran acceso a una célula con las mismas características para una ampliación terapéutica. Pero claro cultivar miles de millones de células, es un enorme desafío porque para que estas sobrevivan el laboratorio necesita tener exacto las mismas condiciones de un cuerpo humano es como hacer un enorme organismo o sea dentro de una sala repetir las condiciones de nutrientes, temperatura, de glucosa, etc. Equivalentes a los de un ser humano. Encima que representa mantener las células vivas los científicos deben asegurarse del ADN, para no tener mutaciones las células madre embrionarias deben tener 46 cromosomas cada una de forma que el cultivo debe ser analizado a cada momento, para ver si se está manteniendo ese número óptimo de 46 cromosomas por célula.

El proyecto es preparar al mundo para una nueva era. La medicina está adentrándose para aplicar células madre, podríamos decir en diversas dolencias o enfermedades. No se puede depender de lo que se está desarrollando en cada país, cada uno debe aplicar su propia estrategia de desarrollo de terapia celular, y eso es lo que está sucediendo en el mundo.

Varios centros han acompañado en Brasil esa nueva era y uno de los mejores resultados se ha obtenido en la cura de casos de ceguera.

Regenerar músculos o solucionar una incapacidad, aun es una realidad muy lejana, sin embargo con los ojos ya se han solucionado casos extremos de ceguera.

Una enfermedad autoinmune hace que tu cuerpo ataque las células madre que mantienen de forma natural la transparencia de tu córnea, se compara la superficie de la córnea y la función de la célula madre con un búcaro de flores, las semillas serían las células madre que si se desprende forma otra flor.

Claro que esa área noble de la superficie del ojo tiene el riesgo de enfermedades que la destruyen y allí es donde mueren esas células madre, y no hay referencia, las células cercanas que no son transparentes tapan la córnea y esa persona pierde la visión.

En el 2009 se desarrolló una técnica pionera para recuperar la vista. Se hace una pequeña biopsia de células madre parecidas a células de córnea, pero no lo son se toman del fondo del ojo se ponen en cultivo sobre una membrana amniótica sobre un pedazo de placenta y se buscan las condiciones de cultivo ideales para células de córnea y desde ahí esas células empiezan a crecer sobre la membrana con lo que una nueva cirugía cambia las células muertas por las nuevas y nada más colocar las nuevas células, éstas empiezan a funcionar como células de córnea, de forma que se puede recuperar la transparencia de la córnea y sobre el cincuenta por ciento de la visión.

El próximo paso va a ser un desafío mucho más grande se va a aplicar en pacientes que no tienen esas células vecinas, que hasta ahora se han utilizado, es decir, pacientes que la lesión no está solamente en la córnea sino en el tejido conjuntivo, es decir, en la parte blanca del ojo, para lograr eso, se ha descubierto una alternativa en los dientes de leche de los niños, ya que dentro de la pulpa de esos dientes hay millones de células madre, o sea que las células de la pulpa de diente y las células límbicas son prácticamente las mismas son casi iguales a las células límbica del ojo .

Para probar la idea se colocó un grupo de células humanas en los ojos de conejos de forma que pudieran comprobar que los ojos de los conejos, se regeneraron a toda velocidad, sin ningún rechazo, porque son células muy inmaduras y sin posibilidad de rechazo, el tratamiento está a punto de ser probado en seres humanos.

Pero uno de los más revolucionarios descubrimientos en el uso de células madre, para tratamiento de diabetes se puso en práctica en el año 2009, para tratar esta enfermedad sin cura, se logró que pacientes con diabetes tipo 1 dejaran de tomar insulina, de forma que esos pacientes pueden decir que la enfermedad pertenece al pasado. Hay algunos casos en que los enfermos solo se han liberado de administrarse insulina unos cuatro o cinco años pero que luego tuvieron que continuar administrándosela, pero en dosis menores, de forma que la diabetes invertir pero no en todos los pacientes de por vida.

Está claro que se puede engañar a la enfermedad en los pacientes recién diagnosticados porque la diabetes tipo 1 es autoinmune, el cuerpo actúa en contra de sus propios tejidos en los casos de diabetes contra las células que producen insulina, de forma que el paciente está encadenado a ésta de por vida .

El tratamiento elimina el proceso con una pesada carga de quimioterapia, con todos los efectos negativos que esto conlleva de forma que con el sistema inmunológico nulo el paciente recibe una inyección de células madre que habían sido retiradas de su sangre, durante la quimioterapia. Se llaman células madre hematopoyéticas, se extraen de la médula ósea y dan origen al sistema inmune matando al sistema inmune enfermo pueden dar origen a otro saludable.

A pesar de que los resultados pueden ser muy buenos no es el tratamiento ideal, lo perfecto es un tratamiento menos agresivo y que la respuesta se mantenga por mucho más tiempo. Por eso se está probando otro tipo de tratamiento, usando otro tipo de célula madre mesenquimal, se trata de probar con células madre de otro paciente sano, se pueden inyectar por vena al paciente y la respuesta es que suprime al sistema autoinmune contra el páncreas, y, así no aplicar quimioterapia. Toda esta investigación, nos da el resultado de que la ciencia ficción está aquí y ahora. Ya se cura la ceguera, la diabetes, y enfermedades genéticas. Las células madre ya nos han abierto una nueva era con unas metas inagotables.

Un trabajo reciente, ha descubierto una célula madre neural, con afinidad con la región del cerebro para poder parar tumores en el cerebro, no operables, se coloca una sustancia anticancerígena muy potente y que va directa al tumor, por esa afinidad que conlleva.

De forma que esto es un universo microscópico que cada segundo te abre nuevos caminos, como crear las células madre partiendo de células comunes.

Ya se han logrado reproducir células de la piel con características de células madre embrionarias, se llaman de pluripotencia inducidas como IPS con las nuevas tecnologías se puede transformar una célula de la piel en músculo, grasa o hasta en una neurona pero para que estas pluripotentes células puedan ser usadas en tratamiento hay un gran problema para producirlas se necesita usar un virus y se injerta en el genoma, es decir en el material genético de la célula en lugar que no es previsible.

Ahora hay ya unas investigaciones que están tratando de no emplear virus o estrategias que dependan del virus, sino que se re programe por medio de proteínas, si se pudiera superar ese desafío está claro que esta revolución encaminada a las células madre ganará una dimensión enorme pensemos en distintos panoramas, es por ejemplo usar una célula madre no como una pieza de reposición sino de comparación con el hombre, o sea cogerle una célula de la piel reprogramada, transformarla en neurona, y estudiar cualquier enfermedad, por ejemplo parkinson. No es posible tomar una muestra del cerebro para ver qué sucede pero si se puede tomar una muestra de la piel de esa persona puedes derivar linajes que correspondan a los que ya tiene esa persona y desde ahí ya se puede estudiar que se está haciendo mal, corregir estrategias de terapia genética o drogas probar medicamentos farmacológicos y lo que en realidad se está haciendo, es tomar la información del enfermo pero en otro contexto mucho mejor, que es ver el interior del cuerpo.

Se toma de la piel, y por ejemplo se transforma en corazón. Ya se advierte que miles de trasplantes serán un pasado.

En un futuro para un trasplante, se quita el corazón, se mantiene solo el marco por un poco de tiempo, y ahí se pueden regenerar todos los tejidos del corazón, y el nuevo que se reimplanta, está en perfecto estado.

La idea es hacer eso con varios órganos. Ya se han obtenido los primeros resultados a partir de células originales de animal se está construyendo órganos enteros como un corazón o un pulmón.

La biología siempre estará por encima de los límites del conocimiento.

Se habla que dentro de algunos años, la muerte será una enfermedad que se podrá evitar.

La idea es que a partir del uso de células madre se van a desafiar los límites usando células madre de tejidos que se pierden por tramos, por enfermedades, por accidentes o por envejecimiento.

## CONCLUSIONES

Desde siempre o desde tiempos antiguos, los humanos mostraron interés por seguir las pautas de la regeneración, conformándose con recuperar algunas partes perdidas del cuerpo por enfermedad o lesión. Para concluir este estudio, podíamos decir que la regeneración sucede gracias a 4 mecanismos:

- 1) La regeneración por mediación de células troncales residentes.
- 2) Cuando por la formación de un blastema se caracteriza la epimorfosis.
- 3) La morfálaxis, que consiste en cuando el tejido restante se prepara para la reconstrucción de la original morfología, y,
- 4) Regeneración compensatoria que enfocada en recuperar la función, no de la forma, sino de la proliferación y como restaurar la masa tisular funcional.

El conocimiento que se ha adquirido basándose en estudios con animales. Nos da expectativas para pensar lo que en un futuro la medicina regenerativa va a lograr avances importantes, y se proponga restaurar en seres humanos estructuras complejas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dismore C.E., ed. A History of regeneration research: milestones in the evolution of a science. Nueva York: Cambridge University Press; 1991
2. Tiniakos DG, Kamdilis A, Geller, S.A. Yityus: A forgotten myth of liver regeneration. *Journal of Hepatology*. 2010;53:357-361.
3. Power C, Rasco JEJ. Whither Prometheus' Liver. Greek Myth and the Science of regeneration. *Annals of Internal Medicine*. 2008; 149:421-426.
4. Ingham JM. Human Sacrifice at Tenochtitlan. *Comparative Studies in Society and History*. 1984; 26:379-400.
5. Sahagún FBd. Historia general de las cosas de la Nueva España. México: Editorial Porrúa; 1975.
6. Lenhoff HMLySG. Abraham Trembley and the origins of research on regeneration in animals. In: Dinsmore CE, ed. A history of regeneratin research: milestones the evolution of a science. Nueva York: Cambridge University Press; 1991:47-66.
7. Tsonis PA, Fox TP. Regeneration according to Spallanzani. *Developmental Dynamics*. 2009;238:2357-2363.
8. Géraudie MSyJ. The neurotrophic phenomom: its history during limb regeneration in the newt. In: E. DC. Ed. A history of regeneration research: milestones in the evolution of a science. Nueva York: Cambridge University Press;1991:101-102.
9. Morgan T. Regeneration. Nueva York: Macmillan; 1901.
10. Alvarado AS. Regeneration in the metazoans: why does it happen? *BioEssays*. 2000;22:578-590.
11. Agata K, Saito Y, Nakajima E. Unyfin principles of regeneration I: Epimorphosis versus morphallaxis. *Development Growth & Diferentiation*. 2007; 49:73-78.
12. Galliot B, Ghila L. Cell Plasticity in homeostasis and regeneration. *Molecular Reproduction and Development*. 2010;77:837-855.
13. Poss KD. Advances in Understanding tissue regenerative capacity and mechanism in animals. *Nat Rev Genet*. 2010;11:710-722.
14. Santos-Ruiz L, Santamaria JA, Ruiz-Sánchez J, et al. Cell proliferation during blastema formation in the regenerating teleost fin. *Developmental Dynamics*. 2002;223:262-272.
15. Nye HLD, Cameron JA, Chernoff EAG, et al. Regeneration of the urodele limb: A review. *Developmental Dynamics*. 2003;226:280-294.
16. Nimeth K, Egger B, Rieger R, et al. regeneration in *Macrostomum lignano* (Platyhelminthes): cellular dynamics in the neoblast stem cell system. *Cell and Tissue Research*. 2007;327:637-646.
17. Galliot B, Chera S. The Hydra model: disclosing and apoptosis-driven generator of Wnt-based regeneration. *Trends in Cell Biology*. 2010;20:514-523.
18. Carlson BM. Principles of Regenerative Biology. San Diego, California: Academic Press; 2007.
19. Call MK, Tsonis PA. Vertebrate Limb Regeneration. In: Yannas IV, ed. Regenerative Medicine I: Springer Berlin / Heidelberg; 2005:67-81

20. Congdon KL, Voermans C, Ferguson EC, et al. Activation of Wnt Signaling in Hematopoietic Regeneration. *STEM CELLS*. 2008;26:1202-1210.
21. Yen T-H, Wright N. The gastrointestinal tract stem cell niche. *Stem Cell Reviews and Reports* 2006;2:203-212.
22. Neal MD, Richardson WM, Sodhi CP, et al. Intestinal Stem Cells and Their Roles During Mucosal Injury and Repair. *Journal of Surgical Research*. 2011;167:1-8.
23. Cordero JB, Sansom OJ. Wnt signaling and its role in stem cell-driven intestinal regeneration and hyperplasia. *Acta Physiologica* . 2011:no-no.
24. Lade AG, Monga SPS. Beta-catenin signaling in hepatic development and progenitors: Which way does the WNT blow? *Developmental Dynamics*. 2011;240:486-500.
25. Adell T, Cebriá F, Saló E. Gradients in Planaria Regeneration and Homeostasis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2010;2.
26. Lin H, Schagat T. Neuroblasts: a model for the asymmetric division of stem cells. *Trends in Genetics*. 1997;13:33-39.
27. Alvarado AS, Tsonis PA. Bridging the regeneration gap: genetic insights from diverse animal models. *Nat Rev Genet*. 2006;7:873-884.
28. Chai G, Ma C, Bao K, et al. Complete functional segregation of planarian B-catenin-1 and -2 in mediating WNT signaling and cell adhesion. *Journal of Biological Chemistry*. 2010.
29. De Robertis EM. Wnt Signaling in Axial Patterning and Regeneration: Lessons from Planaria.
30. Stocum DL. *Regeneration of the Urodele Limb*: John Wiley & Sons, Ltd; 2001.
31. Carlson BM. Some Principles of regeneration in mammalian systems. *The Anatomical Record Part B: The New Anatomist*. 2005;287B:4-13.
32. Harty M, Neff AW, King MW, et al. Regeneration or scarring: An immunologic perspective. *Developmental Dynamics*. 2003;226:268-279.
33. Kragl M, Knapp D, Nacu E, et al. Cells keep a memory of their tissue origin axolotl limb regeneration. *Nature*. 2009;460:60-65.
34. Kawakami Y, Rodriguez Esteban C, Raya M, et al. Wnt/B-catenin signaling regulates vertebrate limb regeneration. *Genes & Development*. 2006;20:323
35. Yokoyama H, Ogino H, Stoick-Cooper CL et al. Wnt/(beta)-catenin signaling has an essential role in the initiation of limb regeneration. *Developmental Biology*. 2007;306:170-178.
36. Kumar A, Gdwin JW, Gates PB, et al. Molecular Basis for the Nerve Dependence of Limb Regeneration in an adult Vertebrate. *Science*. 2007; 318:772-777.
37. Satoh A, Gardiner DM, Bryant SV, et al. Nerve-induced ectopic limb blastemas in the axolotl are equivalent to amputation-induced blastemas. *Developmental Biology*. 2007;312:231-244.
38. Kawakami A. Stem cell system in tissue regeneration in fish. *Development. Growth & Differentiation*. 2010;52:77-87
39. Tal TL, Franzosa JA, Tanguay RL. Molecular Signaling Networks That Choreograph Epimorphic Fin Regeneration in Zebrafish – A Mini-Review *Gerontology*. 2010;56:231-240.
40. Stoick-Cooper CL, Moon RT, Weidinger G. Advances in signaling in vertebrate regeneration as a prelude to regenerative medicine. *Genes & Development*. 2007;21:1292-1315.

41. Lee Y, Hami D, De Val S, et al. Maintenance of blastemal proliferation by functionally diverse epidermis in regenerating zebrafish fins. *Developmental Biology*. 2009; 331:270-280.
42. Galliot B, Miljkovic-Licina M, de Rosa R, et al. Hydra, a niche for cell and developmental plasticity. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2006;17:492-502.
43. Bosch TCG. Why polyps regenerate and we don't: Towards a cellular and molecular framework for Hydra regeneration. *Developmental Biology*. 2007;303:421-433.
44. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004; 5:836-847
45. Monga SPS. Role of Wnt/ (beta)-catening in liver metabolism and cancer. *The international Journal of Biochemistry & Cell Biology*. In Press. Corrected Proof.
46. Han M, Yang X, Lee J, et al. Development and regeneration of the neonatal digit tip in mice. *Developmental Biology*. 2008; 315:125-135.
47. Gourevitch DL, Clarck L, Bedelbaeva K, et al. Dynamic Changes after murine digit amputation: The MRL mouse digit shows waves of tissue remodeling, growth, and apoptosis. *Wound Repair and Regeneration*. 2009; 17:447-455-
48. Kierdorf U, Kierdorf H, Deer Antles – A Model of Mammalian Appendage Regeneration: An Extensive Review. *Gerontology*. 2011;57:53-65.
49. Brockers JP, Kumar A. Comparative Aspects of Animal Regeneration. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2008;24:525-549.
50. Yoshida-Noro C, Tochinai S. Stem cell in asexual and sexual reproduction of *Enchitraeus japonensis* (Oligochaeta, Annelida). *Development, Growth & Differentiation*. 2010;52:43-55.
51. Carnevali MDC, Burighel P. *Regeneration in Echinoderms and Ascidians*: John Wiley & Sons, Ltd; 2001.
52. Dubois P, Ameys L. Regeneration of spines and pedicellariae in echinoderms: A review. *Microscopy Research and Technique*. 2001;55:427-437.
53. Hernroth B, Farahani F, Brunborg G. et al. Possibility of Mixed progenitor cells in sea star arm regeneration. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental evolution*. 2010;314B:457-468.
54. Kondo M, Akasaka K. Regeneration in crinoids. *Development, Growth & Differentiation*. 2010;52:57-68.
55. Sunanaga T, Inubushi H, Kawamura K. Piwi-expressing hemoblasts serve as germline stem cells during postembryonic germ cell specification in colonial ascidian, *Botryllus primigenus*. *Development, Growth & Differentiation*. 2010;52:603-614.
56. Maginnis TL. The costs of autotomy and regeneration in animals: a review and framework for future research. *Behavioral Ecology*. 2006;17:858-872.
57. Bely AE. Evolutionary Loss of Animal Regeneration: Pattern and Process. *Integrative and Comparative Biology*. 2010; 50:515-527.
58. Bely AE, Nyberg KG. Evolution of animal regeneration: re-emergence of a field in ecology & evolution (personal edition). 2010; 25:161-170.

AJOLOTE (*Ambystoma mexicanum*)

