



# Células troncales mesenquimales: biología y uso en el trasplante de células troncales hematopoyéticas

Mesenchymal stem cells: biology and use in hematopoietic stem cells transplantation

Marta Elena Castro Manreza<sup>1</sup>,  
Juan José Montesinos Montesinos<sup>1</sup>.

Recibido: 26-01-2015    Aceptado: 08-04-2015

## RESUMEN

Las células troncales mesenquimales (MSC, por sus siglas en inglés Mesenchymal Stem Cells), se consideran células troncales somáticas que se pueden encontrar en diferentes tejidos de un organismo adulto y también en fuentes neonatales. Estas células, originalmente se identificaron en la médula ósea y poseen un amplio potencial de diferenciación, capacidad de soporte hematopoyético y capacidad inmunoreguladora. Debido a estas propiedades, existe gran expectativa, sobre su uso futuro en protocolos de terapia celular para la regeneración de tejidos. En particular, su empleo en protocolos clínicos para favorecer el trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCH) y tratar la enfermedad injerto contra hospedero, ya es una realidad. Sin embargo, aunque varios estudios han evidenciado el efecto benéfico de las MSC en TCH y medicina regenerativa, uno de los principales retos es incrementar el conocimiento de la biología de estas células. Por tanto, es necesario realizar más estudios para lograr un uso óptimo de las MSC en protocolos de terapia celular. En esta revisión analizaremos el estado actual de lo que se conoce de la biología de las MSC y su aplicación en el trasplante de células hematopoyéticas.

Palabras clave: Células Troncales Mesenquimales, Inmunoregulación, Células troncales hematopoyéticas, Trasplante, Enfermedad Injerto Contra Hospedero, Terapia celular.

## ABSTRACT

Mesenchymal stem cells are present in different tissues of an adult organism and also in neonatal sources and they can be considered as somatic stem cells. MSC were identified in bone marrow and have broad differentiation potential, capacity to support hematopoiesis and immunoregulatory properties. Because of these properties, there is a great expectation about their applications in cell therapy protocols for tissue regeneration. In particular, the application of MSC in clinical protocols to facilitate hematopoietic stem cells transplantation and to treat graft versus host disease is already a reality. However, although several studies have evidenced the beneficial effect of MSC in such clinical protocols, one of the main challenges is to increase knowledge in the biology of these cells. Therefore, further studies are necessary for optimal use of MSCs in cell therapy protocols. In this review we discuss the state of the art regarding biology of MSC and their use in hematopoietic cell transplantation.

<sup>1</sup> Laboratorio de Células Troncales Mesenquimales, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### Correspondencia:

Doctor Juan José Montesinos Montesinos  
Cocheras No. 204, Colonia Metropolitana 1ra Sección, Ciudad. Nezahualcóyotl  
Estado de México C. P. 57730, México  
Tel: 5526191119  
E-mail: montesinosster@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de un individuo inicia con la fecundación. La unión del óvulo y el espermatozoide, genera un huevo o cigoto que es capaz de formar todos los tejidos embrionarios y extraembrionarios necesarios para la formación y crecimiento de un bebe. Después del nacimiento, continúa el desarrollo del organismo el cual culmina con la muerte. Durante toda la vida de un individuo, hay cambios constantes en los tejidos y órganos del cuerpo. En los niños, por ejemplo, el crecimiento es el proceso principal; mientras que en los adultos, la regeneración de diferentes tejidos, es fundamental para mantener el buen funcionamiento del organismo. En algunos tejidos, por ejemplo la piel y la sangre, el proceso de regeneración, es muy rápido y se lleva a cabo diariamente; mientras que en otros, este proceso es muy lento, como sucede con las neuronas del cerebro. Las células encargadas de llevar a cabo los procesos anteriormente descritos, son las células troncales, cuyo concepto y tipos, trataremos de explicar en este artículo. Además, revisaremos diferentes aspectos de las células troncales mesenquimales, un tipo de célula troncal, que en los últimos años se ha considerado entre las de mayor expectativa para su aplicación en medicina regenerativa.

Actualmente el estudio de las células troncales es relevante a nivel mundial, debido a que es prometedor su uso en terapia celular y medicina regenerativa. Así, temas propuestos en películas de ciencia y ficción, en el futuro podrían ser realidad; la idea de sustituir tejidos y órganos dañados por tejidos sanos provenientes de células troncales, es un tema de investigación en diversos laboratorios del mundo. En el futuro, a partir de células troncales se podría generar hueso, cartílago, músculo, células productoras de insulina, células de hígado, neuronas, etc. las cuales serían trasplantadas a los pacientes para tratar diferentes patologías. Incluso se estudia la posibilidad de generar órganos funcionales que puedan ser trasplantados. Sin embargo, la realidad es que aún desconocemos mucho sobre la biología de las células troncales y por lo tanto su manipulación para usarlas adecuadamente en protocolos clínicos, aún requiere de años de investigación.

## BIOLOGÍA DE LAS MSC

### **Concepto y tipos de células troncales**

La definición de "célula troncal," se hace con base en sus características funcionales. Son células con capacidad de autorenovación, no diferenciadas y son capaces de generar células que pueden diferenciarse al menos a un linaje particular.<sup>1</sup> El término "no diferenciadas" se refiere a que son células que no tienen una función determinada en algún tejido u órgano, por ejemplo, una neurona es una célula altamente especializada del cerebro, un hepatocito es una célula del hígado, un

cardiomiocito es una célula del corazón, mientras que, una célula troncal aunque se localice en un tejido particular, aun no adquiere las características propias de ese tejido que le permitan llevar a cabo una función determinada, por ejemplo, una célula troncal que se localice en el páncreas, no tiene la capacidad de producir insulina. El término "autorenovación", se refiere a la capacidad que tienen las células troncales de producir células idénticas a la inicial, lo cual permite el mantenimiento de su población. De esta manera, cuando una célula troncal se divide, puede dar lugar a dos células troncales, o se puede generar una célula troncal y una progenitora, esta última con la capacidad de diferenciarse a otros linajes celulares. Durante el desarrollo de los mamíferos se pueden generar diferentes tipos de células troncales, con distintos potenciales de diferenciación; con base en esta característica se han clasificado en: Totipotentes, Pluripotentes y Multipotentes.<sup>1,2</sup>

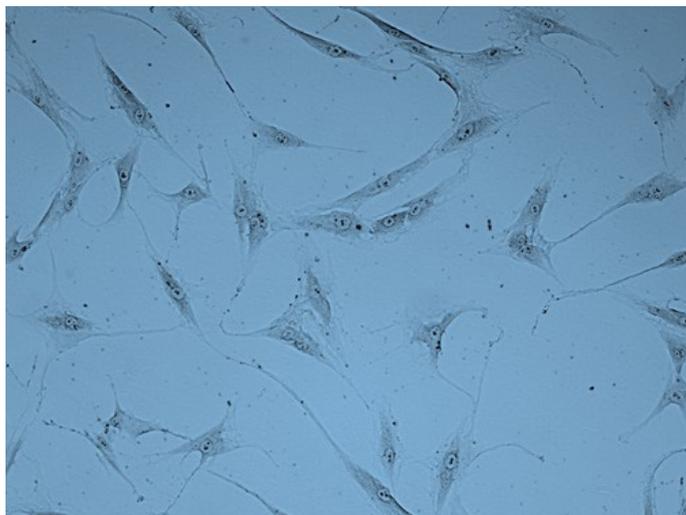
El huevo o cigoto es una célula troncal totipotente, ya que es capaz de generar todas las estructuras embrionarias y extraembrionarias. Estas células las podemos encontrar hasta el estadio de mórula, en el cual, las ocho células que conforman esta estructura son totipotenciales. Continuando con el desarrollo embrionario, en el estadio de blastocisto, las células de la masa interior de la blástula se conocen como células troncales pluripotentes o células troncales embrionarias. Las células troncales pluripotentes son capaces de formar todos los tipos celulares de un organismo adulto, pero ya no pueden generar las estructuras extraembrionarias. A partir de estas células se diferencian las tres capas germinales, de las cuales se generan los diferentes tejidos y órganos de un individuo: ectodermo (que origina piel y linajes neurales), mesodermo (que da origen a la sangre, tejido adiposo, músculo, hueso y cartílago) y endodermo (que origina tejidos del tracto respiratorio y digestivo). Finalmente, en la etapa adulta, en la mayoría de los tejidos existen células troncales denominadas células troncales multipotentes o somáticas, las cuales tienen capacidad de autorenovación y diferenciación limitada. Son capaces de formar todos los tipos celulares diferenciados del tejido al cual pertenecen; si provienen de un tejido formado por un solo tipo celular, entonces se denominan unipotentes, ya que solo darán origen a un tipo celular.<sup>3-6</sup> De manera interesante, algunas células troncales somáticas cuando son cultivadas *in vitro* con medios específicos, tienen la capacidad de generar células con características de otros tejidos, a esta propiedad biológica se le denomina plasticidad celular.<sup>3,4,6</sup>

Actualmente es posible obtener células troncales somáticas de varios tejidos y órganos, sin embargo, las células troncales derivadas de médula ósea (BM, por sus siglas en inglés *Bone Marrow*) son las más atractivas en términos de terapia celular (Figura 1). En este órgano podemos encontrar dos tipos

de células troncales: las células troncales hematopoyéticas (HSC, por sus siglas en inglés *Hematopoietic Stem Cells*) y las MSC. A partir de las HSC, se generan diariamente, todas las células sanguíneas (hematopoyesis). Mientras que de las MSC se forman algunas células del estroma de la BM, los cuales en conjunto con otros componentes celulares, generan un microambiente apropiado para que se lleve a cabo la hematopoyesis.<sup>2</sup>

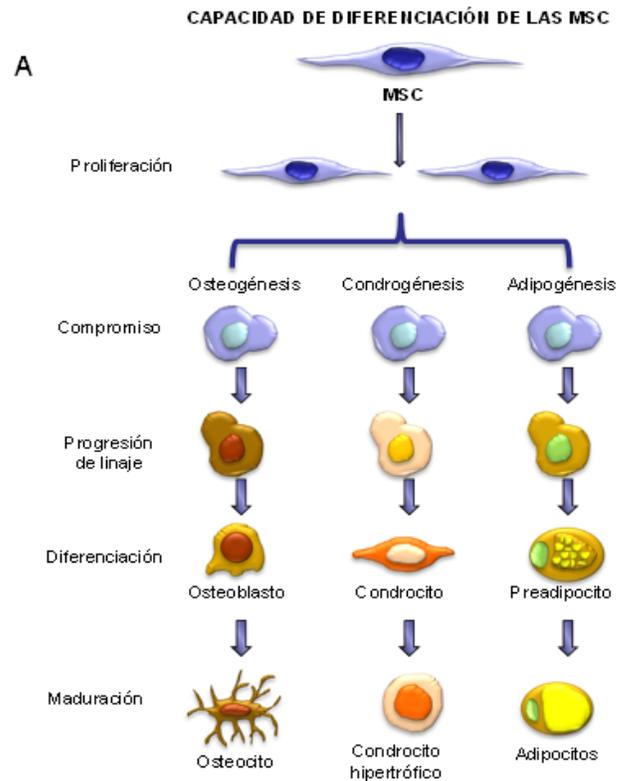
**Células troncales mesenquimales**

Friedenstein y col, originalmente aislaron a las MSC de la BM (BM- MSC), como células adherentes con morfología fibroblastoide (Figura 1), que desarrollan unidades formadoras de colonias y con alta capacidad de autorenovación y proliferación.<sup>7</sup> Sin embargo, hasta el momento, no se ha definido un marcador único para las MSC, por ello la Sociedad Internacional de Terapia Celular ha establecido que estas poblaciones celulares obtenidas *in vitro*, deben cumplir ciertas características para que puedan ser consideradas como MSC. Es necesario que sean positivas para los marcadores CD105, CD73, CD90, además de expresar bajo niveles de HLA-I y ser negativas para HLA-II, CD11b, CD14, CD34, CD45 y CD31; aunado a lo anterior, deben tener capacidad de diferenciación a diferentes linajes mesenquimales entre ellos hueso, cartílago y tejido adiposo (Figura 2).<sup>8,9</sup> Además de la BM las MSC se han encontrado en otros tejidos del organismo, como: tejido adiposo, páncreas, piel, cérvix, tejido muscular esquelético, tejidos dentales, etc.<sup>6,10</sup> Estas poblaciones son heterogéneas y en la mayoría de los casos no presentan todas las características establecidas para las MSC derivadas de BM.

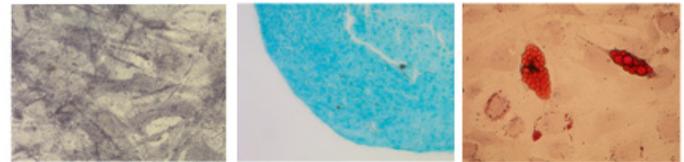


**Figura 1.** Células troncales mesenquimales derivadas de médula ósea, con la morfología fibroblastoide característica.

Las poblaciones de BM- MSC obtenidas *in vitro*, poseen diferentes propiedades biológicas importantes y adecuadas para



**B**



**Figura 2.** Capacidad de diferenciación de las células troncales mesenquimales. A) Las MSC tienen capacidad de diferenciación osteogénica, condrogénica y adipogénica (Modificado de Montesinos JJ y Castro ME, 2011). B) De izquierda a derecha, se muestran la diferenciación osteogénica (Tinción de fosfatasa alcalina), condrogénica (Tinción de glicosaminoglicanos con azul alciano) y adipogénica (Tinción de vacuolas lipídicas con rojo oleoso).

emplearlas en la medicina regenerativa: a) amplio potencial de diferenciación (plasticidad), b) secretan factores tróficos que favorecen la remodelación de tejidos, c) capacidad de soporte hematopoyético y d) tienen capacidad inmunosupresora.<sup>2</sup> Debido a estas propiedades actualmente las MSC se aplican en algunos protocolos de terapia celular y en el futuro podrían emplearse en el tratamiento o prevención de otras patologías. En particular, debido a su capacidad de soporte hematopoyético e inmunosupresión, las MSC ya se usan para mejorar el trasplante de HSC. Lo anterior se debe a que las MSC, favorecen la recuperación rápida de células hematopoyéticas, además son capaces de prevenir y tratar la enfermedad injerto contra hospedero (EICH), una de las principales complicaciones de los trasplantes de HSC.<sup>2</sup>

## TERAPIA CELULAR CON CELULAS TRONCALES MESENQUIMALES EN TRANSPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS.

### *Células troncales mesenquimales y capacidad de soporte hematopoyético*

La sangre está constituida por diferentes tipos celulares y el proceso por cual se forman diariamente todas estas células, se denomina hematopoyesis. Después del nacimiento, la hematopoyesis se lleva a cabo en la BM, en donde hay un microambiente apropiado que permite este proceso. El estroma de la BM está conformado por diferentes tipos de células que proporcionan las moléculas y señales necesarias para que se lleve a cabo la hematopoyesis. Se ha demostrado, que a partir de la MSC se forman algunos de los componentes del estroma de la BM, entre ellos los adipocitos, las células reticulares y los osteoblastos. Es decir, las MSC tienen la capacidad para generar a la mayoría de las células que constituyen el tejido de sostén sobre el cual las HSC proliferan y se diferencian.<sup>11</sup> El cuerpo humano, es una máquina extraordinaria, que regula finamente cada uno de los procesos que se llevan a cabo en él, alteraciones en los mismos resulta en el desarrollo de enfermedades. La alteración de la hematopoyesis provoca enfermedades de la sangre, algunas de ellas se caracterizan por la disminución en la producción de células sanguíneas, mientras que otras se caracterizan por la sobreproducción de las mismas (neoplasias hematológicas). Para estas patologías existen diferentes tratamientos, sin embargo el único con fines curativos es el trasplante de HSC.<sup>1</sup>

En un trasplante de HSC se pretende sustituir a las células sanguíneas anormales por células sanas. Para lograr esto, previamente el paciente es sometido a un régimen de condicionamiento con quimio y/o radioterapia, el cual pretende eliminar a las células malignas. Posteriormente las HSC se administran por vía intravenosa, estas células pueden provenir de la BM, sangre periférica movilizada o sangre de cordón umbilical. Posterior al trasplante de HSC, se pueden presentar varias complicaciones: a) rechazo del injerto, b) recuperación hematopoyética lenta y c) desarrollo de EICH. Se ha demostrado que las MSC son capaces de favorecer la aceptación del injerto, una recuperación hematopoyética rápida y prevenir la EICH.<sup>6</sup>

Varios estudios demostraron que la inyección simultánea de MSC y HSC en ratones letalmente irradiados, acelera la recuperación de la hematopoyesis.<sup>12</sup> Estos resultados alentaron la posibilidad de usar las MSC para favorecer la hematopoyesis en pacientes sometidos a un trasplante de HSC; aunado a lo anterior, diferentes grupos de investigación han identificado los mecanismos involucrados en la capacidad de soporte hematopoyético por las MSC.<sup>13</sup>

En estudios *in vitro*, se ha visto que mediante mecanismos dependientes e independientes del contacto, las

MSC son capaces de regular la producción de células sanguíneas. Entre las citocinas secretadas por las MSC encontramos a la interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-7, IL-8, IL-11, IL-12, IL-14 e IL-15, todas involucradas en la proliferación y diferenciación de las células troncales y progenitoras hematopoyéticas. Bajo ciertas circunstancias, las MSC también tienen la capacidad de secretar factores de crecimiento como el factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF, por sus siglas en inglés *Granulocyte and Macrophage-Colony Stimulating Factor*) y el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), los cuales participan en la maduración de monocitos y granulocitos. Las MSC expresan diferentes moléculas de adhesión como ICAM-1, ICAM-2, VACAM-1, L-selectina, CD44 (receptor de hialuronato) e integrinas  $-\beta 1$  (CD29),<sup>14-16</sup> que permiten la interacción célula-célula entre las MSC y las HSCs. Además, secretan componentes de la matriz extracelular entre ellos Colágena tipo I, III, IV y VI, fibronectina, laminina, osteopontina y proteoglicanos, los cuales son importantes en la regulación de la hematopoyesis y mantenimiento de las HSC más primitivas.<sup>16</sup>

Debido a la capacidad de soporte hematopoyético de las MSC, se han realizado ensayos clínicos para mejorar el trasplante de HSC. Para ello, es necesario hacer cultivos de expansión a gran escala de las MSC para obtener el número de células necesaria y co-administrarlas a los pacientes que van a recibir el trasplante de HSC. Este procedimiento ya es una realidad y se ha visto que la administración de MSC en pacientes pediátricos o adultos es segura y no se observan efectos adversos o tóxicos, además hay una recuperación más rápida de neutrófilos y plaquetas.<sup>6</sup>

### ***Propiedades inmunosupresoras de las MSC y tratamiento de la EICH.***

En párrafos previos se mencionó que durante el trasplante de HSC se pueden presentar varias complicaciones y una de ellas es el desarrollo de la EICH. Cuando se realiza un trasplante de HSC, la suspensión de células que se administran al paciente, no es una población pura de células troncales o progenitores hematopoyéticos, es una mezcla de diferentes tipos celulares, entre ellos los linfocitos T, los cuales se encargan de la respuesta inmune adquirida contra patógenos y antígenos extraños. La EICH se presenta cuando los linfocitos T del donador, que se administran junto con las HSC, reconocen como extrañas a los antígenos expresados por las células del receptor (aloantígenos) y montan una respuesta inmune en contra de ellas (respuesta inmune alogénica). Los linfocitos T del donador, atacan y dañan a los tejidos y órganos del paciente, el daño provocado puede culminar con la muerte.<sup>17, 18</sup>

Dependiendo del tiempo de aparición, la EICH se clasifica en dos tipos. La EICH aguda (EICH-a) que ocurre en

los primeros 100 días después del trasplante y la EICH crónica (EICH-c) que se presenta después de este tiempo. Para entender la participación de las MSC en el control de esta enfermedad, es necesario describir los mecanismos inmunológicos involucrados en el desarrollo de la EICH, dado que la fisiopatología mejor descrita, corresponde a la EICH-a, nos enfocaremos a esta entidad clínica.<sup>17,18</sup>

Se ha descrito que el desarrollo de la EICH-a, involucra tres fases:

- 1) Activación de las células presentadoras de antígenos (CPAs) del hospedero.
- 2) Activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos T.
- 3) Fase efectora celular e inflamatoria.

Mediante estudios *in vitro*, se ha demostrado que las MSC tienen capacidad inmunoreguladora, ya que son capaces de modular la función de diferentes componentes del sistema inmune innato (células NK) y adaptativo (células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B). El efecto inmunosupresor de las MSC, puede darse a través de contacto celular y/o mediante la secreción de diversos factores. Entre los primeros se ha involucrado a PD-L1, HLA-G1, ICAM-I y VCAM-I. Mientras que, entre los factores secretados se han identificado TGF $\beta$ , HGF, IL-10, PGE2 y HLA-G5, así como los productos de la actividad enzimática de IDO.<sup>17</sup> Conociendo los mecanismos empleados por las MSC *in vitro* y la fisiopatología de la EICH-a, sería posible explicar de qué manera las MSC pueden prevenir y/o tratar la EICH. Sin embargo, es importante mencionar, que aun con el conocimiento acumulado por los estudios *in vitro*, no se conoce exactamente cómo es que las MSC llevan a cabo su función después de ser administradas a los pacientes.

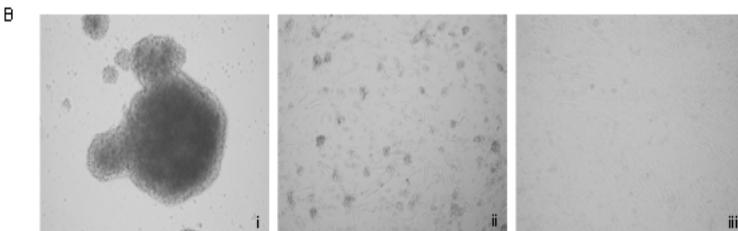
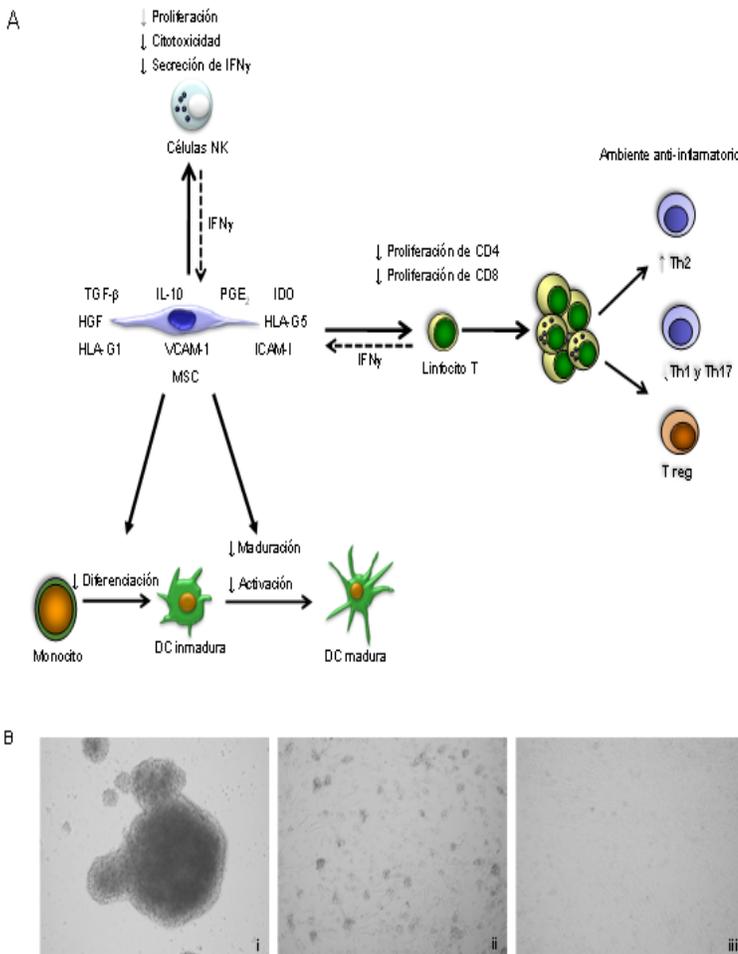
La primera etapa en el desarrollo de la EICH-a, involucra la activación y maduración de las células dendríticas (CD), debido al régimen de condicionamiento con quimio y/o radioterapia al cual es sometido el paciente y que provoca daño e inflamación en los tejidos. Las CD, son las células presentadoras de antígenos más importantes del cuerpo y se encargan del procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T. Una CD debe madurar para ser capaz de activar completamente a un linfocito T. Se sabe que una CD inmadura, además de no activar a los linfocitos T, es capaz de inducir tolerancia. En este sentido, las MSC podrían inhibir esta etapa en el desarrollo de la EICH-a. Esta hipótesis es apoyada por estudios *in vitro*, que han demostrado la capacidad de las MSC para afectar la función de las CD en tres niveles: a) Inhiben la diferenciación de monocitos hacia CD; b) Mantienen el estado inmaduro de las CD y c) son capaces de revertir a una CD madura hacia un estado inmaduro. En conjunto, estos mecanismos, disminuyen la capacidad de las CD para activar a los linfocitos T.<sup>17</sup> Como hemos mencionado, aún falta por demostrar si los mecanismos anteriormente descritos ocurren *in vivo* después de administrar a las MSC a los pacientes.

Sin embargo, un estudio en ratón, indica que al menos en este modelo, la administración de MSC si afecta la capacidad de las CD para activar a los linfocitos T *in vivo*.<sup>19</sup>

La segunda etapa en la fisiopatología de la EICH-a, involucra la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos T del donador, en respuesta a los antígenos histoincompatibles presentados por las CPAs del receptor. Cuando un linfocito T virgen o de memoria reconoce a su antígeno en la superficie de una CD en el contexto MHC-I o MHC-II, se induce su activación, proliferación y diferenciación, lo cual culmina con la función efectora del linfocito T. Estudios *in vitro*, han demostrado que las MSC afectan la proliferación y regulan la diferenciación de linfocitos T activados con aloantígenos o mitógenos (Figura 3). Las MSC son capaces de generar un ambiente anti-inflamatorio, debido a que disminuyen la diferenciación de poblaciones de linfocito T pro-inflamatorias tipo Th1 y Th17 y favorecen la diferenciación de poblaciones tipo Th2 y T reguladores. Los linfocitos T reguladores, se encargan de modular la respuesta inmune para evitar el daño en los tejidos causado por una inflamación exacerbada.<sup>18-21</sup> Aunado a los resultados obtenidos *in vitro*, en algunos estudios en pacientes que han recibido MSC para el tratamiento de la EICH, se ha observado incremento en la poblaciones de T reguladores CD4+CD25+Foxp3+ o tipo Tr1, así como disminución en la población Th17.<sup>22</sup>

Otras células involucradas en el daño a los tejidos durante la EICH-a son las células NK, estas células participan en la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer, dado que tienen efecto citotóxico sobre las células infectadas o tumorales. Estudios *in vitro*, han demostrado que las MSC son capaces de afectar la proliferación y actividad citotóxica de las células NK activadas.<sup>23</sup> Saber si esto ocurre en el contexto fisiológico de pacientes con EICH-a a los que se les ha administrado MSC, es un tema de investigación.

Debido a los resultados obtenidos *in vitro* y en modelos animales, respecto a la capacidad inmunoreguladora de las MSC, ya se han realizado varios ensayos clínicos para tratar y prevenir la EICH utilizando este tipo de células. Así, la aplicación de MSC ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la EICH grado III-IV refractaria a esteroides, tanto en niños como en adultos. En todos estos casos se ha observado reducción en la incidencia y severidad de la EICH, incremento significativo de la supervivencia y ausencia de efectos tóxicos después de la administración de las MSC.<sup>24-28</sup> Sin embargo, también existen reportes, que observan poca eficacia de las MSC en el tratamiento de esta patología.<sup>29-31</sup> No obstante, se ha detectado incremento en poblaciones de linfocitos T y B reguladores en la sangre de pacientes que han recibido MSC, así como disminución de poblaciones Th17 y aumento en la concentración plasmática de IL-10<sup>30-33</sup>, eventos que en conjunto podrían contribuir en la resolución de la EICH.



**Figura 3.** Capacidad inmunoreguladora de las células troncales mesenquimales. A) Las MSC regulan la función de las células NK, células dendríticas y linfocitos T. El efecto inmunosupresor de las MSC, puede darse a través de contacto celular y/o mediante la secreción de diversos factores. Entre los primeros se ha involucrado a PD-L1, HLA-G1, ICAM-1 y VCAM-1. Mientras que, entre los factores secretados se han identificado TGF $\beta$ , HGF, IL-10, PGE<sub>2</sub> y HLA-G5, así como los productos de la actividad enzimática de IDO. Por otra parte, las citocinas pro-inflamatorias (ejemplo: IFN $\gamma$ ) secretadas por las células NK y los linfocitos T activados, favorecen la actividad inmunoreguladora de las MSC (líneas punteadas), ya que incrementan o inducen la secreción de moléculas que regulan la función de los diferentes componentes celulares del sistema inmune (Modificado de Montesinos JJ y Castro ME, 2011). B) Las MSC disminuyen la proliferación de linfocitos T activados in vitro: i) Grupos de proliferación de linfocitos T activados con fitohemaglutinina, ii) linfocitos T activados en presencia de MSC, se observa como disminuye la proliferación de los linfocitos T, iii) el efecto es más pronunciado con mayor número de MSC.

Sin embargo, algunos autores han sugerido que estos cambios inmunes generados en los pacientes puede favorecer el riesgo de infecciones con bacterias y/o hongos.<sup>34, 35</sup> Lo anterior, sugiere que es necesario continuar con el estudio de las MSC, para tener mayor conocimiento sobre los mecanismos empleados *in vitro* e *in vivo* en la inmunoregulación y de esta manera, lograr el uso adecuado de estas células en los protocolos clínicos.

### CONCLUSIONES

Las MSC presentan varias propiedades biológicas que sugieren su uso en procesos de terapia celular relacionados con la regeneración de células de diferentes tejidos. Además su uso en protocolos clínicos para favorecer el trasplante de HSC y disminuir la EICH, ya es una realidad. Sin embargo, aunque los resultados son alentadores, también existen resultados contradictorios, lo cual sugiere que es necesario realizar más estudios encaminados a entender la biología de estas células y así lograr un uso adecuado de las mismas.

### BIBLIOGRAFIA

1. Mayani H. Células troncales y medicina regenerativa: conceptos básicos, estado actual y perspectivas futuras. En: Células Troncales y Medicina Regenerativa. Pelayo R, Santana-Olalla J y Velasco I ed. Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS), México, 2011, 35-6.
2. Montesinos JJ y Castro ME. Células Troncales Mesenquimales. En: Células Troncales y Medicina Regenerativa. Pelayo R, Santana-Olalla J y Velasco I ed. Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS), México, 2011, 119-38.
3. Lemoli R, Bertolini F, Cancedda R, De Luca M, Del Santo A, Ferrari G, Ferrari S, Martino G, Mavilio F, Tura S. Stem cell plasticity: time for a reappraisal? Haematologica 2005; 90:360-81.
4. Herzog E, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. Blood 2003; 15:3483-93.
5. Watt F y Driskell R. The therapeutic potential of stem cells. Philos Trans R Soc Lond B BiolSci 2010; 12:155-63.
6. Salem HK and Thiemermann C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status. Stem Cells 2010; 28:585-96.
7. Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, Panasuk AF, Rudakowa SF, Luriá EA, Ruadkow IA. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. Exp Hematol 1974; 2:83-92.
8. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999; 284:143-47.
9. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy 2006; 8:315-17.
10. Montesinos JJ, Mora-García Mde L, Mayani H, Flores-Figueroa E, García-Rocha R, Fajardo-Orduña GR, Castro-Manrreza ME, Weiss-Steider B, Monroy-García A. In vitro evidence of the presence of mesenchymal stromal cells in cervical cancer and their role in protecting cancer cells from cytotoxic T cell activity. Stem Cells and Development 2013; 22:2508-519.
11. Méndez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, Mazloom M, MacArthur BD, Lira SA, Scadden DT, Ma'ayan A, Enikopolov GN and Frenette PS. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. Nature 2010; 466:829-34.
12. Zhang Y, Adachi Y, Suzuki Y, Minamino K, Iwasaki M, Hisha H, Song CY, Kusafuka K, Nakano K, Koike Y, Wang J, Koh E, Cui Y, Li C, Ikehara S. Simultaneous inyección of bone marrow cells and stromal cells into bone marrow accelerates hematopoiesis in vivo. Stem Cells 2004; 22:1256-62.

13. Anthony BA, Link DC. Regulation of hematopoietic stem cells by bone marrow stromal cells. *Trends Immunol* 2014; 35:32-7.
14. Lai W, Li Y, Mak S, Ho F, Chow S, Chooi W, Chow Ch, Leung A, Chan B. Reconstitution of bone-like matrix in osteogenically differentiated mesenchymal stem cell-collagen constructs: A three-dimensional in vitro model to study hematopoietic stem cell niche. *J Tissue Eng* 2013; DOI: 10.1177/2041731413508668.
15. Wagner W, Roderburg C, Wein F, Diehlmann A, Frankhauser M, Schubert R, Eckstein V, Ho AD. Molecular and secretory profiles of human mesenchymal stromal cells and their abilities to maintain primitive hematopoietic progenitors. *Stem Cells* 2007; 25:2638-647.
16. Gottschling S, Saffrich R, Seckinger A, Krause U, Horsch K, Miesala K, Ho AD. Human mesenchymal stromal cells regulate initial self-renewing divisions of hematopoietic progenitor cells by a beta1-integrin-dependent mechanism. *Stem Cells* 2007; 25:798-806.
17. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 2:1550-561.
18. Marta E, Castro Manreza and Juan J. Montesinos. Immunoregulation by mesenchymal stem cells: biological aspects and clinical applications. *Journal of Immunology Research* 2014. DOI: 10.1155/1607
19. Chiesa S, Morbelli S, Morando S, Massollo M, Marini C, Bertoni A, Frassoni F, Bartolomé ST, Sambuceti G, Traggiai E, Uccelli A. Mesenchymal stem cells impair in vivo T-cell priming by dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:17384-389.
20. Ghannam S, P`ene J, Torcy-Moquet G, Jorgensen C, and Yssel H. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype. *Journal of Immunology* 2010; 185:302-12.
21. Castro-Manreza ME, Mayani H, Monroy-García A, Flores-Figueroa E, Chávez-Rueda K, Legorreta-Haquet V, Santiago-Osorio E, Montesinos JJ. Human mesenchymal stromal cells from adult and neonatal sources: a comparative in vitro analysis of their immunosuppressive properties against T cells. *Stem Cells Dev* 2014; 23:1217-32.
22. Jitschin R, Mougiakakos D, Von Bahr L, Völkl S, Moll G, Ringden O, Kiessling R, Linder S, Le Blanc K. Alterations in the cellular immune compartment of patients treated with third-party mesenchymal stromal cells following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells* 2013; 31:1715-25.
23. Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood* 2008; 111:1327-33.
24. Ringdén O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lönnies H, Marschall HU, Dlugosz A, Szakos A, Hassan Z, Omazic B, Aschan J, Barkholt L, Le Blanc K. Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Therapy-Resistant Graft-versus-Host Disease. *Transplantation* 2006; 81:1390-97.
25. Introna M, Lucchini G, Dander E, Galimberti S, Rovelli A, Balduzzi A, Longoni D, Pavan F, Masciocchi F, Algarotti A, Micò C, Grassi A, Deola S, Cavattoni I, Gaipa G, Belotti D, Perseghin P, Parma M, Pogliani E, Golay J, Pedrini O, Capelli C, Cortelazzo S, D'Amico G, Biondi A, Rambaldi A, Biagi E. Treatment of Graft versus Host Disease with Mesenchymal Stromal Cells: a Phase I Study on 40 Adult and Pediatric Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20:375-81.
26. Resnick IB, Barkats C, Shapira MY, Stepensky P, Bloom AI, Shimoni A, Mankuta D, Varda-Bloom N, Rheingold L, Yeshurun M, Bielorai B, Toren A, Zuckerman T, Nagler A, Or R. Treatment of severe steroid resistant acute GVHD with mesenchymal stromal cells (MSC). *Am J Blood Res* 2013; 19:225-38.
27. Muroi K, Miyamura K, Ohashi K, Murata M, Eto T, Kobayashi N, Taniguchi S, Imamura M, Ando K, Kato S, Mori T, Teshima T, Mori M, Ozawa K. Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study. *Int J Hematol* 2013; 98:206-13.
28. Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, van Tol MJ, Contoli B, Zwaginga JJ, Avanzini MA, Conforti A, Bertaina A, Giorgiani G, Jol-van der Zijde CM, Zecca M, Le Blanc K, Frassoni F, Egeler RM, Fibbe WE, Lankester AC, Locatelli F. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III-IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2013; 163:501-9.
29. von Bonin M, Stölzel F, Goedecke A, Richter K, Wuschek N, Hölig K, Platzbecker U, Illmer T, Schaich M, Schetelig J, Kiani A, Ordemann R, Ehninger G, Schmitz M, Bornhäuser M. Treatment of refractory acute GVHD with third-party MSC expanded in platelet lysate-containing medium. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43:245-51.
30. Müller I, Kordowich S, Holzwarth C, Isensee G, Lang P, Neunhoeffler F, Dominici M, Greil J, Handgretinger R. Application of multipotent mesenchymal stromal cells in pediatric patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40:25-32.
31. Ning H, Yang F, Jiang M, Hu L, Feng K, Zhang J, Yu Z, Li B, Xu C, Li Y, Wang J, Hu J, Lou X, Chen H. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study. *Leukemia* 2008; 22:593-99.
32. Weng JY, Du X, Geng SX, Peng YW, Wang Z, Lu ZS, Wu SJ, Luo CW, Guo R, Ling W, Deng CX, Liao PJ, Xiang AP. Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:1732-40.
33. Peng Y, Chen X, Liu Q, Zhang X, Huang K, Liu L, Li H, Zhou M, Huang F, Fan Z, Sun J, Liu Q, Ke M, Li X, Zhang Q, Xiang AP. Mesenchymal stromal cells infusions improve refractory chronic graft versus host disease through an increase of CD5+ regulatory B cells producing interleukin 10. *Leukemia* 2015; 29:636-46.
34. Forslöw U, Blennow O, LeBlanc K, Ringdén O, Gustafsson B, Mattsson J, Remberger M. Treatment with mesenchymal stromal cells is a risk factor for pneumonia-related death after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2012; 89:220-27.
35. Remberger M, Ringdén O. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with mesenchymal stromal cells: a comparison with non-MSC treated patients. *Int J Hematol* 2012; 96:822-24.