

Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana



“INTERACCIÓN ENTRE CÉLULAS MADRE Y ORGANOGÉNESIS”

ESTUDIANTE:

Ortiz Caceres Ever E.

MATERIA:

Genética y Embriología

DOCENTE:

Dr. Darío Estanislao Vásquez Estela

Dr. Geraldine Paredes Bottoni

FECHA:

01 de junio

Ciclo: III

Huacho – Perú

2025

Índice

Contenido

Índice	1
1. Introducción.....	2
2. Objetivos.....	2
2.1. Objetivo general:	2
2.2. Objetivos específicos	2
3. Marco teórico.....	3
3.1. Células madre	3
3.2. Mecanismos de diferenciación y señalización	6
3.3. Organogénesis.....	7
4. Aplicaciones biomédicas de las células madre	8
4.1. Organoides	8
4.2. Desarrollo en nuevas terapias farmacológicas.....	10
4.3. Terapia de reemplazo celular	10
4.4. Clonación terapéutica	11
5. Uso ético de células madre embrionarias	12
6. Conclusiones	12
7. Bibliografía.....	14

1. Introducción

Las células madre son células de tipo inmaduras, autorrenovables y pluripotenciales debido a su capacidad de poder diferenciarse hacia diversos tipos de células especializadas de un organismo adulto.

Estas pueden clasificarse en cuatro tipos: i) las células madre embrionarias totipotenciales, ii) las células madre embrionarias multipotenciales, iii) las células madre multipotenciales y iv) las células madre progenitora unipotenciales (Arias & Felmer, 2009).

Las células madre totipotentes, pluripotentes y multipotentes pueden tener la capacidad de reactivar como respuesta a cierta señales de estimulación y dar origen a algunos, pero no todos los linajes posibles de células, esto podría resultar en un gran potencial terapéutico, como de investigación (Yunta, 2003).

Recientemente, se han generado distintos organoides complejos, desde tejidos corticales hasta organoides cerebrales a partir de células madre pluripotentes (CMP), proporcionando una herramienta en el estudio y comprensión, de diversas patologías (Li et al., 2014).

2. Objetivos

2.1. Objetivo general:

Comprender las interacciones entre las células madre embrionarias y adultas en el proceso de organogénesis, así como analizar su importancia médica y su potencial terapéutico en la regeneración de órganos y tratamientos de otras patologías.

2.2. Objetivos específicos

- Describir los tipos de células madre y su rol en la organogénesis
- Comprender la organogénesis in vitro a partir de células madre
- Conocer y comprender cuál es el uso potencial y aplicaciones en biomedicina de las células madre adultas

3. Marco teórico

3.1. Células madre

También llamada stem cell, son células de tipo indiferenciadas, inmaduras, autorrenovables y con la capacidad de generar uno o más tipos de células especializadas de un organismo adulto (a base de determinadas señales de estimulación y condiciones óptimas) (Arias & Felmer, 2009). Dependiendo de la etapa de desarrollo, se pueden diferenciar cuatro tipos de células madre.

- Las células madre embrionarias totipotenciales.
- Las células madre embrionarias pluripotenciales.
- Las células madre multipotenciales.
- Las células madre progenitoras unipotenciales.

Actualmente, se realiza constante investigaciones sobre estas stem cell

3.1.1. Células madre embrionarias

3.1.1.1. Célula madre embrionaria totipotencial

El ejemplo perfecto de célula madre embrionaria totipotencial es el cigoto, ya que es aquella que tiene el rol de originar a las demás células que formaran parte del organismo adulto.

Se denominan totipotentes porque pueden diferenciarse en tipos celulares embrionarios y extraembrionarios. Las células que conforman al embrión que consta de 2 a 8 células se conoce como blastómero y son las únicas células de este tipo que pueden dar origen a un ser humano completo. (10a. Stem Cells - Teacher

Background.pdf, s. f.). Si las 2 células que son originadas a partir del cigoto son separadas estos pueden dar lugar a 2 seres humanos completos y genéticamente idénticos, a los cuáles, posteriormente los llamaremos gemelos.

3.1.1.2. Célula madre embrionaria pluripotencial

A la capacidad de formar los diferentes tipos de tejidos que componen al organismo, se le conoce como “pluripotencialidad”, a diferencia de las totipotenciales, este tipo de stem cells no da origen a tejidos extraembrionarios, sino que son extraídas de la masa celular embrionaria interna, quiere decir, que darán origen a todos los tipos de tejidos del cuerpo a excepción de las células de la placenta. Son aquellas en las que se enfocará los estudios de investigación médica in vitro para el uso terapéutico ya que no dan origen a un organismo completo (Yunta, 2003).

3.1.1.2.1. Preparación de células madre

- A. La producción de embriones humanos o utilización de embriones sobrantes por los procesos de fecundación in vitro
- B. Desarrollo hasta la fase de blastocisto (5 días)
- C. Extracción de masa celular interna que implica a destrucción del embrión como ser humano
- D. Cultivo de dichas células en un estrato de fibroblastos de ratón irradiado (feeder) para que se multipliquen y formen colonias llamadas embrioides y de estas formar líneas celulares capaces de multiplicarse indefinidamente conservando las características de células madre durante meses y años

Otro tipo de célula que también puede dar origen a este tipo de células son:

- Células madre germinales (EGC, *Embryonic Germ Cells*)
- Células embrionarias de carcinoma (ECC, *Embryonic Carcinoma Cells*), las cuales provienen de tumores complejos llamados teratocarcinomas

3.1.2. *Células madre adultas*

Son células no especializadas que tienen la capacidad de dar origen a todos los tipos celulares del tejido al cual pertenecen, pero son limitadas al momento de generar tipos de células que pertenecen a otros tejidos.(Yunta, 2003)

Una de las características de las células madre, es la capacidad para la división asimétrica, al momento de la división, una célula posee la identidad de la célula madre, mientras que la segunda inicia el camino de la diferenciación, estas últimas, pierden la capacidad de proliferar.

En el organismo adulto existen tejidos que necesitan un recambio continuo, tal es el caso de las células sanguíneas y de la piel, este proceso de recambio se da mediante la proliferación, diferenciación y apoptosis.

Estas células tienen el objetivo principal de reemplazar células que mueren por enfermedad, senescencia, daño tisular (Yunta, 2003).

De ejemplos tenemos:

- A. **Células madre hematopoyéticas:** Originan a todos los tipos de células sanguíneas
- B. **Células madre mesenquimales:** Originan a osteocitos, condrocitos, adipocitos y otros tejidos conectivos
- C. **Células madre neurales:** Originan neuronas, astrocitos y oligodendrocitos
- D. **Células madre epiteliales:** Originan células que se encuentran en la superficie del tubo digestivo como, células absortivas, células caliciformes, células de Paneth y células enteroendocrinas
- E. **Células madre de la piel:** Originan las capas superficiales epidérmicas de la piel, y se encuentran en el estrato basal

- F. **Células madre de la sangre del cordón umbilical:** Pueden originar plaquetas, glóbulos rojos, glóbulos blancos y células mesenquimales. Estas tienen un receptor que es menos propenso a rechazarse en un trasplante. (10a. *Stem Cells - Teacher Background.pdf*, s. f.)

3.2. Mecanismos de diferenciación y señalización

El desarrollo embrionario de los vertebrados es un proceso altamente organizado y coordinado, el cual está dado por complejas redes de señalización intercelular que determinan la diferenciación de las células y la formación de patrones espaciales.

Los destinos y acciones de estas células madre tanto adultas como embrionarias está controlado por su microambiente especializado, denominado **nicho de células madres**, a través de interacciones directas entre células y las señales moleculares emitidas desde este nicho (Pennings et al., 2018).

3.2.1. Gastrulación y formación de ejes

Durante la gastrulación, las células madre embrionarias totipotenciales se reorganizan para formar las tres capas germinales. Todo este proceso es guiado por vías de señalización clave como **BMP, Nodal, Wnt y FGF/MAPK**, los cuales van estableciendo los ejes corporales como el dorsal-ventral. El sistema de coordenadas

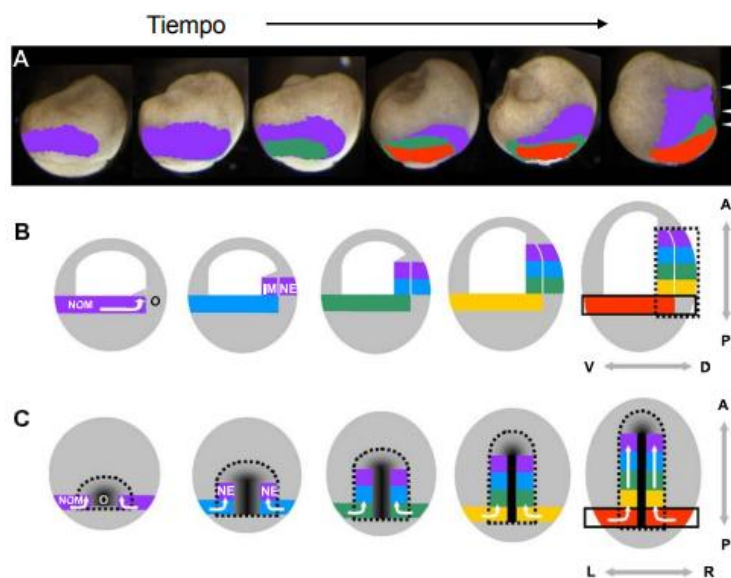


Figura 1 La progresión temporal de la expresión del gen HOX en el mesodermo ecuatorial se bloquea en el eje anteroposterior (A,P). Se muestran secciones sagitales en las dos filas superiores y una vista dorsal en la inferior (V,D ventral, dorsal; L,R izquierda,derecha). De [4], figura 6.

definido por los genes **HOX**, asignan la dinámica y el destino que corresponden a las células (Siggia, 2018).

3.2.2. Morfógenos y efecto comunitario

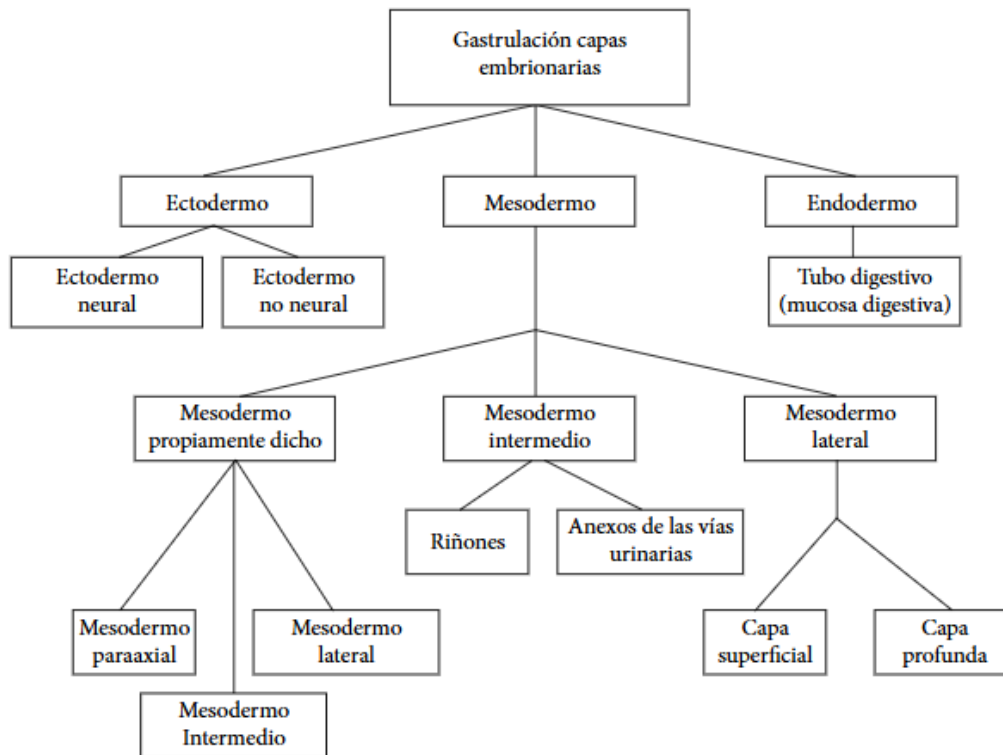
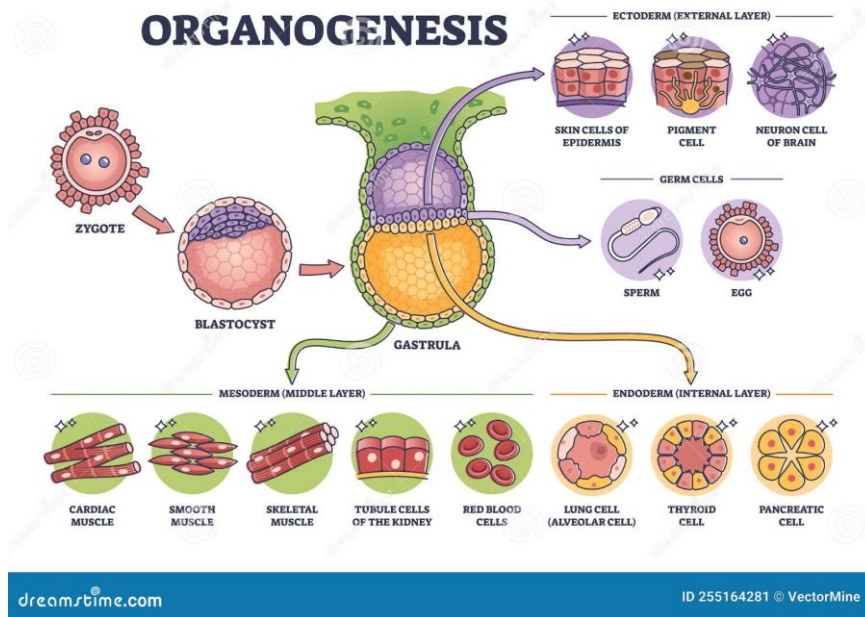
Un aspecto clave es la información posicional, basada en gradientes de morfógenos como Activina/Nodal y BMP, que inducen respuestas transcripcionales diferenciales según su concentración. Sin embargo, se reconoce que la dinámica real es más compleja: las células no solo responden al nivel absoluto, sino también a la variación temporal de la señal (señalización adaptativa), similar a la quimiotaxis bacteriana. A esto se suma el efecto comunitario, donde las células vecinas refuerzan o estabilizan destinos mediante interacciones de proximidad.

3.2.3. Reutilización y modulación de vías

Las mismas vías de señalización se reutilizan en distintos contextos del desarrollo. Por ejemplo, BMP, Wnt y Nodal organizan la formación de la estría primitiva y la cresta neural, mientras que Sonic Hedgehog (Shh) y BMP definen el eje dorso-ventral del tubo neural. La repetición de estos módulos confiere robustez y flexibilidad evolutiva a la formación de órganos (Siggia, 2018).

3.3. Organogénesis

Es una serie de inducciones e interacciones entre los diferentes tejidos embrionarios que comienza en alrededor de la tercera semana de gestación y se extiende hasta la octava semana, en los cuales es posible observar una cascada de eventos morfogenéticos para cada uno de los aparatos y sistemas del organismo. Alteraciones de estas secuencias de desarrollo van a determinar la aparición de defectos congénitos, cuya magnitud dependerá del momento y duración del elemento perturbador (Inzunza & Bravo, 2010).



Fuente: elaboración propia

Figura 1. Formación de las tres capas embrionarias en el proceso natural de gastrulación.

4. Aplicaciones biomédicas de las células madre

4.1. Organoides

Son estructuras celulares miniaturizadas derivadas de tejidos primarios o de células madre diferenciadas y autoorganizadas tridimensionalmente (3D) *in vitro* que muestran arquitectura física y funcionalidad orgánica similares a los órganos-objetivo: el cerebro, hígado, riñones, estómago, intestino, etc. Estos organoides tienen como finalidad modelar procesos de enfermedades, el uso de terapias farmacológicas (pueden ser personalizadas), ensayos toxicológicos, además de que se proyecta que estos organoides reemplacen alguna parte de un órgano dañado (Amiel-Pérez et al., 2022).

Estas células madre pluripotentes que darán origen a nuestros organoides objetivos tendrán que ser sometidas a diferenciación a través de diferentes elementos y factores para su especialización respectiva. Estos factores son específicos y se agregaran al medio de cultivo.

Tabla 1. Factores de inducción, de diferenciación y maduración para la generación de organoides.

Organoides	Elementos de diferenciación
Cerebro	Suplemento N2, NEAA, heparina para la inducción neural. Insulina, 2-mercaptoetanol para la diferenciación. Vitamina A, ácido retinoico para maduración.
Intestinos	Activina-A, BMP4, señalización Wnt /beta-catenina, marcador Lgr5 para la inducción del endodermo. FGF4, ligando Wnt3A. Rspodn-1 para la diferenciación. Gremlin y Noggin, EGF, FGF4, Wnt, afamina, ZRNF3, RFN43 (ubiquitininas) para maduración.
Hígado	Activina-A para la inducción del endodermo. BMP4, FGF2, factor de crecimiento de hepatocitos para la diferenciación. Oncostatina-M para maduración.
Riñones	Wnt, inhibidor de GSK3α para la inducción del mesodermo intermedio. FGF9 para la diferenciación
Pulmones	Activina-A para la inducción del endodermo. Wnt, BMP, FGF, cAMP. Y-glucocorticoides para la diferenciación.

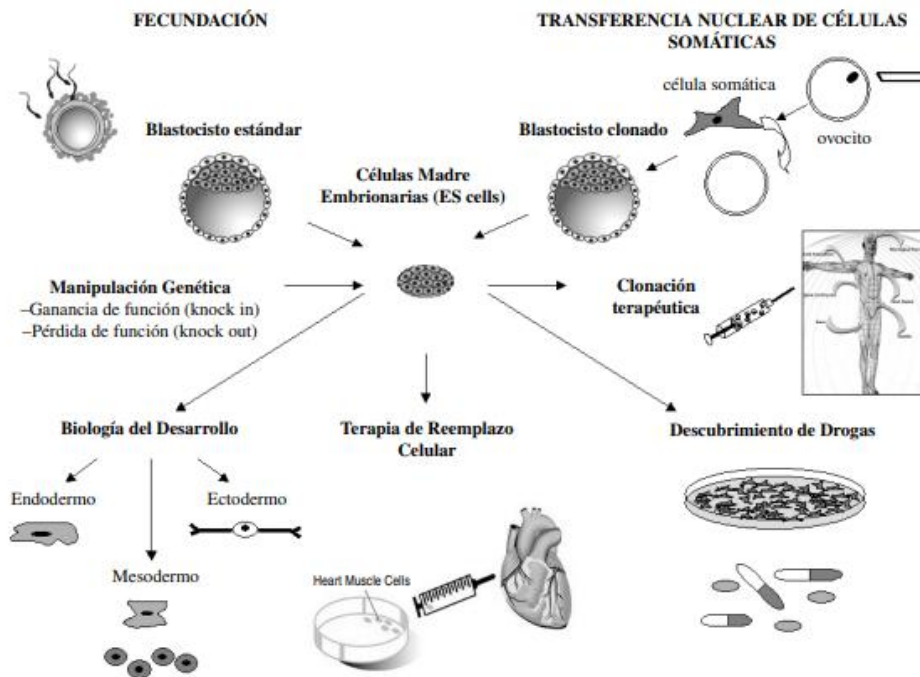
Activina-A: proteína de estructura ditérmica; afamina: glicoproteína que transporta vitamina E; BMP: proteína morfogenética ósea; BMP4: proteína morfogenética ósea 4 es un gen codificador de proteínas; cAMP: monofosfato de adenosina cíclico, segundo mensajero utilizado para la inducción de señales intracelulares; EGF: el factor de crecimiento epidérmico es una proteína que estimula el crecimiento y la diferenciación celular combinándose con su receptor EGFR; FGF: el factor de crecimiento fibroblástico-23 es una proteína sintetizada en el osteocito; FGF2: factor de crecimiento de fibroblastos básico; FGF4: factor de crecimiento de fibroblastos 4 es un gen codificador de proteínas; FGF9: factor de crecimiento de fibroblastos 9; Gremlin y Noggin: son antagonistas de la proteína morfogenética ósea que inhiben la señalización de BMP; ligando Wnt3A: vía de señalización canónica; NEAA: suplemento de cultivo celular es una solución madre 100x que contiene siete tipos de aminoácidos no esenciales; oncostatina-M: glicoproteína con un peso molecular aproximado 28 kDa, es una citoquina pleiotrópica del tipo IL-6; Rspodn-1: es una proteína que se encuentra en el cromosoma 1 interactúa en humanos con Wnt4 en el proceso de desarrollo sexual femenino; suplemento N2: concentrado 100X químicamente definido de la formulación N-2 de Botenstetn; Wnt/beta-catenina: proteína para señalización; Lgr5: marcador para la inducción del endodermo; Wnt: vía de señalización canónica; Y-glucocorticoides: son hormonas de la familia de los corticosteroides que participan en la regulación del metabolismo de carbohidratos, ZRNF3 y RFN43 son dos ligasas E3 transmembrana que eliminan los receptores Wnt de la superficie de las células madre.

4.2. Desarrollo en nuevas terapias farmacológicas

Algunos tipos celulares como cardiomiocitos y hepatocitos que son generados a partir de células madre embrionarias humanas podrían proporcionar una población ideal de células para evaluar con mayor exactitud la efectividad de un determinado fármaco o su toxicidad (Arias & Felmer, 2009). Se podría revelar la toxicidad de ciertos fármacos o drogas que usualmente no muestra en ensayos convencionales *in vivo*.

4.3. Terapia de reemplazo celular

La aplicación de las células madre embrionarias que ha recibido mayor atención en los últimos años es la terapia de reemplazo celular o medicina regenerativa (figura 3), que permitiría el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades debilitantes, tales como diabetes tipo I, enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Parkinson y enfermedades de las células sanguíneas (Doss y col 2004). En este caso, lo que se busca es reemplazar células dañadas por células funcionales que restituyan la función normal de los tejidos u órganos de forma más eficiente que a través de terapias convencionales como son los trasplantes, las terapias farmacológicas y/o los tratamientos con proteínas recombinantes. Sin embargo, hasta la fecha el éxito de estas terapias es limitado, existiendo varias interrogantes que aún necesitan ser resueltas. Una de ellas es el número de células que deben ser trasplantadas y su estado de diferenciación. Además, en el trasplante con células madre embrionarias existe el riesgo de contaminación con células madre embrionarias residuales no diferenciadas, las cuales se sabe pueden desarrollar teratomas cuando son trasplantadas (Evans y Kaufman 1981, Thomson y col 1998).



Modificado de Keller, 2005

Figura 3. Usos potenciales de las células madre embrionarias (ES cells) en investigación y medicina. Generación de células madre embrionarias desde blastocistos normales (fecundación) o desde blastocistos clonados (transferencia nuclear de células somáticas).

Potential use of stem cells (EG cells) in research and medicine. Generation of ES cells from normal blastocysts (fertilization) or from blastocyst derived from cloning (somatic cell nuclear transfer).

4.4. Clonación terapéutica

Para sobreponer el problema habitual del rechazo del injerto por el sistema inmunológico del receptor se han desarrollado numerosas estrategias, la más reciente y conflictiva es quizás la clonación terapéutica, la cual involucra la obtención de células madre embrionarias isogénicas desde embriones clonados, las que pueden ser diferenciadas específicamente en células regenerativas para pacientes que requieren terapia de trasplante celular (Han y col 2007). En la clonación terapéutica los núcleos de células somáticas de un paciente son fusionados con ovocitos enucleados, cultivándolos in vitro hasta la etapa de blastocistos y derivando de la masa celular interna líneas de células madre embrionarias isogénicas humanas (figura 3). Sin embargo, las limitaciones de este procedimiento están dadas por la prohibición que existe en muchos países para generar embriones humanos clonados y por la escasez de ovocitos humanos para estos propósitos (Mombaerts 2003).

5. Uso ético de células madre embrionarias

Existe un problema ético en cuanto al uso de células madre embrionarias, ya que supone la destrucción de un ser humano que de otra manera podría desarrollarse, y por tanto está siendo usado como medio. Ante todo, se ha de preservar el valor y la dignidad de la vida humana. La primera cuestión ética es que estatuto moral y antropológico hemos de dar al embrión y las células madre totipotentes que son capaces de generar un individuo humano completo. Existe la corriente de no considerar como persona, y ni siquiera como ser humano, al embrión preimplantacional. El hecho es que toda célula totipotente que pueda formar un ser humano entero en las condiciones adecuadas constituye, con todo derecho, la vida de un ser humano que hay que respetar. Es un hecho científico que la vida de un ser humano comienza con la formación del cigoto, célula completamente estructurada con toda la información para el desarrollo. (Yunta, 2003). Es inmoral el destruir embriones humanos para investigación o para sanar a otra persona. La pregunta es si sería ético destruir unos pocos embriones para ayudar a millones de personas que sufren de enfermedades, pero no se puede sacrificar una clase de seres humanos para beneficiar a otra. También es inmoral la creación de embriones humanos con el solo propósito de usarlos para la investigación. Se crea en la sociedad una indiferencia hacia el embrión humano como si fuera manipulable de acuerdo con intereses. Toda investigación debe regirse por principios éticos. Como vida humana el embrión ha de ser protegido y por tanto es lícito poner límites a la investigación que se haga con ellos.

6. Conclusiones

1. La organogénesis es un proceso esencial en el desarrollo embrionario, donde las células madre juegan un rol fundamental al diferenciarse en tejidos y órganos específicos. Este proceso depende de una compleja

interacción de señales moleculares y celulares que permiten la formación organizada de los sistemas del cuerpo humano.

2. Las células madre embrionarias y adultas son herramientas clave en la medicina regenerativa, ya que permiten el desarrollo de terapias innovadoras para la reparación de órganos y tejidos dañados. Su capacidad de diferenciación abre la posibilidad de generar órganos completos o parcialmente funcionales mediante técnicas como los organoides.
3. El desarrollo de modelos experimentales in vitro, como los organoides, es un avance crucial. Estos modelos permiten estudiar enfermedades, probar medicamentos y entender mejor la organogénesis sin necesidad de recurrir a modelos animales o humanos en etapas avanzadas.
4. Existen dilemas éticos importantes relacionados con el uso de células madre embrionarias, ya que su obtención implica la manipulación y, en muchos casos, la destrucción de embriones humanos. Esto ha generado debates sobre el respeto a la vida, el inicio de la vida humana y la protección de los derechos del embrión. Por esta razón, la investigación en este campo requiere un marco ético y legal bien definido que respete los principios de bioética.
5. A pesar de los avances, la terapia con células madre enfrenta desafíos técnicos y bioéticos. La generación de órganos funcionales, la prevención de la formación de tumores (como teratomas), el rechazo

inmunológico y la regulación internacional del uso de células madre siguen siendo obstáculos a resolver.

Finalmente, el estudio de la interacción entre células madre y organogénesis es fundamental no solo para la comprensión del desarrollo embrionario, sino también para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes en el futuro.

7. Bibliografía

- 10a. *Stem Cells—Teacher Background.pdf*. (s. f.). Recuperado 16 de julio de 2025, de https://www.ohsu.edu/sites/default/files/2019-02/10a.%20Stem%20Cells%20-%20Teacher%20Background.pdf?utm_source=chatgpt.com
- Amiel-Pérez, J., Amiel-Sáenz, J., & Amiel-Torrelío, M. (2022). Organoides: Fundamentos, presente y futuro. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 227-235. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2022.392.10203>
- Arias, M., & Felmer, R. (2009). Biología de las células madre embrionarias (ES cells) en distintas especies: Potenciales aplicaciones en biomedicina. *Archivos de medicina veterinaria*, 41(3). <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2009000300002>
- Li, Y., Xu, C., & Ma, T. (2014). In vitro organogenesis from pluripotent stem cells. *Organogenesis*, 10(2), 159. <https://doi.org/10.4161/org.28918>
- Pennings, S., Liu, K. J., & Qian, H. (2018). The Stem Cell Niche: Interactions between Stem Cells and Their Environment. *Stem Cells International*, 2018, 4879379. <https://doi.org/10.1155/2018/4879379>
- Siggia, E. D. (2018). *Inter-cellular Interactions and Patterns: Vertebrate Development and Embryonic Stem Cells* (No. arXiv:1801.09142). arXiv. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1801.09142>

Yunta, E. R. (2003). El potencial terapéutico de las células madre. Eticidad del uso de las células madre embrionarias. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, 32(2), Article 2. <https://doi.org/10.11565/arsmed.v32i2.266>