



## Generalidades y aplicaciones de las células madre

Maribel Mata-Miranda,\* Gustavo J Vázquez-Zapién,† Virginia Sánchez-Monroy§,||

\* Subsección de Biología Celular y Tisular, Escuela Médico Militar, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea.

† Subsección de Investigación, Escuela Médico Militar, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea.

§ Laboratorio Multidisciplinario de Investigación, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, México.

|| Centro de Estudios Científicos y Tecnológicos Núm. 6.

### RESUMEN

Una célula madre (CM) es capaz de dividirse indefinidamente y diferenciarse en distintos tipos de células especializadas, no sólo morfológicamente sino también de forma funcional. A finales del siglo XX los histoembriólogos Boveri y Haeckel acuñaron el término de células madre (CM). Atendiendo a su origen, las CM se clasifican en embrionarias y adultas, en tanto que de acuerdo a su potencial y capacidad de diferenciación se clasifican en: totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales. Dentro de las características principales de las CM se encuentran a) autorrenovación, debida a la actividad de la telomerasa; b) potencialidad, que es la capacidad de diferenciarse en otro tipo celular; c) baja inmunogenicidad, debido a una baja expresión del complejo principal de histocompatibilidad I (MHC I) y carencia de la expresión de MHC II. Las principales investigaciones que se han desarrollado con CM han sido con la finalidad de diferenciarlas *in vitro* hacia otros tejidos como: páncreas, condrocitos y cardiomiocitos, entre otros, con el objetivo de llegar a ser una fuente de reemplazo celular. Sin embargo, tienen otras aplicaciones, como el vehículo terapéutico de genes para enfermedades monogénicas o como vehículo de terapias antitumorales, además de la tecnología de CM pluripotentes inducidas (iPSC) que ha permitido evaluar la toxicidad en diversos fármacos.

**Palabras clave:** Células madre, células troncales, pluripotentes, multipotentes, regeneración.

### ABSTRACT

A stem cell (SC) is capable to divide indefinitely and differentiate into several specialized cell types, not only morphologically but also functionally. The term of SC emerged at the late twentieth century, by histologists and embryologist Boveri and Haecker. According to their origin the SC are classified in embryonic and adult, while according to their potential and differentiation capacity, they are classified in: totipotential, pluripotential, multipotential and unipotential. The main SC features are: a) self-renewal, which is due to the telomerase activity; b) pluripotentiality, which is their ability to differentiate into other cell types; c) low immunogenicity, due to the low expression of the major histocompatibility complex I (MHC I) and lack expression of MHCII. The major SC works have been developed with aimed to differentiate the SC *in vitro* to other tissues such as pancreas, chondrocytes and cardiomyocytes among others, in order to become a cell replacement source; however, there are other applications such as gene therapy vehicle for monogenic diseases, or as a vehicle for antitumor therapies. In additions, the induced pluripotent stem cells (iPSC) technology has allowed human toxicity evaluation of various drugs.

**Key words:** Stem cells, pluripotent, multipotent, regeneration.

### HISTORIA DE LAS CÉLULAS MADRE

Una célula madre (CM) o célula troncal, es aquella capaz de dividirse indefinidamente y diferenciarse a distintos tipos de células especializadas, no sólo morfológicamente sino también en lo funcional.<sup>1</sup>

Alexis Carrel fue un cirujano innovador y premio Nobel, que realizó experimentos con trasplante y

reparación de órganos, llevando avances al campo de la cirugía y cultivos celulares. En enero de 1912 puso parte del corazón de un embrión de pollo con medio nutriente fresco, y encontró que cada 48 horas el tejido doblaba su tamaño, sobreviviendo por 34 años, marcando este antecedente nuevas alternativas hacia la medicina regenerativa.<sup>2</sup> Sin embargo, fue hasta 1960 cuando Ernest McCulloch y James Till estudiaron los efectos de la radiación en la hemato-

poyesis de la médula ósea (MO), realizaron una serie de experimentos que involucraron la inyección de células de MO en ratones irradiados, observando que pequeños nódulos habían crecido en los bazo de los ratones, en proporción al número de células de MO inyectadas.<sup>3</sup> Posteriormente, en 1961, describieron cómo estas células daban origen a colonias hematopoyéticas multilineales en hígado, dando las bases para su teoría de células madre (CM). Estos investigadores, en 1963, en colaboración con Lou Siminovitch, obtuvieron pruebas de que estas mismas células de la MO fueron capaces de autorrenovarse, un aspecto crucial de la definición funcional de las CM.<sup>4</sup>

Dos décadas después, en 1981, los científicos británicos Martin Evans y Matthew Kaufman fueron los primeros en aislar exitosamente de la masa celular interna del blastocisto células madre embrionarias (CME) de ratón y cultivarlas.<sup>2</sup> Sin embargo, fue hasta finales del siglo XX cuando el científico alemán Ernst Haeckel y su equipo de investigación fusionaron los conceptos de filogenia y ontogenia para describir las *stammzelle* (*stem cell*), acuñándose el término de CM, como un concepto para definir a las células primordiales que se diferencian en diversos tipos de células y en organismos multicelulares. Los argumentos de Haeckel se basaron en la evidencia propia de sus observaciones del desarrollo embrionario. El término CM oficialmente entró en el contexto científico cuando éstas fueron utilizadas por los histoembriólogos Theodor Boveri y Valentin Haeckel, quienes describieron las características hereditarias de las células germinales y su pluripotencialidad, así como su autorrenovación.<sup>5</sup>

En 1998, la revista *Science* publicó que el profesor Thomson de la Universidad de Wisconsin había desarrollado la primera línea de células madre embrionarias humanas (HCME), derivadas exitosamente de la masa celular interna de un blastocisto producido por fertilización *in vitro* (FIV). “Esta línea celular debe ser usada en el desarrollo biológico humano, descubrimientos farmacológicos y en la medicina del trasplante.”<sup>6,7</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE

Las células madre pueden clasificarse atendiendo a su origen en: células madre adultas (CMA) y células madre embrionarias (CME). Las CMA o multipotenciales, también son conocidas como órgano-específicas, ya que generan los tipos celulares del mismo teji-

do. Las CME provienen de embriones y actualmente se conocen tres fuentes para su obtención, a saber: a) embriones que no llegaron a utilizarse en los procedimientos de FIV, b) embriones creados de células somáticas por técnicas de transfección y c) líneas de CME ya existentes, las cuales se obtienen de cultivos celulares. Estas últimas son las que han provocado menos controversia en cuanto a factores bioéticos.<sup>8</sup>

La diferencia entre las CME y las CMA radica en la capacidad de cada una para generar las líneas germinales de un organismo. Las CMA se derivan principalmente de la MO, mismas que son capaces de generar todos los tipos celulares de la sangre y del sistema inmune; se han aislado también de la piel, tejido adiposo, ligamentos periodontales, membranas sinoviales, hueso trabecular, sistema nervioso, piel, entre otros.<sup>9-11</sup>

Aunque parece ser que en todos los tejidos existen CM capaces de compensar los daños y mantener la reparación, el sistema nervioso central y el corazón son tejidos en los cuales su activación y reparación después del daño parece ser menor o tardío. Se conoce que a edades más tempranas existen células suficientes para compensar los daños y mantener la reparación. Sin embargo, con la edad y la presencia de algunas enfermedades crónicas, se llegan a producir fallos en la capacidad de reparación, debido a que disminuye el número y función de las CM progenitoras y además pierden la capacidad de hacer frente a las mayores demandas de reparación existente.<sup>12</sup>

Otra clasificación que se aplica a las CM se basa en su potencial y capacidad de diferenciación (*Figura 1*):

1. Totipotenciales. Únicamente el cigoto y las descendientes de las dos primeras divisiones son células totipotenciales ya que tienen la capacidad de formar tanto el embrión como el trofoblasto de la placenta.
2. Pluripotenciales. A los cuatro días las células totipotenciales empiezan a diferenciarse, formando el blastocisto y la masa celular interna. Las células de la masa celular interna son consideradas pluripotenciales y pueden diferenciarse en las tres líneas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo), pero pierden la capacidad de formar la placenta.
3. Multipotenciales. Son células capaces de producir un rango limitado de linajes de células diferenciadas de acuerdo a su localización; por ejemplo, las CM del sistema nervioso central

tienen el potencial de generar tres tipos celulares: neuronas, oligodendrocitos y astrocitos.

4. Unipotenciales. Son células capaces de generar un solo tipo de célula específica; por ejemplo, las CM en la membrana basal de la epidermis interfollicular, que producen únicamente escamas queratinizadas.<sup>4</sup>

En el año 2006, el Dr. Shinya Yamanaka logró un importante avance en la reprogramación celular al insertar cuatro genes de pluripotencialidad de las CM en células somáticas, dando lugar a células madre pluripotentes inducidas (iPSC).<sup>4,13,14</sup>

## CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE

Las células madre (CM) pluripotentes comparten muchas propiedades en común con las células cancero-

sas, incluyendo autorrenovación, rápida proliferación y actividad de la telomerasa.<sup>7,15</sup> A continuación se detallan las características de las CM:

1. División celular simétrica y asimétrica. Las CM son definidas por su capacidad de producir una CM y una célula diferenciada mediante una división celular asimétrica. El número de CM se mantendrá constante si únicamente se lleva a cabo la división simétrica, siempre y cuando en cada ciclo una CM pueda dar lugar a dos CM hijas. La división simétrica de las CM provee un mecanismo para incrementar la población de CM después de una pérdida de las mismas, aunque también puede llevarnos a un ascenso peligroso en el número de CM que nos guiará a la letalidad, expansión y lesiones parecidas a los tumores.<sup>4</sup>
2. Autorrenovación. Las CM tienen sus telómeros mucho más largos que cualquier otro tejido

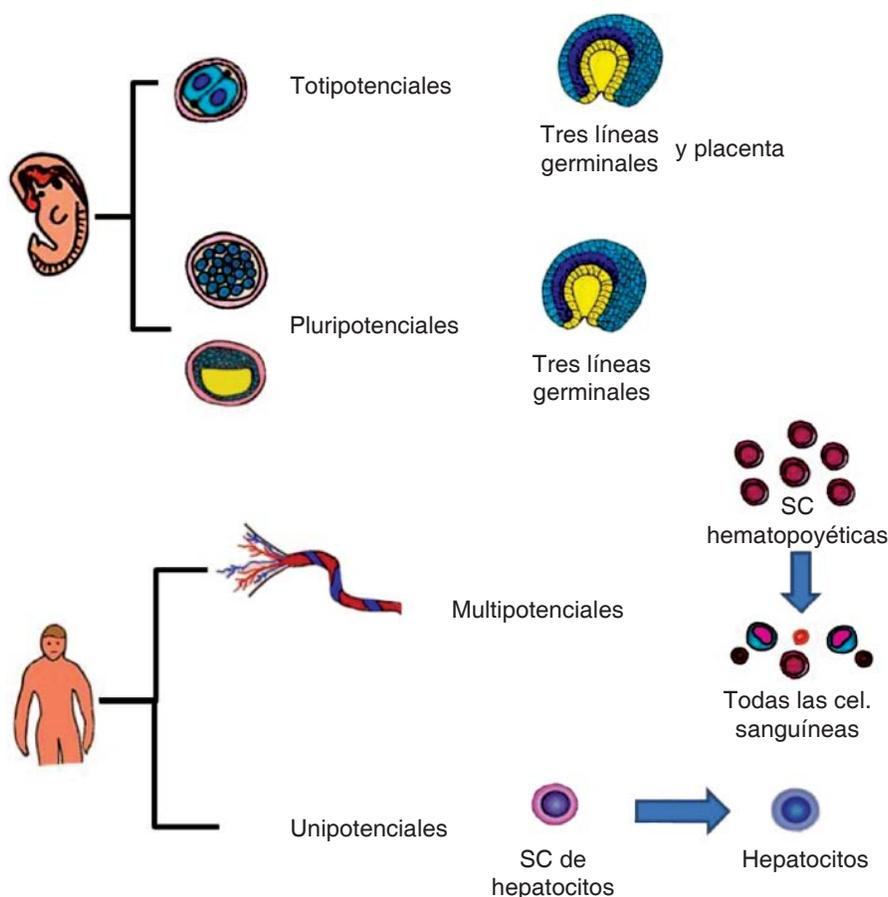


Figura 1.

Las CM se dividen en embrionarias y adultas de acuerdo a su origen, aunque basándose en su potencialidad pueden ser totipotenciales, dando lugar a las tres líneas germinales y a la placenta; pluripotenciales, con la capacidad de diferenciarse en las tres líneas germinales; multipotenciales, limitadas a diferenciarse a un linaje celular específico de acuerdo a su localización y unipotenciales, las cuales generan un tipo celular específico.

embrionario. A partir de esta observación, se han preguntado si la característica de estos telómeros hiperlargos son una propiedad natural de las CM pluripotentes, como aquellas que se presentan en la masa celular interna del blastocisto, en que su gran capacidad de autorrenovación se debe a la actividad de la telomerasa.<sup>16</sup> Por otro lado, también se ha demostrado que los telómeros de las células madre pluripotentes inducidas aumentan su longitud después de su reprogramación nuclear, hasta alcanzar la longitud de los telómeros de una CM.<sup>17</sup>

3. Pluripotencialidad. Se refiere a la capacidad que tienen las blastómeras y las células de la masa celular interna del blastocisto para generar diversos tejidos embrionarios, líneas germinales, o como ya se ha citado antes, la capacidad que tiene una célula madre para diferenciarse en otro tipo de célula.

Hasta el momento se han identificado tres factores de transcripción, como factores reguladores de la pluripotencialidad: 1) proteína de unión octamérica-4 (*oct-4*), 2) SRY-box que contiene el gen 2 (*sox-2*) y 3) homeobox *nanog* (*nanog*).<sup>18</sup> *Oct-4* se considera una proteína importante para la pluripotencialidad, debido a que es un factor irremplazable en la reprogramación de las células madre pluripotentes inducidas. *Oct-4* es una proteína de unión al *desoxyribonucleic acid* (DNA) que se expresa exclusivamente durante las etapas tempranas del desarrollo embrionario. Por su parte, *sox-2* fue descubierto como un factor de transcripción que continuamente se unía al lado del motivo de *oct-4*, siendo lo más importante la interacción de *sox-2* con *oct-4*. *Sox-2* colabora con *oct-4* activando *fgf-4*, un gen que es expresado en las células de la masa celular interna del blastocisto y posteriormente en distintos tejidos embrionarios. Finalmente, *nanog* fue descubierto por las diferencias de secuencias expresadas en CME de ratón y las células somáticas,<sup>19</sup> su nombre proviene del mito celta "Tir Nan Og" (tierra de la eterna juventud), ya que sin *nanog*, la pluripotencia no se desarrolla y las células de la masa celular interna del blastocisto quedan atrapadas en un estado prepluripotente, estado indeterminado, que no es viable.<sup>20</sup>

4. Estrategias citoprotectoras. Muchas células han adquirido la habilidad de resistir agentes

citotóxicos mediante un sistema de detoxificación basado en enzimas o por su habilidad de exportar rápidamente xenobióticos nocivos. En 1996, Goodell y colaboradores reportaron un nuevo método para el aislamiento de CM hematopoyéticas, basado en la capacidad de las mismas de efluir un tinte fluorescente, habilidad que fue inhibida por el verapamil.<sup>4,21</sup>

5. Inmunogenicidad. Se ha demostrado que la respuesta inmune de las CME es baja en comparación con las CMA alogénicas, debido a la baja expresión del complejo principal de histocompatibilidad I (MHC I) y la falta de expresión de MHC II, aunque se ha probado en un modelo murino que aun a niveles bajos de MHC I puede desencadenar una respuesta citotóxica.<sup>5</sup>

## APLICACIONES CLÍNICAS DE LAS CÉLULAS MADRE

La primera es la de vehículo terapéutico de genes, en el caso de enfermedades monogénicas o incluso como vehículo de terapias antitumorales o antianangiogénicas.<sup>1</sup>

La segunda y principal aplicación es la que se le ha dado aprovechando su potencial de diferenciación en el uso de la regeneración de tejidos destruidos o dañados, como terapia de reemplazo celular o medicina regenerativa. En esta área se están desarrollando trabajos de investigación donde se busca reemplazar células dañadas por células funcionales que restituyan la función normal de los tejidos u órganos en enfermedades debilitantes, tales como: diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Parkinson y enfermedades de células sanguíneas.<sup>22</sup>

Actualmente existen muchas investigaciones enfocadas a descubrir células progenitoras que sirvan como banco de células para usos terapéuticos, habiéndose evaluado varias estrategias, las que incluyen a) terapias celulares derivadas de células autólogas, y b) terapias celulares derivadas de líneas celulares establecidas desde una variedad de CM que incluyen MO, cordón umbilical, CME, así como células de tejidos u órganos de animales genéticamente modificados.<sup>23</sup>

Actualmente la principal aplicación de las CM es con la MO, la cual es un recurso celular propio, accesible y abundante para la terapia celular de CM autólogas.<sup>5</sup> Sin embargo, se encuentran en poca can-

tividad en el tejido humano.<sup>24</sup> La frecuencia de las CMA es de aproximadamente 1/106 células nucleadas en la MO y de 1/104 en el cordón umbilical, y el número va disminuyendo significativamente con la edad. Aunque éstas pueden ser expandidas bajo ciertos criterios de cultivo, su número sigue siendo limitado, ya que en cultivo las CM de MO soportan de 6 a 10 pases y las de cordón umbilical pueden soportar hasta 40 pases.<sup>25</sup> No obstante, esta limitante no ha impedido su uso, y desde hace más de 50 años se han empleado CM de MO para restaurar células hematopoyéticas, obteniéndose resultados favorables.<sup>26</sup>

Otra de las aplicaciones de las CM ha sido la que induce a la formación de condrocitos. Poe y colegas, desde 1994 han realizado protocolos en ingeniería de tejidos para lograr diferenciar *in situ* CMA en cartilago; estos procedimientos combinan estas células con matrices biológicas activas y factores de crecimiento que inducen a la formación de condrocitos.<sup>5</sup>

En el área de cardiología se han desarrollado trabajos donde se han trasplantado CM de MO en corazones lesionados de ratas, habiéndose observado mejoría en la función cardíaca.<sup>5</sup> En la reparación de miocardio se han postulado diferentes efectos de las CM, como la diferenciación local de estas células en cardiomiocitos, liberación de factores solubles paracrinos que promuevan la proliferación de células residentes de tejido y/o la fusión de CM con células cardíacas.

Igualmente se han realizado trasplantes de CMA en pacientes con defectos congénitos en el músculo esquelético como distrofia muscular y otras miopatías, en que se ha observado mejoría en la estructura y función del músculo. Las CMA obtenidas de la membrana sinovial han mostrado *in vivo* un potencial miogénico en el modelo de ratón mdx con distrofia muscular de Duchenne.<sup>24</sup>

Los potenciales terapéuticos de las CMA y las CME han sido extensivamente investigados en ensayos clínicos. Las CMA han sido ampliamente exploradas en ensayos clínicos de fase I, II y III en enfermedades cardiovasculares, como: esclerosis múltiple, apoplejía, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, osteogénesis imperfecta, distrofia macular, degeneración macular y lesión de médula espinal, entre otros.<sup>27</sup> Desafortunadamente, sólo algunos casos han sido totalmente efectivos, como en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.<sup>28</sup>

En la actualidad, uno de los principales peligros de la terapia con CM es la posibilidad de inducción

de tumores; en estos casos se ha sugerido que la posibilidad de desarrollar tumores depende del número de células aplicadas.<sup>24</sup>

## ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN PARA APLICACIONES CLÍNICAS DE LAS CÉLULAS MADRE

Numerosos estudios de investigación se han desarrollado con fines de aplicación en terapias de reemplazo, como el de Ku y colaboradores,<sup>29</sup> quienes basándose en la pluripotencialidad que tienen las CME de generar las tres líneas germinales han utilizado CME de ratón para diferenciarlas *in vitro* a otros tejidos como páncreas. Igualmente, en los trabajos de Jiang y su grupo<sup>30</sup> se han obtenidos células funcionales productoras de insulina *in vitro* a partir de CME humanas.

Otra aplicación en el área de investigación es la evaluación de la toxicidad, la cual es un problema importante en el desarrollo de fármacos rentables, ya que existe una gran necesidad de mejorar las herramientas para poder predecir con precisión las reacciones adversas a los medicamentos.<sup>31</sup> En esta área, la tecnología de las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) humanas tiene el potencial de superar las ineficiencias en la detección temprana de fármacos y pruebas clínicas, permitiendo a los investigadores utilizar células humanas que reflejan una gran variedad de orígenes genéticos en ensayos que requieren una muestra mínima. Por ejemplo, los cardiomiocitos derivados de iPSC muestran características normales, sobreviviendo bajo condiciones de cultivo celular durante períodos prolongados y, por lo tanto, tienen el potencial de servir como un modelo humano para el desarrollo de fármacos y pruebas de toxicidad.<sup>32</sup>

## CONCLUSIONES

La principal característica que define a una CM es la potencialidad, misma que ha servido para su clasificación en totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales. Así mismo, de acuerdo a esta capacidad de diferenciación, diversos científicos se han dado a la tarea de buscar genes de pluripotencialidad, obteniendo como resultado que en el 2006 Yamanaka<sup>13</sup> insertara genes de pluripotencialidad a una célula somática y lograra hacer lo que se conoce

hoy en día como iPSC, motivo por el cual en el 2012 fuera acreedor al premio Nobel. Este hecho ha sido un paso importante para incrementar el desarrollo de trabajos de investigación, que conlleven a la terapia celular, e inclusive, ha dado una nueva herramienta a la farmacología para evaluar la toxicidad de fármacos.

## AGRADECIMIENTOS

El trabajo fue soportado por el Programa de Igualdad entre mujeres y hombres SDN 2012.

## REFERENCIAS

1. Prósper F, Gavira J, Herreros J, Rábago G, Luquin R, Moreno J et al. Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. *An Sist Sanit Navar*. 2006; 29: 219-34.
2. Bajada S, Mazakova I, Richardson JB, Ashammakhi N. Updates on stem cells and their applications in regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med*. 2008; 2: 169-83.
3. Maehle AH: Ambiguous cells: the emergence of the stem cell concept in the nineteenth and twentieth centuries. *Notes Rec R Soc Lond*. 2011; 65: 359-78.
4. Alison MR, Islam S. Attributes of adult stem cells. *J Pathol*. 2009; 217: 144-60.
5. Brunt K, Weisel RD, Li RK. Stem cells and regenerative medicine future perspectives. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012; 90: 327-35.
6. Plomer A, Taymor KS, Scott CT. Challenges to human embryonic stem cell patents. *Stem Cell*. 2008; 2: 13-7.
7. Power C, Rasko J. Will Cell Reprogramming resolve the embryonic stem cell controversy? A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2011; 155: 114-21.
8. Hug K. Sources of human embryos for stem cell research: ethical problems and their possible solution. *Medicine (Kaunas)*. 2005; 41: 1002-10.
9. Giraldo J, Madero C, Ávila M, Cuneo S, López C, Aparicio A. Artículo de revisión células madre. *Rev Colomb Obst Gin*. 2009; 54: 87-95.
10. Snyder E, Haley R. Cellular therapy: a physician's handbook. Washington, DC: American Association of Blood Banks (AABB); 2004.
11. Orbay H, Tobita M, Mizuno H. Mesenchymal stem cell isolated from adipose and other tissues: basic biological properties and clinical applications. *Stem cells Int*. 2012; 2012: 1-9.
12. Prósper F, Perez A, Cosin J, Panizo A, Rifón J, Hernández M. Utilización de células madre en terapia regenerativa cardiaca. *Rev Med Univ Navarra*. 2002; 46: 24-8.
13. Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cell from mouse fibroblasts by four transcriptions factors. *Cell Prolif*. 2008; 41: 51-6.
14. Kelly C, Flatt CC, McClenaghan NH. Stem cell based approaches for the treatment of diabetes. *Stem Cells Int*. 2011; 2011: 1-8.
15. Gu E, Chen WY, Gu J, Burridge P, Wu JC. Molecular imaging of stem cells: tracking survival, biodistribution, tumorigenicity. *Theranostics*. 2012; 2: 335-45.
16. Varela E, Schneider R, Ortega S, Blasco M. Different telomere length dynamics at the inner cell mass *versus* established embryonic stem (ES) cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108: 15207-12.
17. Pereira F de A, Tavares RL, Camargos AF, Silva Filho AL. Telomerase activity alterations in sequential passages of mouse stem cells. *Cell Bio Int*. 2012; 36: 755-7.
18. Donovan P, Gearhart J. The end of the beginning for pluripotent stem cells. *Nature*. 2001; 414: 92-7.
19. Ng PM, Lufkin T. Embryonic stem cells: proteins interaction networks. *Biomol Concepts*. 2011; 2: 13-25.
20. Silva J, Nichols J, Theunissen TW, Guo G, van Oosten AL, Barrandon O et al. Nanog is the gateway to the pluripotent ground state. *Cell*. 2009; 138: 722-37.
21. Goodell MA, Brose K, Paradis G, Conner AS, Mulligan RC. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating *in vivo*. *J Exp Med*. 1996; 183: 1797-806.
22. Doss M, Koehler CI, Gissel C, Hescheler J, Sachinidis A. Embryonic stem cells: a promising tool for cell replacement therapy. *J Cell Mol Med*. 2004; 8: 465-73.
23. Asahara T, Kalka C, Isner JM. Stem cell therapy and gene transfer for regeneration. *Gene Ther*. 2000; 7: 451-7.
24. Páez D, Arévalo J, Rodríguez V. Evaluación de características morfológicas e inmunofenotipo de células madre mesenquimales en cultivo obtenidas a partir de sangre de cordón umbilical o médula ósea. *Nova*. 2007; 5: 114-25.
25. Wang Y, Han ZB, Song YP, Han ZC. Safety of mesenchymal stem cells for clinical application. *Stem cells int*. 2012; 2012: 1-4.
26. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. *Inmunología de Kuby*. 6ª ed. México, D.F: McGraw Hill Interamericana; 2007: 32-33.
27. Brunt KR, Weisel RD, Li RK. Stem cell and regenerative medicine – future perspectives. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012; 90: 327-35.
28. Chen CW, Corcelli M, Péault B, Huard J. Human blood-vessel-derived stem cells for tissue repair and regeneration. *J Biomed Biotech*. 2012; 2012: 1-9.
29. Ku HT, Zhang N, Kubo A, O'Connor R, Mao M, Keller G et al. Committing embryonic stem cells to early endocrine pancreas *in vitro*. *Stem Cells*. 2004; 22: 1205-17.
30. Jiang W, Shi Y, Zhao D, Chen S, Yong Y, Zhang J et al. *In vitro* derivation of functional insulin-producing cells from human embryonic stem cells. *Cell Res*. 2007; 17: 333-4.
31. Anson BD, Kolaja KL, Kamp TJ. Opportunities for human iPSC in predictive toxicology. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: 754-8.
32. Jia Q, Junyi M, Blake A. Use of pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes to understand mechanisms of cardiotoxic compounds. *Cell Notes*. 2009; 23: 10-12.

Correspondencia:

**Dra. Maribel Mata-Miranda**  
Subsección de Biología Celular y Tisular  
Escuela Médico Militar.  
Bld. Manuel Ávila Camacho S/N.  
Esq. Av. Ind. Mil.,  
Col. Lomas de Sotelo. México, D.F.  
Tel 5540 7720, ext: 175.  
E-mail: mmcmaribel@gmail.com