

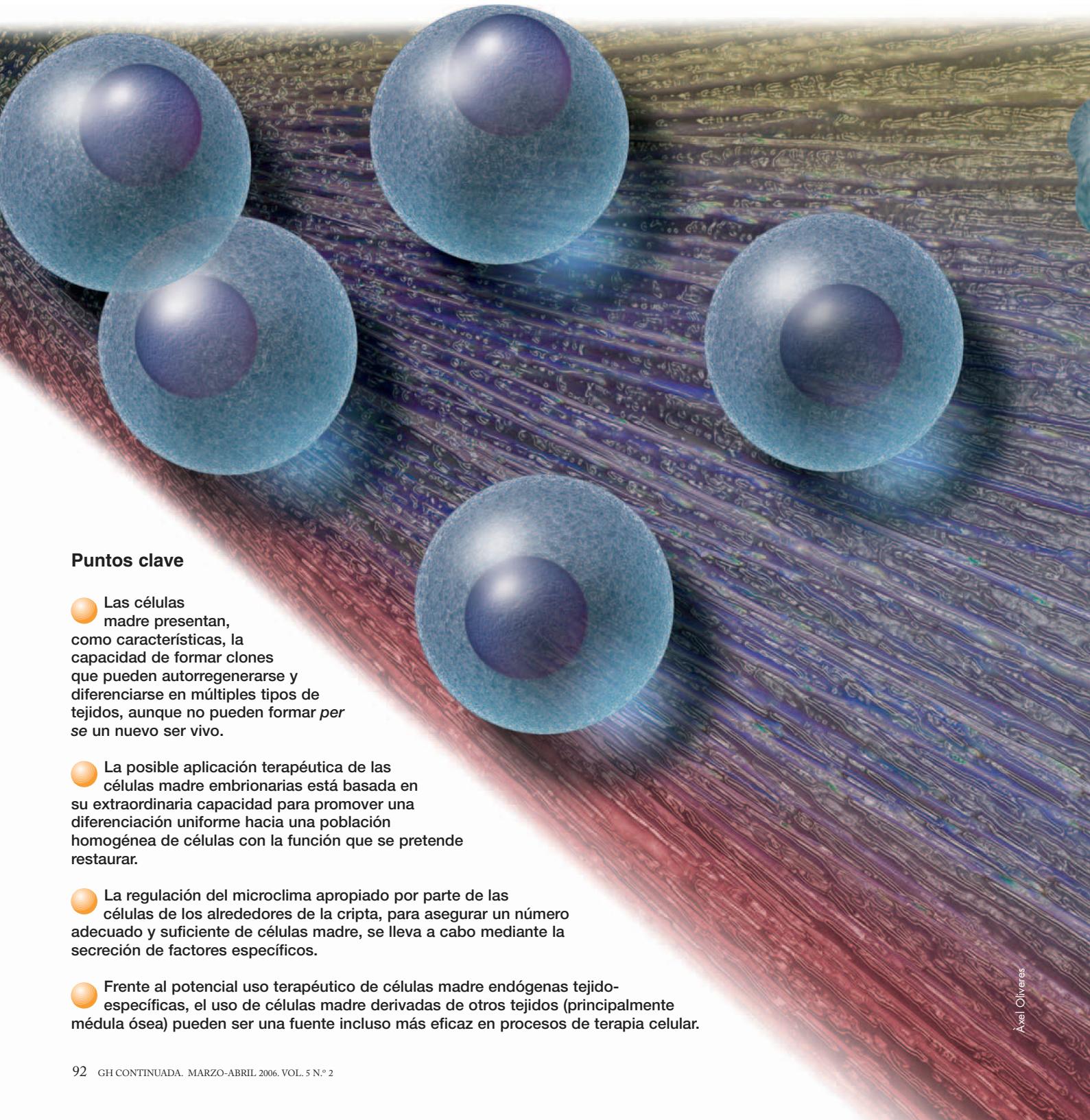
Hablemos de...

Investigación en células madre: aplicaciones potenciales en gastroenterología y hepatología

ALFREDO SANTANA^{a,b}, J. ANTONIO REIG^b, ENRIQUE ROCHE^b, NÉSTOR VICENTE^b, M. ISABEL ARRIBAS^b, BEATRIZ PAREDES^b, PATRICIA RUIZ^b Y BERNAT SORIA^b

^aUnidad Genética. Hospital Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. España.

^bInstituto de Bioingeniería. Universidad Miguel Hernández. Alicante. España.



Puntos clave

● Las células madre presentan, como características, la capacidad de formar clones que pueden autorregenerarse y diferenciarse en múltiples tipos de tejidos, aunque no pueden formar *per se* un nuevo ser vivo.

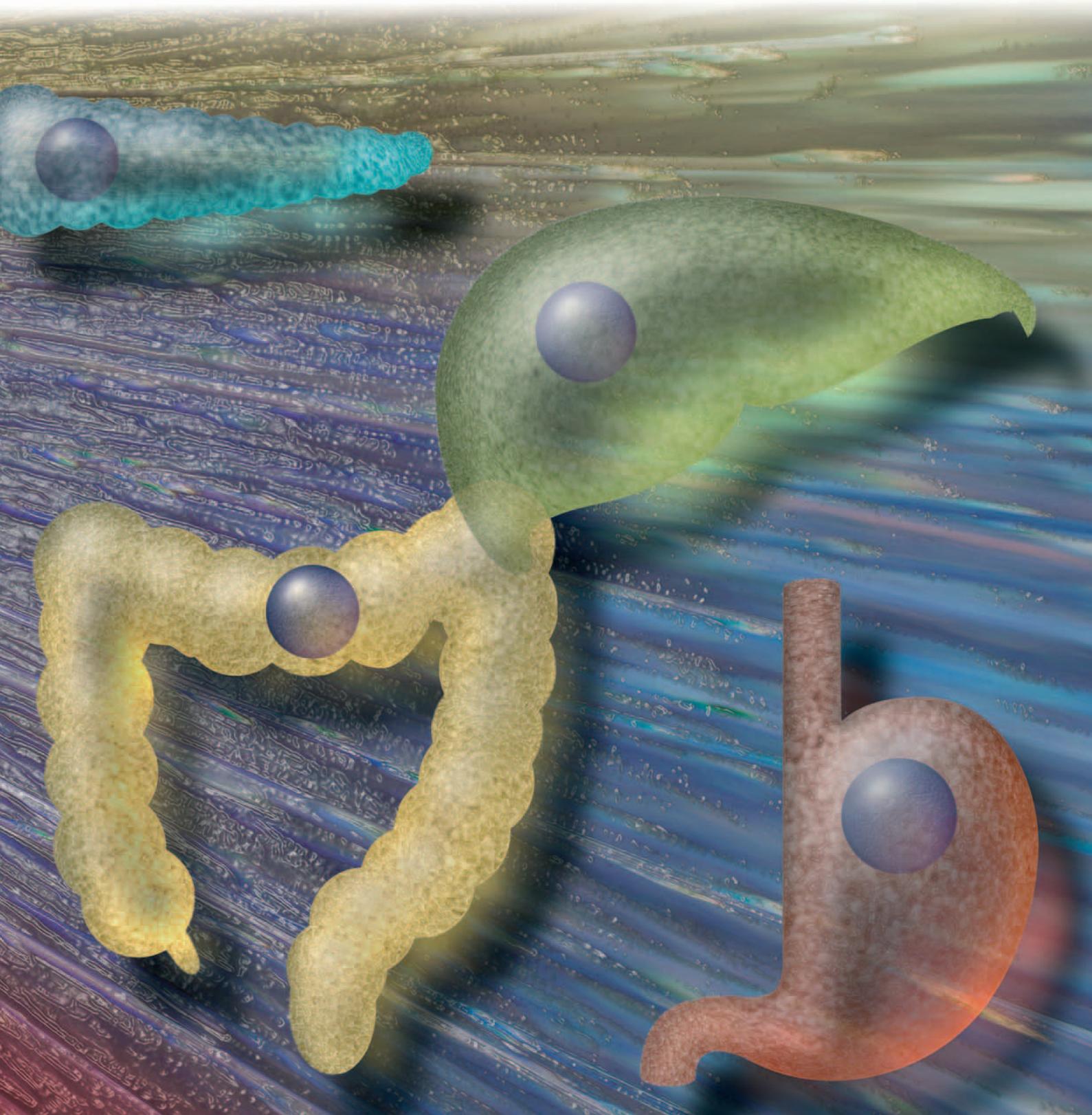
● La posible aplicación terapéutica de las células madre embrionarias está basada en su extraordinaria capacidad para promover una diferenciación uniforme hacia una población homogénea de células con la función que se pretende restaurar.

● La regulación del microclima apropiado por parte de las células de los alrededores de la cripta, para asegurar un número adecuado y suficiente de células madre, se lleva a cabo mediante la secreción de factores específicos.

● Frente al potencial uso terapéutico de células madre endógenas tejido-específicas, el uso de células madre derivadas de otros tejidos (principalmente médula ósea) pueden ser una fuente incluso más eficaz en procesos de terapia celular.

La investigación en células madre o troncales está permitiendo el avance en el conocimiento del desarrollo de un organismo completo a partir de una sola célula fecundada, así como comprender algunos de los mecanismos mediante los cuales los organismos adultos sanos reparan sus células dañadas. Las células madre se definen a través de una serie de características que las hacen distintas del resto. Se trata de un grupo de células que forman clones capaces de autorregenerarse y diferenciarse en múltiples tipos de tejidos, aunque

no pueden formar *per se* un nuevo ser vivo. La primera propiedad supone la capacidad de dividirse de un modo continuo y prácticamente ilimitado, y dar lugar a hijas feno y genotípicamente indiferenciables. La segunda característica, la pluripotencialidad, indica la capacidad de diferenciarse en múltiples tipos celulares¹. Son muchas las categorías que se usan para clasificarlas pero, atendiendo exclusivamente a su origen, distinguimos, básicamente, las células madre embrionarias y las células madre adultas.



Células madre embrionarias

Tras la fecundación y, una vez completados varios ciclos de división mitótica, las células totipotentes derivadas del cigoto empiezan a especializarse generando una estructura morfológica conocida como blastocisto, formado por una masa celular interna que dará lugar al embrión propiamente dicho y una capa celular externa o trofoblasto que originará la placenta.

Las células madre embrionarias (ESC) de ratón se empezaron a aislar hace más de 20 años a partir de la masa celular interna de blastocistos de 4-5 días, lo que posibilitó posteriormente su cultivo *in vitro*^{2,3}. Estas ESC pueden originar cualquier célula del organismo, incluida la línea germinal; por ello, son pluripotentes. Las ESC aisladas pueden expandirse y mantenerse de forma indiferenciada en un medio de cultivo apropiado (fig. 1). El principal reto científico para buscar una posible aplicación terapéutica a esta extraordinaria capacidad es tratar de promover una diferenciación uniforme hacia una población homogénea de células con la función que se pretende restaurar en los pacientes potencialmente subsidiarios de trasplante⁴. Previamente, deberá demostrarse la capacidad regeneradora de estas células diferenciadas en modelos animales que reproduzcan la enfermedad en concreto. El hecho de que recientemente se haya descubierto la posibilidad de obtención y cultivo de estas células a partir de embriones humanos, provenientes de procesos de fertilización asistida, junto a la mayor apertura legal en muchos países, como el nues-

tro, ha incrementado las expectativas sobre la posible utilización clínica de las ESC⁵.

La creación de bancos de células inmunotipadas, para poder elegir la mayor compatibilidad posible antes de un trasplante y naturalmente la administración de una terapia inmunosupresora, son las principales vías para enfrentarse a un posible rechazo. Una alternativa sería la creación de líneas de ESC humanas autólogas mediante transferencia nuclear, fusionando el núcleo de una célula somática del paciente con el óvulo de una donante, al que previamente se ha extraído su núcleo; la célula híbrida resultante, tras ser activada, podría ser capaz de dar los primeros pasos de división y diferenciación que, supuestamente, deben desembocar en la formación de un preembrión del que se podrían obtener células pluripotentes para la obtención de diferentes tipos celulares mediante diferenciación dirigida *in vitro*: es lo que se conoce como clonación terapéutica. En el proceso de transferencia nuclear se produce una reprogramación genética que convierte esta célula híbrida en una célula totipotente⁶, capaz de iniciar el desarrollo embrionario que podría evolucionar *in vitro* hacia la diferenciación de distintos tipos celulares funcionales, con la particularidad de que tendrían la dotación genética del paciente y podrían ser trasplantados sin rechazo.

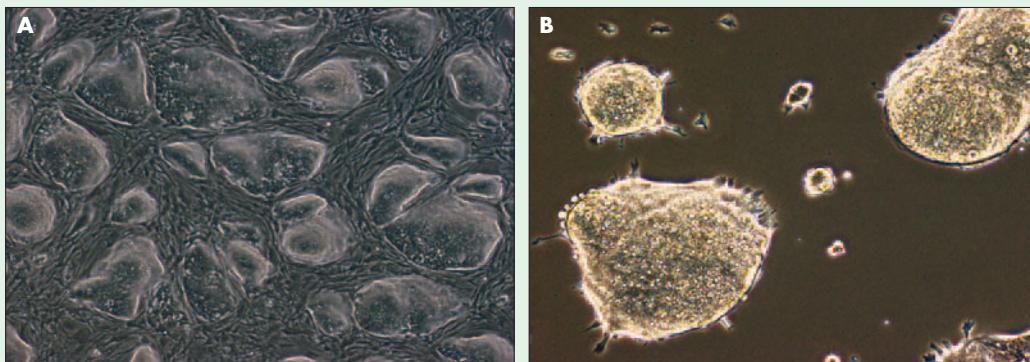


Figura 1. Células madre embrionarias aisladas y cultivadas *in vitro* en presencia de fibroblastos (A) y en su ausencia (B).

Células madre somáticas o adultas

Las células madre somáticas o adultas (ASC) permiten mantener la homeostasis y la integridad celular de los diferentes órganos y tejidos a lo largo de nuestra vida. Estas células son altamente indiferenciadas y se caracterizan por su capacidad de autorreplicación y diferenciación. Este peculiar proceso puede realizarse de 2 formas: mediante división asimétrica, cuando tras cada ciclo se originan 2 células distintas: una idéntica a la célula madre de la que procede, que permite la autorreplicación, y otra más diferenciada, con distinto fenotipo, que puede ser

Atendiendo exclusivamente a su origen, se diferencia entre las células madre embrionarias y las células madre adultas.

una célula en estado transitorio, comprometida hacia una célula madura determinada. La otra posibilidad es mediante división simétrica. En este caso, la célula troncal puede proliferar o diferenciarse dependiendo del estímulo que reciba. Este sistema es más flexible, pues el medio extracelular y las condiciones fisiopatológicas permiten regular el tamaño de la población de células troncales precursoras y la correspondiente progenie de células diferenciadas. Un importante concepto referido recientemente a la potencialidad de las ASC es el de “plasticidad”, por

el que se propone que el destino de estas células –que dan lugar a uno o varios tipos de células diferenciadas– es más flexible de lo que inicialmente se suponía y puede variar en función de determinadas condiciones⁷.

Las ASC, principalmente las procedentes de la médula ósea, se consideran en la actualidad la fuente principal de células con capacidad para regenerar ciertos tejidos. De hecho, fueron las primeras en utilizarse en la práctica clínica como medicina regenerativa, una nueva disciplina que estudia el uso de células para regenerar tejidos y órganos dañados, como una alternativa al trasplante de órganos. A pesar de su menor capacidad proliferativa con respecto a las ESC, las ASC son consideradas, en la actualidad,

La posible aplicación terapéutica de las células madre embrionarias está basada en su extraordinaria capacidad para promover una diferenciación uniforme hacia una población homogénea de células con la función que se pretende restaurar.

como una alternativa más cercana a la terapéutica en determinados casos, sobre todo por la posibilidad de utilizarse en autotrasplantes, lo que evitaría problemas asociados con el rechazo inmunológico. Para algunos de estos tratamientos ya se han iniciado ensayos clínicos con éxito, por ejemplo en la regeneración miocárdica utilizando ASC del propio paciente⁸.

La investigación con ambos tipos de células troncales, ESC y ASC, es complementaria y debería avanzar en paralelo pues, difícilmente, ninguno de los 2 tipos celulares por separado puede representar la única alternativa capaz de solucionar todas las posibles enfermedades susceptibles de terapia celular.

Células madre y diferenciación celular

Como se ha comentado, por definición, las células madre (o células troncales) tienen la capacidad de proliferar y diferenciarse, dando lugar a distintos tipos celulares. Esta capacidad de diferenciación puede ser limitada, como es el caso de las ASC, consideradas como multipotentes, ya que pueden generar *in situ* sólo algunos tipos celulares o mucho más versátil, como en las ESC, que son pluripotentes, es decir, pueden originar cualquiera de las más de 200 clases de células distintas que componen un organismo. La mayoría de las células que constituyen nuestro organismo son células somáticas, diferenciadas, que cumplen una función determinada para nuestra supervivencia. El daño diario que afecta a los tejidos y que supone una pérdida constante de células, en algunos casos, se contrarresta por simple división celular, como ocurre con los hepatocitos del hígado; en otros, no obstante, este daño se revierte gracias exclusivamente a la presencia de ASC. Esta población quiescente y difícil de localizar, por falta de marcadores celulares específicos, se activa en condiciones de daño celular, iniciándose un proceso de división y diferenciación que permite regenerar constantemente los distintos tipos celulares que componen los tejidos⁹. En algunos casos como, por ejemplo, en el epitelio intestinal, este proceso tiene una gran actividad debido al rápido recambio celular. Sin embargo, en otros tejidos de lenta regeneración, como cerebro, corazón o páncreas, el proceso es menos evidente.

Existen múltiples estrategias experimentales que se han desarrollado durante los últimos años que permiten la diferenciación de células madre hacia un tipo celular concreto. Es éste un campo de intensa investigación y base fundamental en el área de la bioingeniería

Para crear tolerancia inmunológica en el trasplante de células madre embrionarias se puede recurrir a la creación de líneas humanas autólogas mediante transferencia nuclear, fusionando el núcleo de una célula somática del paciente con el óvulo de una donante, al que previamente se ha extraído su núcleo.

Las células madre adultas permiten mantener la homeostasis e integridad celular de los diferentes órganos y tejidos a lo largo de nuestra vida.

Un importante concepto referido a la potencialidad de las células madre adultas es el de "plasticidad", por el cual se propone que el destino de estas células, dando lugar a uno o varios tipos de células diferenciadas, es más flexible de lo que inicialmente se suponía y puede variar en función de determinadas condiciones.

o ingeniería tisular, cuya misión es la de encontrar protocolos eficaces de diferenciación de células madre en la búsqueda de su potencial uso futuro en terapia celular. De un modo simplista pueden clasificarse en 3 grandes categorías, si bien en la mayoría de los casos es necesaria la combinación inteligente de ellos para lograr la diferenciación efectiva hacia un linaje específico.

Protocolos de selección mediante gating o cell trapping

Se basan en la expresión de genes transfectados que confieren una ventaja selectiva a un determinado grupo de células. De este modo, se usan constructos de ADN especialmente diseñados para obtener resistencia a antibióticos (p. ej., higromicina, puromicina) o la expresión de proteínas fluorescentes (p. ej., GFP) bajo el control de promotores tejido-específicos. En teoría, esta estrategia permite la obtención de cultivos puros de precursores o células diferenciadas a partir de ESC¹⁰.

Métodos coaxiales

Esta aproximación usa una estrategia de diferenciación directa, basada en la adición de factores de crecimiento específicos o modificando las condiciones de cultivo¹¹. La aplicación de esta tecnología, generalmente, necesita de amplios conocimientos en embriogénesis.

Estrategias direccionales

Mediante la transfección de ADN complementario bajo el control de determinados promotores se puede lograr la expresión constitutiva o regulada de factores de transcripción clave en el proceso de desarrollo o funcionalidad del tejido en cuestión¹¹.

Células madre intestinales

El epitelio intestinal de mamíferos es una monocapa de células que sirve de barrera selectiva entre el lumen del tracto gastrointestinal y los tejidos internos. Dos estructuras –*villi* y criptas– se repiten a lo largo y ancho de la mucosa del intestino delgado, aunque al llegar al colon el diseño se simplifica y son sólo las criptas las que tapizan sus paredes.

Mientras los *villi* son proyecciones hacia el lumen del intestino, las criptas son invaginaciones en la base de las cuales se localizan las células madre del epitelio intestinal (fig. 2). Las células madre dan lugar a las células progenitoras de los principales tipos celulares que forman dicho epitelio: células enteroendocrinas que secretan factores de crecimiento; células de Goblet secretoras de *mucus*; enterocitos, los más abundantes, dedicados a la absorción de nutrientes y, en el caso del intestino delgado, células de Paneth, que completan su diferenciación en la base de las criptas y tienen como función la de secretar péptidos antimicrobianos, enzimas digestivas y factores de crecimiento.

Excepto en el caso de las células de Paneth, las criptas están formadas, en su mayor parte, por células poco diferenciadas

que muestran altas tasas de proliferación. Según ascienden por el eje cripta-*villi* se diferencian de tal manera que las células que forman los *villi* completamente diferenciadas mueren y se desprenden del epitelio cuando llegan al extremo superior de éste, y finalmente son excretadas junto con el resto de materia fecal. Teniendo en cuenta que en humanos,

la duración aproximada de una célula, desde que nace en la base de la cripta hasta que muere y pasa al lumen del tracto gastrointestinal, es de 5 a 7 días, el epitelio intestinal es uno de los tejidos con mayor tasa de regeneración del organismo, dotado de células pluripotenciales capaces de regenerar el tejido por completo más de 4.000 veces durante la vida de un individuo^{12,13}. Las células madre se localizan en la base de las criptas del colon y cerca de la base de las criptas del intestino delgado, rodeadas de células de Paneth¹⁴. El número de células madre por cripta ha sido y es objeto de discusión. Llegar a una conclusión no parece tarea fácil, debido, en parte, a los modelos utilizados y a la dificultad que conlleva interpretar los datos a partir de éstos. Algunos investigadores defienden que la mayoría de las células proliferativas que forman la

En el intestino, las células madre dan lugar a las células progenitoras de los principales tipos celulares que forman dicho epitelio: células enteroendocrinas, células caliciformes, enterocitos y células de Paneth.

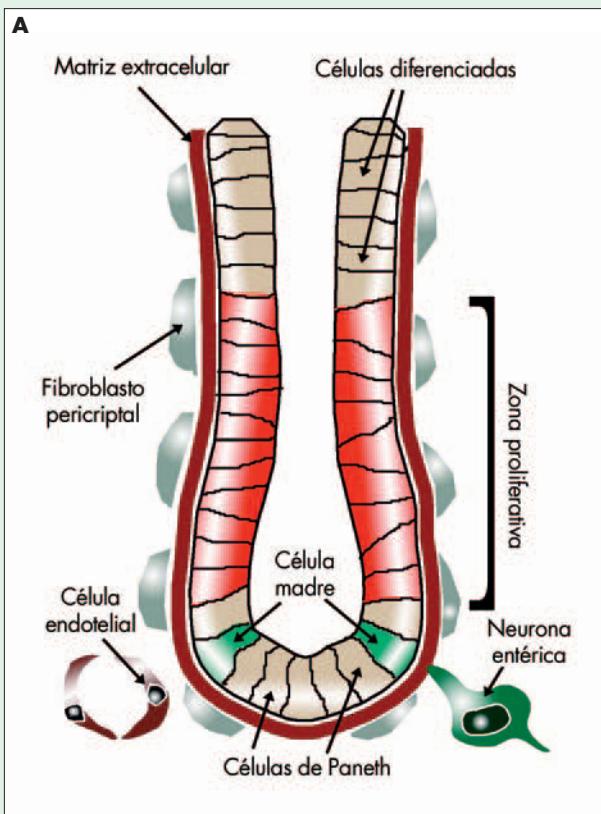


Figura 2. Representación esquemática de una cripta y de los factores que se supone que influyen en el mantenimiento del nicho de las células madre intestinales (A). Fragmento de mucosa de colon humano mostrando las criptas de Lieberkühn (B superior) y células en cultivo procedentes de una cripta (B inferior).

cripta deberían ser consideradas como células madre; esta aproximación incluiría el 60% de todas las células de la cripta. Otros autores¹⁵, sin embargo, apuestan por una cripta monoclonal, es decir, una sola célula madre por cripta a partir de la cual se originarían todas las demás células. También se ha propuesto una situación intermedia, indicando un número aproximado de 4-6 progenitores de larga vida por cripta¹⁶. Las células madre que mueren son reemplazadas por otras adyacentes o por sus células hijas inmediatas, capaces de desdiferenciarse para regenerar el compartimento de sus progenitores en caso de que sea necesario. Este segundo grupo de células pluripotenciales procedentes de las células madre se desplaza a la zona de proliferación situada justo por encima de la base de la cripta. Hay, seguramente, una pérdida gradual de pluripotencialidad según se asciende por las paredes de la cripta, originando un *pool* de células muy poco diferenciadas capaces de volver al estadio de célula madre. También se aprecia una mayor tasa de proliferación en esta zona intermedia de la cripta que la que muestran las células madre en la base. El estado indiferenciado en el que se mantienen las células madre del epitelio intestinal parece estar controlado por factores secretados por las células vecinas o por la propia matriz extracelular. Experimentos realizados por Bjerknes y Cheng^{17,18} demuestran que las células madre deben salir de la base de la cripta para comenzar a diferenciarse. Tanto es así que incluso las células de Paneth, localizadas en la base de la cripta junto con las células madre, provienen de precursores que comienzan a diferenciarse tras migrar hacia la zona proliferativa, volviendo a bajar posteriormente para regenerar las células de Paneth de la base. Estos hechos sugieren la existencia de un microambiente o “nicho” específico, generado por factores localizados en la base de la cripta, que mantienen el estado indiferenciado de las células. Es poco lo que se conoce sobre este nicho, sin embargo, sí se sabe que son varios los factores que parecen desempeñar un papel fundamental en su mantenimiento. Aparte de las proteínas de la matriz, las células vecinas parecen participar en el mantenimiento del nicho de las células madre epiteliales, secretando factores que modulan la proliferación y la diferenciación del epitelio intestinal.

Tal vez, neuronas entéricas y células enteroendocrinas tengan un papel determinante en el mantenimiento del estado indiferenciado de las células madre de la cripta (fig. 2).

Se contempla la posibilidad de regeneración de órganos defectuosos mediante el autotrasplante de células madre procedentes de médula ósea, previamente manipuladas, evitando de este modo el rechazo al injerto. La disponibilidad de material, su fácil acceso quirúrgico y la ausencia de conflictos éticos están haciendo que la investigación en este campo sea potente y productiva.

La capacidad de diferenciación de las células madre puede ser limitada, como es el caso de las adultas, consideradas multipotentes, ya que pueden generar *in situ* sólo algunos tipos celulares, o mucho más versátil, como en las embrionarias, que son pluripotentes, es decir, que pueden originar cualquiera de las más de 200 clases de células distintas que componen un organismo.

La regulación del microclima apropiado por parte de las células de los alrededores de la cripta, para asegurar un número adecuado y suficiente de células madre, se lleva a cabo mediante la secreción de factores específicos.

do, así como a la falta de marcadores moleculares específicos. En los últimos años, se han ido identificando moléculas que parecen expresarse con cierta especificidad en la célula madre intestinal. Así, buenos candidatos, al menos para la célula madre intestinal murina, pueden ser implicados en la ruta de señalización Wnt como la betacatenina nuclear¹⁹ y otros²⁰ como Musashi-1 y Hes-1. Hes-1 es un factor de transcripción relacionado con el mantenimiento del estado indiferenciado y marcador de células indiferenciadas en muchos tejidos; Musashi-1 se expresa temente en progenitores neuronales²¹. Parece que las células madre de la cripta expresarían los 2 marcadores, mientras que progenitores más diferenciados solo se expresan positivos para Hes-1.

Avíalejos de comprender el intrincado mecanismo que tiene el nicho de las células madre intestinales, o el de Kayahara et al²⁰ pueden ser determinantes para seguir el progreso de estas células tanto *in vivo* como *in vitro* y, de esta forma, descubrir cuál es la importación de cada uno de los factores que intervienen en el mantenimiento del *pool* de células indiferenciadas.

La regulación del microclima apropiado por parte de las células de los alrededores de la cripta, para asegurar un número adecuado y suficiente de células madre, suele llevarse a cabo mediante la secreción de factores específicos. Algunos de estos factores son de crecimiento que, en muchos casos, cumplen la función de promover la regeneración tras producirse un daño en el epitelio. Estudios realizados *in vitro* e *in vivo* muestran el efecto de diferentes factores sobre la capacidad proliferativa de células procedentes del epitelio intestinal: insulina, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), factor de crecimiento epitelial (EGF), factor de crecimiento de transformación (TGF) β y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) promueven la proliferación de células procedentes de criptas de ratón en cultivo²². El factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF) incrementa el número de células madre del epitelio intestinal *in vivo*²³.

icos. Los fibroblastos intestinales²⁴ promueven la proliferación en líneas celulares del epitelio principalmente, a través del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF). Por otra parte, el *stem cell factor* (SCF) y el factor de crecimiento de los tipo 2 (FGF-2) protegen a las células madre del intestino del efecto de las radiaciones ionizantes²⁵.

Uso terapéutico de las células madre

Mediante los avances en el aislamiento y cultivo de células madre intestinales sería posible pensar en su purificación, con función preservada, para posterior reconstitución de epitelios intestinales dañados mediante el trasplante a pacientes. Muchos problemas habrán de resolverse en esta área concreta derivados no sólo de cuestiones técnicas, sino del paupérrimo conocimiento actual sobre la célula madre intestinal y la expresión de marcadores específicos, en muchos casos íntimamente unidos a procesos de carcinogénesis *de novo*²⁶. Frente al uso de células madre endógenas tejido específicas, estudios recientes²⁷ revelan que células madre derivadas de otros tejidos pueden ser una fuente incluso más eficaz en procesos de terapia celular. La médula ósea es un tejido complejo compuesto básicamente de 2 clases de células madre: las células madre hematopoyéticas (HSC) y las células madre mesenquimales (MSC). Las MSC son células no hematopoyéticas que, en realidad, pueden considerarse como tejidos hematopoyéticos (fig. 3). Desde hace varios años se ha comprobado el alto grado de plasticidad de estas células, que pueden ser diferenciadas hacia células de linaje meso, ecto y endodérmico como osteoblastos²⁸, adipocitos²⁹, cardiomiositos³⁰, neuronas³¹ así como células epiteliales hepáticas *in vivo*^{32,33}. Por todo ello, la visión convencional de la médula ósea se va rechazando progresivamente a favor de su alto grado de plasticidad. Las características y potencial de las MSC sugieren que estas células madre serán un punto de partida fundamental en el naciente campo de la medicina regenerativa. Aunque queda mucho por andar, se comienza a vislumbrar la posibilidad de regeneración de órganos defectuosos mediante el autotrasplante de células madre procedentes de médula ósea, previamente manipuladas, evitando

Frente al potencial uso terapéutico de células madre endógenas tejido-específicas, estudios recientes revelan que células madre derivadas de otros tejidos pueden ser una fuente incluso más eficaz en procesos de terapia celular.

Las células madre adultas procedentes de la médula ósea se consideran la fuente principal de células con capacidad para regenerar ciertos tejidos.

de este modo el rechazo al injerto, habitual caballo de batalla en los alotrasplantes. En este sentido, destaca el trabajo de Lagasse et al³² en el que, usando un modelo de ratón que reproduce la tirosinemia tipo I humana, logran rescatar el fallo hepático mediante el trasplante de células madre purificadas de médula ósea. En la misma línea, Krause et al³⁴ lograron demostrar la presencia de células epiteliales derivadas de médula ósea en el tracto gastrointestinal de ratones 11 meses después del trasplante de células mesenquimales. En humanos destacan varios trabajos^{35,36} que logran mostrar evidencia clínica de que células madre procedentes de médula ósea contribuyen eficazmente a la regeneración epitelial de la úlcera gástrica.

De entre otras células troncales somáticas con plasticidad suficiente como para ser susceptibles de permitir su diferenciación y uso en gastroenterología destaca sobremanera las presentes en tejido adiposo (fig. 3). La disponibilidad de material, su fácil acceso quirúrgico y la ausencia de conflictos éticos, está haciendo que la investigación en este campo sea potente y productiva. En el campo de la patología digestiva, cabe mencionar su uso en el tratamiento de fistulas rectovaginales en pacientes afectadas de la enfermedad de Crohn. El trasplante autólogo de células madre procedentes de lipoaspirados ha permitido comprobar su eficacia *in vivo*^{37,38}.

Otras fuentes celulares alternativas para la terapia celular hepática, en concreto, incluyen las células progenitoras adultas multipotentes (MAPC) o los hepatocitos fetales³⁹. Recientemente se ha demostrado que células mesenquimales procedentes de sangre de cordón umbilical humano retienen potencial hepatogénico con utilidad en terapia celular futura en enfermedades hepáticas de origen genético o adquiridas⁴⁰.

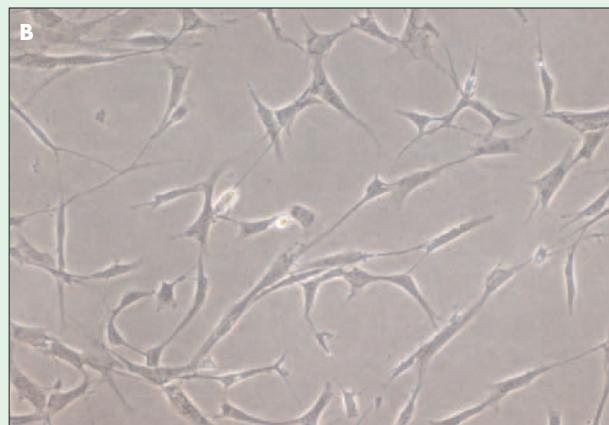
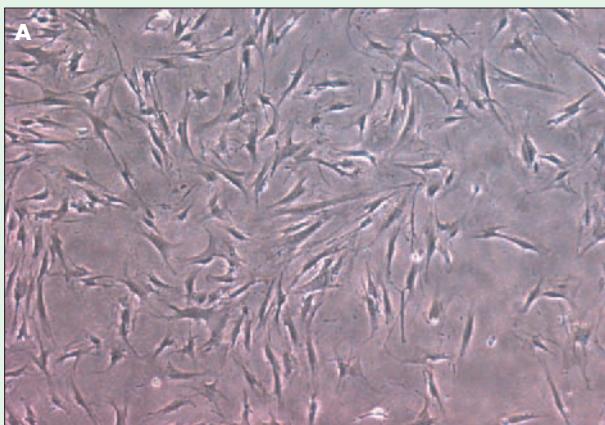


Figura 3. Células madre adultas humanas aisladas y cultivadas por nuestro grupo: derivadas de médula ósea (A) y de tejido adiposo (B).

Conclusiones

En resumen, el trasplante de células madre o derivados es uno de los retos más importantes que roza, en la actualidad, las fronteras de la medicina. Aunque las células madre tienen el potencial suficiente como para corregir y convertir en irreversible el daño celular, múltiples puntos deben resolverse aún para permitir una aplicación clínica segura y efectiva de procedimientos de terapia celular.

Agradecimiento

Queremos expresar nuestro sincero agradecimiento al Dr. Adolfo Parra y, por extensión, a todos los miembros del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario de Canarias. Especial mención a Encarna Fuster, por su inestimable eficacia en todas las tareas técnicas y de apoyo.

Bibliografía

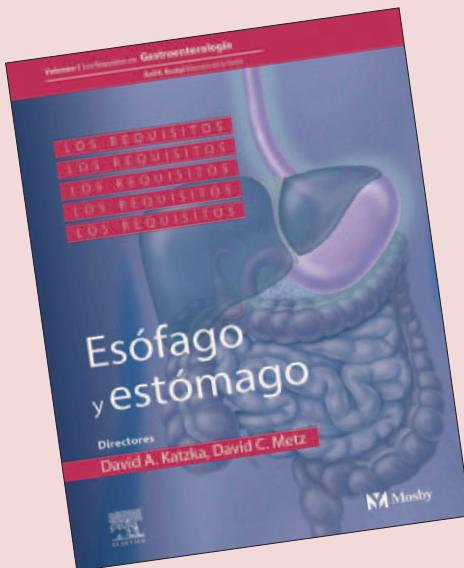


- Watt F, Hogan B. Out of eden: stem cells and their niches. *Science*. 2000;287:1427-30.
- Martin G. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78:7634-8.
- Evans M, Kaufman M. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981;292:154-6.
- Turksen K. Embryonic stem cells: methods and protocols. Totowa: Humana Press; 2002.
- Smith AG. Embryo-derived stem cells: of mice and men. *Ann Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:435-62.
- Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear transplantation, embryonic stem cells and the potential for cell therapy. *N Eng J Med*. 2003;349:275-86.
- Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. *Cell*. 2004;116:639-48.
- Herreros J, Prosper F, Pérez A, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2003;24:2012-20.
- Potten CS. Stem cells. Londres: Academic Press; 1997.
- Soria B, Roche E, Berná G, León-Quinto T, Reig JA, Martín F. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glicemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes*. 2000;49:157-62.
- Roche E, Santana A, Vicente-Salar N, Reig J. From stem cells to insulin-producing cells: towards a bioartificial endocrine pancreas. *PanMinerva Medica*. 2005;47:39-51.
- Marsman E, Booth C, Potten CS. The intestinal epithelial item cell. *Bioessays*. 2002;24:91-8.
- Spradling A, Drummond-Barbosa D, Kai T. Stem cells find their niche. *Nature*. 2001;414:98-104.
- Bach SP, Renahan AG, Potten CS. Stem cells: the intestinal item cell as a paradigm. *Carcinogenesis*. 2000;21:469-76.
- Mills JC, Gordon JL. The intestinal stem cell niche: three grows the neighborhood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:12334-6.
- Bjerknes M, Cheng H. Clonal analysis of mouse intestinal progenitors. *Gastroenterology*. 1999;116:7-14.
- Bjerknes M, Cheng H. The stem cell zone of the mouse intestinal epithelium I. Evidence from Paneth cells in the adult mouse. *Am J Anat*. 1981;160:51-64.
- Bjerknes M, Cheng H. The stem cell zone of the mouse intestinal epithelium III. Evidence from columnar, enteroendocrine and mucous cells in the adult mouse. *Am J Anat*. 1981;166:77-92.
- Van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, et al. The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell*. 2002;111:241-50.
- Kayahara T, Sawada M, Takaishi S, et al. Candidate markers for stem and early progenitor cells, Musashi-1 and Hes-1, are expressed in crypt base columnar cells of mouse small intestine. *FEBS Lett*. 2003;535:131-5.
- Kayahara T. Candidate markers for stem and early progenitor cells, Musashi-1 and Hes-1, are expressed in crypt base columnar cells of mouse small intestine. *FEBS Lett*. 2003;535:131-5.
- Booth C, Evans GS, Potten CS. Growth factor regulation of proliferation in primary cultures of small intestinal epithelium. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 1995;31:234-43.
- Potten CS, O'Shea JA, Farell CL, Rex K, Booth C. The effects of repeated doses of keratinocyte growth factor on cell proliferation in the cellular hierarchy of the crypts of the murine small intestine. *Cell Growth Differ*. 2001;12:265-75.
- Goke M, Kanai M, Podolsky DK. Intestinal fibroblasts regulate intestinal epithelial cell proliferation via hepatocyte growth factor. *Am J Physiol*. 1998;274:809-18.
- Houchen CW, George RJ, Sturmoski MA, Cohn SM. FGF-2 enhances intestinal stem cell survival and its expression is induced after radiation injury. *Am J Physiol*. 1999;276:249-58.
- Nicolas M, Wolfer A, Raj K, et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. *Nat Genet*. 2003;33:416-21.
- Verfaillie C. Adult stem cells: assessing the case for pluripotency. *Trends Cell Biol*. 2002;12:502-8.
- Chen TL, Shen W, Kraemer F. Human BMP-7/OP-1 induces the growth and differentiation of adipocytes and osteoblasts in bone marrow stromal cell cultures. *J Cell Biochem*. 2001;2:187-99.
- Porter R, Huckle W, Goldstein A. Effect of dexamethasone withdrawal on osteoblastic differentiation of bone marrow stromal cells. *J Cell Biochem*. 2003;1:13-22.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410:701-5.
- Wislet-Gendebien S, Leprince P, Moneen G. Regulation of neural markers nestin and GFAP expression by cultivated bone marrow stromal cells. *J Cell Sci*. 2003;16:3295-302.
- Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med*. 2000;6:1229-34.
- Schwartz R, Reyes M, Koodie L, et al. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest*. 2002;10:1291-302.
- Krause D, Thiese N, Collector M, et al. Multi-organ, multilineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell*. 2001;105:369-77.
- Okamoto R, Yajima T, Yamazaki M, et al. Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract. *Nat Med*. 2002;8:1011-7.
- Matsumoto T, Okamoto R, Yajima T, et al. Increased of bone marrow-derived secretory lineage epithelial cells during regeneration in the human intestine. *Gastroenterology*. 2005;128:1851-67.
- García-Olmo D, García-Arranz M, García LG. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2003;18:451-4.
- García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1416-23.
- Guettier C. Which stem cells for adult liver. *Ann Pathol*. 2005;25:33-44.
- Hyunhung S, Gang E, Jeng J, et al. In vitro differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells. *BBRC*. 2005;20:1153-61.

COLECCIÓN LOS REQUISITOS

Esófago y estómago

Katzka D.A., Metz D.C.



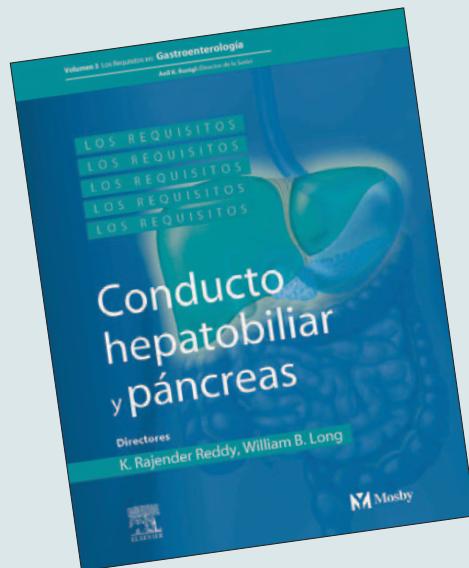
El primer volumen de la serie está dedicado al esófago y el estómago, y proporciona los conocimientos necesarios para un abordaje general del diagnóstico y el manejo de los pacientes con patología del tracto digestivo superior. En este volumen se han utilizado numerosos algoritmos y tablas que permiten al médico hacer diagnósticos diferenciales útiles y planificar el tratamiento de sus pacientes.

Enfermedad por reflujo gástrico • Otras causas de esofagitis • Esófago de Barrett • Trastornos de la motilidad esofágica • Disfagia de transferencia • Anillos, membranas, estenosis y divertículos esofágicos • Cáncer de esófago • Gastritis por *Helicobacter pylori* y otras infecciones gástricas • Enfermedad ulcerosa péptica • Gastroparesia y otras anomalías de la motilidad gástrica • Dispepsia no ulcerosa • Cuerpos extraños en el tracto digestivo superior • Cáncer gástrico, linfoma gástrico y carcinoides del estómago

220 páginas • ISBN: 84-8174-820-X

Conducto hepatobiliar y páncreas

Reddy K.R., Long W.B.



Este volumen, el segundo, está dedicado al intestino delgado y el intestino grueso, órganos multifuncionales con una importante función al ser responsables de la absorción de nutrientes, agua y electrólitos, por lo que alteraciones de cualquiera de sus componentes anatómicos y fisiológicos dan lugar a estados patológicos. En esta obra se revisan las entidades nosológicas más comunes asociadas con el tracto intestinal, como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diarrea aguda y crónica, neoplasias, intestino irritable, entre otras.

Anomalías de la organogénesis gastrointestinal • Evaluación de la diarrea aguda • Evaluación de la diarrea crónica • Colitis ulcerosa • Enfermedad de Crohn • Evaluación de la malabsorción y de la maladigestión • Enfermedad diverticular • Síndromes de poliposis intestinal y cáncer colorrectal hereditario • Neoplasia colorrectal • Trastornos de la motilidad del intestino delgado y del colon • Isquemia mesentérica y trastornos vasculares intestinales • Síndrome del intestino irritable • Enfermedades anorrectales

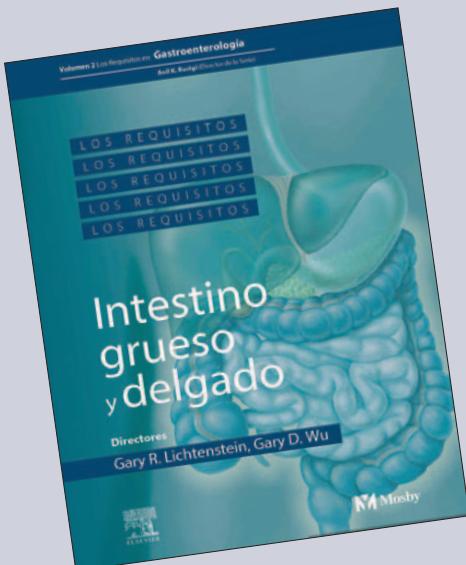
320 páginas • ISBN: 84-8174-821-8

Esta serie se divide en cuatro volúmenes interrelacionados, aborda de una manera concisa y completa los conocimientos esenciales en gastroenterología y hepatología: desde la fisiopatología y el diagnóstico, incluyendo el diagnóstico diferencial, al manejo y tratamiento basado en la evidencia de los distintos trastornos gastrointestinales, hepáticos y pancreáticos

EN GASTROENTEROLOGÍA

Intestino grueso y delgado

Lichtenstein G.R., Wu, G.D.



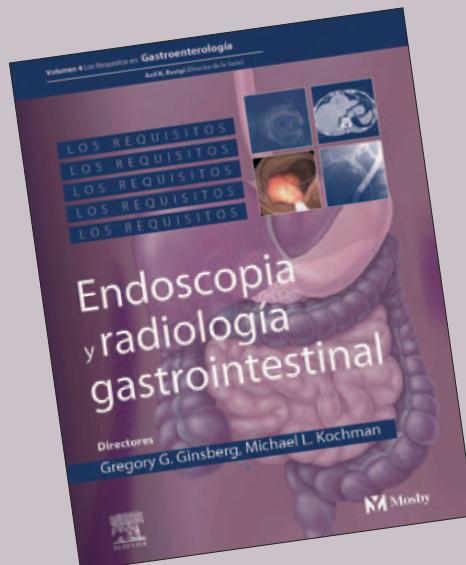
Este volumen, el tercero de la serie, está dedicado al hígado, árbol biliar, vesícula biliar y páncreas. Comienza con una evaluación del hígado y su histopatología. A continuación presenta la hepatitis vírica, la enfermedad hepática alcohólica y no alcohólica, y las enfermedades hepáticas metabólicas. Estos capítulos proporcionan una base para los capítulos sobre las enfermedades autoinmunitarias, los trastornos vasculares y la insuficiencia hepática. También se tratan los tumores hepáticos benignos y malignos. La sección hepatobiliar concluye con las infecciones no víricas y el trasplante hepático. Los capítulos sobre enfermedades pancreáticas tratan de la etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda y crónica.

Evaluación del hígado • Anatomía patológica del hígado • Hepatitis vírica aguda y crónica • Enfermedad hepática alcohólica y enfermedad hepática grasa no alcohólica • Enfermedades hepáticas metabólicas • Cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmunitaria • Trastornos vasculares del hígado • Insuficiencia hepática fulminante • Tumores sólidos y quísticos benignos del hígado • Carcinoma hepatocelular • Infecciones hepáticas no víricas • Trasplante hepático • Etiologías de la pancreatitis aguda y crónica • Fisiopatología de la pancreatitis • Diagnóstico de pancreatitis • Tratamiento de la pancreatitis aguda y crónica • Neoplasias pancreáticas • Cirugía del páncreas

350 páginas • 84-8174-822-6

Endoscopia y radiología gastrointestinal

Ginsberg G.G., Kochman M.L.



El cuarto volumen de la serie, dedicado a la endoscopia y radiología gastrointestinal, revisa las principales áreas de los estudios de imagen en gastroenterología y hepatología, conocimiento de gran importancia para el especialista, ya que su empleo es fundamental en la práctica moderna de la gastroenterología, pues, sin la capacidad de diagnosticar la patología y la ayuda visual para tratarla definitivamente, no se podrían practicar muchos tratamientos ni aplicar el conocimiento que han posibilitado los recientes avances en la ciencia básica.

Endoscopia superior • Colonoscopia • Endoscopia del intestino delgado • Ecografía endoscópica • Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica • Radiología con contraste • Aplicación clínica de la resonancia magnética en el abdomen • Tratamiento percutáneo de la obstrucción biliar • Tomografía computerizada y ecografía de abdomen y tubo digestivo

220 páginas • ISBN: 84-8174-819-6

Tel.: 91 431 01 02
www.elsevier.es





Personalización de contenidos

Lo que realmente te interesa
como tú quieras

www.doyma.es

EDICIONES DOYMA S.L.

Líderes en gestión del conocimiento médico en castellano



Programa de formación continuada con contenidos visuales y prácticos que le ahorrarán tiempo

www.ghcontinuada.com



PROGRAMA ACREDITADO

TODO VENTAJAS

- Es el programa oficial de formación continuada de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) y la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH).
- Se presenta en formato multiplataforma. Hay una edición impresa y otra electrónica que utiliza todas las ventajas multimedia que ofrece internet. En esta última, los artículos son revisados y actualizados cada dos años.
- Cada uno de los números trata un tema monográfico de forma detallada. El resto de secciones están dirigidas a desarrollar revisiones de técnicas diagnósticas, actualizaciones de tratamientos, guías de manejo clínico, implicaciones clínicas de la investigación básica, temas de otras especialidades y artículos de opinión sobre temas candentes.
- Todos los artículos son tratados de forma atractiva, clara, cómoda y con una novedosa secuencia visual (cuadros de puntos clave, lectura rápida, bibliografías con indicadores específicos).
- PROGRAMA ACREDITADO.

A QUIÉN VA DIRIGIDO

A todos los especialistas en gastroenterología, hepatología, aparato digestivo, internistas y médicos de familia que desean mejorar su competencia profesional a través de una formación continuada de la máxima calidad.

COMPONENTES DE LA SUSCRIPCIÓN

- 6 números/año.
- Contenido adicional en internet (actualizaciones y revisiones cada dos años).
- Curso acreditado.
- CD.
- Privilegios Doyma 2005 (descuentos en artículos de informática, electrónica, libros, viajes).
- Sorteos.
- Área exclusiva del suscriptor en internet.

MODALIDAD DE SUSCRIPCIÓN
Papel + On-line
Sólo On-line

Infórmese de las ofertas vigentes en el teléfono **900 345 345** (llamada gratuita)

DOYMA
Su mejor fuente de consulta

Próximo número

GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA CONTINUADA

Mayo-Junio 2006, Volumen 5, Número 3



Actualización **Hígado y embarazo**

Clasificación y diagnóstico de las alteraciones hepáticas durante el embarazo

Ángel Palacios y Javier Salmerón

Enfermedades hepáticas propias del embarazo

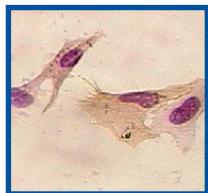
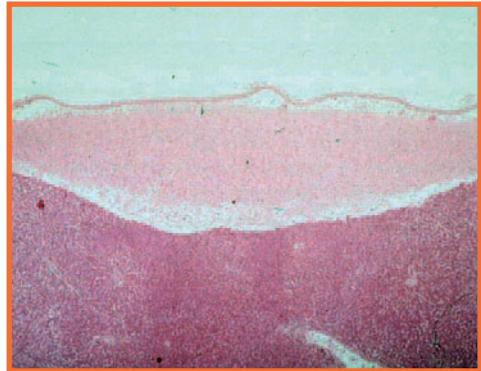
Javier Salmerón y Ángeles Ruiz-Extremera

Enfermedades concomitantes al embarazo

Javier Alcedo-González y Miguel A. Montoro-Huguet

Enfermedades hepáticas previas al embarazo

Diego Sánchez-Muñoz y Manuel Romero-Gómez



Implicaciones clínicas de la investigación básica

Fibrogénesis en la pancreatitis crónica

Eva Vaquero-Raya

El lugar en terapéutica de....

Inmunoterapia en oncología digestiva: realidad y expectativas

J. Ignasi-Elizalde

Revisión técnica diagnóstica

Evaluación crítica de los métodos de estimación de la fibrosis en la hepatitis C crónica

Manuel Romero-Gómez y Marta Ramírez

Ensayos clínicos y práctica clínica

¿Se puede curar la enfermedad de Crohn trasplantando la médula ósea?

Fernando Gomollón

Prevención de...

La transmisión del virus de la hepatitis C en cirugía

Miquel Bruguera

Ventana a otras especialidades

Síndromes neurológicos paraneoplásicos

Avelina Tortosa-Moreno y Francesc Graus-Ribas

Hablemos de...

Transfusión en testigos de Jehová

Juan Viñas-Salas