

Ingeniería de tejidos. Una nueva disciplina en medicina regenerativa

Tissue engineering. A new discipline in regenerative medicine

Deyanira Serrato Ochoa^{1*}, Renato Nieto Aguilar¹,
Asdrúbal Aguilera Méndez²

Serrato Ochoa, D., Nieto Aguilar, R., Aguilera Méndez, A. Ingeniería de tejidos. Una nueva disciplina en medicina regenerativa. *Investigación y Ciencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes*. Número 64: 61-69, enero-abril 2015.

RESUMEN

Actualmente científicos de todo el mundo centran sus esfuerzos en desarrollar alternativas de reemplazo de tejidos enfermos, que no cumplen satisfactoriamente las funciones orgánicas normales. En este contexto, las técnicas de ingeniería tisular permiten la generación de tejidos ex vivo, con la propiedad de ser incorporados al organismo y reemplazar el tejido dañado o enfermo para incrementar, disminuir o modificar sus funciones mediante injertos autólogos. Estas técnicas permiten actualmente sustituir órganos humanos afectados, a partir de tejidos artificiales que la ingeniería tisular admite generar en el laboratorio. Esto sustituye a los aloinjertos, que a su vez pueden ocasionar rechazo, transmisión de enfermedades e involución del material injertado. Debido a la importancia que desempeñan las células troncales utilizadas para la generación de los tejidos en laboratorio, este trabajo abordará mediante revisión de la literatura los aspectos generales de las células troncales, células progenitoras o mesenquimales, biomateriales y factores de crecimiento.

Palabras clave: tejidos artificiales, ingeniería tisular, medicina regenerativa, células troncales.

Keywords: engineered tissues, tissue engineering, regenerative medicine, stem cells.

Recibido: 16 de septiembre de 2013, aceptado: 13 de junio de 2014

¹ Facultad de Odontología, Centro Universitario de Estudios de Posgrado e Investigación, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

² Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

* Autor para correspondencia: gelato.serrato@yahoo.com.mx

ABSTRACT

Currently scientists around the world are focusing their efforts to find alternatives to replace diseased tissues that do not meet normal organ function satisfactorily. In this context, tissue engineering techniques allow the generation of tissues ex vivo, with the opportunity of being incorporated into the organism and replace damaged or diseased tissue to increase, decrease or change their functions with autologous grafts. These techniques allow replacing human organs currently affected by using engineered grafts generated in the laboratory. This replaces allografts, which in turn can cause rejection, disease transmission and involution of the grafted tissue. Due to the importance of performing the stem cells used for the generation of tissues in the laboratory, this work will address through review of the literature the general aspects of the stem cells or mesenchymal stem cells, biomaterials and growth factors.

INTRODUCCIÓN

En numerosas ocasiones, distintas enfermedades de origen infeccioso, genético, degenerativo, agresiones físicas o químicas, pueden dar lugar a una pérdida o alteración de las células de un tejido u órgano. Esta pérdida o daño celular puede llevar a una alteración de la función normal del órgano y, por consiguiente, conducir al desarrollo de enfermedades o secuelas físicas que merman la calidad de vida de una persona. Por este motivo, uno de los principales retos de la medicina actual involucra la regeneración *ad integrum* y el restablecimiento de la función normal de los tejidos u órganos. Estos dos objetivos, *regeneración* y *restablecimiento* de la función normal de un tejido u órgano dañado, son los fines principales de la

medicina regenerativa (Rosa, 2013; Morrison, 2014). Para lograr estos fines se pueden utilizar tres técnicas: la *terapia celular*, la *regeneración tisular guiada* y la *ingeniería tisular*, que serán descritas a continuación:

Terapia celular. En un sentido amplio incluye cualquier tipo de tratamiento que utilice células como agente terapéutico. Contempla como procedimientos básicos en sentido amplio la implantación de células o de material celular en el tejido dañado para lograr la reparación del mismo. En este contexto, el material celular puede ser generado mediante cultivo ex vivo, que puede proceder del propio paciente (a partir de células autogénicas) o en última instancia, de un donante de la misma especie (a partir de células alogénicas) o de distinta (a partir de células xenogénicas) (Schlee et al., 2014; Smart et al., 2014; Zhang et al., 2014). Ejemplos exitosos de este procedimiento son: las transfusiones sanguíneas y el trasplante de médula ósea.

Regeneración tisular guiada. En ocasiones se puede regenerar el tejido in situ mediante la estimulación del crecimiento de las células del propio tejido dañado mediante fármacos, biomateriales, factores de crecimiento o terapia génica (Barbú et al., 2012).

Ingeniería tisular. Es una nueva área de la medicina regenerativa cuyo objetivo es la construcción de tejidos in vitro de tipo autólogo para su utilización terapéutica que permita restaurar, sustituir o incrementar las actividades funcionales de los propios tejidos orgánicos (Rosa, 2013). La construcción de órganos y tejidos artificiales por ingeniería tisular es uno de los campos de investigación que ha experimentado mayor progreso durante los últimos años. Su aplicación en el campo de la medicina abre nuevas alternativas de tratamiento para pacientes con diferentes tipos de patologías, lesiones tisulares u orgánicas. Básicamente, la ingeniería tisular consiste en cultivar células en una matriz tridimensional enriquecidas con factores de crecimiento, en donde estas células pueden crecer y así posteriormente el tejido artificial desarrollado se trasplanta a un órgano receptor (Shapira et al., 2014). En principio las células utilizadas derivan del tejido involucrado y persona. Sin embargo y debido a que en ocasiones no es posible debido al daño tisular existente, se han buscado fuentes alternativas para la obtención de las células en el mismo paciente pero de tejidos diferentes, que pueden diferenciarse a varios tipos celulares. Respecto al primer punto, la utilización de células o tejidos autólogos en ingeniería tisular, implica numerosas ventajas asociadas, entre otras:

- Reducción significativa del número de infecciones transmitidas desde un donante hacia un receptor por agentes infecciosos como el citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (McDevitt, 2006; Bingler et al., 2008; Singer et al., 2008; Subramanian, 2011), etc.
- Ausencia de rechazo inmune frente al tejido implantado en aquellos casos en los que el tejido artificial sea de origen autólogo (Atoui, 2013), por lo que el paciente no tendrá necesidad de tomar tratamiento inmunosupresor. De esta manera se evitan los efectos secundarios de drogas utilizadas en diversos padecimientos como neutropenia, anemia, neuropatías tóxicas, diabetes secundaria; además de los problemas añadidos que cursan pacientes inmunodeprimidos, como las infecciones secundarias a la neutropenia (Teraoka et al., 2005; Kamoun, 2006; Olkinuora et al., 2013).
- Reducción de la morbilidad y mortalidad de los donantes de órganos (Yeh y Olthoff, 2008; Fuji et al., 2014).

El segundo punto, referente a la búsqueda y empleo de fuentes alternativas celulares autólogas, será comentado ampliamente más adelante en el apartado que explica la ingeniería tisular y sus componentes.

Ingeniería de tejidos y componentes

Como se mencionó antes, los componentes de la ingeniería tisular comprenden: a) las células, b) los biomateriales y c) los factores de crecimiento; cada uno de estos componentes presentan a su vez características particulares para su utilización. Con referencia a las células, deben presentar capacidad de proliferación y crecimiento en cultivo, especialmente las células madre, troncales o estaminales. Estas células constituyen una parte fundamental para la generación ex vivo de los tejidos, que reemplazarán a los enfermos o lesionados; esto debido a sus procesos inherentes de división, migración y diferenciación celular, que conducen de forma final a la definición estructural y funcional propia de los tejidos (Baino y Vitale Brovarone, 2011; Casagrande et al., 2011).

En relación con los biomateriales, deberán ser susceptibles a ser utilizados como andamios o subestructuras que permitan la integración de un tejido tridimensional similar a la estructura anatómica

propia del tejido que requiere regenerarse, "siendo capaces de alojar y permitir el crecimiento, la reproducción y la renovación de las células incluidas en su seno y a la vez ser susceptibles de ser eliminados por el metabolismo propio del tejido que lo albergó". Por último, los factores de crecimiento deben inducir el desarrollo y la diferenciación celular dentro del tejido artificial, como lo hace de forma natural la matriz extracelular en los tejidos nativos, mediante señalizaciones intracelulares que inhiben o inducen funciones celulares específicas (Morrison, 2014). Debido a la amplia información referente a los componentes de la ingeniería tisular anteriormente dichos, a continuación se profundiza en cada uno de ellos comenzando con el componente celular.

CÉLULAS MADRE O TRONCALES

Una célula madre o troncal es aquella que tiene la capacidad para llevar a cabo divisiones asimétricas. Estas células tienen potencial para autorenovarse y diferenciarse a distintos tipos de células más especializadas no sólo morfológicamente, sino también a nivel funcional (Zhao y Prather, 2011). Las células madre se pueden clasificar en relación con su potencialidad y origen:

La *potencialidad* representa la capacidad y posibilidades de diferenciación a distintos tipos celulares (Chopra et al., 2013). Se manifiesta en el ámbito natural de acuerdo con el orden jerárquico de su desarrollo; es decir, en atención al grado de maduración celular o grado de diferenciación celular. Así, de acuerdo con su potencial de diferenciación las células madre o troncales se han clasificado en totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales.

Las *células madre totipotenciales* son aquellas capaces de crecer y formar un organismo completo. Puntualizando, pueden generar tanto tejido embrionario (incluyendo las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo) como tejido extraembrionario (placenta y anexos placentarios). En sentido estricto cigoto, blastómeros y células de la mórula constituirían a las células madre totipotenciales (Chopra et al., 2013).

Las *células madre pluripotenciales* son aquellas que tienen la capacidad de diferenciarse a cualesquiera de los tejidos existentes en un organismo adulto; por tanto, a tejidos procedentes de cualquier capa embrionaria (ectodermo, mesodermo y endodermo), incluso las células germinales. Sin

embargo, no son capaces de generar un nuevo organismo. Las células pluripotenciales son las que integran la masa celular interna del blastocisto (Lee et al., 2014).

Las *células madre multipotenciales* son capaces de diferenciarse a distintos tipos celulares, pero siempre restringiendo su potencialidad a tejidos derivados de una misma capa embrionaria; es decir, tejidos derivados del ectodermo, mesodermo o endodermo. Estas células, una vez desarrolladas, se autorrenuevan durante toda la vida del individuo, a diferencia de las células troncales totipotenciales y pluripotenciales, que solo se encuentran en la etapa embrionaria. Las células troncales multipotenciales pueden dividirse repetidamente para repoblar un tejido, como las células troncales hematopoyéticas multipotenciales de la médula ósea, que dan origen a todas las células del sistema hematopoyético (Farini et al., 2014; Wuchter et al., 2014). Cabe señalar que Chopra y colaboradores agrupan a su vez dos conjuntos de células multipotentes: el primero incluye a células adultas multipotentes antes descritas, mientras que el segundo incluye a células fetales multipotentes. Estas últimas son específicas del tejido donde se encuentran localizadas y algunas veces generan un solo tipo celular unipotente (Chopra et al., 2013).

Las *células madre unipotenciales* son células troncales que tienen la capacidad para formar un único linaje celular. Por ejemplo, células epiteliales de la capa basal de la epidermis (Senoo, 2013).

Una vez expuesta la potencialidad de las células troncales, es preciso mencionar que existen dos corrientes manejadas por la comunidad científica que refieren la existencia de células maduras y troncales no embrionarias, que tienen capacidad de diferenciarse prácticamente a cualquier tipo celular de los tejidos existentes en el adulto y que no integran la masa celular interna del blastocisto. Estas células somáticas y pluripotentes pueden diferenciarse a linajes distintos al propio, sin prestar atención a su estirpe o jerarquía mediante el proceso de transdiferenciación o conversión destino (Ladewig et al., 2013), por lo que conciben *fuentes alternativas de obtención celular* (Figura 1).

En este contexto, la primera corriente define que una célula adulta madura tiene la capacidad de diferenciarse a una célula de otro linaje mediante reprogramación sin tener que revertir a célula troncal

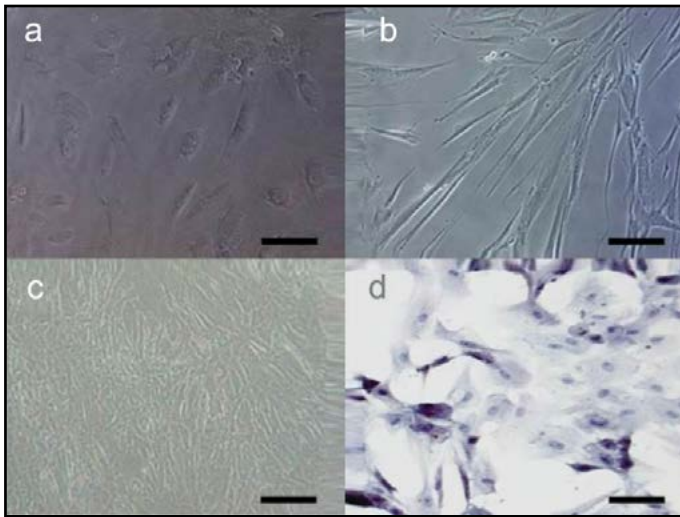


Figura 1. Microfotografías de células humanas utilizadas como fuentes de obtención alternativa en ingeniería tisular. Magnitud 20X. (a) Células madre derivadas de tejido adiposo en cultivo ex vivo. (b) Células troncales derivadas de tejido pulpar en cultivo ex vivo. (c) Células troncales derivadas de médula ósea cultivadas ex vivo. (d) Células troncales de la gelatina de Wharton cultivadas ex vivo y teñidas con hematoxilina. Escala de barra 100 μ . Microfotografías obtenidas en el laboratorio de cultivos por el grupo de investigación.

o progenitora. Este tipo de células se conocen como *células con pluripotencialidad inducida (iPSCs)*, por sus siglas en inglés) (Gámez, Escalona y López Moratalla, 2014). La segunda corriente consiste en que una célula troncal correspondiente a un linaje determinado puede originar una célula especializada, pero diferente al linaje de la célula progenitora. A ambos procesos se les ha denominado *transdiferenciación celular* (Figura 2).

Ahora bien, en relación con la primera corriente, su proceso puede deberse principalmente a tres mecanismos: 1) a una *mutación* en la secuencia de nucleótidos del ADN, 2) a *alteraciones epigenéticas*; es decir, cambios que ocurren a nivel del genoma que no se deben a modificaciones en la secuencia de nucleótidos, sino a modificaciones en el patrón de expresión génica por procesos de metilación o acetilación del ADN entre otros, o 3) a otros *factores ambientales* que intervienen en los cambios que se producen en la expresión génica (Thowfeequ et al., 2007; Corbette y Tosh, 2014). Por último, en relación con la segunda corriente, su proceso se debe al empleo de factores de crecimiento en cultivos celulares conformados por células troncales pluripotenciales que conciben la transdiferenciación a nivel fenotípico, al seguir un patrón jerárquico de la activación

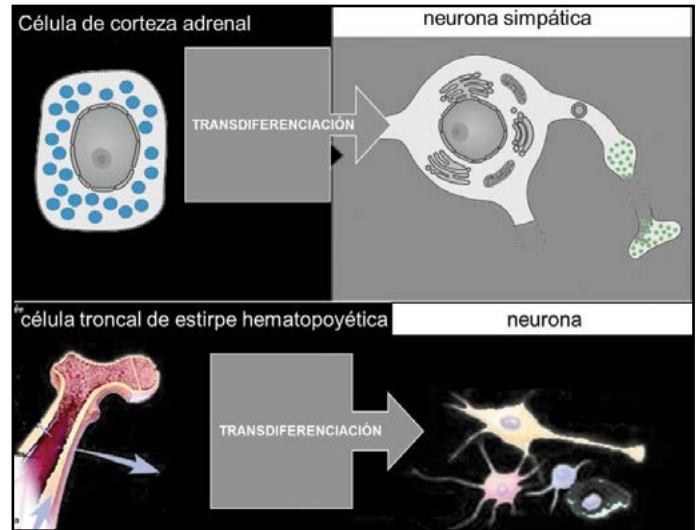


Figura 2. Imagen ilustrativa del proceso de transdiferenciación celular. En la parte superior se indica que una célula especializada (una célula de la corteza suprarrenal) es reprogramada sin tener que revertir a célula progenitora para convertirse en otra célula especializada (en una neurona simpática). En este ejemplo la transdiferenciación celular involucra a dos células pertenecientes a dos linajes y capas embrionarias diferentes (del mesodermo hacia el ectodermo). Abajo, se ilustra que una célula troncal derivada de la médula ósea (del mesodermo) se diferencia a una célula especializada del ectodermo (a una célula neuronal). Así, una célula de estirpe hematopoyética que origina células hematopoyéticas se transdiferencia para transformarse en una célula de estirpe neuronal. Imagen creada por el grupo de investigación.

de genes mediante una inducción temprana génica (Alaminos et al., 2010). En este sentido, la aplicación de técnicas de ingeniería tisular sobre células troncales susceptibles a la transdiferenciación ha incrementado el conocimiento relativo al desarrollo de órganos ex vivo con la generación de tejidos de mayor complejidad y con características que denotan madurez funcional (Li et al., 2014). La segunda clasificación de las células troncales en relación con su origen incluye a las *células madre embrionarias* y a las *células madre adultas*.

Las células madre embrionarias existen únicamente durante el periodo embrionario. Se pueden obtener a partir de la masa celular interna del blastocisto en el estadio de embrión preimplantado (Torres Padilla y Chambers, 2014) o de la cresta gonadal (He et al., 2007). Las primeras son pluripotenciales; es decir, son capaces de diferenciarse a cualquier tejido del organismo, incluyendo cartílago, hueso, neuronas, etc. (Nieto Aguilar et al., 2011); y las segundas a células germinales (ovocitos y espermatozoides) (Dressel et al., 2009; Yuan y Yamashita, 2010).

Las células madre adultas existen en el adulto, el feto y el cordón umbilical. Tienen capacidad proliferativa y un potencial de diferenciación menores que las células troncales embrionarias. Son células multipotenciales o unipotenciales y se han podido identificar en casi todos los tejidos del organismo (Raff, 2003; NIH, 2012). Las células troncales adultas incluyen un tipo celular denominado células troncales mesenquimales, también llamadas células progenitoras mesenquimales. Estas células se encuentran repartidas en el tejido conectivo de diversos órganos, como por ejemplo en la médula ósea (Farini et al., 2014), la sangre periférica (Niu et al., 2014), el tejido adiposo (Nieto Aguilar et al., 2011), el tejido sinovial (Sekiya et al., 2011), en los dientes (Hilkens et al., 2013), en el músculo esquelético (Zheng et al., 2012) y en algunos tejidos del feto (Patel et al., 2013; Ribeiro et al., 2013).

Una vez expuestas las células como primer componente de la *ingeniería tisular* y retomando la secuencia de exposición de dichos componentes, a continuación se describe el segundo de estos: los biomateriales.

BIOMATERIALES

En la ingeniería tisular, la generación de tejidos artificiales de naturaleza mesenquimal como el hueso, el cartílago, la dermis o la lámina propia de la mucosa oral requiere algún tipo de material que actúe como sustituto de la matriz extracelular del tejido nativo (Lu et al., 2013). Para ello se utilizan varios tipos de biomateriales. Así, el término biomaterial designa a aquellos materiales utilizados en la fabricación de sistemas biológicos y que se aplican en diversas áreas de la medicina (Singh et al., 2008; Bairo y Vitale Brovarone, 2011). La función de estos en ingeniería tisular es la de actuar de manera similar a la matriz extracelular nativa. Es decir, procurar la promoción de la proliferación, la diferenciación y la sobrevivencia de las células (Meng et al.,

2014). Además, estos compuestos deben cumplir ciertos requisitos básicos, entre ellos: ausencia de toxicidad al degradarse, biocompatibilidad adecuada, ausencia de potencial carcinogénico, ausencia de reacción inflamatoria y tolerancia a la esterilización previa a su uso (Romagnoli et al., 2013; Yildirim y Seifalan, 2014). También deben contar con propiedades mecánicas como permeabilidad, estabilidad, elasticidad, viscoelasticidad, flexibilidad, resistencia al desgarre y plasticidad (Meng et al., 2014; Musumeci et al., 2014); para así generar diferentes formas o estructuras tridimensionales sólidas (Hutmacher et al., 2001; Yang et al., 2001). También deben permitir la adhesión celular y la activación de los diferentes factores de crecimiento (Walgenbach et al., 2001; Kwan et al., 2007; Mateos Timoneda et al., 2014). Por último, deberán de servir de vehículo para transportar las células desde la fuente de obtención o producción hasta el sitio en donde se realizará el procedimiento para la recuperación del tejido afectado (Dashtdar et al., 2013; Bhuyan et al., 2014). En medicina los más utilizados son los biomateriales sintéticos y los biomateriales biológicos. Los *biomateriales sintéticos* son los que se producen en laboratorio mediante procesos industriales; entre estos destacan los polímeros, los metales, los de origen cerámico y los *nanocomposites*. Los *biomateriales biológicos* o *naturales* son aquellos que se obtienen a partir de productos encontrados en la naturaleza; sean de origen mineral, vegetal o animal como el colágeno, la fibrina, la agarosa, el quitosán, el alginato, etc. (Meng et al., 2014). El uso para cada tipo depende del tejido que se va a generar en el laboratorio (Musumeci et al., 2014) (Tabla 1).

Por otro lado, no solo la composición del biomaterial ha sido motivo de estudio. El diseño de las superficies de los diferentes biomateriales reportado al momento actual involucra a la nanobiomecánica como parte fundamental para el diseño y producción de subestructuras más complejas. De esta manera

Tabla 1. Ejemplos principales de materiales sintéticos y naturales utilizados en ingeniería tisular para cartílago. Los andamios para generar cartílago artificial involucran hidrogeles preparados a partir de polietilenglicol diacrilato (PEGDA), polimetil-metacrilato (PMMA), ácido poliglicólico (PGA), L-ácido láctico-co-ácido glicólico (PLGA), a partir de fibrina, agarosa y péptidos sintéticos. Los porosos y esponjosos a partir del colágeno, del poliuretano; incluyendo además materiales con conformación porosa de origen como el coral, el propio cartílago articular descelularizado y el hialuronano

NATURALES	Seda, colágeno, gelatina, fibrinógeno, ácido hialurónico, alginato	Biodegradables, de fácil obtención, bioactivos, interactúan con las células
SINTÉTICOS	PEG, PGA, PMMA, PLGA	Facilitan la regeneración de tejidos dañados, inertes, vida media larga, porosidad y degradación predecibles, reproducibles

se generan patrones geométricos de superficie, que pudieran promover mediante la adhesión celular y la adhesión de los factores de crecimiento a dicho patrón de diseño funciones mecánicas específicas en cada tipo celular (Chen, 2014). Por último, serán expuestos los conceptos referentes a los factores de crecimiento al día de hoy, como el tercer componente básico de la ingeniería tisular:

FACTORES DE CRECIMIENTO

Una amplia variedad de proteínas y nucleótidos juegan un papel importante en la proliferación y diferenciación de las células. Estos elementos son secretados de forma endógena por las células o bien, son el resultado de señales paracrinas con células vecinas. Estas proteínas son los *factores de crecimiento*. A este respecto, la adición adecuada de factores de crecimiento a células y matrices extracelulares artificiales aumenta los niveles de éxito de los tejidos generados mediante ingeniería tisular en comparación con los que no reciben dicha adición (Romagnoli et al., 2013). Estas sustancias solubles influyen de manera significativa en el comportamiento y función de la célula que los asimila. Los factores de crecimiento han sido

estudiados en medicina regenerativa debido a las sorprendentes y aún no del todo conocidas formas de interacción de estos con la célula y la matriz celular nativas que, mediante vías de señalización, definen el comportamiento y funciones celulares. Debido a que los factores de crecimiento se encuentran distribuidos en la compleja arquitectura de proteínas, polisacáridos y proteoglicanos de la matriz, es claro el hecho de que ambos componentes, proporcionan a las células madre un microambiente que influye en su patrón de crecimiento y desarrollo (Taylor Weiner et al., 2013; Donaghue et al., 2014; Meng et al., 2014) (Figura 3).

En ingeniería tisular, los factores de crecimiento interactúan con las células troncales y las matrices extracelulares artificiales de manera similar pero no idéntica al desempeño que presentan in vivo. Ello debido a los cambios en el comportamiento en las células troncales cuando son cultivadas ex vivo, en respuesta a un ambiente que no es idéntico al nativo. Ello incluye a los cultivos celulares generados sobre subestructuras o andamios tridimensionales que promueven per se un comportamiento diferente al de las células cultivadas en sistemas bidimensionales o de monocapa (Nieto Aguilar et

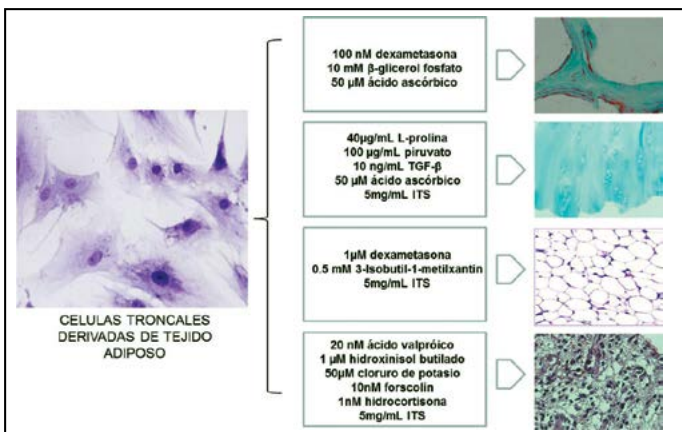


Figura 3. Ejemplos de factores de crecimiento utilizados en ingeniería tisular sobre células troncales derivadas de tejido adiposo. Estas células han sido extensamente estudiadas debido a su potencial de diferenciación y a su fácil obtención y cultivo. La fracción celular obtenible por lipoaspiración o escisión simple incluye en su población tanto a células multipotentes como pluripotentes. Los factores de crecimiento añadidos a dichas células en el grupo pluripotente pueden diferenciarlas a varios tipos celulares. En las imágenes de la derecha se indican de arriba hacia abajo: hueso, cartilago, grasa y tejido nervioso. La imagen de la izquierda corresponde a un cultivo celular ex vivo derivado de la fracción celular obtenida por escisión simple de células troncales mesenquimales derivadas de tejido adiposo teñidas con hematoxilina (20X). Microfotografías obtenidas en el laboratorio de cultivos por el grupo de investigación.

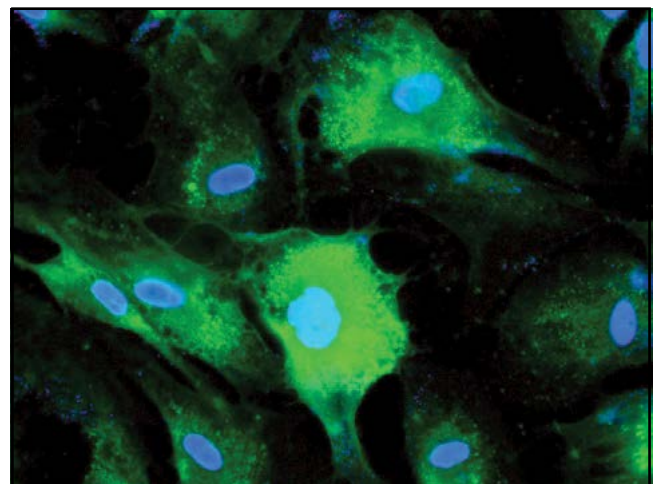


Figura 4. Microfotografía de inmunofluorescencia indirecta de células troncales mesenquimales derivadas de tejido adiposo humano (ADSCs, en inglés), diferenciadas a preadipocitos (40X). El filtro FITC en verde señala actividad de leptina, una proteína propia del tejido adiposo. El filtro DAPI en azul señala la actividad nuclear. Las ADSC son una fuente alternativa de células troncales mesenquimales pluripotenciales, usadas ampliamente en la ingeniería de tejidos. Las células inmersas multipotentes y pluripotentes se obtienen fácilmente y a su vez tienen un potencial de crecimiento, proliferación y diferenciación altos. Microfotografía obtenida por el grupo de investigación.

al., 2011). En el caso de los cultivos tridimensionales, las interacciones entre los factores de crecimiento, las células y la matriz artificial varían respecto a los entornos en monocapa debido a la afluencia, la concentración y la forma de contacto, que afecta la asimilación y deshecho de estos factores.

Los factores de crecimiento más estudiados al momento actual incluyen a moléculas pequeñas y grandes de naturaleza soluble. Entre las moléculas pequeñas destaca el ácido ascórbico, el ácido retinoico y la dexametasona. En el caso de las moléculas grandes sobresalen los factores de crecimiento de fibroblastos, las proteínas morfogénicas óseas y los factores de crecimiento transformantes (Meng et al., 2014).

CONCLUSIONES

La literatura pone de manifiesto que la ingeniería de tejidos es una de las disciplinas del área biomédica

con la indudable capacidad para regenerar tejidos del propio paciente a partir de células extraídas del mismo. Esto convierte a esta disciplina en una de las de mayor potencialidad dentro del campo de la medicina regenerativa y de las que han experimentado mayores tasas de progreso en años recientes. De esta manera, la ingeniería tisular es un campo en rápido crecimiento que posiblemente representa el prototipo de los futuros desarrollos científicos. Su multidisciplinariedad y la continua expansión durante la última década hacen de esta disciplina emergente uno de los campos de inversión más importantes en lo que se refiere a investigación básica, capaz de restituir tejidos enfermos mediante injertos autólogos con la posibilidad de restablecer, modificar o incrementar de forma eficaz la función del tejido dañado.

LITERATURA CITADA

- ALAMINOS, M. et al. Transdifferentiation potentiality of human Wharton's jelly stem cells towards vascular endothelial cells. *Cell physiol*, 223(3): 640-647, 2010.
- ATOUI, R. y CHIU, R. C. Immune responses after mesenchymal stem cell implantation. *Methods Mol Biol*, 1036:107-120, 2013.
- BAINO, F. y VITALE-BROVARONE, C. Three-dimensional glass-derived scaffolds for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.*, 97(4): 514-535, 2011.
- BARBU, H. et al. Guided Bone Regeneration in severely resorbed maxilla. *Rev. Chir. Oro-maxilo-fac. Implantol.*, 3(1): 24-29, 2012.
- BINGLER, M. A. et al. Chronic high Epstein-Barr viral load state and risk for late-onset posttransplant lymphoproliferative disease/lymphoma in children. *Am J Transplant.*, 8 (2): 442-445, 2008.
- CASAGRANDE, L. et al. Dental pulp stem cells in regenerative dentistry. *Odontology*, 99: 1-7, 2011.
- CHOPRA, H. et al. Stem cells-the hidden treasure: A strategic review. *Dent Res J (Isfahan)*, 10(4): 421-427, 2013.
- CORBETT, J. L. y TOSH, D. Conversion of one cell type into another: implications for understanding organ development, pathogenesis of cancer and generating cells for therapy. *Biochem Soc Trans.*, 42(3): 609-616, 2014.
- DRESSEL, R. et al. Multipotent adult germ-line stem cells, like other pluripotent stem cells, can be killed by cytotoxic T lymphocytes despite low expression of major histocompatibility complex class I molecules. *Biol Direct.*, Aug 28, 4: 31, 2009.
- GÁMEZ ESCALONA, J. y LÓPEZ MORATALLA, N. Pluripotent stem cells on cell therapy. *An Sist Sanit Navar*, 37(1): 129-136, 2014.
- HE, J. et al. Fibroblast-like cells derived from the gonadal ridges and dorsal mesenteries of human embryos as feeder cells for the culture of human embryonic germ cells. *J Biomed Sci.*, 14(5): 617-628, 2007.
- HILKENS, P. et al. Effect of isolation methodology on stem cell properties and multilineage differentiation potential of human dental pulp stem cells. *Cell Tissue Res.*, 353(1): 65-78, 2013.
- HUTMACHER, D. W. et al. An introduction to biodegradable materials for tissue engineering applications. *Ann. Acad. Med. Singapore.*, 30(2): 183-191, 2001.
- IM, G. I. et al. Do adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have the same osteogenic and chondrogenic potential as bone marrow-derived cells. *Osteoarthritis Cartilage*, 13(10): 845-853, 2005.
- KAMOUN, M. y BOYD, J. C. Urinary FOXP3 messenger RNA and renal-allograft rejection. *N Engl J Med*, 354(21): 2291-2293, 2006.
- KWAN, M. D. et al. Principles of tissue engineering. En *Skeletal Tissue Engineering*. 62, 935-944. 3 ed., USA: Elsevier, 2007.
- LADWIG, J. et al. Leveling Waddington: the emergence of direct - programming and the loss of cell fate hierarchies. *Nat RMol Cell Biol.*, 14(4): 225-236, 2013.
- LI, Y. et al. In vitro organogenesis from pluripotent stem cells. *Organogenesis*, 10(2), 2014.

- LU, T. et al. Techniques for fabrication and construction of three-dimensional scaffolds for tissue engineering. *Int J Nanomedicine*, 8: 337-350, 2013.
 - McDEVITT, L. M. Etiology and impact of cytomegalovirus disease on solid organ transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*, 63 (19S5): 3-9, 2006.
 - MORRISON, J. I. Editing our way to regeneration. *Cell Tissue Res*, 7356(3): 533-537, 2014.
 - NIETO AGUILAR, R. et al. Pluripotential differentiation capability of human adipose-derived stem cells in a novel fibrin-agarose scaffold. *J Biomater Appl*, 25(7): 743-768, 2011.
 - NIU, C.C. et al. Identification of mesenchymal stem cells and osteogenic factors in bone marrow aspirate and peripheral blood for spinal fusion by flow cytometry and proteomic analysis. *J Orthop Surg Res*, 9(1): 32, 2014.
 - OLKINUORA, H. et al. Immune deficiency and infections in children having cancer. *Duodecim*, 129(12): 1233-1241, 2013.
 - PATEL, J. et al. Prospective surface marker-based isolation and expansion of fetal endothelial colony-forming cells from human term placenta. *Stem Cells Transl Med*, 2(11): 839-847, 2013.
 - RAFF, M. Adult stem cell plasticity: fact or artifact? *Annu Rev Cell Dev Biol*, 19: 1-22, 2013.
 - RIBEIRO, J. et al. Perspectives of employing mesenchymal stem cells from the Wharton's jelly of the umbilical cord for peripheral nerve repair. *Int Rev Neurobiol*, 108: 79-120, 2013.
 - ROMAGNOLI, C. et al. Drug delivery using composite scaffolds in the context of bone tissue engineering. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 10(3): 155-161, 2013.
 - ROSA, V. What and where are the stem cells for Dentistry? *Singapore Dent J*, 34(1): 13-18, 2013.
 - SCHLEE, M. et al. Esthetic outcome of implant-based reconstructions in augmented bone: comparison of autologous and allogeneic bone block grafting with the pink esthetic score (PES). *Head Face Med*, 10(1): 21, 2014.
 - SEKIYA, I. et al. Articular cartilage regeneration with synovial mesenchymal stem cells. *Clin Calcium*, 21(6): 879-889, 2011.
 - SENOO, M. Epidermal Stem Cells in Homeostasis and Wound Repair of the Skin. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2(6): 273-282, 2013.
 - SINGER, A. L. et al. The high-risk donor: viral infections in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 13(4): 400-404, 2008.
 - SINGH, M. et al. Strategies and applications for incorporating physical and chemical signal gradients in tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev*, 14(4): 341-366, 2008.
 - SUBRAMANIAN, A. K. Antimicrobial prophylaxis regimens following transplantation. *Curr Opin Infect Dis*, 24(4): 344-349, 2011.
 - TAYLOR WEINER, H. et al. Defined extracellular matrix components are necessary for definitive endoderm induction. *Stem Cells*, 31(10): 2084-2094, 2013.
 - TERAOKA, S. et al. Comparative study of clinical outcome in kidney transplantation between early steroid withdrawal protocol using basiliximab, calcineurin inhibitor, and mycophenolate mofetil and triple regimen consisting of calcineurin inhibitor, mycophenolate mofetil, and steroid. *Transplant Proc*, 37(2): 791-794, 2005.
 - THOWFEEQU, S. et al. Transdifferentiation in developmental biology, disease, and in therapy. *Dev Dyn*, 236: 3208-3217, 2007.
 - TORRES PADILLA, M.E. y CHAMBERS, I. Transcription factor heterogeneity in pluripotent stem cells: a stochastic advantage. *Development*, 141(11): 2173-2181, 2014.
 - WALGENBACH, K. J. et al. Tissue engineering in plastic reconstructive surgery. *Anat. Rec.*, 263, 372-378, 2001.
 - YANG, S. et al. The design of scaffolds for use in tissue engineering: Part I. Traditional factors. *Tissue Eng*, 7(6): 679-689, 2001.
 - YEH, H. y OLTHOFF, K. M. Live donor adult liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 13(3): 241-246, 2008.
 - YUAN, H. y YAMASHITA, Y. M. Germline stem cells: stems of the next generation. *Curr Opin Cell Biol*, 22(6): 730-736, 2010.
 - ZHANG, X. et al. Synergic silencing of costimulatory molecules prevents cardiac allograft rejection. *J Transl Med*, 12(1): 142, 2014.
 - ZHAO, M. T. y PRATHER, R. S. The multi-potentiality of skin-derived stem cells in pigs. *Theriogenology*, 75(8): 1372-1380, 2011.
 - ZHENG, B. et al. Isolation of myogenic stem cells from cultures of cryopreserved human skeletal muscle. *Cell Transplant*, 21(6): 1087-1093, 2012.
- De páginas electrónicas**
- BHUYAN, M. K. et al. Silicon substrate as a novel cell culture device for myoblast cells. *J Biomed Sci*, 21(1): 47, 2014 [Epub ahead of print]. doi: 10.1186/1423-0127-21-47.
 - CHEN, J. Nanobiomechanics of living cells: a review. *Interface Focus*, Apr 6, 4(2), 2014. doi: 10.1098/rsfs.2013.0055.
 - DASHTDAR, H. et al. PVA-chitosan composite hydrogel versus alginate beads as a potential mesenchymal stem cell carrier for the treatment of focal cartilage defects. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, Oct 22, 2013 [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s00167-013-2723-5.
 - DONAGHUE, I. E. et al. Cell and Biomolecule Delivery for Tissue Repair and Regeneration in the Central Nervous System. *J Control Release*, May 27, 2014 [Epub]. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.05.040.

- FARINI, A. et al. Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells in Chronic Diseases. *Stem Cells Int.*, 2014(2014): 1-11. doi: 10.1155/2014/306573.
- FUJI, S. et al. Possible Implication of Bacterial Infection in Acute Graft-Versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Oncol.*, 4: 89, 2014. doi: 10.3389/fonc.2014.00089.
- LEE, S. K. et al. A novel cell-free strategy for promoting mouse liver regeneration: utilization of a conditioned medium from adipose-derived stem cells. *Hepatol Int.* [Epub 2014 Dec 25]. doi: 10.1007/s12072-014-9599-4.
- MATEOS TIMONEDA, M. A. et al. Effect of structure, topography and chemistry on fibroblast adhesion and morphology. *J Mater Sci Mater Med.*, 25(7): 1781-1787. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s10856-014-5199-z.
- MENG, X. et al. Stem cells in a three-dimensional scaffold environment. *Springerplus*, 3: 80, 2014. doi: 10.1186/2193-1801-3-80.
- MUSUMECCI, G. et al. New perspectives for articular cartilage repair treatment through tissue engineering: A contemporary review. *World J Orthop.*, 5(2): 80-88, 2014. doi: 10.5312/wjo.v5.i2.80.
- NIH (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH), US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. What are adult stem cells? In Stem Cell Information. Recuperado de <http://stemcells.nih.gov/info/basics/pages/basics4.aspx>>
- SHAPIRA, A. et al. Advanced micro- and nanofabrication technologies for tissue engineering. *Biofabrication*, 6(2), 2014. [Epub ahead of print]. doi: 10.1088/1758-5082/6/2/020301.
- SMART, N. J. et al. Biologics Porcine dermis implants in soft-tissue reconstruction: current status. *Biologics*, 8: 83-90, 2014. Published online 2014 Mar 10. doi: 10.2147/BTT.S46469.
- WUCHTER, P. et al. Standardization of Good Manufacturing Practice-compliant production of bone marrow-derived human mesenchymal stromal cells for immunotherapeutic applications. *Cytotherapy*, 17(2): 128-139. doi: 10.1016/j.jcyt.2014.04.002.
- YILDIRIMER, L. y SEIFALIAN, A. M. Three-dimensional biomaterial degradation - Material choice, design and extrinsic factor considerations. *Biotechnol Adv.*, 32(5): 984-999. doi: 10.1016/j.biotechadv.2014.04.014.