A black and white photograph of a railway yard. In the foreground, there are several parallel tracks. A worker is pushing a cart loaded with equipment on one of the tracks. In the background, other workers are visible, some standing near tracks and others near a large structure. The scene is set outdoors with trees and buildings in the distance. The overall atmosphere is one of industrial activity.

CELULAS MADRE: USO, PERSPECTIVA Y CONTROVERSIAS

MAESTRO ADRIÁN MARTÍNEZ-MEZA

LICENCIADA LAURA MAYA CH²

DIRECCIÓN DE ANTROPOLOGÍA FÍSICA - INAH

antrop@yahoo.com.mx



Sala de juntas en el edificio de Gamir N° 20. Al fondo, el retrato en cobre del Ing. Fred Stark Pearson. Ca. 1930. Fotografía de Luz y Fuerza del Centro. Archivo Histórico.

En pocas ocasiones un hallazgo científico marca el inicio de una nueva era, analizando los avances que el uso de las células madre están proporcionando al ser humano, podemos recordar que hace algunos años, se pensaba que las células adultas ya se habían explotado a su máxima capacidad y que sólo se encontraban en proceso de degeneración y muerte, cuando en realidad a penas se está comenzando a descubrir su función y utilidad. Así lo demuestra la biología médica en su intento por curar enfermedades antes incurables y el de regenerar tejidos; en la medicina molecular, las clonaciones son la muestra de lo que las células madres posibilitan, y en la ciencia en general, dichas investigaciones significan el desarrollo constante de nuevas tecnologías y de nuevas perspectivas como la regeneración de órganos, lo que conlleva, a un alargamiento de la esperanza de vida en el hombre.

Somos los antropólogos quienes ahora nos damos a la tarea de aceptar los nuevos avances de la ciencia, para tener

un mayor conocimiento sobre el entorno, o bien, para incorporarlo a nuestras propias investigaciones, ya que nuestro tema de estudio es el hombre y todo lo que tenga que ver con él. Es así, que en este artículo, se tratan de describir las características de las células madre, el uso que se les ha dado hasta el momento, su repercusión, y la polémica que han provocado, cosa que nos obliga a investigar y a recabar información de múltiples fuentes.

A las células madre se les ha denominado como troncales, estaminales (*stem cell*) y tienen la capacidad, no solamente de poder cultivarse y reproducirse a sí mismas, sino también, de poder producir células adultas de diferente progenie, es decir, de diferentes tejidos; se definen como células progenitoras y auto renovables, capaces de regenerar uno o más tipos celulares diferenciados (Aznar, 2002; Weissman, *et al.*, 2001).

Existen distintos tipos de células madre en función de la capacidad que tienen de generar diversas clases de células: así, las del cigoto, en sus estadios iniciales de vida, pueden generar, cada una de ellas, a un individuo completo de su especie, a éstas, se les denomina totipotentes. Cuando el embrión llega a la fase de blastocisto (entre 60 y 100 células) son pluripotentes y pueden formar otras de todo tipo de tejidos, pero no un ser adulto completo, más tarde, van adquiriendo especificidad y solo pueden producir células de algunos tejidos, éstas son las multipotentes, y finalmente, se convierten en unipotentes que sólo pueden formar células de un determinado tejido. Al proceso por el cual una célula madre de un tipo de tejido



Al interior del Taller de Transformadores Verónica y personal de oficina del mismo centro de trabajo. Co., 1955. Fotografía de Luz y Fuerza del Centro. Archivo Histórico.

puede dar lugar a células de otro tejido se le llama diferenciación (Wagers *et al.*, 2002, Aznar, 2002).

En el ser humano se han clasificado en dos grupos: las células madre embrionarias (embryonic stem o Escells), que se derivan de la masa celular interna del embrión en estado de blastocistos (7-14 días) y son capaces de generar todos los diferentes tipos celulares del cuerpo, por ello, se llaman células pluricelulares, pues de estas células se originan, tras muchas divisiones celulares, otros tipos de células.

La célula madre *órgano-específica* es multipotencial, es decir, es capaz de originar las células de un órgano concreto en el embrión, y también en el adulto; el ejemplo más claro es el de las células de la médula ósea, que son capaces de generar todos los tipos celulares de la sangre y del sistema inmune (Prosper y Verfaillie, 2003).

Se ha demostrado que este tipo de célula madre existe en muchos más órganos del cuerpo humano, al realizar estu-

dios donde se han aislado células madre de adulto en piel, grasa subcutánea, músculo cardíaco y esquelético, cerebro, retina, páncreas, etcétera, también se han podido cultivar (multiplicar) tanto in-vitro (laboratorio), como in-vivo (en modelo animal) utilizándolas para reparar tejidos dañados (Pittenger *et al.*, 1999).

A pesar de todo, la aplicación de técnicas de referencia de células madre de adulto para el cambio y reparación de tejidos enfermos está todavía en su etapa experimental, por lo que hasta ahora se cree que las células madre *órgano-específicas* están limitadas a generar sólo células especializadas y diferenciadas del tejido donde residen, es decir, que han perdido la capacidad de dar lugar a otras estirpes celulares del cuerpo llamándoles: células multipotenciales. Esto acarrea una serie de conflictos debido a que estudios recientes han hecho cambiar esta visión sobre las células *órgano-específicas*, haciendo evidente que las células madre de adulto procedentes de cualquier tejido pueden diferenciarse de células y tejidos de otras localizaciones, y estirpes distintas.

Estos experimentos han comprobado que células madre de adulto, cultivadas, y sometidas a distintos ambientes de los habituales, pueden reprogramarse (transdiferenciarse) y dar lugar a otros tipos celulares que, hasta ahora, se pensaba que eran incapaces de generar, es decir, ya no serían multipotenciales, si no pluripotenciales. Si lo anterior se confirma, se podría decir que no existe una diferencia esencial entre la célula madre embrionaria y la de adulto (Wagers *et al.*, 2002).



Vistas de los distintos talleres adscritos a la Compañía Mexicana de Luz y Fuerza Motriz, S.A. Cn., 1950. Fototeca de Luz y Fuerza del Centro, Archivo Histórico.

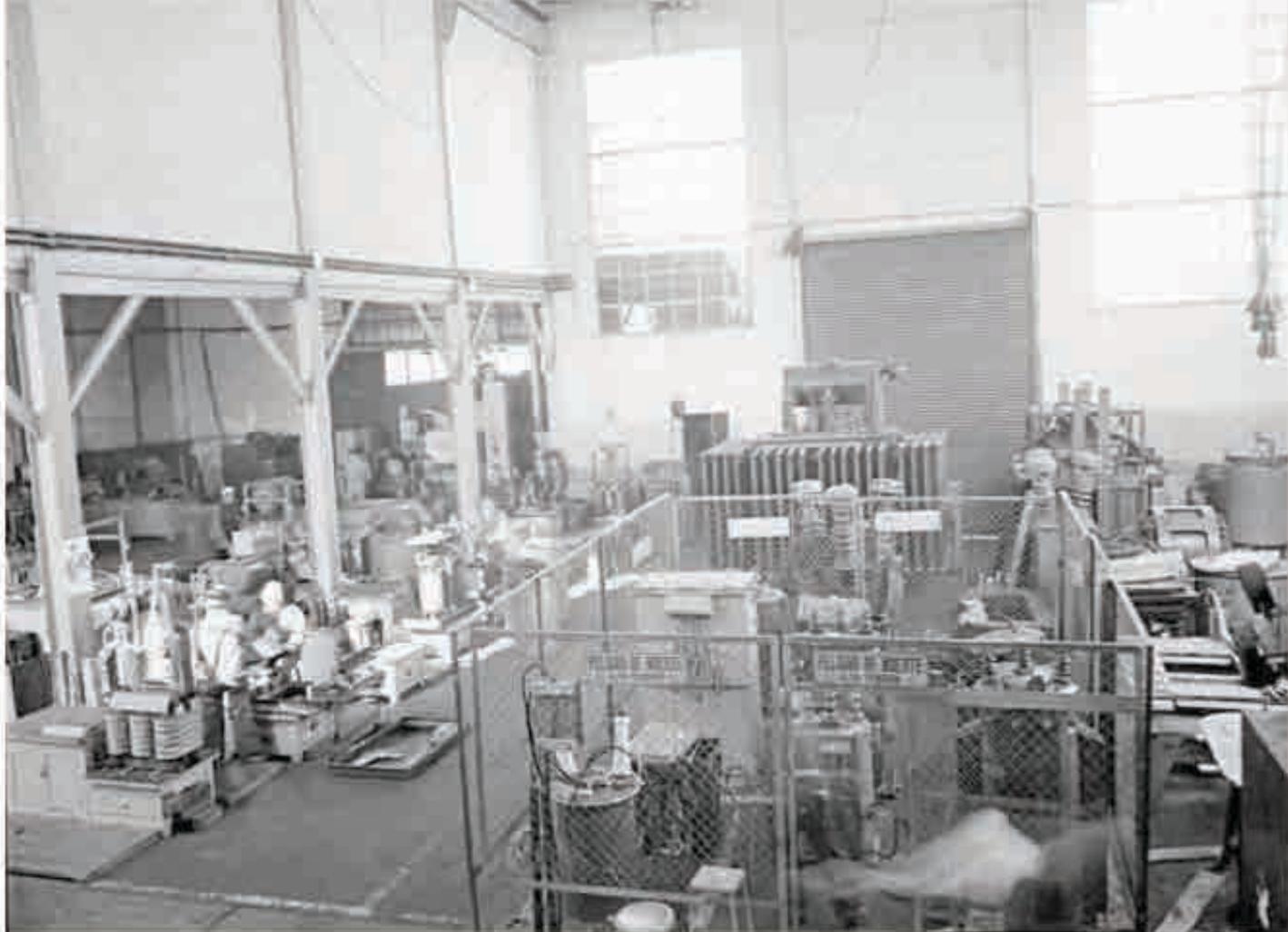
En el año 2001 se demostró que una de las principales fuentes de células madre en un individuo adulto, es la grasa del tejido celular subcutáneo, una fuente considerada por muchos, como inagotable (Aznar, 2002).

Son tantas las investigaciones que hasta el momento se han publicado acerca de este tema, y es tanta su importancia, que en los Estados Unidos de Norteamérica la presidencia ha tomado cartas en el asunto generando polémica por la decisión tomada por el presidente G.W. Bush de financiar con fondos federales dichas investigaciones, siempre y cuando, se hagan con células madre existentes, y negando subvenciones estatales, a aquellas que conlleven la manipulación y destrucción de nuevos embriones. Hasta el momento, existe una gran controversia con las células madre de adulto y embrionarias, pues se dice que las primeras solo tienen la capacidad de convertirse en células del tejido del que son obtenidas, y por lo

tanto, no son pluripotenciales; sin embargo, en la actualidad se ha logrado obtener, de células madre de adulto extraídas de médula ósea y otros órganos corporales, los tejidos: nervioso, hepático, óseo, sanguíneo, y piel (Jackson *et al.*, 2001; Jiang *et al.*, 2003; Pittenger *et al.*, 1999).

Las células madre de adulto han demostrado tener mucha plasticidad aproximándose a la capacidad de pluripotencialidad de las embrionarias, estos nuevos descubrimientos permiten llegar a algunas conclusiones que animarían a inclinarse a realizar todas las investigaciones con dichas células, evitando así, la discusión ética que conlleva el uso de las embrionarias, y por lo tanto, la destrucción de embriones, además, se detendrían los riesgos de manejar células embrionarias inmaduras, que por su situación de “indiferenciación”, sería menor la proliferación incontrolada y la generación de tumores “desdiferenciados”.

Las investigaciones con células madre de adulto se encuentran más avanzadas que las de embrionarias, incluso, en fase clínica, pues recientemente se ha publicado en (*Nature*) que dichas células, extraídas de médula ósea de ratón, se inyectaron en el corazón dañado del mismo animal, provocando que esas células se diferenciaron a miocitos maduros y reemplazaran a los miocitos del órgano dañado devolviéndole su capacidad de bomba; posteriormente, se realizó en París, Francia, la misma técnica en un individuo enfermo con una miocardiopatía y el resultado fue excelente (Quaini *et al.*, 2002; Laflamme *et al.*, 2002; Orlic *et al.*, 2001).



Vistas de los distintos talleres adscritos a la Compañía Mexicana de Luz y Fuerza Motriz, S.A. Cn., 1950. Fototeca de Luz y Fuerza del Centro. Archivo Histórico.

Cabe destacar que en este tipo de procedimiento se prevé que las células madre de adulto, del que presumiblemente será fuente de tejido para trasplante, tengan la configuración genética del individuo susceptible de ser trasplantado para así evitar la posibilidad de rechazo inmunológico, posibilidad nula en el caso de las células madre procedentes de embriones; sin embargo, si se extrajeran de embriones clonados a partir de células de adulto del futuro receptor del trasplante, también se evitaría la complicación de rechazo del trasplante. En el caso de la utilización de las células madre embrionarias se conocen, además, las limitaciones de tipo técnico (necesidad de gran cantidad de óvulos, baja eficacia, demasiada inversión de tiempo, especialistas de laboratorio y alto requerimiento económico) y ético (clonación humana).

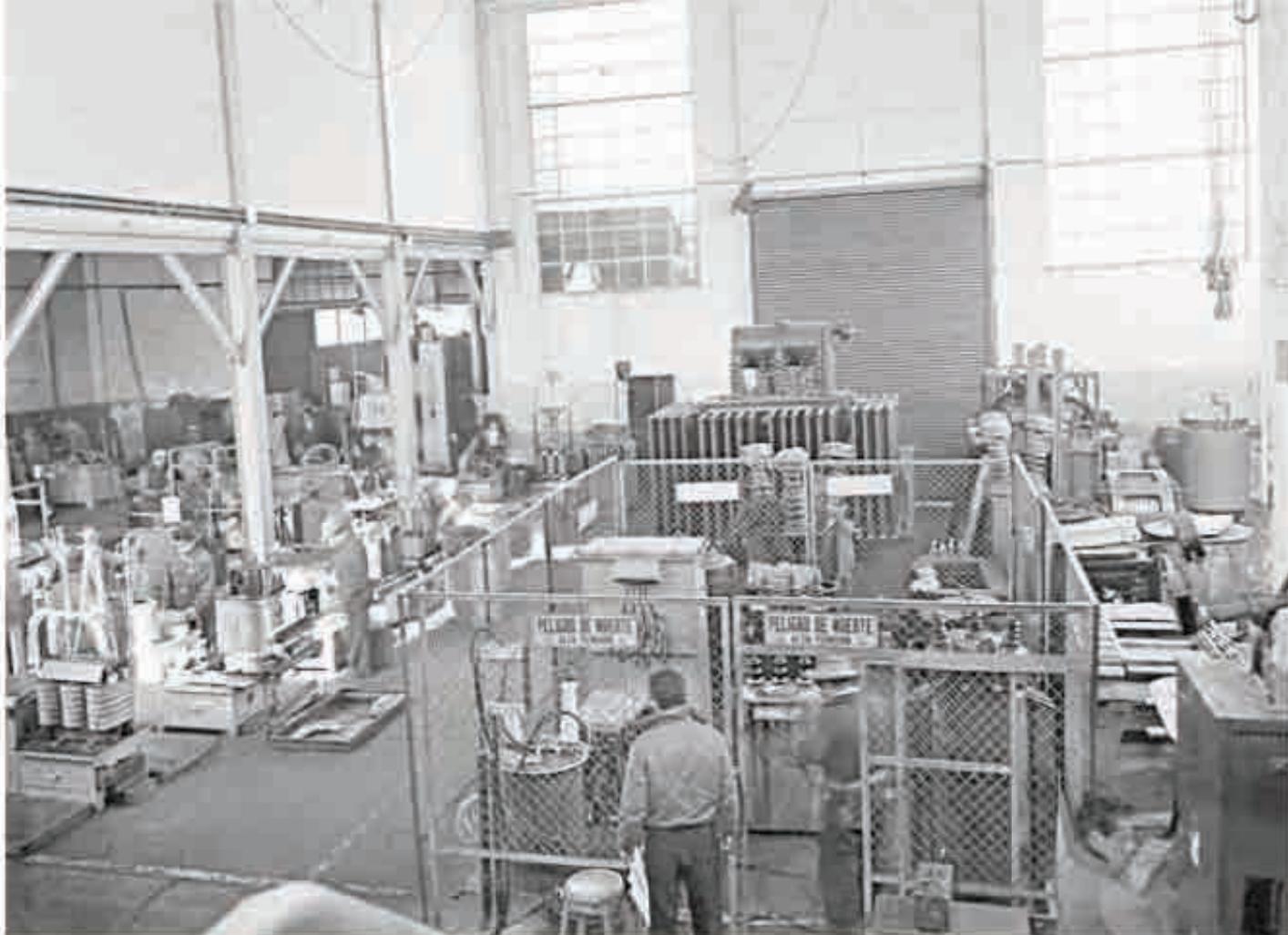
También existen las células madre del cordón umbilical, mismas que significan una prometedora alternativa para la

cura de muchas enfermedades tales como el cáncer, la leucemia, la diabetes, los infartos, la paraplejia, el mal de Parkinson, y muchas otras enfermedades de la sangre o congénitas que se han incrementado notablemente.

Las células madre que se encuentran en la médula ósea y en la sangre del cordón umbilical están dotadas, tanto de la capacidad de autorrenovación, es decir, de producir más células madre, como de originar células hijas que se convertirán finalmente, por diferenciación, en los diversos tipos celulares especializados, además, por ser una célula maestra, es capaz de recrear los componentes principales de la sangre humana, de la médula ósea, y del sistema inmunológico del cuerpo, ya que los glóbulos rojos y las plaquetas se derivan de éstas.

La médula ósea es indispensable para la producción de las células que la sangre de un organismo va a necesitar durante toda la vida, pero algunas veces produce demasiados glóbulos, ocasionando así la leucemia, o muy pocos, produciendo anemia, o simplemente células que no cumplen su función adecuada; por lo tanto, si la médula ósea se destruye, ya sea por una enfermedad maligna, no maligna, o de tipo genético, es necesario realizar un trasplante de células madre para que puedan volver a poblar la médula ósea resurtiendo al cuerpo de células sanas (Grant *et al.*, 2002).

El trasplante de células placentarias o progenitoras es uno de los últimos descubrimientos para el tratamiento de padecimientos hematológicos, aunque hasta hace poco, la placenta, como la sangre



Vistas de los distintos talleres adscritos a la Compañía Mexicana de Luz y Fuerza Motriz, S.A. C., 1950. Fototeca de Luz y Fuerza del Centro. Archivo Histórico.

contenida dentro de ella, eran consideradas materiales de deshecho a pesar de que cumplen con un importantísimo papel en el correcto desarrollo de un bebé.

Hace apenas dos décadas se descubrió que la sangre de la placenta posee cualidades diferentes a las de la sangre adulta, e incluso, diferentes a las de la sangre de un recién nacido varios días después del parto, entre estas cualidades, tiene una concentración elevada de células madre hematopoyéticas, o sea, generadoras de células que conforman la sangre y que tienen gran capacidad proliferativa, cosa muy interesante ya que casi no existen células responsables de la respuesta inmune, esto puede ser debido a la tolerancia entre el bebé y la madre, o a la falta de contactos previos con antígenos, es decir, con sustancias, elementos o microorganismos, que provocan la formación de anticuerpos externos (Jiang *et al.*, 2002; Aznar, 2002).

Las características anteriores demuestran que la sangre del cordón um-

bilical es una fuente potencialmente útil para realizar trasplantes y producir células sanas.

El uso de las células madre, ya sean embrionarias, o de tejidos adultos, puede ser la clave de interesantes estudios biomédicos con importantes posibilidades terapéuticas a pesar de que su utilización tiene objetivas implicaciones éticas, que no pueden ser evadidas al valorar su uso. En el área de la investigación, las células madre embrionarias pueden ser utilizadas para diversos fines experimentales, pero fundamentalmente para conocer las bases del desarrollo embrionario en sus primeras etapas y la reprogramación genética de los núcleos de las células somáticas con todas las aplicaciones prácticas que de este conocimiento pueden derivarse. En el área clínica, su uso puede ser de gran importancia para la medicina regenerativa o reparadora, uno de los campos con mayores posibilidades terapéuticas en los próximos años (Aznar, 2002).

Con respecto a la cuestión ética, el problema radica en que para obtener células madre embrionarias hay que destruir un embrión humano de pocos días, lo que introduce en el debate científico un componente ético imposible de soslayar; por ello, la raíz de este debate está en considerar si la vida humana empieza o no, con la unión del óvulo con el espermatozoide, y consecuentemente, con la formación del cigoto, es decir, si ese embrión que tiene que destruirse es ya de un ser humano o no. Para algunos, el cigoto es un ser humano vivo; sin embargo, para otros, es un conglomerado de células sin valor ontológico alguno. Consecuentemente, los primeros



Vistas de los distintos talleres adscritos a la Compañía Mexicana de Luz y Fuerza Motriz, S.A. Cn., 1950. Fototeca de Luz y Fuerza del Centro. Archivo Histórico.

se encuentran contrarios a la utilización de células madre embrionarias para cualquier fin, y los segundos, son partidarios de que pueden ser usadas con fines experimentales o clínicos. Incluso, entre los investigadores, existe un tercer grupo, el de aquellos que circunvalan el problema y que ni afirman ni niegan la identidad humana del cigoto y del embrión, y simplemente manifiestan que a ellos sólo les incumbe la vertiente científica, pues el discutir sobre el valor ontológico de ese ser, no afecta a sus investigaciones.

Analizar en este momento las actitudes sobre la posible utilización de células madre embrionarias da como resultado dos panoramas; los que defienden la utilización de las células madre embrionarias apoyándose en tres consideraciones fundamentales:

a) Como primer punto, niegan que el cigoto obtenido por vía natural tenga identidad humana, pues el producto obtenido de la fecundación es un simple

conglomerado de células, por ello, podría ser utilizado para la experimentación biomédica sin ninguna traba ética.

b) Otros afirman que el cigoto obtenido por clonación es biológicamente distinto al conseguido por reproducción natural, entonces el producto artificial carece del carácter de ser vivo de nuestra especie, incluso, le asignan una diferente denominación para tratar de oscurecer su condición humana, y de esta forma, poder manipularlo sin ninguna dificultad.

c) En tercer lugar están los que prejuzgan el carácter humano o no del cigoto, pero dejan la puerta abierta a su utilización experimental al afirmar que la vida humana empieza con la implantación del embrión, es decir, con el inicio del embarazo (Aznar, 2002).

Así pues, los que propugnan la no utilización de células madre embrionarias con cualquier fin, lo hacen basados en razones biológicas y éticas.

Las células madre embrionarias se pueden obtener fundamentalmente de dos fuentes: embriones humanos congelados sobrantes de la fecundación *in vitro*, o de embriones obtenidos por clonación (transferencia nuclear somática). Con respecto a los embriones humanos congelados desechados de la fecundación *in vitro*, se podrían utilizar para la obtención de células madre siempre que no fueran viables. Se ha calculado que 90% de los embriones congelados no son viables, de forma que podrían ser utilizados para la investigación biomédica, pues en estas circunstancias, ya no se consideran seres humanos (Aznar, 2002), pero a ello convendría añadir, que si estos



Sucursal "Marvarte" de la Compañía Mexicana de Luz y Fuerza Motriz, S.A. Ca. 1955. Fototeca de Luz y Fuerza del Centro. Archivo Histórico.

embriones no son viables, se plantea la duda razonable de saber si las células madre de ellos obtenidas serían adecuadas para su utilización con fines experimentales, ya que podrían estar alteradas como consecuencia de la alteración de los embriones que las proporcionan. Sin duda, biológicamente no resulta y sería necesario esclarecer, antes de poder utilizar estas células, sus resultados tanto en la experimentación biomédica, como en la clínica humana.

Pero además, existe también la incertidumbre biológica sobre la utilidad clínica de las células madre embrionarias derivadas de las propias incertidumbres de las técnicas de clonación (Dí Berardino, 2002). En este momento es importante hacer una breve referencia a lo que se denominan mecanismos genéticos, se entiende por esto, la regulación de la expresión de genes que no dependen de cambios en la secuencia primaria del ADN, sino de causas que operan a nivel superior: metilación o efectos de posición. Se sabe que todas las células somáticas del individuo

adulto contienen todo el genoma completo, pero que no todos los genes están expresados.

En las células pluripotenciales el ADN está desplegado y todos los genes se expresan como funcionalmente activos, es decir, todos los genes pueden producir las correspondientes estructuras celulares. En cambio, en las células adultas muy diferenciadas, el ADN está plegado y sólo suele expresarse un gen que produce el tipo específico de células de ese tejido. En el proceso de reprogramación genética, que se produce cuando las células somáticas adultas se "desdiferencian" para obtener su material genético en condiciones adecuadas, el ADN se va desplegando y los genes se van expresando, así, el núcleo de esa célula multi o pluripotente, nunca de célula totipotencial, queda limitada a las células germinales o a las células del cigoto de pocas divisiones celulares.

Ahora bien, la reprogramación genética, en la clonación, se realiza en un muy breve plazo, para que los genes contenidos en la célula donante del material genético puedan expresarse adecuadamente, en este sentido, por el momento, no existe ningún dato científico sobre cómo se regula la expresión de los genes en los núcleos somáticos utilizados en la clonación animal. Otra dificultad añadida es que las anomalías que se pueden producir en los animales clonados por esta causa no pueden observarse en el núcleo de la célula donante, ya que no existen, ni parece que vayan a existir en un futuro inmediato, métodos que permitan conocer previamente las alteraciones que se pueden producir en el genoma, derivadas



El Lic. Adolfo López Mateos visitó las instalaciones de la Compañía Mexicana de Luz y Fuerza Motriz, S.A. Detrás de él, el recordado Adolfo Sánchez Delint y a su lado William H. Draper, presidente del Consejo de Administración. Uno de los representantes y accionistas extranjeros de la empresa. Ca., 1960. Fototeca de Luz y Fuerza del Centro. Archivo Histórico.

de una inapropiada reprogramación de su material genético, es decir, se desconoce cómo puede influir la reprogramación genética en el producto de la clonación, y también, cómo se pueden detectar estas anomalías en caso de que existan. Hasta el momento, existen muchas dudas para poder aplicar con seguridad estos procesos al hombre, o para generar a cigotos de los que se puedan obtener células con absoluta garantía para ser utilizadas en la clínica médica.

Además de ello, la idea de que las células madre obtenidas por clonación serán genéticamente similares a las del adulto que las ha proporcionado, circunstancia necesaria para poder abordar con garantías inmunológicas su utilización para la medicina regenerativa y reparadora, debe ser revisada, pues como bien se sabe, los animales nacidos por clonación hecha por trasplante nuclear de material genético, no son genéticamente idénticos a los animales de los cuales se ha obtenido el núcleo trasplantado.

En efecto, ellos heredan el ADN mitocondrial del ovocito enucleado, y la implicación que esto pueda tener en el desarrollo de los embriones creados por este procedimiento no es bien conocida, especialmente si se tiene en cuenta que tampoco se conoce cómo pueden influir en el ADN mitocondrial los procedimientos técnicos utilizados en la clonación y por tanto, no se puede saber en qué medida estos embriones podrán sufrir en su evolución biológica consecuencias derivadas de las alteraciones mitocondriales (Di Berardino, 2002). Es posible que una carga genética mitocondrial alterada pueda estar relacionada con los importantes problemas bioquímicos y morfológicos que se están detectando en los animales obtenidos por clonación, ya que las alteraciones de las mitocondrias podrían explicar algunos de ellos, pues no se deben olvidar los cuatro procesos bioquímicos esenciales en el organismo vivo como el ciclo del ácido nítrico, la cadena respiratoria, la fosforilización oxidativa y la oxidación de los ácidos grasos que tienen lugar en las mitocondrias. Una alteración en cualquiera de estos sistemas podría producir serios problemas bioquímicos en los animales clonados, como pueden ser ceguera, defectos musculares, diabetes y sordera.

También los componentes mitocondriales pueden mediar procesos de apoptosis (muerte de las células), lo que podría repercutir en procesos neurodegenerativos e incluso en desarrollos tumorales. Por otro lado, como la expresión fenotípica de estas alteraciones puede estar condicionada por factores ambientales, las enfermedades mitocondriales pueden permanecer ocultas en el recién nacido



Agustín Artigas Aguilar, activo hasta 1985, fue símbolo en la sección de Archivo y Correspondencia y que representó la punta de lanza en la organización y separación de las distintas áreas de lo que hoy es el departamento de Archivo y Correspondencia en Luz y Fuerza del Centro. Fototeca de Luz y Fuerza del Centro. Archivo Histórico

y no manifestarse hasta la edad adulta. Y si estas incertidumbres biológicas existen con respecto a la obtención de embriones clonados, no parece ilógico aventurar las incertidumbres que se pueden decir sobre las células de ellos obtenidas (Terada *et al.*, 2002; Ying *et al.*, 2002).

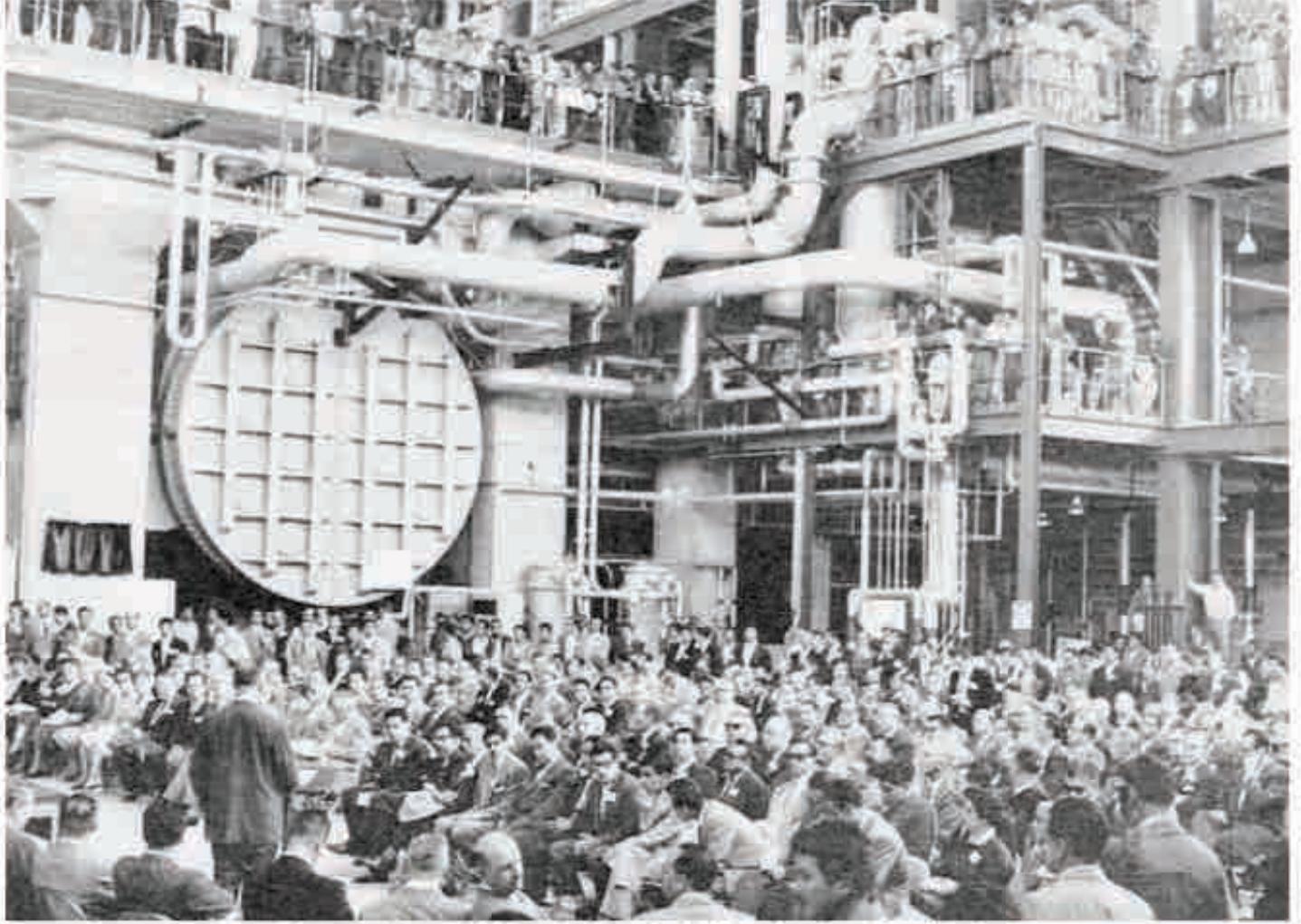
Pero además de todo esto, hay que recordar que, para poder utilizar las células embrionarias humanas con vista a la medicina regenerativa y reparadora hay que clonar seres humanos, no animales de experimentación, cosa hasta ahora no conseguida, pues las dudas que se ciernen sobre la primera experiencia de clonación humana, en el 2001, son muchas.

Antes de poder utilizar células madre embrionarias para intentar tratar enfermedades humanas deberíamos conocer mucho mejor los factores que regulan su reproducción, los que causan su diferenciación hacia el tipo de células deseadas, y lo que les permite establecer conexiones fisiológicas con otras células, de modo que su crecimiento y actividad

puedan ser regulados de modo conveniente, pues sin tener este conocimiento, la utilización de células madre de embriones humanos para tratar enfermedades es incierto; por eso, no hay que olvidar que, aunque estudios recientes han mostrado el potencial de diferenciación de las células madre embrionarias, las señales intracelulares que controlan la *proliferación, diferenciación y supervivencia* de estas células no han sido todavía bien identificadas.

Los mecanismos celulares que regulan el destino de las células madre se están conociendo; muchos de ellos incluyen segundos mensajeros, nuevos factores de transcripción, y nuevas funciones de las telomerasas: la posibilidad de que una alteración en el número o plasticidad de las células madre pueda contribuir al envejecimiento y/o al desarrollo de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, sugerido por los recientes hallazgos en Dolly y otros animales, está por determinarse, lo cual hace que se deba ser muy prudente con el manejo de células madre embrionarias como fuente de tejidos u órganos con vista a la medicina reparadora.

Todas estas razones biomédicas parecen cubrir de dudosa eficacia la utilización de células madre embrionarias, especialmente a las humanas para su uso terapéutico. Ante las dificultades biológicas y éticas que existen actualmente para utilizar células madre embrionarias con fines terapéuticos, se plantea el problema de considerar las consecuencias de la intangibilidad ética y de la incertidumbre biológica del *cigoto / embrión humano* como fuente para la obtención de células madre, es así que se cierran las vías que a la medicina regene-



Ceremonia de inauguración de la unidad generadora de 82,400 Kw de la planta Lechería en julio de 1958, por el presidente de la república, Lic. Adolfo Ruiz Cortines. Archivo Histórico de Luz y Fuerza del Centro.

Finalmente, estas investigaciones de vanguardia nos proporcionan un amplio margen para enfrentar, estudiar, y comprender, el nuevo mundo del hombre con las células madre; así, debemos aceptar que éstas, nos abren horizontes que nos pondrán a pensar cuál será el futuro del ser humano, tal vez, el comienzo de una nueva era.

Bibliografía

AZNAR, J., "Células madre: Estado actual de la investigación", Hospital Universitario La Fe, Valencia, España, 2002.

DI BERARDINO, M. A., *Ban human cloning, Differentiation*, 2002, 69: 147-149.

GRANT, M.B., May, W.S., Caballero S., Brown, G.A., Guthrie, S.M., Mames, R.N., *Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization*, *Nat Med*, 2002, 8:607-612.

JACKSON, K.A., Majka, S. M., Wang, H., Pocius, J., Hartley, C.J., Majesky, M.W., *Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells*, *J Clin Invest*, 2001, 107: 1395-1402.

JIANG, Y., Vaessen, B., Lenvik, T., Blackstad, M., Reyes, M., Verfaillie, C.M., *Multipotent progenitor cells can be isolated from postnatal murine bone marrow, muscle, and brain*, *Exp Hematol*, 2002, 30: 896-904.

LAFLAMME, M.A., Myerson, D., Saffitz, J.E., Murry, C.E., *Evidence for cardiomyocyte repopulation by extracardiac progenitors in transplanted human hearts*, *Circ. Res*, 2002, 90:634-640

ORLIC, D., Kajsutra, J., Chimenti, S., Jakoniuk, I., Anderson, S.M., Li, B., *Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium*, *Nature*, 2001, 410: 701-705.

PITTENGER, M.F., Mackay, A.M., Beck, S.C., Jaiswal, R.K., Douglas, R., M0osca, J.D., *Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells*, *Science*, 1999, 284: 143-147.

QUANI, F., Urbanek, K., Beltrami A. P., Finato, N., Beltrami, C.A., Nadal-Ginard, B., *Chimerism of the transplanted Heart*, *N Engl J Med*, 2002, 346: 5-15.

Prosper, F., Verfaillie, C.M., *Células madre adultas*, *Anales*, 2003

TERADA, N., Hamazaki, T., Oka, M., Hoki, M., Mastalerz DM, Nakano, Y., *Bone Marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion*, *Nature*, 2002, 416: 542-545.

WAGNERS, A.J., Sherwood, R.I, Christensen, J.L., Weissman, I.L., *Little evidence for development plasticity of adult hematopoietic stem cells*, *Science*, 2002, 297: 2256-2259.

WEISSMAN, I.L., Anderson, D.J., Gage, F., *Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations*, *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2001, 17: 387-403.

YING, Q.L., Nichols, J., Evans, E.P., Smith, A.G., *Changing potency by spontaneous fusion*, *Nature*, 2002, 416: 545-548.