

Ciencia y ficción en la utilización terapéutica de las células madres

Amaicha Mara Depino*

En los últimos años ha surgido un fuerte interés en las investigaciones que apuntan a utilizar células madres como fuente de distintos tipos celulares, tejidos y órganos para terapias de reemplazo en distintas enfermedades. Se han identificado distintas fuentes de células madres o pluripotentes, como la médula ósea, la sangre de cordón umbilical, y el embrión. Recientemente se ha demostrado que es posible reprogramar células adultas de la piel de manera que tengan un potencial similar a las células embrionarias. Sin embargo, a la fecha, sólo se utilizan células de médula ósea o de sangre de cordón umbilical en el tratamiento de enfermedades hematológicas, y cualquier otro tratamiento se encuentra aún en experimentación. Cada tipo de células madres tiene potencialidades y limitaciones técnicas, que son acompañadas por distintos grados de objeciones éticas. Este trabajo tiene como objetivo describir los tipos de células madres más estudiados hoy en día y discutir cuáles son sus fortalezas y sus limitaciones.

Palabras clave: células madres - sangre de cordón umbilical - células madres embrionarias - células iPS - células reprogramadas - terapias de reemplazo - trasplante

In recent years a number of researchers have focused on the use of stem cells as the source of different cell types, tissues and organs for replacement therapies for different diseases. Bone marrow, umbilical cord blood and embryos have been identified as sources of stem or pluripotent cells. Furthermore, adult skin cells have been reprogrammed so that they resemble and behave as embryonic stem cells. However, to date only bone marrow and cord blood cells are used in the treatment of hematologic diseases; other possible treatments remains only in experimental stages. Each type of stem cell has its own

* Licenciada en Ciencias Biológicas (UBA) y Doctora de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Investigadora adjunta del IFIByNE y CONICET. Jefe de Trabajos Prácticos del Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA.
amaicha.depino@gmail.com

potential and technical limitations, and its use raises different kinds of ethical concerns. The aim of this article is to describe the types of stem cells mostly studied today and to discuss their strengths and limitations.

Key words: stem cells - umbilical cord blood - embryonic stem cells - iPS cells - reprogrammed cells - replacement therapies - trasplant

La posibilidad de generar órganos de recambio para reemplazar aquellos que dejan de funcionar por enfermedades o traumas es una antigua preocupación de la medicina. Los trasplantes de órganos han significado en este sentido grandes avances en el tratamiento de distintas patologías y resultan hoy el único tratamiento posible para una gran variedad de enfermedades. Sin embargo, la limitada disponibilidad de órganos y los problemas de compatibilidad asociados a los trasplantes estimulan aún la búsqueda de fuentes alternativas de órganos.

Existen ejemplos en la ciencia ficción de estrategias para obtener órganos parcial o totalmente compatibles con la persona que los necesita, presentándose inclusive la idea de mantener clones para una eventual situación de necesidad de órganos.¹ Sin embargo, deberíamos ser cautelosos a la hora de juzgar los desarrollos científicos actuales a través de la ficción. ¿Cuáles son, efectivamente, las diversas realidades?

La investigación biomédica ha encarrado distintas estrategias orientadas a obtener fuentes de órganos para distintas patologías. En los últimos años, se han impulsado técnicas que involucran células madres, identificando distintas fuentes posibles y evaluando su poten-

cialidad. Como ocurre muchas veces, por un lado, la ciencia ficción y el limitado acceso de la población, en general, a información científica apropiada generaron resistencias frente a ciertas técnicas de obtención de órganos y tejidos que utilizan células madre y, por otro lado, ello provocó en algunos grupos grandes expectativas respecto de las posibilidades de comercialización que se abren en relación con estas prácticas. Algunas de las resistencias han sido productivas, estimulando la búsqueda de fuentes alternativas; otras, probablemente, hayan retrasado los programas de investigación.

Este artículo pasa revista a tres estrategias de obtención de células y tejidos para su uso en trasplante –las células de cordón umbilical, las células madres embrionarias y las células reprogramadas (conocidas como células iPS, por su sigla en inglés derivada de *induced pluripotent stemcells*) y presenta, además, el estado actual de estas investigaciones, su potencial y sus limitaciones.

Células madres de sangre de cordón umbilical

En algunos casos de cáncer de la sangre o de médula ósea (por ejemplo,

en mieloma múltiple o leucemias) es necesario destruir el sistema inmunológico del paciente mediante radiación o quimioterapia y realizar luego un trasplante. Las células que conforman la sangre tienen una vida media corta, por lo que no sería eficiente trasplantarlas directamente. Por ello es necesario trasplantar las células que dan origen a glóbulos rojos y blancos de la sangre, células que se denominan progenitoras o células madres hematopoyéticas (CPH). La hematopoyesis es el proceso mediante el cual se generan células de la sangre a partir de células progenitoras. Éste es un proceso de diferenciación, ya que células iguales (las progenitoras) se diferencian (se especializan) en glóbulos rojos o algún tipo específico de glóbulos blancos.

Los trasplantes de CPH se realizan desde los años 50, utilizando médula ósea del propio receptor o de un donante compatible. Sin embargo, como sólo un 25% de los pacientes que requiere un trasplante alogénico (de otra persona) cuenta con un donante familiar compatible, el resto debe recurrir a donantes voluntarios. A pesar del incremento en el registro de donantes voluntarios no relacionados para trasplantes de médula ósea, los tiempos de espera entre que se inicia la búsqueda de posibles donantes hasta el trasplante son de 6 a 14 meses.² Estos tiempos pueden prolongarse aún más cuando el donante registrado no está disponible al momento de necesitarlo, por razones familiares, laborales, de salud, etc. Además, se ha reportado que los tiempos de espera pueden ser mayores en algunas minorías étnicas, por estar és-

tas menos representadas en los registros de donantes.³ En consecuencia, muchos pacientes que podrían beneficiarse con un trasplante de CPH mueren en la espera.

Las CPH se originan en el período embrionario en el saco vitelino y luego en el mesodermo para-aórtico.⁴ A partir de la decimosexta semana de gestación estas células pasan a estar contenidas en la médula ósea. Este cambio de localización se logra mediante el viaje a través de la sangre de las CPH. A principios de la década de 1970, Ende y Ende⁵ observaron por primera vez que la sangre de cordón umbilical (SCU), como la médula ósea, era rica en CPH. En 1989 se describió que las CPH que quedaban en el cordón umbilical podían servir como alternativa a las CPH de médula ósea.⁶ Ese trabajo pionero se había iniciado en 1982, y de hecho el primer trasplante exitoso de SCU alogénica⁷ fue realizado en Francia en 1988. El receptor, un niño de 6 años con anemia de Falconi, recibió la SCU de su hermana recién nacida, de histocompatibilidad perfecta.⁸ A partir de entonces se han realizado trasplantes de SCU en varios pacientes con enfermedades hematológicas malignas y no malignas, inmunodeficiencias congénitas y tumores sólidos.⁹

Al hacerse evidente el potencial de la SCU como fuente alternativa de CPH, comenzaron a crearse bancos de SCU en todo el mundo para aumentar la disponibilidad de donantes de CPH en los registros internacionales. Se empezaron a criopreservar unidades de SCU para futuros trasplantes de

pacientes compatibles no relacionados. En 1993 se instalaron los primeros tres bancos grandes para criopreservación de SCU de recién nacidos sanos, en Nueva York (Estados Unidos), Milán (Italia) y Dusseldorf (Alemania). En 1996 se establecieron los primeros bancos de SCU en el Reino Unido y Canadá. Ese mismo año comenzó el Programa Relacionado de Banco de SCU en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. J.P. Garrahan, de la ciudad de Buenos Aires (Argentina). Existen actualmente 48 bancos públicos de SCU distribuidos en 33 países y en los cuales hay hoy más de 600.000 unidades de SCU.¹⁰

Hasta la fecha se han realizado más de 6.000 trasplantes de CPH de SCU, principalmente en niños pero también en adultos. Se ha aceptado el uso de esta sangre como fuente de CPH alternativa a la médula ósea para trasplantes alogénicos a hermanos o a pacientes no relacionados, con éxitos similares a los de médula ósea. De hecho, existen algunas características que sugieren que la SCU podría ser terapéuticamente superior a la médula ósea. Por un lado, estudios *in vitro* han demostrado que las células madres de la SCU tienen mejores capacidades de proliferación que las provenientes de médula ósea.¹¹ Por otro lado, los trasplantes de SCU han mostrado menor tendencia al desarrollo de la enfermedad de Injerto contra Huésped¹² que los de médula ósea,¹³ probablemente debido a la menor cantidad de linfocitos¹⁴ en la SCU.¹⁵

Pero algunas características de estas células han llevado a evaluarlas para

su utilización en otro tipo de terapias, además de los trasplantes de médula ósea. En un embrión las CPH son verdaderas células madres ya que retienen la capacidad ilimitada de auto-renovarse. En el adulto, en cambio, son descritas mejor como células progenitoras, ya que no se ha demostrado esta capacidad de renovación ilimitada. En los últimos años, se ha demostrado que las CPH de SCU poseen una importante plasticidad, pudiendo diferenciarse *in vitro* y mediante el tratamiento con distintos factores en tipos celulares muy diversos y diferentes a los de las células de la sangre. Así se han obtenido neuronas, células pancreáticas, músculo cardíaco y células de hígado, entre otras.

Esta potencialidad para dar origen a prácticamente cualquier tipo de célula ha llevado a distintos investigadores y empresarios a imaginar que la SCU podría utilizarse como fuente ilimitada de células para terapias de reemplazo en cualquier enfermedad. De hecho, distintos grupos han probado en estudios en animales que la SCU es capaz de reparar otros tejidos, como un corazón (músculo cardíaco) luego de un infarto.¹⁶ Basados en estos estudios iniciales, han aparecido en todo el mundo empresas que venden el servicio de congelar las células de SCU para el posible uso futuro por parte del mismo niño (trasplante autólogo).

Sin embargo, este tipo de tratamiento no es posible hoy en día, y los ensayos clínicos (primeras pruebas en seres humanos) han mostrado resultados muy variados. Por ejemplo, un ensayo clínico realizado en niños con

diabetes tipo 1 que recibieron su propia SCU no arrojó resultados positivos,¹⁷ mientras que un estudio con trasplantes alogénicos de SCU en niños con parálisis cerebral sí mostró una mejora en los síntomas.¹⁸ Hasta la fecha, hay más de 200 ensayos clínicos terminados o en curso utilizando SCU para el tratamiento de distintas patologías.¹⁹

A raíz de estos ensayos y de las limitaciones encontradas, actualmente la mayoría de los científicos considera que es necesario realizar un mayor trabajo de laboratorio para entender cómo funcionan las células madre de SCU y qué potencial tienen como fuente de células en terapias de reemplazo. Sólo futuros ensayos, rigurosas investigaciones y evaluación y comparación con otras células madres podrán determinar la utilidad de estas células. Hoy por hoy, sin embargo, la SCU sólo es utilizada como fuente de CPH, y todo otro posible tratamiento sólo podrá ser propuesto para el futuro, luego de compararlo con la efectividad de otros tipos de células, como las embrionarias o las reprogramadas.

Las células embrionarias: las células madres por excelencia

Dado que el óvulo fecundado es capaz de generar todos los órganos y tejidos de un organismo, se dice que es una célula totipotente, que tiene la potencialidad de generar la totalidad de las células que conforman un ser humano. Esta célula o cigoto se divide en pocas horas en 16 células totipotentes

(que conforman la mórula). Si cualquiera de esas células se separa, nacerá un gemelo idéntico (evidencia de su totipotencialidad). A partir de la séptima división (128 células), el embrión se denomina blástula y el destino de las células que lo forman está más determinado, pasando a ser pluripotentes (pueden dar origen a distintos tejidos, pero no a todos).

Dada su toti o pluripotencialidad, no es de extrañar que se haya pensado en utilizar a estas células como fuente para generar cualquier órgano que se necesite. Conociendo cuáles son los factores que hacen que una célula pluripotente se diferencie en una célula hepática, podríamos pensar en utilizarlas para trasplantes de hígado. Estrategias similares podrían permitir obtener neuronas, músculo cardíaco, células de la piel, etc.

Las investigaciones se abocaron entonces desde el principio a desarrollar técnicas para obtener células pluripotentes, diferenciarlas al tejido deseado y trasplantarlas de manera segura y exitosa. Estas investigaciones avanzaron lenta pero constantemente cuando los grupos trabajaban en células embrionarias animales. En cambio, la investigación en células madres embrionarias humanas sufrió avances y retrocesos, producto de leyes que prohibían o permitían su utilización en investigación, especialmente en los Estados Unidos, aunque también en los países europeos. En 1974, el Congreso de los Estados Unidos obstaculizó seriamente toda investigación en tejido fetal humano, prohibiendo el financiamiento federal de esas investigaciones. A partir de ese

momento, se sucedieron una serie de permisos y prohibiciones para estas investigaciones.

Recién en 1998, el grupo del Dr. James Thomson aisló por primera vez células pluripotentes embrionarias humanas y demostró que las mismas podían diferenciarse a una gran variedad de tipos celulares.²⁰ A partir de este trabajo se inicia un debate ético activo sobre las investigaciones en células madres embrionarias humanas, ya que este grupo había obtenido las células madres mediante un proceso que destruía embriones humanos. Estos debates, acompañados por limitaciones en la financiación de investigaciones que involucraran el trabajo con embriones humanos, de seguro favoreció que distintos grupos se volcasen al trabajo con células madres de otros orígenes. Así, recién en el 2010 se inició el primer ensayo clínico con células madres embrionarias y el mismo fue discontinuado en el 2011, cuando la empresa patrocinante adujo problemas económicos.²¹

Además de los problemas éticos asociados,²² las células madres embrionarias poseen limitaciones técnicas que deberán ser resueltas antes de poder utilizarlas como fuente de células para terapias de reemplazo. Entre ellas están la disponibilidad de embriones de los cuales obtenerlas, y la histocompatibilidad con el huésped (algo que es compartido con otros tipos de trasplantes). Además, es importante asegurar que las células a trasplantar no mantengan la potencialidad dentro del organismo, lo que podría dar lugar a tumores.

Reprogramando células: la solución ideal

En el año 2006 se publicaron los resultados de una serie de experimentos que mostraban lo que hasta ese momento se creía imposible: que una célula completamente diferenciada, con funciones específicas como un fibroblasto (célula de la piel) se volviese pluripotente. Los Dres. Takahashi y Yamanaka, de la Universidad de Kyoto, Japón, mostraron que mediante la expresión de cuatro factores²³ podían convertir fibroblastos de ratón en células muy parecidas a las células madres. Y de hecho esas células no eran distintas a las células madres embrionarias: podían generar teratomas (tumores caracterizados por la presencia de distintos tipos celulares) y, si eran inyectados en un embrión, se integraban a distintos tejidos del ratón nacido.²⁴ A estas células reprogramadas las llamaron “células madres pluripotentes inducidas” o células iPS (por su sigla en inglés de *induced pluripotent stem cells*). En el año 2007 el mismo grupo logró obtener células iPS a partir de fibroblastos adultos humanos.²⁵

Las células iPS han mostrado y prometen ser valiosas en al menos dos ámbitos: como herramientas de investigación y por su posible utilización como fuente de células y tejido para terapias de reemplazo. Utilizando esta técnica es posible tomar células de la piel de pacientes con enfermedades genéticas de distinto tipo, reprogramarlas y diferenciarlas al tipo celular afectado por la enfermedad (como, por ejemplo, neuronas, células musculares,

etc.). Así, pueden obtenerse células con las mismas alteraciones de los pacientes y estudiar cómo y por qué se desarrolla la enfermedad, o bien probar distintos tratamientos y fármacos. Muchos lo consideran una herramienta fundamental, ya que el valor de los estudios genéticos se ve muchas veces afectado por la gran variedad de mutaciones que pueden afectar a un mismo gen o región cromosómica. Además, permitiría en un futuro desarrollar terapias específicas para cada paciente, evaluando previamente su efectividad *in vitro*.

Por otro lado, las células iPS aparecen como la fuente ideal para terapias de reemplazo. Al obtenerse a partir de una biopsia de piel del paciente, no acarrea los problemas éticos asociados con el trabajo con células embrionarias, no implica el almacenamiento por grandes períodos de tiempo de células progenitoras como las de SCU, y no requiere de un donante. Y, a su vez, asegura una compatibilidad absoluta con el paciente: las células a trasplantar son del paciente, no se espera que el sistema inmunológico del mismo las rechace. Así es comprensible, esperable y deseable que la financiación y el interés de la investigación en células madres y terapias de reemplazo se haya ido concentrando en las células iPS, con la esperanza de que en el futuro éstas resulten ser la fuente principal de células madres.

Sin embargo, existe una serie de limitaciones técnicas de las células iPS, a partir de lo cual resulta necesario que se sigan estudiando las células embrionarias y se almacenen muestras de

SCU, especialmente en los programas de familiares con patologías hematológicas. Por un lado, la eficiencia de la reprogramación es muy baja. En los experimentos publicados, se calcula que es posible reprogramar 1 de cada 10.000 células. Si consideramos que, por ejemplo, un hígado tiene unas 10 células, se necesitaría que esas pocas células reprogramadas se dividan muchas veces *in vitro* antes de poder realizar un trasplante de hígado. Si bien esto es teóricamente posible, sería deseable lograr la reprogramación de manera más eficiente. Por otro lado, es necesario evaluar cuidadosamente cuán seguro es trasplantar células reprogramadas. El protocolo involucraba originalmente la reprogramación con retrovirus²⁶ que se integran al genoma y que pueden volver a las células cancerígenas. Si bien nuevos desarrollos han mostrado que es posible reprogramar fibroblastos sin estos virus, cualquier tratamiento con células iPS debería asegurar que al trasplantarse no queden células pluripotentes que puedan dar lugar a tumores. Finalmente, no es claro cómo lograr que las iPS formen órganos más complejos como, por ejemplo, un páncreas, en el que conviven distintos tipos celulares en estructuras muy definidas.

Conclusiones

Las células madres o progenitoras se utilizan como fuente de distintos tipos celulares y tejidos desde hace más de 50 años. Esta utilización se ha visto limitada, principalmente, a trasplantes

de CPH para enfermedades hematológicas o luego del tratamiento de tumores sólidos. La posibilidad de obtener células con alta potencialidad, y los desarrollos técnicos y científicos que han permitido obtener a partir de éstas distintos tipos celulares, han dado ímpetu a las investigaciones con distintos tipos de células madres como fuentes de terapias de reemplazo. Los estudios con células embrionarias se han visto limitados por objeciones éticas fuertes, que han reducido el financiamiento de estas investigaciones y coartado

su desarrollo. Actualmente, las células iPS aparecen como la fuente ideal de células madres y de tejidos para trasplante. Las investigaciones en curso y que se desarrollen en el futuro podrán determinar si es posible resolver las limitaciones técnicas que hoy existen para realizar terapias eficaces para distintas enfermedades. Mientras tanto, habría que saber esperar y no dejarse llevar por las promesas de curas inexistentes o por fases totalmente experimentales que pueden llegar a resultar muy peligrosas. ■

Notas y referencias bibliográficas

¹ Por ejemplo, la película *The Island*, de 2005, o el libro *Nunca me abandones* de Kazuo Ishiguro, también del año 2005.

² Grewal S.S., Barker J.N., Davies S.M., Wagner J.E. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? *Blood* 2003; 101 (11): 4233-44.

³ Freytes C.O., Beatty P.G. Representation of Hispanics in the National Marrow Donor Program. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17 (3): 323-7.

⁴ El mesodermo constituye una de las tres capas embrionarias (junto con el endodermo y el ectodermo) que dará lugar a diversos tejidos, incluidos los músculos. En particular, el tejido mesodérmico ubicado vecino a la aorta dará a las células sanguíneas.

⁵ Ende M., Ende N. Hematopoietic transplantation by means of fetal (cord) blood. A new method. *Virginia Medical Monthly* 1972; 99 (3): 276-80.

⁶ Broxmeyer H.E., Douglas G.W., Hangoc G., Cooper S., Bard J., English D. *et al.* Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1989; 86 (10): 3828-32.

⁷ Un trasplante alogénico implica el trasplante de tejido de un donante genéticamente distinto al receptor. En cambio, cuando el donante es un hermano gemelo univitelino se denomina singénico.

⁸ Gluckman E., Broxmeyer H.A., Auerbach A.D., Friedman H.S., Douglas G.W., Devergie A. *et al.* Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *The New England Journal of Medicine* 1989; 321 (17): 1174-8.

⁹ Meyer E., Hanna K., Gebbie K. (eds.) Program CoEaNCBSCB. Cord Blood: Establishing a National Hematopoietic Stem Cell Bank Program. Washington, D.C.: The National Academies Press, 2005.

¹⁰ Según el registro de Donantes de Médula Ósea en el Mundo, disponible en: www.bmdw.org (última visita: diciembre de 2013).

¹¹ Broxmeyer, Douglas, Hangoc, Cooper, Bard, English *et al.*, *op. cit.*

¹² La enfermedad de Injerto contra Huésped es una complicación médica común cuando se realizan trasplantes alogénicos de CPH (por ejemplo, en trasplantes de médula ósea). Ocurre porque las células inmunes presentes en el tejido trasplantado reconocen al receptor del trasplante (el huésped) como extraño y desarrollan una respuesta inmune contra él.

¹³ Rocha V., Wagner J.E. Jr., Sobocinski K.A., Klein J.P., Zhang M.J., Horowitz M.M. *et al.* Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342 (25): 1846-54.

¹⁴ Los linfocitos son un tipo de células blancas de la sangre encargadas de la respuesta inmunológica específica o adquirida. Como son las células responsables de la enfermedad de Injerto contra Huésped, la presencia de un menor número de las mismas en la SCU puede resultar ventajosa en estos trasplantes.

¹⁵ Rocha V., Cornish J., Sievers E.L., Filipovich A., Locatelli F., Peters C., *et al.* Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001; 97 (10): 2962-71.

¹⁶ Acosta S.A., Franzese N., Staples M., Weinbren N.L., Babilonia M., Patel J. *et al.* Human Umbilical Cord Blood for Transplantation Therapy in Myocardial Infarction. *J Stem Cell Res Ther.* 2013 (Suppl 4).

¹⁷ Se puede acceder al ensayo clínico a través de: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00305344>.

¹⁸ Min K., Song J., Kang J.Y., Ko J., Ryu J.S., Kang M.S. *et al.* Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Stem Cells* 2013; 31 (3): 581-91.

¹⁹ Ver <http://clinicaltrials.gov>

²⁰ Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S., Waknitz M.A., Swiergiel J.J., Marshall V.S. *et al.* Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282 (5391): 1145-7.

²¹ El 23 de enero de 2009 Geron recibió autorización por parte de las autoridades norteamericanas (de la Administración de Alimentos y Medicamentos, FDA) para iniciar la Fase I de un ensayo clínico con GRNOPC1 en humanos. GRNOPC1 es un tratamiento en base a células progenitoras de oligodendrocitos (células especializadas en envolver a las neuronas) para el tratamiento de ciertos tipos de lesiones de médula espinal. Se incorporaron 4 pacientes al protocolo y hasta la fecha no se han reportado oficialmente los resultados. En el año 2011, la empresa decidió enfocarse en investigaciones sobre el cáncer y discontinuar los estudios en células madres, aduciendo razones económicas. Véase Baylis F. Geron's discontinued stem cell trial: What about the research participants? *Bioethics Forum* 2011.

²² Sandel M.J. Embryo ethics-the moral logic of stem-cell research. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351(3): 207-9.

²³ Los cuatro factores utilizados fueron Oct4, Sox2, cMyc y Klf4. Estas proteínas son factores de transcripción (regulan la expresión de distintos genes), que se expresan normalmente en células pluripotentes y multipotentes.

²⁴ Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126 (4): 663-76.

²⁵ Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., Narita M., Ichisaka T., Tomoda K. *et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131(5): 861-72.

²⁶ Los retrovirus son virus a base de ARN que deben retro-transcribir su genoma a ADN e incorporarlo al genoma de la célula huésped para llevar adelante la infección. Ejemplos de estos virus son el del sarcoma y el de HIV. Se pueden utilizar versiones modificadas de estos virus, los cuales no pueden replicarse e infectar al huésped, para lograr la expresión de proteínas específicas en distintas células.