

Cultivo y terapia celular: tecnología aplicable en la biomedicina actual y futura

Cell culture and therapy: applicable technology in current and future biomedicine

Erick Velasteguí¹; María Esther Castillo²; Felipe Ortiz³; Carla Vivanco-Arias⁴; Anghely Vinueza-Flores⁵

Resumen

La ingeniería de tejidos y el cultivo celular han demostrado ser tecnologías prometedoras en el área de la salud, con resultados significativos en oncología, diabetes, medicina regenerativa cardíaca, respiratoria, digestiva y epidérmica, así como en la reducción del rechazo de órganos sólidos trasplantados. Estos avances se deben al uso de células madre totipotenciales, pluripotentes y somáticas, cuyas aplicaciones han mejorado exponencialmente la calidad de vida de los pacientes con una amplia variedad de patologías. En este artículo, realizamos una revisión narrativa de la historia del cultivo celular y analizamos los tratamientos médicos actuales y futuros basados en esta terapia biomédica.

Palabras clave: cultivos celulares, células madre embrionarias, células madre pluripotentes, terapia celular, trasplante de órganos.

Abstract

Tissue engineering and cell culture have proven to be promising technologies in the field of health, with significant results in oncology, diabetes, cardiac, respiratory, digestive, and epidermal regenerative medicine, as well as in reducing the rejection of transplanted solid organs. These advancements are due to the use of totipotent, pluripotent, and somatic stem cells, whose applications have exponentially improved the quality of life for patients with a wide range of pathologies. In this article, we provide a historical review of cell culture and analyze the current and future medical treatments based on this biomedical therapy.

Keywords: cell cultures, stem cells, pluripotent cells, cellular therapy, organ transplantation.

1. Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células INDOT, Departamento de Ciencias de Alimentos y Biotecnología, Escuela Politécnica Nacional, Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0002-5553-489X>
2. Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células INDOT, Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0002-2612-6379>
3. Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células INDOT, Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0002-0947-6323>
4. Departamento de Ciencias de Alimentos y Biotecnología, Escuela Politécnica Nacional, Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0003-4208-9621>
5. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0001-5243-9854>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 20-03-2024

Aceptado: 10-06-2024

Publicado: 28-02-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/1/2025/60-70

*Correspondencia autor: erick_velastegui@outlook.es

Introducción

La ingeniería de tejidos y el cultivo celular son dos tecnologías prometedoras en el campo de la salud. La primera es un área interdisciplinaria que se centra en el desarrollo o reemplazo de tejidos u órganos utilizando células y materiales biocompatibles. Por otro lado el cultivo celular se centra en el crecimiento y mantenimiento de células vivas en un ambiente “sintético” y controlado¹. En combinación, estas tecnologías tienen un amplio potencial en biomedicina como terapia celular, especialmente en el tratamiento de enfermedades crónicas y degenerativas^{2,3}.

En este artículo realizamos una revisión del estado del arte enfocados en conceptos generales, el origen de la terapia y el cultivo celular, su aplicación en biomedicina y perspectivas a futuro de su aplicación médica.

Materiales y métodos

El presente trabajo constituye una revisión narrativa de literatura científica sobre cultivo celular, abarcando artículos publicados entre 2003 y 2023. La revisión se realizó de forma transversal durante los primeros tres meses de 2024, recopilando estudios relevantes de los últimos 20 años sobre avances en cultivo celular.

Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos publicados en español e inglés. Los criterios de inclusión consideraron estudios relacionados con aplicaciones biomédicas del cultivo celular, metodología de cultivo y desarrollo de líneas celulares.

Los criterios de exclusión fueron artículos duplicados, publicaciones sin revisión por pares, estudios con metodologías poco robustas y aquellos que no especificaron resultados aplicables. La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y ScienceDirect, uti-

lizando palabras clave como cultivo celular, terapia celular y células madre.

Además, se priorizaron estudios recientes y con impacto significativo en áreas como medicina regenerativa, ingeniería de tejidos y terapia celular. La selección final incluyó referencias tanto clásicas como actuales, garantizando un análisis integral, histórico y actualizado del tema.

Desarrollo

1. Cultivo celular: “La mínima unidad funcional y de herencia biológica”. Este es el concepto general que se tiene de una célula, abarcando la gran variedad funcional, morfológica o genética que posean los organismos conformados por una o varias de estas unidades, indiferentemente de su escala evolutiva.

En los denominados “organismos superiores” al agruparse las células y expresar un conjunto de proteínas determinadas, se genera un tipo de tejido específico, al menos al hablar de células animales, vegetales u hongos⁽⁴⁾. Aun así, al referirnos específicamente al conjunto de células que conforman el cuerpo humano todas poseen un origen, las denominadas células: precursoras, progenitoras, troncales, estaminales o el término más utilizado células madre, todos son términos que derivan de la traducción del inglés “*Stem cells*” que hace referencia a un tipo de células con la capacidad de dividirse manteniendo la auto-renovación generando células madre equivalentes a la original y también células hijas que presentan especialización morfológica y funcional⁵. Un aspecto adicional, pero de utilidad en el tema de salud y terapia celular es que estas células madre se pueden adaptar tanto al tejido sano como al comprometido por lesiones para promover su regeneración^(6,7).

El uso de terapia con células madre ha sido foco de investigación desde hace varias décadas con resultados prometedores en: oncología, diabetes, medicina regenerativa

cardíaca, cerebral o epidérmica e incluso la disminución del rechazo de un órgano sólido trasplantado^{8,11,13}. A más de esto las células madre no son el único tipo celular que se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades o cuadros clínicos, tal es el caso de células limbo-corneales en tratamiento de trastornos oculares⁽¹⁴⁾ o células epidérmicas y queratinocitos para el tratamiento de quemaduras y regeneración de la piel^{15,16}.

Tanto células madre como células especializadas (germinales y somáticas) se encuentran en todos los organismos superiores, sin embargo, se conoce que a lo largo del desarrollo y envejecimiento la cantidad de células madre disminuye, pero aún conserva un potencial multipotente en adultos^{17,18}. Las células madre “maduras” son aquellas que conservamos en el desarrollo o envejecimiento y aquellas que están presentes en el desarrollo embrionario se las ha denominado células madre “embrionarias”.

El cultivo celular es una técnica biotecnológica que busca emular las condiciones óptimas de crecimiento y desarrollo de una línea celular específica para que ésta se replique y prolifere en un medio artificial⁽¹⁹⁾. Como técnica de laboratorio el cultivo celular consiste en extraer células de un organismo, colocarlas en un medio de cultivo específico que subsane las necesidades físicas, químicas y nutricionales de las células en un ambiente (recipiente) adecuado^{20,21}.

Estas técnicas han permitido estudiar el comportamiento de células individuales y grupos de células, así como sus respuestas y reacciones a diferentes estímulos, como drogas, toxinas o tratamientos a manera de metodologías in-vitro^{20,21}. El cultivo celular también se utiliza en la producción de proteínas, vacunas y otros productos biológicos de interés humano que abordaremos a profundidad en este artículo^{22,23}.

2. Breve historia del cultivo celular

Aun cuando pareciera una tecnología reciente, el cultivo celular se desarrolló a finales del siglo XIX, aunque de manera ligeramente “arcaica” con las limitantes tecnológicas de la época como una derivación de técnicas embriológicas^{24,25}. Se considera al zoólogo americano R. G. Harrison como precursor de los cultivos de tejidos animales pues en 1907 empleó técnicas in vitro para estudiar cultivos de médula espinal embrionaria de anfibios, allí pudo observar el crecimiento de los axones de los neuroblastos, concluyendo que el exón era una ramificación del cuerpo neuronal y no la fusión de una cadena sucesiva de células²⁴.

La primera limitación para el establecimiento de cultivos era lograr un medio nutritivo adecuado²⁴. Para 1910 se empleó plasma de pollo para nutrir los explantes de tejidos embrionarios, este medio permitió también observar el crecimiento del tejido nervioso, corazón y piel, Burrows y Carrel demostraron que la vida del cultivo se puede prolongar mediante subcultivos, pero con limitantes que superaron al añadir extractos de embrión y tripsina, generando el precursor del cultivo celular²⁴.

Con un medio relativamente competente para el crecimiento celular, el siguiente obstáculo fue el desarrollo de técnicas de crecimiento estériles y metodologías de asepsia para evitar la contaminación de los medios de crecimiento; fue a partir de 1948 con la obtención/aislamiento de los primeros antibióticos (como la penicilina a partir de *Penicillium notatum*) que se desarrollaron métodos de subcultivo es decir, tomar alícuotas de un cultivo primigenio para re cultivarlas como clones en medios de crecimiento idénticos al original²⁴.

En 1952 George Gey un investigador que cultivaba células cancerígenas aisló y generó la primera línea celular humana continua: “HeLa” que lleva este nombre por ser obtenida a partir de las células de cáncer cervical de una paciente llamada Henrietta

Lacks^{26,27}. El cáncer de Henrietta Lacks fue tan agresivo que la paciente falleció al poco tiempo, con tan solo 31 años. No obstante, se aislaron y cultivaron sus células cancerígenas en un medio compuesto por plasma de pollo, extracto de embrión bovino y suero de cordón umbilical humano^{26,27}. El éxito de este cultivo celular fue tal que en la actualidad se siguen utilizando en investigación y se estima que la cantidad.

de biomasa celular HeLa almacenada en laboratorios de todo el mundo ha superado con creces el total de células que tuvo en algún punto en vida Henrietta Lacks^{24,26}. Es importante mencionar que el desarrollo de este cultivo celular fue crucial para obtener

una vacuna para la poliomielitis, una enfermedad que, para los años de 1980, superaba los 350 mil casos al año y hoy en día está por erradicarse²⁸.

A partir de allí el desarrollo de más líneas celulares, medios más específicos, de mejor desarrollo celular y libres de suero sanguíneo permitieron generar productos biotecnológicos a escala industrial en biorreactores como el desarrollo de anticuerpos monoclonales o proteínas para el tratamiento de enfermedades²⁹. En la actualidad se estudia la reprogramación de células adultas para inducir propiedades pluripotenciales, características útiles en medicina regenerativa y terapias de cáncer^{30,31}.



Figura 1. Línea de tiempo del desarrollo de cultivo celular.

3. Tipos de cultivo celular

3.1 Células madre embrionarias o totipotenciales (CME)

Se entiende como una célula totipotencial a la primera o segunda generación de la división celular de un cigoto que se da dentro de los tres primeros días de gestación y se estima que la totipotencia celular se mantiene hasta que el cigoto forma de 12 a 16 blastómeros que poseen la capacidad de formar desde tejidos hasta sistemas completos de un organismo³². Entendiendo que un cigoto se da como resultado de la fusión de gametos y tiene como finalidad ser el

precursor de una forma de vida “desarrollada” resulta interesante dilucidar el potencial progenitor de estas células al ser aplicadas en terapia celular como origen a todo tipo de células, tejidos, órganos o sistemas³³.

Esta totipotencia, que se da en los primeros puntos del desarrollo embrionario, es de interés en terapia y cultivo celular, donde se han generado metodologías de recuperación de células totipotenciales de embriones que no llegaron a utilizarse en los procedimientos de FIV (Fertilización In-vitro) donde se conservan blastómeros (primeros días de gestación) que son cultivados en medios especializados con el objetivo de

aprovechar estas propiedades totipotenciales^{34,35}. También existen técnicas de generación de células embrionarias a partir de células somáticas en que se transfiere un núcleo de células somáticas a un óvulo que se encuentra desnucleado, dando como resultado un embrión, el cual únicamente llega hasta la fase de blastocisto. La ventaja de esta técnica es que disminuye la posibilidad de rechazo en el receptor, generalmente por incompatibilidad HLA^{5,36,37}.

Casi indiferente de la fuente de obtención de CME, su proliferación y mantenimiento se da utilizando una capa nutritiva formada por fibroblastos embrionarios, un suplemento de factor inhibidor de leucina, antibióticos y nutrientes además de una matriz (flasks) o soporte físico⁵. Este proceso garantiza la proliferación celular sin diferenciación, para que al momento de ser implantadas comiencen a diferenciarse de manera dirigida pues en teoría las CME adoptarán la forma y función del tejido cercano^{34,35}. También se ha demostrado que es de suma importancia que el medio cuente con factor de crecimiento de fibroblastos, ya que esto ayuda a que las células sobrevivan y se mantengan en un estado adecuado hasta su aplicación⁵.

Durante el crecimiento *in vitro* de las células se deben realizar distintos exámenes de laboratorio, entre los cuales tenemos el crecimiento y subcultivo para verificar el correcto crecimiento de las células, marcadores de superficie y factores de transcripción la cual mide la cantidad de proteínas específicas en cada célula, pruebas de enzimas, cariotipo y diferenciación, lo que permite reconocer si las células siguen manteniendo un estado de no diferenciación³⁸.

3.2 Células madre mesenquimales o pluripotentes (CMM)

Las células madre mesenquimales (CMM) tienen su origen durante la etapa embrionaria, marcando el inicio del desarrollo de órganos y tejidos a partir de tres capas germinales, aunque tienen una alta capacidad

de diferenciación, tienden a generar células del mismo tejido^{9,39}. Pueden provenir de diversos tejidos como adiposo, cartilaginoso, óseo y hematopoyético, destacando el tejido adiposo por su accesibilidad y funcionalidad similar a las CMM de médula ósea⁴⁰.

En adultos, la presencia de CMM varía según el tejido, la frecuencia de estas células disminuye con la edad⁴¹. Las CMM de médula ósea pueden soportar de 6 a 10 pases en cultivo, mientras que las del cordón umbilical pueden llegar hasta 40 pases, este tipo de células se pueden obtener de diversas fuentes como sangre periférica, cordón umbilical, tejido nervioso u órganos⁴².

El cultivo de CMM es idéntico a los medios de cultivo de CME previamente descritos, pero existe una mayor variedad de factores de crecimiento utilizados para favorecer su diferenciación específica como epidérmicos y fibroblastos. La diferenciación celular previa al injerto es esencial para estimular la división continua después de la implantación, de lo contrario, la ausencia de estos medios prolonga significativamente el tiempo necesario para la división celular de horas a días.

Aunque los tejidos adiposos son comúnmente utilizados, las células madre hematopoyéticas y su capacidad para diferenciarse son prometedoras en medicina regenerativa, su relación costo – beneficio con respecto al uso de CMM es justificable dada su baja producción de trastornos inmunológicos y autorrenovación⁵.

3.3 Células somáticas o diferenciadas

A breves rasgos, la diferenciación celular es un proceso por el cual una célula adquiere una configuración específica de expresión genética y por ende de las proteínas que conformarán la estructura celular que se traduce en cambios de forma y función. Estos cambios se producen en respuesta a señales ambientales, factores de crecimiento y señalización intercelular que permiten que las células proliferen y desarrollen caracte-

rísticas de especialización para la formación de sistemas celulares complejos como tejidos y órganos con funciones muy puntuales^{43,44}.

Se debe mencionar que en este proceso de especialización las células pierden la capacidad multi o pluripotente de las células embrionarias o células madre de las que se derivan, es por ello que la utilización de estas células diferenciadas en terapia celular es más puntual y específica, pero presenta ciertas limitaciones especialmente por el nivel de rechazo que pueden presentar⁴⁵.

4. Aplicaciones biomédicas de la terapia celular

4.1 Cáncer: El cáncer, es un desafío global en salud que ha sido abordado con tratamientos convencionales como cirugía, radioterapia y quimioterapia, pero la investigación busca constantemente nuevas técnicas, incluyendo el estudio del papel de las células madre, ciertos tumores de: mama, ovarios, pulmón, cerebro, vejiga y sangre, pueden originarse a partir de células madre tumorales (CMT), que se auto-renuevan y propagan en el cuerpo. Aunque CMT y células madre normales (CMN) comparten características, su diferencia clave radica en la proliferación aberrante de CMT (46). Además, otros factores físicos, químicos y biológicos también influyen en la formación tumoral⁴⁶.

El uso de células madre (CMA) para tratar ciertos tipos de cáncer es una realidad actual, destacando avances significativos en el tratamiento de la leucemia mediante células de médula ósea y cordón umbilical⁴⁷.

Este tipo de células también han demostrado reducción en linfomas no Hodgkin, cáncer de páncreas y ovario, así como en neuroblastomas y mieloma múltiple. Estos tratamientos son prometedores en comparación con terapias tradicionales como radio y quimioterapia que poseen limitantes y niveles de éxito limitados⁴⁸.

4.2 Regeneración de tejidos: La medicina regenerativa busca reemplazar células dañadas o no funcionales por células sanas de tejidos específicos para restaurar su función normal, los avances tecnológicos han demostrado, en estudios in vitro, el potencial de diversas células madre para diferenciarse en tejidos brindando un enfoque prometedor en medicina regenerativa⁴⁹. Se ha comprobado que algunas células madre poseen un potencial diferenciador más amplio de lo inicialmente pensado, destacando las células madre embrionarias (CME) y las células progenitoras endoteliales, estas células, presentes en la médula ósea, tienen la capacidad de circular por la sangre participando activamente en el reemplazo o reparación de tejidos⁴⁹.

Las aplicaciones de células madre adultas (CMA) han demostrado su versatilidad en la reparación y renovación de tejidos dañados, liberando factores que promueven la proliferación celular, incluso fusionándose con células del tejido dañado. Se han aplicado en la reparación de tejidos como el miocardio, óseo, corneal, respiratorio y digestivo, mejorando su funcionalidad^{10,49}. La utilización de CMA ha dado resultados positivos en el tratamiento de quemaduras y lesiones, acelerando la reparación del tejido y reduciendo la formación de cicatrices⁵⁰. Esto sugiere que las terapias que involucran CMA son prometedoras para diversas afecciones, como las quemaduras⁵⁰.

La regeneración del tejido tegumentario, en particular de las células epidérmicas, es un área de creciente interés en la investigación biomédica. Estas células, localizadas en la capa más externa de la piel, desempeñan un papel fundamental en la protección del organismo contra factores ambientales adversos, como temperaturas extremas, radiación ultravioleta e infecciones, además de poseer una relevancia estética. Su constante renovación contribuye a funciones esenciales, incluyendo la regulación térmica, la absorción de nutrientes y la producción de melanina para la fotoprotección. Entre estas

células, los queratinocitos destacan por su elevada concentración de queratina, lo que les confiere resistencia y elasticidad, reforzando la barrera cutánea frente a agentes ambientales y patógenos¹⁶.

En el caso de laceraciones o heridas severas, la piel humana no es capaz de regenerarse completamente, generando tejido cicatricial que es poco funcional y poco estético. Para esto se han generado terapias celulares como el cultivo de células epidérmicas en la que se cultivan células de tejido subcutáneo generalmente en medios de suero fetal bovino, nutrientes y factores de crecimiento, el tejido generado es después aplicado en las heridas en proceso de cicatrización mejorando tanto funcionalidad como estética¹⁶.

También existe el cultivo de queratinocitos que en su mayoría se realiza con fines investigativos para poder estudiar la función de estas células tanto en el desarrollo como en la homeostasis de la piel, estudia también que tan tóxicos pueden llegar a ser ciertos compuestos químicos y los efectos que puede llegar a producir la luz ultravioleta en la piel, y en los últimos años también ha tenido un gran impacto en el estudio de la formación de cicatrices y la regeneración de la piel¹⁶.

4.3 Diabetes

La diabetes mellitus, una enfermedad cada vez más común en personas de todas las edades, afecta múltiples sistemas y se divide en tipo I, dependiente de insulina, causada por la destrucción de las células productoras de insulina, y tipo II, no dependiente de insulina, asociada con niveles elevados de azúcar en sangre^{11,51}. A medida que la edad avanza, su prevalencia aumenta, especialmente en adultos mayores de 50 años y aunque existen varias terapias para controlarla, aún no hay una cura definitiva.

Recientemente se ha explorado el trasplante de islotes pancreáticos como una técnica para restaurar la función normal del órga-

no y lograr niveles normales de glucosa en sangre, aunque su eficacia se ve limitada por el rechazo del injerto y la disponibilidad del tejido^{12,52}.

Varias investigaciones consideran tres fuentes para la obtención de células madre de islotes pancreáticos: la primera es de tejido fetal pues se estimaba que este tejido era una fuente potencial de células progenitoras de islotes, sin embargo, con el pasar del tiempo la implantación provocó el aumento excesivo de insulina que también es contra-productivo⁵³. La segunda es de tejido adulto que se obtiene de donantes cadavéricos, aunque estas células no fueron capaces de producir insulina. La última y más prometedora es el uso de células embrionarias que pueden ser cultivadas y desarrolladas para producir insulina e incluso islotes completos⁵⁴. En este procedimiento se debe seleccionar células embrionarias con la capacidad de replicarse y diferenciarse, hasta que tengan la capacidad funcional de producir insulina correctamente.

Se han descrito estrategias para la selección de células con capacidad de diferenciación, una de ellas es la "Estrategia de Trapping" en el que las células madre transfectadas llevan un gen de resistencia a cierto antibiótico que se regula con la insulina, sin embargo, una vez implantadas las células se descubrió que se produce un rechazo celular e incluso puede causar tumores. Otra técnica es la de "Marcadores selectivos de células madre pancreáticas" utiliza nestina, una proteína del filamento presente en las células endocrinas, sin embargo, solo el 50% de las células seleccionadas expresan insulina^{54,55}.

4.4 Trasplante de órganos

Las células madre se han convertido en una opción para evitar el rechazo de órganos trasplantados al disminuir riesgos por isquemia y al promover la tolerancia inmunológica a los órganos trasplantados. La implementación inicial de MSC en trasplantes renales de donantes vivos ha demostrado mejorar

la función del órgano y reducir el riesgo de rechazo por su capacidad inmunomoduladora y de reparación de tejidos^{12,56}.

Con una demanda de órganos creciente a nivel mundial se ha impulsado la investigación en terapias con células madre y la ingeniería de tejidos para crear "*in vitro*", aprovechando la capacidad de autorreplicación y posterior diferenciación de las células madre, aún así esta tecnología está en vías de desarrollo⁵⁷. Por otro lado, el rechazo de los órganos trasplantados en los primeros días es una de las preocupaciones principales postrasplante, aunque las células madre mesenquimales han mostrado propiedades inmunorreguladoras y capacidad de asimilación del órgano, los estudios sugieren que los trasplantes de órgano sólido con células madre después de cierto tiempo pueden mejorar la renovación celular y reparar lesiones internas, contribuyendo así a la viabilidad del órgano trasplantado⁵⁸.

También las células madre han sido aplicadas en pacientes con enfermedades hepáticas con pronóstico de trasplante, mejorando la funcionalidad de un órgano con daño crónico⁵⁹.

4.5 Tejido corneal

La córnea es un tejido transparente sin vasos sanguíneos que cumple funciones ópticas y de barrera entre el ojo y el ambiente, consta de cinco capas: epitelio, membrana basal, estroma, membrana de descemet y endotelio. El estroma, que constituye la mayor parte de la córnea (90%), está compuesto principalmente por colágeno y proteoglicanos, por su parte, el epitelio contiene naturalmente células madre responsables de su renovación y regeneración de esta capa corneal que es susceptible al daño por ser el límite entre el ambiente y el globo ocular³⁶. Las células madre limbo corneales se localizan en la región periférica de la córnea, donde aún hay vascularización que provee nutrientes y citoquinas esenciales (tipo I, II, III) para su mantenimiento³⁷. El endotelio, una capa celular única con forma

hexagonal cuya densidad celular varía según la edad, estado de salud o genética del individuo, aunque se estima que una mejor córnea mantendrá una buena densidad celular en el endotelio.

La delicada estructura y variedad de enfermedades que afectan la córnea ocasiona que exista una gran demanda de trasplante de este tejido y se han generado técnicas de terapia celular para tratar diferentes afecciones oculares¹⁶. Se podría decir que el cultivo de células corneales se divide en dos tipos: primero el cultivo de células madre epiteliales muy efectivo para tratar la ceguera de origen corneal en el que las células limbo-corneales de un individuo (quitar cultivada) *in-vitro* se aplican en su propia córnea sin la necesidad de recurrir a cirugías invasivas¹⁶. El segundo tipo es el cultivo de células endoteliales de córnea, en este caso se obtienen de las células de un donante cadavérico y es efectivo para tratar patologías como distrofia de Fuchs y la degeneración de la córnea.

Conclusión

La terapia celular comprende un conjunto de técnicas con un amplio espectro de aplicabilidad en biomedicina, la mayoría de este tipo de terapias se orientan en la utilización de células madre para construir, reemplazar o asimilar nuevo tejido aprovechando propiedades inmunorreguladoras y de proliferación características de este tipo de células.

El futuro de la terapia celular es prometedor, aunque se requieren estudios concluyentes que garanticen metodologías de aplicación seguras.

Contribución de los autores

Erick Velastegui (a,b,c,d)
María Esther Castillo (c,d)
Felipe Ortiz (c,d)
Carla Vivanco-Arias (c,d)
Anghely Vinuesa Flores (a,b,c,d)

- a Concepción y diseño del trabajo
- b Recolección/obtención de resultados
- c Análisis e interpretación de datos
- d Redacción del manuscrito
- e Revisión crítica del manuscrito
- f Aprobación de su versión final
- g Aporte de pacientes o material de estudio
- h Obtención de financiamiento
- i Asesoría estadística
- j Asesoría técnica o administrativa
- k Otras contribuciones

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto personal, financiero, intelectual, económico corporativo con el Hospital Metropolitano y los miembros de la revista MetroCiencia.

Financiación

Este trabajo se realizó sin ningún financiamiento.

Agradecimientos

Agradecimientos a la administración de 2023 del Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos Tejidos y Células de Ecuador por motivar la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. **Bello AB, Kim D, Kim D, Park H, Lee S-H.** Engineering and functionalization of gelatin biomaterials: from cell culture to medical applications. *Tissue Eng Part B Rev.* 2020;26(2):164-180. doi:10.1089/ten.TEB.2019.0256
2. **Schnichels S, Paquet-Durand F, Löscher M, et al.** Retina in a dish: Cell cultures, retinal explants and animal models for common diseases of the retina. *Prog Retin Eye Res.* 2021;81:100880. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100880
3. **Mohd Isa IL, Mokhtar SA, Abbah SA, Fauzi MB, Devitt A, Pandit A.** Intervertebral Disc Degeneration: Biomaterials and Tissue Engineering Strategies toward Precision Medicine. *Adv Healthc Mater.* 2022;11(13):e2102530. doi:10.1002/adhm.202102530
4. **Orquídea Marizú Vera Ibarra. Ramas de la Biología.** Vida Científica Boletín Científico de la Escuela Preparatoria No 4. July 5, 2019.
5. **Hernández Ramírez P, Dorticós Balea E.** Medicina regenerativa: Células madre embrionarias y adultas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* December 2004.
6. **Daley GQ, Goodell MA, Snyder EY.** Realistic prospects for stem cell therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003:398-418. doi:10.1182/asheducation-2003.1.398
7. **Rosenthal N.** Prometheus's vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med.* 2003;349(3):267-274. doi:10.1056/NEJMra020849
8. **Hmadcha A, Martin-Montalvo A, Gauthier BR, Soria B, Capilla-Gonzalez V.** Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cancer therapy. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:43. doi:10.3389/fbioe.2020.00043
9. **Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J.** Mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Cells.* 2019;8(8). doi:10.3390/cells8080886
10. **Arechaga Ocampo E, Gonzalez De La Rosa CH.** Cultivo primario de cardiomiocitos embrionarios. 2015.
11. **Aguayo-Mazzucato C, Bonner-Weir S.** Stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(3):139-148. doi:10.1038/nrendo.2009.274
12. **Hodges H, Pollock K, Stroemer P.** Making Stem Cell Lines Suitable for Transplantation. *Cell Transplant.* 2007.
13. **Hoogduijn MJ, Betjes MGH, Baan CC.** Mesenchymal stromal cells for organ transplantation: different sources and unique characteristics? *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19(1):41-46. doi:10.1097/MOT.0000000000000036
14. **Kitazawa K, Sotozono C, Kinoshita S.** Current Advancements in Corneal Cell-Based Therapy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2022;11(4):335-345. doi:10.1097/APO.0000000000000530
15. **Rubio-Yanchuck M, Martínez-Méndez JR, González-Miranda A.** Análisis comparativo de morbilidad en grandes quemados tratados con sesiones de autoinjertos frente a cultivo de queratinocitos. *Cir plást iberolatinoam.* 2015;41(3):295-304. doi:10.4321/S0376-78922015000300009
16. **Jackson CJ, Tønseth KA, Utheim TP.** Cultured epidermal stem cells in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):155. doi:10.1186/s13287-017-0587-1
17. **Zuba-Surma EK, Kucia M, Ratajczak J, Ratajczak MZ.** "Small stem cells" in adult tissues:

- very small embryonic-like stem cells stand up! *Cytometry A*. 2009;75(1):4-13. doi:10.1002/cyto.a.20665
18. **Prósper F, Verfaillie CM.** Células madre adultas. *An Sist Sanit Navar*. 2003;26(3). doi:10.4321/S1137-66272003000500002
 19. **Hodges H, Pollock K, Stroemer P, et al.** Making stem cell lines suitable for transplantation. *Cell Transplant*. 2007;16(2):101-115. doi:10.3727/00000007783464605
 20. **Gerson Cwilich R, Zentella Dehesa A, Muñrieta González H, et al.** Sensibilidad in vitro a quimioterapia como posible herramienta de medicina personalizada en pacientes con cáncer y ascitis maligna. *Iniciativa del Centro Médico ABC. Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC*. 2021;66(4):238-248. doi:10.35366/102923
 21. **Hernández Betancourt O, Casado Hernández I, Iglesias Huerta E, Ramírez Labrada A, del Risco Ramos J, Rodríguez Pargas A.** Evaluación de la toxicidad in vitro del veneno del alacrán *Rhopalurus junceus* a través de un ensayo celular. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. March 2009.
 22. **Mishra V, Heath RJ.** Structural and biochemical features of human serum albumin essential for eukaryotic cell culture. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16). doi:10.3390/ijms22168411
 23. **Aguiar JA, Tremblay BJ-M, Mansfield MJ, et al.** Gene expression and in situ protein profiling of candidate SARS-CoV-2 receptors in human airway epithelial cells and lung tissue. *Eur Respir J*. 2020;56(3). doi:10.1183/13993003.01123-2020
 24. **Santacruz Reyes L, Melo Jimenez Á, Rodríguez Herrera C, Moscoso Gama J.** Historia de los cultivos de células animales in vitro y su importancia en la actualidad. *Universidad Libre Seccional Barranquilla*. Published online June 25, 2017. Accessed April 8, 2023. <https://doi.org/10.18041/2390-0512/bioc..2.2293>
 25. **Yao T, Asayama Y.** Animal-cell culture media: History, characteristics, and current issues. *Reprod Med Biol*. 2017;16(2):99-117. doi:10.1002/rmb2.12024
 26. **Callaway E.** Deal done over HeLa cell line. *Nature*. 2013;500(7461):132-133. doi:10.1038/500132a
 27. **Jones HW.** Record of the first physician to see Henrietta Lacks at the Johns Hopkins Hospital: history of the beginning of the HeLa cell line. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(6):S227-8. doi:10.1016/s0002-9378(97)70379-x
 28. **Gómez Pérez V.** Erradicación de la poliomielitis: visión histórica y perspectivas futuras. June 17, 2021.
 29. **Riera CC.** Producción de anticuerpos monoclonales mediante el cultivo de hibridomas: monitorización del proceso y purificación del producto. 1997.
 30. **Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ.** Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*. 2020;368(6487). doi:10.1126/science.aaw5473
 31. **Rivenbark AG, Stolzenburg S, Beltran AS, et al.** Epigenetic reprogramming of cancer cells via targeted DNA methylation. *Epigenetics*. 2012;7(4):350-360. doi:10.4161/epi.19507
 32. **Mata-Miranda M, Vázquez-Zapién G, Sánchez-Monroy V.** Generalidades y aplicaciones de las células madre (2023). May 17, 2013. Accessed April 10, 2023. <https://utiven-com.ngontinh24.com/article/generalidades-y-aplicaciones-de-las-celulas-madre>
 33. **Genet M, Torres-Padilla M-E.** The molecular and cellular features of 2-cell-like cells: a reference guide. *Development*. 2020;147(16). doi:10.1242/dev.189688
 34. **Geens M, Mateizel I, Sermon K, et al.** Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres of two 4-cell stage embryos. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2709-2717. doi:10.1093/humrep/dep262
 35. **Klimanskaya I, Chung Y, Becker S, Lu S-J, Lanza R.** Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature*. 2006;444(7118):481-485. doi:10.1038/nature05142
 36. **Mata-Miranda MM, Vázquez-Zapién GJ, Sánchez-Monroy V.** Investigación básica con células madre pluripotentes en la Escuela Médico Militar. *Revista de Sanidad Militar*. May 16, 2014.
 37. **Gouveia C, Huyser C, Egli D, Pepper MS.** Lessons Learned from Somatic Cell Nuclear Transfer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7). doi:10.3390/ijms21072314
 38. **Anzaldúa Arce SRAA, Meraz Ríos MA.** What are stem cells or "mother cells"? *VET MEX*. October 17, 2006.
 39. **Vizoso FJ, Costa LA, Eiro N.** Nueva era de la medicina basada en las células madre mesenquimales: bases, retos y perspectivas. *Revista Clínica Española*. 2023;223(10):619-628. doi:10.1016/j.rce.2023.10.002

40. **Alonso Alonso ML.** Células madre mesenquimales de tejido adiposo como terapia neuroprotectora y para el daño oxidativo. 2020.
41. **Guzmán RM.** Estudio de la implicación en la inmunomodulación y de la capacidad de transdiferenciación a neuronas de las células madre mesenquimales del tejido adiposo: efecto del estrés oxidativo y el envejecimiento. Posible efecto neuroprotector en modelo de Parkinson. 2023.
42. **A. Vaserman C.** Avances en la medicina reconstructiva. Células madres y células madre inducidas. Universidad Favaloro. 2016.
43. **Fujii M, Sato T.** Somatic cell-derived organoids as prototypes of human epithelial tissues and diseases. *Nat Mater.* 2021;20(2):156-169. doi:10.1038/s41563-020-0754-0
44. **Cheng H, Zheng Z, Cheng T.** New paradigms on hematopoietic stem cell differentiation. *Protein Cell.* 2020;11(1):34-44. doi:10.1007/s13238-019-0633-0
45. **Chen G, Guo Y, Li C, Li S, Wan X.** Small Molecules that Promote Self-Renewal of Stem Cells and Somatic Cell Reprogramming. *Stem Cell Rev and Rep.* 2020;16(3):511-523. doi:10.1007/s12015-020-09965-w
46. **Arvelo F, Cotte C, Sojo F.** Células madre y cáncer. *Investigación Clínica.* December 2014.
47. **Castagnino JM.** Células madre embrionarias. *Acta bioquímica clínica latinoamericana.* Septiembre 2005.
48. **Pimentel-Parra GA, Murcia-Ordoñez B.** Células madre, una nueva alternativa médica. *Perinatología y Reproducción Humana.* 2017;31(1):28-33. doi:10.1016/j.rprh.2017.10.013
49. **Hernández Ramírez P.** Medicina regenerativa y aplicaciones de las células madre: una nueva revolución en medicina. *Revista Cubana de Medicina.* December 2011.
50. **Socarrás-Ferrer BB, del Valle-Pérez LO, de la Cuétara-Bernal K, Marsán-Suárez V, Sánchez Segura M, Macías-Abraham C.** Células madre mesenquimales: aspectos relevantes y aplicación clínica en la medicina regenerativa. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* March 2013.
51. **Memon B, Abdelalim EM.** Stem Cell Therapy for Diabetes: Beta Cells versus Pancreatic Progenitors. *Cells.* 2020;9(2). doi:10.3390/cells9020283
52. **Bottino R, Knoll MF, Knoll CA, Bertera S, Trucco MM.** The future of islet transplantation is now. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:202. doi:10.3389/fmed.2018.00202
53. **Mato Matute ME.** Células madre: un nuevo concepto de medicina regenerativa. *Revista Cubana de Endocrinología.* August 2004.
54. **Bermúdez V, Cano C, Medina M, et al.** Nuevas opciones en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 1: Células Madre y Diabetes. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* July 2002.
55. **Hunter SA, McIntosh BJ, Shi Y, et al.** An engineered ligand trap inhibits leukemia inhibitory factor as pancreatic cancer treatment strategy. *Commun Biol.* 2021;4(1):452. doi:10.1038/s42003-021-01928-2
56. **Edgar L, Pu T, Porter B, et al.** Regenerative medicine, organ bioengineering and transplantation. *Br J Surg.* 2020;107(7):793-800. doi:10.1002/bjs.11686
57. **Gage BK, Liu JC, Innes BT, et al.** Generation of Functional Liver Sinusoidal Endothelial Cells from Human Pluripotent Stem-Cell-Derived Venous Angioblasts. *Cell Stem Cell.* 2020;27(2):254-269. e9. doi:10.1016/j.stem.2020.06.007
58. **Casiraghi F, Perico N, Cortinovis M, Remuzzi G.** Mesenchymal stromal cells in renal transplantation: opportunities and challenges. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(4):241-253. doi:10.1038/nrneph.2016.7
59. **Messina A, Luce E, Hussein M, Dubart-Kupperschmitt A.** Pluripotent-Stem-Cell-Derived Hepatic Cells: Hepatocytes and Organoids for Liver Therapy and Regeneration. *Cells.* 2020;9(2). doi:10.3390/cells9020420

Cómo citar: Velasteguí Peñafiel E, Castillo ME, Ortiz F, Vivanco-Arias C, Vinueza-Flores A. Cultivo y terapia celular: tecnología aplicable en la biomedicina actual y futura. *MetroCiencia.* 25 de febrero de 2025; 33(1):60-70. Disponible en: <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/717>