

Formación de un nuevo ser

Nacemos a partir de una célula única: cigoto (Proveniente de la fusión de dos células)

Óvulo + espermatozoide = célula totipotente que origina un organismo completo.

Por división celular forma todo tipo de células.

Existen en otras especies de plantas, animales y hongos.

- En plantas las células totipotentes se encuentran en **meristemos** que dan origen a cualquier estructura.
- **Esporas** > Células totipotentes

¿Cómo persisten los organismos?

Nos enfrentamos a agentes tóxicos y nocivos que comprometen la renovación y división celular: Lesiones, envejecimiento o pérdida celular. Puede que cicatricen hasta cierto punto, no hay una regeneración completa de un tejido.

- **Renovación celular:** superficial en heridas
- **Crecimiento continuo:** división de células madre

Mantienen la función de los tejidos y órganos y garantiza el funcionamiento regular de todo el organismo.

Características generales

- Células no diferenciadas.
- Alto potencial de **auto-renovación** o *potencial de renovación en condiciones óptimas (autoproliferación), **proliferación** y **diferenciación** (mono o multi direccional).
- Una célula troncal totipotente (1 solo óvulo fertilizado) puede desarrollarse en más de 250 tipos celulares (a lo largo de la vida). Cuando se comprometen son específicas (tejido específico) y puede ser revertido (células totipotentes inducidas).

*Se puede inhibir la renovación por la quiescencia.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1877117323000571?via%3Dihub>

(No es gratuito)

Clasificación

Células madre:

- ✚ Embrionarias: Dan origen al embrión.
- ✚ Adultas:
 - **Feto:** Cordón umbilical.
 - **Adulto:** Cerebro, piel, córnea, médula ósea, vasos, grasa, intestino, músculo, corazón.

Localización

- Tejidos embrionarios (Adultas o fetales)
- Médula ósea (BMSCs)
- Grasa (ADSCs)
- Pulpa dental (DPSCs)
- Sangre (HSCs)
- Líquido amniótico (AFSCs)
- Cordon umbilical (UCSCs)
- Células neuronales (NSCc)

Proceso

- Fertilización > Cigoto > Blastocisto (Totipotentes) células autorenewan y no están especializadas >
- Células pluripotentes (Modificación)
- Células unipotentes
 - Ectodermo
 - Mesodermo
 - Endodermo
 - Germinales

Factores de Yamanaki: Oct4, SOX2, c-Myc y KLF4

Se puede revertir las células a la fase pluripotente

Célula troncal

Son una clase de células con potencial de autorrenovarse y diferenciarse.

Desempeñan un papel fundamental en el crecimiento y desarrollo de organismos multicelulares.

Potencial de autorrenovación

Capacidad de dividirse y multiplicarse mientras mantienen sus características de troncalidad. Cada división simétrica conserva el mismo fenotipo troncal. Asimétrica: pueden transdiferenciar o revertir su estado de linaje

Al menos de una de las dos células formadas por la división conserva el mismo fenotipo que la célula madre.

Self renew (Autorrenovación)

Implica que hay una división celular (división simétrica y asimétrica)

Fase quiescente (característica troncal, inactiva, puede reactivarse o diferenciarse) y otra activa.

EJM: Células mesenquimales progenitoras (pluripotentes) que dan origen a tejidos específicos: osteoblastos, adipocitos y condrocitos.

Potencial de diferenciación

Capacidad de las células troncales para transformarse en otros tipos celulares en un entorno adecuado o en respuesta a señales específicas. Se comprometen.

Categorías

- Células madre totipotentes
- Células madre pluripotentes
- Células madre multipotentes
- Oligopotentes (multi > uni): Oligodendrocitos
- Células madre unipotentes > Progenitoras

Mantención de la troncalidad

(autorrenovación)

Expresión de genes específicos esenciales para el mantenimiento de su estado (stemness) y la autorrenovación.

Capacidad de respuesta de las células troncales a los factores reguladores que influyen en la expresión de estos genes.

Si no es controlado provocan carcinomas.

- Medicina regenerativa:

Ingeniería de tejidos <> seed cells <> Stem cells

- Aplicaciones clínicas:

Terapia celular y trasplante de órganos

Células troncales

Definición de acuerdo con criterios específicos funcionales:

- Sin características morfológicas definidas. Algunas veces son transitorias. Reconocimiento por inmunofenotipos
- Células inmaduras no diferenciadas.
- Alta capacidad de auto-renovación
- Pueden diferenciarse en uno o más tipos celulares especializados
 - Cigoto (totipotente) > Inicio del desarrollo embrionario
 - Células troncales somáticas > inicio de los linajes que componen un tejido.

Potencial celular

Capacidad variable de las células troncales para diferenciarse en tipos de células especializadas.

Células con alto potencial, pueden generar más tipos celulares.

Jerarquía SC

SC totipotentes (omnipotentes)

Pueden dar lugar a cualquier tipo celular de los 220 tipos celulares presentes en un embrión, así como células extraembrionarias (placenta). Zigoto (fecundación)

Pluripotentes

Diferenciarse en todos los tipos celulares del cuerpo, pero no en la placenta. Blastocisto > Células de la masa interna (embryonic stem cells)

Multipotentes

Diferenciarse en un número limitado de tipos celulares dentro de una línea o tejido específico. Células troncales/madre adultas. Generan las capas germinales y presentan marcadores moleculares.

Unipotentes (Especializadas)

Diferentes tipos de células adultas (órganos y tejidos específicos).

Autorrenovación

Una de las dos resulta con características de la célula original. Mantenimiento de las células troncales.

- Ambas células troncales (división simétrica).
- Puede ser que una sola posee la troncalidad (División asimétrica) y otra pierde la capacidad de autorrenovarse. Proceso de segregación.

Diversidad en poblaciones celulares

Entre las células troncales y maduras > Células transitorias/ intermedias

Permiten amplificar el número de células maduras para cada división.

Regulación del ciclo celular en SC

Algunas pueden entrar en **quiescencia**: se quedan en el nicho. Estado reversible.

Factores intrínsecos (factores de transcripción)

Factores extrínsecos (nicho, moléculas, hormonas)

Simetría (SCD)

Dos células hijas idénticas

Reciben la misma información genética y determinan el destino celular.

Ayudan a la expansión.

Desvalances y desregulaciones = enfermedades (cáncer)

Asimetría (ACD)

Da lugar a 2 células hijas con destinos diferentes.

Homeostasis tisular.

Una única mitosis

Solo una conserva la capacidad de célula troncal y la otra se diferencia y adquiere un destino celular tejido-específico.

<https://celldiv.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13008-021-00073-w>

Hipótesis de DNA inmortal

Las células troncales somáticas segregan asimétricamente su DNA.

- Retienen una plantilla de DNA inmortal
- Trasfieren las cromátides recién sintetizadas a las células hijas.

Segregación de DNA

ACD: SC se dividen verticalmente.

Región basal (**Inmortal**) y apical (**troncal**)

SCD: Las dos nuevas células madre contienen una distribución aleatoria de DNA.

Región anterior y posterior

Herencia epigenética asimétrica

Memoria celular: Histonas parentales (apical, troncalidad) y nuevas (basal, diferenciación) en las cromátides hermanas.

Patrón de metilación asimétrico del DNA

Segregación de cromátides hermanas epigenéticamente diferentes: Centrómeros, microtúbulo y centrosomas > asimétricos.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8330550/>

Mecanismos moleculares en la ACD

Múltiples procesos de polarización

Complejo Par y otros componentes de polaridad (**Numb y p53**).

Integra estímulos extracelulares en el programa de polarización celular e interpreta señales espaciales.

Factores que promueven ACD

1. **Entorno local celular**: Mecanismos utilizados para especificar la polaridad celular y promover divisiones celulares
2. **Uniones células-células**: Determinantes intrínsecos del destino celular.
 - a. Factores intrínsecos y extrínsecos > Promueven división, el potencial de autorrenovación disminuye.
 - b. Envejecimiento > división simétrica

2° Parcial

20/02/2025

Plasticidad

Capacidad de una célula troncal de un tejido específico para dar origen a células de otros tejidos.

Capacidad de cruzar los límites de linaje y adoptar características morfológicas antigénicas y funcionales de un linaje diferente fuera de su repertorio destinado de diferenciación. También muestran receptores diferentes a las células iniciales o primitivas.

Experimentos demostraron que células que no pertenecen a su linaje celular (mecanismos moleculares desconocidos) pretendan cubrir funciones que no fueron destinadas con cierto límite (de mantenimiento).

Liu G. *advances in pluripotent stem cells*. 2020

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12015-019-09935-x>

Plasticidad > Multipotencialidad

Capacidad de una célula troncal somática para generar células de distintos linajes en un mismo tejido.

Plasticidad de SC

HSC > Células musculares

NSC > Células médula ósea, musculares, hepáticas, epidérmicas, cardiomiocitos.

- Alto: Mesenquimales
- Medio Hematopoyéticas
- Bajo: Epiteliales

Vía canónica

Desarrollo como el mantenimiento y reparación en tejidos en la adultez.

1. Diferenciación
2. Desdiferenciación y rediferenciación regresan a un estado primitivo, por lesión, para luego diferenciarse en poblaciones célula específicas (reparación o regeneración).
3. Transdiferenciación (plasticidad): Cambio de un linaje celular a otro en respuesta a señales del microambiente es el proceso que en la última década se ha denominado.
4. Reprogramación nuclear: Fusión célula-célula, nuclear, división reductiva (menos comprobado en células troncales).

Célula progenitora: Célula inmadura a menudo de linaje restringido, puede proliferar y dar lugar a células diferenciadas.

Estadio de corto plazo o tiempos prolongados

> Células amplificadoras de tránsito

Merrell AJ. Adult cell plasticity in vivo: de-differentiation and transdifferentiation are back in style. 2016

<https://europepmc.org/article/MED/26979497>

No canónica

Necesidades tisulares o sistémicas del organismo, procesos reprogramados, reparación/regeneración ante una lesión.

Plasticidad celular

Impulsada por factores que inducen una nueva identidad

Pérdida de factores: Mantienen la antigua identidad.

Karla RS. 2012. Cell Transdifferentiation and Reprogramming in Disease Modeling: Insights into the Neuronal and Cardiac Disease Models and Current Translational Strategies.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8533873/>

Artículo 2: Exoxomas

Extra artículos

Transdiferenciación: la conversión de una célula de un linaje tisular en una célula de un linaje completamente distinto, la pérdida de marcadores específicos del tejido y la función del tipo celular original, y la adquisición de marcadores y la función del tipo celular transdiferenciado.

- La determinación del linaje de una célula madre diferenciadora no es rígida, sino que es flexible, lo que permite que estas células respondan a una variedad de señales regenerativas microambientales.
- los intermediarios no son estables y reflejan cuán rápidamente ocurre este proceso, con los restos de un programa genético, en forma de ARNm y proteína.

Desdiferenciación: implica que una célula terminalmente diferenciada vuelva a una etapa menos diferenciada dentro de su propio linaje.

- Permite que la célula vuelva a proliferar antes de volver a diferenciarse, lo que da lugar a la sustitución de aquellas células que se han perdido.

Reprogramación: induce a las células diferenciadas a revertir a la pluripotencia. Pueden diferenciarse en casi cualquier tipo de célula.

- Ocurre naturalmente durante la fertilización para producir células totipotentes que pueden diferenciarse en cualquier tipo de célula.
- Evita la necesidad de utilizar embriones para terapias regenerativas al utilizar células diferenciadas extraídas de un paciente.
- Tiene la ventaja adicional de evitar los problemas inmunológicos asociados con el injerto.

Factores Transcripcionales de Yamanaki

- OCT4 tiene un papel esencial en el desarrollo y mantenimiento de la pluripotencia activando o reprimiendo numerosos genes.
- NANOG es expresado por las células pluripotentes de la masa celular interna (ICM) y, en consecuencia, los embriones que carecen de este gen no desarrollan la ICM al daño biliar crónico mediante la administración repetida de DAPM.

25 de febrero

Totipotencia

- Células capaces de desarrollarse en un organismo completo.
- Capaces de diferenciarse en cualquier célula o tejido.
- Totipotentes: células tumorales, células troncales (potencial de auto regeneración)

En sentido estricto

- Producción de un organismo completo.
- Genera todas las células del cuerpo: hay organización en secuencia temporal y espacial específica.
- **Reprogramación celular** > fecundación.
- In vitro > muestran una capacidad de una célula asilada de producir un organismo adulto y fértil.

Células Troncales en embriones

- Se desarrollan de manera predecible hacia una forma adulta y específica de su especie.
- Reparar lesiones.
- Se adaptan a condiciones ambientales cambiantes.
- Presentan interacciones coordinadas.

Potencia : Capacidad de diferenciarse en varios tipos celulares dentro de su linaje progenitor.

Plasticidad: Capacidad de diferenciarse en tipos celulares fuera de su progenie común.

- Transdiferenciación, dediferenciación, múltiple stem.
- Capacidad de cruzar linajes.

Referencia >

Plasticidad en los nichos se HSC

- Células troncales somáticas adultas (SSC's)
- Renovación y regeneración de tejidos específicos.
- Variedad de tejidos: piel, sangre, intestino y tejido neural.
- Pueden movilizarse para generar una respuesta regenerativa.

Jopling C. 2011. Dedifferentiation, transdifferentiation and reprogramming: three routes to regeneration

<https://www.nature.com/articles/nrm3043>

Vía canónica

Desarrollo, mantenimiento y reparación de los tejidos en la adultez.

No canónica

Necesidades titulares o sistémicas del organismos, procesos reprogramados o reparación/regeneración.

Diferenciación

Durante el desarrollo

- Estado fisiológico de las SC.
- Los progenitores y las células troncales se diferencian para formar células maduras tejido-específico.
- **Función:** reponer la población de células dañadas o muertas.
- Proliferan y se diferencian.
- Población madura
- Maduración regulada por los mecanismos homeostáticos.
- Vertebrados, mamíferos.

Modelos de plasticidad

1. Modelo de dediferenciación–rediferenciación

Célula troncal > célula primitiva > célula troncal de otro tejido > células maduras del tejido.

2. Modelo de transdiferenciación.

Célula troncal- célula troncal

- Conversión celular, generación de linajes diferentes.
- 3. Modelo de fusión (celular o nuclear) o división
- Fusión entre células troncales transplantadas y células residentes del tejido, expresando marcadores del donador.

Desdiferenciación – rediferenciación

Las células diferenciadas no pueden desdiferenciarse, volviendo a un destino anterior. Convirtiéndose nuevamente en células progenitoras.

- Invertebrados
- Vertebrados no mamíferos
- Formación de tumores en mamíferos

La regeneración tisular depende de la desdiferenciación

- Pez cebra hasta el 20% del ventrículo se desdiferencian.
- Cardiomiocitos se desdiferencian y proliferan.
- Desensamblan su aparato contráctil sarcomérico.

Desdiferenciación – rediferenciación en insectos (Blattaria y Orthoptera)

Physiological and molecular mechanisms of insect appendage regeneration.

Wound healing > tejido de herida > nosotros no lo generamos. Es diferente a la cicatriz.

> Formación del blastema > reclutamiento de células (cucarachas extremidades).

Morfogénesis

Saltamontes (extremidades)

Otros ejemplos: Hydras, planarias, etc.

Ambystoma mexicanum

Regeneración epimórfica a través de la formación del blastema.

Masa celular heterogénea (pluripotencia).

Se forma en el sitio de lesión y es transitoria.

Migración y la proliferación y morfogénesis para formar el órgano faltante.

Plasticidad vs heterogeneidad (transdiferenciación)

Preserva la estructura jerárquica del modelo tradicional

Poblaciones de células troncales pluripotentes y multipotentes del desarrollo embrionario persisten.

Se auto-renuevan dentro del microambiente de los tejidos adultos.

Transdiferenciación

- Plasticidad limitada
- Mantienen la jerarquía básica a lo largo de las vías de diferenciación específicas.
- Capacidad de redirigir su potencial fenotípico en respuesta a cambios en el ambiente tisular.

Transdiferenciación directa

Células diferenciadas que adoptan un destino celular maduro diferente, van perdiendo algunos marcadores.

Transdiferenciación sin reversión a fenotipos inmaduros

No es directa, a través de células progenitoras con menor grado de desdiferenciación.

Las células pueden ocupar estadios de identidad intermedios.

Estos cambios pueden ser reversibles.

Desdiferenciación vs Transdiferenciación

Desdiferenciación: mecanismo para convertir células maduras en células troncales no especializadas mediante la pérdida de especialización fenotípica.

> No se observa desdiferenciación durante la embriogénesis.

Transdiferenciación: denota conversión (natural o inducida experimentalmente) de un fenotipo celular a otro. Conversión de células de un linaje tisular específico en células de un linaje completamente distinto.

- Pérdida total de los marcadores y funciones específicas del tejido original.

- Adquisición de los marcadores y funciones del nuevo tipo celular.

Plasticidad: Propiedad inherente de las células troncales y desempeña un papel importante durante la embriogénesis.

Tres mecanismos de plasticidad en las células pluripotentes > Artículo Jopling.

27/02/2025

Transdiferenciación directa (natural)

Regeneración de tejido perdido o dañado

Convertir una célula diferenciada existente en el tipo celular requerido.

Natural: activación del programa de desarrollo natural (desdiferenciación) permitiendo que la célula se diferencia en la nueva línea celular.

Transdiferenciación fenotipos intermedios (experimental o artificial)

Desdiferenciación intermedia.

Convertir directamente un tipo celular en otro.

2 programas genéticos activados al mismo tiempo (baja y alza).

Parece que no ocurre naturalmente > Intermediarios no naturales.

PE > Células B > Extirpe intermediario (artificiales) > B-pancreáticas.

Conversión directa vs indirecta

Mollinari C. Transdifferentiation: a new promise for neurodegenerative diseases. 2018

<https://www.nature.com/articles/s41419-018-0891-4>

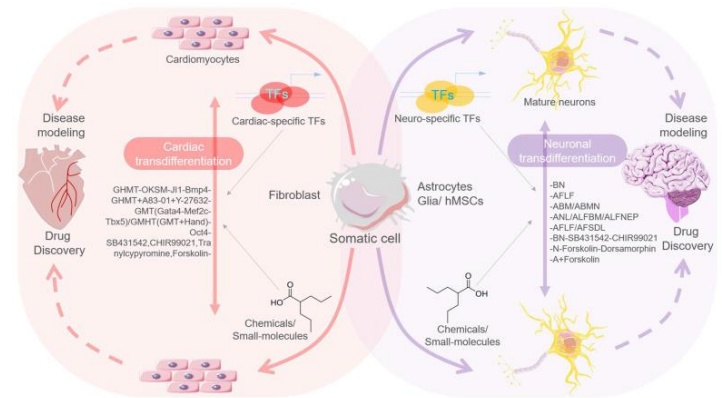
Regresión a la pluripotencia > Respuesta a fármacos

1. Factores de Yamanaka (FY)
2. FY + Factores de diferenciación (sin estar mucho tiempo en pluripotencia y reduce el riesgo de tumoración).

Reprogramación química de fibroblastos a neuronas

Día 0 > Enriquecimiento con factores de crecimiento > Maduración del medio > Neuronas

Transdiferenciación cardíaca y neuronal



*Los métodos químicos suelen ser tóxicos

Genes para inducir desdiferenciación, transdiferenciación o reprogramación

Arf (regulador de la proliferación) > Incrementa tumorigénesis

Fgf1 (factor transcripcional) > Angiogénico

Nanog, Pdx1, Oct4

Transdiferenciación in vivo

Aplicación directa de células transdiferenciadas en una región

PE > Cerebral (microinfarto, pérdida de dopamina, etc.)

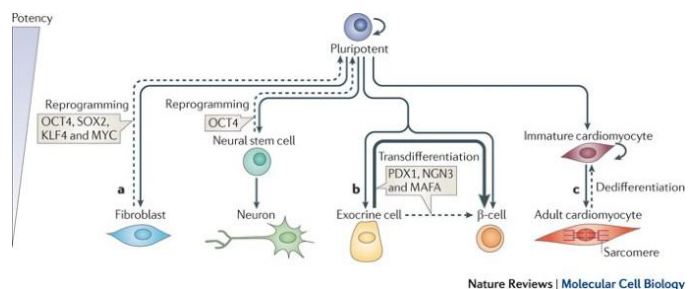
Administrar células + FT + F crecimiento + químicos

Estereotaxia > mapeo específico > sitio a repoblar

Problemas: Mueren, migración a otras zonas (salen de su nicho) vascularizadas.

Reprogramación SC

- Inducir a las células diferenciadas a revertir a un estadio de pluripotencia
- Pueden diferenciarse en casi cualquier tipo celular
- Puede ocurrir de forma natural
- No se ha demostrado que sea una respuesta regenerativa



Reprogramación

FY: OCT4, SOX2, NANOG

Acción cooperativa: Reguladores clave pluripotencia > OCT4.

SOX2, NANOG: Cooperan en múltiples niveles para mantener pluripotencia.

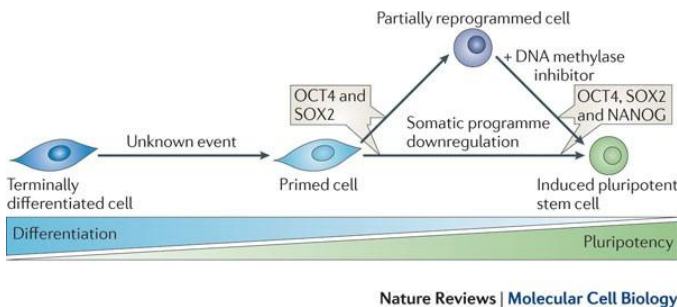
Inducción de la pluripotencia

FT clave: OCT4 (POU5F1), SOX2, NANOG

Célula diferenciada > pierde marcadores

Preparación celular > reprogramación (genes a la baja)

Inducir pluripotencia y mantenerla



Reprogramación Vs Transdiferenciación

R: Biopsia > FTY > iPS > Purificación > Transplante

T: Biopsia > cultivo > FT neuronales > Purifican > tratamiento

Homing

Proceso mediante el cual las células troncales migran y se localizan en tejido específico del organismo (nicho celular).

En respuesta a señales químicas y moleculares (establecen). PE > HSC > Médula ósea

1. Homing hacia sitios de lesión o inflamación: SC atraídas hacia áreas de daño tisular o inflamación
2. Hacia nichos de células troncales en órganos específicos: migran a nichos específicos dentro de los órganos donde residen en forma natural.

Homing: SC circundantes (endo/exógenas) ingresan a su nicho correspondiente.

Ocurre en la embriogénesis y organogénesis

Disminuye a medida que envejecemos

Yuan M. 2022. Mesenchymal stem cells homing to improve therapeutic efficacy ...

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9066724/>

Tráfico SC

Adultos: Hematopoyesis y trasplante de MO

Reparación y regeneración tisular

*Inmunosupresores para evitar el rechazo

Rehoming (Movilización fisiológica)

Funciones: regenerativas e inmunológicas

Disminuye el ritmo circadiano > Influye HPY

Rodamiento > Activación > Adhesión > Crawling (filopodios) > Migración transepitelial

Generan células linfoides y mieloides

Número de leucocitos en circulación varía a lo largo del día.

Reducción en la MO: Emigración desde la sangre hacia los tejidos.

Vías trasplante HSC

Sistémico: cercano al hígado

No sistémico: Infusiones venosas (Porta, arteriolas, abdominal, periféricas, intrapáticas, esplénica)

Importancia

Desarrollo: Colonización MO fetal por progenitores HPY

Adultos: Homeostasis MO, inducido por el estrés de leucocitos (citocinas)

Fenómeno fisiológico y que ocurre en los trasplantes.

SC

Componentes químicos: citocinas, FC, ROS, iones, hormonas

Físicos: Elasticidad, fuerzas mecánicas, topografía.

Celulares: Fibroblastos, inmune.

Estímulos migratorios

Receptores para factores solubles, señales mecánicas y celulares.

Mecanotransducción: Integrinas y cadherinas.

Activación de vías que reorganizan citoesqueleto de actina > GTPasas Rho

Migración celular fisiológico

HSC pueden egresar del nicho de la MO hacia la circulación

Extravasarse hacia los diferentes tejidos

Reingresar a la MO

Activación receptores periféricos > Adhesión : Anclaje > Internalización

Ciclo circadiano

Ritmo biológico ~24 horas

Regula: procesos fisiológicos y conductuales en los organismos.

Controlado por el reloj interno central y periférico

Sincroniza señales ambientales (luz - oscuridad)

- Temperatura
- Ingesta de alimento
- Estímulos mecánicos (sistema digestivo activado) y metabólicos (urinario, endócrino, digestivo, respiratorio)
- Cambios hormonales, en la presión, temperatura, vigilia

Núcleo supraquiasmático (SCN)

Controla ciclos circadianos > relojes periféricos

Desregulación SCN > inflamación : SC en sangre, epidermis y músculo

Daño al DNA > sarcopenia y enfermedades neurodegenerativas.

Ciclo circadiano > Reloj maestro > SCN

Homing de leucocitos

SCN > Hipotálamo

Luz: Sincroniza los genes reloj

Glándula pineal > Melatonina (dormir) > Inhibida por la luz

Zeng. Circadian rhythm regulates the function of immune cells and participates ...

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38678017/>

Al dormir se estimula la producción y movilización de leucocitos

Proteínas involucradas video

SCN

Marcapasos central

Sincroniza los relojes circadianos fuera del SNC

Hígado, corazón, intestino y riñón > ratones

Influencia RC > HSC

Luz diferenciación HCS > Migración

Oscuridad > Melatonina > SC leucocitos > renovación reservorio en la MO

Golan K. Daily light and darkness onset and circadian rhythms metabolically synchronize.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31494174/>

Melatonina



Recibe influencia del NSC > Hipotálamo

Luz azul > Disminuye

Oscuridad > Aumenta

Neurales: Pinealocitos (glándula pineal), hipocampo, hipófisis, hipocampo, retina.

No neuronales: Gónadas, vasos sanguíneos, MO, células inmune, intestino.

Melatonina > Hematopoyesis

Luz (MO) > Aumenta NE y TNF

Oscuridad: Melatonina

Reprograma autorrenovación HSC

Aumenta la capacidad de homing en la MO

Aumenta el potencial de repoblación corto y largo plazo

Flujo de HSC > Sangre y MO

Hora del día en el que los leucocitos se alojan en los órganos

Expresión de factores promigratorios

Programación del SI

Inmunidad regulada por el sueño

Circadian Expression of Migratory Factors
Establishes

<https://europepmc.org/article/MED/30527911>

Macrófagos, células dendríticas, NK, linfocitos CD8+, células T, Helper T cell.

MSC sensibles a la MT

Proceso de daño, isquemia, apoptosis, oxidación

Diferentes concentraciones de melatonina > Tabla

Trauma: disminuye microglía (especies ROS),
Disminuye macrófagos

Infarto: Aumenta SIRT1, Disminuye apoptosis

Daño hepático: Disminuye colágeno y lípidos

Daño renal: Disminuye daño

Técnicas Artículo 2

Morfología celular

Las células marcadas con marcadores fluorescentes pueden clasificarse *in vitro* e *in vivo* mediante la clasificación celular activada por fluorescencia (FACS) e identificarse *ex vivo* mediante tinción de inmunofluorescencia.

- limita la precisión cualitativa es que las células madre pueden fusionarse con células endógenas del huésped, lo que hace que parezcan diferenciadas
- contaminación de otras etiquetas fluorescentes y la unión no específica

Análisis de la expresión génica

Genes reporteros (fusión celular), RT-PCR (pocos genes, cuantitativa) y análisis de microarrays (expresión génica relativa). > Calidad RNA

Mayor sensibilidad, menor resolución, sin interferencias, mayor duración

Función específica

La función de las células madre diferenciadas se puede caracterizar por sus propiedades electrofisiológicas > "patch clamp" se utiliza para estudiar células excitables como cardiomiocitos, neuronas y células de los islotes β pancreáticos > canales iónicos y potenciales de acción

Permiten cambios rápidos: contracción espontánea en los cardiomiocitos, la conducción neuronal activada por neurotransmisores y la liberación de insulina de las células de los islotes β pancreáticos en respuesta a la glucosa

Imágenes de supervivencia e injerto

marcado de las células con marcadores específicos: partículas de hierro, radionúclidos y genes reporteros. Se pueden visualizar de forma no invasiva:

- resonancia magnética (MRI) > menor sensibilidad, mayor resolución, interferencias, dilución y seguro
- la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) > intermedio, sin interferencias, radiación
- la tomografía por emisión de positrones (PET)
- la imagen bioluminiscente (BLI)

Marcajes con hierro + RMN / MRI

óxido de hierro superparamagnético (SPIO) mediante

- 1) magnetofección > Tiempos largos de incubación
- 2) magnetoelectroporación (MEP) > sin agente de transfección, rápida. se utilizan pulsaciones de bajo voltaje para inducir la absorción de los agentes

Eliminación celular, utilizar péptidos, MRI > no tóxico y mejor resolución. Dilución por división.

Marcajes con radionúcleos

Mejor sensibilidad

Radicación > Disminuye viabilidad, función y diferenciación

Marcaje con genes reporteros

se transfectan constructos específicos del gen reportero en células madre. si las células madre son viables y funcionales, la transcripción y la traducción conducen a la producción de proteínas reporteras, que pueden producir una señal de imagen.

no hay riesgo de dilución o fuga de la sonda que pueda conducir a resultados erróneos. monitorización de la proliferación celular y la repetición de la imagen durante largos períodos de tiempo.

se pueden usar para monitorear la supervivencia, migración y proliferación de células madre.

es necesario desarrollar proteínas reporteras adecuadas que no sean inmunogénicas. Además, se necesitan vectores adecuados que permitan la integración específica del sitio

Evaluar los genes en las células

Marcadores apoptosis

In vivo > obtención de imágenes por infrarrojo cercano (NIR)

➤ Anexina y caspasas

Funciones celulares

Cardiaca: tamaño del ventrículo izquierdo y la función sistólica, la perfusión miocárdica (SPECT) y la viabilidad miocárdica.

Neuronal y pancreática

3er Parcial

11 de marzo

Totipotencia: Institutos nacionales de salud en América del norte (NIH) > Células capaces de desarrollarse en un organismo completo. / Capaces de diferenciarse en cualquier célula o tejido (también involucra a la pluripotencia). Es un estado comprometido.

Totipotentes: Tumores, células troncales, incluso embriones > potencial de auto-renovación y potencial de diferenciación.

Totipotencia

- Producción de un organismo maduro requiere un proceso de desarrollo coordinado y la capacidad de generar todas las células del cuerpo, organizarla en una secuencia temporal y espacial específica.
- Se demuestra por la capacidad de una célula aislada de producir un individuo adulto y fértil.

*Actualmente no se han desarrollado órganos complejos, pero sí generar células parecidas "like".

Embriones

Complejo multicelular que se desarrollan de manera predecible hacia una forma adulta específica de su especie.

- Reparar lesiones. Puede ocurrir una etapa en donde se corrigen errores (no ocurre en tumores).
- Se adaptan a condiciones ambientales cambiantes (aplica a los 3 tipos).
- Presentan interacciones coordinadas (algunos tumores pueden formar vascularización > forman otros tipos de estructuras como pelo, no generan linajes específicos).

Condic ML. 2014. Totipotency: what it is and what it is not.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3991987/>

Tumores

- No generan células, ni estructuras en una progresión funcionalmente integrada. No van a generar un linaje específico para repoblar algún sitio de lesión, PERO si proliferan mucho. No cumplen con pasos de diferenciación.
- No son capaces de desarrollarse a organismos.
- ¿Plasticidad?

Células troncales totipotentes

Pueden diferenciarse en todos los tipos celulares que conforman un organismo y dan lugar a un individuo completo.

Óvulos fecundados

A medida que el óvulo fecundado se divide progresivamente, este potencial de diferenciación se pierde.

Considerar los días, debido a que pasan por **diferentes** fases de transición rápidamente, por lo que trabajar con este tipo de células es complejo.

Totipotencia en sentido estricto

Describe las propiedades de una célula individual (no de un grupo de células).

- Blastocisto temprano polarizado: Cúmulo de células en el polo aembrinal > cavidad
- Trofoectodermo > adosado a la pared
- Cúmulo de masa celular interna: Endodermo primitivo y epiblasto.

Tipos celulares

- **Cigoto y blastómero tempranos de segmentación:**

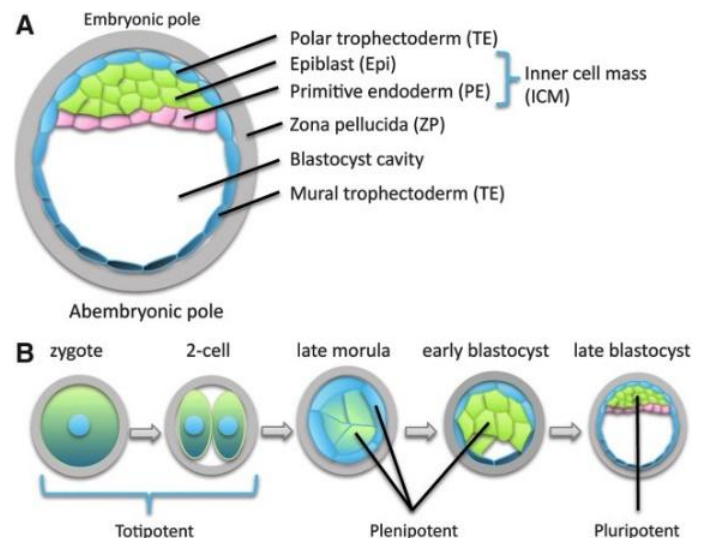
Totipotentes (capaces de desarrollar de forma independiente una secuencia de desarrollo).

- **Mórula tardía o del blastocisto temprano:**

Plenipotentes (producen todas o la mayoría de las células del organismo, pero no las organizan en un plan corporal coherente).

- **Epiblasto en la etapa de blastocisto expandido:**

Pluripotentes (capaces de generar los tipos celulares presentes en el cuerpo maduro). Determinadas genéticamente para diferenciarse.



Derivados embrionarios y fetales

Tabla 1:

Especificaciones para definir totipotente

1. No confundir la participación en el desarrollo, con la capacidad de iniciar una secuencia de desarrollo de forma independiente.
2. Asumir que la capacidad colectiva de un grupo celular para desarrollar un organismo implica la totipotencia de cada célula individual.
3. Identificar la expresión de marcadores embrionarios tempranos como señal de totipotencia.
4. Hay que considerar que una apariencia parcial o superficial de embrión es prueba de totipotencia. Tener en cuenta la etapa en la que se encuentra.

Interpretaciones erróneas

- Término totipotente en la literatura cuando se asume que una célula que contribuye al desarrollo embrionario también tiene la capacidad de formar por sí sola todas las estructuras del organismo.
- Mantenerlas en un medio es complicado in vitro.

- Las células troncales son totipotentes porque pueden generar la mayoría de los tejidos tras ser inyectadas en embriones tempranos o en ensayos de complementación tetraploide.
- Una célula reprogramada tiene el mismo potencial que un cigoto para formar un feto.
- Las células troncales inyectadas solo participan en el desarrollo embrionario, pero no lo inician.
- La integración de estas células refleja su estado epigenético, que las predispone a formar parte de la ICM.
- La totipotencia de los blastómeros se pierde después de la quinta división celular.

Tabla 2: Terms, definitions, experimental tests and examples of cells with different degrees of potency.

- **Totipotente**
- **Plenipotente**
- **Pluripotente**

Restricción en la totipotencia es gradual, a medida que avanza el desarrollo

Se restringe a un estadio limitado.

Totipotencia >>> Pluripotencia

Ishiiuchi AA.

<https://europepmc.org/article/MED/37666667>

Etapas embrionarias a nivel transcriptómico.

Línea temporal del desarrollo de cultivos de células troncales totipotentes *in vitro*.

Gemelación Twinning

- Implica la división de un embrión en la etapa de blastocisto
- No hay evidencia científica de que la gemelación en la etapa de blastocisto implique células totipotentes.
- No pueden formar un embrión completo de forma aislada, sino solo líneas celulares troncales.
- En la gemelación depende de otro mecanismo de desarrollo.

> Las células totipotentes no contribuyen a generar estructuras

- **División del embrión:** demi-embrión
- Se desarrolla, mantiene o restaura las proporciones celulares mediante la proliferación de células pluripotenciales.

Gemelación

- A. Blastocisto tiene propiedades moleculares específicas y capacidades de desarrollo restringidas.
- B. División del embrión, se forma una esfera y se reemplazan a células de su propio tejido

No hay evidencia de Re-especificación.

- C. Los demi-embriones tienen la mitad de las células que el blastocisto original. El proceso ocurre de forma coordinado. La mayoría está en pluripotencia.

Características moleculares y funcionales clave utilizadas para definir y/o diferentes estados de células troncales totipotentes y pluripotentes

Hallmarks: Diferenciación *in vivo*, formación de teratomas, organización de un embrión, formación de quimeras, transmisión de la información genética en línea germinal, complementación tetraploide, vías de señalización, Metaboloma, epigenoma y transcriptoma.

Blastocisto tardío: células pluripotentes.

Se aprecian células en el polo aembrional.

Células troncales pluripotentes (PSC / embrionales)

- PSCs: Pueden diferenciarse en todos los tipos celulares que conforman un organismo
- No pueden formar un organismo completo.

Dinámica

Diversos estados de pluripotencia: Naive (primitivo), intermedias/formativas y preparadas (primed).

Niveles de similitud en la expresión génica global:

- Perfiles epigenéticos y metabólicos > se ah esclarecido el potencial de desarrollo en comparación con las células del epiblasto *in vivo*.
- (Tabla)

A. Naive (Células primitivas)

Capacidad de desarrollo sin restricciones para diferenciarse en todas las líneas somáticas y la línea germinal.

Características transcripcionales y funcionales con las células del epiblasto en la masa celular interna (ICM). Día 4.5

Epiblasto > Ectodermo y mesodermo

B. Células intermedias

Pluripotencia formativa, presente en epiblastos de los días 5 a 6.

Caracterizada por firmas moleculares únicas

Contribuye a quimeras de línea germinal

La respuesta a la inducción de células germinales primordiales (PGC) mediante la señalización de BMP.

C. Células preparadas

- Fase posterior a la implantación. Grástula formada.
- Células del epiblasto reciben señales inductivas de los tejidos extraembrionarios.
- Prepara para la diferenciación, requirieron señales previas.
- Activación de Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF2) y Activin-A, lo que favorece su estado epiblastico más avanzado.

Tabla comparativa de los Halmarks

- Primitivas > Pre-implantación (baja la probabilidad de teratomas)
- Formativa > Pregrastrulación (formación de teratomas)
- Preparada > Perigastrulación/ Gástrula formada, implantación (formación baja de teratomas).

Verdadero y falso (Actividad)

1. Las células totipotentes tienen la capacidad de formar todas las estructuras del organismo, incluyendo las estructuras y tejidos extraembrionarios como placenta > V
2. Las células pluripotentes pueden formar todas las células del organismo, pero no tejidos extraembrionarios > V
3. Las células del blastocisto son consideradas totipotentes porque pueden formar un organismo completo por sí solas (hay que ver la etapa del blastocisto) > F
4. Las células pluripotentes no pueden participar en el desarrollo embrionario si se inyectan en un embrión pre-existente > F

5. Los cultivos de células madre pluripotentes pueden contener una mezcla de células totipotentes y pluripotentes > F

6. La gemelación en etapa de blastocisto se produce gracias a la presencia de células totipotentes (la mayoría son pluripotentes) > F

7. Las células inyectadas en un embrión en desarrollo pueden contribuir a su formación, pero no iniciar en el proceso de desarrollo por sí solas > V

8. El concepto de totipotencia se refiere a la capacidad de una célula para formar un organismo completo de forma autónoma (y fértil) > V

9. Las células del blastocisto tienen propiedades moleculares específicas y capacidades de desarrollo restringidas > V

10. La regeneración de partes perdidas en un embrión implica que sus células han recuperado un estado totipotente (Se puede regenerar una porción lesionada pero no implica que todos sean totipotentes) > F

13 marzo 2025

Células troncales embrionarias (ESC)

1981 > Descubiertas por primera vez en ratones por Martin Evans

1998 > James Thompson identificó un método para aislar ESC de humanos (hESC).

Embriones de 3-5 días (que no se utilizan después de un procedimiento de procedimientos de fertilización in vitro o FIV).

Young RA. 2011. Control of the embryonic stem cell state.

<https://europepmc.org/article/MED/21414485>

SC en el embrión temprano

Embrión unicelular > totipotencial

Derivan tejidos extraembrionarios de soporte (saco vitelino y placenta)

Tejidos del embrión postimplantación.

Blastocisto inmaduro > polarización (Masa celular interna > Totipotencialidad) > plenipotencial

3 diferentes tipos de SC totipotentes y plenipotentes

1. SC del trofoblasto (TSC) > Placenta

2. SC extraembrionarias (XEN) > Saco vitelino
3. SC embrionales (ESC) > Embrión

Esquema desarrollo embrionario

Mórula compacta > a partir de blastómeros totipotentes se dividen en:

- Trofoectodermo (TE): Marcadores específicos (Cdx2, Gata3, Eomes)
- Células de la masa interna (ICM): Marcadores específicos (OCT4, Nanog, Gata6)
 - Endodermo primitivo (Gata6, Sox17, Gata4, Sox7)
 - Endodermo visceral
 - Endodermo parietal
 - Epiblasto pluripotente (Nanog)

SC embrionales pluripotentes

1. Las primeras SC descritas fueron las células del carcinoma embrionario (ECC).
2. SC embrionales (ESC)
3. Células germinales embrionales (EGC)
4. SC del epiblasto (EpiSC)
 - a. De la línea germinal derivan las EGC y las ECC

Características

ESC de ratón son las más estudiadas

- Núcleo grande
- Citoplasma pequeño
- Crecen rápidamente en colonias compactas
- Poseen alta actividad telomerasa
- Cariotipo normal

Marcadores moleculares

Fosfatasa alcalina tejido inespecífica

Complementan con:

- Factores que regulan la transcripción
- Proteínas membranales

Depende de la fase.

Esquema del desarrollo

Totipotencia > Trofoectodermo

Naive Pluripotencia > Endodermo

Pluripotencia formativa > Epiblasto

Primed pluripotencia > Ectodermo

Salida de pluripotencia

Otras células pluripotenciales obtenidas de fuentes naturales o artificiales

Obtención de ESC usualmente sacrifica al embrión en desarrollo

Técnicas:

1. Separación de un blastómero de un embrión de 8 células.
2. Mórulas humanas de 8 células, sin permitir el desarrollo posterior del embrión
3. Partenogénesis, duplicación del material genético del ovocito para formar un embrión diploide.
4. Reprogramación nuclear somática, mediante fusión celular natural o inducida entre ESC y células somáticas

Regulación intrínseca y extrínseca de la pluripotencialidad y proliferación

Proteínas > Secuencias específicas de DNA > Regulan la transcripción

OCT4, SOX2, Nanog > Marcadores primordiales de la pluripotencialidad, retroalimentación positiva.

Comparten genes de los que regulan.

Proteínas que reconocen secuencias

Cromatina: Expresión de genes asociados con la proliferación y las pluripotencialidad.

Limitación de genes de la diferenciación.

Tabla 1. Reguladores transcripcionales implicados en el control ESC.

OCT4, Sox2, Nanog, Tcf3

Cofactores

cnRNAs

miRNAs

Reguladores de la cromatina: Polycomb, ESET, Chd1

18/03/2025

Resumen

Sox2, Oct4, Nanog > Importantes para mantener la pluripotencia y autorrenovación. La

diferenciación tiene que estar reprimida. Regulan muchos miRNAs > Mantienen el estado pluripotente.

Células extraembrionarias > Células troncales del ectodermo o del epiblasto, dependiendo de la bibliografía. Subclasificar células embrionarias por las capas germinales y tejidos extraembrionarios.

Células germinales primordiales (PGC)

Células que dan origen a las células germinales en las gónadas

Derivan de los gametos > células sexuales

Esenciales para la reproducción y la transmisión de la información genética a las generaciones futuras.

Origen y desarrollo

Se origina fuera del embrión en las primeras etapas del desarrollo

Migran a través de los tejidos para alcanzar las gónadas en desarrollo

Ocurre antes del tercer días

Nikolic. Primordial germ cells. 2016

<https://europepmc.org/article/MED/26635880>

Diferenciación: Embrión temprano, antes de que las gónadas o cualquier otro órgano hayan comenzado a formarse

En mamíferos, las PGCs se localizan primero cerca del saco vitelino

Desplazamiento: Hacia el [intestino posterior](#) y finalmente migran a las gónadas. Van diferenciándose, cuando llegan les toma poco tiempo alcanzar la diferenciación > Pasan por el proceso de "imprinting"

Etapas de migración de las células germinales primordiales

- Especificación. Dónde se localizan y dónde empiezan a diferenciarse
- Migración hacia las gónadas
- Polarización

Drosophila melanogaster

Richardson, B. 2010. Mechanisms guiding primordial germ cell migration.

Migración de las PGCs empieza diferente entre las especies

Drosophila melanogaster

- Agrupación en la bolsa del intestino medio y no están polarizadas
- Señalización de TRE1: induce la polarización de las células
- E-Cadherina, RHO1 y G-B se redistribuyen hacia los extremos traseros de las células
- Las PGCs pierden adhesión y se extienden hacia el intestino medio.

Pez cebra

- Las PGCs tienen una morfología redondeada y no migran
- A las 3.5 hpf, comienzan a extender protusiones aleatorias, que desaparecen durante la mitosis.
- A las 4.5hpf, se polarizan y se extienden protusiones en su borde delantero, respondiendo a la señalización del quimioatrayente **SD1A**.

Ratón

- Especificación en la línea primitiva posterior (día embrionario 7.5)
- Las PGCs tienen una morfología lisa y redondeada
- Migración hacia el endodermo, adquieren una morfología polarizada.

Tiempo y señalización específica define la migración y colonización de las PGC

BMP, Stella y blimp1 > Anclaje por cadherina

Característico entre hembras y machos

E13.5 > Se define el sexo

Tabla: Genes que participan en el desarrollo de PGC

- Stella
- Frigilis
- Blimp
- Tnap

Principios de atracción y repulsión de las células migratorias

- Detección de señales quimioatrayentes > Receptores, GPCRs

- Interpretan gradientes de concentración, detecta todo lo que libera el tejido circundante y dirige su desplazamiento. Todavía no se saben las vías de señalización que participan
- Generación de protusiones celulares y migran hacia las zonas de mayor atracción
- Regulación de la polarización celular y la reorganización del citoesqueleto. Para fijarse en un sitio en específico para la formación de gonadas
- Repulsión > no se conoce en PGC

EN PEZ cebra se expresa CXCR4B (también en vertebrados, conservado) > detecta quimiocinas y se dirige hacia el endodermo

Ratón > variaciones (C-kit, integrinas/B-1)

Tabla: Migración, señalización y adhesión

CXCR4 y 7B > GPCR > Expresados en respuesta a la quimioatracción

STAT > Jack/STAT > Células germinales > Inicio de la migración hacia el mesodermo

C-kit (ratones)

Gen Sry (Sex determining región of Y)

Sexo cromosómico se establece en el momento de la fertilización

Crucial del cromosoma Y que determina la formación de los testículos

El gen SRY induce la diferenciación de las células de Sertoli

Estimulan la formación de células Leyding, que producen testosterona.

Sobreexpresa > Macho

Son células de soporte

Sertoli > Hormona de anti-Mulleriana

Leyding > Testosterona

Ausencia de Sry

Las PGC se diferencian en óvulos

Células foliculares

Tarea > Martes

- Experimentos que han determinado la función del gen Sry. ¿qué pasa cuando se introduce el gen en ratones XX?

Resumen

1. Origen fuera de las gónadas

- a. Las PGC no se originan dentro de los ovarios o testículos
- b. **Mamíferos:** Región fuera del embrión, cerca del saco vitelino

2. Especificación-migración hacia las gónadas

- a. A medida que el embrión se desarrolla, las PGC migran a través del cuerpo siguiendo señales químicas: CXCR
- b. Llegan a la cresta neuronal, el área que dará origen a los ovarios o testículos

3. Colonización de las gónadas y completa diferenciación

- a. Las PGCs comienzan a proliferar por mitosis
- b. Dependiendo del sexo del embrión: Ovogonias (células germinales femeninas) o espermatogonias (células germinales masculinas)

4. Ubicación definitiva tras el nacimiento

- a. Las PGC ya no existen fuera de los ovarios o testículos
- b. Permanecen toda la vida del organismo, son las precursoras de los gametos

Función biológica

- Las PGCs son uno de los primeros tipos celulares especificados en el embrión
- Transmiten información genética y epigenética a través de generaciones (desmetilación)
 - Reprogramación genética

Metilación en las PGC en ratón

Desmetilación: Global del DNA en las crestas genitales.

Remetilación

Machos: La metilación en las pro-espermatogonias ocurre durante las etapas fetales

Hembras: La metilación en los ovocitos ocurre después del nacimiento.

Abe, masanobu. 2011. *Sex-specific dynamics of global chromatin changes*

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0023848>

Marcadores moleculares específicos

Prdm1 y 14: Suprimen la diferenciación somática

Sall4: Proteína de tipo zinc-finger; su inactivación puede reducir el número de PGCs

11 Genes expresado en PGC masculinas y femeninas, excepto en ESC > Etapa 6 hasta la 8.5

PRDMA14 > Nanog > Genes PGC regulados

Impronta (imprinting) genómica

Fenómeno epigenético, desde la fecundación hasta la determinación del sexo.

Metilación del DNA

Ciertos genes se expresan de manera diferencial

Depende si han sido heredados del padre o de la madre

Mecanismos del impronte genético

1. Metilación diferencial del DNA

Gametogénesis

Óvulos, algunos genes se metilan para inactivar la expresión del alelo paterno

EspERMatozoides, otros genes se metilan para silenciar alelos maternos

2. Mantenimiento durante el desarrollo

Tras la fertilización, las marcas epigenéticas no se borran, se conservan a lo largo del desarrollo embrionario

Solo un alelo (materno o paterno) se exprese en tejidos específicos.

Li, Y. 2011. *Genomic imprinting in mammals: its life cycle, molecular*

<https://europepmc.org/article/MED/21283132>

3. Borrado y reprogramación en la línea celular

PGCs, las marcas de impronta se borran durante la migración hacia las gónadas

Se establecen nuevas marcas de impronta según el sexo del individuo

Machos, los genes recibirán marcas epigenéticas paternas

Hembras, los genes recibirán marcas epigenéticas maternas

Lee, sun-Min. 2024. *Epigenetic reprogramming in mouse and human*

<https://www.nature.com/articles/s12276-024-01359-z>

Importancia de los genes improntados

Regula el crecimiento y desarrollo embrionario

Evita la expresión duplicada de ciertos genes

Sin el borrado del imprinting > Ni los embriones partenogenéticos, ni los androgenéticos son capaces de sobrevivir hasta el término.

Impronta en la placenta

Frost, Jennifer. 2010. The importance of imprinting in the human placenta.

<https://europepmc.org/article/MED/20617174>

IGF2 > Determinado por el sexo masculino

Genes improntados en adultos que regulan la conducta

Liberación de leche, el cuidado materno, el sueño y otros comportamientos

En bebés, influyen en el comportamiento alimenticio, regulan la fijación al pezón, la capacidad de succión, la actividad locomotora y la comunicación con la madre

Estos cambios improntados se han estudiado las alteraciones

C11 y C14 > Síndromes > Restricción del crecimiento en la fase fetal

Importancia en la investigación

- Pueden obtenerse a partir de células troncales pluripotentes
- Facilidad de manejo y podría ofrecer un nuevo tratamiento para la infertilidad
- Se utilizan para la detección de infertilidad

- Células troncales embrionarias
- TOTI
- Pleni
- Pluripotencialidad
- Carcinoma embrionario > Equipo

20/03/2025

HSC

Se producen en la médula ósea junto con las células mesenquimales (MSC), sin embargo, producen el linaje de las células sanguíneas.

MSC: Células del estroma de la MO, hueso, cartílago y músculo.

National cancer Institute / Nature reviews: immunology

Célula troncal inmadura que puede desarrollarse en todos los tipos de células sanguíneas

Proceso de producción de células sanguíneas: Hematopoyesis (global).

- Eritropoyesis
- Monocitopoyesis
- Entre otras

Son células diferentes con características de pluripotencia y autorrenovación (limitada e ilimitada)

Capaces de generar un sistema hematopoyético completo

Características

Origen mesodérmico

Se encuentran en la médula ósea, sangre periférica y sangre del cordón umbilical

Se han identificado HSC en adultos y etapas definidas del desarrollo embrionario.

Función

Pueden autorrenovarse para producir más HSC. Condiciones fisiológicas normales.

Diferenciarse en linaje mieloide y linfoide

Ayudan a mantener el sistema inmune.

Compromiso

- Vida útil corta de las células sanguíneas maduras
- Progenitores multi-línea y precursores comprometidos:
 1. HSC primitivas multipotentes
 2. HSC células madre pluripotentes
- Autorrenovación limitada e ilimitada

Subtipos

1. De largo plazo (iniciales) > Multi

Long Term, LT-HSC): Autorrenovación ilimitada.

2. De corto plazo > Pluri

(Short term, ST-HSC): compromiso mayor, ya no se regeneran (Autorrenovación limitada).

Bakhuraysah M. 2016. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis

<https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-015-0272-1>

LT-HSC

Tienen la capacidad de autorrenovarse ilimitada

Estado predominante quiescente o reposo

Derivan todas las líneas Hematopoyéticas

HSC de corto plazo

Progenitoras

Listas para diferenciarse, pueden regresar a la dormancia

ST-HSC se autorrenuevan limitadamente (6-8 semanas)

Pasado el estado autorrenovador no diferenciado eligen

1. Progenitor mieloide común (CMP)
2. Progenitor linfide común (CLP)

Grado de potencialidad

Progenitores mieloides y linfoides (CMPs y VLPs) son oligopotentes

Pueden producir varios tipos celulares

No el espectro completo de células específicas del tejido.

Producen los tipos celulares ya comprometidos en linajes precursores

Marcadores antigénicos

Identificación complicada y poco definida para linajes

Marcadores murinos y humanos difieren en marcas antigénicas

En las LT-HSCs se desarrollan en linajes distintos

Marcadores de superficie dejan de ser identificados. Conforme maduran cambian de marcadores > Trazado de tiempo de supervivencia ST y LT.

Características

LT > Homogéneas y mejor caracterizadas. Requieren tiempo para salir de la quiescencia.

ST > Heterogéneas

- Carecen de marcadores de superficie
- Especialmente en humanos > Células troncales hematopoyéticas con estadio intermedio (más a la pluripotencia)

Intermedias

IT-HSC > Multipotentes

Puede reconstituir el sistema hematopoyético durante hasta 8 meses > De mantenimiento, reconstitución. Expresión de unos antígenos y pérdida de otros. Progenitor precursor

Diferentes de las ST-HSC y las LT-HSC

Identificación de progenitores intermedios

Cheng H. 2020. *New paradigms on hematopoietic stem cells*

<https://europepmc.org/article/MED/31201709>

Células intermedias

Modelo 1: Linaje de las HSC

1. My-Bi (Mielode sesgada): Células mieloides con una producción baja de células linfoides
2. Ly-Bi (Linfoide sesgada): Células de la línea linfoide con una producción baja de células mieloides.
3. Ba (Balanceada): Proporción equilibrada de producción de células mieloides y linfoides, en cantidades ~iguales

Modelo 2: Diferenciación discreta vs continua

Discreto: HSC se diferencian en células maduras

- Proceso escalonado en una jerarquía de tipo árbol
- Generación de progenitores: oligopotentes, bipotentes y unipotentes
- *Adapta mejor al modelo actual, debido a los marcadores encontrados

Continuo: No hay límites definidos en la jerarquía

- Adquieren sesgos de linaje en múltiples direcciones
- No pasan por poblaciones progenitoras organizadas de manera discreta.

Modelo 3: Reconciliado de la diferenciación de HSC

Nuevas tecnologías y estudios epigenéticos: Single-cell Hi-C y single cell ATAC-seq

IT > Pre-progenitores y progenitores

Modelo actual: Más preciso, hasta ahora

- Refinar la jerarquía
- Alojamiento de troncales
- Progenitoras (HPCs) en la médula ósea

Tabla de marcadores (biocompare.com)

Cambios metabólicos y redox durante el compromiso de las HSC

Troncalidad

Metabolismo predominante glucolítico

Bajos niveles de ROS

Compromiso y diferenciación

Activación de la fosforilación oxidativa (OXPHOS)

Aumento en los de ROS

Khacho. 2018. Mitochondrial and reactive Oxygen Species Signaling

Autorrenovación vs compromiso de las SC

Autorrenovación

- Metabolismo glucolítico
- Suprimen la función mitocondrial

Compromiso

- **Eliminación** de los mecanismos represivos de OXPHOS

- **Activación** de la función respiratoria mitocondrial

Regulación redox en SC y células en diferenciación

Troncalidad

- Baja respiración mitocondrial
- Bajos niveles de ROS

Compromiso y diferenciación

- Activación de la OXPHOS
- reducción de eliminadores de ros
- Aumentan de ROS

Señalización de ROS > Destino de SC

Troncalidad

- Bajos niveles de ROS
- FOXO 8Forkhead box Protein O)
- Proteínas antioxidantes
- Activan genes de pluripotencia y autorrenovación

Compromiso y diferenciación

- ROS, molécula de señalización
- NRF2
- Inhiben genes de autorrenovación
- Activan genes de diferenciación

Exposición equipo 3

Las células madre embrionarias humanas (hESC) y las células de carcinoma embrionario humano (hESSC) tienen firmas metabólicas superpuestas y distintas

Introducción

Comparten pluripotencia, difieren en origen y potencia de diferenciación

Comparten algunos marcadores

Diferencias

Hesc

Derivadas ICM

Pluripotentes

Cultivo exigente

Crecimiento lento

Cariotipo normal

Terapias regenerativas

Heccs

Teratocarcinomas

Materiales y métodos

Línea celular H9 > Embrionales

Ntera2, cl.D1 > Carcinomas

Extracción de metabolitos

Lavados con NaCl

Conteo > 1×10^6

Extracción y centrifugación para separar material celular

Secado al vacío y almacenamiento a -20°C

Silenciamiento de Oct4 por ARNi

FT > Mantiene pluripotencia

Disminución induce diferenciación

miRNAs para silenciamiento

Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas

Identificar y cuantificar metabolitos

- Preparación de la muestra. Derivatización para mejorar volatilidad y estabilidad
- Inyección de la muestra
- Separación con helio
- Ionización y obtención de espectros de masas de barrido completo
- Adquisición de datos

Microarreglos

Medir cambios en la expresión génica > entre células indiferenciadas y sometidas a diferenciación por disminución de OCT4

Extracción RNA

RNAc y marcaje con biotina

Análisis de la expresión

Cuantificación y análisis de datos

METABOLITE DETECTOR > Datos metabolómicos basados en GC/MS

Software illumina

Resultados

Metabolitos

68 Metabolitos en la misma concentración

43 más alta concentración en troncales

50 menor concentración en carcinoma:
intermediarios del ciclo de Krebs > Proliferación

Perfil metabólico en pluripotencia y diferenciación

Vías metabólicas

Glucólisis y ciclo del ácido cítrico: Reprogramación
en el ciclo de energía

Metabolismo de AG y AA

Pentosa fosfato: NADPH y nucleótidos

Fructosa y manosa: Remodelación del glúcido
celular

Glutatón: Respuesta al estrés oxidativo

Biosíntesis de glucoesfingolípidos, PGI y esteroides:
Lípidos

Efecto Warburg

Células tumorales y embrionarias prefieren generar
energía a través de la glucólisis aeróbica en lugar de
la fosforilación

Mayor lactato

Produce energía más rápido y sustrato > alta
proliferación

Microarreglos: Reducción del complejo 1 >
transferencia de electrones, complejo 3 (bombeo de
protones) y 4 (transferencia de electrones al oxígeno)

Indiferenciadas > Favorecen la glucólisis

Diferenciación > OXPHOS activada

Pluripotencia y proliferación rápida

Glucólisis > Autorrenovación y proliferación

Inhibición de OCT4

Discusión

Metabolitos comunes

Glucólisis para generar energía

Diferencias: hESC más glucólisis. hECC > ciclo
TCA

Matrices extracelulares: Hesc > Colágeno

Similitudes:

Conclusiones

Firmas metabólicas: 1 compartida y dos
específicas

Efecto Warburg

¿Por qué se les llama células troncales de
carcinoma?

Tienen un nicho, están indiferenciadas, tasa alta de
proliferación (autoproliferación).

Exposición equipo 4

Células madre hematopoyéticas: Regulación e intervención nutricional

Introducción

1. Precusores multipotentes

- Glóbulos rojos
- Leucocitos
- Plaquetas

2. Descubrimiento en MO

Experimento > Trasplante a un ratón con
radiación, se logró que migraran a MO

3. Nicho perivascular

Cel estromales mesenquimales (fact señalización)

5. Homeóstasis

Fact extrínsecos: Nutrientes

Intrínsecos: epigenética, proteínas de unión al RNA

Factores de regulación (Clasificación)

MTTL3: Escritora de m6A (Cataliza)

m6A: Modificación en ARNm > Mantiene reposo a
largo plazo

YTHDF2: Lector de M6A y degradador

FTO: Borrador de m6a

Factores de regulación (clasificación)

Reg epigenética

METTL3

ALKBH5

STED2

PUS7

Proteínas de unión al RNA

U6 biogénesis 1 (USB1) excisa U6 y U6atac
pequeños ARN

Mutaciones: SF3B1 (Splicing) > leucemia
(mielodisplasia/MDS)

Factores de regulación (Clasificación)

Factores de latencia y mantenimiento

- **SIRT7** > Isometilación en histonas
- **SRC-3** > Acumulación de ROS
- **+**
- **Azin1** > Promueve diferenciación

FT

Hoxa9 (proliferación y apoptosis) ~ tumores >>
Leucemia linfocítica aguda

Autofagia y mitofagia (autorrenovación y expansión)

Receptores

Vía Tie2 > Vasodilatación

PPAR > oxidación AG (EXPANSIÓN)

Autofagia mediada por chaperones (CMA)

Disminuye con la edad

Separación de fases

Agrupación de biomoléculas condensadas líquidos
o geles intracelular > transcripción

Espermatogoniales (SSC) > Neuronales por YTHDF

Terapias

CUARTO PARCIAL

25/03/25

CÉLULAS TRONCALES MESENQUIMALES

Médula ósea

Tejido blando - Órgano

2 tipos de células:

1. HSC > Hematopoyéticas
2. MSC > mesenquimales

Características

Origen: Ectodermo, mesodermo, células estromales del cartílago, osteoblastos. De la médula ósea no genera células hematopoyéticas.

- **Multipotentes**
- **Diferenciación:** tejido conectivo, células óseas, cartilaginosas, musculares y adiposas.
- **Localización:** Tejido adiposo, folículos pilosos, pulpa dental, placenta, periostio de cerebro, pericardio, sangre de cordón umbilical, pulmón, hígado y bazo.

Propiedades

Autorrenovación: autorrenovarse y diferenciarse en múltiples células especializadas.

Inmunomodulación: Pueden interactuar con células del sistema inmunológico, modulan respuestas inmunitarias.

Reparación tisular: Pueden **migrar** a tejidos lesionados, promueven la **supervivencia** de las células dañadas.

Se pueden manejar en grandes poblaciones y más frecuentemente buscadas

Frecuencia y localización

MO tanto en el periodo postnatal y adulto.

Frecuencia declina con la edad.

1. MO es la fuente principal de MSC.
2. Sangre de cordón umbilical.
3. Sangre fetal del primer trimestre, hígado y MO de este periodo de vida (llega a ser complicado y riesgoso).

In vitro, independientemente de la fuente, las MSC en fase progenitora guardan similares características fenotípicas.

Requieren necesidades nutrimentales mínimas. Independiente de la fuente se trata con medios idénticos, inespecíficos.

Se pueden trabajar fácilmente con ellas, con características fenotípicas similares e inducir transdiferenciación fácilmente

Células troncales fetales (FSC)

- Otras fuentes: Líquido amniótico y la placenta durante la gestación (periodo). Menor proporción.

- Las FSC podrían representar una importante vía terapéutica.
- Intermedias entre las ESC y MSC adulta. Fenotípicamente y por los requerimientos de cultivo.

Características

- Formadoras de colonias de fibroblastos (CFU)> se utilizan como células alimentadoras de otros tipos de células troncales. Ya se saben los marcadores.
- Células quiescentes (salen fácilmente) y otras preparadas para el proceso de diferenciación
- In vitro comienzan a proliferar frente a estímulos adecuados.

Diferenciación de MSC

Citocinas y GF: IL-6, FGF, PGE2, VEGF

Exosomas, microvesículas: con miRNAs, factores de crecimiento y comunicación con mitocondriales, citocinas, etc.

Pittenger MF. 2019. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical

<https://europepmc.org/article/MED/31815001>

Expresión de marcadores (tabla)

Citocinas, factores de crecimiento, miRNAs, etc.

Mesengénesis: generación de las diferentes líneas

Parte de una célula con características troncales

Adquieren un **compromiso** (depende de la capa germinal de la que provienen):

- Osteogénesis
- Condrogenesis
- Miogénesis
- Estroma de la MO
- Tendogénesis
- Adipogénesis
- Otro elemento del tejido conectivo

Una vez progresa se da la línea jerárquica hasta diferenciarse:

1. Proliferación
2. Comitante
3. Progresión de linaje (línea de progresión o transitoria)
4. Diferenciación
5. Maduración

Médula ósea:

1. Sistema hematopoyético (HPY)
2. Sistema estromal

Son similares a fibroblastos, pero difiere de los marcadores moleculares.

Dependiendo del microambiente se pueden diferenciar en diferentes tipos celulares, sin inducir a la pluripotencia.

Matriz o cultivo rígido > Osteocitos

Matriz suave > (TGFB, WNT, IRISN, Runx2, IGF-1)
> Adipocitos

Las MSC forman parte del sistema estromal

Componentes celulares respaldados por un microambiente formado por células estromales ubicadas en una matriz extracelular.

Sistema estromal – interacciones con varios tipos celulares y el sistema inmune y elementos del microambiente.

Sistema estromal

Conjunto de células y componentes extracelulares que forman parte de la estructura de soporte de los tejidos y órganos.

Fibroblastos, matriz extracelular y vasos sanguíneos

Funciones: homeostasis, reparación tisular y modulación de respuestas inmunitarias.

Tejido de soporte para el S. hematopoyéticos.

Lindsay. 2021. Therapeutic potential of niche-specific mesenchymal

<https://www.mdpi.com/2073-4409/10/4/901>

Promueven la neurogénesis por la interacción de células derivadas de troncales mesenquimales, mielinización, reducir inflamación, respuesta a astrocitos, angiogénesis, vías de señalización (prevenir apoptosis) > Homeóstasis

Funciones del sistema estromal

1. Soporte estructural
2. Regulación de la homeostasis tisular
3. Reparación y regeneración tisular
4. Modulación inmunológica
5. Secreción de factores bioactivos
6. Angiogénesis

Den han, Stromal cells of the muse

Diferenciación de HSC y estromales

Hematopoyéticas

A partir de las HSC

Células del sistema sanguíneo e inmunológico

- Línea mieloide
- Línea linfóide

Células estromales

- Derivan de MSCs
- Diversos tipos celulares de tejidos de soporte y órganos

3 funciones de las células estromales

- **Mediadores parácrinos:** antiinflamatorios, angiogénicos, crecimiento, miRNAs, vesículas (proteínas, AN, L, metabolitos).
- **Efectores de células blanco e inmunes;** inmoduladores, células del sistema inmune.
- **Células diana y efectores del parénquima pulmonar:** son tejido específico. Para reparación de células epiteliales, inhibir tejido fibroso.

Liberación de vesículas > Secretoma mesenquimal con función parácrina.

Sagaradze. 2020. Mesenchymal stromal cells as critical

<https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2020.576176/full>

Vías de comunicación del sistema estromal

Secretoma:

- Promueve actividades endoteliales
- Quimioatracción
- Liberar factores de crecimiento
- Angiogénesis
- Proliferación y diferenciación de células progenitoras como neuronas
- Modulación de células inflamatorias

La interacción de las células estromales con elementos extracelulares.

Deposición de la matriz extracelular > factores liberados o almacenados en el microambiente y se van liberando (efecto parácrino).

Interacción con colágena, fibronectinas y su interacción con GF.

Factores extr/intrínsecos en el sistema estromal

Fuerzas mecánicas externas (extrínsecas)

- Afecta la diferenciación celular
- Lesiones, flujo de fluidos, presión hidrostática, tensión y compresión.

Señales mecánicas locales (intrínsecas)

- Densidad celular
- Forma y elasticidad de la ECM

Petzold, J. Intrinsic mechanical cues and their impact on stem cells and embryogenesis. 2021

Mecanotransducción (Intrínsecos)

Transferencia de señales mecánicas desde la superficie celular hasta el núcleo a través del citoesqueleto.

Activación de cascadas de señalización celular, que influyen en las decisiones del destino celular.

Cambio mecánico > alteraciones en el citoesqueleto > señalización nuclear > destino celular, motilidad y comportamiento

Retroalimentación transcripcional (intrínseco)

Permite a las células mantener un equilibrio citoesquelético que responde a los cambios en su mecánico entorno.

Procesos de migración celular, en los que se requiere una remodelación citoesquelética continua > producción de colágena activa/inhibida.

Sistema estromal

Tejido que regenera:

- Radiación
- Drogas citotóxicas
- Lesiones mecánicas
- Reestablecen el microambiente celular

Proceso de reparación

1. Cuando hay un daño censan los cambios e inducen la diferenciación de un tipo de células tejido específico, de soporte y progenitoras.

2. Atraer células funcionales al nicho.
3. Proporcionar un ambiente adecuado a las células troncales propias del nicho. Transferencia o mantenimiento de las células del nicho.
4. Inhibir un exceso de proliferación de las células del nicho (evitar tumoración) > a través de la liberación de moléculas del secretoma.

Mecanismos de secreción activados por daño en el sistema estromal

- **Factores liberados** del secretoma por vesículas extracelulares: reprogramación celular, etc.
- **Transferencia mitocondrial:** restauración de la función, prevenir el exceso de inflamación
- **Formación de cuerpo apoptóticos:** incrementar en la secreción de mediadores inmunosupresores por células aceptoras.

Ocurre en diferentes fases:

Daño de la capa más externa, se promueven los mecanismos del sistema estromal en secciones.

Remodelación de la ECM: contrarrestar citocinas, liberar GF (angiogénesis), células progenitoras celulares > diferenciación

Reemplazo celular: proceso dirigido hacia la diferenciación celular, sin células inmune > reestablecer tejido dañado.

Diagrama - Daño, hemostasis, inflamación, proliferación y remodelamiento (cicatrización).

Riedl J. 2021. Mesenchymal stromal cells in wound healing applications: role of the secretome, targeted

3 de abril

NSCs

Autorrenovación

Multipotentes

Células que se generan durante el desarrollo embrionario > ectodermo primitivo (ectodermo neural primitivo).

10.3389

<https://kids.frontiersin.org/articles/10.3389/frym.2018.00027>

NSC en el desarrollo

Se dividen de forma simétrica o asimétrica:

Simétrica: Ambas células hijas son troncales

Asimétrica: Una célula troncal produce una troncal y una especializada.

Diferenciación células del sistema nervioso

<https://www.nature.com/articles/35102174>

NSC

Embriogénesis > Formación del tubo neuronal (en donde se localizan)

Semana 3 y 4

(development of the brain)

Neurulación > Formación de las crestas neurales

Tubo neural > cierre de las crestas neuronales (invaginación)

NSC

Tubo neural:

Zona ventricular del tubo neural (neuroepiteliales > troncales)

Intermediaria

Marginal

Neurogénesis durante el desarrollo del CNS en vertebrados

2014. Neurogenesis during development of vertebrates

Inducción neural

Proceso mediante el cual un grupo de células del embrión en desarrollo adquieren un destino neuroectodérmico

Proceso de formación de la placa neural

Ectodermo

Cresta neural: SNP, médula adrenal, melanocitos, cartílago facial, dentina

Tubo neural: Cerebro

Primeras células: neuroepiteliales

1. El SNC se origina de las células neuroepiteliales.
2. Los bordes de la lámina celular se pliegan para formar el tubo neural

3. Sistema ventricular y el canal espinal

Arai Y. 2016. Neural stem cells. In steinhoff

Polarización neuronal

Polarización de las células epiteliales (NSC)

Formación del tubo neural, invaginación de la placa neural: neurulación

Las células neuroepiteliales están organizadas en una sola capa

Formación del primer nicho de NSC

Nicho celular de las células neuroepiteliales durante el desarrollo (primer nicho)

Ventrículos: LCR rico en lipoproteínas y partículas de membrana.

Lámina basal: morfógenos y factores de crecimiento

La placa neural da lugar a los pliegues neuronales

Vesículas ópticas gracias a la formación de la placa neural

2008. significant features in early

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0940960208000101?via%3Dihub>

Rostral

Ventral

Caudal

NSC y su descendencia en el desarrollo del cerebro anterior

1. Neuroepitelio: Inicio de la neurogénesis. NSC en el cerebro anterior en desarrollo.
2. Cerebro embrional. Superficie ventricular. Progenie de las NSC.
 - a. Las NSC proliferan y se dividen simétricamente
 - b. (Progenitores intermedios de manera asimétrica)
3. Cerebro neonatal: Produce células hijas que se diferencian en tipos específicos. Desarrollo temprano.
4. Organización del cerebro anterior (cerebro adulto)
 - a. Incluye áreas como la corteza y otras regiones del cerebro.

Neurogénesis de los ventrículos a la corteza

Merkle. 2006. Neural stem cells in mammalian development.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955067406001530?via%3Dihub>

Progenitores intermediarios > origen a varias células neuronales

Rasgos distintivos de las células neuroepiteliales

1. Migración nuclear interquinética (INM): Movimiento nuclear desde el lado apical hacia el basal en sincronía con el ciclo celular.
2. Polaridad celular: Membrana se divide en apical y basolateral, separados por complejos de unión.

Asimétrica > Fase neurogénica (1NCP + 1 neurona)

División simétrica > proliferativa (2NCP)

Complejos de unión a la membrana apical, a la membrana basal y centrosomas

Otro tema

Al inicio de la neurogénesis, hay divisiones simétricas y asimétricas > Orientación del huso mitótico

Características celulares de las células progenitoras neuronales (NPC)

- Proliferación simétrica
- NEC-RGC transición (andamio glía radial)
- **Asimétricas neurogénicas**
- Adicional de tipos de NPC
- Simétrica self consuming

Preneurogénesis > **Neurogénesis** > Neurogénesis tardía

Regulación of spindle orientation

- Regulada por proteínas centrosomales
- Complejos de orientación del huso
- Divisiones verticales y oblicuas

Los microtúbulos astrales y la interacción con proteínas presentes en la corteza celular

Segregación asimétrica de componentes celulares y determinantes del destino celular

Distribución equitativa, incluso en divisiones asimétricas

El proceso basal es heredado por una de las células hijas que retiene propiedades de auto-proliferación

Caracterizado en la fase de autorrenovación

Neurogénesis en embriones vertebrados

Generación de gliales radiales (RGC) > Neuronas y células gliales

Neuronal crest specification: migration into genomics. 2003

<https://www.nature.com/articles/nrn1219>

Procesos: Neuroepiteliales troncales > Fase progenitora > Nueva neurona > Neurona madura > Circuito neuronal (conexiones entre dif neuronas)

Migración > crecimiento de neuritas > sinaptogénesis

Desarrollo vascular y neural

Angiogénesis > cercano a la notocorda y placa neuronal > BH

Neurulación

Formación de unidades neurovasculares

Las células endoteliales perivasculares y neuronales

Base de la barrera hematoencefálica

El O₂ regula el destino de las NCS presiones:

Bajas: favorece la autorrenovación

Altas: neurogénesis y gliogénesis

Microambiente: Fluido ventricular, la lámina basal y los vasos sanguíneos.

Blood-brain barrier dysfunction in normal aging

Neurogenesis during development of the vertebrate central nervous system. 2024

Células troncales en la zona ventricular

Preneurogénesis > Proliferación

Migración > Formación de la corteza

Diferenciación > Neurogénesis tardía
(Corticogénesis)

Vamcamp, et al. 2017. Neurosci.

Progenitores intermedios

Factir importante en el tamaño cerebral

Las especies con cerebros más grandes tienen una mayor cantidad de progenitores intermedios

Evolución de la neurogénesis cortical

1. Aumento de la generación de progenitores basales.
2. Nuevos genes en la línea evolutiva humana reciente: ARHGAP11B, NOTCH2NL
3. Una mayor expansipon (pliegues) de la corteza cerebral

2021. The regualtion of cortical neurogénesis.
Villalba.

Entre más glia radial > mayor migración

Hipocampo > circuitos > memoria a corto y largo plazo