

BIOLOGÍA Y APLICACIONES CLÍNICAS DE LAS CÉLULAS MADRE

STEM CELLS BIOLOGY AND CLINICAL APPLICATIONS

Dylana Díaz¹, Olga Witting¹, José E. Cardier¹ 

RESUMEN: Las células madre son un tipo muy especial de células que tienen la capacidad de generar todos los tipos celulares del organismo. La enorme capacidad de diferenciación celular de las células madre han planteado su posible uso en medicina regenerativa para regenerar y restaurar la función de tejidos y órganos en enfermedades que afectan los sistemas: cardiovascular, sistema nervioso, hematológico, musculoesquelético, piel, entre otros. La presente revisión aborda las características biológicas de las células madre, así como también el potencial terapéutico en medicina regenerativa.

PALABRAS CLAVE: Células Madre, Biología, Usos Clínicos.

ABSTRACT: Stem cells are a very special type of cells with the capacity to generate all kind of cells in the organism. The enormous capacity of cell differentiation by stem cells has raised the possibility of their use in regenerative medicine to regenerate and restore the function of tissues and organs in diseases affecting systems such as the cardiovascular, nervous, hematological, musculoskeletal, and skin, among others. This review addresses the biological characteristics of stem cells, as well as their therapeutic potential in regenerative medicine.

KEYWORDS: Células Madre, Biología, Usos Clínicos.

¹ Unidad de Terapia Celular, Laboratorio de Patología Celular y Molecular, Centro de Medicina Regenerativa, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).

Recibido: 04/11/2025

Aprobado: 06/12/2025

INTRODUCCIÓN

En el cuerpo humano existen más de 230 tipos de células, las cuales son responsables de garantizar el funcionamiento correcto del organismo. Estos tipos celulares se generan a partir del proceso continuo de división celular

y diferenciación de las células madre (CM).

Actualmente las células madre representan una posibilidad terapéutica para la regeneración de órganos y tejidos. Su posible uso terapéutico se basa en el gran potencial para multiplicarse indefinidamente y diferenciarse en diversos tipos celulares. Estas características biológicas hacen de las células madre, elementos fundamentales para su uso en medicina regenerativa para restaurar la función de tejidos y órganos afectados en diversas enfermedades. Los autores se proponen revisar con un enfoque analítico la literatura científica en biología y aplicaciones clínicas de las células madre en la medicina regenerativa.

Biología y aplicaciones clínicas

Las células madre son un grupo de células inmaduras a partir de los cuales se originan todos los tipos celulares del organismo. ^(1,2,3) Las células madre presentan dos características fundamentales: 1) capacidad de auto renovación ilimitada, proceso biológico en el cual se genera una copia idéntica de esta célula, con lo cual se garantiza la persistencia de esta población celular indiferenciada; 2) capacidad

pluripotencial de diferenciación, que permite la generación de células de las tres capas embrionarias (ectodermo, mesodermo y endodermo), para formar todos los órganos y tejidos del organismo. ⁽⁴⁾

Las células madre pueden generar diferentes tipos celulares de manera espontánea (ej., hematopoyesis en médula ósea) o ser inducidas a la generación de otros tipos celulares en caso de lesiones, enfermedades y envejecimiento. Este proceso garantiza el mantenimiento de la homeostasis celular en tejidos y órganos. ^(2,3) La actividad de las células madre depende del órgano en el que se encuentren. Así, por ejemplo, en la médula ósea la diferenciación en los diferentes linajes sanguíneos ocurre de manera constante. Mientras que, en órganos como el hígado, la división y diferenciación solo ocurre en condiciones fisiológicas especiales.

Potencial de diferenciación de las células madres.

El potencial de diferenciación se refiere a la capacidad de las células madre para diferenciarse en otros tipos celulares. Según la capacidad de diferenciación, las células madre pueden agruparse en cuatro categorías:

Totipotente

Es la célula con el mayor potencial de diferenciación. Tienen la capacidad de generar tanto tejido embrionario como extraembrionario (placenta, cordón umbilical, membranas asociadas, etc.), logrando generar no solo órganos y tejidos, sino un individuo completo. Las células con esta capacidad son el cigoto y los blastómeros. ⁽⁴⁾

Pluripotentes

Son las células que tienen la capacidad de generar todas las células pertenecientes a las tres capas embrionarias (ectodermo, mesodermo y endodermo). A diferencia de las células totipotentes, estas no generan tejido extraembrionario y no pueden generar un individuo completo. Las células con esta capacidad son las células madre embrionarias. ⁽⁵⁾

Multipotentes

Son las células que tienen la capacidad de generar todas las células pertenecientes a una sola capa embrionaria (tejido específico). Las células con esta capacidad son las células madre adultas tales como las células madre hematopoyéticas, las células estromales mesenquimales, etc. ⁽⁵⁾

Unipotentes

Son las células que generan únicamente un solo tipo de célula diferenciada. Como ejemplo tenemos las células madre del limbo corneal. ⁽⁵⁾

Tipos de células madre

Células madre embrionarias (CME)

Las CME son el grupo más indiferenciado de CM. Son células pluripotentes, que derivan directamente de la masa celular interna de un embrión en etapa de blastocisto ⁽⁶⁾. Estas células poseen dos características fundamentales que las definen como células madre: son capaces de proliferar indefinidamente (*in vitro*) manteniendo su estado indiferenciado (auto renovación) y diferenciarse en todas las células de las tres capas embrionarias, a partir de las cuales se originaran todos los linajes de células somáticas (pluripotencialidad). ^(7,8) Su capacidad pluripotencial se demuestra por la generación de teratomas en modelos experimentales *in vivo*. ⁽⁷⁾

El mantenimiento del estado indiferenciado y pluripotencial de las CME, *in vitro*, es promovido por factores de crecimiento exógenos (LIF o FGF1), que regulan la expresión de genes, vías de señalización intracelulares (JAK-STAT y ERK), y factores de

transcripción específicos asociados a estos procesos biológicos. Los factores de transcripción Oct4, SOX2 y Nanog, han sido considerados como el foco central de la red de transcripción de la pluripotencialidad de las CME. (9,10,11,12,13) Adicionalmente, las CME expresan antígenos de superficie específicos de las células en su estado indiferenciado, como son SSEA-1, SSEA-3, TRA-1-60 y TRA-1-81.

Células madre pluripotentes inducidas (iPSC)

La pluripotencia puede ocurrir naturalmente sólo en células madre embrionarias. El conocimiento de que factores asociados a la pluripotencialidad se encontraban en el núcleo de las células, y la posterior identificación de estos factores de transcripción (Oct4, Sox2 y Nanog), como los elementos fundamentales para la inducción de la pluripotencialidad, sirvió de base para inducir a células terminalmente diferenciadas a convertirse en pluripotentes nuevamente. (14)

Las iPSC son células pluripotentes generadas en el laboratorio a partir de células somáticas diferenciadas (células maduras como fibroblastos, linfocitos, etc.) a las cuales se les introduce en su ADN genes de factores de transcripción

asociados con el mantenimiento de la capacidad pluripotencial y de auto renovación de las CME (Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4 y Nanog). Las iPSC son similares a las CME en términos de morfología, expresión de genes, estado epigenético y potencial de diferenciación (originan células de las tres capas embrionarias). (14,15) Este proceso de generación de iPSC es conocido como reprogramación celular. El descubrimiento de la reprogramación celular y generación de las iPSC, rompió con el dogma biológico de la diferenciación celular como un proceso unidireccional, en el cual una célula madura diferenciada ya no podía volver a un estado de indiferenciación o célula primitiva.

Células madre adultas (CMA)

Las células madre adultas son células indiferenciadas presentes en todos los tejidos del organismo y provienen de la diferenciación de las CME. Son específicas de tejido, por lo que generan células diferenciadas o maduras de cada tejido u órgano en el cual residen. Se caracterizan por una capacidad de auto renovación limitada, un alto potencial proliferativo y la capacidad de diferenciación multipotencial (pueden generar células de una sola capa germinal). Su función

principal es participar en los procesos de reparación y regeneración tisular, lo que permite el reemplazo de células muertas producto de patologías o lesiones y para la generación de nuevas células en tejidos con alto recambio celular como en piel y médula ósea. ⁽¹⁶⁾

Los diferentes tipos de CMA presentes en nuestro organismo se pueden aislar e identificar basados en su capacidad de diferenciación (multipotente o unipotente) y por la presencia de marcadores específicos de superficie. ⁽¹⁷⁾ Entre los tipos de CMA tenemos: las células madre hematopoyéticas, las células estromales mesenquimales, células madre neurales, entre otros. Las células madre hematopoyéticas (CMH) y las CEM son las células más estudiadas y son base fundamental para aplicaciones en clínica.

Células Madre hematopoyéticas (CMH)

Las CMH se clasifican como células madre multipotentes que poseen una capacidad de diferenciación limitada a células de una sola capa germinal. Estas células generan los progenitores hematopoyéticos, células precursoras y los diversos tipos de células sanguíneas maduras (glóbulos rojos, macrófagos, plaquetas, linfocitos, etc.). ⁽¹⁹⁾

El proceso mediante el cual se genera células del linaje sanguíneo a partir de las CMH se denomina hematopoyesis. Luego del nacimiento la hematopoyesis se produce principalmente y de manera constante en la médula ósea de huesos largos. Este proceso continuo refleja la necesidad del organismo de un suministro constante de células sanguíneas maduras para mantener la homeostasis sanguínea. ⁽²⁰⁾ Las CMH son las células madre específicas de tejido mejor caracterizadas. Estas células han sido estudiadas por más de 50 años y no solo que han constituido un modelo importante para el estudio de la biología de las células madre, sino también para su aplicación clínica en el trasplante de progenitores hematopoyéticos para reconstituir la médula ósea.

Células Estromales Mesenquimales (CEM)

Las CEM son células con un alto potencial de proliferación in vitro y capacidad multipotencial de diferenciación hacia linaje mesodérmico (osteoblastos, condrocitos, adipocitos). ^(21,22) Las CEM, fueron originalmente aisladas de la médula ósea. Sin embargo, se han aislado e identificado de una gran variedad de tejidos, tales

como: tejido adiposo, cordón umbilical, gelatina de Wharton, placenta, tejido dérmico, tejidos dentales, etc. (21). De acuerdo a la definición propuesta por la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT, por sus siglas en inglés), las características mínimas para definir a las CEM, son: (1) Capacidad de adhesión al plástico bajo condiciones estándar de cultivo; 2) Expresión de los marcadores de superficie CD90, CD73 y CD105 y ser negativas para marcadores hematopoyéticos (CD45, CD34, CD11b, CD19) y HLA-DR; 3) capacidad de diferenciación hacia linaje mesodérmico. Basado en su capacidad multipotencial de diferenciación y propiedades biológicas de baja inmunogenicidad (muy baja expresión de antígenos HLA), alto potencial de inmunomodulación, efectos paracinos (secreción de citoquinas y factores de crecimiento), las CEM representan un tipo celular con un alto potencial terapéutico. (22) En la actualidad, las CEM son las células más usadas a nivel mundial en protocolos clínicos para regenerar tejidos en diversas enfermedades.

Usos clínicos de las células madre

La gran capacidad de las células madre de generar diferentes tipos celulares ha sido planteada como una

posibilidad para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas en medicina regenerativa. El hecho de poder aislar o mantener CME y CMA, in vitro, o generar en el laboratorio iPSC a partir de células somáticas de un mismo paciente, ha permitido sus usos en protocolos clínicos experimentales para la regeneración de órganos y tejidos. Sin embargo, existe un riesgo potencial en los pacientes debido a la posibilidad de generar tumores, resultar en una proliferación celular descontrolada y diferenciación a tipos celulares no deseados.

A pesar de la gran cantidad de resultados obtenidos con tratamientos de células madre en modelos preclínicos animales y en protocolos clínicos experimentales, son muy pocos los tratamientos aprobados con este tipo de terapia celular en pacientes. Hasta el 2024, el trasplante de progenitores hematopoyéticos de médula ósea (trasplante de médula ósea) era la única terapia basada en CMA aprobada para su uso en humanos. El uso de células madre limbares para regeneración de córnea fue aprobado en Europa hace pocos años. Recientemente, la FDA aprobó la primera terapia basada en CEM alogénicas, derivadas de médula ósea,

para la enfermedad de injerto contra huésped aguda, refractaria a esteroides. Diversos protocolos clínicos basados en el trasplante de CME, iPSC y CMA han sido desarrollados a nivel mundial, entre estos se encuentran: diabetes mellitus ^(23,24), enfermedades neurodegenerativas (Enfermedad de Parkinson y Alzheimer) ^(25,26), trastornos hematopoyéticos ^(27,28), patologías oculares ^(29,30), enfermedad de Crohn ^(31,32), insuficiencia cardíaca ⁽³³⁾, trastornos del sistema nervioso ^(34,35), pseudoartrosis ^(36,37), quemaduras ^(38,39), regeneración de pulpa dental ^(40,41), entre otros.

En la Unidad de Terapia Celular del Centro de Medicina Regenerativa del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), se han realizado investigaciones preclínicas sobre el uso de las CEM para promover la regeneración: de tejido óseo en pacientes con pseudoartrosis postraumática o de tipo congénito (NCT06103396), piel en quemaduras (NCT06103409) y en úlceras crónicas, en odontología para regeneración de pulpa dental (NCT04545307) y hueso en enfermedad periodontal (NCT05975892).

CONCLUSIONES

La posibilidad de aislar, cultivar y poder generar CM en el laboratorio representa un campo importante de la biología celular como también por las posibilidades para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas en el campo de la medicina regenerativa, especialmente en el caso de enfermedades degenerativas y crónicas. A pesar de los enormes avances realizados tanto a nivel de investigación básica y aplicada en el área de células madre, es fundamental continuar realizando investigaciones en este campo que garanticen su uso seguro en seres humanos.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo experimental y clínico sobre CM es llevado a cabo por el grupo de investigación de la Unidad de Terapia Celular y del Laboratorio de Patología Celular y Molecular del Centro Medicina Regenerativa del IVIC, en conjunto con médicos especialistas de Hospitales: Niño Jesús y Adultos de Yaracuy, Universitario de Caracas, Domingo Luciani, Coromoto de Maracaibo, Facultad de Odontología UCV. Este trabajo ha sido financiado por el FONACIT y fondos del IVIC.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*. 2000;100(1):157–68.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81692-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81692-x).
2. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. *Science*. 2000;287(5457):1442–6.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.287.5457.1442>.
3. Klimanskaya I, Rosenthal N, Lanza R. Derive and conquer: sourcing and differentiating stem cells for therapeutic applications. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(2):131–42.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrd2403>.
4. Papaioannou VE. Stem cells and differentiation. *Differentiation*. 2001;68(4–5):153–4. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-0436.2001.680401.x>.
5. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):68.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>.

6. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145–7.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.282.5391.1145>.
7. Bradley A, Evans M, Kaufman MH, Robertson E. Formation of germ-line chimaeras from embryo-derived teratocarcinoma cell lines. *Nature*. 1984;309(5965):255–6.
<http://dx.doi.org/10.1038/309255a0>.
8. Nichols J, Smith A. Naive and primed pluripotent states. *Cell Stem Cell*. 2009;4(6):487–92.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2009.05.015>.
9. Mitsui K, Tokuzawa Y, Itoh H, Segawa K, Murakami M, Takahashi K, et al. The homeoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells. *Cell*. 2003;113(5):631–42.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00393-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00393-3).
10. Chambers I, Colby D, Robertson M, Nichols J, Lee S, Tweedie S, et al. Functional expression cloning of Nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells. *Cell*. 2003; 113(5):643–55. [http://dx.doi.org/10.1016/.org/10.1016s0092-8674\(03\)00392-1](http://dx.doi.org/10.1016/.org/10.1016s0092-8674(03)00392-1).

11. Ivanova NB, Dimos JT, Schaniel C, Hackney JA, Moore KA, Lemischka IR. A stem cell molecular signature. *Science*. 2002; 298(5593):601–4. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1073823>.
12. Nichols J, Zevnik B, Anastassiadis K, Niwa H, Klewe-Nebenius D, Chambers I, et al. Formation of pluripotent stem cells in the mammalian embryo depends on the POU transcription factor Oct4. *Cell*. 1998;95(3):379–91. [http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81769-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81769-9).
13. Burdon T, Chambers I, Stracey C, Niwa H, Smith A. Signaling mechanisms regulating self-renewal and differentiation of pluripotent embryonic stem cells. *Cells Tissues Organs*. 1999;165(3–4):131–43. <http://dx.doi.org/10.1159/000016693>.
14. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>.
15. Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2007;448(7151):313–7. <http://dx.doi.org/10.1038/nature05934>.
16. Cable J, Fuchs E, Weissman I, Jasper H, Glass D, Rando TA, et al. Adult stem cells and regenerative medicine-a symposium report. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1462(1):27–36. <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.14243>.
17. Martin LA, Seandel M. Propagation of adult SSCs: from mouse to human. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:384734. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/384734>.
18. Chen J, Hendriks M, Chatzis A, Ramasamy SK, Kusumbe AP. Bone vasculature and bone marrow vascular niches in health and disease. *J Bone Miner Res*. 2020;35(11):2103–20. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4171>.
19. Kaufman DS, Hanson ET, Lewis RL, Auerbach R, Thomson JA. Hematopoietic colony-forming cells derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10716–21. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.191362598>.
20. Calvanese V, Mikkola HKA. The genesis of human hematopoietic stem cells. *Blood*. 2023;142(6):519–32. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2022017934>.
21. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen*

Med. 2019;4(1):22.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41536-019-0083-6>.

22. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–7. <http://dx.doi.org/10.1080/14653240600855905>.

23. Shapiro AMJ, Thompson D, Donner TW, Bellin MD, Hsueh W, Pettus J, et al. Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device. *Cell Rep Med*. 2021;2(12):100466. <http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100466>.

24. Bershteyn M, Bröer S, Parekh M, Maury Y, Havlicek S, Kriks S, et al. Human pallial MGE-type GABAergic interneuron cell therapy for chronic focal epilepsy. *Cell Stem Cell*. 2023;30(10):1331-1350.e11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2023.08.013>.

25. Bjorklund LM, Sánchez-Pernaute R, Chung S, Andersson T, Chen IYC, McNaught KSP, et al. Embryonic stem cells develop into functional

dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(4):2344–9.

<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.022438099>.

26. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature*. 2006;441(7097):1094–6. <http://dx.doi.org/10.1038/nature04960>.

27. Patel K, Namburi S, Latif T, Oluwale OO, Cross SJ, Simmons G, et al. Interim results from the ELIPSE-1 study: A phase 1, multicenter, open-label study of CNTY-101 in subjects with relapsed or refractory CD19-Biolo7023. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.7023.

28. Ramachandran I, Rothman S, Clausi M, Mcfadden K, Salantes B, Jih G, et al. Multiple doses of cnty-101, an iPSC-derived allogeneic CD19 targeting CAR-NK product, are safe and result in tumor microenvironment changes associated with response: A case study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):1654–1654. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-182313>.

29. Takagi S, Mandai M, Gocho K, Hiramami Y, Yamamoto M, Fujihara M, et al. Evaluation of transplanted autologous induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium in

exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(10):850–9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.oret.2019.04.021>.

30. Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, Hiram Y, Morinaga C, Daimon T, et al. Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1038–46. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1608368>.

31. Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, Onida F, Della Volpe A, Clerici M, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut*. 2008;57(2):211–7. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.128694>.

32. Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, Quigley K, Statkute L, Halverson A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128(3):552–63. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.051>.

33. Hagège AA, Marolleau J-P, Vilquin J-T, Alhéritière A, Peyrard S, Duboc D, et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of

patients: Long-term follow-up of the first phase I cohort of patients. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl) 1:108-13. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000521>.

34. McKenna SL, Ehsanian R, Liu CY, Steinberg GK, Jones L, Lebkowski JS, et al. Ten-year safety of pluripotent stem cell transplantation in acute thoracic spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. 2022;37(3):321–30. <http://dx.doi.org/10.3171/2021.12.SPINEE21622>.

35. Schweitzer JS, Song B, Herrington TM, Park T-Y, Lee N, Ko S, et al. Personalized iPSC-derived dopamine progenitor cells for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1926–32. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1915872>.

36. Wittig O, Romano E, González C, Diaz-Solano D, Márquez ME, Tovar P, et al. A method of treatment for nonunion after fractures using mesenchymal stromal cells loaded on collagen microspheres and incorporated into platelet-rich plasma clots. *Int Orthop*. 2016;40(5):1033–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-016-3130-6>.

37. Cardier JE, Diaz-Solano D, Wittig O, Sierra G, Pulido J, Moreno R, et al. Osteogenic organoid for bone

regeneration: Healing of bone defect in congenital pseudoarthrosis of the tibia. *Int J Artif Organs*. 2024;47(2):107–14. <http://dx.doi.org/10.1177/03913988231220844>.

38. Wittig O, Diaz-Solano D, Chacín T, Rodríguez Y, Ramos G, Acurero G, et al. Healing of deep dermal burns by allogeneic mesenchymal stromal cell transplantation. *Int J Dermatol*. 2020;59(8):941–50. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.14949>.

39. Wittig O, Gutiérrez M, Diaz-Solano D, Fuentes S, Lara E, Duque K, et al. The effect of allogeneic mesenchymal stromal cell transplantation on an infant with skin necrosis by calcium gluconate extravasation: Case report. *J Paediatr Child Health*. 2025;(jpc.70254). <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.70254>.

40. Gomez-Sosa JF, Diaz-Solano D, Wittig O, Cardier JE. Dental pulp regeneration induced by allogenic mesenchymal stromal cell transplantation in a mature tooth: A case report. *J Endod*. 2022;48(6):736–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2022.03.002>.

41. Gomez-Sosa JF, Cardier JE, Wittig O, Díaz-Solano D, Lara E, Duque K, et al. Allogeneic bone marrow mesenchymal stromal cell transplantation induces dentin pulp

complex-like formation in immature teeth with pulp necrosis and apical periodontitis. *J Endod*. 2024;50(4):483–92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2024.01.002>.

CORRESPONDENCIA

José E. Cardier, MD, PhD; Unidad de Terapia Celular, Laboratorio de Patología Celular y Molecular, Centro de Medicina Regenerativa del IVIC.

ORCID ID: 0000-0002-5597-5505