

Stem cells ováricas...¿Estamos preparados para el cambio de paradigma? Ovarian stem cells comment... Are we prepared for the change of paradigm?

Dra Mirta S Albamonte

Centro de Estudios Biomédicos, Biotecnológicos, Ambientales y Diagnóstico.

-CEBBAD Universidad Maimónides Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

El presente comentario pretende reflexionar sobre las stem cells ováricas. En primer lugar se presentará el debate; a continuación se intentará hacer una breve reseña de los datos científicos más relevantes; y por último una conclusión y reflexión sobre el tema.

La oogénesis postnatal es y ha sido unos de los temas más replanteados y reevaluados en la última década. Pocos temas en la biología y en la medicina, han sido colocados en el centro de la escena como este proceso biológico.

A lo largo de varias décadas, la existencia de una reserva ovárica finita y determinada durante la vida prenatal, ha conformado el dogma central de la biología reproductiva, siendo el mismo insospechado de ser modificado. Esto ha determinado que a lo largo de muchos años, nuestras investigaciones y líneas de pensamiento se focalizaran en esa dirección establecida para profundizar el estudio de la biología germinal, siempre enmarcada en ese dogma científico.

Es a veces, que mediante la confusión y el postulado de conclusiones que sin intentar llegar a la verdad última, se comienza a gestar el cambio de paradigma. La ciencia avanza de esa manera; existen una serie de teorías que se apoyan en los resultados experimentales llevados a cabo a lo largo de los años, hasta que se genera una teoría que falsea la anterior y así se replantea la conclusión. Pero con los paradigmas es diferente. El paradigma no necesita ser falseado para cambiar, el paradigma cambia porque

Aceptado: Junio de 2019

Correspondencia: Dra Mirta S Albamonte

Centro de Estudios Biomédicos, Biotecnológicos, Ambientales y Diagnóstico.

-CEBBAD Universidad Maimónides. C1405BCK Buenos Aires, Argentina.

Albamonte.mirta@maimonides.edu

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: editorialmedica@editorialmedica.com

cambian las creencias que la comunidad científica acepta como válidas. Si nos detenemos a observar como fue el desarrollo de los progresos en el estudio de la biología de las células germinales femeninas en los mamíferos en la línea de tiempo, encontramos que este accionar fue determinante. Pero en muchas ocasiones, la comunidad científica se empeña en consumir grandes esfuerzos por sostener teorías y creencias.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; 36; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras clave: stem cells ováricas; ovario humano; reserva ovárica; paradigma.

SUMMARY

The present comment aims to reflect on ovarian stem cells. First the debate will be presented; Below we will try to make a brief review of the most relevant scientific data; and finally a conclusion and reflection on the subject.

Postnatal oogenesis is and has been one of the most re-evaluated topics in the last decade. Few subjects in biology and medicine have been placed in the center of the scene as this biological process.

Over several decades, the existence of a finite and determined ovarian reserve during prenatal life, has shaped the central dogma of reproductive biology, being the same unsuspected to be modified. This has determined that over many years, our research and lines of thought will focus on that established direction to deepen the study of germinal biology, always framed in that scientific dogma.

Sometimes, through confusion and the postulate of conclusions, without trying to reach the ultimate truth, the change of paradigm begins to take shape. Science advances in that way; There are a series of theories that are based on the experimental results carried out over the years, until a theory is generated that falsifies the previous one and thus the conclusion is restated. But with the paradigms it is different. The paradigm does not need to be distorted to change, the paradigm changes because the beliefs that the scientific community accepts as valid change. If we stop to observe how was the development of the progresses in the study of the biology of the feminine germ cells in the mammals in the timeline, we found that this action was decisive. But on many occasions, the scientific community strives to consume great efforts to sustain theories and beliefs.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; 36; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Keywords: ovarian stems cells; human ovary; ovarian reserve; paradigm.

La polarización o “la división de las aguas”

En una revisión del año 2017, Horan y Williams, describen y detallan los orígenes del debate y las posturas a favor y en contra sobre la oogénesis postnatal que las publicaciones y conclusiones fueron generando a través de la historia. Así es como unas pocas publicaciones muy antiguas sobre las que pusieron especial atención y brindaron la descripción pese a la dificultad del idioma original (Waldeyer 1870, Pearl and Schoppe 1921, Zuckerman 1951 y Peters, Levy y Core 1962), marcaron las tempranas conclusiones. Estas determinaron la naturaleza de finitud de la generación del pool de células germinales, siendo ampliamente aceptadas y las que generaron la teoría que se transformaría en dogma por los próximos 50 años. Es sobre estas bases, que aquellos que trabajamos en línea germinal femenina, durante muchos años, hemos apoyado nuestro foco de investigaciones y nuestras ideas en el momento de delinear estrategias científicas. A partir de la década del 60' aparecieron unas escasas

publicaciones que mostraban débilmente la existencia de células en división que planteaban la posible presencia de oogenesis postnatal (Ioannou 1967, David 1974), pero ninguna pudo desafiar ni derribar las bases biológicas que sostenían la oogenesis prenatal. En el año 2004, aparece una publicación del grupo de Tilly (Johnson y col 2004) que desafía y refuta de manera contundente la columna vertebral de este concepto. Es a partir de este momento, que la comunidad científica que está involucrada con el estudio del tema, comienza a estar polarizada y dividida. Fue entonces que la sola publicación de un trabajo científico que actuó como disparador, que permitía plantear la duda, nos invitaba a abrir una “ventana” de posibilidades. Esto estimuló a muchos grupos que comenzaran a enfocar las ideas y las estrategias en esa dirección sin tener en cuenta la visión crítica del mundo científico. (Bukovsky 2005, Johnson 2005^a; Zou 2009; White 2012) Mientras que otros, necesitaban mayor evidencia científica para reconsiderar el tema (Byskov y col 2011; Kerr y col 2012; Telfer 2004). Estas referencias bi-

bliográficas, y solo por citar algunas, exponen la idea que algunos grupos consideran que los hallazgos sobre las stem cells ováricas, pudieron ser malinterpretados y que requerían de mayor evidencia para confirmar su existencia. Las publicaciones de Zou y White, agudizan aún más el debate con la detección y el aislamiento de células germinales putativas de ovarios adultos de ratón y humano. El estudio de VASA como marcador de la célula germinal en el ovario infantil y juvenil, y su asociación con el cuerpo de Balbiani, permitió retomar un concepto antiguo para enfocarlo desde esta perspectiva. (Albamonte MI y col 2013; Albertini D 2017).. El estudio de *proteínas fluorescentes verde* (GFP) en el intento de detectar marcadores visuales específicos, permitió el desarrollo de estudios *in vivo* en modelos de ratón (Johnson y col 2004) demostrando la neo-oogénesis adulta, siendo contradicho por otros. (Eppig y Wigglesworth 2000; Albertini 2004). Del mismo modo, el estudio de OCT4 como marcador de pluripotencialidad en ovarios de niñas con cáncer y tratamiento quimioterápico, permitió pensar el debate con perspectiva inversa, desde lo patológico. (Albamonte MI 2019; Bhartiya y col 2019). La localización citoplasmática del c-Kit como marcador de “stem cell”, fue utilizado también como identificador de las stem cells ováricas en ovarios postnatales de ratón. (Liu y col 2007; Pacchiaroti y col 2010). Se conoce que es un regulador clave en la diferenciación de la célula germinal pero también está presente en las “stem cells” somáticas. La detección en biopsias de ovario humano adulto, de una población heterogénea de células DDX4 positivas como precursoras de estructuras que tienen la apariencia de folículos tempranos, permitiría observar su potencial desarrollo *in vivo e in vitro*. (Clarkson Y y col 2018).

La brecha tan ponderada...

Si consideramos entonces, aunque sea de manera débil y dudosa, la existencia de estas estructuras celulares promotoras de renovación y regeneración, inevitablemente surgen cuestionamientos: si existen...para que sirven? ¿Por qué su presencia no se traduce en un status fisiológico medible: mantenimiento hormonal evitando la instalación de la menopausia; contribución al pool folicular que va a crecer y que será potencialmente fecundable? La brecha que existe entre la ciencia básica y aplicada, en ocasiones es grande y difícil de disminuir, no permitiendo, en muchas circunstancias, transpolar el primero al segundo.

Quizá en los próximos años, los esfuerzos estarán focalizados en poder mejorar aún más los protocolos disponibles para poder identificar y estudiar las stem cells ováricas. Lamentablemente esto tiene sus limitaciones. La gónada humana conlleva consideraciones éticas muy robustas, esto

limita la obtención de material de biopsias y ovarios completos, aún más, para el desarrollo de los protocolos. Es por eso que las investigaciones son prolongadas en el tiempo y con una carga de frustración no despreciable, con la que estamos obligados a convivir.

¿Estamos preparados?

Pero el objetivo de este comentario pretende ir más en profundidad. En primer lugar, preguntarnos ¿cómo es nuestra posición como *observadores*? ¿Limitamos nuestras ideas “a priori” en función de lo que sabemos y así condicionamos nuestras estrategias? Como observadores, desde un punto más filosófico, tenemos creencias, formas de pensar, valores y tomamos decisiones en función de ello. Decisiones que conllevan probabilidades asignadas. Si nosotros modificamos nuestra posición como observadores probablemente también cambien la distribución de esas probabilidades. A veces es necesario “vaciar” nuestra mente de consignas preconcebidas y así dar lugar a posibles respuestas, que pudieran ser algunas muy relevantes.

Esta postura no aspira a competir con el peso específico de la información científica existente ni caer en el campo del esoterismo, simplemente a cambiar la lente y manifestar la intención de dar lugar a otras perspectivas, aunque en principio, sean incongruentes. La ciencia es dinámica, la historia lo ha demostrado. El gran interrogante es si nosotros como ejecutores de la misma, estamos preparados para ese dinamismo. Quizá en el área de la biología de la reproducción, y específicamente en las stem cells ováricas, aún no lo estemos.

BIBLIOGRAFÍA

- Albamonte MI, Albamonte MS, Stella I, Zuccardi L, Vitullo AD. The infant andpubertal human ovary: Balbiani’s body associated VASA expression,immunohistochemical detection of apoptosis-related BCL2 and BAXproteins, and DNA fragmentation. Hum Reprod. 2013; 28:698–706.
- Albamonte, MI; Albamonte, MS; M. Bou-Khair, R; Zuccardi, L; Vitullo, AD. The ovarian germinal reserve and apoptosis-related proteins in the infant and adolescent human ovary J Ovarian Res. 2019 Mar 11;12(1):22
- Albertini J Assist Reprod Genet (2017) 34:1403–1404Why the way we look at things in reproductive medicine is changing.
- Albertini DF Micromanagement of the ovarian follicle reserve—do stem cells play into the ledger? Reproduction 2004 127 513–514.
- Bhartiya,D y col. Human Reproduction Update, Vol.23, No.1 pp. 41–76, 2017 Endogenous, very small embryonic-like stem cells: critical review, therapeutic potential and a look ahead.
- Bukovsky A. Novel methods of treating ovarian infertility in older and POF women, testicular infertility, and other human functional diseases. Reproductive Biology and Endocrinology 2015 131
- Clarkson YL, McLaughlin M, Waterfall M, Dunlop CE, Skehel PA, Anderson RA, Telfer EE Initial characterisation of adult human ovarian cell populations isolated by DDX4 expression and aldehyde dehydrogenase activity. Sci Rep. 2018. May 3;8(1):6953

- David GF; Anand Kumar TC; Baker TC. Uptake of tritiated thymidine by primordial germ cells in the ovaries of the adult slender loris. *Journal of Reproduction and Fertility* 1974. 41 447–451
- Eppig JJ & Wigglesworth K Development of mouse and rat oocytes in chimeric reaggregated ovaries after interspecific exchange of somatic and germ cell components. *Biology of Reproduction* 2000. 63 1014–1023.
- Horan CJ, Williams SA. Oocyte stem cells: fact or fantasy? *Reproduction*. 2017 Jul;154(1):R23-R35.
- Ioannou JM. Oogenesis in adult prosimians. *Journal of embryology and experimental morphology* 1967. 17139–145
- Johnson J; Canning J; Kaneko T; Pru JK; Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004. 42 8145–150
- Johnson J; Bagley J; Skaznik Wikie IM; Lee HJ; Adams GB; Niikura Y; Tschudy KS; Tilly JC; Cortes ML; Forkert R. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. 2005a *Cell* 122303–315.
- Liu Y, Wu C, Lyu Q, Yang D, Albertini DF, Keefe DL & Liu L Germline stem cells and neo-oogenesis in the adult human ovary. *Developmental Biology* 2007. 306 112–120
- Pacchiarotti J, Maki C, Ramos T, Marh J, Howerton K, Wong J, Pham J, Anorve S, Chow YC & Izadyar F Differentiation potential of germ line stem cells derived from the postnatal mouse ovary. *Differentiation* 2010. 79 159–170.
- Pearl R; Schoppe WE. Studies on the physiology of reproduction in the domestic fowl. *Journal of Experimental Zoology* 1921 34 101–118.
- Peters H; Levy E; Crone M. Deoxyribonucleic acid synthesis in oocytes of mouse embryos. *Nature* 1962. 195 915–916.
- Telfer EE. Germline stem cells in the postnatal mammalian ovary: A phenomenon of prosimian primates and mice? *Reproductive Biology and Endocrinology* 2004 2:24,
- Waldeyer W 1870 *Eirstock und Ei*. Germany: Engelmann.
- White YA, Woods DC, Takai Y, et al. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 2012. 18:413–21
- Zou K, Yuan Z, Yang Z, et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol* 2009. 11:631–6
- Zuckerman S The number of oocytes in the mature ovary. *Recent Progress in Hormone Research* 1951. 663–108.