



LA MATRIZ EXTRACELULAR: UNA RED DINÁMICA IMPLICADA EN LA REGULACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE (*)

EXTRACELLULAR MATRIX: A DYNAMIC NETWORK INVOLVED IN THE STEM CELL REGULATION

Lambis-Anaya Lina¹
Suárez-Causado Amileth²

Correspondencia: asuarezc1@unicartagena.edu.co

Recibido para evaluación: marzo – 08 – 2014. Aceptado para publicación: agosto – 25 - 2015

RESUMEN

Introducción: la matriz extracelular (MEC) es una red multifuncional, dinámica y compleja con propiedades biofísicas, mecánicas y bioquímicas específicas para cada tejido que, le confieren la capacidad de regular el comportamiento celular. Las células madre tienen un papel clave en el mantenimiento y regeneración tisular, se hallan en un microambiente específico, definido como nicho, en el que la MEC puede modular su proliferación, autorenovación y diferenciación.

Objetivo: resaltar la función de la MEC en la regulación del comportamiento de las células madre y la labor de la interacción MEC-células madre en las propiedades y homeostasis del nicho en el que residen.

Materiales y métodos: búsqueda electrónica en las bases de datos: PubMed, ScienceDirect, Scopus y Medline de artículos originales y de revisión en su mayor parte publicados entre 2008 y 2015.

Resultados: se obtuvieron 150 artículos, de los que se utilizaron 44 documentos a conveniencia incluyendo artículos de revisión y artículos originales.

Conclusión: la MEC es una red fundamental que orienta la diferenciación, proliferación y autorenovación de las células madre, al tiempo que ejerce una interacción de estas con los nichos donde residen. La función esencial de la MEC en la interrelación de las células madre con su nicho ha llevado al surgimiento de herramientas de la bioingeniería que abren posibilidades en la terapéutica, reparación y regeneración fisiológica de órganos.

Rev.cienc.biomed. 2015;6(2):333-339

PALABRAS CLAVE

Matriz extracelular; Células madre; Nicho de células madre; Bioingeniería; Células madre hematopoyéticas.

SUMMARY

Introduction: extracellular matrix (ECM) is a multifunctional network, dynamic and complex with specific biophysics, mechanic, and biochemical properties for each tissue, which function is to regulate the cellular behavior. Stem cells play an important role in the tissue maintenance and regeneration and they are found in a specific microenvironment, defined as niche, in which the ECM can modulate the proliferation, self-renewal and differentiation.

* Un producto del Grupo Prometeus & Biomedicina Aplicada a las Ciencias Clínicas.

¹ Estudiante Maestría Bioquímica. Joven Investigador –Colciencias 2014. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia

² Química Farmacéutica. PhD. Docente Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

Objective: to highlight the function of the ECM in regulating the stem cells behavior and the labor of the ECM-stem cell interaction in the properties and homeostasis of the niche in which they reside.

Material and methods: electronic search in the databases: PubMed, ScienceDirect, Scopus and Medline of review and original articles mostly published between 2008 and 2015.

Results: 150 articles were obtained, from which 44 documents were used for convenience including review articles and original articles.

Conclusion: ECM is a fundamental network that guides the differentiation, proliferation and self-renewal of stem cells, while exerting interaction of these cells with the niches where they reside. The key role of ECM in the interrelation of stem cells with their niche has led to the emergence of bioengineering tools that open up possibilities in the therapy, repair and physiological regeneration of organs. **Rev.cienc.biomed. 2015;6(2):333-339**

KEYWORDS

Extracellular matrix; Stem cell; Stem cell niche; Bioengineering; Hematopoietic stem cells.

INTRODUCCIÓN

Los tejidos están compuestos por diversas células interconectadas entre sí a través de la matriz extracelular (MEC), una red tridimensional y compleja de macromoléculas secretadas por células diferenciadas e indiferenciadas cuyo rol esencial se ha hecho evidente en las últimas dos décadas gracias a que favorece el desarrollo y la reparación de órganos mediante la modulación y remodelación de sus componentes, que conforme a sus cantidades y organización conferirán características y funciones específicas para cada tejido (1-3).

Por su parte, las células madre son células indiferenciadas con capacidad de auto-renovación, proliferación y diferenciación en linajes de células específicas, residen en ambientes denominados "nichos", (constituidos por MEC) que proporcionan señales extracelulares para la supervivencia y mantenimiento de su identidad, conservando un número adecuado de ellas y el cumplimiento de las necesidades dentro del tejido (4-6).

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: revisión temática en la que se incluyeron textos, artículos de estudios experimentales, revisiones de tema y revisiones sistemáticas.

Tipo de participantes: publicaciones acerca de la MEC y su relación con las células madre.

Estrategia de búsqueda bibliográfica:

se llevó a cabo una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Scopus y Medline, considerando documentos publicados en su mayoría entre 2008 y 2015 en inglés y español.

Términos claves:

se realizó la búsqueda con las palabras claves: extracellular matrix, stem cell, stem cell niche, bioengineering, hematopoietic stem cells.

Métodos de revisión:

se evaluaron en un inicio los títulos y posteriormente los resúmenes de los documentos identificados en las bases de datos, seleccionando de acuerdo a su contenido aquellos que se ajustaran al interés de la revisión.

RESULTADOS

Se obtuvieron 150 artículos incluyendo artículos de revisión y artículos originales, de los que se seleccionaron a conveniencia 44 documentos completos para la extracción de información de acuerdo al interés de la revisión.

La MEC y su función en el nicho de células madre

Las células madre, debido a su potencial desarrollo y regeneración tisular deben protegerse de lesiones o pérdidas, por ello residen en nichos que mantienen en equilibrio la proporción de células activadas y quiescentes, y les proporcionan comunicación con el

medio para ejercer respuestas de reemplazo o reparación según la necesidad. Los nichos se componen de células madre y células del estroma de apoyo que interactúan mediante receptores de superficie, uniones gap y factores solubles, junto con la MEC (4).

La composición de la MEC aporta propiedades bioquímicas, físicas y estructurales a los nichos que inciden en el control de las células madre gracias a cascadas de señalización, constituyentes de superficie celular, temperatura, tensión de rozamiento y de oxígeno, que se integran funcionalmente favoreciendo su homeostasis (7, 8). Este ambiente refleja la interacción recíproca de sus elementos, ya que las células secretan componentes de la MEC de su nicho, remodelándola continuamente en respuesta a señales que reciben de ella (4,7).

La MEC en el microambiente de las células madre las protege del envejecimiento, degeneración tisular y acumulación de mutaciones genéticas que pueden inducir transformación maligna (9-11). Esta función protectora se observó *in vitro* tras la siembra de células madre senescentes de cultivos adherentes en MEC de células jóvenes, mejorando la expresión de marcadores de pluripotencia y su diferenciación (12). Se ha observado además en tejidos descelularizados que conservan la MEC para evaluar su capacidad regenerativa, la facultad de guiar la diferenciación hacia los tipos de células del tejido del que proviene la MEC. Sustentada en estas propiedades, la ingeniería de tejidos ha usado órganos descelularizados en aproximaciones en terapia celular (12-14).

Interacción MEC-célula madre

La conexión MEC-células madre está dada por complejos ensamblajes de proteínas de adhesión que, incluyen principalmente integrinas en el anclaje, migración, proliferación, supervivencia y diferenciación celular. Las integrinas representan una gran familia de receptores heterodiméricos transmembrana que conectan el entorno extracelular al citoesqueleto intracelular (15) (Figura N° 1).

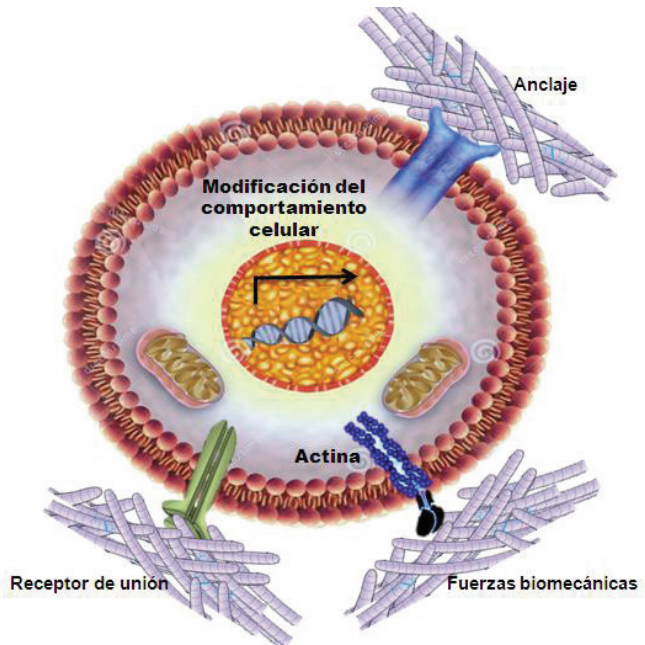


Figura N° 1. Interacción MEC-célula madre. Adaptada de Lu et al. (18).

Diversos tipos de integrinas se unen directamente a componentes de la MEC, moléculas de adhesión de superficie celular y receptores, activando la cascada de señalización a través de la quinasa de adhesión focal (FAK) y fosoinositol 3-quinasa (PI3K) o indirectamente mediante factores de crecimiento y citoquinas, como Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β) e Interleuquina 3 (IL-3), que inducen en las células madre auto-renovación y proliferación (16,17).

En células madre hematopoyéticas (CMHs) se ha identificado la cadena $\alpha 9$ de integrina unida a la proteína de MEC tenascina-C, la integrina $\alpha v \beta 3$ y las cadenas $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 9$ y $\beta 1$, ejerciendo funciones esenciales en la proliferación y migración de las CMHs hacia el nicho de médula ósea (19-22).

A pesar de la amplia gama de receptores implicados en la comunicación MEC-célula madre, pocos estudios se han centrado en receptores no integrina, como CD44 hallado en la migración de CMHs durante el trasplante y Robo-4 en la adhesión de estas células a nichos de médula ósea (23,24).

Componentes de MEC como heparina, heparán-sulfato, fibronectina, vitronectina, colágenos y proteoglicanos, también pueden

unirse fuertemente al Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF), Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HGF), Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), Proteína Morfogénica Ósea (BMP) o Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β) haciendo estos factores de crecimiento insolubles, no disponibles y no bioactivos, funcionando como un "almacén" que regula su disponibilidad local por acción de metaloproteinasas que inducen la remodelación de los componentes de la MEC y la liberación de estos factores (25).

Propiedades biofísicas de la MEC y su efecto en el comportamiento celular

La MEC a partir de sus propiedades biofísicas y bioquímicas determina la diferenciación de las células madre, este hecho se ha observado en cardiomiocitos y células madre neurales adultas que diferencian correctamente solo en matrices con características mecánicas propias del microambiente cardíaco y cerebral respectivamente (26, 27). Igualmente, se ha observado en ratones deficientes en colágeno VI, clave para el nicho de células madre de musculo esquelético, que con sutiles modificaciones de su rigidez por la disposición de esta proteína inducen auto-renovación y mantenimiento de las células madre musculares (28).

Las fuerzas mecánicas resultantes tanto de la compresión célula-célula como de la rigidez de la MEC circundante requieren estar en equilibrio, para ello las células deben regular la tensión del citoesqueleto generando fuerzas internas transmitidas al medio por los sitios de adhesión (29). Los complejos de adhesión focal, que incluyen integrinas, adaptadores y proteínas de señalización, enlazan físicamente la actomiosina del citoesqueleto con la MEC, de esta manera las cascadas de señalización interactúan con la cromatina, envoltura y matriz nuclear, conforman la maquinaria que origina respuestas a estímulos mecánicos por un proceso denominado mecano-transducción, a través de las vías Ras/MAPK, PI3K/Akt, RhoA/ROCK, Wnt/ β -catenina, TGF- β (30).

Dada la dependencia de las células madre frente a las propiedades biofísicas de la MEC, se han desarrollado biomateriales que repro-

ducen la complejidad del nicho y la elasticidad del tejido más de cerca que métodos tradicionales de cultivo celular, entre ellos los hidrogeles, polímeros útiles para recrear un microambiente 3D con la rigidez de tejido sano o patológico, controlar la diferenciación y autorenovación de las células madre (31-35). Se dispone también de sustratos como Matrigel, rico en laminina, colágeno IV y fibronectina, ofreciendo gran adherencia celular (6).

Otras herramientas que permiten comprender la interacción MEC-células madre son las micromatrices de MEC de alto rendimiento, empleadas para evaluar la función de los componentes de la MEC en el nicho y las colonias micropatrón para observar la influencia de patrones espaciales de cultivo en la expansión y destino de las células madre, esta técnica se desarrolló en células madre epidérmicas que mostraron mejor diferenciación en islas pequeñas (20 micras de diámetro) que en islas con mayor extensión (50 micras de diámetro) (36-38).

Las células madre hematopoyéticas y su nicho

Las CMHs son ampliamente estudiadas por su multipotencia y capacidad de auto-renovación, residen en reposo al interior del hueso trabecular, esta localización representa su nicho consistente en dos entidades distintas: a) el "nicho endoóseo", constituido por CMHs ancladas a través de moléculas de adhesión como N-cadherina y por osteoblastos que sintetizan y secretan la MEC del nicho, además de liberar señales como angiopoyetina y trombopoyetina que promueven la quiescencia de las CMHs conservando su actividad a largo plazo (39-41). b) El "nicho vascular", ubicado alrededor de pequeños vasos sanguíneos sinusoidales asociados con elementos estromales y neuronales que regulan la diferenciación y movilización de las CMHs a circulación periférica (22,41) (Figura N° 2).

A pesar de ser anatómicamente distintos, la imagenología tridimensional ha revelado que estos nichos poseen contacto íntimo y que las CMHs pueden moverse y recibir aportes de ambos (40). Diversos estudios

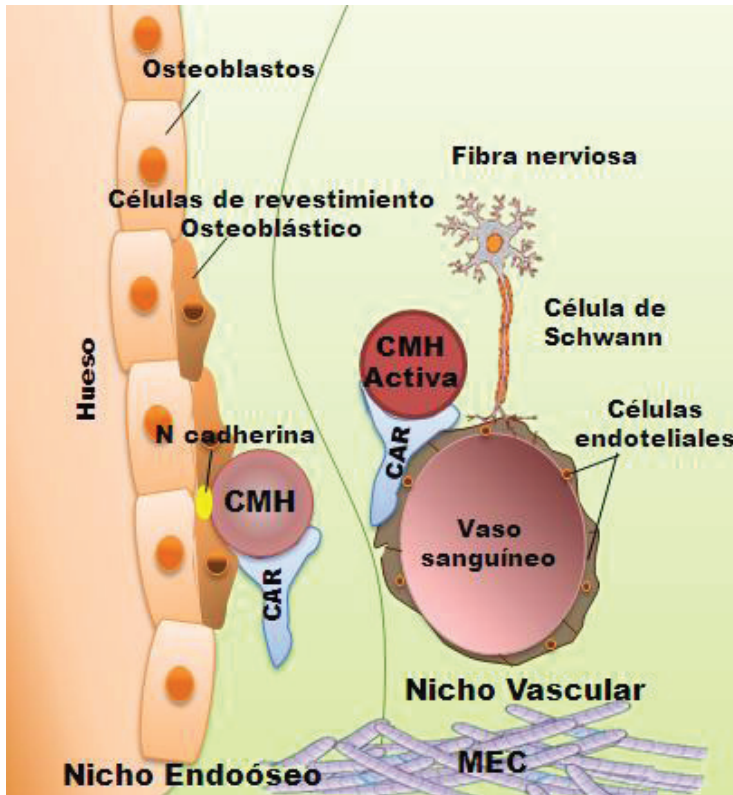


Figura N°. 2. Nicho de CMHs y su MEC.

Adaptado de Li et al. (42).

han demostrado que el nicho de CMHs incluye osteoclastos, adipocitos, macrófagos óseos, células madre mesenquimales, nervios simpáticos, células del estroma de la médula ósea y reticulares con altos niveles de CXCL12 (CAR), células endoteliales asociadas con células del estroma perivascular, proteínas de MEC como colágeno VI y IV, fibronectina y tenascina-C; esta última, evaluada en ratones sometidos a mieloablación, evidenciándose su función en la rege-

neración hematopoyética posterior al procedimiento (21,43,44).

CONCLUSIÓN

La MEC es una red fundamental que orienta la diferenciación, proliferación y auto-renovación de las células madre mientras ejerce una interacción de las mismas con los nichos donde residen, por lo tanto, constituye una estructura dinámica sujeta a remodelaciones que regulan el comportamiento celular.

La función desempeñada por la MEC en la interacción de las células madre con su nicho y su papel fundamental en la homeostasis tisular ha llevado al surgimiento de herramientas de la bioingeniería que posibilitan una mejor comprensión de los procesos que ocurren en el microambiente de las células madre, abriendo posibilidades en el tratamiento de enfermedades que implican daño de tejidos y proporcionando una alternativa prometedora para la reparación, regeneración fisiológica de órganos y la apli-

cación futura de terapias celulares a partir del diseño de andamios sintéticos que imiten las propiedades que la MEC posee *in vivo*.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios del grupo "Prometeus & Biomedicina aplicada a las Ciencias Clínicas". Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watt FM, Huck WT. Role of the extracellular matrix in regulating stem cell fate. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2013;14:467-73.
2. Lu P, Takai K, Weaver VM, Werb Z. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2011;3(12):25-9.
3. Chowdhury F, Na S, Li D, Poh Y-C, Tanaka TS, Wang F, et al. Cell material property dictates stress-induced spreading and differentiation in embryonic stem cells. *Nature materials*. 2010;9(1):82-8.
4. Cheung TH, Rando TA. Molecular regulation of stem cell quiescence. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2013;14(6):329-40.
5. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*. 2000;100(1):157-68.
6. Joddar B, Ito Y. Artificial niche substrates for embryonic and induced pluripotent stem cell

- cultures. *Journal of biotechnology*. 2013;168(2):218-28.
7. Wagers AJ. The stem cell niche in regenerative medicine. *Cell stem cell*. 2012;10(4):362-9.
 8. Schlie-Wolter S, Ngezahayo A, Chichkov BN. The selective role of ECM components on cell adhesion, morphology, proliferation and communication in vitro. *Experimental cell research*. 2013;319(10):1553-61.
 9. Radisky E, Radisky D. Matrix metalloproteinase-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2010;15(2):201-12.
 10. Malik R, Lelkes PI, Cukierman E. Biomechanical and biochemical remodeling of stromal extracellular matrix in cancer. *Trends in Biotechnology*. 2015;33(4):230-6.
 11. Blagoev KB. Organ aging and susceptibility to cancer may be related to the geometry of the stem cell niche. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(48):19216-21.
 12. Kurtz A, Oh SJ. Age related changes of the extracellular matrix and stem cell maintenance. *Preventive medicine*. 2012;54 Suppl:S50-6.
 13. Dutra TF, French SW. Marrow stromal fibroblastic cell cultivation in vitro on decellularized bone marrow extracellular matrix. *Experimental and molecular pathology*. 2010;88(1):58-66.
 14. Song JJ, Ott HC. Organ engineering based on decellularized matrix scaffolds. *Trends in molecular medicine*. 2011;17(8):424-32.
 15. Legate KR, Wickstrom SA, Fassler R. Genetic and cell biological analysis of integrin outside-in signaling. *Genes & development*. 2009;23(4):397-418.
 16. Lv H, Li L, Sun M, Zhang Y, Chen L, Rong Y, et al. Mechanism of regulation of stem cell differentiation by matrix stiffness. *Stem cell research & therapy*. 2015;6(1):103.
 17. Uberti B, Dentelli P, Rosso A, Defilippi P, Brizzi MF. Inhibition of beta1 integrin and IL-3Rbeta common subunit interaction hinders tumour angiogenesis. *Oncogene*. 2010;29(50):6581-90.
 18. Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *The Journal of cell biology*. 2012;196(4):395-406.
 19. Qian H, Tryggvason K, Jacobsen SE, Ekblom M. Contribution of alpha6 integrins to hematopoietic stem and progenitor cell homing to bone marrow and collaboration with alpha4 integrins. *Blood*. 2006;107(9):3503-10.
 20. Umemoto T, Yamato M, Ishihara J, Shiratsuchi Y, Utsumi M, Morita Y, et al. Integrin-alpha-vbeta3 regulates thrombopoietin-mediated maintenance of hematopoietic stem cells. *Blood*. 2012;119(1):83-94.
 21. Nakamura-Ishizu A, Okuno Y, Omatsu Y, Okabe K, Morimoto J, Uede T, et al. Extracellular matrix protein tenascin-C is required in the bone marrow microenvironment primed for hematopoietic regeneration. *Blood*. 2012;119(23):5429-37.
 22. Schreiber TD, Steinl C, Essl M, Abele H, Geiger K, Muller CA, et al. The integrin alpha9beta1 on hematopoietic stem and progenitor cells: involvement in cell adhesion, proliferation and differentiation. *Haematologica*. 2009;94(11):1493-501.
 23. Goto-Koshino Y, Fukuchi Y, Shibata F, Abe D, Kuroda K, Okamoto S, et al. Robo4 plays a role in bone marrow homing and mobilization, but is not essential in the long-term repopulating capacity of hematopoietic stem cells. *PLoS one*. 2012;7(11):e50849.
 24. Avigdor A, Goichberg P, Shvitiel S, Dar A, Peled A, Samira S, et al. CD44 and hyaluronic acid cooperate with SDF-1 in the trafficking of human CD34+ stem/progenitor cells to bone marrow. *Blood*. 2004;103(8):2981-9.
 25. Hynes RO. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science*. 2009;326(5957):1216-9.
 26. Engler AJ, Carag-Krieger C, Johnson CP, Raab M, Tang H-Y, Speicher DW, et al. Embryonic cardiomyocytes beat best on a matrix with heart-like elasticity: scar-like rigidity inhibits beating. *Journal of cell science*. 2008;121(Pt 22):3794-802.
 27. Saha K, Keung AJ, Irwin EF, Li Y, Little L, Schaffer DV, et al. Substrate Modulus Directs Neural Stem Cell Behavior. *Biophysical Journal*. 2008;95(9):4426-38.
 28. Urciuolo A, Quarta M, Morbidoni V, Gattazzo F, Molon S, Grumati P, et al. Collagen VI regulates satellite cell self-renewal and muscle regeneration. *Nature communications*. 2013;4:1964.
 29. Halder G, Dupont S, Piccolo S. Transduction of mechanical and cytoskeletal cues by YAP and TAZ. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2012;13(9):591-600.
 30. Conway A, Schaffer DV. Biophysical regulation of stem cell behavior within the niche. *Stem cell research & therapy*. 2012;3(6):50.
 31. Zhang H, Dai S, Bi J, Liu K-K. Biomimetic three-dimensional microenvironment for controlling stem cell fate. *Interface Focus*. 2011;1(5):792-803.
 32. Peerani R, Zandstra PW. Enabling stem cell therapies through synthetic stem cell-niche engineering. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(1):60-70.
 33. Martino MM, Mochizuki M, Rothenfluh DA, Rempel SA, Hubbell JA, Barker TH. Controlling integrin specificity and stem cell differentiation in 2-D and 3-D environments through regulation of fibronectin domain stability. *Biomaterials*. 2009;30(6):1089-97.

34. Seliktar D. Designing cell-compatible hydrogels for biomedical applications. *Science*. 2012;336(6085):1124-8.
35. Geckil H, Xu F, Zhang X, Moon S, Demirci U. Engineering hydrogels as extracellular matrix mimics. *Nanomedicine*. 2010;5(3):469-84.
36. Biggs MJP, Richards RG, Gadegaard N, Wilkinson CDW, Oreffo ROC, Dalby MJ. The use of nanoscale topography to modulate the dynamics of adhesion formation in primary osteoblasts and ERK/MAPK signalling in STRO-1+ enriched skeletal stem cells. *Biomaterials*. 2009;30(28):5094-103.
37. Nelson CM, Jean RP, Tan JL, Liu WF, Sniadecki NJ, Spector AA, et al. Emergent patterns of growth controlled by multicellular form and mechanics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(33):11594-9.
38. Connelly JT, Gautrot JE, Trappmann B, Tan DW, Donati G, Huck WT, et al. Actin and serum response factor transduce physical cues from the microenvironment to regulate epidermal stem cell fate decisions. *Nature cell biology*. 2010;12(7):711-8.
39. Arai F, Hosokawa K, Toyama H, Matsumoto Y, Suda T. Role of N-cadherin in the regulation of hematopoietic stem cells in the bone marrow niche. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1266:72-7.
40. Xie Y, Yin T, Wiegraebe W, He XC, Miller D, Stark D, et al. Detection of functional haematopoietic stem cell niche using real-time imaging. *Nature*. 2009;457(7225):97-101.
41. Weber JM, Calvi LM. Notch signaling and the bone marrow hematopoietic stem cell niche. *Bone*. 2010;46(2):281-5.
42. Li L, Clevers H. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals. *Science*. 2010;327(5965):542-5.
43. Mendez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, Mazloom AR, Macarthur BD, Lira SA, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature*. 2010;466(7308):829-34.
44. Ding L, Saunders TL, Enikolopov G, Morrison SJ. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells. *Nature*. 2012;481(7382):457-62.



**Universidad
de Cartagena**
Fundada en 1827

**REVISTA CIENCIAS
BIOMÉDICAS**

Es el órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. Colombia.

Publique su trabajo en esta revista enviando su manuscrito a:
revistacienciasbiomedicas@unicartagena.edu.co
www.revistacienciasbiomedicas.com
www.revistacienciasbiomedicas.com.co

Revista ciencias Biomédicas es una publicación independiente, imparcial, abierta, revisada por pares, de elevada visibilidad internacional, con circulación online e impresa. Publica artículos en todas las modalidades universalmente aceptadas en inglés y en español, de temas referentes con

todas las ciencias biomédicas, incluyendo ámbitos clínicos, epidemiológicos o de estudios básicos.

El sistema de gestión de manuscritos es rápido y justo.

Revista Ciencias Biomédicas está incluida en varias bases de datos latinoamericanas e internacionales.

Antes de enviar su manuscrito, revise las recomendaciones para los autores, presentes en:
www.revistacienciasbiomedicas.com
www.revistacienciasbiomedicas.com.co