

(Artículo de Revisión)

Telocitos y su importancia en el sistema reproductor femenino humano

*MODESTE NANDE DOUBRE¹, DRA. C. LUCÍA GONZÁLEZ NÚÑEZ², MSc. LIC. ZULEMA RAMÍREZ CARMENATE².*¹Estudiante de cuarto año de Medicina. Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.²Departamento de Ciencias morfológicas, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica de 32 artículos acerca de un tipo de célula recién descubierta denominada Telocito, la cual se destaca por su localización variada en el organismo humano, ya que pertenece a casi todos los sistemas de órganos como cardiovascular, respiratorio, digestivo, genitourinario, osteomioarticular, entre otros. Estas células llevan a cabo numerosas funciones específicas en dependencia de su localización y del estado fisiopatológico en que se encuentren los órganos que las contienen. En este trabajo se describen las características morfofuncionales de los telocitos y la relación de los mismos con la fisiología normal y patológica de diversos órganos del sistema reproductor femenino y la placenta. Sus características genéticas, inmunohistoquímicas y electrofisiológicas explican su importancia en la Medicina de regeneración y en la práctica terapéutica en procesos patológicos.

Palabras clave: telocitos; útero; tuba uterina; receptores de esteroides; placenta humana.

INTRODUCCIÓN

Los telocitos constituyen una variedad de células intersticiales descritas en los últimos diez años. Son difíciles de observar al microscopio óptico debido a su tamaño y morfología, pero son identificables en el microscopio electrónico de transmisión (MET), el método más exacto para identificarlos (1,2). Recientemente, la aplicación de inmunohistoquímica con anticuerpos específicos para c-kit, vimentina y CD-34 ha facilitado su identificación en el microscopio(2-4).

Los telocitos fueron descubiertos en 2005 cuando el grupo de L. M. Popescu de Bucarest, Rumania (2), describió un nuevo tipo celular en el estroma de algunos órganos, la cual fue conocida como ICLC del inglés: interstitial Cajal like cells. Este grupo llamó a esta célula ICLC por ser semejante a las células gastrointestinales intersticiales de Cajal (ICC), las células marcapaso del intestino. Después de unos años, en 2008, M.S. Faussonne-Pellegrini y su equipo de trabajo en Florencia, Italia (5) redescubrieron la presencia de las ICLC descritas, en la capa muscular del intestino humano y notaron que eran diferentes de las ICC tanto en la ultraestructura como en el inmunofenotipo. En 2010, después de haber confirmado la presencia de este tipo de célula en el estroma de muchos órganos y de realizar su caracterización mediante técnicas de inmunohistoquímica y de microscopía electrónica, ambos grupos acordaron describir un nuevo tipo de célula al que llamaron Telocito usando el prefijo griego "Telos" que significa a distancia y cito de célula (2-5). Este trabajo de revisión bibliográfica tuvo

como objetivo describir las características morfofuncionales de los telocitos y la relación de los mismos en la fisiología normal y patológica de diversos órganos del sistema reproductor femenino y la placenta.

DESARROLLO

Localización de los Telocitos

Los Telocitos (TCs) han sido descritos en una gran variedad de órganos: corazón (endocardio, miocardio, pericardio y válvulas), en el tracto digestivo y glándulas anexas (esófago, estómago, duodeno, yeyuno, hígado, glándulas salivales, vesícula biliar y páncreas exocrino), en el sistema respiratorio (tráquea, bronquios y pulmones), en el sistema urinario (riñón, pelvis renal, uréter, vejiga y uretra), en el sistema reproductor femenino (útero, tubas uterinas, placenta y glándulas mamarias), en el sistema vascular (vasos sanguíneos y conducto torácico); en las membranas serosas (mesenterio y pleura) y en otros órganos (músculo esquelético, meninges y plexos coroides, sinapsis neuromusculares, fascia lata, piel, ojo, próstata, hueso). Además, los TCs están distribuidos extensamente en vertebrados como peces, reptiles, aves y mamíferos (3,4,6).

Características morfológicas y funcionales

Estas células tienen características morfológicas específicas que contrastan con todos los otros tipos de células. Los TCs son células que se encuentran en el intersticio y son diferentes de los fibroblastos y de la célula madre mesenquimal en cuanto al perfil genético, la proteómica y expresión de micro ARN (7,8).

Estas células tienen un cuerpo celular pequeño y ovalado que contienen un núcleo rodeado por un escaso citoplasma. En el MET, el cuerpo celular de los TCs mide en promedio $9,39 \mu\text{m} \pm 3,26 \mu\text{m}$ (min = $6,31 \mu\text{m}$ y máx = $16,42 \mu\text{m}$).

El núcleo ocupa aproximadamente 25% del volumen de la célula y contiene grumos de heterocromatina unidos a la envoltura nuclear. El citoplasma perinuclear ocupa aproximadamente el 5% del cuerpo celular, es rico en mitocondrias y contiene complejo de Golgi pequeño, retículos endoplásmicos liso y rugoso y elementos de citoesqueleto, fundamentalmente filamentos finos e intermedios. La célula está rodeada por el plasmalema o membrana citoplasmática, puede presentar lámina basal o no y cuando está presente puede ser fina o discontinua y presenta caveolas (9).

Los telépodos (Tps) son prolongaciones citoplasmáticas muy largas, (desde diez hasta cientos de μm de longitud). Son prolongaciones que alternan segmentos muy finos denominados podómeros (de alrededor de 70 nm de diámetro, lo cual está por debajo del poder de resolución del MO), con partes dilatadas nombradas podoms (diámetro entre 250-300 nm), y contienen numerosas mitocondrias y perfiles del retículo endoplásmico, caveolas y pueden secretar exosomas (10).

Los Tps se caracterizan principalmente por:

- Número: de 1-5, frecuentemente solamente 2-3 Tps son observables en una sección dependiendo del sitio y ángulo del corte.
- Longitud: de decenas a cientos de micrómetros medidos en las imágenes del MET. Sin embargo, en condiciones favorables de cultivo celular su longitud puede ser variable.
- Grosor: es irregular, no alcanza los $0,2 \mu\text{m}$ que es el poder de resolución del microscopio óptico. En MET mide entre $0,10 \mu\text{m} \pm 0,05 \mu\text{m}$ (min= $0,03 \mu\text{m}$ y máx.= $0,24 \mu\text{m}$).
- Aspecto moniliforme, con muchas dilataciones a lo largo de su cuerpo.
- Presencia de unidades liberadora de Ca^{2+} a nivel de las dilataciones.
- Se bifurcan de acuerdo con un patrón dicotómico.
- Se organizan en una red formando un sistema laberíntico con prolongaciones tridimensionales y solapado comunicando entre sí a través de uniones comunicantes (3).

La forma de los TCs depende del número de sus Tps. Tiene forma piriforme si presenta un Tp, en huso si presenta dos Tps; triangular: tres Tps y cuatro o más Tps. Su apariencia espacial es parecida a la de un poliedro con diferentes vértices en dependencia del número de los Tps (5,9,11).

Los Tps se comunican entre sí por uniones homocelulares formando una red tridimensional en el espacio intersticial en los bordes de las fibras musculares lisas. Contienen también elementos del citoesqueleto. La conexión entre los TCs-exosomas-uniones intercelulares forma el equivalente del sistema nervioso primitivo. Estas características hacen

a los Tps diferentes de las dendritas neuronales, las prolongaciones fibroblásticas y las miofibroblásticas (12-14).

Los TCs, además de relacionarse directamente mediante uniones homocelulares y heterocelulares, lo hacen de forma conjunta o independiente de forma indirecta mediante sustancias químicas, señales paracrina/yuxtacrina, microvesículas, exosomas, hormonas sexuales y microARNs, en contacto con células circundantes vecinas (5,11,15).

Los nanocontactos heterocelulares se establecen con más frecuencia entre los TCs y los miocitos o entre los TCs y las células del sistema inmune. Su unión con los mastocitos demuestra su participación en los mecanismos inmunológicos (16).

Durante los procesos físicos, los TCs pueden estar activados para mantener la homeostasis induciendo la proliferación, la diferenciación y la regeneración tisular. Por otro lado, los TCs pueden iniciar una respuesta inflamatoria bajo una agresión tisular (1).

Los TCs también rodean a las células madres (17) con Tps y contactos heterocelulares. Además, establecen contacto con terminaciones nerviosas, vasos sanguíneos y diferentes tipos de células progenitoras (9,17,18,19).

Otros estudios han mostrado que los TCs tienen un papel indispensable en la neoangiogénesis (6).

Como los TCs tienen elementos del citoesqueleto (miosina-14, periplakin), se predice son capaces de detectar el estiramiento de la musculatura lisa en el crecimiento uterino durante el embarazo (9,13).

Los TCS secretan al menos tres tipos de vesículas extracelulares: exosomas ($45 \pm 8 \text{ nm}$), ectosomas ($128 \pm 28 \text{ nm}$) y cuerpos multivesiculares o secretomas ($1 \pm 0,4 \mu\text{m}$), a través de sus Tps y muy raramente por el cuerpo celular. Especialmente, vesículas extracelulares y/o exosomas son secretados por medio de los Tps de los TCs uterinos (8).

En cultivos de TCs de corazón de roedor se ha determinado la secreción de Factores de crecimiento (VEGF) y óxido nítrico, proteínas activadoras de macrófago $\alpha 1$ y $\alpha 2$ y el factor quimiotáctico de monocitos en cantidades significativas junto a la secreción de citocinas adicionales incluyendo IL-2, IL-10, IL-13 y quimiocinas como la relacionada con el crecimiento y desarrollo de oncogenes (20).

Además, en la lesión isquémica inflamatoria a nivel renal activan la vía del factor kappa B y regulan los niveles de ARNm de las citocinas proinflamatorias como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral (21).

Características genéticas de los TCs

Actualmente el aumento del conocimiento sobre la expresión genética cromosómica de los Tcs constituye un avance en la investigación. Varios estudios han demostrado conexiones entre los Tcs y los genes de los cromosomas 1, 2, 3, 4, 17 y 18. Tres genes, Capn2, Fhl2, y Qsox1, se

encuentran sobre-expresados en los telocitos pulmonares en comparación con otras células (22,23).

Los Tcs que sobre-expresan los Capn2 y Fhl2 pueden estar asociados con la regulación de la inflamación, de la reparación, de la respuesta inmune de los tejidos y el movimiento celular. El gen Capn2 es importante en la embriogénesis lo que explica la participación de los Tcs en la morfogénesis y en la homeostasia de los tejidos (24).

El gen My19 (myosin, light polypeptide 9) está sobre-expresado en la mayoría de los Tcs, a diferencia de otras células y codifica las cadenas ligeras de la molécula de miosina II regulatorias, que se conoce que desempeñan un rol central en la adhesión, migración y división celular. El gen My19 es un gen regulador (6,25).

Electrofisiología

Los TCs están involucrados también en la modulación eléctrica (electromodulación), de tejidos excitables como el músculo liso del intestino y del útero. Pueden espontáneamente iniciar la actividad eléctrica y modular la actividad glandular y la respuesta inmune. Los canales iónicos como el canal T-calcio y la bomba calcio-potasio están presentes en los TCs (11).

Los canales T-calcio están presentes en los TCs de miometrio, los cuales participan en la generación de señales bioeléctricas endógenas responsables del comportamiento del entorno celular durante el embarazo y en el parto. Sorprendentemente, esto no está relacionado con la descripción del mecanismo molecular de proliferación durante el crecimiento uterino en el embarazo. La expresión de la subunidad α del canal T-calcio en los TCs es menos intenso en el caso del miometrio de la no embarazada (26).

Las hormonas esteroides y la oxitocina pueden regular la expresión de los canales T-calcio en los TCs del miometrio de la embarazada. Como los TCs tienen los receptores para las hormonas esteroides, provocarían las contracciones frecuentes y sostenidas capaces de dar inicio al trabajo de parto (3).

Lo contrario, se pone de manifiesto en el caso de los canales de potasio isoforma 3, activados por pequeña conductancia de calcio (SK3). Este tipo de canal iónico fue identificado en los TCs del miometrio de varias especies incluyendo la humana y la rata, pero con grandes variaciones entre las especies en el modelo de expresión y de regulación. El canal SK3 fue detectado a menudo en los TCs del miometrio de la no embarazada mientras que en el de la embarazada se muestra una disminución del mismo. Una situación parecida se presenta en la expresión del SK3 en el endotelio vascular durante el embarazo (27).

Los TCs pudieran representar un nuevo mecanismo de control de la excitabilidad de la musculatura lisa. Como fue planteado por Cretoiu et al (11) y Allix et al (28), un posible mecanismo puede ser la vía tirosina-quinasa, independiente de la vía de señalización. En el miometrio, los TCs contienen solamente en su exterior los canales compensadores de potasio, pero no así en el interior, ya que hay también

escasas ondas lentas de despolarización de regulación en los TCs del miometrio (3).

El perfil inmunohistoquímico de los TCs

Como cualquier otro tipo de célula, los TCs tienen su propio perfil inmunohistoquímico. Varios estudios han demostrado la expresión o co-expresión de marcadores en TCs, la cual no es específica para un determinado órgano. Los TCs reaccionan de forma positiva a CD34, CD117/c-Kit, a los receptores α y β del Factor de Crecimiento (PDGFR α y β), Factor de Crecimiento Endotelio Vascular (VEGF), Óxido Nítrico Sintetasa Inducible (iNOS), Caveolina-1, Vimentina, Connexin 43, Receptores de Estrógenos y Progesterona (PRs), CD44, Desmina, Nestina y Caderina-11 en dependencia de la localización de los TCs; mientras que reaccionan negativamente para procolágeno-1, CD31/PECAM (células endoteliales), α -actina del músculo liso (α -SMA) (miofibroblastos, pericitos, células musculares lisas vasculares), CD11c (células dendríticas y macrófago), CD90/Thy-1 (fibroblastos), y a veces para c-Kit/CD117 (mastocitos) (3).

Hasta ahora, los Tps de los TCs del miometrio de la no embarazada reaccionan positivamente de forma intensa para la vimentina (una proteína del citoesqueleto). También son negativos para CD68 y otros marcadores asociados a las funciones inmunológicas (CD1a, CD62-P) marcando una diferencia clara entre los TCs y los macrófagos. Sin embargo, de forma hipotética, los TCs, miocitos y leucocitos actúan conjuntamente en el mantenimiento del embarazo y para desencadenar el trabajo de parto. Es importante destacar que los TCs se agrupan formando subpoblaciones. La expresión de los receptores difiere en función de las poblaciones (ligado a un posible sitio específico) (9).

En la actualidad, en el útero de la rata, están presentes diferentes tipos de TCs inmunopositivos (reaccionan positivamente a los marcadores inmunológicos): c-Kit(-)/vimentina(+), c-Kit(+)/vimentina (+), c-Kit(+)/CD34(+)(3,9,12). Este ordenamiento de reacción constituye una base para comprender las funciones específicas de cada región. En las vellosidades coriónicas, unos TCs son c-Kit positivos y algunos son CD34A positivos que presentan receptores para vimentina y caveolina-1 y también para c-Kit. En cultivo celular de TCs provenientes de las mismas vellosidades, algunos son dobles positivos para c-Kit e iNOS y para c-Kit y VEGF (3).

Estimulación por láser de los TCs

Un bajo nivel de estimulación por Láser de los TCs produce un rápido crecimiento de los telópodos en el miometrio de la embarazada comparado con la no embarazada. El ángulo de desviación es muy acentuado en los TCs proveniente del miometrio de la mujer embarazada. Por tal motivo, surgieron aplicaciones en el campo de la terapia con láser de bajo nivel en la medicina uterina regenerativa. Los Tps en el útero de la embarazada proliferan con mucha menos estimulación por láser, comparado con los TCs de la no embarazada. En ambos casos, los Tps se acumulan

alrededor del área de estimulación (12).

Características de los TCs en la embarazada y la no embarazada

Numerosos experimentos han demostrado que los TCs del miometrio y del endometrio de la rata cambian en dependencia de su estado reproductivo. En la embarazada, se nota un incremento del número de los TCs del endometrio, comparado con las no embarazadas, a pesar de que haya una disminución del número de los mismos en el miometrio grávido. En las mujeres en postparto, hay un incremento considerable de los TCs del miometrio y en el endometrio también. Antes de la pubertad, tanto en el miometrio como en el endometrio se observa un bajo nivel de los TCs mientras que el máximo nivel de los TCs en el endometrio, se observa en la embarazada y en el miometrio en el postparto (10).

Los TCs producen ondas eléctricas lentas que desencadenan y coordinan la contracción del músculo liso, es por eso que el nivel de los TCs del miometrio disminuye, para prevenir un parto antes del término (aborto). Al contrario, su incremento después del parto está relacionado con la involución del útero, acompañada por contracciones miometriales.

Estudios han demostrado que los TCs están frecuentemente presentes en los tejidos con baja densidad celular y significativo espacio intercelular. Además, los TCs expresan la proteína "connexin 43" que es una proteína de comunicación, la cual es de vital importancia en la maduración de la decidua. A través de estudios de estimación realizados, se sabe que los TCs constituyen alrededor del 3% de la población celular del miometrio de la mujer adulta no embarazada. Además, el número de los TCs CD117 disminuye durante el embarazo en condiciones normales, esto previene las contracciones uterinas y el parto prematuro, porque los TCs CD 117 están involucrados en el mecanismo de contracción uterina (8).

En algunos estudios se demuestra la complejidad de los TCs en la proliferación adaptativa hepática en el embarazo. Hay aumento de los TCs CD34/PDGFR- α positivos en el hígado de la embarazada junto a la proliferación de hepatocitos (24).

Principales rasgos de los TCs en el endometrio y tuba uterina

En el endometrio humano, la localización de los TCs está condicionada por la arquitectura epitelial adyacente. Estos constituyen un soporte estructural de las glándulas y del estroma de su vecindad. Los TCs endometriales juegan un papel importante en las uniones comunicantes y tienen impacto en el desarrollo de un embarazo normal.

En la tuba uterina, los TCs están localizados principalmente en la mucosa y entre las fibras musculares lisas de la capa muscular. En el oviducto, el número de los TCs disminuye en la endometriosis, embarazo ectópico tubular y salpingitis aguda; probablemente debido a la sobreproducción de iNOS, COX-2, LPO, estradiol tubular y resultado del daño celular. En la salpingitis aguda con afectación del oviducto,

el nivel de los TCs disminuye considerablemente o puede haber una pérdida completa de los mismos. Sufren un daño severo o degeneración con anomalías en múltiples ultraestructuras como la pérdida de organelos, la tumefacción nuclear, la dilatación de RER, la vacuolización citoplasmática, la discontinuidad o la disolución de Tps, deformación o pérdida de las uniones intercelulares entre los TCs y los inmunocitos activados (eosinófilos) con secreción granular densa respectivamente (18).

El daño o la pérdida de los TCs en las tubas uterinas pueden alterar la actividad de las células madre disminuyendo por ejemplo su capacidad de reparación y regeneración tisular, induciendo por consecuencia la fibrosis en el oviducto afectado en la endometriosis. Esto puede conllevar a una disfunción en las tubas uterina y a la infertilidad (2,18).

Por otra parte, la reconstrucción de la red de los TCs puede ser de gran importancia para la reparación estructural y funcional en las enfermedades fibrosas de las tubas uterinas. Además, tienen los receptores de los estrógenos (alfa y PR-A) y actúan como órgano diana de las hormonas por lo que parte de su función está bajo un control hormonal, esos receptores son específicos en dependencia de la localización de los TCs (2).

Telocitos en la placenta humana

La placenta contiene también TCs funcionales. Fueron descubiertas en las vellosidades troncales con sus procesos largos y delgados alrededor de los vasos sanguíneos o interpuestas entre las arteriolas y la membrana basal de las vellosidades intermedias. Los TCs están conectados por uniones comunicantes en una extensa red en el estroma placentario entre el estrato compuesto por células musculares lisas y miofibroblastos, alrededor de los vasos sanguíneos. Están también en estrecho contacto con los mastocitos, las células de Hofbauer, los miofibroblastos y las células musculares lisas (29).

Los TCs de la placenta humana a término son positivos al CD34, vimentina, caveolina-1, VEFG e iNOS. Las funciones presuntivas de los TCs en la placenta están particularmente relacionales con su perfil inmunológico (26). Primeramente, como los TCs están localizados cerca de los vasos sanguíneos y la placenta es un órgano no innervado, pueden estar involucrados en la regulación de la circulación sanguínea. En segundo lugar, los TCs expresan el VEGF y tienen impacto sobre la renovación tisular. Finalmente, forman puentes intercelulares entre dos células de Hofbauer. Además, presentan receptores de hormonas esteroides y pueden tener un impacto en el desarrollo de la unión entre la placenta y el útero (29,30).

Los TCs ubicados cerca de pequeños vasos sanguíneos producen los factores relacionados con la angiogénesis (VEGF, óxido nítrico) y micro-RNAs proangiogénicas (miR126, miR130a, let-7-familia, miR-10, miR-155 y miR-503) (10).

Igualmente, fue demostrado que son CD34 positivos, secretan vesículas (exosomas) con actividad angiogénica

tanto in vitro como in vivo. Así mismo, los TCs producen significativa cantidad de miR-21, -22, -29, -199a, estrógeno y PRs. Los micro-RNA están involucrados en la patogénesis del leiomioma uterino lo que fue probado actualmente por investigaciones genéticas. Por consiguiente, los TCs tienen un impacto significativo en el desarrollo del leiomioma (8,31,32).

Posible función de los TCs en el sistema reproductor femenino

Numerosos estudios fueron llevados a cabo con el interés de detectar las propiedades y funciones de los TCs en los órganos del sistema reproductor femenino después de los 10 años de edad. Aparentemente, estas células desempeñan significativas funciones en procesos fisiológicos normales, como en la contracción del miometrio, respuesta inmune, desarrollo y secreciones placentarias y regulación de la respuesta adaptativa para vencer la resistencia vascular durante el embarazo. Esta lista incluye también su participación en la angiogénesis y el desarrollo tisular que puede ser crucial en la carcinogénesis, desarrollo de leiomioma tisular, en el embarazo ectópico tubular, endometriosis y salpingitis (11,18).

Una red de TCs localizados en las tubas uterinas participan en la respuesta inmune. Los TCs tubulares están involucrados en el desarrollo temprano de endometriosis y en la salpingitis aguda. Además, la disminución de los TCs es causa de trastornos en la motilidad de las tubas uterinas, así que, el deterioro de los mismos es una de las causas de infertilidad y de embarazo ectópico tubular (9).

Los TCs sirven como receptores hormonales en el útero por eso es evidente que las células del estroma uterino juegan un importante papel en el crecimiento endometrial y la diferenciación hormonal. También contribuyen en la proliferación y migración celular a nivel del miometrio y están involucrados en la hiperplasia endometrial. Los TCs, miocitos y leucocitos, en conjunto, actúan en el miometrio durante el embarazo y participan en el inicio del parto, y previenen las contracciones uterinas prematuras, se considera que este es solo en el comienzo de la exploración del poder y la versatilidad de los Tcs (3,11).

CONCLUSIONES

El descubrimiento de lo Telocitos constituye un avance considerable en la evolución de las ciencias biomédicas. Se distribuyen entre los órganos y sistemas de órganos y se distinguen de otras células por numerosas características morfofuncionales específicas. Los TCs tienen diversas funciones que varían en dependencia de su localización y el estado fisiopatológico. En el sistema reproductor femenino, desempeñan el papel de receptores hormonales en el endometrio. Están involucrados en la hiperplasia del endometrio y en la iniciación del parto. Sus características genéticas, inmunohistoquímicas y electrofisiológicas explican su importancia y aplicación en la Medicina de regeneración y en la práctica terapéutica en procesos patológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bei Y WF, Yang Ch, Xiao J. *Telocytes in regenerative medicine. J Cell Mol Med.* 2015;19:1441-54
2. Popescu LM F-PM. *TELOCYTES - a case of serendipity: the winding way from interstitial cells of Cajal (ICC), via interstitial Cajal-like cells (ICLC) to TELOCYTES. J Cell Mol Med.* 2010;14:729-40.
3. Aleksandrovykh V. WJA, Gil K. *Telocytes in female reproductive system (human and animal). J Cell Mol Med.* 2016;20(6):9914-1000.
4. Bosco C. DE. *Nuevo tipo de célula estromal descrita en la placenta humana por investigadoras del Instituto de Ciencias Biomédicas. Disponible en <http://www.icbmc/2016/12/02/nuevo-tipo-de-celula-estromal-descrita-en-la-placenta-humana-por-investigadoras-del-instituto-de-ciencias-biomedicas/> [Internet].* 2016 28/03/2017.
5. Faussone-Pellegrini MS PL. *Telocytes. Biomol Concepts.* 2011;2:481-9.
6. Zheng M SX, Zhang M.. *Variations of chromosomes 2 and 3 gene expression profiles among pulmonary telocytes, pneumocytes, airway cells, mesenchymal stem cells and lymphocytes. J Cell Mol Med.* 2014;18:2044-60.
7. Niculite CM RT, Gherghiceanu M.. *Dynamics of telopodes (telocytes prolongations) in cell culture depends on extracellular matrix protein. Mol Cell Biochem.* 2015;398:157-64.
8. Roatesi I RB, Cretoiu D. *Uterine telocytes: a review of current knowledge. Biol Reprod.* 2015;93:10.
9. Cretoiu SM CD, Marin A. . *Telocytes: ultrastructural, immunohistochemical and electrophysiological characteristics in human myometrium. Reproduction.* 2013;145:357-70.
10. Ullah Sh YP, Zhang L, Zhang Q, Liu Y, Chen W, Waqas Y, Le Y, Chen B, Chen Q. *Identification and characterization of telocytes in the uterus of the oviduct in the Chinese soft-shelled turtle, Pelodiscus sinensis: TEM evidence. J Cell Mol Med.* 2014;18(12):2385-92.
11. Cretoiu SM PL. *Telocytes revisited. Biomol Concepts.* 2014;5:353-69.
12. Campeanu RA RB, Cretoiu SM.. *Near-infrared low-level laser stimulation of telocytes from human myometrium. Lasers Med Sci.* 2014;29:1867-74.
13. Cretoiu SM CD, Popescu LM. *Human myometrium – the ultrastructural 3D network of telocytes. J Cell Mol Med.* 2012;16:2844-9.
14. Smythies J EL. *Telocytes, exosomes, gap junctions and the cytoskeleton: the makings of a primitive nervous system? Front Cell Neurosci.* 2013;7:278.

15. Dawidowicz J SS, Matysiak N, Mielanczyk L, Maksymowicz K. Electron microscopy of human fascia lata: focus on telocytes. *J Cell Mol Med.* 2015;19:2500-6.
16. Ciontea SM RE, Regalia T.. C-kit immunopositive interstitial cells (Cajal- type) in human myometrium. *J Cell Mol Med.* 2015;19:407-1720.
17. Bojin FM OIGO, Mirabela I. CristeaMI, Gabriela Tanasie G, Carmen S. Tatu CS, Carmen Panaitescu C, Virgil Paunescu V. . Telocytes within human skeletal muscle stem cell niche. *J Cell Mol Med.* 2011;15(10):2269-72.
18. Yang XJ YJ, Liu Z.. Telocytes damage in endometriosis-affected rat oviduct and potential impact on fertility. *J Cell Mol Med.* 2015;19:1720-8.
19. Gherghiceanu M PL. Heterocellular communication in the heart: electron tomography of telocyte-myocyte junctions. *J Cell Mol Med.* 2011;15:1005-11.
20. Chi C JX, Su L.. In vitro morphology, viability and cytokine secretion of uterine telocyte-activated mouse peritoneal macrophages. *J Cell Mol Med.* 2015;19:2741-50.
21. Qi G LM, Xu M, Manole C G, Wang X, Zhu T. Telocytes in the human kidney cortex. *J Cell Mol Med.* 2012 16(12): 3116-22.
22. Sun X ZM, Zhang M.. Differences in the expression of chromosome 1 genes between lung telocytes and other cells: mesenchymal stem cells, fibroblasts, alveolar type II cells, airway epithelial cells and lymphocytes. *J Cell Mol Med.* 2014;18:801-10.
23. Enciu AM PL. Telopodes of telocytes are influenced in vitro by redox conditions and ageing. *Mol Cell Biochem.* 2015;410:165-74.
24. Wang J YL, Jin M. Global analyses of Chromosome 17 and 18 genes of lung telocytes compared with mesenchymal stem cells, fibroblasts, alveolar type II cells, airway epithelial cells, and lymphocytes. *Biol Direct.* 2015;10:9.
25. Song D CD, Zheng M.. Comparison of Chromosome 4 gene expression profile between lung telocytes and other local cell types. *J Cell Mol Med.* 2016;20:71-80.
26. Cretoiu SM RB, Banciu A.. Isolated human uterine telocytes: immunocytochemistry and electrophysiology of T-type calcium channels. *Histochem Cell Biol.* 2015;143:83-94.
27. Ranbek M NS, Ødum L.. Expression of the small conductance Ca²⁺-activated potassium channel subtype 3 (SK3) in rat uterus after stimulation with 17β estradiol. *PLoS ONE.* 2014;9:e87652.
28. Allix S R-GE, Aubin-Houzelstein G, Noe I D, Turet L, Panthier JJ, Bernex F. Uterine contractions depend on KIT-positive interstitial cells in the mouse: genetic and pharmacological evidence. *Biol Reprod.* 2008; 79:510-7.
29. Suciu L PL, Gherghiceanu M.. Telocytes in human term placenta: morphology and phenotype. *Cells Tissues Organs.* 2010;192:325-39.
30. Zheng Y BC, Wang X. Telocyte morphologies and potential roles in diseases. *J Cell Physiol.* 2012;227:2311-7.
31. Cismasiu VB RE, Popescu LM. miR-193 expression differentiates telocytes from other stromal cells. *J Cell Mol Med.* 2011;15:1071-4.
32. Zavadil J YH, Liu Z.. Profiling and functional analyses of microRNAs and their target gene products in human uterine leiomyomas. *PLoS ONE.* 2010;5:e12362.

Importance of telocytes in the female reproductive system

ABSTRACT

A bibliographical revision of 32 articles on a newly found cell called telocyte found that the telocytes are in various parts of the human body. Telocytes are found in almost all organ systems including the cardiovascular, respiratory, urogenital, osteomyoarticular among others. These cells have multiple functions that depend on location and physiological state of the organs. This paper described the morphological characteristics of the telocytes as well as the diverse pathology of the organs in the female reproductive system and the placenta. The genetic, immunohistochemical and electrophysiological characteristics of the telocytes explain the importance of telocytes in regeneration medicine and the therapeutic practice in pathological processes.

Key words: telocytes; uterus; fallopian tubes; steroid receptors; human placenta.