



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

CÉLULAS INTERSTICIALES DE CAJAL Y SU
RELACIÓN CON PATOLOGÍA DIGESTIVA

INTERSTITIAL CELLS OF CAJAL AND THEIR
RELATIONSHIP WITH DIGESTIVE PATHOLOGY

Autor/es

Guillermo Cruz Irigoyen

Directora

María Concepción Junquera Escribano

FACULTAD DE MEDICINA

2020/2021

ÍNDICE

1- RESUMEN	3
2- SUMMARY	4
3- MATERIAL Y MÉTODOS	5
4- INTRODUCCIÓN	7
4.1- DESCUBRIMIENTO DE LAS ICC	7
4.2- JUSTIFICACIÓN DE ESTA REVISIÓN	8
5- LOCALIZACIÓN Y SUBTIPOS	9
6- ORIGEN EMBRIONARIO	11
7- ULTRAESTRUCTURA Y MARCADORES	12
7.1- CARACTERÍSTICAS ULTRAESTRUCTURALES	12
7.2- MARCADORES	15
8- FUNCIONES DE LA ICC	17
8.1- ACTIVIDAD MARCAPASOS	17
8.2- MEDIACIÓN EN LA NEUROTRANSMISIÓN GASTROINTESTINAL	18
8.3- ICC COMO MECANORRECEPTORES	19
9- ICC EN OTRAS LOCALIZACIONES.	20
10- IMPLICACION EN PATOLOGIA	23
10.1- TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD	24
10.1.1- Gastropatía diabética	24
10.1.2- Gastroparesia idiopática	24
10.1.3- Envejecimiento	25
10.1.4- Otras enfermedades de la motilidad	25
10.2- TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL	26
11- DISCUSIÓN	29
12- CONCLUSIONES	30
13- BIBLIOGRAFÍA	31

1- RESUMEN

Santiago Ramón y Cajal descubrió en el intestino delgado de la rana y mamíferos unas células que inicialmente consideró “*neuronas simpáticas intersticiales*”. Posteriormente recibieron el nombre de células intersticiales de Cajal (ICC) en honor a su descubridor. Cien años más tarde estas células siguen siendo el centro de numerosas investigaciones. Este trabajo tiene el objetivo de realizar una revisión acerca de los conocimientos actuales de estas células y su implicación en la patología digestiva.

Las ICC son unas células fusiformes o triangulares cuyo origen embrionario parece estar tanto en las células mesenquimales como en las células de la parte ventral del tubo neural (VENT). Se encuentran a lo largo de todo el tubo digestivo y en sus diferentes capas (plexo mientérico, capa muscular circular y longitudinal, plexo muscular profundo, submucosa y plexo submucoso y subserosa). En función de su localización presentan características propias. Ultraestructuralmente presentan una serie de características que permiten reconocerlas y distinguirlas de otras células mesenquimales: numerosas mitocondrias, filamentos intermedios, retículo endoplasmático liso y rugoso bien desarrollados, numerosos polirribosomas libres, caveolas, y lámina basal parcialmente desarrollada. Establecen contactos mediante uniones GAP con las células musculares lisas y otras células adyacentes. Actualmente se van identificar gracias al receptor c-Kit y otros marcadores mediante inmunohistoquímica.

Son tres las funciones que se les han atribuido, actividad marcapasos, mediación en la neurotransmisión y actuación como mecanorreceptores.

Cajal no solo describió estas células en el aparato digestivo sino también en el páncreas y predijo que se encontrarían fuera del aparato digestivo. Efectivamente, en años recientes, se han descubierto otras localizaciones de las ICC. Fuera del tracto gastrointestinal reciben el nombre de ICC-like o telocitos, proponiéndose para estas células diversas funciones

Por último en cuanto a su implicación en patología digestiva se ha visto como su número y actividad se reducen en patologías de la motilidad del aparato digestivo como la gastropatía diabética, la Gastroparesia idiopática, el envejecimiento y otros trastornos motores. También se ha demostrado la implicación de las ICC en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) gracias a la presencia de los marcadores c-kit (CD117), CD34 y ANO1 (DOG1).

2- SUMMARY

Santiago Ramón y Cajal discovered cells in the small intestine of frogs and mammals that he initially considered "interstitial sympathetic neurons". They later received the name of interstitial cells of Cajal (CCI) in honour of their discoverer. One hundred years later, these cells are still the focus of much research. The aim of this paper is to review the current knowledge of these cells and their involvement in digestive pathology.

CCI are spindle or triangular cells whose embryonic origin seems to be both in mesenchymal cells and in cells of the ventral part of the neural tube (VENT). They are found throughout the digestive tract and in its different layers (myenteric plexus, circular and longitudinal muscular layer, deep muscular plexus, submucosa and submucosal plexus and subserosa). Depending on their location, they have their own characteristics. Ultrastructurally, they present a series of characteristics that allow them to be recognised and distinguished from other mesenchymal cells: numerous mitochondria, intermediate filaments, well-developed smooth and rough endoplasmic reticulum, numerous free polyribosomes, caveolae, and partially developed basal lamina. They establish contacts via GAP junctions with smooth muscle cells and other adjacent cells. They are currently being identified by c-Kit receptor and other markers by immunohistochemistry.

Three functions have been attributed to them: pacemaker activity, mediation of neurotransmission and mechanoreceptor activity.

Cajal described these cells not only in the digestive tract but also in the pancreas and predicted that they would be found outside the digestive tract. Indeed, in recent years, other locations of CCIs have been discovered. Outside the gastrointestinal tract, they are called ICC-like or telocytes, and various functions have been proposed for these cells.

Finally, as regards their involvement in digestive pathology, it has been shown that their number and activity are reduced in digestive tract motility pathologies such as diabetic gastropathy, idiopathic gastroparesis, ageing and other motor disorders. The involvement of CCIs in gastrointestinal stromal tumours (GIST) has also been demonstrated by the presence of c-kit (CD117), CD34 and ANO1 (DOG1) markers.

3- MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo sigue un diseño descriptivo y consiste en una búsqueda de información y revisión bibliográfica acerca de las células intersticiales de Cajal.

Las gráficas de la figura 1 muestran el número de publicaciones recogidas en la base Pubmed en los últimos 40 años con el criterio de búsqueda para las ICCS: interstitial cell of cajal.

Observamos como en 1980 solo aparecen recogidos 4 artículos que hagan referencia a estas células, que habían sido descritas por Cajal cien años antes. El interés va aumentando hasta un máximo de 148 artículos en el año 2014, fechas en la que se conoce la relación de estas células con los tumores GIST. En años sucesivos se mantiene en un número aproximado de publicaciones hasta 2020 en el que se recogen 133 publicaciones sobre las ICCs.

La denominación de telocitos para las ICCS en localizaciones fuera del digestivo, solamente aparece hace diez años, siguiendo como criterio de búsqueda: telocyte. El mayor nº de publicaciones sobre telocitos se produce en el año 2016 en el que se recogen 91 trabajos sobre estas células, número que va decreciendo ligeramente hasta 2020 (66 artículos). Pensamos que es interesante realizar este tipo de análisis cuando se produce la aparición de un término nuevo "telocito" para denominar unas células ya conocidas, pero que se van descubriendo en otras localizaciones, como por otra parte ya predijo Cajal. Obviamente sería demasiado extenso para este trabajo analizar este gran volumen de publicaciones.

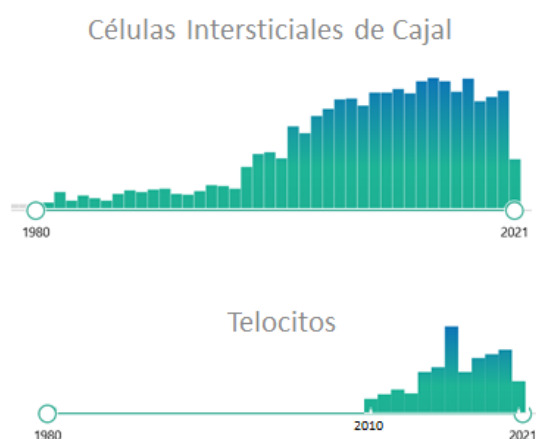


Figura 1: gráfica que recoge las publicaciones en pubmed sobre las células intersticiales de cajal y los telocitos desde 1980 hasta la actualidad.

Las bases de datos empleadas para la búsqueda bibliográfica han sido PubMed, google académico y alcorze.

Los criterios de inclusión fueron artículos con preferencia de texto completo gratis en español e inglés, título relacionado con el tema a tratar, seleccionando aquellos que cumplieren con los objetivos y fueran interesantes para la realización del trabajo. El tipo de documentos seleccionados fueron revisiones, estudios de investigación originales y capítulos de libros.

De los trabajos seleccionados hemos revisado en profundidad principalmente los artículos citados, pero además hemos leído con interés numerosos resúmenes e introducciones de otros trabajos para conocer más acerca del tema. También en este sentido formativo han sido de gran importancia las charlas mantenidas con mi directora de TFG.

Las **palabras claves** empleadas en la búsqueda bibliográfica fueron: interstitial cells of cajal, células intersticiales de cajal, ICC, ICC morphology, ICC ultrastructure, cilio primario, primary cilium, C-kit, ICC pacemakers, ICC functions, ICC-like, telocyte, ICC and pathology, GIST.

4- INTRODUCCIÓN

4.1- DESCUBRIMIENTO DE LAS ICC

Aunque la labor investigadora de Santiago Ramón y Cajal se centró principalmente en el estudio del Sistema Nervioso Central, realizó también una serie de investigaciones, menos conocidas, acerca de la inervación del intestino. En ellas describió junto a los plexos de Auerbach y Meissner, otros plexos nerviosos, submuscular, periglandular e intraviloso, que hasta entonces no habían sido descritos (figura 2A).

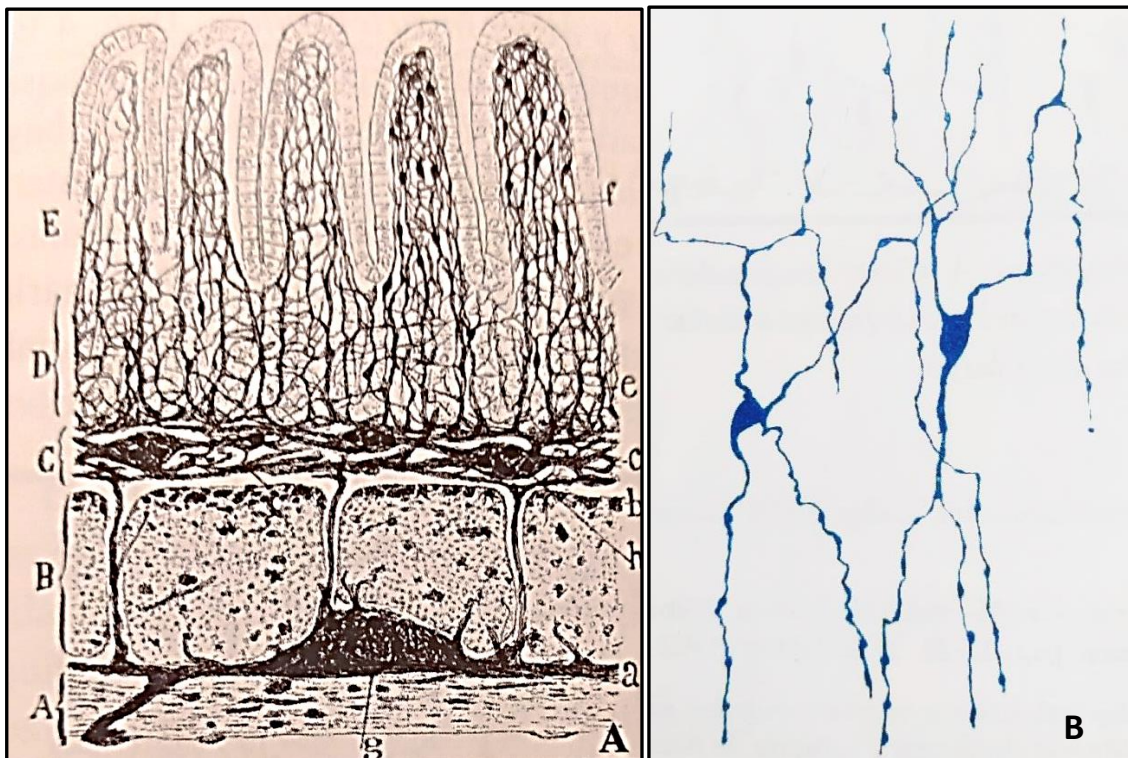


Figura 2: **2A:** Dibujo original de Cajal de los plexos entéricos. El corte corresponde a un corte longitudinal del intestino delgado de cobaya (Cajal S.R.1899 ¹). **2B:** Dibujo original de La Villa, discípulo de Cajal de dos células intersticiales (La Villa 1887 ²).

En el curso de estas investigaciones descubre en el intersticio del intestino delgado de la rana y de mamíferos unas células que Ramón y Cajal describe como “*ciertos corpúsculos nerviosos*”. Los va a llamar “*neuronas simpáticas intersticiales*” ³.

Estas nuevas células las describe como fusiformes o triangulares con escaso protoplasma. También observó que del cuerpo celular partían expansiones largas, varicosas y ramificadas en ángulo recto (figura 1B). Los somas de estas células los

localizó entre las células musculares, adosadas a las fibras nerviosas en los bordes del plexo de Auerbach y cercanas a los vasos sanguíneos ³.

Estas células intersticiales se tiñen muy bien con azul de metileno y cromato de plata. Debido a esto, a sus características morfológicas y a la estrecha relación que guardaban con las fibras nerviosas, Cajal consideró estas células como neuronas, pero de carácter primitivo. Cajal las consideró neuronas primitivas debido a que en los procesos citoplasmáticos no se podía diferenciar entre dendritas y axones ³.

Otros autores de aquella época fueron confirmando la existencia de estas células hasta que Dogiel les dio el nombre con el que son conocidas en la actualidad, células intersticiales de Cajal (ICCs por sus siglas en inglés).

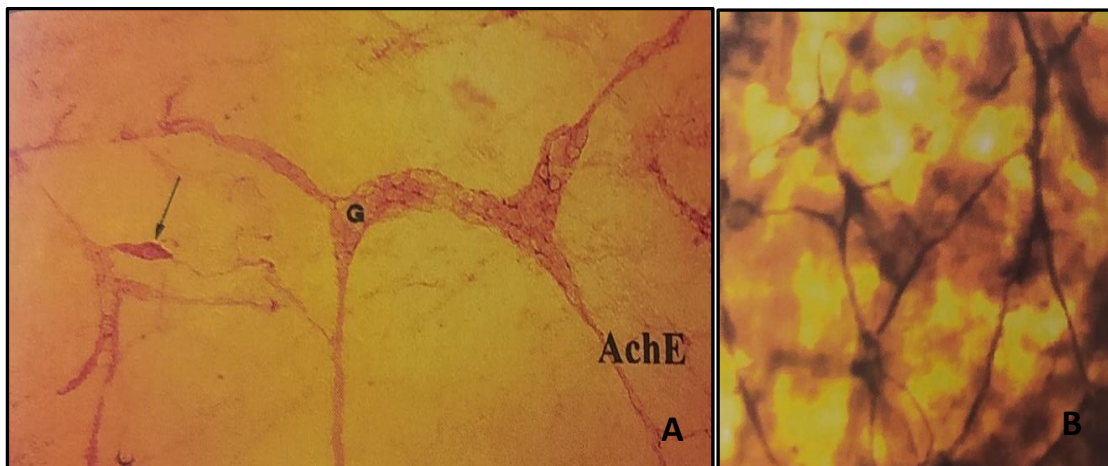


Figura 3: Células intersticiales con diferentes técnicas de tinción **3A:** técnica de Acetil-colinesterasa (AChE) que pone de manifiesto fibras nerviosas colinérgicas. La flecha señala una ICC interconectando las mayas de fibras del plexo mientérico. G: ganglio del plexo. **3B:** Técnica de Tetróxido de Osmio-Yoduro de Zn que tiñe las ICCs de color pardo oscuro (Junquera 2003 ³)

4.2- JUSTIFICACIÓN DE ESTA REVISIÓN

A lo largo de los años se ha seguido estudiando a las ICCs. Sin embargo siempre ha existido un conflicto debido a la presencia de características similares con otras células. Han sido confundidas con fibroblastos debido a la localización en el tejido conectivo de las ICC pero también con neuronas y células gliales por su relación con los plexos y fibras nerviosas. Además por su morfología se las llegó a considerar también como células de músculo liso modificadas. Esto hacía que muchas de sus características, su

verdadera naturaleza y sus funciones fueran desconocidas. Esto hace que surjan varias preguntas:

- ¿Se han conseguido distinguir perfectamente estas células?
- Cajal predijo que estas células se encontrarían también en otras localizaciones diferentes del tubo digestivo, donde efectivamente en los últimos 15 años han sido descubiertas. ¿En qué localizaciones se han encontrado las ICC denominadas ICC-like o telocitos? ¿Por qué y cuándo se ha cambiado su denominación para llamarlas telocitos?
- ¿Tienen las ICC implicaciones en procesos patológicos? ¿En cuáles?

Para responder a estas preguntas nos hemos propuesto los siguientes objetivos:

- Analizar qué métodos nos permiten caracterizar las ICCs y distinguir las de otros tipos celulares.
- Revisar los diferentes trabajos que describen las ICCs en otras localizaciones.
- Comparar las funciones realizadas por estas células según su localización.
- Valorar el papel de las ICCs en diferentes patologías de la motilidad intestinal.
- Conocer por qué estas células pueden producir un tumor.

5- LOCALIZACIÓN Y SUBTIPOS

Las ICC se localizan a lo largo de todo el tubo digestivo. Sin embargo dependiendo de que parte del tubo digestivo nos encontremos, las ICC presentarán unas características morfológicas y una organización distinta.

Por eso se han clasificado en diferentes subtipos dependiendo de la localización ⁴ (figura 1):

- ICC del plexo mientérico (ICC-MP): se localizan entre las capas de músculo circular y longitudinal del tracto digestivo, formando una red celular en torno al plexo mientérico. Son células multipolares y tienen de 3 a 5 procesos celulares citoplasmáticos primarios que a su vez proyectan procesos secundarios y terciarios. Son más numerosas en el intestino delgado.
- ICC de la capa muscular circular (ICC-CM): se disponen de forma paralela a la capa muscular en la que se encuentran. Son células bipolares. Presentan algunas diferencias en función de la localización. En el intestino delgado presentan

ramas citoplásmicas secundarias y están poco relacionadas con los haces nerviosos. En cambio en el estómago y en el colon tienen forma de huso alargado y se distribuyen de manera densa en los haces nerviosos.

- ICC de la capa muscular longitudinal (ICC-LM): son similares en cuanto a la forma celular a las ICC-CM. Son menos numerosas que estas últimas en todo el tracto gastrointestinal. Tanto a las ICC-LM como a las ICC-CM se les denomina de manera conjunta células intersticiales intramusculares o ICC-IM.
- ICC del plexo muscular profundo (ICC-DMP): se encuentran a nivel del plexo muscular profundo. Este plexo se encuentra cerca de la superficie submucosa del músculo circular y se encuentra separado de la submucosa por unas células musculares especializadas ⁵. Son células multipolares con procesos que se distribuyen paralelamente a los ejes largos de las fibras musculares. Además se relacionan de manera estrecha con los haces nerviosos y las fibras de la capa muscular circular.
- ICC de la submucosa y plexo submucoso (ICC-SM y ICC-SMP): se localizan entre el tejido conectivo submucoso y la capa muscular más interna del píloro del estómago y del colón. Son multipolares con procesos secundarios y se disponen paralelas a las capas musculares más próximas.
- ICC de la subserosa (ICC-SS): tienen una forma estrellada y se encuentran en el tejido conectivo de la capa serosa. Son poco numerosas.
- ICC-SEP: también se han descrito células intersticiales de Cajal en los tabiques de tejido conectivo ⁶.

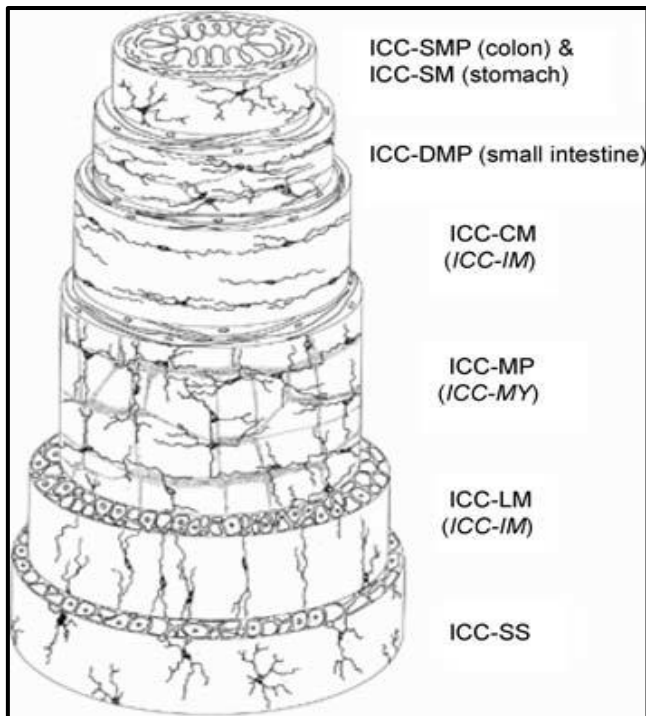


Figura 4: Tipos de ICC en sus respectivas localizaciones en el tracto gastrointestinal (Komuro 2006⁴)

6- ORIGEN EMBRIONARIO

El origen embrionario de las ICC parece estar tanto en las células mesenquimales como en las células de la cresta neural⁷.

Diferentes estudios demuestran que las ICC tienen un origen mesenquimal. Las ICC presentan en su membrana un receptor, el c-kit, el cual es fundamental para la su diferenciación y supervivencia. En un primer momento se encontraron en el intestino embrionario unas células c-kit positivas que todavía no tenían las características de las ICC maduras. Algunas de estas células c-kit positivas, que se encuentran próximas a las células neurales, reciben una señal inductora por parte de estas últimas, que expresan el factor de células madre (SCF). Esta señal hace que las células c-kit positivas se diferencien en ICC maduras. En ausencia de SCF las otras células c-kit positivas se diferencian en células musculares lisas^{7 8 9}.

Por lo tanto según esta teoría las ICC tendrían un precursor común con las células de musculo liso del intestino.

Por otro lado encontramos las células de la parte ventral del tubo neural (VENT). Estas van a migrar hasta una parte del intestino primitivo que dará lugar al esófago, el

estómago y una parte del duodeno. Algunos estudios demuestran que en esta zona las células VENT se diferencian hacia uno de los subtipos de ICC ¹⁰.

En definitiva se acepta que las ICC proceden de las células mesenquimales y de la cresta neural y a consecuencia de una interacción recíproca entre ambos tipos celulares ⁷.

7- ULTRAESTRUCTURA Y MARCADORES

Como hemos visto en un primer momento las ICC tenían que ser identificadas por su morfología mediante técnicas variadas de tinción. Sin embargo gracias al desarrollo del microscopio electrónico y la inmunohistoquímica hoy en día se pueden diferenciar y caracterizar a las células intersticiales de Cajal.

En los siguientes puntos vamos a describir las ICC al observarlas en el microscopio electrónico así como una serie de marcadores típicos que pueden ser identificados mediante inmunohistoquímica.

7.1- CARACTERÍSTICAS ULTRAESTRUCTURALES

Con el microscopio electrónico se han podido describir una serie de características ultraestructurales de las ICC lo que ha permitido diferenciarlas de otras células en el tracto gastrointestinal.

La forma de las células varía en función de su localización. En general son fusiformes o triangulares. Presentan un núcleo de gran volumen y citoplasma perinuclear que se expande con largas prolongaciones citoplasmáticas ¹¹.

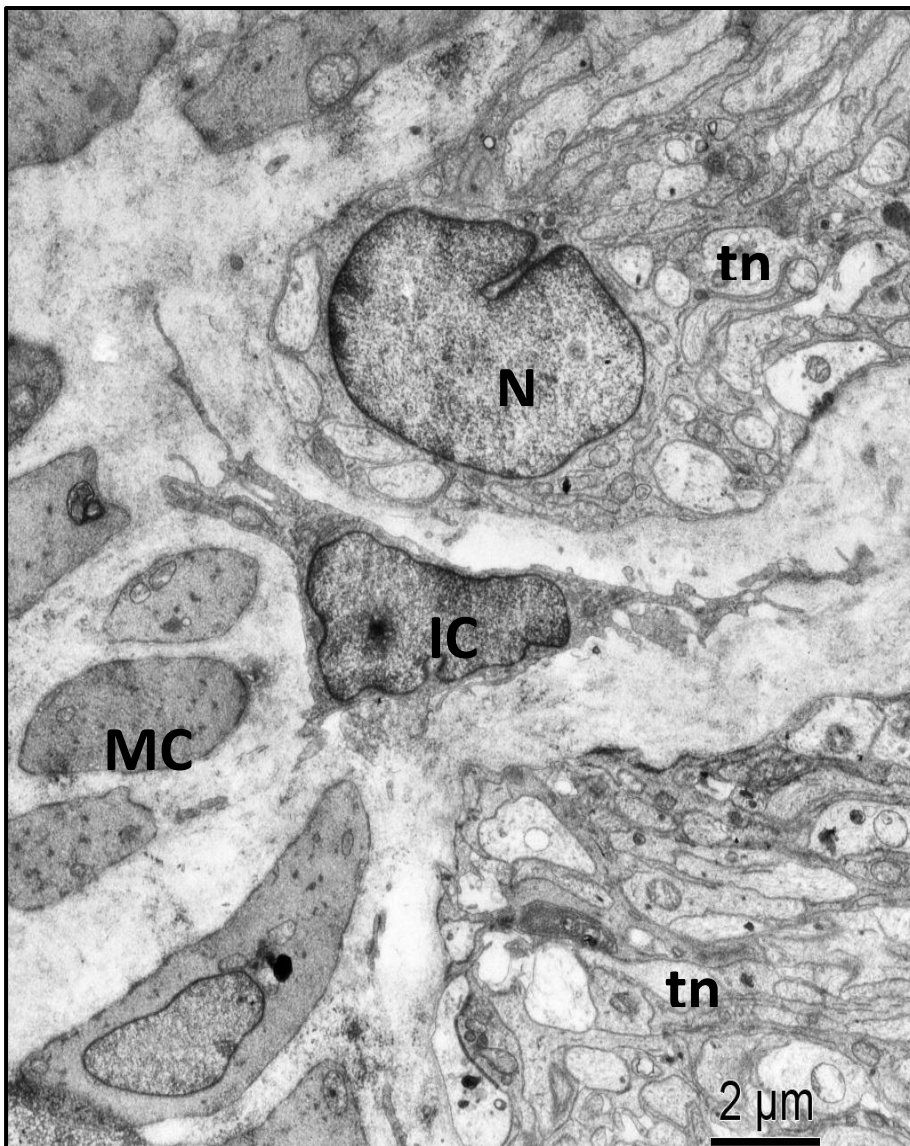


Figura 5. Célula intersticial de Cajal (ICC) entre los troncos nerviosos del plexo mientérico del colon humano. **N:** neurona de un ganglio, **ICC:** célula intersticial de Cajal de forma triangular con núcleo voluminoso y largas prolongaciones de su citoplasma. **tn:** troncos de axones amielínicos del plexo mientérico. **MC:** capa de musculatura circular. Imagen cedida por la Dra Junquera.

Las ICC se caracterizan por presentar ¹²:

- Numerosas mitocondrias
- Filamentos intermedios
- Caveolas
- Lámina basal parcialmente desarrollada.
- Retículo endoplasmático liso bien desarrollado con abundantes vesículas
- Abundancia de ribosomas libres
- Retículo endoplasmático rugoso con escasas vesículas
- Uniones GAP con las células de músculo liso y otras células adyacentes

Otra característica que presentan las ICC al microscopio electrónico es la presencia de un cilio primario. Este presenta una estructura típica de 9+0 debido a la ausencia del par central de microtúbulos ¹¹, se trata por tanto de un cilio no motor por carecer del par central y de la proteína motora dineína. Su función sería sensorial al concentrar en su membrana diferentes receptores capaces de iniciar vías de señalización importantes para las células, como lo son la división, la diferenciación o la migración celular.

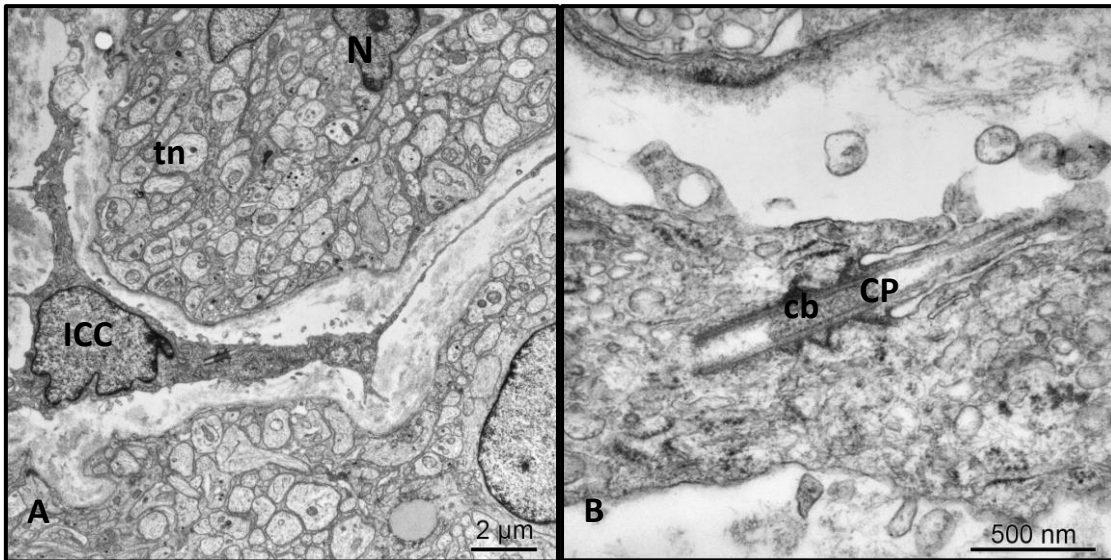


Figura 6: Plexo mientérico del colon humano **6A:** Célula intersticial ICC con largas y finas prolongaciones que se ramifican en ángulo recto. Núcleo voluminoso con estrecha franja de cromatina marginal. **N:** neurona **ICC:** célula intersticial de Cajal. **tn:** troncos de axones amielínicos del plexo mientérico. **6B:** Detalle de la foto 6A. Presencia del cilio primario que emerge desde el citoplasma hacia el espacio extracelular. **cb:** cuerpo basal **CP:** cilio primario. Imágenes cedidas por la Dra Junquera

Hay que tener en cuenta que las ICC pueden asemejarse en microscopía electrónica tanto a las células musculares lisas como a los fibroblastos.

De las células de músculo liso se van a diferenciar debido a la ausencia de filamentos gruesos en las ICC. Por su parte los fibroblastos no presentan caveolas, cisternas de retículo endoplasmático liso, filamentos intermedios y lámina basal. Todas estas estructuras sí que estarán presentes en las ICC ¹².

7.2- MARCADORES

Actualmente la mejor manera para identificar a las ICC es mediante la identificación del receptor c-Kit, el cual es muy importante para el desarrollo y mantenimiento de las células intersticiales.

El c-Kit es una glicoproteína transmembrana y forma parte de los receptores de tirosin-quinasa tipo III. El ligando es el factor de células madre (SCF). Está formado por tres dominios ^{13 14}:

- Un dominio hidrofóbico transmembrana
- Un dominio extracelular para la unión del ligando SCF
- Un dominio citoplasmático con actividad tirosin quinasa

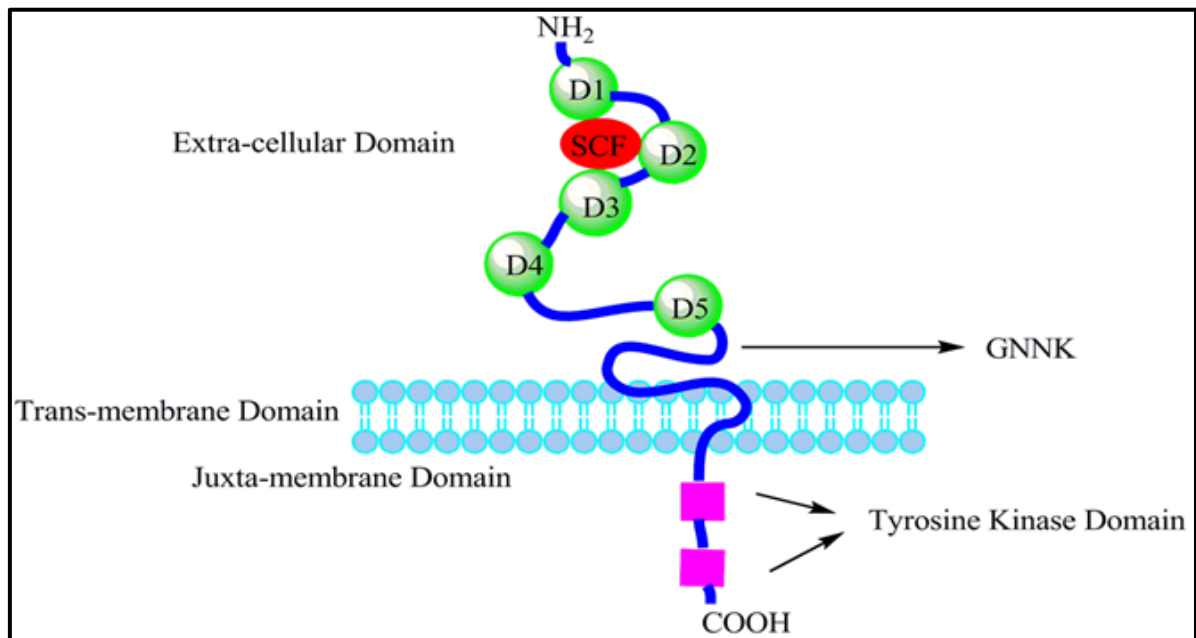


Figura 7: Estructura del receptor c-Kit: a nivel extracelular encontramos cinco dominios tipo Ig (D1-5). A nivel intracelular se encuentra el dominio tirosin quinasa (Jing Liang et al 2013) ¹⁵.

El c-Kit puede ser identificado mediante inmunohistoquímica utilizando para ello anticuerpos dirigidos frente a este receptor tirosin quinasa (figura 8).

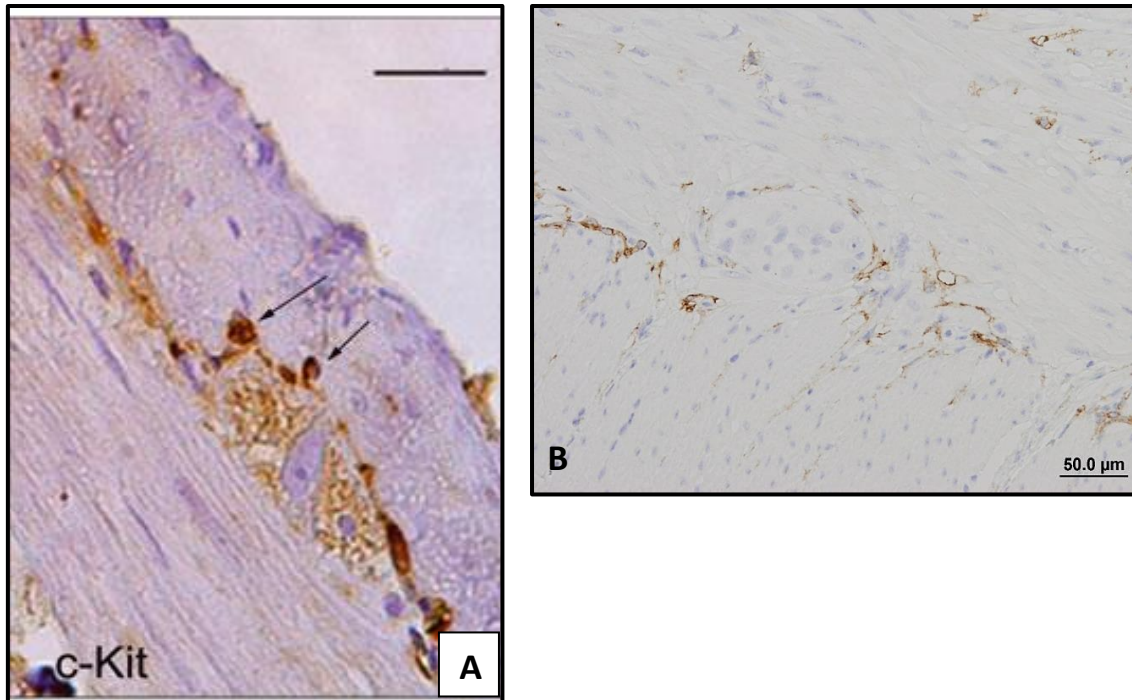


Figura 8: **8A:** cortes histológicos con técnica inmunohistoquímica. Las flechas señalan las estructuras positivas para c-kit, es decir las ICC. (Junquera et al 2007) ¹¹ **8B:** otra imagen de inmunohistoquímica positiva para c-Kit. Imagen cedida por la Dra Junquera.

Debido a que el c-Kit está presente en otras células en el tracto gastrointestinal, los mastocitos, se han tenido que buscar otros marcadores presentes en las ICC. El ANO1 es un canal de cloruro activado por calcio y anticuerpos dirigidos contra el mismo han demostrado que es un marcador que se encuentra en las ICC del tracto gastrointestinal. En este caso no se encuentra en los mastocitos por lo que es más específico ^{16 17}.

Otro marcador que podemos encontrar es la glicoproteína transmembrana CD34 aunque en este caso no es tan específico como el c-Kit o el ANO1 ¹¹.

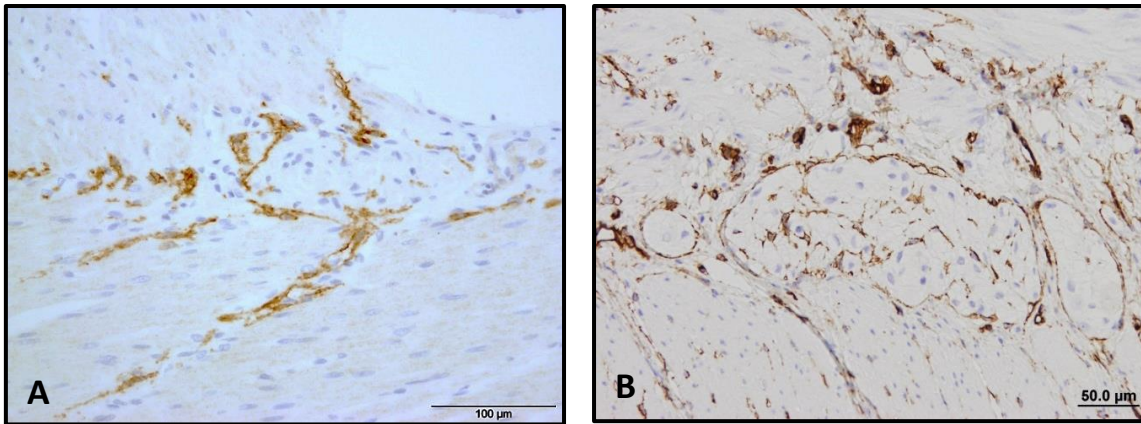


Figura 9: **9A:** marcaje inmunohistoquímico de ANO1. **9B:** marcaje para CD34 Cortes correspondientes al plexo mientérico del colón. Las células teñidas corresponden a las ICC. Imágenes cedidas por la Dra Junquera.

8- FUNCIONES DE LA ICC

Las ICC van a tener un papel importante en el sistema gastrointestinal. En concreto van a participar en la motilidad del tracto digestivo, una actividad que se encuentra altamente regulada.

En concreto se le atribuyen las siguientes funciones a las ICC:

- Actividad marcapasos
- Mediación en la neurotransmisión en el tracto digestivo
- Actuación como Mecanorreceptores

8.1- ACTIVIDAD MARCAPASOS

Ya en un primer momento Cajal sugirió la posibilidad de que las células que había descubierto ejercían la función de marcapasos. Durante los últimos años se ha avanzado en el estudio de las ICC y hoy en día está ampliamente aceptado que ejercen la función de marcapasos del tracto gastrointestinal.

Las ICC sirven como marcapasos eléctricos ya que generan de forma espontánea ondas eléctricas lentas en el tracto gastrointestinal. Las ondas eléctricas lentas se propagan, (mediante uniones de tipo gap), desde las ICC hasta las células del músculo liso y la despolarización que se produce en las mismas inicia la entrada del ion calcio y como consecuencia la contracción del músculo liso. Estas ondas lentas organizan las

contracciones intestinales al unísono, de forma fásica y son la base de la peristalsis. La frecuencia de la actividad del marcapasos ICC difiere en diferentes regiones del tracto gastrointestinal, así se producen tres ondas de despolarización por minuto en el estómago mientras que en el duodeno la frecuencia es de 11 a 12 por minuto ¹⁸.

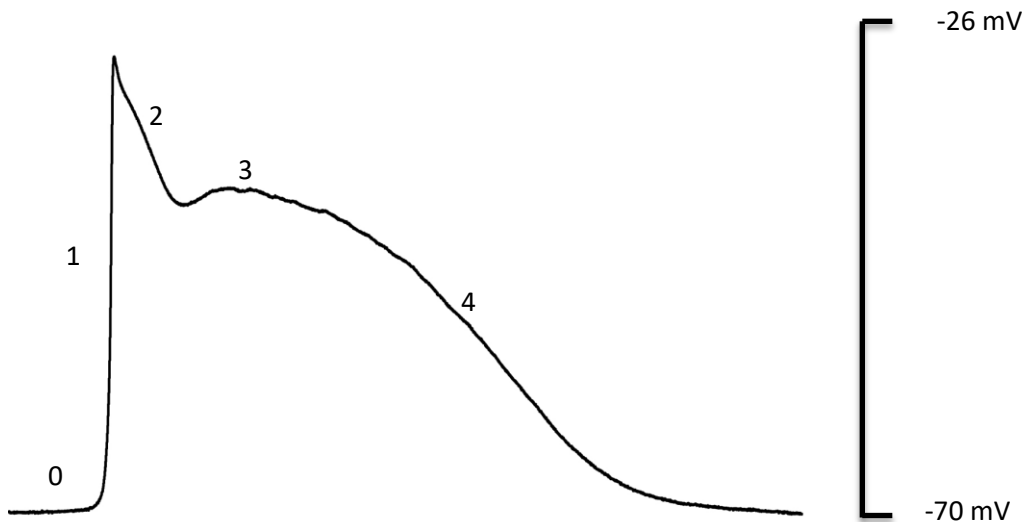


Figura 10: representación de una onda lenta eléctrica. Estas ondas cuentan con cuatro fases. En primer lugar se parte de un potencial de membrana de reposo de -70 mV (fase 0). Lo primero que va a ocurrir es la despolarización con la liberación del ion calcio (fase 1). Le seguirá una repolarización parcial (fase 2) seguido de una fase de meseta que se mantiene durante unos segundos (fase 3). Finalmente se produce la repolarización completa (fase 4) regresando al potencial de reposo ¹⁹.

8.2- MEDIACIÓN EN LA NEUROTRANSMISIÓN GASTROINTESTINAL

A lo largo del sistema digestivo podemos encontrar que las células de músculo liso están inervadas por neuronas simpáticas, parasimpáticas y entéricas. Estas neuronas van a mandar señales excitadoras e inhibitoras a las células musculares, lo que provocará la contracción y relajación del músculo.

Sin embargo estudios han demostrado que las ICC juegan un papel importante en la neurotransmisión. De este modo las ICC actuarían como intermediarias entre las neuronas y las células musculares lisas ¹⁹.

Neurotransmisores como la acetilcolina y la sustancia P actúan en las ICC-IM en el estómago y con ICC-DMP a nivel de intestino delgado ^{20 21}. Se ha demostrado que las ICC expresan receptores para diferentes neurotransmisores como los receptores muscarínicos M2 y M3 para acetilcolina y el receptor de tipo 1 del polipéptido intestinal vasoactivo, también conocido como VPAC1 ²².

Por otro lado también están presentes en las ICC las subunidades que conforman el GMP cíclico ²³. Esto es fundamental para la respuesta a la estimulación del NO en el tracto digestivo.

Otros múltiples estudios han demostrado la presencia de muchos otros receptores en las células intersticiales de Cajal. Esto demostraría por tanto que las ICC reciben señales excitatorias e inhibitorias de las neuronas.

Además existe otro argumento a favor de esta función de mediación y son los estudios realizado en ratones W/Ww en los cuales las ICC-IM están ausentes, en ellos se puede observar que las respuestas tras estimulaciones excitatorias e inhibitorias estaban ausentes o disminuidas ²⁴.

8.3- ICC COMO MECANORRECEPTORES

Durante la ingesta de alimentos se van a producir el aumento de volumen de las estructuras gastrointestinales. Estos aumentos de volumen van a acompañarse de un aumento del peristaltismo. En este proceso se cree que están involucradas las ICC.

Cuando se produce el estiramiento del antro gástrico va a dar lugar a su vez al estiramiento de las ICC-IM. Cuando esto sucede se va a producir una despolarización y un aumento de la frecuencia de ondas lentas que a su vez provocan un aumento de las contracciones peristálticas²⁵.

Esto se ha podido comprobar en ratones W/Ww, que carecen de ICC-IM. En ellos hay una ausencia de respuesta a la distensión. Por lo tanto esto demostraría la importancia de las ICC en la mediación de las respuestas al estiramiento ²⁶.

9- ICC EN OTRAS LOCALIZACIONES.

Cajal no solo describió las “*neuronas intersticiales*” en el intestino, sino que también lo hizo en la proximidad de los vasos, en tejido periglandular y en el páncreas de conejo.

En los últimos años se han buscado las ICC en otras localizaciones fuera del intestino. A estas células se les denomina células intersticiales de Cajal like o ICC-like.

Para diferenciarlas de otras células y en base a sus características ultraestructurales Popescu y Faussonne-Pellegrini propusieron el nombre de telocitos ²⁷.

Se han descrito este tipo de células en multitud de órganos del cuerpo como por ejemplo en páncreas ²⁸, miometrio ²⁹, trompa de Falopio ³⁰, placenta ³¹, glándula mamaria ³², vesícula biliar ³³ y vías urinarias ³⁴. Estas son algunos ejemplos de las localizaciones en las que se han podido demostrar la presencia de las ICC-like. Como indica su nombre son células muy similares a las células intersticiales de Cajal. Al microscopio electrónico presentan las siguientes características ²⁷:

- Cuerpo celular pequeño
- Núcleo voluminoso
- Citoplasma perinuclear rico en mitocondrias
- Aparato de Golgi
- Retículo endoplasmático rugoso y liso
- Lámina basal delgada
- Abundantes caveolas



Figura 11: Mucosa oral, tres telocitos marcados por el asterisco (Berga C. Tesis Doctoral) ³⁵

Además la presencia de unas largas prolongaciones denominadas telópodos también es característica de estas células. Los telópodos tienen las siguientes características ²⁷:

- presencia de 1-5
- longitud de decenas de micrómetros
- presencia de un calibre desigual
- muestran unas zonas más anchas, los podoms, que se alternan con otros segmentos más finos, los podómeros. (Fig. 12)
- se organizan formando una red laberíntica
- presencia de uniones Gap

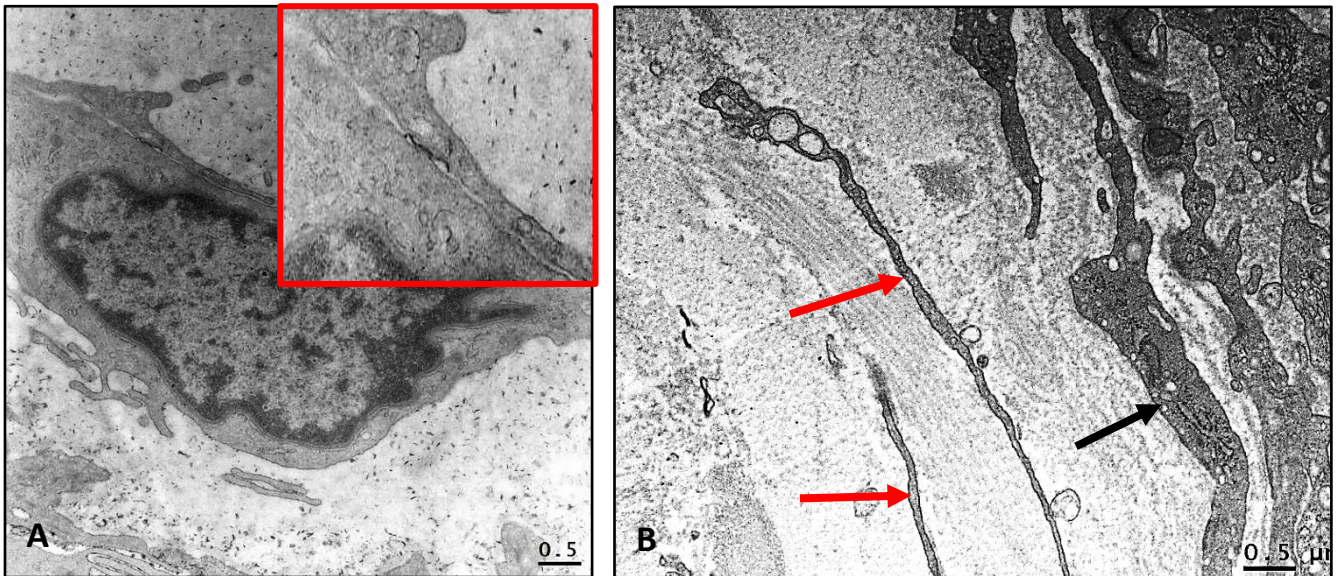


Figura 12: Mucosa oral **12A:** Telocito contactando con un telópodo. En el recuadro se aprecia en detalle una unión de tipo gap **12B:** Los telópodos presentan partes ensanchadas (podoms, flecha negra) que se alternan con partes filiformes (podómeros, flechas rojas) (Berga C. Tesis Doctoral) ³⁵

A pesar de la gran cantidad de publicaciones acerca de los telocitos sus funciones todavía están poco estudiadas. Las funciones que se les atribuyen no están basadas en pruebas funcionales si no en los tipos de células que se encuentran próximas a los telocitos. Algunas de las funciones que se han propuesto son ³⁶:

- Contribución a la estructura de los órganos: debido a su estrecha relación con numerosas células en su entorno podrían facilitar el soporte estructural de los tejidos durante el desarrollo y la homeostasis.
- Modulación de la sensibilidad mecánica.
- Comunicación y señalización entre células: los telocitos establecen contactos estrechos mediante uniones Gap con sus células vecinas. Esto podría indicar su importancia en la comunicación transmisión de señales.
- Regulación de la respuesta inmune, ya que expresan citoquinas a nivel cardiaco, de la piel e intestinal.
- Nicho de células madre intestinales. Existen varios estudios que sugieren que los telocitos pueden llevar a cabo esta función.

Organ	Localization	Associated cells	Reference(s)
Heart	Epicardium, endocardium, myocardium	Plasma cells, lymphocytes, capillaries, nerve fibers, satellite cells	Gherghiceanu et al., 2010; Kostin, 2010; Popescu et al., 2010
Heart valves	Apex and base of heart valves: mitral valve, tricuspid valve, aortic valve	Stem cells	Yang et al., 2014
Pulmonary veins	Myocardial sleeves of pulmonary veins	Capillaries, nerve endings	Gherghiceanu et al., 2008
Aorta, blood vessels	Muscle layer surrounding blood cells	Arterioles, venules, capillaries	Zhang et al., 2015
Trachea and bronchi	Trachea and lung stroma, between smooth muscle fibers	Smooth muscle cells, subepithelium	Rusu et al., 2012
Lungs	Bronchoalveolar junctions, in subepithelial stroma	Epithelium, stem cells	Popescu et al., 2011a,b
Meninges and choroid plexus	Choroid plexus interstitium	Putative stem cells, blood vessels, ependymal cells	Popescu et al., 2012
Striated muscle	Skeletal muscle interstitium	Nerve endings, capillaries, satellite cells, myocytes	Popescu et al., 2011a,b
Fascia lata	Among collagen fibers	Collagen fibers	Dawidowicz et al., 2015
Papillary and reticular dermis	In reticular dermis, perifollicular sheath, around sebaceous glands, eccrine sweat glands	Blood vessels, glands, arrector pili muscles, stem cells, immune cells	Ceafalan et al., 2012
Limbus and uvea	Lamina propria of conjunctiva, limbal area, sclera, pars plana of ciliary body, iris stroma, beneath corneal epithelium	Epithelium, stromal stem cells, nerve endings, melanocytes, macrophages	Luesma et al., 2013
Esophagus	Lamina propria of esophageal mucosa, muscular layer	Lymphocytes, nerves, capillaries	Chen et al., 2013
Duodenum	Lamina propria, below mucosal crypts	Immune cells, blood vessels, nerve endings	Cretoiu et al., 2012a,b
Jejunum	Subepithelium, between smooth muscle cells of muscularis mucosae	Immune cells, epithelium, smooth muscle cells, nerve bundles	Cretoiu et al., 2012a,b
Colon	Mucosa, submucosa, muscularis, subepithelium	Muscle bundles, nerve structures, blood vessels, gastric glands, epithelium, epithelial stem cells	Cretoiu et al., 2012a,b
Salivary glands	Parotid stroma, interacinar stroma, subductal stroma	Ducts, blood vessels, parotid gland acini	Nicolescu et al., 2012
Gall bladder	Near epithelium, interstitial spaces between smooth muscle fibers	Smooth muscle cells, capillaries	Hinescu et al., 2007
Pancreas	Pancreatic exocrine	Blood vessels, nerves, acinar cells and ducts	Popescu et al., 2005
Bone marrow	Bone marrow	Arteriola, capillaries	Li et al., 2014
Mammary gland	Mammary gland stroma	Nerve fibers, capillaries, immune cells, fibroblasts	Gherghiceanu and Popescu, 2005
Fallopian tube	Fallopian tube ampular region, lamina propria, between smooth muscle fibers	Epithelium, capillaries	Popescu et al., 2007
Myometrium	Among myometrial fibers	Myocytes, nerve fibers, capillaries	Ciontea et al., 2005
Placenta	Mesenchymal tissue of villi	Blood vessels, collagen fibers, vascular smooth muscle cells	Suciu et al., 2007
Kidney	Sub-capsular space	Macrophages	Zheng et al., 2012
Ureter and urinary bladder	Between smooth muscle bundles in lamina propria	Smooth muscle cells, nerve endings, capillaries	Zheng et al., 2012
Prostate	Fibromuscular stroma	Blood vessels, nerves, immune cells	Corradi et al., 2013

Tabla 1: la tabla recoge los diferentes órganos y localizaciones donde se han reconocido a los telocitos (Kondo and Kaestner 2019)³⁶

10- IMPLICACION EN PATOLOGIA

Como hemos visto las ICC son muy importantes para la motilidad del tracto digestivo. Por lo tanto en los trastornos motores del aparato digestivo las ICC van a verse afectadas.

Otra patología en la que se van a estar implicadas es en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

10.1- TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD

En este apartado vamos a ver una serie de patologías en las que la motilidad intestinal se encuentra afectada y la participación en las mismas de las ICC

10.1.1- Gastropatía diabética

Es una patología que va a afectar a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 mal controlada. Se caracteriza por un enlentecimiento del vaciado gástrico. Entre sus síntomas destacan:

- Náuseas y vómitos
- Pérdida de peso
- Distensión abdominal
- Falta de apetito
- Reflujo gastroesofágico

La principal causa es la afectación del nervio vago y de sus ramas. Sin embargo se ha visto que también se ven afectadas las ICC lo que podría explicar también ese retraso en el vaciamiento gástrico debido a su importancia en la motilidad gástrica.

Se ha demostrado que en los pacientes diabéticos que presentan esta patología hay una reducción del número de ICC en los músculos del estómago ³⁷.

Otros estudios han demostrado en el antro y el cuerpo gástrico alteraciones en la ultraestructura de las ICC y una disminución de las ondas lentas marcapasos ³⁸.

Otro cambio que se ha visto en los pacientes con diabetes mellitus es una disminución de macrófagos CD206+ asociada a una disminución de ICC. Estos macrófagos tendrían un papel protector sobre las ICC ³⁹.

En la actualidad existen gran variedad de estudios que demuestran las alteraciones en las ICC producidas en esta enfermedad ⁴⁰.

10.1.2- Gastroparesia idiopática

La Gastroparesia idiopática es otra patología caracterizada por un retraso en el vaciamiento gástrico en ausencia de obstrucción mecánica.

Los síntomas son similares a los que aparecen en la gastropatía diabética. Algunos de ellos son la saciedad precoz, las náuseas, los vómitos, la distensión abdominal entre otros.

En esta enfermedad al igual que ocurría en la diabetes también se observa una disminución de las ICC. Además de la disminución en el número, en las ICC presentes se pueden apreciar cambios sugestivos de lesión como por ejemplo fibrosis especialmente en torno a los nervios. Esta fibrosis provoca la pérdida de contacto de las ICC con los nervios, las células musculares lisas y también con otras células intersticiales ⁴¹.

10.1.3- Envejecimiento

Con el envejecimiento también aparecen problemas en la motilidad intestinal. Una de las patologías más frecuentes que aparecen con el envejecimiento del aparato digestivo es el estreñimiento. Este aparece como consecuencia de muchos factores.

En el envejecimiento también se observan cambios a nivel de las ICC lo que contribuye al enlentecimiento en la motilidad del aparato digestivo. El número y volumen de ICC en el estómago y en el colón disminuyen con la edad ⁴².

10.1.4- Otras enfermedades de la motilidad

Existen otras enfermedades en las que la motilidad está alterada en las que podrían estar implicadas las ICC.

La enfermedad de hirschprung es una patología de los recién nacidos. Carecen de peristaltismo y podría deberse a una formación alterada de las ICC durante el desarrollo fetal ⁴³.

El síndrome de intestino irritable se caracteriza por episodios diarreicos alternados con periodos de estreñimiento. La motilidad está claramente alterada en esta patología y por lo tanto las ICC podrían estar implicadas en ella ⁴³.

La enfermedad de Chagas es una patología provocada por un parásito, el tripanosoma cruzi. En su fase crónica afecta entre otros órganos al aparato digestivo provocando megacolon y megaesófago. Estudios han demostrado que las ICC están reducidas en las distintas capas del colon ⁴⁴.

Como podemos ver en todos estos trastornos de la motilidad hay un componente común, la disminución del número o alteración de las funciones de las ICC. Como hemos visto las células intersticiales son muy importantes para la motilidad gástrica por su función marcapasos y participación en la neurotransmisión gastrointestinal. Por lo tanto las alteraciones en la ICC, junto con la afección de otras estructuras, podrían explicar los trastornos motores que se producen en estas patologías.

10.2- TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST de sus siglas en inglés) son uno de los tumores mesenquimales más frecuentes en el aparato digestivo, suponiendo un 1% del total de tumores en el tracto gastrointestinal.

La localización más frecuente es en el estómago y el intestino delgado pero pueden localizarse a cualquier nivel desde la boca hasta el ano.

El tamaño y los síntomas pueden variar desde ser de pequeño tamaño y no producir sintomatología hasta ser de gran tamaño y producir síntomas como dolor abdominal u obstrucción intestinal completa.



Figura 13: Tumor GIST de gran tamaño en el estómago (Al-Sajee and Huizinga 2012) ⁴⁵

Histológicamente este tipo de tumores pueden variar y se les ha denominado en épocas pasadas como leiomiomas, leiomiosarcomas y otras denominaciones distintas. Sin embargo hoy en día se conoce que se originan a partir de las ICC, gracias a los marcadores inmunohistoquímicos que presentan. Los GIST van a expresar c-Kit (CD117), CD34 y ANO1 (DOG1) ^{45 46}. La presencia de esos marcadores confirmaría la implicación de las ICC en estos tumores.

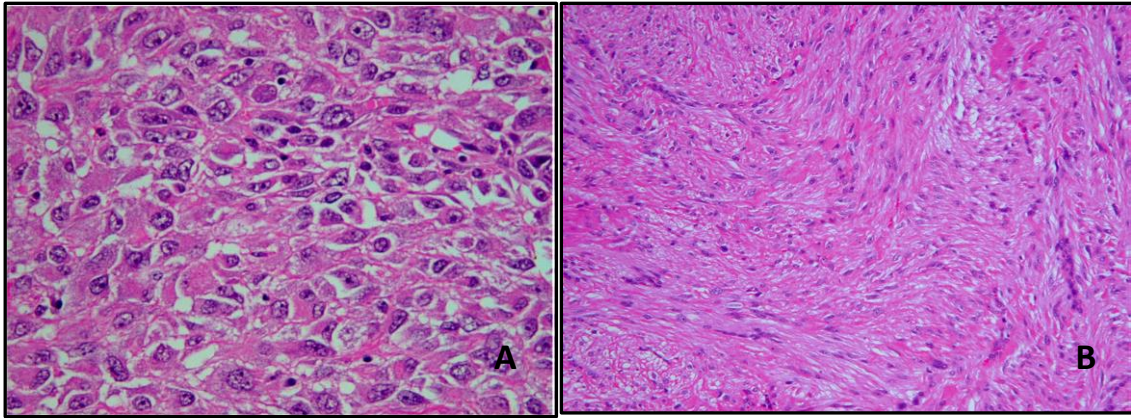


Figura 14: **14A:** corte de GIST con componente celular epitelioides. Tinción hematoxilina-eosina (x200) **14B:** corte de GIST con componente celular fusiforme. Tinción hematoxilina-eosina (x200). (Al-Sajee and Huizinga 2012) ⁴⁵

Al microscopio óptico podemos ver dos fenotipos predominantes de células tumorales, epitelioides y fusiformes (figura 14). El estudio histopatológico de una biopsia del tumor permite identificar las características de los GISTs, que generalmente son de tipo mixto (células fusiformes en el 70-80%, de aspecto epitelioides en el 20-30%). A nivel ultraestructural las células epitelioides presentan un citoplasma poligonal, núcleo redondo con una eucromatina finamente distribuida y nucléolo prominente. Las células fusiformes presentan un núcleo con cromatina compactada en grumos y también nucléolo prominente. Ambos fenotipos van a presentar características ultraestructurales similares a las ICC: haces de filamentos, numerosas mitocondrias de gran tamaño, retículo endoplasmático abundante, microtúbulos, caveolas, procesos interdigitantes citoplasmáticos, lámina externa incompleta y uniones tipo GAP ⁴⁷.

Otra estructura que relaciona a los GIST con las ICC es la presencia del cilio primario en algunas células de estos tumores. Este cilio al igual que en las ICC presenta una estructura 9+0 ya que carece de par central, una longitud de 1-2 micrometros y ausencia de componentes relacionados con la motilidad como la proteína disneína ⁴⁷.

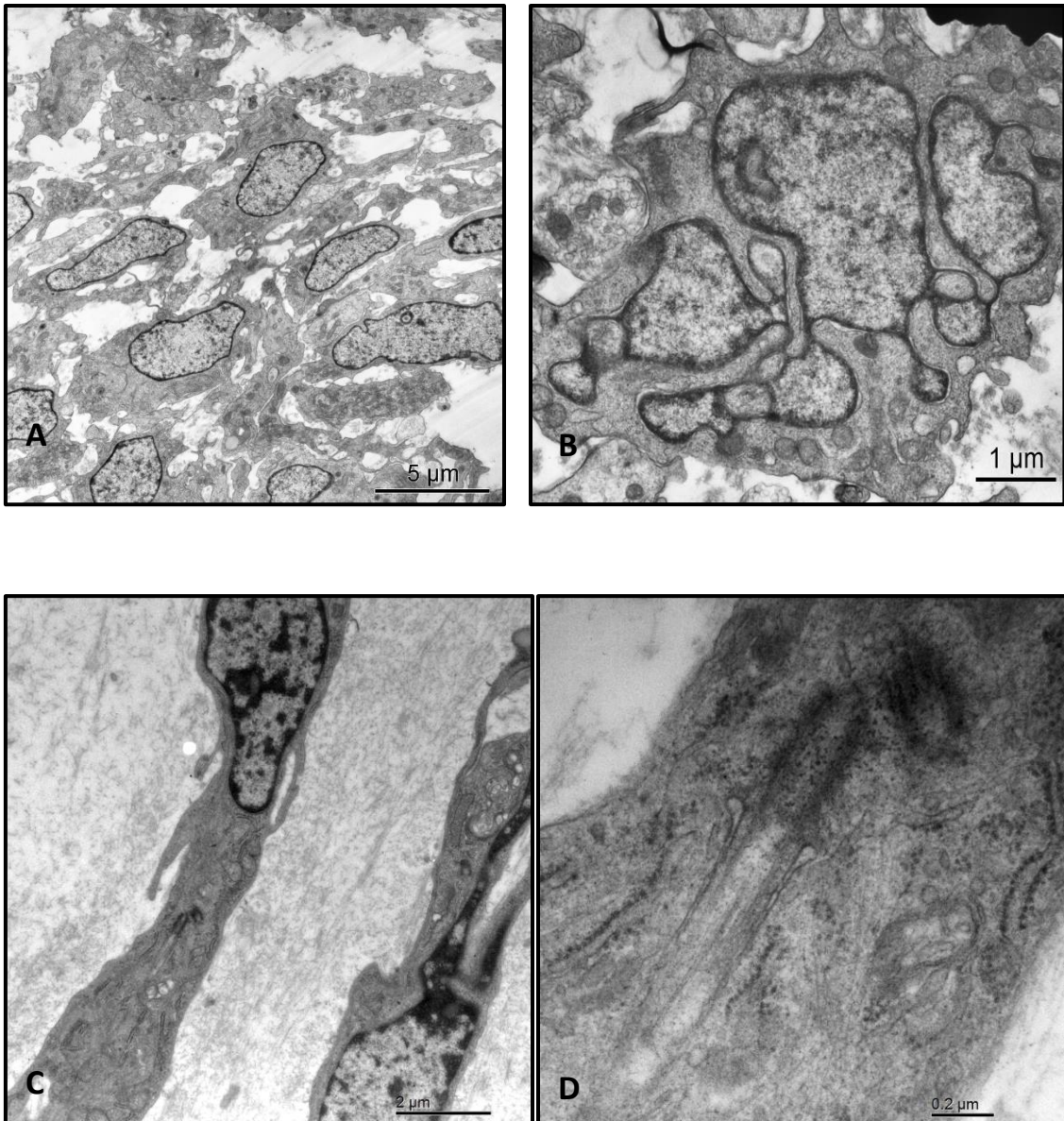


Figura 15: GIST gástrico. **15A:** Ultraestructura de las células de un GIST con fenotipo epitelioide. **15B:** Núcleo aberrante en una célula tumoral con profundas invaginaciones. **15C:** Células tumorales de fenotipo fusiforme. **15D:** Detalle de la anterior, cilio primario embebido en el citoplasma. Imágenes proporcionadas por el Dr. Castiella.

El tratamiento de elección de los GIST consiste en la resección quirúrgica. Sin embargo una vez conocida la presencia del receptor c-Kit en ellos se empezaron a utilizar en su tratamiento también inhibidores de la tirosin-kinasa como el Imatinib (Gleevec), un medicamento inicialmente comercializado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, que demostró ser útil para el tratamiento de los GIST ⁴⁵.

11- DISCUSIÓN

El conocimiento de las ICCs a lo largo de los años es un ejemplo de cómo pueden irse resolviendo muchas de las incógnitas planteadas gracias al desarrollo de nuevas técnicas de estudio.

Así la Microscopía electrónica ha permitido caracterizar detalles ultraestructurales que confirmaron todos los estudios morfológicos previos y las relaciones que establecen las ICCs entre sí, con células musculares y vasos sanguíneos mediante uniones de tipo gap⁴.

La aplicación de las técnicas inmunohistoquímicas ha permitido encontrar marcadores específicos que las diferencian de otras células con morfología similar a ellas, especialmente la caracterización del receptor c-kit en la membrana de las mismas⁴⁸, receptor necesario para la actividad pace-maker de las mismas¹⁸. Años más tarde se han localizado otros marcadores importantes que han permitido establecer subpoblaciones diferentes en estas células, como lo son el ANO1¹⁷.

La afectación de las ICCs en el aparato digestivo tiene como consecuencia la aparición de diferentes patologías relacionadas con la motilidad intestinal, algunas de ellas todavía en estudio⁴³.

El conocimiento de que los tumores GIST se originaban a partir de estas células fue un gran avance para el diagnóstico diferencial de los mismos ya que a veces se confundían con tumores de musculo liso (leiomiomas) o de origen nervioso (neurinomas). Muy importante fue el descubrimiento del origen molecular de la mutación del receptor c-kit⁴⁹, que permitió desarrollar un fármaco específico para su curación: el Imatinib (Gleevec). Me ha resultado interesante encontrarme con que Profesores de esta Facultad han publicado un estudio ultraestructural de estos tumores (Dr Castiella).

Como genialmente predijo Cajal, en los últimos años se han localizado ICCs en numerosas localizaciones fuera del digestivo, discutiéndose en la actualidad las funciones de estas células en los diferentes órganos encontradas^{29 32 36}. De especial interés resulta el papel de éstas células como progenitoras (stem cells) en diferentes nichos tisulares⁵⁰. Estas células en base a sus características ultraestructurales se han denominado telocitos²⁷, de alguna manera se intenta que desaparezca el nombre de su descubridor: Santiago Ramón y Cajal.

12- CONCLUSIONES

- Santiago Ramón y Cajal descubrió las células intersticiales que recibirían su nombre. Realizó una descripción detallada de las mismas y esto sirvió de base para las investigaciones posteriores.
- Gracias al microscopio electrónico se ha conseguido realizar una descripción ultraestructural de las características de estas células. Actualmente se identifican mediante marcadores específicos como el C-kit y ANO1.
- Se distribuyen a lo largo de todo el aparato digestivo y sus diferentes capas. A este nivel presentan tres funciones: marcapasos, mediación de neurotransmisión y actuación como mecanorreceptores.
- Como ya predijo Cajal se localizan en otros órganos como el páncreas, el miometrio o las vías urinarias. Estas células se denominan ICC-like debido a su parecido con las ICC del intestino. Sin embargo en los últimos años ha aparecido otra denominación, telocitos que busca su diferenciación con las ICC. A pesar de este cambio de denominación son las mismas células que Cajal observó en su investigación.
- Las funciones de las ICC-like o telocitos todavía no se conocen con exactitud aunque parece de especial interés su posible función como células madre.
- En cuanto a la patología intestinal, se ha visto que una alteración en su número y función van acompañadas de trastornos a nivel de la motilidad. Algunos ejemplos son la gastropatía diabética y la Gastroparesia idiopática.
- Las ICC también van a estar implicadas en la formación de tumores, en concreto de los tumores del estroma gastrointestinal. Esto se ha podido demostrar gracias a la presencia de marcadores como el C-kit (CD117) en las células tumorales.

13- BIBLIOGRAFÍA

1. Cajal S.R., 1899, 1904 Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. Moya. Madrid.
2. La Villa I. 1887. Estructura de los ganglios intestinales. Rev. trim. microg., tomos II y III, Pg 1-13
3. Junquera Escribano C. Las células intersticiales de Cajal. En: actas congreso de cajal. Zaragoza 2003. pg. 189-204. ISBN: 84-7753-698-8. Ed: Gobierno de Aragón. Departamenton de Eeducación, Cultura y Deporte.
4. Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *J Physiol.* 2006;576(3):653-8.
5. Streutker CJ, Huizinga JD, Driman DK, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part I: Normal ICC structure and function with associated motility disorders. *Histopathology.* 2007;50(2):176-89.
6. Horiguchi K, Semple GSA, Sanders KM, Ward SM. Distribution of pacemaker function through the tunica muscularis of the canine gastric antrum. *J Physiol.* 2001;537(1):237-50.
7. Radenkovic G, Radenkovic D, Velickov A. Development of interstitial cells of Cajal in the human digestive tract as the result of reciprocal induction of mesenchymal and neural crest cells. *J Cell Mol Med.* 2018;22(2):778-85.
8. Radenkovic G. Two patterns of development of interstitial cells of Cajal in the human duodenum. *J Cell Mol Med.* 2012;16(1):185-92.
9. Mei F, Han J, Huang Y, Jiang ZY, Xiong CJ, Zhou DS. Plasticity of interstitial cells of cajal: A study in the small intestine of adult guinea pigs. *Anat Rec.* 2009;292(7):985-93.
10. Sohal GS, Ali MM, Farooqui FA. A second source of precursor cells for the developing enteric nervous system and interstitial cells of Cajal. *Int J Dev Neurosci.* 2002;20(8):619-26.
11. Junquera C, Martínez-Ciriano C, Castiella T, Serrano P, Azanza MJ, Ramón Y Cajal Junquera S. Immunohistochemical and ultrastructural characteristics of interstitial cells of Cajal in the rabbit duodenum. Presence of a single cilium. *J Cell Mol Med.* 2007;11(4):776-87.
12. Komuro T, Seki K, Horiguchi K. Ultrastructural characterization of the interstitial cells of Cajal. *Arch Histol Cytol.* 1999;62(4):295-316.
13. Babaei MA, Kamalidehghan B, Saleem M, Huri HZ, Ahmadipour F. Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: A potential therapeutic target in cancer cells. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2443-59.
14. Sakamoto A, Yoneda A, Terada K, Namiki Y, Suzuki K, Mori T, et al. A functional truncated form of c-kit tyrosine kinase is produced specifically in the testis of the mouse but not the rat, pig, or human. *Biochem Genet.* 2004;42(11-12):441-51.

15. Liang J, Wu YL, Chen BJ, Zhang W, Tanaka Y, Sugiyama H. The C-Kit receptor-mediated signal transduction and tumor-related diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(5):435-43.
16. Wang XY, Zarate N, Soderholm JD, Bourgeois JM, Liu LWC, Huizinga JD. Ultrastructural injury to interstitial cells of Cajal and communication with mast cells in Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(5):349-64.
17. Hwang SJ, Blair PJA, Britton FC, O'Driscoll KE, Hennig G, Bayguinov YR, et al. Expression of anoctamin 1/TMEM16A by interstitial cells of Cajal is fundamental for slow wave activity in gastrointestinal muscles. *J Physiol.* 2009;587(20):4887-904.
18. Sanders KM, Koh SD, Ward SM. Interstitial cells of Cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Annu Rev Physiol.* 2006;68:307-43.
19. Blair PJ, Rhee PL, Sanders KM, Ward SM. The significance of interstitial cells in neurogastroenterology. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(3):294-317.
20. Wang XY, Sanders KM, Ward SM. Intimate relationship between interstitial cells of Cajal and enteric nerves in the guinea-pig small intestine. *Cell Tissue Res.* 1999;295(2):247-56.
21. Ward SM. Interstitial cells of Cajal in enteric neurotransmission. En: *Gut.* BMJ Publishing Group; 2000.
22. Garcia-Lopez P, Garcia-Marin V, Martínez-Murillo R, Freire M. Updating old ideas and recent advances regarding the Interstitial Cells of Cajal. *Brain Res Rev.* 2009;61(2):154-69.
23. Iino S, Horiguchi K, Nojyo Y. Interstitial cells of Cajal are innervated by nitrenergic nerves and express nitric oxide-sensitive guanylate cyclase in the guinea-pig gastrointestinal tract. *Neuroscience.* 2008;152(2):437-48.
24. Ward SM, Beckett EAH, Wang XY, Baker F, Khoyi M, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal mediate cholinergic neurotransmission from enteric motor neurons. *J Neurosci.* 2000;20(4):1393-403.
25. Won KJ, Sanders KM, Ward SM. Interstitial cells of Cajal mediate mechanosensitive responses in the stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(41):14913-8.
26. Al-Shboul O. The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract. *Saudi J Gastroenterol.* 2013;19(1):3-15.
27. Popescu LM, Faussone-Pellegrini MS. 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(4):729-40.
28. Popescu LM, Hinescu ME, Radu E, Ciontea SM, Cretoiu D, Leabu M, et al. CD117/c-kit positive interstitial (Cajal-like) cells in human pancreas. *J Cell Mol Med.* 2005;9(3):738-9.
29. Ciontea SM, Radu E, Regalia T, Ceafalan L, Cretoiu D, Gherghiceanu M, et al.

- C-kit immunopositive interstitial cells (Cajal-type) in human myometrium. *J Cell Mol Med.* 2005;9(2):407-20.
30. Popescu LM, Ciontea SM, Cretoiu D, Hinescu ME, Radu E, Ionescu N, et al. Novel type of interstitial cell (Cajal-like) in human fallopian tube. *J Cell Mol Med.* 2005;9(2):479-523.
 31. Suciu L, Popescu LM, Gherghiceanu M. Human placenta: De visu demonstration of interstitial Cajal-like cells. *J Cell Mol Med.* 2007;11(3):590-7.
 32. Gherghiceanu M, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human resting mammary gland stroma. Transmission electron microscope (TEM) identification. *J Cell Mol Med.* 2005;9(4):893-910.
 33. Hinescu ME, Ardeleanu C, Gherghiceanu M, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *J Mol Histol.* 2007;38(4):275-84.
 34. Hashitani H, Lang RJ. Functions of ICC-like cells in the urinary tract and male genital organs. *J Cell Mol Med.* 2010;14(6 A):1199-211.
 35. Berga C. Estudio ultraestructural del liquen plano oral y del carcinoma oral de células escamosas:caracterización del cilio primario. Abril 2021.
 36. Kondo A, Kaestner KH. Emerging diverse roles of telocytes. *Dev.* 2019;146(14).
 37. Park KS, Cho KB, Hwang IS, Park JH, Jang BI, Kim KO, et al. Characterization of smooth muscle, enteric nerve, interstitial cells of Cajal, and fibroblast-like cells in the gastric musculature of patients with diabetes mellitus. *World J Gastroenterol.* 2016;22(46):10131-9.
 38. Bashashati M, McCallum RW. Is interstitial cells of Cajal-opathy present in gastroparesis? *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(4):486-93.
 39. Bernard CE, Gibbons SJ, Mann IS, Froschauer L, Parkman HP, Harbison S, et al. Association of low numbers of CD206-positive cells with loss of ICC in the gastric body of patients with diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(9):1275-84.
 40. Foong D, Zhou J, Zarrouk A, Ho V, O'Connor MD. Understanding the biology of human interstitial cells of cajal in gastrointestinal motility. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):1-18.
 41. Fausone-Pellegrini MS, Grover M, Pasricha PJ, Bernard CE, Lurken MS, Smyrk TC, et al. Ultrastructural differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *J Cell Mol Med.* 2012;16(7):1573-81.
 42. Gomez-Pinilla PJ, Gibbons SJ, Sarr MG, Kendrick ML, Robert Shen K, Cima RR, et al. Changes in interstitial cells of cajal with age in the human stomach and colon. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(1):36-44.
 43. Soto Abánades CI, Ríos Blanco JJ, Barbado Hernández FJ. Las células intersticiales de Cajal: otra contribución a la medicina moderna. *Rev Clin Esp.* 2008;208(11):572-4.

44. Hagger R, Finlayson C, Kahn F, De Oliveira R, Chimelli L, Kumar D. A deficiency of interstitial cells of Cajal in Chagasic megacolon. *J Auton Nerv Syst.* 2000;80(1-2):108-11.
45. Al-Sajee D, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal: Pathology, injury and repair. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2012;12(4):411-21.
46. Wong NACS. Gastrointestinal stromal tumours-an update for histopathologists. *Histopathology.* 2011;59(5):807-21.
47. Castiella T, Muñoz G, Luesma MJ, Santander S, Soriano M, Junquera C. Primary cilia in gastric Gastrointestinal Stromal Tumours (GISTs): An ultrastructural study. *J Cell Mol Med.* 2013;17(7):844-53.
48. Ward SM, Burns AJ, Torihashi S, Sanders KM. Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol.* 1994;480(1):91-7.
49. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279(5350):577-80.
50. Shoshkes-Carmel M, Wang YJ, Wangenstein KJ, Tóth B, Kondo A, Massasa EE, et al. Subepithelial telocytes are an important source of Wnts that supports intestinal crypts. *Nature.* 2018;557(7704):242-6.