

**CUARTA MESA REDONDA
DONACIÓN VS. CONSERVACIÓN. EL PROBLEMA
DE LOS BANCOS PRIVADOS DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL**

**7.
APLICACIONES DE LA SANGRE DEL CORDÓN UMBILICAL
EN TRASPLANTE Y MEDICINA REGENERATIVA**

Don Jaime Pérez de Oteyza
Doctor en Medicina
Especialista en Hematología y Hemoterapia
Unidad de Trasplante de Médula Ósea
Hospital Universitario Ramón y Cajal

Se conoce como célula madre o célula troncal, aquella que posee dos cualidades características: la capacidad multiplicarse diferenciándose para generar los elementos de un órgano o tejido (proliferación/diferenciación) y la capacidad de autorrenovación, es decir, dividirse dando lugar a otra célula con propiedades equivalentes.

Se distinguen dos tipos fundamentales de células madre, las embrionarias y las adultas. Las células madre embrionarias se consideran totipotenciales, es decir, que podrían regenerar eventualmente cualquier órgano o tejido, si se someten a las condiciones adecuadas. Las células madre adultas se consideran multipotenciales y, aunque su plasticidad sea menor que las de las embrionarias, también pueden generar distintos linajes celulares. Existen a su vez, distintos tipos de células madre adultas, residentes en distintos órganos, tal como se refleja en la figura 2

El cordón umbilical como fuente de células madre

La primera observación de la presencia de células madre en la sangre del cordón umbilical (SCU) se debe a Knudtzo y cols, quienes en 1974 publicaron la detección de unidades formadoras de colonias circulantes en muestras de cordón humano.¹ En la discusión de su artículo, los autores ya sugirieron la posibilidad de que esas “células madre hematopoyéticas” pudieran ser de utilidad en la regeneración de la médula ósea. Este hallazgo motivó que otros grupos comenzaran a investigar el potencial de la SCU como fuente de células madre. Así, en 1982 Nakahata y Ogawa demostraron la presencia, no sólo de progenitores comprometidos, sino de células multipotentes con capacidad de auto renovación. Posteriormente Koike y colaboradores demostraron que la SCU podía someterse a crioconservación, manteniendo su viabilidad y su funcionalidad hematopoyética. Estos autores sugirieron, ya en 1983, que podría ser de utilidad establecer bancos de unidades congeladas de SCU. Sin embargo no fue hasta 1989 en que Broxmeyer y cols plantearon la posibilidad de emplear la SCU como fuente de células madre trasplantables.² Finalmente, E. Gluckman realizó el primer trasplante a un niño con anemia de Fanconi,

empleando células de SCU de un hermano HLA-idéntico. Desde entonces hasta la actualidad, se han llevado a cabo cerca de 8.000 trasplantes con SCU en todo el mundo, la mayoría de ellos en niños.³ Esto es debido a que se requiere un número mínimo de células para garantizar el prendimiento del injerto, que se ha fijado en 2×10^7 células por kilogramo de peso del receptor. Considerando la cantidad de células presentes en la SCU, los pacientes adultos con un peso superior a 60 kg, tiene dificultades para encontrar una unidad que les garantice el implante. Recientemente Brunstein y Wagner, en una revisión de la situación actual del trasplante de sangre del cordón umbilical en pacientes adultos, apuntan las distintas estrategias aplicables, tales como la expansión células *in vitro*, el empleo simultáneo de dos unidades, la inyección intramedular, y la confusión de linfocitos T reguladores o células mesenquimales.⁴

En la figura 3 se reflejan las enfermedades que, a día de hoy, son tratables y curables mediante un trasplante de células de SCU alogénico, bien sea de un donante familiar compatible o de un donante no emparentado. Tras cerca ya de dos décadas de actividad, puede afirmarse que la SCU es una fuente tan buena como la médula ósea, y en algunos aspectos mejor, ya que se asocia a una menor incidencia de enfermedad de injerto contra huésped.

Posibles aplicaciones de la SCU para trasplante autólogo

Existe un grupo de enfermedades en las que disponer de células madre de SCU para uso autólogo, abriría una nueva alternativa terapéutica (Figura 4). Por ejemplo, la aplasia medular adquirida, los síndromes mielodisplásicos, la leucemia mieloide o linfocítica crónicas, y otras, son enfermedades en las que la médula ósea está afectada, pero la sangre del cordón umbilical está indemne. Por lo tanto serían, a priori, tratables mediante un trasplante autólogo de células de SCU, siempre y cuando ésta sangre se hubiese conservado en el momento del nacimiento. La experiencia publicada en este ámbito es todavía escasa, debido a la todavía limitada disponibilidad de unidades de SCU autólogas. Sin embargo recientemente Wagner y cols, han comunicado ya el tratamiento de 3 pacientes con aplasia medular adquirida mediante trasplante de SCU autóloga que se había conservado en el momento del nacimiento. En los tres casos se constató el prendimiento del injerto y la recuperación hematológica completa.⁵

Aplicaciones de las células madre de sangre de cordón umbilical en medicina regenerativa

Desde el punto de vista funcional, las células madre de SCU poseen características intermedias entre las células madre embrionarias y las adultas, lo que les confiere indudables ventajas.⁶ Por una parte, su utilización no requiere la manipulación de embriones, y por otra su menor exposición previa a antígenos externos las hace más adecuadas que las adultas para determinados usos alogénicos

Las células madre tanto embrionarias como adultas o del cordón, pueden manipularse "in vitro" para modular su expansión y diferenciación hacia linajes

celulares predefinidos. Esto abre un camino para su empleo en la reparación de tejidos u órganos dañados, en lo que se ha venido a llamar Medicina Regenerativa. En la actualidad existe una amplia base experimental que sustenta esta hipótesis, con numerosas referencias científicas en modelos animales y humanos, que abarcan una amplia variedad de patologías de distintos órganos y sistemas, tales como:

- Enfermedades cardíacas: infarto agudo de miocardio.
- Sistema nervioso central: isquemia cerebral, Parkinson
- Piel: generación de piel para el tratamiento de grandes quemados
- Aparato digestivo:
 - Utilización de células madre mesenquimales para reparación de fístulas anales
 - Hígado: proyectos de regeneración hepática
- Vascular: tratamiento de la isquemia crítica de miembros inferiores.
- Osteo-articular: proyectos de regeneración de cartílago y reparación de lesiones óseas
- Endocrinología: proyectos para el tratamiento de la diabetes

Células madre para regeneración miocárdica

El grupo alemán de Rostock, ha trasplantado células de sangre de cordón umbilical (SCU) humano en ratones SCID a los que se les inducía un infarto de miocardio. Mediante análisis de ADN por PCR, comprobaron la migración de las células de SCU al miocardio de los ratones. Asimismo constataron que el área de infarto era menor en los ratones trasplantados que en los controles. Los autores concluyen que las células de SCU facilitan la neovascularización del miocardio isquémico.⁷

La evidencia experimental se ha trasladado a la clínica humana, con diversos trabajos publicados. En el Hospital Ramón y Cajal, nuestro grupo ha realizado un estudio comparativo prospectivo en 40 pacientes con infarto agudo de miocardio (20 tratados y 20 controles), a quienes se administraron células madre autólogas de la médula ósea por vía intracoronaria.⁸ Nuestros resultados demuestran la factibilidad y seguridad del procedimiento, si bien no encontramos diferencias significativas en la recuperación funcional de los pacientes. Por el contrario, Schächinger y cols, en un estudio similar pero multicéntrico con 204 pacientes, demuestran una mejor recuperación de la función ventricular izquierda en los pacientes que recibieron células madre que en el grupo control.⁹

Células del cordón umbilical para regeneración del Sistema Nervioso

El grupo de la Universidad de Florida, ha estudiado la posible utilidad de las células madre mesenquimales presentes en la sangre del cordón umbilical en la regeneración del sistema nervioso. Para ello, han cultivado células mesenquimales del cordón umbilical y han constatado que liberan sustancias capaces promover la supervivencia de las células neurales NT2N. Además, al

cultivarlas en un medio de diferenciación neural, las células mesenquimales expresaron el antígeno de superficie de células nerviosas A2B25, el polipéptido de neurofilamentos NF200, el marcador de precursores de oligodendrocitos O4, proteínas de filamentos intermedios características de diferenciación neural (nestina y vimentina), así como el marcador de astrocitos GFAP y el marcador de progenitores neurales TUJ-1. Estos datos indican una posible utilidad terapéutica en enfermedades del sistema nervioso.¹⁰

Asimismo, Buzanska y cols. han comprobado que las células no adherentes del cordón umbilical pueden diferenciarse hacia las distintas estirpes celulares presentes en el tejido nervioso, incluyendo, astrocitos, oligodendrocitos y neuronas. Asimismo, a partir de la sangre del cordón umbilical, han conseguido establecer una línea celular que mantiene capacidad de autorrenovación durante más de 60 pases, conservando su potencial de diferenciación hacia células del sistema nervioso. Este hecho confirma la potencial utilidad de las células del cordón en la medicina regenerativa del sistema nervioso.¹¹ En el ámbito de los modelos experimentales en animales, resultan especialmente interesantes los trabajos de Xiao y cols. Estos autores aislaron una nueva línea de células madre de la sangre de cordón umbilical (SCU) humano, con capacidad de auto-renovación, y factores de transcripción propios de células madre como Oct-4, Rex-1 y Sox-2, pero sin marcadores de célula madre hematopoyética. Posteriormente inyectaron estas células en ratas por vía endovenosa o directamente intra cerebral, tras provocar una isquemia. Las ratas tratadas tuvieron una mejor recuperación de la movilidad. Además, mediante estudio histológico pudieron comprobar la presencia de escasas células humanas en el cerebro infartado de las ratas. Los autores concluyen que la mejoría de la movilidad observada mediante el tratamiento con células de la SCU podría estar mediada por acciones tróficas que indujesen la reorganización de las conexiones de las fibras nerviosas del huésped en el cerebro lesionado.¹²

Células del cordón umbilical para regeneración hepática

Tang y Cols ha mostrado la capacidad de las células de cordón umbilical para diferenciarse hacia hepatocitos, tanto “in vitro” como “in vivo”. En primer lugar, cultivaron células de SCU con factores de crecimiento FGF y HGF y comprobaron que eran capaces de generar células productoras de alfa-fetoproteína y albúmina. En segundo lugar, trasplantaron células de SCU a ratas con fallo hepático agudo inducido por tetracloruro de carbono. Mediante técnicas inmunohistoquímicas, comprobaron la presencia de células humanas productoras de alfa-fetoproteína y albúmina en el hígado de las ratas, lo que demuestra su diferenciación hacia tejido hepático.¹³

Aplicación de células madre de SCU para la diabetes

Zhao y Cols, han identificado células madre del cordón umbilical que expresan características propias de células madre embrionarias, incluyendo marcadores moleculares tales como los factores de transcripción OCT-4 y Nanog, así como los antígenos embrionarios específicos de estado SSEA-3 y SSEA-4. Los

autores consiguieron estimular la diferenciación hacia células productoras de insulina funcionales, trasplantándolas a ratones con diabetes inducida por estreptozotocina.⁶

De todo lo anteriormente expuesto se deduce que la sangre del cordón umbilical es una fuente primordial de células madre con múltiples posibles aplicaciones tanto actuales como futuras. Por lo tanto, no debe considerarse ya como un producto de desecho, sino como un bien precioso, cuya conservación y/o donación deben ser fomentadas¹⁴.

Bibliografía

- 1- Knudtzon S: In vitro growth of granulocytic colonies from circulating cells in human cord blood. *Blood* 1974, 43:357
- 2- Rubinstein P. Why Cord Blood?. *Human Immunology* 2006, 67:398-404
- 3- Rocha V, Gluckman E, Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006, 12:34-41
- 4- Brunstein CG, Wagner JE. Cord blood transplantation for adults. *Vox Sanguinis* 2006, 91:195-205
- 5- Wagner JE. *Diario Médico* 18 Sept 2006
- 6- Zhao Y, Eang H, Mazzone T. Identification of stem cells from human umbilical cord with embryonic and hematopoietic characteristics. *Exp Cell Res.* 2006, 312:2454-64
- 7- Ma N, Ladilov Y, Kaminski A, Piechaczek C, Choi YH, Li W, Steinhoff G, Stamm C. Umbilical cord blood cell transplantation for myocardial regeneration. *Transplant Proc.* 2006 Apr;38(3):771-3.
- 8- Perez-Oteyza J, Ramos P, Catalan Sanz M, et al. Intracoronary autologous bone-marrow stem cell transfer after myocardial infarction. Preliminary results of a randomised trial. 11th Congress of the European Haematology Association. Amsterdam, June 15-18, 2006
- 9- Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, et al. Intracoronary Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1210-21.
- 10-El-Badri NS, Hakki A, Saporta S, Liang X. Cord blood mesenchymal stem cells: potential use in neurological disorders. *Stem Cells Dev.* 2006 Aug;15(4):497-506.
- 11-Buzanska L, Jurga M, Stachowiak EK, Domanska-Janik. Neural Stem-like Cell Line Derived from a Nonhematopoietic Population of Human Umbilical Cord Blood. *Stem Cells Dev.* 2006,15:391-406.
- 12-Xiao J, Nan Z, Motooka Y, Low WC. Transplantation of a novel cell line population of umbilical cord blood stem cells ameliorates neurological deficits associated with ischemic brain injury. *Stem Cells Dev.* 2005 Dec;14(6):722-33.
- 13-Tang XP, Zahng M, Yang X, et al .Differentiation of human umbilical cord blood stem cells into hepatocytes in vivo and in vitro. *World Gastroenterol,* 2006, 12:4014-9.
- 14-O'Brien TA, Tiedemann K, Vowels MR. No longer a biological waste product: umbilical cord blood. *Med J Aus.* 2006, 184:407-410.