

El Residente

REVISIÓN - ENSAYO

Las células troncales de la sangre

Ileana Mondragón-García,* Roberto Dircio-Maldonado,* Angélica Muñiz-Rivera-Cambas,* Julieta Corral-Navarro,* Héctor Mayani*

RESUMEN. Los distintos tipos de células de la sangre, es decir, eritrocitos, leucocitos y trombocitos se originan a partir de un tipo celular común conocido como célula troncal hematopoyética (CTH). La gran mayoría de las CTH se localizan en la médula ósea, donde constituyen alrededor del 0.001% del total de las células de dicho tejido. Funcionalmente, las CTH se distinguen por dos propiedades fundamentales: su capacidad de autorreplicación y su multipotencialidad. Las CTH constituyen la base del sistema hematopoyético, a partir de la cual se generan todas las células sanguíneas, tanto en condiciones de homeostasis fisiológica como en condiciones de emergencia. El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) se inició hace poco más de 50 años y, hoy en día, se ha convertido en una práctica terapéutica bastante común, tanto en pacientes con leucemias como en casos de falla medular. Las células hematopoyéticas que se emplean para llevar a cabo dichos trasplantes pueden ser obtenidas tanto de la médula ósea como de sangre periférica movilizada o de sangre de cordón umbilical. En años recientes se han reportado evidencias experimentales que sugieren que bajo ciertas condiciones, las CTH pueden originar células de tejidos no hematopoyéticos –células neurales, musculares, hepáticas, etcétera–, propiedad que se conoce como plasticidad. La investigación actual sobre las CTH se ha centrado en diversos aspectos de su biología, siendo particularmente importante el establecer las condiciones óptimas para lograr su expansión en cultivos *in vitro* y su manipulación experimental, con miras a su aplicación en protocolos de terapia celular.

Palabras clave: Célula troncal hematopoyética, hematopoyesis, médula ósea, sangre de cordón umbilical.

ABSTRACT. All blood cell types, that is to say, erythrocytes, leukocytes, and thrombocytes, originate from a common cell known as hematopoietic stem cell (HSC). The vast majority of HSC are localized in the bone marrow, where they correspond to 0.001% of the total cells in such a tissue. HSC are multipotent and capable of self-renewal, and sustain the whole hematopoietic system both under steady-state conditions and during

ABREVIATURAS

CPH: Células progenitoras hematopoyéticas.
CTH: Células troncales hematopoyéticas.
SCU: Sangre de cordón umbilical.

SPM: Sangre periférica movilizada.
TCH: Trasplante de células hematopoyéticas.

* Laboratorio de Células Troncales Hematopoyéticas. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

Dr. Héctor Mayani

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc No. 330, Col. Doctores, CP. 06720, México, D.F.
Teléfono: 5627 6959
E-mail: hmayaniv@prodigy.net.mx

Recibido: 21 de abril del 2014. Aceptado con modificaciones: 30 de junio del 2014.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medicgraphic.com/elresidente

physiological emergency. Hematopoietic cell transplants were first performed more than 50 years ago, and today they are a common practice for the treatment of leukemia and bone marrow failure. For such a transplant, hematopoietic cells can be obtained from bone marrow, mobilized peripheral blood or umbilical cord blood. During the last few years, several reports have presented evidence indicating that HSC can give rise to non-hematopoietic cells –including neural, muscle, and hepatic cells–, a property known as plasticity. Current research on HSC is focused on several biological aspects of such cells, and one of the most important relates to the development of experimental conditions for their in vitro expansion. It is hoped that such a research will allow, in the not too distant future, the use of HSC in cell therapy protocols.

Key words: Bone marrow, hematopoiesis, hematopoietic stem cell, umbilical cord blood.

INTRODUCCIÓN

Las células troncales han sido definidas como células inmaduras, no diferenciadas, con una alta capacidad de autorreplicación y que pueden diferenciarse en uno o más tipos de células especializadas con funciones específicas en el organismo.¹ De la definición anterior se desprende un concepto que es fundamental para entender a las células troncales: la autorreplicación. Cuando una célula troncal se divide, por lo menos una de las dos células resultantes conserva casi la totalidad de las características biológicas de la célula original; es decir, la célula troncal se ha autorreplicado, produciendo una nueva célula troncal. En algunos casos, ambas células resultantes son células troncales; en otros, sólo una de las dos células generadas conserva las propiedades de «troncalidad», mientras que la otra pierde la capacidad de autorreplicarse.

A lo largo del desarrollo de los mamíferos se generan diversos tipos de células troncales. La primera célula troncal es el huevo fertilizado, o cigoto, que es una célula troncal *totipotencial*, capaz de producir tanto al embrión como a las estructuras que no formarán parte de él (extraembrionarias), pero que son fundamentales para su desarrollo, como la placenta, el saco vitelino y el cordón umbilical. Conforme avanza el desarrollo, el embrión alcanza el estadio de blastocisto, en el que cada una de las células que forma parte de la masa celular interna es capaz de formar células de cualquier tejido del organismo, de ahí que se les considere células troncales *pluripotenciales*. Sin embargo, dichas células troncales *embrionarias* (ESC) son incapaces de dar origen a las estructuras extra-

embrionarias. Es importante destacar que bajo condiciones de cultivo específicas, las ESC pueden ser inducidas a una proliferación ilimitada sin diferenciación.¹

A partir de las ESC se producen diferentes células troncales somáticas, incluyendo aquellas que dan origen al sistema nervioso central, a los nervios periféricos, la sangre, el hígado, el páncreas, los músculos, los huesos, la piel, el corazón, etcétera. Dichas células troncales son consideradas *multipotenciales*, ya que pueden generar diversos linajes celulares dentro de un mismo tejido. Las células troncales somáticas son las encargadas de mantener y regenerar a todos los tejidos durante la vida del individuo. El presente artículo tiene como objetivo presentar un panorama general acerca de las células troncales que dan origen a los distintos tipos de células sanguíneas.

CÉLULAS TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS

La sangre es uno de los tejidos con mayor tasa de renovación celular. En una persona adulta de 70 kg de peso, diariamente son producidos 2×10^{11} eritrocitos, 2×10^{11} plaquetas y 7×10^{10} granulocitos.² Todas estas células se originan a partir de las células troncales hematopoyéticas (CTH) a través de un proceso denominado hematopoyesis. A lo largo de la hematopoyesis, las CTH originan a las células progenitoras (CPH), las cuales se diferencian hacia células precursoras que, finalmente, dan lugar a las células maduras circulantes. En los mamíferos, la hematopoyesis se lleva a cabo en la médula ósea desde el momento del nacimiento y hasta la muerte

del individuo, y es la médula ósea la principal fuente de CTH y CPH; sin embargo, durante las etapas embrionaria y fetal, la sangre puede ser producida por órganos como el saco vitelino, la placenta, el bazo y el hígado.³

Las CTH pueden ser identificadas a través de su inmunofenotipo y de sus propiedades funcionales. El inmunofenotipo se refiere al perfil de expresión de moléculas (principalmente proteínas) en la superficie de su membrana exterior. Dichas moléculas reciben el nombre de antígenos y pueden ser reconocidas por anticuerpos específicos; por ejemplo, CD34, CD49f, CD90, CD117 y CD133 son antígenos expresados por las CTH. Al mismo tiempo, estas células carecen de la expresión del antígeno CD38 y de antígenos específicos de células sanguíneas maduras. Desde el punto de vista funcional, las CTH son las únicas que en estudios *in vivo* en modelos animales, son capaces de reconstituir el sistema hematopoyético de un organismo.⁴

Las CPH también pueden ser reconocidas por su inmunofenotipo. Estas células expresan los antígenos CD34 y CD38, al tiempo que dejan de expresar CD90 y comienzan a expresar antígenos de linajes sanguíneos. Funcionalmente, se les identifica a través de cultivos en medio semisólido, siendo capaces de formar colonias de células hematopoyéticas. Por su parte, las células precursoras –aunque todavía inmaduras– ya pueden ser reconocidas por su morfología, al igual que las células sanguíneas circulantes.

Es interesante el hecho de que una proporción muy baja de CTH y CPH puede encontrarse en circulación. Así, se ha demostrado la presencia de dichas células tanto en sangre de cordón umbilical (SCU), como en sangre periférica de individuos adultos. De hecho, es posible inducir la salida de CTH y CPH de la médula ósea hacia la circulación (sangre periférica movilizada, SPM) por medio de la administración de factores hematopoyéticos, como el factor estimulador de granulocitos o G-CSF.⁵

Diversos grupos de investigación han demostrado que existen diferencias importantes en cuanto a la funcionalidad de las CTH y CPH, dependiendo de su sitio de origen y si se trata

de fuentes neonatales o adultas. Así, se ha observado que las CTH de la SCU tienen potenciales de expansión y proliferación –tanto *in vivo* como *in vitro*– muy superiores a los de su contraparte adulta.⁶ Lo anterior parece deberse, entre otras cosas, a que expresan un mayor número de moléculas involucradas en la autorrenovación, a que expresan mayores niveles de moléculas que promueven el ciclo celular y a que sus telómeros son más largos.⁶

Es importante hacer hincapié en que de los distintos tipos de células troncales caracterizados hasta ahora, las CTH fueron las primeras en aplicarse en la clínica y actualmente son las que se emplean con mayor frecuencia en procedimientos terapéuticos para el tratamiento de muy diversas enfermedades hematológicas.

TRASPLANTES

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH), que incluye a las CTH y CPH, es una terapia útil en el tratamiento de diferentes enfermedades hematológicas y algunas no hematológicas, y se ha convertido en un recurso terapéutico imprescindible en la práctica moderna de la medicina. A través del TCH se busca sustituir la hematopoyesis del paciente cuando ésta es total o parcialmente defectuosa, insuficiente o neoplásica, y en pacientes con cáncer, permite el empleo de un tratamiento antineoplásico con dosis elevadas de quimioterapia que originan mielosupresión prolongada.⁷ En el cuadro I se enlistan las enfermedades que actualmente se tratan por medio del TCH.

Como se ha mencionado anteriormente, existen distintas fuentes de células hematopoyéticas, tanto de origen adulto (médula ósea y SPM) como neonatal (SCU), cada una con ventajas y desventajas para su utilización en la clínica. La médula ósea fue la primera fuente utilizada. Las células se obtienen por aspiración medular y se transfunden después de finalizado el régimen de acondicionamiento, por vía intravenosa. Se puede llegar a aspirar entre 800 y 1,200 mL de un adulto normal y se trasfunden entre 1.5 y 3.5 x 10⁸ células nucleadas/kg de peso del receptor. Las

Cuadro I. Listado de enfermedades que actualmente son tratadas con trasplantes de células hematopoyéticas provenientes de médula ósea, SPM y SCU.

Leucemias y síndromes mielodisplásicos	Leucemia linfoblástica aguda (ALL) Leucemia mieloide aguda (LMA) Leucemia aguda bifenotípica (BAL) Leucemia aguda indiferenciada Leucemia linfocítica crónica (LLC) Leucemia mieloide crónica (LMC) Leucemia mieloide crónica juvenil (JCML) Leucemia mielomonocítica juvenil (JMML) Leucemia mielomonocítica crónica (CMML) Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS) Anemia refractaria con excesos de blastos (RAEB) Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEB-T)
Anomalías de eritrocitos	Beta talasemia mayor Anemia de Blackfan-Diamond Aplasia pura de serie roja
Falla medular, trastornos mieloproliferativos e inmunodeficiencias	Anemia aplásica severa Anemia de Fanconi Anemia diseritropoyética congénita Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)-trombocitopenia de Glanzmann Trastornos mieloproliferativos Mielofibrosis aguda metaplasia mieloide agnogénica Policitemia vera Trombocitemia esencial o primaria Trastornos hereditarios del sistema inmunológico: — Inmunodeficiencia combinada severa (SCID) — SCID por deficiencia de adenosina deaminasa (ADA-SCID) — SCID ligada al cromosoma X — Síndrome de Omenn — Síndrome de Kostmann — Ataxia-telangiectasia — Síndrome de Guillain-Barré — Inmunodeficiencia variable común — Síndrome de DiGeorge Deficiencia de adhesión leucocitaria Trastornos linfoproliferativos (DBP) Trastorno linfoproliferativo ligado al cromosoma X (susceptibilidad del virus Epstein-Barr) Síndrome de Wiskott-Aldrich
Desórdenes metabólicos	Mucopolisacaridosis (MPS) — Síndrome de Hurler (MPS-IH) — Síndrome de Scheie (MPS-IS) — Síndrome de Hunter (MPS-II) — Síndrome de Sanfilippo (MPS-III) — Síndrome de Morquio (MPS-IV) — Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS-VI)

	<ul style="list-style-type: none"> — Síndrome de Sly (MPS-VII) Leucodistrofias — Adrenoleucodistrofia (ALD) — Enfermedad de Krabbe (leucodistrofia globoide) — Leucodistrofia metacromática — Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher — Enfermedades lisosomales — Enfermedad de Gaucher — Enfermedad de Niemann-Pick
Linfomas	<ul style="list-style-type: none"> Linfoma de Hodgkin Linfoma no Hodgkin (tumor de Burkitt)
Mieloma y enfermedades relacionadas	<ul style="list-style-type: none"> Mieloma múltiple Leucemia de células plasmáticas Macroglobulinemia de Waldenstrom
Cáncer del sistema nervioso. Desórdenes heredados del sistema inmune	<ul style="list-style-type: none"> Neuroblastoma Retinoblastoma Enfermedad de Gunther Síndrome de Hermansky-Pudlak Síndrome de Pearson Síndrome de Shwachman-Diamond Mastocitosis sistémica
Desórdenes metabólicos heredados	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad de Sandhoff Enfermedad de Tay-Sachs-enfermedad de Colman
Otros desórdenes heredados	Síndrome de Lesch-Nyhan-osteopetrosis

CTH y CPH transplantadas son capaces de llegar a la médula y alojarse en ella en 24-36 horas.

En 1981, después de descubrir que los factores de crecimiento hematopoyéticos causaban una liberación transitoria de CTH hacia la sangre periférica, se comprobó que un número suficiente de dichas células podía ser recolectado por leucoférésis y se lograba un implante rápido y mantenido después de su infusión. Actualmente, la mayor parte de los TCH se realizan con SPM, contabilizando para el 90% de los casos en edad adulta y aproximadamente el 50% de los efectuados en edad pediátrica.^{8,9} En cuanto a la SCU, el primer trasplante alogénico exitoso se realizó en 1988 para tratar a un niño con anemia de Fanconi, y se usó como donante a su hermana recién nacida.¹⁰ Se ha demostrado que la SCU de recién nacidos tanto a término como pretérmino contiene un número superior de CTH y CPH en comparación con las obtenidas en un mismo volumen de médula ósea, capaces de producir el

implante en niños y adultos.¹¹ En la actualidad, es la tercera fuente de células para trasplante en adultos y la segunda en niños.¹¹

Las principales ventajas de la utilización de SCU para el TCH son que no existe riesgo para el donante, existe una menor posibilidad de transmisión de infecciones y, dada su baja inmunorreactividad, la frecuencia y la severidad de la enfermedad injerto contra hospedero es considerablemente menor. Además, ha sido posible la creación de bancos de células hematopoyéticas, tanto públicos como privados.¹¹ Todo lo anterior sugiere que la SCU es una excelente opción para llevar a cabo trasplante de células hematopoyéticas en pacientes con patologías hematológicas. Si bien esto es cierto en pacientes pediátricos, en pacientes adultos el panorama es más complicado. La razón parece deberse al número reducido de células hematopoyéticas que se puede obtener de una unidad de SCU, comparado con el número obtenido en una uni-

dad de médula ósea o sangre periférica movilizada.¹¹ En este sentido, es importante mencionar los esfuerzos a nivel internacional para expandir *in vitro* las CTH y CPH de SCU.¹²

En cuanto a la fuente de las células hematopoyéticas para llevar a cabo el trasplante, éstas pueden provenir del mismo individuo (trasplante autólogo) o de otro individuo histocompatible (trasplante alogénico). En el primero, las células se extraen del mismo individuo y se reinfunden tras un tratamiento mieloablativo. Dado su origen, no existe reacción inmunológica al procedimiento y la recuperación hematopoyética es más rápida con un número menor de células infundidas; sin embargo, ya que el paciente tiene una enfermedad de base usualmente tumoral, existe el riesgo de contaminación de las CTH con células malignas, así como de recaída por enfermedad mínima residual.

En el segundo caso, las CTH y CPH se extraen de un individuo sano inmunocompatible con el receptor. La principal limitación para la realización de este tipo de trasplante es la disponibilidad de un donante HLA compatible, lo que aumenta las posibilidades de un rechazo del injerto o que las células inmunocompetentes infundidas reconozcan como extrañas a las células del receptor, lo que se conoce como enfermedad injerto contra hospedero (EICH). Por otro lado, las células transplantadas son completamente sanas y pueden generar un efecto injerto contra tumor, lo que reduce el riesgo de recaída.

En la actualidad, la tasa de respuesta al TCH varía, dependiendo de la enfermedad, entre el 50 y 90% de los casos; sin embargo, la mortalidad temprana puede ser hasta de un 20% dependiendo del acondicionamiento, la enfermedad y el estado del paciente. De cualquier manera, es evidente que el TCH ha tenido un impacto muy positivo en el tratamiento de diversas patologías hematológicas.¹³

INVESTIGACIÓN

Con todo lo mencionado anteriormente, podría generarse la idea de que el conocimiento actual acerca de las CTH es, prácticamente, total y que ya no hay mucho más que se pueda aprender de ellas. Sin embargo, la realidad es que hay todavía muchas interrogantes en torno a su biología y aplicación.

BIOLOGÍA

Uno de los principales obstáculos en el estudio y aplicación clínica de las CTH es su baja frecuencia (0.001% del total de células en médula ósea o en SCU) y sus números tan reducidos. Por ello, durante los últimos años se ha generado un gran interés en expandir estas células en condiciones *in vitro*.¹² Es evidente que para poder generar dichas condiciones, es necesario conocer con profundidad diferentes aspectos relacionados con su capacidad proliferativa, su autorreplicación, su ciclo celular, las moléculas

Cuadro II. Estudios referentes a propiedades biológicas de CTH y CPH.

Enfoque de los estudios	Objetivo de los estudios
Proliferación	Conocer los mecanismos y determinar las condiciones en que las CTH pueden dividirse y aumentar el número de CPH, células precursoras y células maduras.
Expansión	Caracterizar los mecanismos involucrados en la autorreplicación celular y determinar las condiciones adecuadas para aumentar el número de CTH y CPH.
Tipos de cultivo	Establecer las mejores condiciones experimentales en las cuales se pueden mantener a las CTH y CPH.
Ciclo celular	Identificar y caracterizar las moléculas que controlan el ciclo celular en las CTH y CPH.
Expresión de genes y moléculas	Identificar y caracterizar los genes y proteínas que intervienen en la supervivencia, apoptosis, diferenciación y plasticidad de las CTH y CPH.

las de membrana que expresan, etcétera. En el *cuadro II* se indican algunos de los aspectos que actualmente se están estudiando sobre la biología de las CTH y que, se espera, repercutirán en la creación de las condiciones óptimas para su expansión en el laboratorio.

Otro aspecto interesante es el referente a su capacidad de diferenciación. Como ya se ha mencionado, las CTH son capaces de generar a todos los linajes sanguíneos, capacidad conocida como multipotencialidad. Sin embargo, hace unos 15 años se presentaron las primeras evidencias de que estas células pueden dar origen a linajes distintos al hematopoyético, capacidad conocida como plasticidad.¹⁴

Diversos estudios *in vivo* en modelos animales han presentado evidencias de la plasticidad de las CTH hacia células de hígado, pulmón, piel, tracto gastrointestinal, cardiomiositos, pneumocitos, células epidermales, neurales y musculares.¹⁵⁻¹⁷ A partir de esos estudios se ha propuesto un mecanismo denominado transdiferenciación, a través del cual las CTH pueden adquirir características no hematopoyéticas y dar origen a linajes no convencionales.^{1,14} De acuerdo con los modelos propuestos, la transdiferenciación podría implicar la desdiferenciación de CTH hacia células más primitivas y su rediferenciación hacia células troncales no hematopoyéticas; o bien, podría implicar el paso directo de CTH hacia células no hematopoyéticas.¹

A pesar de las evidencias, el tema de la transdiferenciación es todavía controversial, pues diversos estudios han sugerido la existencia de al menos dos mecanismos que pudieran explicar lo observado en los trabajos mencionados en párrafos anteriores, sin que exista una transdiferenciación: por un lado, se ha planteado el que las células hematopoyéticas trasplantadas sean capaces de fusionarse con células del tejido, adquiriendo características de la célula residente.¹⁸ Por otro lado, se ha sugerido que cuando existe un daño previo en el tejido, éste suelta microvesículas que contienen moléculas que son absorbidas por las células trasplantadas, lo que ocasiona que éstas presenten temporalmente la expresión de genes del tejido dañado.¹⁹

Independientemente del mecanismo, parece evidente que las CTH son capaces de regenerar –en cierta medida– tejidos no hematopoyéticos dañados. El potencial de reparación de las CTH aún se encuentra en investigación, pero la idea es que en el futuro se puedan establecer protocolos clínicos formales que permitan abrir el espectro de aplicaciones clínicas que las CTH tienen.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Además de las aplicaciones clínicas para el tratamiento de enfermedades hematológicas señaladas en el *cuadro I*, actualmente se está explorando la posibilidad de utilizar a las CTH en protocolos experimentales para el tratamiento de diversas enfermedades no hematológicas. Con base en las evidencias sobre la plasticidad de las CTH, se está investigando el potencial uso de estas células en terapias para patologías neurales. Así, reportes recientes indican que las CTH de SCU podrían ser útiles para el tratamiento del derrame cerebral neonatal, parálisis cerebral y lesión isquémica cerebral.^{20,21}

Por otra parte, las CTH podrían tener un alto potencial en el estudio de inmunoterapias contra el cáncer, ya que pueden modificarse genéticamente para expresar receptores de células T (TCR) y receptores quiméricos de antígenos (CAR) dirigidos contra moléculas expresadas en células cancerosas.²² Por lo tanto, su uso en inmunoterapias contra enfermedades oncológicas podría pasar, en un futuro no muy lejano, de protocolos experimentales a una aplicación médica de relevancia.

COMENTARIOS FINALES

Desde que fueron descritas por vez primera, a principios de la década de 1960, el estudio y la aplicación clínica de las CTH han progresado a pasos agigantados. Hoy en día conocemos con gran profundidad muchos aspectos de su fisiología, y cada año se llevan a cabo más de 18,000 (OMS; 2003) TCH a nivel mundial. Sin embargo, todavía queda un largo camino por reco-

rrer. Es necesario conocer mayores detalles sobre su biología para poder desarrollar estrategias que nos permitan expandirlas en cultivos *in vitro*. De esta forma, será posible generarlas en números suficientes que permitan ampliar el panorama de la investigación sobre ellas y su uso en procedimientos terapéuticos.

Por otra parte, en caso de confirmarse su plasticidad de diferenciación, el siguiente paso será aprender a manipular dicha propiedad con la idea de que en un futuro cercano pueda tener una aplicación en la clínica. Sin lugar a dudas, el futuro en el campo de la investigación en CTH luce muy prometedor y de gran impacto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mayani H. A glance into somatic stem cell biology: basic principles, new concepts and clinical relevance. *Arch Med Res.* 2003; 34: 3-15.
2. Wintrobe MM. *Clinical hematology*. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981. p. 35.
3. Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R, Montesinos JJ, Flores-Guzmán P, Chávez-González MA. *Hematopoyesis*. *Cancerología*. 2007; 2: 95-107.
4. Szilvassy SJ. The biology of hematopoietic stem cells. *Arch Med Res.* 2003; 34: 446-460.
5. Mayani H, Alvarado-Moreno JA, Flores-Guzmán P. Biology of human hematopoietic stem and progenitor cells present in circulation. *Arch Med Res.* 2003; 34: 476-488.
6. Mayani H. Biological differences between neonatal and adult human hematopoietic stem/progenitor cells. *Stem Cells Dev.* 2010; 19: 285-298.
7. Santos GW. History of bone marrow transplantation. *Clin Haem.* 1983; 12: 611-639.
8. Körbling M, Burke P, Braine H, Elfenbein G, Santos G, Kaizer H. Successful engraftment of blood-derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol.* 1981; 9: 684-690.
9. Cutler C, Antin JH. Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation: a review. *Stem Cells.* 2001; 19: 108-117.
10. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med.* 1989; 321: 1174-1179.
11. Mayani H. Umbilical cord blood: lessons learned and lingering challenges after more than twenty years of basic and clinical research. *Arch Med Res.* 2011; 42: 645-651.
12. Flores-Guzmán P, Fernández-Sánchez V, Mayani H. *Ex vivo* expansión de cord blood-derived hematopoietic stem and progenitor cells: basic principles, experimental approaches, and impact in regenerative medicine. *Stem Cells Transl Med.* 2013; 2: 830-838.
13. Baron F, Storb R, Little MT. Hematopoietic cell transplantation: five decades of progress. *Arch Med Res.* 2003; 34: 528-544.
14. Horwitz EM. Stem cell plasticity: the growing potential of cellular therapy. *Arch Med Res.* 2003; 34: 600-606.
15. Lagasse E, Connors H, Al-Dhaliny M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes *in vivo*. *Nature.* 2000; 6: 1229-1234.
16. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell.* 2001; 105: 369-377.
17. Poulsom R, Alison MR, Forbes SJ, Wright NA. Adult stem cell plasticity. *J Pathol.* 2002; 197: 441-456.
18. Teranda N, Hamazaki T, Oka M, Hoki M, Mastalerz DM, Nakano Y et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature.* 2002; 416: 542-545.
19. Aliotta JM, Pereira M, Johnson KW, de Paz N, Dooner MS, Puente N et al. Microvesicle entry into marrow cells mediates tissue-specific changes in mRNA and induction of transcription. *Exp Hematol.* 2010; 38: 233-245.
20. Tsuji M, Taguchi A, Ohshima M, Kasahara Y, Sato Y, Tsuda H et al. Effects of intravenous administration of umbilical cord blood CD34+ cells in a mouse model of neonatal stroke. *Neuroscience.* 2014. pii: S0306-4522(14)00029-3. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.018. [Epub ahead of print].
21. Ou Y, Yu S, Kaneko Y, Tajiri N, Bae EC, Chheda SH et al. Intravenous infusion of GDNF gene-modified human umbilical cord blood CD34+ cells protects against cerebral ischemic injury in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 2010; 1366: 217-225.
22. Gschweng E, De Oliveira S, Kohn DB. Hematopoietic stem cells for cancer immunotherapy. *Immunol Rev.* 2014; 257: 237-249.