

GENETICA

CÉLULAS MADRE: UNA FUENTE NO EMBRIÓNICAS ACCESIBLE

Pedro Madriz de Haan*
Carolina Jiménez Arauz**

SUMMARY

In the past few years the angle in which stem cells are being evaluated has changed greatly from the way it was before, these are no longer just a distant possibility, they have become a real alternative for the treatment of several diseases, more importantly in the case of autoimmune diseases. The methods of obtaining the cells should not be a reason of controversy in our country; because it is possible to get the cells from one particularly and accessible source: The umbilical cord.

INTRODUCCIÓN

Las células madre han venido a

revolucionar de forma importante el planteamiento terapéutico de numerosas patologías, si bien es cierto este tema no es completamente nuevo, si es interesante conocer un poco más a fondo los pormenores de una de las fuentes de las mismas. Aprovechándose de este medio se pueden obtener células madre de diferentes subtipos que cumplirán diversas funciones en la economía del paciente.

CÉLULAS MADRE DERIVADAS DE SANGRE DEL CORDÓN UMBILICAL

La primera ocasión en que se

utilizó de forma amplia la sangre del cordón umbilical como una fuente de células madre fue en el tratamiento de neoplasias pediátricas malignas posterior a un acondicionamiento mielo-ablativo. Como los requerimientos de compatibilidad para este tipo de trasplante no son tan estrictos como para las otras fuentes de células madre hematopoyéticas, la sangre de cordón empezó a ganar aceptación en pacientes adultos que no contaban con donadores de médula ósea [4, 21, 23, 34, 35, 40]. Fuera del área de oncología, el uso clínico de sangre de cordón umbilical se ha expandido a varias áreas que van desde reconstituir un sistema inmune defectuoso

*Médico general

**Médico general HNP

[20], corregir anormalidades hematológicas [13], hasta inducir angiogénesis [39]. En la tabla 1 se presentan ejemplos de patologías que han sido tratadas en estudios clínicos anteriores con buenos resultados. En adición a su uso clínico actual, la sangre de cordón está bajo intensa investigación experimental en modelos preclínicos de distintas patologías que van desde isquemia miocárdica, accidente vascular cerebral hasta regeneración muscular [2, 11, 24, 29]. Se anticipa que en los próximos años los usos de sangre de cordón se ampliarán hasta incluir patologías de origen no hematopoyético.

Tabla 1. Enfermedades no malignas tratadas con células madre derivadas de cordón umbilical

Patologías
Síndrome de Hurler Distrofia muscular de Duchenne Osteopetrosis maligna infantil Síndrome de Rothmund-Thomson Enfermedad de Buerger Lesión de médula espinal Enfermedad de Krabbe Síndrome de Omenn Heridas cutáneas que no sanan Anemia refractaria Anemia de Diamond-Blackfan Virus de Epstein-Barr severo crónico activo Enfermedad de Behcet Mucopolisacaridosis tipo IIB

*Tomado de: Neil H Riordan, Kyle Chan, Annette M Marleu, Tomas E Ichim: **Cord blood in regenerative medicine: do we need immune suppression?** *Journal of Translational Medicine* 2007, 5:8.

Es de suma importancia destacar que tipo de células se pueden obtener de la sangre derivada del cordón umbilical, así como sus características funcionales. De esta forma se puede ir anticipando el tipo de utilidad que se le dará a estas una vez que sean obtenidas. A continuación se presenta un resumen de las células regenerativas en la sangre de cordón, se comentarán sus características y las potenciales funciones de las mismas en tratamientos orientados a humanos.

CÉLULAS CON CAPACIDAD REGENERATIVA ENCONTRADAS EN LA SANGRE DE CORDÓN

En la sangre del cordón umbilical se encuentran varios tipos de células madres que se pueden utilizar de distintas maneras según sus características. Existen varias publicaciones que mencionan la habilidad regenerativa de estos subtipos en modelos preclínicos, estos estudios han arrojado interesantes datos y propiedades de las células en cuestión.

CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

En el cordón umbilical se pueden encontrar varias estirpes celulares, pero llama la atención la gran concentración de células madre hematopoyéticas, que es similar a la encontrada en la médula ósea: 0.1-0.8 células CD 34+ por 100 células nucleadas aproximadamente. Lo interesante es que contrastando con la médula ósea las células CD 34+ de la sangre del cordón poseen mayor potencial replicativo in vitro [37], números superiores de células iniciadoras de cultivos tardíos [30, 9] y una mayor actividad de la telomerasa [32]. El hecho de que las células derivadas de la sangre del cordón posean una actividad hematopoyética tan potente se puede atribuir al hecho de que la sangre del cordón se encuentra en una etapa de desarrollo mucho más inmadura en comparación a las células madre derivadas del adulto. A favor de la actividad hematopoyética superior de la sangre de cordón se puede poner como ejemplo el hecho de que la reconstitución exitosa de la hematopoyesis post ablativa, ocurre en los pacientes recibiendo una décima parte de las células nucleadas en un injerto de cordón umbilical en comparación a uno de médula ósea [28].

PROGENITORES ENDOTELIALES Y CÉLULAS ESTIMULANTES DE LA ANGIOGÉNESIS

Además de ser una excelente fuente de células hematopoyéticas, la sangre de cordón contiene potentes células estimulantes de la angiogénesis. En un estudio la fracción de CD34+,CD11b+, que es aproximadamente menos de la mitad de la fracción de CD34+ de la sangre de cordón demostró poseer la habilidad de diferenciarse a células endoteliales funcionales in vitro e in vivo [8]. En otro estudio las células VEGFR3+, CD34+ mostraron no sólo la habilidad de diferenciarse a células endoteliales in vivo, pero también ser capaces de expandirse aproximadamente 40 veces in vitro y aún así mantener su función angiogénica in vivo. El mismo estudio demostró que la concentración de esta fracción progenitora endotelial encontrada en las células de cordón CD34+ es casi diez veces mayor en comparación a las células encontradas en la médula ósea [33]. Sin importar el fenotipo de las células de cordón con habilidad de estimular la angiogénesis; las células mononucleares no fraccionadas de cordón se han utilizado en numeroso modelos animales [1, 3, 22], así como en la clínica [39], para estimulación

exitosa de angiogénesis. Las células mesenquimales que se obtienen del cordón umbilical secretan numerosas citoquinas y factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular y el factor de crecimiento fibroblástico tipo 2 [25, 27] que estimulan el proceso angiogénico. Inclusive, hay reportes de células mesenquimales que se diferencian directamente en células endoteliales, contribuyendo así en la angiogénesis [7].

CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

Las células madre mesenquimales son un tipo de células capaces de diferenciarse a varios tipos de tejidos no hematopoyéticos. Son el “complemento ideal” de las células CD34+ asistiéndolas en las diferentes funciones que cumplen, una forma sencilla de recordar su función es como la contraparte sólida de las células CD34+, ya que las mesenquimales son capaces de diferenciarse hacia diferentes tipos de órganos en la economía, in vitro se ha demostrado la capacidad de éstas de diferenciarse a tejido neuronal, hepático, osteoblástico y cardiaco [6, 10, 12, 14, 15, 16, 41]. Otro aspecto importante de las células mesenquimales es su capacidad antiinflamatoria y antimoduladora; por ejemplo, ellas secretan de forma constitutiva citoquinas

como IL-10 y FNT, manteniendo a pesar de esto su capacidad para presentar antígenos a las células T, sugiriendo que ellas pueden actuar como células presentadoras de antígenos tolerógenas [26, 38]. Una característica singular de estas es que se adhieren al plástico y expresan un fenotipo en su superficie celular no hematopoyético que es CD34-, CD45, HLA-DR [5]. Las fuentes de células madre mesenquimales son: médula ósea [42], tejido adiposo [19], placenta [31, 43], cuero cabelludo [36] y la sangre de cordón umbilical [15]. Es importante afirmar que ventajas ofrece la obtención de células mesenquimales de cordón sobre las otras fuentes; en un estudio reciente se comparó la capacidad de división de las células dependiendo de su origen y las células provenientes de la sangre de cordón fueron capaces de expandirse unas 20 veces, mientras que las derivadas de tejido adiposo se expandieron unas 8 veces y las derivadas de médula ósea lo hicieron unas 5 veces [17].

CÉLULAS MADRE SOMÁTICAS SIN LIMITACIÓN

Células con marcadores y actividades que recuerdan a las células madre embrionicas se han encontrado en la sangre de cordón. Zhao et al identificaron

una población de células CD 34-que expresaban OCT-4, Nanog, SSEA-3 y SSEA-4, que eran capaces de diferenciarse a células mesodérmicas, ectodérmicas y endodérmicas.

CONCLUSIÓN

Como se ha logrado apreciar a lo largo de esta revisión las propiedades de las células madre son amplias y llaman de sobremanera la atención sus características inmosupresoras e inmunoreguladoras, angiogénicas y regenerativas de tejidos específicos, el número de células madre necesarias para tratamientos no debe significar ningún problema, esto sin dejar de lado el hecho de que las células obtenidas pueden ser fácilmente expandidas en laboratorio. Los cordones umbilicales se pueden obtener de forma universal; se deben utilizar procedimientos estandarizados para prevenir la contaminación de las células y para asegurar el mayor aprovechamiento posible.

RESUMEN

En los últimos años se ha variado en gran manera el tipo de enfoque que se le dio en algún momento a las células madre; estas han pasado de ser sólo una posibilidad lejana de tratamiento a convertirse en una alternativa real para el tratamiento de varias patologías

dentro de las cuales destacan las de índole autoinmune. La obtención de las mismas no debe ser motivo de controversia en nuestro país ya que por métodos que no involucran embriones humanos es posible colectarlas de una fuente particular y accesible: el cordón umbilical.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Botta R, Gao E, Stassi G, Bonci D, Pelosi E, Zwas D, Patti M, Colonna L, Baiocchi M, Coppola S, Ma X, Condorelli G, Peschle C: **Heart infarct in NOD-SCID mice: therapeutic vasculogenesis by transplantation of human CD34+ cells and low dose CD34+KDR+ cells.** *Faseb J* 2004, **18**:1392-1394.
2. Brzoska E, Grabowska I, Hoser G, Streminska W, Wasilewska D, Machaj EK, Pojda Z, Moraczewski J, Kawiak J: **Participation of stem cells from human cord blood in skeletal muscle regeneration of SCID mice.** *Exp Hematol* 2006, **34**:1262-1270.
3. Cho SW, Gwak SJ, Kang SW, Bhang SH, Song KW, Yang YS, Choi CY, Kim BS: **Enhancement of Angiogenic Efficacy of Human Cord Blood Cell Transplantation.** *Tissue Eng* 2006.
4. Cornetta K, Laughlin M, Carter S, Wall D, Weinthal J, Delaney C, Wagner J, Sweetman R, McCarthy P, Chao N: **Umbilical cord blood transplantation in adults: results of the prospective Cord Blood Transplantation (COBLT).** *Biol Blood Marrow Transplant* 2005, **11**:149-160.
5. De Ugarte DA, Alfonso Z, Zuk PA, Elbarbary A, Zhu M, Ashjian P, Benhaim P, Hedrick MH, Fraser JK: **Differential expression of stem cell mobilization-associated molecules on multi-lineage cells from adipose tissue and bone marrow.** *Immunol Lett* 2003, **89**:267-270.
6. Fu YS, Cheng YC, Lin MY, Cheng H, Chu PM, Chou SC, Shih YH, Ko MH, Sung MS: **Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's jelly to dopaminergic neurons in vitro: potential therapeutic application for Parkinsonism.** *Stem Cells* 2006, **24**:115-124.
7. Gang EJ, Jeong JA, Han S, Yan Q, Jeon CJ, Kim H: **In vitro endothelial potential of human UC blood-derived mesenchymal stem cells.** *Cytotherapy* 2006, **8**:215-227.
8. Hildbrand P, Cirulli V, Prinsen RC, Smith KA, Torbett BE, Salomon DR, Crisa L: **The role of angiopoietins in the development of endothelial cells from cord blood CD34+ progenitors.** *Blood* 2004, **104**:2010-2019.
9. Hogan CJ, Shpall EJ, McNulty O, McNiece I, Dick JE, Shultz LD, Keller G: **Engraftment and development of human CD34(+)-enriched cells from umbilical cord blood in NOD/LtSz-scid/scid mice.** *Blood* 1997, **90**:85-96.
10. Hong SH, Gang EJ, Jeong JA, Ahn C, Hwang SH, Yang IH, Park HK, Han H, Kim H: **In vitro differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells.** *Biochem Biophys Res Commun* 2005, **330**:1153-1161.
11. Hu CH, Wu GF, Wang XQ, Yang YH, Du ZM, He XH, Xiang P: **Transplanted human umbilical cord blood mononuclear cells improve left ventricular function through angiogenesis in myocardial infarction.** *Chin Med J (Engl)* 2006, **119**:1499-1506.
12. Hutson EL, Boyer S, Genever PG: **Rapid isolation, expansion, and differentiation of osteoprogenitors from full-term umbilical cord blood.** *Tissue Eng* 2005, **11**:1407-1420.
13. Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, Chen SH, Sun CF, Chow R: **Rapid and complete donor chimerism after unrelated mismatched cord blood transplantation in 5 children with beta-thalassemia major.** *Biol Blood Marrow Transplant* 2005, **11**:349-353.
14. Jeong JA, Gang EJ, Hong SH, Hwang SH, Kim SW, Yang IH, Ahn C, Han H, Kim H: **Rapid neural differentiation of human cord blood-derived**

mesenchymal stem cells. *Neuroreport* 2004, **15**:1731-1734.

15. Kadivar M, Khatami S, Mortazavi Y, Shokrgozar MA, Taghikhani M, Soleimani M: **In vitro cardiomyogenic potential of human umbilical vein-derived mesenchymal stem cells.** *Biochem Biophys Res Commun* 2006, **340**:639-647.
16. Kang XQ, Zang WJ, Bao LJ, Li DL, Song TS, Xu XL, Yu XJ: **Fibroblast growth factor-4 and hepatocyte growth factor induce differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into hepatocytes.** *World J Gastroenterol* 2005, **11**:7461-7465.
17. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Kluter H, Bieback K: **Comparative Analysis of Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Umbilical Cord Blood or Adipose Tissue.** *Stem Cells* 2006.
18. Keyser KA, Beagles KE, Kiem HP: **Comparison of mesenchymal stem cells from different tissues to suppress T-cell activation.** *Cell Transplant* 2007, **16**:555-562.
19. Knippenberg M, Helder MN, Doulabi BZ, Semeins CM, Wuisman PI, Klein-Nulend J: **Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells acquire bone cell-like responsiveness to fluid shear stress on osteogenic stimulation.** *Tissue Eng* 2005, **11**:1780-1788.
20. Knutsen AP, Wall DA: **Umbilical cord blood transplantation in severe T-cell immunodeficiency disorders: two-year experience.** *J Clin Immunol* 2000, **20**:466-476.
21. Laporte JP, Lesage S, Portnoi MF, Landman J, Rubinstein P, Najman A, Gorin NC: **Unrelated mismatched cord blood transplantation in patients with hematological malignancies: a single institution experience.** *Bone Marrow Transplant* 1998, **22 Suppl 1**:S76-7.
22. Le Ricousse-Roussanne S, Barateau V, Contreres JO, Boval B, Kraus-Berthier L, Tobelem G: **Ex vivo differentiated endothelial and smooth muscle cells from human cord blood progenitors home to the angiogenic tumor vasculature.** *Cardiovasc Res* 2004, **62**:176-184.
23. Lekakis L, Giral S, Couriel D, Shpall EJ, Hosing C, Khouri IF, Anderlini P, Korbling M, Martin T, Champlin RE, de Lima M: **Phase II study of unrelated cord blood transplantation for adults with highrisk hematologic malignancies.** *Bone Marrow Transplant* 2006, **38**:421-426.
24. Leor J, Guetta E, Feinberg MS, Galski H, Bar I, Holbova R, Miller L, Zarin P, Castel D, Barbash IM, Nagler A: **Human umbilical cord blood-derived CD133+ cells enhance function and repair of the infarcted myocardium.** *Stem Cells* 2006, **24**:772-780.
25. Liu CH, Hwang SM: **Cytokine interactions in mesenchymal stem cells from cord blood.** *Cytokine* 2005, **32**:270-279.
26. Liu J, Lu XF, Wan L, Li YP, Li SF, Zeng LY, Zeng YZ, Cheng LH, Lu YR, Cheng JQ: **Suppression of human peripheral blood lymphocyte proliferation by immortalized mesenchymal stem cells derived from bone marrow of Banna Minipig inbredline.** *Transplant Proc* 2004, **36**:3272-3275.
27. Mayer H, Bertram H, Lindenmaier W, Korff T, Weber H, Weich H: **Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) expression in human mesenchymal stem cells: autocrine and paracrine role on osteoblastic and endothelial differentiation.** *J Cell Biochem* 2005, **95**:827-839.
28. Neil H Riordan, Kyle Chan, Annette M Marleau and Thomas E Ichim: **Cord blood in regenerative medicine: do we need immune suppression?** *Journal of Translational Medicine* 2007, **5**:8
29. Newcomb JD, Ajmo CT Jr., Sanberg CD, Sanberg PR, Pennypacker KR, Willing AE: **Timing of cord blood treatment after experimental stroke determines therapeutic efficacy.** *Cell Transplant* 2006, **15**:213-223.
30. Ng YY, van Kessel B, Lokhorst HM, Baert MR, van den Burg CM, Bloem AC, Staal FJ: **Gene-expression profiling of CD34+ cells from various hematopoietic stem-cell sources reveals functional differences in stem-cell activity.** *J Leukoc Biol* 2004, **75**:314-323.
31. Portmann-Lanz CB, Schoeberlein A, Huber A, Sager R, Malek A, Holzgreve W, Surbek DV: **Placental mesenchymal stem cells as potential autologous graft for pre- and perinatal neuroregeneration.** *Am J Obstet Gynecol* 2006, **194**:664-673.
32. Sakabe H, Yahata N, Kimura T, Zeng ZZ, Minamiguchi H, Kaneko H, Mori KJ, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Toyama K, Abe T, Sonoda Y: **Human cord blood-derived primitive progenitors are enriched in CD34+c-kit- cells: correlation between longterm culture-initiating cells and telomerase expression.** *Leukemia* 1998, **12**:728-734.
33. Salven P, Mustjoki S, Alitalo R, Alitalo K, Rafii S: **VEGFR-3 and CD133 identify a population of CD34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells.** *Blood* 2003, **101**:168-172.
34. Sanz GF, Saavedra S, Jimenez C, Senent L, Cervera J, Planelles D, Bolufer P, Larrea L, Martin G, Martinez J, Jarque I, Moscardo F, Plume G, Andreu R, de la Rubia J, Barragan E, Solves P, Soler MA, Sanz MA: **Unrelated donor cord blood transplantation in adults with chronic myelogenous leukemia: results in nine patients from a single institution.** *Bone Marrow Transplant* 2001, **27**:693-701.
35. Schonberger S, Niehues T, Meisel R, Bernbeck B, Laws HJ, Kogler G, Enzmann J, Wernet P, Gobel U, Dilloo D: **Transplantation of haematopoietic stem cells derived from cord blood, bone marrow or peripheral blood: a single centre matched-pair analysis in a heterogeneous risk population.** *Klin Padiatr* 2004, **216**:356-363.
36. Shih DT, Lee DC, Chen SC, Tsai RY, Huang CT, Tsai CC, Shen EY, Chiu WT: **Isolation and characterization of neurogenic mesenchymal stem cells in human scalp tissue.** *Stem Cells* 2005, **23**:1012-1020.
37. Theunissen K, Verfaillie CM: **A multifactorial analysis of umbilical cord blood, adult bone marrow and mobilized peripheral blood progenitors using the improved ML-IC assay.** *Exp Hematol* 2005, **33**:165-172.
38. Togel F, Hu Z, Weiss K, Isaac J, Lange

- C, Westenfelder C: **Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms.** *Am J Physiol Renal Physiol* 2005, **289**:F31-42.
39. Tomonari A, Takahashi S, Ooi J, Nakaoka T, Takasugi K, Uchiyama M, Tsukada N, Konuma T, Iseki T, Tojo A, Asano S: **Cord blood transplantation for acute myelogenous leukemia using a conditioning regimen consisting of granulocyte colony-stimulating factor-combined high-dose cytarabine, fludarabine, and total body irradiation.** *Eur J Haematol* 2006, **77**:46-50.
 40. Tomonari A, Tojo A, Takahashi T, Iseki T, Ooi J, Takahashi S, Nagamura F, Uchimar K, Asano S: **Resolution of Behcet's disease after HLA-mismatched unrelated cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome.** *Ann Hematol* 2004, **83**:464-466.
 41. Tondreau T, Meuleman N, Delforge A, Dejeneffe M, Leroy R, Massy M, Mortier C, Bron D, Lagneaux L: **Mesenchymal stem cells derived from CD133-positive cells in mobilized peripheral** *Journal of Translational Medicine* 2007, **5**:8 <http://www.translational-medicine.com/content/5/1/8> Page 8 of 9. **Blood and cord blood: proliferation, Oct4 expression, and plasticity.** *Stem Cells* 2005, **23**:1105-1112.
 42. Vaananen HK: **Mesenchymal stem cells.** *Ann Med* 2005, **37**:469-479.
 43. Zhang X, Mitsuru A, Igura K, Takahashi K, Ichinose S, Yamaguchi S, Takahashi TA: **Mesenchymal progenitor cells derived from chorionic villi of human placenta for cartilage tissue engineering.** *Biochem Biophys Res Commun* 2006, **340**:944-952.