



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Células troncales provenientes de sangre de cordón umbilical: de la investigación a la aplicación clínica

Stem Cell from umbilical cord blood: from research to clinical application

Verónica Fernández Sánchez^{1,2},
Gabriela Ibañez Cervantes^{1,3},
Juan Manuel Bello López^{1,4}.

Recibido: 26-01-2015 Aceptado: 10-04-2015

RESUMEN

En 1986, Broxmeyer demostró que la Sangre de Cordón Umbilical (SCU) era una fuente rica en Células Troncales Hematopoyéticas (CTH) y en Células Progenitores Hematopoyéticos (CPH), lo cual permitió su uso en el trasplante de CTH/CPH. El primer trasplante alogénico exitoso empleando CTH/CPH de SCU fue realizado hace 25 años lo cual ha permitido, junto con el establecimiento de bancos altruistas no relacionados, incrementar el número de pacientes que se benefician con un trasplante de CTH/CPH. Sin embargo, su uso se ha visto limitado, sobre todo en adultos debido al bajo número de CTH/CPH contenidas en una unidad de SCU. Varios grupos de investigación se han dado a la tarea de estudiar a fondo las condiciones idóneas de cultivo celular para mantener y expandir a las CTH/CPH sin perder sus características biológicas originales. El conocimiento adquirido durante estos años ha permitido ampliar el uso de la CTH/CPH provenientes de SCU en diferentes patologías. Las nuevas investigaciones que actualmente se están llevando a cabo, tanto *in vitro* como *in vivo* son necesarias para su aplicación clínica. En este trabajo se hace un abordaje sobre los avances en el conocimiento y aplicación de las CTH/CPH provenientes de SCU, así como al estado que guarda este tema en nuestro país.

Palabras Claves: Sangre de Cordón Umbilical, Células Troncales Hematopoyéticas, Células Progenitoras Hematopoyéticas, Trasplante Hematopoyético.

ABSTRACT

In 1986, Broxmeyer showed that umbilical cord blood (UCB) was a rich source of Hematopoietic Stem Cells (HSC) and Hematopoietic Progenitors Cells (CPH), allowing their use in transplantation CTH / CPH. The first successful allogeneic transplant using CTH / CPH SCU was done 25 years ago which has allowed with the establishment of altruistic unrelated banks, increasing the number of patients who benefit from transplantation CTH / CPH. However, its use has been limited, especially in adults due to the low number of CTH / CPH contained in a unit SCU. Several research groups have studied the cell culture conditions appropriate for maintaining and expanding the CTH / CPH without losing their original biological characteristics. The knowledge gained over the years has enhanced the use of CTH / CPH from SCU in different pathologies. New research currently being undertaken, both *in vitro* and *in vivo* are needed for clinical application. In this paper, an approach to on advances in knowledge and application of CTH / CPH is done from SCU and the state that keeps this in our country.

¹Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea

²Jefatura de Investigación Desarrollo y Control de Calidad, Departamento de Investigación.

³Investigador en Ciencias Médicas nivel A. Departamento de Investigación.

⁴Investigador en Ciencias Médicas nivel B. Departamento de Investigación.

Correspondencia:

Verónica Fernández Sánchez

Chihuahua 134-interior 2, Col. Valle Ceylan,

Del. Tlalnepantla Estado de México, C.P. 54150

Teléfono: 5542394252,

Correo electrónico: alf2228@yahoo.com.mx

Abreviaturas**CPH: Células Progenitoras Hematopoyéticas****CTH: Células Troncales Hematopoyéticas****MO: Médula Ósea****SCU: Sangre de Cordón Umbilical****SNC: Sistema Nervioso Central****SPM: Sangre Periférica Movilizada****Introducción**

Han transcurrido ya 25 años desde que se realizó el primer trasplante de Células Troncales Hematopoyéticas (CTH/CPH) de Sangre de Cordón Umbilical (SCU) para tratar a un niño con anemia de Fanconi utilizando la SCU de su hermana. Sin embargo, son pocos los pacientes que tienen un hermano recién nacido compatible. Es por esto que surge la creación del primer Banco de Cordón Umbilical (BCU) en el año de 1992, en la ciudad de Nueva York [1]. Desde entonces, se ha demostrado las ventajas de las CTH/CPH provenientes de la SCU en comparación al uso de las CTH/CPH provenientes de Médula Ósea (MO) y de Sangre Periférica Movilizada (SPM), entre las que podemos mencionar: a) la extracción no dolorosa y sin riesgo para la madre ni al recién nacido; b) no se requiere la completa compatibilidad con el receptor, c) existe una gran cantidad de donadores potenciales y d) disponibilidad inmediata [1].

El progreso en el trasplante con CTH/CPH ha sido resultado de los avances alcanzados inicialmente en la investigación básica para su posterior aplicación en la investigación clínica. El conocimiento adquirido ha permitido expandir el uso de la CTH/CPH provenientes de SCU en diferentes patologías. Sin embargo, es necesario continuar con las investigaciones, tanto *in vitro* como *in vivo* para su posterior aplicación futura. En esta revisión se hace mención sobre los avances en el conocimiento y aplicación de las CTH/CPH provenientes de SCU, con atención al estado actual sobre este tema en México.

Estado actual de los estudios *in vivo* e *in vitro* en el uso de CTH/**CPH de sangre de cordón umbilical**

A raíz del descubrimiento de desórdenes oncohematológicos y otras patologías en la población humana así como el creciente éxito en el trasplante de CTH/CPH obtenidas de SCU, existe la necesidad de continuar con las investigaciones alrededor del uso de las CTH/CPH. El empleo de modelos animales (*in vivo*) e *in vitro* (cultivos celulares) para el estudio de las CTH/CPH ha permitido ahondar en el conocimiento de los mecanismos que intervienen en el comportamiento, movilización, diferenciación y desarrollo, con el objetivo de puntualizar mejores estrategias que permitan conocer aspectos aun no bien definidos. En esta sección se abordan las recientes evidencias de los estudios a

nivel de laboratorio que han sido realizados en pro del avance científico alrededor del estudio de las CTH/CPH.

Estudios *in vivo*

Actualmente, los modelos animales de laboratorio son herramientas que por excelencia, han sido empleadas antes de su aplicación en la clínica. Diversos modelos han sido utilizados en el estudio de CTH/CPH obtenidas de SCU, dentro de estos los más recurridos se encuentran los ratones inmunocomprometidos o irradiados y los conejos inmunocompetentes. En la tabla 1 se muestran los diferentes modelos animales y el estudio en los que han sido empleados así el aporte que tienen en los estudios a nivel clínico. En base a estos estudios realizados se ha podido esclarecer los mecanismos que conducen a la colonización, expansión y regulación del desarrollo hematopoyético. En los estudios realizados por Amberg y col., se logró demostrar que la infusión vía aortica presenta mayor eficacia en el éxito del injerto de CTH/CPH. Estos estudios sientan las bases de estudios a nivel clínico [3]. Por otro lado, Su y col., demostraron en ratones (NOD/SCID), una mejor capacidad de injerto y la reconstitución multi-linaje, utilizando células cultivadas en presencia de BMP-2 y BMP-7 a diferentes dosis sobre la expansión, esto comparado con células cultivadas en condiciones estándar [4]. Los resultados obtenidos pueden ayudar a mejorar los sistemas de cultivo existentes.

Arien Zacay y col., estudiaron el efecto neuroterapéutico, utilizando una dosis única de CTH/CPH vía intravenosa (IV) en modelo de ratón, demostrando una mejoría en el déficits neuroconductual, ampliando así la ventana terapéutica para el tratamiento de la lesión cerebral traumática [5].

Estudios *in vitro*

Los cultivos celulares son y han sido las herramientas primordialmente empleadas en los estudios de diferenciación y desarrollo de CTH; así como para conocer los mecanismos moleculares implicados en los procesos de diferenciación y comportamiento a estímulos externos. (Tabla 2).

El empleo de ciertas citosinas hematopoyéticas, factores de crecimiento, células estromales (ejem. Células Troncales Mesenquimales) y morfogenes han demostrado que pueden ayudar a mejorar los sistemas de cultivo existentes para su posterior uso en la clínica.

Uso terapéutico de las células provenientes de SCU

Los avances en la investigación básica en materia de trasplantes en modelos animales, han permitido aplicarlo en ensayos clínicos controlados, en diferentes patologías. En el caso de la terapia celular, diversas investigaciones han demostrado que la administración intralesional o intravenosa de las células

provenientes de SCU sin ninguna manipulación *ex vivo* podrían tener un papel potencial para regeneración de tejido dañado [12-15].

Tabla 1. Estudios recientes en materia de células hematopoyéticas de SCU utilizando modelos *in vivo*.

Modelo animal	Estudio realizado	Referencia
Ratones inmunocomprometidos	Identificación de moléculas químicamente relacionadas que estimulan la expansión <i>ex vivo</i> de células de sangre de cordón capaces de reconstituir la hematopoyesis humana durante al menos 6 meses en ratones inmunocomprometidos.	[2]
Ratones	Estudio del éxito en el trasplante células de cordón umbilical de forma supraselectiva intraarterial (vía aorta) en la arteria ilíaca en ratones.	[3]
Conejos	Estudio del éxito en el trasplante células de cordón umbilical de forma supraselectiva intraarterial en la arteria femoral (FNA) en conejos.	[3]
Ratones irradiados inmunodeficientes	Evaluación del potencial hematopoyético en la reconstitución de las células CD34+ derivadas de cordón umbilical tratados con proteínas morfogénicas óseas.	[4]
Ratones	Estudios de efectos neuroterapéuticos de las células troncales hematopoyéticas en ratones después de lesión cerebral traumática.	[5]
Ratones inmunodeficientes	Expansión eficaz de células troncales hematopoyéticas humanas injertadas en la médula ósea de ratones que expresan inmunodeficiencias.	[6]

Tabla 2. Estudios recientes en materia de células hematopoyéticas de SCU utilizando modelos *in vitro*.

Modelo	Estudio realizado	Referencia
Células troncales hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical humano	Los efectos de la 1,25-dihidroxivitamina D3 en el desarrollo de células <i>in vitro</i> NK humano a partir de células troncales hematopoyéticas.	[7]
	Comportamiento <i>in vitro</i> de células troncales de cordón umbilical basado en mínimas condiciones de crecimiento de citoquinas.	[8]
	Estudio de los efectos individuales y combinados de las células estromales mesenquimales y citocinas sobre el crecimiento <i>in vitro</i> de las células hematopoyéticas a partir de sangre de cordón.	[9]
	En efectos <i>in vitro</i> de las células del estroma que expresan diferentes niveles de Jagged-1 y Delta-1 sobre el crecimiento de células CD34+ a partir de sangre del cordón umbilical humano	[10]
	Estudio de la cinética de hematopoyesis en cultivos a largo plazo tipo Dexter de umbilical humana de Sangre de Cordón	[11]

Recientemente, se reportaron varios estudios donde utilizaron el trasplante de CTH/CPH autólogas en miocardio en pacientes con enfermedades cardiovasculares obteniendo

buenos resultados [15-17] Veinticuatro pacientes con angina de pecho que estaban bajo tratamiento médico óptimo y que no fueron candidatos a revascularización mecánica, participaron en un estudio doble ciego, controlado dirigido por Losordo y col [16] utilizando células CD34+, Identificaron las regiones isquémicas pero viables de miocardio para la inyección de las células. En este estudio concluyeron que la inyección intramiocárdica de células CD34+ autólogas en pacientes con angina intratable proporciona evidencia de viabilidad, seguridad y bioactividad. Povsic y col. [17] ampliaron dicho estudio en 444 pacientes, obteniendo resultados similares. En otro estudio piloto de Losordo y colaboradores utilizaron trasplante autólogo por inyección intramuscular de CTH/CPH en pacientes con isquemia crítica de las extremidades. El estudio reportó que el tratamiento con CTH/CPH reduce las tasas de amputación en pacientes que recibieron dosis altas de tratamiento ($P=0.137$) hasta a un 22% [18].

En otros estudios se ha observado que el trasplante de CTH/CPH provenientes de SCU ha sido particularmente eficaz en el tratamiento de niños menores a los dos años de edad con ciertos errores innatos del metabolismo, como la mucopolisacaridosis, el síndrome de Hurler y leucodistrofias, como la enfermedad de Krabbe [19-21]. Escolar y colaboradores, utilizando trasplante de CTH/CPH de SCU de donantes no emparentados en recién nacidos con la enfermedad de Krabbe, observaron un cambio favorable en la historia natural de la enfermedad en pacientes asintomáticos, mientras que en los bebés sintomáticos no se observó una mejoría neurológica sustancial [22]. En estos pacientes el uso de las CTH/CPH de SCU proporciona una forma de terapia de reemplazo mediante la producción de la enzima faltante o defectuosa.

Otro ensayo clínico utilizando SCU autólogo en niños menores de 5 años con diabetes tipo 1 observando un mejor control y manejo de la glucosa en sangre, con la retención de la producción endógena de insulina [23] sin preservar el péptido C [24].

El estudio se diseñó como un estudio de observación de 2 años de los efectos del trasplante autólogo utilizando SCU de los niños con diabetes tipo 1. Cada niño fue seguido cada 3 meses durante el primer año post-infusional y posteriormente cada 6 meses. Se obtuvo muestra de sangre de cada paciente para estudios metabólicos e inmunológicos en cada visita. Tiempo de diagnóstico de tipo 1 diabetes significa umbilical infusión de sangre de cordón fue de 6 meses. Dichos ensayos clínicos sugieren que la infusión de CTH/CPH de SCU puede apoyar tanto en el mantenimiento y regeneración de islotes, así como la restauración del sistema inmune aberrante, pero reconocen que es necesario evaluar por más tiempo a los participantes con el fin de obtener información concluyente de

la eficacia de la infusión autóloga de sangre de cordón umbilical en la diabetes tipo 1[23].

Por otro lado, la presencia de células mesenquimales en la SCU y MO, también han sido empleadas en ensayos clínicos, en pacientes adultos con enfermedades neurológicas degenerativas o daño de la médula espinal; sin embargo, se han observado mejores resultados en la aplicación terapéutica hematológica en niños en la restauración de funciones de los tejidos dañados en pacientes con diabetes, con encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, autismo y parálisis cerebral [25-28].

En el caso de las lesiones hepáticas, Zhang y colaboradores [29] realizaron un ensayo clínico en 30 pacientes con hepatitis B crónica los cuales recibieron una transfusión de células mesenquimales derivadas de SCU. En dicho estudio no se observaron efectos secundarios o complicaciones significativas. Sin embargo, se observó una mejoría en la función hepática y la ascitis disminuyó significativamente. La terapia con MSC derivada de SCU también ha sido segura y beneficiosa en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia hepática aguda asociada con la infección del virus de hepatitis B. Las transfusiones de MSC derivadas de SCU han aumentado de manera significativa las tasas de supervivencia en los pacientes [30].

La regeneración de la microvasculatura pulmonar es una estrategia terapéutica prometedora para restaurar la hemodinámica pulmonar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) avanzada. La evidencia en modelos experimentales de enfermedad vascular pulmonar ha sugerido que las MSC puede también inducir la regeneración de los microvasos pulmonares. La administración de MSC puede ser una opción terapéutica para la HAP [31]. A pesar de los avances en la biología de las células troncales, aún existen una serie de obstáculos que hay que superar, incluyendo la dificultad de expansión ex vivo, la baja eficiencia de mantenimiento después del trasplante (<5% de las células transplantadas se conservan después de trasplante), y su destino incierto *in vivo* [32].

Para algunos de los campos de la terapia celular, el paso de la investigación pre-clínica a la práctica clínica requiere del suministro eficaz de células para el paciente humano. Para el tratamiento de algunas enfermedades, se requiere de la innovación en enfoques terapéuticos. Por ejemplo, las CTH se trasplantan generalmente a pacientes humanos a través de la infusión por vía intravenosa (VI), la misma ruta usada en estudios con roedores, mientras, que en el tratamiento a nivel de sistema nervioso central no se presenta dicho acceso conveniente para el traspaso celular o un entorno permisivo para la distribución de células por difusión y hemodinámica. La barrera hemato-encefálica es el mayor obstáculo para el suministro de la terapia celular desde el compartimiento

intravascular, por lo que los avances de las investigaciones en el tratamiento de las enfermedades a nivel de sistema nervioso como el Alzheimer y el Parkinson permanecen en etapa pre-clínica. Uno de los grandes problemas que presenta la terapia celular en este tipo de enfermedades es el tamaño celular, las cuales son mucho más grandes que el poro del tejido del SNC. Con la inyección de una suspensión celular, las células son más propensas a permanecer dentro del espacio potencial creado por la deformación mecánica de la cánula de inyección que se utiliza para introducir dichas células, mientras que el fluido portador se dispersa en todo el intersticio [33]. A menos que se pueda “aleccionar” células para migrar a través del espacio intersticial para dispersar específicamente dentro de la región de destino, se debe desarrollar dispositivos quirúrgicos y técnicas para que “manualmente” se puedan distribuir los injertos celulares [34]. Los avances en la investigación de la biología celular han demostrado que ciertas células troncales por sí mismas pueden tener la capacidad innata para migrar a las regiones dañadas dentro del cerebro, [34-37] y tal vez, algún día, podrán utilizarse en la terapia dirigida. Es necesaria la estrecha colaboración de la comunidad científica básica y comunidad clínica para facilitar el paso de la investigación preclínica a la terapia clínica.

Aplicación clínica de las CTH/CPH de SCU

La SCU es considerada como una fuente rica de CTH/CPH, importante para su uso en el trasplante de células hematopoyéticas. Las CTH/CPH de SCU tiene la capacidad de dar lugar a tejido hematopoyético, epitelial, tejidos endoteliales y neuronales. Recientemente, la aplicación de la terapia celular utilizando SCU ha extendido su utilidad clínica, en particular, mediante el uso de CTH/CPH de SCU autóloga en niños con enfermedades hematológicas malignas o no malignas, enfermedades hereditarias, metabólicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurológicas [1, 38-45].

Sin embargo, la dosis baja de células disponible en las unidades SCU es la principal limitación de su uso generalizado en pacientes adultos con neoplasias malignas hematológicas. No obstante, el trabajo realizado por Brunstein y colaboradores en 2010 estableció firmemente la posibilidad de combinar dos unidades de SCU, para superar la limitación de celularidad en la realización de trasplante único en los pacientes adultos [40]. En la tabla 3 se muestra el uso actual más frecuente de la SCU en la terapia clínica.

Expectativas del uso de las células troncales en México

El uso de las células troncales en México ha provocado gran expectación en nuestra sociedad en general y en nuestra comunidad científica, en particular, hoy en día, por la difusión por radio, televisión oímos hablar frecuentemente de las

Tabla 3. Indicaciones terapéuticas frecuentes de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

ENFERMEDADES ONCOLOGICAS	ENFERMEDADES NO ONCOLOGICAS
Leucemias agudas	-Leucemia bifenotípica Agrada -LLA -LMA -Leucemia indiferenciada
Leucemias crónicas	-LLC -LMC -LMCJ -LMMJ
Síndromes Mielodisplásicos	-Amiloidosis -LMMC -Anemias refractarias
Desórdenes Mieloproliferativos	-Mielofibrosis aguda -Trombositopenia esencial -Policitemia vera
Desórdenes Linfoproliferativos	-Linfoma de Hodgkin -Linfoma no Hodgkin -Leucemia prolinofótica
Tumores sólidos (neuroblastoma)	
	Hemoglobinopatías
	-anemia aplásica -Citopenia congénita -Hemoglobinuria paroxística nocturna -Trombocitopenia congénita -Amegacariocitosis -Linfohistiocitosis hemofagocítica
	Síndromes de insuficiencia medular
	aplasia medular grave
	Aplasia medular congénita
	-Disqueratosis conénita -Anemia de Fanconi -Blackfan-Diamond
	Errores del metabolismo
	-Enfermedades peroxisómicas y de depósito lisosómico -Osteopetrosis
	Inmunodeficiencias
	-Neutropenia Congénita de Kostmann -Inmunodeficiencia primaria
	Enfermedades autoinmunitarias (Síndrome Evans)

Basado en [38].

“células madre”, de la clonación y principalmente de los bancos de sangre de cordón umbilical. Por otro lado en muy pocos años, el número de científicos trabajando en nuestro país en esta área se ha incrementado considerablemente.

Hace más de 15 años, México entró en esta área de la investigación biomédica a través de la participación y el trabajo de algunos investigadores, que en ese entonces, eran muy pocos, sin embargo a lo largo de este de este tiempo, dichos grupos han crecido y se han fortalecido. La investigación en el tema de las células troncales se inició en México en la década de los 90's. unos de los grupos pioneros y con mayor trayectoria es el del Dr. Luis Covarrubias, en el Instituto de Biotecnología de la UNAM. Sus primeros estudios, publicados en 1995, coincidieron con la demostración de la existencia de células troncales neurales en el

cerebro adulto.

El Grupo de Investigación en Hematopoyesis y Células Troncales del IMSS es otro de los grupos con más de 15 años trabajando en esta área. Este grupo está encabezado el Dr. Héctor Mayani, y fue uno de los primeros en demostrar que las CTH de la SCU poseen potencial de proliferación y expansión muy superiores a los de las células hematopoyéticas de sujetos adultos. Estos descubrimientos, impulsaron el uso de la SCU en trasplantes hematopoyéticos en pacientes adultos.

Desde el 2003, en el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, el Dr. Iván Velasco y la Dra. Diana Escalante-Alcalde, trabajan con células troncales del sistema nervioso central de roedores.

El grupo del Dr. René Drucker, también del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, desde hace varios años ha estado interesado en el estudio de la neurogénesis en el cerebro adulto y las células precursoras neurales que participan en ella.

Dentro de los grupos de investigación interesados en el estudio de las células hematopoyéticas, se encuentra en Dr. Jorge Vela Ojeda, del hospital de especialidades Centro Médico “la Raza” IMSS quien tiene especialidad en Hematología, y está involucrado en la realización los trasplantes alogénicos de células hematopoyéticas en la leucemia mieloblástica aguda, entre otros estudios.

En el Norte y Noroeste del país se han establecidos varios grupos de investigación tales como el grupo del Dr. Oscar González-Pérez (Universidad de Colima) quien trabaja en la caracterización de células neurales adultas de roedores y humanos en el cerebro adulto; los doctores Ortuño Sahagún y Gudiño Cabrera en Guadalajara, que trabajan en la diferenciación de precursores neurales. Por su parte, grupos en Monterrey y San Luis Potosí están buscando establecer nuevas condiciones para el cultivo de CTH/CPH y adipocíticas [46].

El trasplante de CTH/CPH en México

Antes de abordar el tema de los trasplantes en México, es importante definir el concepto de trasplante, así como se mencionan las principales fuentes de obtención de CTH/CPH.

El trasplante de CPH es un procedimiento en el que las CPH son infundidas para restaurar la función de la MO, afectada parcial o completamente por enfermedades propias de la MO o como consecuencia de una alteración secundaria.[47]

Dependiendo del origen de las CPH, los trasplantes pueden ser autólogos o alogénicos.

En el trasplante autólogo, los pacientes reciben sus propias CPH, las cuales deben ser cosechadas antes del acondicionamiento. En el trasplante alogénico, los pacientes reciben las CPH de un individuo de la misma especie, puede provenir de un donador relacionado (familiar) o no relacionado. Actualmente existen tres fuentes de obtención de CTH/CPH: MO, SPM y SCU.

La MO es el principal órgano hematopoyético, y las CTH/CPH se obtienen mediante múltiples punciones en ambas crestas ilíacas posteriores. La duración de una aspiración de MO es de 2 a 3 hrs. El volumen aspirado de MO va de 10 a 20 ml por Kg de peso del donador. La dosis requerida para su uso es de 2.5×10^8 células nucleadas por Kg de peso del receptor.

La SPM se obtiene después de la mielosupresión inducida por quimioterapia y del uso de factores de crecimiento (GM-CSF, G-CSF) que incrementan en número de CTH/CPH en circulación. La colección de gran número de células mononucleares de SPM es posible gracias al desarrollo de procedimientos de aféresis.

La SCU o también llamada sangre placentaria, es obtenida después del alumbramiento (normal o cesaría), en mujeres sanas. La SCU se emplea principalmente en pacientes pediátricos, aunque en los últimos años empieza a ser utilizada también en adultos.

Los primeros trasplantes de MO en México fueron realizados en la década de los 80's, por los doctores Ricardo Sosa Sánchez del Instituto Nacional de la Nutrición (INN-SZ) y Manuel Morales Polanco, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) [48,49]. En la década de los 90's los trasplantes hematopoyéticos cobraron interés por parte de las instituciones médicas mexicanas, siendo el IMSS es la institución mexicana que hoy en día ha realizado alrededor del 60% de todos los trasplantes en nuestro país [48]. En el año 1999 se dio inicio a un programa denominado TANM (Trasplantes Alogénicos No Mieloablativos) en Monterrey y Puebla usando un esquema novedoso, accesible y de bajo costo, que emplea fludarabina, ciclofosfamida y busulfán, este programa ha demostrado ser útil para trasplantes en niños y adultos y han observados resultados similares a lo de los esquemas tradicionales de

acondicionamiento pretrasplante. Debido a las ventajas de este programa varias instituciones del país (Centro Medico la Raza del IMSS y el Instituto Nacional de Cancerología) lo usan y se ha adoptado como método de referencia por el grupo LACOGH (Latin-American Cooperative Onco-Hematology Group). [50]

En cuanto al trasplante de SCU, la experiencia en México es todavía poco común. Este tipo de trasplantes se realiza en contadas instituciones, sin embargo, es importante destacar que esta práctica va en aumento. Las instituciones que han llevado a cabo trasplantes de SCU son el Hospital Universitario de Monterrey, el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Hospital Ángeles de Puebla, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Instituto Nacional de Cancerología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Nacional de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara, Hospital ABC, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Dr. Salvador Zubirán".

En nuestro país se cuentan con 4 bancos públicos de importancia nacional tales como en el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS), Centro Médico Nacional "la Raza" del IMSS, Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León y en el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE). El Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea, cuenta con el banco de SCU con un inventario de más de 1000 USCUs disponibles para trasplantes y ha entregado más de 300 unidades de las cuales el 80% de los receptores fueron pediátricos, siendo la leucemia linfocítica aguda la enfermedad más frecuente [51].

Conclusión

El trasplante de CTH/CPH provenientes de SCU es una opción terapéutica, con varias probables aplicaciones que aún se encuentran en estudio. En la actualidad la SCU es la principal fuente de CTH/CPH empleada para el tratamiento de desórdenes onco-hematológicos. Los avances en la caracterización y expansión de las CTH/CPH presentes en la SCU han permitido ampliar su aplicación en trasplantes pediátricos y no pediátricos. Los verdaderos alcances de sus beneficios o complicaciones en su empleo aún faltan por determinarse, sin embargo, la accesibilidad de las células más primitivas y el uso de los modelos *in vitro* e *in vivo* han permitido definir algunos de los mecanismos que intervienen en la regulación de los patrones de diferenciación temprana de las CTH/CPH.

Bibliografía

- Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E. Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. Lancet 1995; 346:214-9.
- Fares I, Chagraoui J, Gareau Y, Gingras S, Ruel R, Mayotte N, Csaszar E, Knapp DJ, Miller P, Ngom M, Imren S, Roy DC, Watts KL, Kiern HP, Herrington R, Iscove NN, Humphries RK, Eaves CJ, Cohen S, Marinier

- A, Zandstra PW, Sauvageau G. Cord blood expansion. Pyrimidoindole derivatives are agonists of human hematopoietic stem cell self-renewal. *Science*. 2014; 345:1509-12.
3. Arnberg F, Lundberg J, Kenne E, Jaff N, Müller P, Nava S, Kaire H, Ringdén O, Holmin S. Superselective intra-arterial umbilical cord blood administration to BM in experimental animals. *Bone Marrow Transplant*. 2014. doi: 10.1038/bmt.2014.190.
 4. Su YH, Cai HB, Ye ZY, Tan WS. BMP-7 improved proliferation and hematopoietic reconstitution potential of ex vivo expanded cord blood-derived CD34+ cells. *Hum Cell*. 2014 [Epub ahead of print]
 5. Arien-Zakay H, Gincberg G, Nagler A, Cohen G, Liraz-Zaltsman S, Trembovler V, Alexandrovich AG, Matok I, Galski H, Elchalal U, Leikles PI, Lazarovici P, Shoham E. Neurotherapeutic effect of cord blood derived CD45+ hematopoietic cells in mice after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2014; 31:1405-16.
 6. Negishi N, Suzuki D, Ito R, Irie N, Matsuo K, Yahata T, Nagano K, Aoki K, Ohya K, Hozumi K, Ando K, Tamaoki N, Ito M, Habu S. Effective expansion of engrafted human hematopoietic stem cells in bone marrow of mice expressing human Jagged. *Exp Hematol*. 2014;42:487-94.
 7. Weeres MA, Robien K, Ahn YO, Neulen ML, Bergerson R, Miller JS, Verneris MR. The effects of 1,25-dihydroxyvitamin d3 on in vitro human NK cell development from hematopoietic stem cells. *J Immunol*. 2014 193:3456-62.
 8. Mantri S, Mohapatra PC. In-vitro Behavior of Human Umbilical Cord Blood Stem Cells Towards Serum Based Minimal Cytokine Growth Conditions. *Indian J Clin Biochem*. 2014; 29:279-89.
 9. Flores-Guzmán P, Flores-Figueroa E, Montesinos JJ, Martínez-Jaramillo G, Fernández-Sánchez V, Valencia-Plata I, Alarcón-Santos G, Mayani H. Individual and combined effects of mesenchymal stromal cells and recombinant stimulatory cytokines on the in vitro growth of primitive hematopoietic cells from human umbilical cord blood. *Cytotherapy*. 2009; 11:886-96.
 10. Fernández-Sánchez V, Pelayo R, Flores-Guzmán P, Flores-Figueroa E, Villanueva-Toledo J, Garrido E, Ruiz-Sánchez E, Alvarez-Sánchez E, Mayani H. 2011. In vitro effects of stromal cells expressing different levels of Jagged-1 and Delta-1 on the growth of primitive and intermediate CD34(+) cell subsets from human cord blood .*Blood Cells Mol Dis*. 2011; 47:205-13.
 11. Mayani H, Gutiérrez-Rodríguez M, Espinoza L, López-Chalini E, Huerta-Zepeda A, Flores E, Sánchez-Valle E, Luna-Bautista F, Valencia I, Ramírez OT. 1998. Kinetics of hematopoiesis in Dexter-type long-term cultures established from human umbilical cord blood cells. *Stem Cells*. 1998;16:127-35.
 12. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E. Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* 1995;346:214-9.
 13. Mathieu M, Bartunek J, El Oumeiri B, Touihri K, Hadad I, Thomam P, et al. Cell therapy with autologous bone marrow mononuclear stem cells is associated with superior cardiac recovery compared with use of nonmodified mesenchymal stem cells in a canine model of chronic myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:646-53.
 14. Chen J, Sanberg PR, Li Y, Wang L, Lu M, Willing AE, et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats. *Stroke* 2001;32:2682-8.
 15. 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;14: 722-33.
 16. Losordo DW, Schatz RA, White CJ, Udelson JE, Veereshwarayya V, Durgin M, Poh KK, Weinstein R, Kearney M, Chaudhry M, Burg A, Eaton L, Heyd L, Thorne T, Shturman L, Hoffmeister P, Story K, Zak V, Dowling D, Traverse JH, Olson RE, Flanagan J, Sodano D, Murayama T, Kawamoto A, Kusano KF, Wollins J, Welt F, Shah P, Soukas P, Asahara T, Henry TD. Intramyocardial transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: a phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation* 2007; 115: 3165-3172.
 17. Povsic TJ, Junge C, Nada A, Schatz RA, Harrington RA, Davidson CJ, Fortuin FD, Kereiakes DJ, Mendelsohn FO, Sherman W, Schaer GL, White CJ, Stewart D, Story K, Losordo DW, Henry TD. A phase 3, randomized, double-blinded, active-controlled, unblinded standard of care study assessing the efficacy and safety of intramyocardial autologous CD34+ cell administration in patients with refractory angina: design of the RENEW study. *Am Heart J* 2013; 165: 854-861. e2
 18. Losordo DW, Kibbe MR, Mendelsohn F, Marston W, Driver VR, Sharafuddin M, Teodorescu V, Wiechmann BN, Thompson C, Kraiss L, Carman T, Dohad S, Huang P, Junge CE, Story K, Weistroffer T, Thorne TM, Millay M, Runyon JP, Schainfeld R A randomized, controlled pilot study of autologous CD34+ cell therapy for critical limb ischemia. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:821-30.
 19. Prasad VK, Kurtzberg J. Emerging trends in transplantation of inherited metabolic diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41:99-108.
 20. Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 350:1960-1969.
 21. Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: A risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 40:225-33.
 22. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S, Wenger DA, Pietryga D, Wall D, Champagne M, Morse R, Kravit W, Kurtzberg Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *J. N Engl J Med* 2005;352: 2069-81.
 23. Haller MJ, Wasserfall CH, McGrail KM, Cintron M, Brusko TM, Wingard JR, et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32: 2041-6.
 24. Haller MJ, Wasserfall CH, Hulme MA, Cintron M, Brusko TM, McGrail KM, et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in young children with type 1 diabetes fails to preserve C-peptide. *Diabetes Care* 2011;34:2567-9.
 25. Zhao F, Qu Y, Liu H, Du B, Mu D. Umbilical cord blood mesenchymal stem cells co-modified by TERT and BDNF: A novel neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic brain damage. *Int J Dev Neurosci*. 2014 Jul 3.
 26. Momin EN, Mohyeldin A, Zaidi HA, Vela G, Quinones-Hinojosa A. Mesenchymal stem cells: new approaches for the treatment of neurological diseases. *Curr Stem Cell Res Ther* 2010;5:326-44.
 27. Phinney DG, Isakova IA. Mesenchymal stem cells as cellular vectors for pediatric neurological disorders. *Brain Res*. 2014 Jul 21;1573:92-107
 28. Lee YH, Choi KV, Moon JH, Jun HJ, Kang HR, Oh SI, et al. Safety and feasibility of countering neurological impairment by intravenous administration of autologous cord blood in cerebral palsy. *J Transl Med* 2012;10:58.
 29. Zhang Z, Lin H, Shi M, Xu R, Fu J, Lv J, Chen L, Lv S, Li Y, Yu S, Geng H, Jin L, Lau GK, Wang FS. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 112-120.
 30. Shi M, Zhang Z, Xu R, Lin H, Fu J, Zou Z, Zhang A, Shi J, Chen L, Lv S, He W, Geng H, Jin L, Liu Z, Wang FS. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients. *Stem Cells Transl Med* 2012; 1: 725-731.
 31. Wang XX, Zhang FR, Shang YP, et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with

- idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1566–71.
32. Gomberg-Maitland M, Bull TM, Saggar R, Barst RJ, Elgazayerly A, Fleming TR, Grimminger F, Rainisio M, Stewart DJ, Stockbridge N, Ventura C, Ghofrani AH, Rubin LJ. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62.
 33. Nicholson C. Diffusion and related transport mechanisms in brain tissue. *Rep Prog Phys* 2001;815–84.
 34. Potts MB, Silvestrini MT, Lim DA. Devices for cell transplantation into the central nervous system: Design considerations and emerging technologies. *Surg Neurol Int* 2013;19:22-30.
 35. Aboody KS, Brown A, Rainov NG, Bower KA, Liu S, Yang W, et al. Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: Evidence from intracranial gliomas. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97:12846–51.
 36. Kidd S, Spaeth E, Dembinski JL, Dietrich M, Watson K, Klopp A, et al. Direct evidence of mesenchymal stem cell tropism for tumor and wounding microenvironments using *in vivo* bioluminescent imaging. *Stem Cells* 2009; 27:2614–23.
 37. Motaln H, Schichor C, Lah TT. Human mesenchymal stem cells and their use in cell-based therapies. *Cancer* 2010; 116:2519–30.
 38. Flores-Guzmán, Fernández Sánchez. Sangre de cordon umbilical: Biología, almacenamiento y trasplante clínico. Cap. VIII de Células troncales y medicina regenerativa. Ed. Universidad Nacional Autónoma de México 2011; 206-207.
 39. Boelens JJ. Trends in haematopoietic cell transplantation for in born errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:413-20.
 40. Brunstein CG, Gutman JA, Weisdorf DJ, Woolfrey AE, Defor TE, Gooley TA, Verneris MR, Appelbaum FR, Wagner JE, Delaney C. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood. *Blood* 2010; 116: 4693-4699.
 41. Jensen A. Autologous cord blood therapy for infantile cerebral palsy: from bench to bedside. *Obstet Gynecol Int*. 2014; 2014:976321.
 42. Kanate AS, Pasquini MC, Hari PN, Hamadani M. Allogeneic hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia: Current state in 2013 and future directions. *World J Stem Cells*. 2014 Apr 26;6(2):69-81.
 43. Christopeit M1, Kröger N, Haferlach T, Bacher U. Relapse assessment following allogeneic SCT in patients with MDS and AML. *Ann Hematol*. 2014 Jul;93(7):1097-110. doi: 10.1007/s00277-014-2046-8. Epub 2014 Mar 27.
 44. Mukherjee S1, Boccaccio D2, Sekeres MA3, Copelan E4. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndromes: Lingering Uncertainties and Emerging Possibilities. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Jul 29.
 45. Momin EN, Mohyeldin A, Zaidi HA, Vela G, Quinones-Hinojosa A. Mesenchymal stem cells: new approaches for the treatment of neurological diseases. *Curr Stem Cell Res Ther* 2010;5: 326-44.
 46. Mayani H, Lamas Mónica, Velasco I. Células Troncales y medicina regenerativa en México. Cap. XVI de Células troncales y medicina regenerativa. Ed. Universidad Nacional Autónoma de México 2011; 347-355.
 47. Gaytán-Morales F. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2003; 12(3):174-181
 48. Mayani H. Trasplante de células hematopoyéticas. Cap. X de Células troncales y medicina regenerativa. Ed. Universidad Nacional Autónoma de México 2011;239-253.
 49. León-Rodríguez E. Hematopoietic stem-cell transplantation: a long way from animal models to a standard treatment in human. *Rev. Invest. Clín* 2005;57:129-131.
 50. Ruiz-Argüelles G. Historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev. Biomed* 2005; 16:207-213.
 51. http://cnts.salud.gob.mx/interior/bscu_estadi.html