

L. Madero

An Esp pediatr 1999;50:119-125.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical

Introducción

La utilización de sangre de cordón como fuente de precursores hematológicos se remonta a la década pasada cuando Boyse en 1983 apuntó el potencial en progenitores existente en la sangre de cordón realizándose un año más tarde las primeras experiencias sobre modelos murinos^(1,2). Tuvieron que pasar más de cinco años para que Gluckman realizara la primera experiencia en humanos. Un niño afecto de anemia de Fanconi fue trasplantado con progenitores de sangre de cordón umbilical de su hermana HLA idéntica, realizándose todos los estudios de compatibilidad intraútero^(3,4). Actualmente, diez años más tarde, el paciente se encuentra libre de enfermedad y con la hematopoyesis del donante, demostrándose así la capacidad de persistencia del injerto a largo plazo.

Desde entonces, se han realizado más de 500 trasplantes con esta fuente de precursores y para muchos esta técnica se ha consolidado como una alternativa a la médula ósea.

Características de la sangre de cordón

El primer sistema hematopoyético en el feto se inicia en la fase embrionaria, localizándose en la zona preaórtica y en el saco vitelino. Posteriormente, se localizará en el hígado instalándose definitivamente en la médula ósea a finales del segundo trimestre, quedando este órgano como único y fundamental foco mieloide⁽⁵⁾. En las fases finales del desarrollo fetal existen en circulación un número importante de precursores hematopoyéticos, en forma de unidades formadoras de colonias en todas sus líneas (CFU-GM, CFU-GEMM, CFU-MK) y de colonias iniciadoras de cultivos a largo plazo (LTCIC), existiendo la posibilidad de obtenerlos a través de los vasos fetales placentarios del cordón umbilical⁽⁶⁻¹¹⁾. Estos precursores se encuentran en mayor proporción que en la sangre periférica y son capaces de mantenerse en cultivos celulares a largo plazo e igualmente reconstituir la hematopoyesis^(1,2).

Los progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón (SCU) tienen una diferente composición respecto a los de la médula ósea (MO) y a los de sangre periférica (SP). Aunque el número de CD34+ en la SCU es similar al de la MO (1%) existe un

mayor porcentaje de progenitores inmaduros (CD34+ CD38-) que en la MO o que en la SP movilizada^(12,13). El comportamiento biológico es igualmente diferente y, así, los cultivos celulares de SCU perduran más en el tiempo y tienen una mayor capacidad de expansión de células CD34+, así como de formación de CFU-GM^(14,15).

En el recién nacido existe una hematopoyesis inmadura y una disregulación en la respuesta inmune, que condiciona una mayor susceptibilidad a infecciones^(16,17). Se ha demostrado un descenso significativo de diferentes citoquinas y linfoquinas en la SCU en comparación con la SP del adulto. Algunas citoquinas tales como G-CSF, GM-CSF, IL-3, M-CSF, así como reguladores de la hematopoyesis, como el factor transformador del crecimiento $\beta 1$ y la proteína inhibidora de macrófagos 1α están significativamente descendidos en relación a la SP del adulto⁽¹⁸⁻²⁴⁾.

Hay un significativo descenso de la expresión del RNA de células mononucleares de la SCU en comparación con la SP. Por el contrario, la expresión y producción de IL-11, SCF y trombopoyetina están significativamente aumentadas en las células de la SCU, en comparación con la existente en fibroblastos y células endoteliales⁽²⁵⁻²⁷⁾. Esta inmadurez de la hematopoyesis neonatal, puede condicionar una más fácil reconstitución hematopoyética.

La inmunorreactividad de los monocitos y linfocitos de la SCU es similar o discretamente inferior a la de la SP del adulto. El número de células B en la SCU es similar al existente en la SP del adulto y más de la mitad expresan un fenotipo CD5+/CD19+. Existe un número disminuido en valores absolutos de células T (CD4+, CD8+ y CD3) con un cociente CD4+/CD8+ elevado en la SCU. Además, se evidencia un incremento en CD45RA+ (células inmaduras) y un descenso en las células CD45RO+ (células maduras)⁽²⁷⁾.

Este descenso en las células T y en sus subpoblaciones condiciona un descenso de ciertos mediadores como es el interferon γ y el factor de necrosis tumoral, en comparación con la SP del adulto. Por el contrario, la actividad de células "Natural Killer" es similar a la de la SP del adulto⁽²⁷⁻²⁹⁾.

La alorreactividad de las células T de la SCU es semejante a la de la SP del adulto, pero la actividad citotóxica de las células de SCU en cultivo mixto está claramente descendida en relación a la de la SP del adulto^(30,31).

Esta respuesta citotóxica disminuida y la menor alorreactividad es lo que ha inducido a pensar inicialmente que la inci-

Sección de Oncología y Trasplante Hematopoyético. Hospital Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid

Correspondencia: Dr. L. Madero. Sección de Oncología y Trasplante Hematopoyético. Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Niño Jesús. Av. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Tabla I Causas de exclusión para la donación de sangre de cordón

- Embarazo de duración inferior a 37 semanas.
- Rotura de membrana 12 o más horas del parto.
- Fiebre materna superior a 38°.
- Inmunización feto-materna.
- Anemia materna intensa.
- Detección de sufrimiento fetal.
- Enfermedades infecciosas transmisibles.

dencia y severidad de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) sería menor en los trasplantes en los que se utilizara esta fuente de progenitores⁽³²⁻³⁴⁾.

Obtención de la sangre de cordón umbilical

Se utilizarán bolsas de hemodonación, con un anticoagulante apropiado y un sistema cerrado de recolección, para reducir los riesgos de contaminación de células maternas, así como de contaminación bacteriana⁽³⁵⁻³⁷⁾.

Los sistemas abiertos, aunque técnicamente más sencillos, tienen el inconveniente de un mayor riesgo infeccioso.

La SCU se puede obtener tras la ligadura del cordón, en los 35 segundos posteriores al nacimiento del niño, mientras la placenta permanece aún en el útero, recogiendo la sangre por gravedad y tras la expulsión de la placenta mediante la expresión del cordón. Es posible también realizar la recogida una vez que la placenta ha sido expulsada mediante la canalización de la vena umbilical, aspirando a través de una jeringuilla tras inyectar una solución salina heparinizada. En otros casos se puede inyectar una solución heparinizada por la arteria umbilical y aspirar con otra jeringuilla por la vena. Este procedimiento consigue aumentar el rendimiento, tanto en volumen, como en el número de células nucleadas conseguidas⁽³⁵⁾.

El volumen de una unidad de SCU oscila de 42 a 240 ml y el número total de células nucleadas varía entre $4,7 \times 10^8$ y $4,6 \times 10^9$ ⁽³⁸⁾.

Podrán ser subsidiarios de donación todos los cordones obtenidos de partos normales con controles serológicos negativos en la madre durante el embarazo. No deberán existir antecedentes maternos o paternos que supongan un riesgo de transmisión de enfermedades genéticas o infecciosas a través del cordón. Existen algunas circunstancias que contraindican la donación, como puede verse en la tabla I.

Procesamiento

Una vez obtenida la SCU, ésta podrá ser almacenada a 4°C durante 24 horas, hasta que sea llevada al lugar de procesamiento. Serán transportadas a temperatura ambiente y deberán ser criopreservadas durante las siguientes 24 horas⁽³⁷⁻³⁹⁾.

La SCU podrá ser criopreservada de diversas formas atendiendo a criterios técnicos y del propio centro de procesamiento. Puede criopreservarse en forma de sangre total, desplasma-

tizada o sedimentada en gelatina o producto similar. El crioprotector más utilizado es el dimetilsulfósido, siguiendo la misma metodología de congelación que la que se utiliza en los casos de MO o SP⁽³⁹⁾.

En todas las unidades de SCU se deberán realizar unos controles biológicos (grupo ABO, Rh, células nucleadas totales, mononucleares totales, volumen), cuantificación de los progenitores mediante citometría de flujo o cultivos clonogénicos en metilcelulosa, estudios de control de esterilidad (cultivos microbiológicos del producto antes de la congelación), así como serológicos maternos (VIH, CMV, HBsAg, HCV, toxoplasma, sífilis, HIV-1, HIV-2).

Todas las unidades serán tipadas para HLA A y B por serología o por genética molecular y el DRB1 por métodos de genética molecular. El seguimiento postparto no es imprescindible y cuando se realiza estará encaminado a detectar, tanto enfermedades infecciosas, como enfermedades genéticas que no pudieran ser detectadas en el momento del parto.

Posibilidades terapéuticas

La recolección y almacenamiento a gran escala de los progenitores de SCU aporta una opción terapéutica a muchos pacientes que no disponen de donante HLA idéntico de MO o de SP. La falta de riesgos para el donante permite aumentar el número de donantes y encontrar una mayor representación de ciertas minorías étnicas. Así mismo, se acorta el tiempo de búsqueda de progenitores hematopoyéticos de donante no emparentado. Esto es de gran importancia en pacientes con enfermedades con alto riesgo de muerte por progresión o por infección concomitante, como es el caso de las leucemias de alto riesgo, las anemias aplásicas graves o las inmunodeficiencias combinadas severas⁽⁴⁰⁾.

Aunque los resultados clínicos obtenidos hasta el momento no son concluyentes, existe una serie de inconvenientes en la utilización de esta fuente de progenitores: 1) la menor incidencia de EICH inicialmente descrita podría llevar asociado un aumento del riesgo de recaída (por ausencia de efecto injerto contra leucemia); 2) existe la posibilidad de transmisión de enfermedades genéticas no detectadas en el donante; 3) sólo se dispone de una unidad de progenitores para cada paciente y 4) el número de progenitores puede ser insuficiente en pacientes de peso elevado. Estos inconvenientes han determinado que la mayor experiencia en este tipo de trasplantes se haya obtenido en niños aunque haya algunos estudios en adultos^(41,42). En la tabla II se recogen estas ventajas e inconvenientes.

Resultados

1. Trasplantes con donantes familiares

Se han realizado trasplantes de SCU obtenida de hermanos para pacientes con enfermedades malignas y no malignas. Los datos de 62 pacientes trasplantados entre octubre de 1988 y noviembre de 1995 han sido comunicados por 22 equipos de trasplante al International Cord Blood Transplant Registry⁽³⁸⁾. La edad de los pacientes osciló entre 0,5 y 16 años en 51 casos

Tabla II Ventajas e inconvenientes del uso de la sangre de cordón umbilical como fuente de progenitores para el trasplante hematopoyético

<i>Ventajas de la sangre de cordón</i>	
1)	Fácil recolección y almacenamiento.
2)	Ausencia de riesgos para el donante, bajo riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas virales.
3)	Localización del donante más rápida y capacidad de expansión de progenitores hematopoyéticos.
4)	Una alta frecuencia de injerto y bajo riesgo de EICH aguda severa incluso con diferencias HLA.
5)	Posibilidad de encontrar donantes para minorías étnicas, cosa que con médula ósea es difícil.
<i>Desventajas de la sangre de cordón</i>	
1)	Sólo se puede disponer de una unidad para cada procedimiento de trasplante.
2)	Posibilidad de transmisión de enfermedades congénitas no detectables en la historia familiar.
3)	Sólo existe experiencia importante en niños con peso inferior a 40-50 kilos, aunque se han realizado algunos en adultos.
4)	El menor grado de EICH puede conllevar un menor efecto injerto contra leucemia.
5)	Aspectos éticos aún no esclarecidos.

la SCU era HLA idéntico y 11 pacientes recibieron una SCU con 1 a 3 diferencias antigénicas. La profilaxis de la EICH más comúnmente utilizada fue la combinación de ciclosporina A con metilprednisolona.

Los pacientes que presentan una o ninguna diferencia antigénica tienen una probabilidad actuarial de tener un injerto al día +60 del 91%±8. La mediana de injerto leucocitario fue de 22 días y la de injerto plaquetario fue de 51 días. No se obtuvo correlación entre el injerto leucoplaquetario y el número de células infundidas. Igualmente tampoco se pudo esclarecer si el uso de factores de crecimiento tenía un efecto beneficioso en la precocidad del injerto.

La probabilidad actuarial de desarrollar EICH II-IV al día +100 era del 2% en los pacientes idénticos o con una diferencia antigénica. La supervivencia libre de enfermedad a los 1,6 años era del 62%.

2. Trasplante de sangre de cordón con donantes no emparentados

Aunque se calcula que en el momento actual se tiene conocimiento de más de 500 trasplantes de este tipo, las series publicadas engloban a muchos menos pacientes.

Wagner et al. realizaron trasplantes de SCU no emparentados a un grupo de 44 pacientes^(43,44). La media de la edad y del peso fue 4,1 años (rango 0,1-23,5 años) y 18,7 kg (rango 3,3-79 kg), respectivamente. Ocho de los pacientes recibieron SCU que presentaban una identidad completa para el sistema HLA por

Tabla III Características de los enfermos con TSCU recogidos por el EUROCORD

	<i>Emparentados</i> (78)	<i>No emparentados</i> (65)	<i>Total</i> (143)
Edad (edad)	5 (0,2-20)	9 (0,3-45)	6 (0,2-45)
Peso (kg)	19 (5-50)	30 (4-90)	20 (4-90)
LLA	24	16	40
LNLA	8	14	22
SMD	4	6	10
LMC	6	11	17
LNH	2	2	4
Neuroblastoma	2	-	2
Fallo medular	17	9	26
Hemoglobinopatía	8	-	8
Error metabolismo	7	7	14
Identidad HLA	55	20	75
Incompatibilidad <	8	20	28
Incompatibilidad >	15	24	39

análisis serológico y molecular, 16 pacientes recibieron un SCU con una diferencia antigénica, 14 niños con 2 diferencias y en 5 enfermos la disparidad era en 3 antígenos. La mediana de injerto leucocitario y plaquetario se obtuvo a los 23 días (14-41 días) y 75 días (50-120 días) respectivamente.

Los pacientes que recibieron un trasplante idéntico o con una sola diferencia antigénica tenían una incidencia de EICH agudo II-IV y EICH aguda III-IV del 40% y 5% respectivamente. Igualmente los niños que se se trasplantaron con SCU con 2 ó 3 diferencias tenían una incidencia de EICH agudo II-IV y EICH aguda III-IV del 73% y 7% respectivamente.

24 pacientes sobrevivieron los 100 primeros días, 16 pacientes con enfermedades malignas (16 de 32 enfermos) y 8 niños con enfermedades no malignas (8 de 11).

Kutzberg et al. en la Universidad de Duke entre agosto de 1993 y noviembre de 1995 describieron los resultados preliminares del trasplante con SCU en 25 pacientes con donantes no emparentados⁽⁴⁵⁾. La mediana de edad fue de 7 años. La incidencia de EICH grados III-IV fue del 10%. Todos los pacientes con EICH respondieron al tratamiento con metilprednisolona. La probabilidad de supervivencia a los 100 días fue del 64% y la SLE del 48% entre 7 y 32 meses desde el trasplante.

El grupo EUROCORD ha publicado los resultados de 78 pacientes a los que se realizaron trasplantes con donantes familiares, siendo la supervivencia global del 63%. La incidencia de EICH ≥ II fue del 9% en los pacientes con HLA idéntico y del 50% en los pacientes con trasplantes con diferencias antigénicas. Los factores que se relacionaron con una evolución favorable fueron: 1) niños pequeños, 2) bajo peso, 3) trasplantes HLA idénticos y 4) pacientes con donantes seronegativos para CMV.

Los trasplantes con SCU de donantes no emparentados se realizaron en 65 pacientes, la estimación de la supervivencia li-

bre de enfermedad fue del 29%. El factor pronóstico más determinante fue la seronegatividad de donante y receptor para CMV que a su vez se correlacionaba con una menor incidencia de EICH⁽⁴⁶⁾.

En otros estudios previos el grupo EUROCORD estableció que el número mínimo de células a infundir era de 1×10^7 células nucleadas por kg del receptor y el n° óptimo podría ser de $3,7 \times 10^7$ células nucleadas por kg del receptor⁽⁴⁷⁾.

En nuestro país el Grupo Español para el Trasplante de Médula Osea en niños (GETMON) ha recopilado recientemente la experiencia en trasplante de SCU en niños⁽⁴⁸⁾. Entre 1994 y 1998 se han trasplantado un total de 28 niños, de los cuales 24 fueron con un donante no emparentado.

Identidad en 6 antígenos del sistema HLA existió en 3 casos, 10 niños presentaron una identidad 5/6, diferencias en 2 antígenos la presentaron 10 pacientes y 3 diferencias la presentó un paciente. En 21 niños la indicación del trasplante fue hemopatías malignas y en 7 enfermedades no malignas.

La incidencia de EICH > II y III-IV fue del 64,2% y 28,5% respectivamente. La estimación de la supervivencia libre de enfermedad fue del 34,4% con una mediana de seguimiento de 16,55 meses.

Muy recientemente Rubinstein et al. han comunicado la mayor experiencia (562 pacientes) publicada en trasplantes con progenitores de sangre de cordón⁽⁴⁹⁾. El injerto mieloide (mediana de 28 días) se correlaciona con el número de células infundidas. Las complicaciones relacionadas con el trasplante están en relación con la enfermedad de base, la edad, el número de células infundidas, el grado de disparidad de HLA y el centro donde se realizó el trasplante. Los factores que influyen en la supervivencia son el injerto mieloide, la edad, la disparidad de HLA y el país donde se realizó el trasplante.

La EICH aguda (grados III y IV) ocurrió en el 23% de los pacientes y EICH crónica se objetivó en el 25% de los casos. El porcentaje de recaídas en los pacientes con leucemia fue del 9% durante los 100 primeros días, del 17% en los 6 primeros meses y del 26% dentro del primer año. Las características clínicas de los pacientes aparecen en la tabla IV.

Todos estos resultados iniciales sugieren que el trasplante de SCU con donantes no emparentados es una posibilidad en niños, aunque es todavía muy pronto para tener conclusiones respecto de la incidencia y de la severidad de la EICH y de su comparación con los trasplantes no emparentados de médula ósea.

Trasplante autólogo de cordón umbilical y terapia génica

La capacidad de autorrenovación y de diferenciación de las células progenitoras las hace el vehículo ideal para la trasducción de genes⁽⁵⁰⁾. Algunas de las patologías susceptibles de terapia génica son: talasemia, anemia de células falciformes, anemia de Fanconi, inmunodeficiencia combinada severa por déficit de ADA o enfermedades metabólicas, como la enfermedad de Gaucher⁽⁵¹⁾. Hipotéticamente se podrían utilizar los progenitores hematopoyéticos obtenidos de SCU para la trasducción

Tabla IV Características clínicas de los 562 pacientes trasplantados con SCU recogidos por New York Blood Center

Características	Nº	%
Sexo		
Niños	324	(58)
Niñas	238	(42)
Edad al trasplante		
< 2 años	114	(20)
2-5 años	127	(23)
6-11 años	137	(24)
12-17 años	82	(15)
> 18 años	102	(18)
Peso al trasplante		
< 10 kg	77	(14)
10-19 kg	148	(26)
20-39 kg	152	(27)
40-59 kg	91	(16)
> 60 kg	94	(17)
Diagnóstico		
Leucemia o linfoma	378	(14)
LLA	177	(47)
LMA	124	(33)
LMC	48	(13)
LMCJ	14	(4)
LLC	2	(0,5)
Linfoma	13	(3)
Enfermedad genética	137	(20)
Anemia de Fanconi	35	(26)
SCID	24	(18)
Osteopetrosis	12	(9)
Síndrome de Hurler	8	(6)
Síndrome de Wiskott-Aldrich	7	(5)
Adrenoleucodistrofia	6	(4)
Anemia de Blackfan-Diamond	5	(4)
Otros	40	(29)
Nº de diferencias en Ag de HLA		
0	40	(7)
1	218	(39)
2	261	(47)
3	37	(7)
4	3	(0,5)

del gen defectuoso y ser implantados al individuo afecto tras el nacimiento mediante un trasplante autólogo⁽⁵²⁾.

Aspectos éticos

El cordón umbilical debe de ser considerado como cualquier otro órgano, y en consecuencia, para su donación, será preciso en todos los casos, el consentimiento informado de la embarazada. Previamente a la firma del consentimiento la madre recibirá un documento con información acerca del sistema de recogida de la SCU, la confidencialidad de los datos y la necesidad de obtener información de la madre para descartar enfermedades infecciosas u otras patologías.

Un problema aún no totalmente esclarecido es la propiedad de la SCU, puesto que las unidades una vez criopreservadas pueden ser guardadas por décadas y con posterioridad podrían ser hipotéticamente reclamadas durante el donante. En estos momentos, existen tres tipos de donaciones: 1) donación autóloga, cuando la SCU es conservada únicamente con vistas a su eventual utilización por el propio recién nacido en el caso de padecer en el futuro, una enfermedad susceptible de precisar un trasplante; 2) donantes familiares, cuando la conservación de SCU se realiza para un familiar genéticamente relacionado que padece una enfermedad susceptible de precisar un trasplante y 3) donantes no emparentados, cuando la donación de la SCU se realiza de forma altruista para cualquier paciente no emparentado y anónimo que puede precisar un trasplante de este tipo. No se contemplaran las donaciones dirigidas a una persona determinada.

Para evitar cualquier tipo de reclamación ulterior, es imprescindible que en el consentimiento informado se especifique claramente el tipo de donación que se realiza.

La realización de pruebas serológicas en la SCU y su eventual positividad puede tener trascendencia para la salud de la madre o del donante, y requerir entonces actuaciones clínicas para asegurar un correcto seguimiento. Por ello, es necesario realizar un seguimiento a la madre y al donante de SCU, mediante algún tipo de programas de medicina preventiva.

Es imprescindible la privacidad y confidencialidad para evitar la presión que pudiera realizarse sobre el donante o su familia para obtener progenitores hematopoyéticos de distinta fuente a la de sangre de cordón umbilical.

La recogida y distribución de la SCU se realizará con independencia de la raza, nivel social o grupo étnico, realizándose exclusivamente de acuerdo con criterios clínicos e inmunológicos entre la SCU y el receptor.

Aspectos legales

En poco más de 5 años, la SCU ha pasado de ser un producto de desecho, a una fuente potencial de progenitores hematopoyéticos para el trasplante, por lo cual ha sido necesario una regulación. En España, los trasplantes de progenitores hematopoyéticos procedentes de sangre de cordón umbilical se encuentran reglamentados por el "Real Decreto 411/1996, de 1 de marzo, por el que se regulan las actividades relativas a la utilización de tejidos humanos"⁽⁵³⁾.

El decreto presenta los siguientes puntos a modo de resumen:

1) Toda la información relativa a los donantes y receptores será recogida, tratada y custodiada en la más estricta confidencialidad.

2) La promoción y publicidad de la donación de cordón se realizará siempre con carácter general, señalándose su carácter voluntario, altruista y desinteresado.

3) No se podrá percibir ninguna compensación económica ni de ningún otro tipo por la donación, ni se exigirá precio alguno al receptor por el cordón.

4) La finalidad será exclusivamente terapéutica, con el pro-

pósito de favorecer la salud o las condiciones de vida del receptor, sin perjuicio de las investigaciones que puedan realizarse adicionalmente.

5) La obtención de los progenitores hematopoyéticos procedentes de sangre de cordón umbilical, requiere que el donante haya sido previamente informado y otorgue su consentimiento de forma expresa, libre, consciente y desinteresada.

La acreditación de centros de obtención, trasplante y bancos de cordón, es competencia de las Comunidades Autónomas. En general, el centro para trasplante deberá reunir los mismos criterios que para el trasplante de médula ósea (familiar o emparentado). Los Bancos de Cordón se encargarán del procesamiento, preservación, almacenamiento, control de calidad, distribución y transporte de los cordones.

Conclusiones

La sangre de cordón umbilical es una fuente de progenitores hematopoyéticos válida para los trasplantes con donantes familiares, así como en los no emparentados.

La recuperación de neutrófilos es similar en el trasplante de SCU y en el TMO con donante no emparentado, mientras que el injerto plaquetario se retrasa más en el trasplante de SCU quizás por tener la SCU una mayor proporción de progenitores hematopoyéticos inmaduros. Aunque se ha constatado injerto leucoplaquetario en algunos casos a los que se les infundieron un escaso número de células nucleadas se recomienda un número mínimo de 1×10^7 células nucleadas por kg de receptor.

La incidencia y severidad de la EICH en los casos de trasplantes con donantes no emparentados fue moderada y la respuesta a la terapia esteroidea fue favorable. Esta menor incidencia de EICH podría depender de varios factores: 1) de la corta edad de los donantes y receptores, 2) de la ausencia de inmunización previa o de activación de las células del donante y 3) de las características propias de la SCU que posee células linfoides inmaduras, que determina una respuesta citotóxica disminuida, así como una menor alorreactividad.

Las características hematopoyéticas e inmunológicas de la SCU podrían determinar que fueran fuente para la expansión de progenitores hematopoyéticos y emplearse también como vehículo para terapia génica.

Quedan aún varias cuestiones pendientes por solucionar: la posibilidad de selección de células de SCU con capacidad de prendimiento estable y la posibilidad de expansión "in vitro" de estas células, establecer el papel de la contaminación de la SCU por células maternas y la comprobación clínica de la persistencia del efecto injerto contra leucemia a pesar de la disminución de EICH, así como algunas otras cuestiones éticas y legales.

Bibliografía

- 1 Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable haematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; **82**:3828-3832.
- 2 Broxmeyer HE, Kuntzberg J, Gluckman E et al. Umbilical cord blood haematopoietic stem and repopulating cells in human clinical transplantation. *Blood Cells* 1991; **17**:313-329.

- 3 Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD et al. Haematopoietic reconstitution in patient with Fanconi anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; **321**:1174-1178.
- 4 Kohli-Kumar M, Shadi NT, Broxmeyer HE et al. Haematopoietic stem/progenitor cell transplantation in Fanconi anemia using HLA-matched sibling umbilical cord blood cells. *Br J Haematol* 1993; **85**:419-422.
- 5 Moore MA, Metcalf D. Ontogeny of the haematopoietic system: yolk sac origin of in vivo and in vitro colony forming cells in the developing mouse embryo. *Br J Haematol* 1970; **18**:279.
- 6 Knudtzon S. In vitro growth of granulocyte colonies from circulating cells in human cord blood. *Blood* 1974; **43**:357-361.
- 7 Gabutti V, Foa R, Mussa F et al. Behaviour of human haematopoietic stem cells in cord and neonatal blood. *Haematologica* 1975; **4**:60-68.
- 8 Fauser AA, Messner HA. Granuloerithropoietic colonies in human bone marrow peripheral blood and cord blood. *Blood* 1978; **52**:1243-1248.
- 9 Nakahata T, Ogawa M. Haemopoietic colony-forming cells in umbilical cord blood with extensive capability to generate mono and multipotential haemopoietic progenitors. *J Clin Invest* 1982; **70**:1324-1328.
- 10 Leary AG, Ogawa M, Strauss LC et al. Single cell origin of multilineage colonies in culture. *J Clin Invest* 1984; **74**:2193-2197.
- 11 Bodger MP. Isolation of haemopoietic progenitor cells from human umbilical cord blood. *Exp Haematol* 1987; **15**:869-876.
- 12 Mills KC, Gross TG, Varney ML et al. Immunologic phenotype and function in human bone marrow, blood stem cells and umbilical cord blood. *Bone Marrow Transplant* 1996; **18**:53-61.
- 13 Lu L, Mang X, Shen RH et al. Enrichment characterization and responsiveness of single primitive CD34+ human umbilical cord blood progenitors with high proliferative and replanting potential. *Blood* 1993; **81**:41-48.
- 14 Hows JM, Bradley BM, Marsh JCM et al. Growth of human umbilical-cord blood in long-term haemopoietic cultures. *Lancet* 1992; **340**:73-76.
- 15 Broxmeyer HE, Hangoc G, Cooper S et al. Growth characteristics and expansion of human umbilical cord blood high levels in severe combined immunodeficient mice. *Blood* 1994; **83**:2489-2497.
- 16 Hill H. Biochemical, structural and functional abnormalities of polymorphonuclear leukocytes in the neonate. *Pediatr Res* 1987; **22**:375.
- 17 Wilson C. Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr* 1986; **108**:1-9.
- 18 Cairo M. Therapeutic implications of dysregulated colony-stimulating factor expression in neonates. *Blood* 1993; **82**:2269.
- 19 Cairo M, Suen Y, Knoppel E et al. Decreased G-CSF and IL-3 production and gene expression from mononuclear cells of newborn infants. *Pediatr Res* 1992; **31**:574.
- 20 Cairo M, Suen Y, Knoppel E, et al. Decreased stimulated GM-CSF production and GM-CSF gene expression but normal numbers of GM-CSF receptors in human term newborns compared to adults. *Pediatr Res* 1991; **30**:362.
- 21 Suen Y, Lee S, Schreurs J, et al. Decreased macrophage colony-stimulating factor mRNA expression from activated cord versus adult mononuclear cells: Altered post transcriptional stability. *Blood* 1994; **84**:4269-4274.
- 22 Chang M, Suen Y, Lee S et al. Transforming growth factor- β 1, macrophage inflammatory protein-1 α , and interleukin-8 gene expression is lower in stimulated human neonatal compared to adult mononuclear cells. *Blood* 1994; **84**:118-126.
- 23 Buzby J, Knoppel E, Cairo M. Coordinate regulation of Steel factor, its receptor (Kit) and cytoadhesion molecule (ICAM-1 and ELAM-1) mRNA expression in human vascular endothelial cells. *Blood* 1994; **84**:4125-4132.
- 24 Suen Y, Chang M, Lee S. Regulation of interleukin-11 protein and mRNA expression in neonatal and fibroblasts and endothelial cells. *Blood* 1994; **84**:4125.
- 25 Chang M, Suen Y, Buzby J et al. Thrombopoietin (TPO) mRNA expression by RT-CPR in neonatal endothelial cells and fibroblasts is increased compared to adults: Implications in the regulation of neonatal thrombopoiesis. *Pediatr Res* 1995; **73**:280a (abstract).
- 26 Buzby J, Lee SM, Van Winkle et al. Increased GM-CSF mRNA instability in cord vs adult mononuclear cells in translation dependent and associated with increased levels of A+U rich element binding factor (AUF1). *Blood* 1996; **88**:2889-2893.
- 27 Harris D, Schumacher M, Locascio J et al. Phenotypic and functional immaturity of human umbilical cord blood T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; **89**:10006-10012.
- 28 Lee SM, Suen Y, Chang L et al. Decreased interleukin 12 from activated cord vs adult peripheral blood mononuclear cells and upregulation of interferon- γ , natural killer and lymphokine activated killer activity by IL-12 in cord blood MNC. *Blood* 1996; **88**:945-952.
- 29 Bertotto A, Gerli R, LanFrancone L et al. Cellular and molecular analysis of the defective response induced by anti-CD3 monoclonal antibody. *Cell Immunol* 1990; **127**:247.
- 30 Roncarolo MG, Bigler M, Ciuti E. Immune responses by cord blood cells. *Blood Cells* 1994; **20**:573-581.
- 31 Besussan A, Gluckman E, Marsafy S et al. BY55 monoclonal antibody delineates within human cord blood and bone marrow lymphocytes distinct subsets mediating cytotoxic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**:9136.
- 32 Harris DT, Locascio J, Bensen FS. Analysis of the alloreactive capacity of human umbilical cord blood: implications for graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1994; **15**:17-23.
- 33 Harris DT. Cord blood transplantation: implications for graft-versus-host disease and graft versus leukemia. *Blood cells* 1994; **20**:560-565.
- 34 Harris DT. In vitro and in vivo assessment of the graft versus leukemia activity of cord blood. *Bone Marrow Transplant* 1995; **15**:17-23.
- 35 Harris DT, Schumacher MJ, Rychlik S et al. Collection, separation and cryopreservation of umbilical cord blood for use in transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; **13**:135-143.
- 36 Wagner WE, Broxmeyer HE, Cooper S. Umbilical cord and placental blood hematopoietic stem cells. Collection, cryopreservation and storage. *J Hematother* 1992; **1**:167-171.
- 37 Bertolini F, Lazzari L, Lauri E et al. A comparative study of different procedures for the collection and banking of umbilical cord blood. *J Hematother* 1995; **4**:29-36.
- 38 Cairo MS, Wagner JE. Placental and Umbilical Cord Blood: An alternative for source of Haematopoietic stem cells for transplantation. *Blood* 1997; **90**:4665-4678.
- 39 Rubinstein P, Dobrilla L, Rosenfield RE et al. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**:10119-10122.
- 40 Rottman GA, Ramirez M, Civin CI. Cord Blood Transplantation: A promising Future *Pediatrics* 1997; **99**:475-476.
- 41 Laporte JP, Gorin NC, Rubinstein P et al. Cord-blood transplantation from an unrelated donor in an adult with chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1996; **335**:167-170.

- 42 Fernández MN, Regidor C, Díez JL et al. HLA haploidentical cord blood cells transplant in a 15-years-old, 50 Kg weight patient: Successful treatment for chronic myeloid leukemia after myeloid blastic transformation. *Bone Marrow Transplant* 1996; **17**:1175.
- 43 Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M et al. Allogeneic sibling cord blood transplantation in forty four children with malignant and no malignant disease. *Lancet* 1995; **346**:214-219.
- 44 Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1996; **88**:795-802.
- 45 Kuzberg J, Lughlin M, Graham ML et al. Placental blood as a source of haematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 1996; **335**:157-166.
- 46 Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. *N Engl J Med* 1997; **337**:373-81.
- 47 Gluckman E. Umbilical cord blood transplant in human. *Bone Marrow Transplant* 1996; **18**(supl 2):166-174.
- 48 Olive T, Badell I, Madero L et al. Trasplante con progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón. *Hematologica* 1998; **83** (supl 2): 81 (Abstract nº 277).
- 49 Rubinstein P, Carrier C, Scaradavon A et al. Outcome among 562 recipients of Placental-Blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; **339**:1565-1577.
- 50 Parkman R. The application of bone marrow transplantation to the treatment of genetic diseases. *Science* 1986; **232**:1373-1378.
- 51 Karlsson S. Treatment of genetic defects in haematopoietic cell function by gene transfer. *Blood* 1991; **78**:2481-2489.
- 52 Al-Lebban ZS, Henry JM, Jones JB et al. Increased efficiency of gene transfer with retroviral vectors in neonatal haematopoietic progenitor cells. *Exp Haematol* 1990; **28**:180-185.
- 53 Real Decreto 411/1996 de 1 de Marzo por el que se refunden las actividades relativas a utilización de tejidos humanos. BOE, 20 de Marzo 1996.