

EL CORDÓN ROJO DE LA VIDA: UNA PROMETEDORA TERAPIA CELULAR

D. FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ & L.M. MARTÍN LÓPEZ

duegui@gmail.com; zagalita1986@hotmail.com

Alumnos 1º Biología (2004-05). Universidade de Vigo

Resumo: O cordón umbilical nótrenos e proporciónanos coláxeno antes de nacer. Pero o momento do parto non supón a fin das súas funcións, senón o principio doutras novas. O sangue presente no cordón é rico en células nai, as cales teñen a capacidade de producir unha gran variedade de tipos celulares.

Resumen: El cordón umbilical nos nutre y proporciona colágeno antes de nacer. Pero el momento del parto no supone el fin de sus funciones, sino el principio de otras nuevas. La sangre presente en el cordón es rica en células madre, las cuales tienen la capacidad de producir una gran variedad de tipos celulares.

INTRODUCCIÓN

Actualmente los trabajos con células madre, tanto adultas como embrionarias, son el gran reto científico para el tratamiento de múltiples enfermedades. Día tras día, las investigaciones nos aportan nuevos conocimientos sobre su funcionamiento, medios de cultivo adecuados para su crecimiento y pautas de diferenciación; sin embargo, aún queda un largo camino por recorrer para que sea posible generar fibras

musculares esqueléticas en pacientes con distrofia muscular, células nerviosas en pacientes con la enfermedad de Parkinson, células secretoras de insulina en el páncreas de las personas diabéticas, o incluso regenerar tejido cardíaco muerto tras un infarto.

Los restos de órganos que alimentan al feto durante el embarazo es decir, la placenta y el cordón umbilical, han sido de ordinario incinerados tras cada parto (Fig. 1). En los años 80, se constató en

Estados Unidos la importancia de estos órganos y, es cada vez mayor, el número de personas que deciden almacenar en frío estos restos de tejidos, ya que pueden llegar a salvar vidas. La sangre del cordón umbilical y de la placenta es rica en células madre denominadas hematopoyéticas (CMH), es decir, que tienen capacidad para generar cualquier tipo de célula sanguínea. Por tanto, estas células presentan unas propiedades especiales que las hacen ser idóneas para tratar enfermedades como la leucemia, el linfoma, la anemia de Fanconi o incluso algunos tipos de desórdenes genéticos. Existen fuentes alternativas de CMH, como la médula ósea de un adulto, pero hay importantes diferencias entre las células derivadas de ésta última y las de la sangre del cordón umbilical, que resumiremos en el presente artículo.

EL TEJIDO SANGUÍNEO

La sangre es un tejido formado por diversas células suspendidas en un medio líquido llamado plasma; su función principal consiste en servir de vehículo para el transporte de gases, elementos nutritivos, productos metabólicos de deshecho, células y hormonas por todo el organismo. Para llevar a cabo esta incesante tarea es necesaria una continua remodelación de su población de trabajadores: las células sanguíneas.

Existen muchos tipos de células sanguíneas, cada una con una morfología y fisiología propia. Los eritrocitos dan color a la sangre y transportan el oxígeno a todos los lugares del cuerpo, para lo cual, necesitan una configuración especialmente flexible de su membrana plasmática. Por otro lado, los distintos tipos de leucocitos son los encargados de protegernos contra agentes extraños que puedan invadir nuestro organismo y, en su caso, actuar contra ellos. Además, por la sangre circulan unas pequeñas estructuras celulares, sin núcleo, denominadas plaquetas, que facilitan la coagulación sanguínea. Todos estos elementos sanguíneos tienen una vida más o menos corta y carecen de la capacidad de autorregeneración, por lo que es labor de las células madre mantener su población constante.

Por poner un ejemplo, en el tiempo que uno tarda en leer esta frase, alrededor de 10 millones de glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas de su sangre se están muriendo. Las células madre que reestablecerán a todas estas células se encuentran en las cavidades del hueso, particularmente en el interior del hueso esponjoso, y constituyen un conjunto de células que denominamos médula ósea roja, aunque con la edad se restringe el número de huesos que

disponen de estas células tan especiales. De este modo, las células madre en la médula ósea reciben el calificativo de hematopoyéticas, por su potencialidad para dar lugar a cualquier tipo de célula sanguínea (diferenciación) y, además, por ser capaces de autorregenerarse para mantener completa su población (capacidad de autorrenovación).

CÉLULAS MADRE Y CORDÓN UMBILICAL

En 1972 se obtuvieron los primeros indicios inesperados de que la sangre del cordón umbilical podía contener algún tipo de célula peculiar, más allá del resto de células sanguíneas, que pudiera sugerir un interés clínico. Sin embargo, no fue hasta 1989 cuando dos científicos, Hal E. Broxmeyer y Edgard A. Boyse, reavivaron el interés por el tema al demostrar la existencia de tantas células madre en la sangre del cordón umbilical como había en la médula ósea. Por estas fechas se logró realizar con éxito un primer trasplante de sangre del cordón umbilical a un paciente con anemia de Fanconi, fue este un hallazgo que abriría un nuevo camino al tratamiento de las enfermedades hematológicas y el inicio de una nueva etapa para la vida del cordón umbilical.

Tras el parto se recuperan en torno a 100 y 150 cc de sangre de la placenta y del cordón umbilical, se separan las células madre y se someten a un proceso de congelación en nitrógeno líquido por tiempo indefinido llamado criopreservación.

Esta sangre será almacenada en uno de los numerosos bancos de sangre de cordón umbilical para que luego esté disponible para el niño donante y su familia de manera prioritaria, o en su caso, otra persona que la pueda requerir. Buena parte de la labor para promocionar la donación de sangre de cordón se ha realizado a través de los bancos de donantes, el primero se ha fundado en Nueva York (1993). Actualmente existen 100 bancos en todo el mundo, de los cuales un tercio están en Europa. España es el segundo país del mundo con mayor número de donaciones de este tipo, esto se traduce en la existencia de 6 bancos de cordón esparcidos por todo el territorio. Uno de los bancos se encuentra ubicado precisamente en Galicia; nace en 1995 en Santiago de Compostela y dispone de una reserva de 3500 cordones que en 2005 permitieron salvar la vida de 15 enfermos de todo el mundo.

El 75% de los bancos son alógenicos, esto es que se dona sangre de forma altruista, y el 25% son autólogos,

dirigidos a guardar el cordón para uso propio.



Fig. 1. - Bebé a punto de nacer. Fotograma de National Geographic

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS CÉLULAS DEL CORDÓN UMBILICAL RESPECTO A LAS DE LA MÉDULA ÓSEA

Existen diferencias importantes entre el tratamiento médico a partir de células madre del cordón umbilical con respecto a las de la médula ósea. Una de ellas es el método de obtención y el tiempo necesario para encontrar un donante. La sencillez en la extracción de las células umbilicales, que es indolora y rápida, y la existencia de los bancos de células, que acelera el hallazgo de un donante potencial (en general cuatro días), contrasta con el proceso de extracción de médula ósea en el que el donante debe someterse a un tratamiento

quirúrgico con una espera que puede prolongarse aproximadamente cuatro meses, en los cuales se analizaría la posible compatibilidad con el receptor y se comprobaría la ausencia de infecciones víricas. Luego, el paciente debe superar unas pruebas físicas, dar su consentimiento por escrito (ya que existe un pequeño riesgo para él) y fijar una fecha para la extracción de médula ósea mediante punción en la cresta ilíaca.

Las CMH del cordón umbilical proporcionan una gama más amplia de receptores que pueden beneficiarse de su donación, de hecho estas células pueden almacenarse y posteriormente ser donadas a algún familiar o incluso a un receptor que no tenga relación de parentesco. Por otro lado, la donación de células madre procedentes de la médula ósea requiere de una compatibilidad casi perfecta entre los dos individuos, lo que supone una importante limitación en el número de posibles donantes. Es por eso que entre los grupos étnicos minoritarios -en los cuales hay menos donantes de médula- resulta una ventaja evidente el uso de la sangre del cordón, dado que favorece el hallazgo de un mayor número de donantes.

Existe un virus conocido como citomegalovirus (CMV) que ha ocasionado el 10 % de las muertes consecutivas a

un trasplante de médula ósea ya que, por ejemplo, más de la mitad de la población adulta de Estados Unidos lo porta. Cuando un donante transmite este virus al huésped, el virus se va a alojar en los leucocitos entonces, si el huésped está sano se produce una infección vírica que no tiene consecuencias, pero si su sistema inmunitario se encuentra debilitado, puede resultarle perjudicial e incluso ocasionarle la muerte. Por el contrario, tan sólo el 1% de los niños recién nacidos es portador de este virus y, por tanto, existen menos posibilidades de que un receptor de sangre umbilical lo contraiga.

Una de las razones clave para considerar la sangre del cordón umbilical como una seria alternativa al trasplante de médula ósea, tiene que ver con el menor grado de histocompatibilidad requerido entre el donante y el huésped en el trasplante de sangre del cordón (Fig. 2). De la misma manera que en una transfusión de sangre donante y receptor necesitan ser compatibles en el grupo sanguíneo del sistema ABO, en un trasplante de médula ósea ambos deben ser compatibles en el sistema del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), también conocido como sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA). Estas moléculas se encuentran en la

superficie de casi todas las células de un individuo, garantizando que su sistema inmunitario sea capaz de diferenciar lo propio de lo ajeno. Son esencialmente seis los genes que codifican para las HLA, cada uno de ellos dispone de dos copias o alelos que provienen de sus padres, por tanto tendríamos doce alelos distintos para codificar estas seis proteínas principales. Mientras que en el trasplante de médula ósea es necesario que coincidan seis de los doce alelos, en el caso de la sangre del cordón umbilical, al ser sus células inmunológicamente menos maduras podría evitarse el rechazo con una simple coincidencia de cinco o incluso de tres alelos, lo que supone un rango más amplio de donantes potenciales.

En la mayoría de los casos, el fracaso en el trasplante de medula ósea, se debe a dos posibles sucesos. Por una parte las células del injerto (como antígenos) pueden desencadenar en el organismo una reacción inmunitaria que lo destruya, o lo que es más grave, que sea el propio injerto el que ataque al organismo receptor, lo que se conoce como «síndrome de injerto contra huésped»; esta peligrosa agresión es mucho menos probable como consecuencia de una donación de sangre del cordón umbilical dado que, como ya comentamos, estas células son

prácticamente inofensivas, desde el punto de vista inmunológico.

Pese a todas estas ventajas, existen algunas desventajas respecto a la utilización de las células madre del cordón umbilical como método de trasplante. Y es que existe la posibilidad de que el niño donante posea algún gen que pueda ocasionar en un futuro el desarrollo de una enfermedad, un riesgo que también correría el huésped. Por ello los bancos han de tener constancia de la evolución del donante manteniendo una vinculación a largo plazo con el donante y su familia; lo cual conduce a problemas éticos referidos a la privacidad y el anonimato.

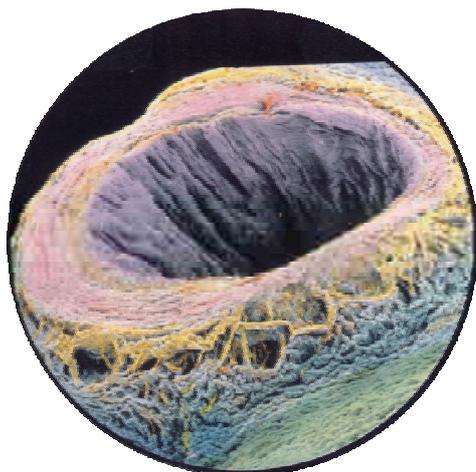


Fig. 2. - Sección del cordón umbilical vista a través de un microscopio electrónico de barrido

Otro pequeño, aunque no menos importante problema, es el escaso número de células por muestra (el volumen de muestra es pequeño), lo que restringiría, en parte, el tratamiento

a niños y reduciría las posibilidades de éxito en jóvenes y adultos. Actualmente se ha conseguido solventar, en cierta medida, este problema, ya que se ha demostrado que estos minitransplantes pueden tratar la leucemia de un adulto, ya que lo importante es la calidad de las células y su capacidad de reproducción en el organismo.

Las investigaciones continúan para solventar estos inconvenientes; se pretende, mediante ingeniería genética, corregir estas enfermedades genéticas en potencia; y también se está estudiando el crecimiento celular aplicando nutrientes y factores de crecimiento diversos para lograr un aumento del número de células madre en las muestras de sangre del cordón umbilical en laboratorio, manteniendo sus características originales.

LEUCEMIA Y APLICACIONES DE LA SANGRE DEL CORDÓN UMBILICAL

Como cualquier otra célula, las células madre hematopoyéticas de la médula ósea pueden originar células sanguíneas que por una amplia variedad de causas sufren diversas patologías. Parte de estas patologías pueden ser subsanadas gracias al uso de estos nuevos tratamientos.

Algunas veces la médula ósea produce demasiados glóbulos blancos ocasionando leucemia. Las células leucémicas

proliferan principalmente en la médula ósea y tejidos linfoides, donde interfieren con la hematopoyesis y el sistema inmunitario. Luego emigran hacia la sangre periférica e infiltran otros tejidos. Se produce, por tanto, una acumulación excesiva de células mieloides o linfoides inmaduras. Como el foco inicial es la médula ósea, el método médico más común para tratar esta enfermedad es el transplante. Para ello es preciso encontrar un donante de médula cuyas células muestren una compatibilidad lo más alta posible con las del receptor, lo que a menudo lleva tiempo, que en ocasiones puede resultar vital. Por ello el cordón umbilical es una fuente alternativa ideal para el tratamiento de esta enfermedad y, concretamente un niño que ha sido sometido a quimioterapia y sus leucocitos han sido destruidos, puede recibir células madre de la sangre del cordón umbilical de su hermano, y así restablecer su sistema inmunitario.

La aplicación terapéutica de la sangre del cordón umbilical no se restringe únicamente al tratamiento de la leucemia, hay otras anomalías, como la anemia falciforme o la inmunodeficiencia combinada grave de los niños recién nacidos, que pueden ser tratadas con esta técnica; lo mismo que diversos defectos genéticos que afectan a la capacidad de producción de sangre de

un individuo o a su sistema inmunitario. Ya en 1993 se llevó a cabo un primer intento de terapia génica con sangre del cordón en tres niños que padecían deficiencia de adenosín desaminasa (ADA), un defecto potencialmente fatal que bloquea el sistema inmunitario. Hasta la fecha parece que el resultado ha sido bueno.

EPÍLOGO

Aunque la ventaja del cordón umbilical sobre la médula ósea sea evidente para el tratamiento de enfermedades hematológicas, el futuro de la investigación con células madre procedentes de ambas fuentes resulta prometedor. Esto se debe a que las células madre hematopoyéticas, además de ser capaces de diferenciarse a los diversos tipos celulares existentes en la sangre podrían transdiferenciarse, después de ser transplantadas, en otros tipos celulares diferentes como, por ejemplo, células musculares, nerviosas o del endotelio.

La investigación en potencialidad y capacidad regenerativa de las células madre hematopoyéticas es un reto científico que abre nuevos caminos a la esperanza.

Incluso se ha observado que el tejido del cordón contiene células mesenquimales capaces de generar cartílago y hueso. Pero todavía es necesaria la obtención de resultados de estudios a gran escala

sobre el tratamiento para que las grandes compañías apuesten por ello. Además todavía quedan dudas importantes que resolver con respecto a la seguridad del uso de esta fuente celular.

Estas células madre se consideran adultas por tratarse de células no procedentes de embriones, y son células formadoras de sangre al igual que las células madre de la médula ósea. Sin embargo además de las células madre adultas disponemos de otro tipo de células madre, estas son las embrionarias; éstas se extraen de embriones creados por fecundación *in vitro* y a parte de tener capacidad para reproducirse indefinidamente pueden dar lugar a cualquiera de los más de doscientos tipos de células del organismo lo que se define como pluripotencialidad.

Este tipo de células se extraen a partir de un determinado estado embrionario, llamado blastocisto. Células más tempranas que estas son consideradas totipotentes, dado que además pueden dar lugar a un organismo completo. En contraste con las embrionarias, las células adultas, son más escasas y más difíciles de cultivar, además su capacidad de especialización está más reducida, tal vez sean multipotentes, es decir, que sólo puedan originar las que corresponden a su tejido de origen. No

obstante, el uso de células madre embrionarias para fines terapéuticos se encuentra un poco más lejos de la realidad, ya que su investigación está severamente limitada por las regulaciones legales.

BIBLIOGRAFÍA

- ALBERTS, B., JOHNSON A., LEWIS J., RAFF M., ROBERTS K. & WALTER P. 2004. *Biología molecular y celular*. 4ª Ed. Omega. Barcelona.
- BROXMEYER, H.E. 2004. *Stem and progenitor cells isolated from cord blood*. In: *Handbook of Stem Cells*. Vol. 2: 181-190. Elsevier Academic Press.
- INSTITUTO NACIONAL DE DONACIÓN Y TRANSPLANTE DE CÉLULAS, TEJIDOS Y ÓRGANOS. 2005. http://www.bnot.hc.edu.uy/material/HLA05_web.pdf (<http://www.indt.hc.edu.uy/>)
- KLINE, R.M. 2001. La sangre del cordón umbilical. *Investigación y ciencia*, 297: 6-11.
- LÓPEZ-GUERRERO, J.A. 2003. *Células madre. La madre de todas las células*. Ed. Hélice.
- MAYANI, H. & LANSDORP, P. M. 1998. Biology of Human Umbilical Cord Blood-Derived Hematopoietic Stem /Progenitor Cells. *Stem Cells*, 16:153-165.

MARCH OF DIMES BIRTH DEFECTS
FOUNDATION.2005.http://www.nacersan.org/centro/9388_9914.asp?printale=true
MONOGRAFÍAS.COM: TESIS, DOCUMENTOS,
PUBLICACIONES Y RECURSOS EDUCATIVOS.

2005.<http://www.monografias.com/trabajos14/leucemiainfant/leucemiainfant.shtml>
POLISH STEM CELL BANK. 2005.
http://www.pbkm.pl/en/stem_cells/