

¿Por Qué un Banco Público de Células Madre de Sangre de Cordon Umbilical en Colombia?

JULIETA HENAO PÉREZ¹, EUGENIA CRISTINA PACHECO PINEDO², GERMÁN DAVID ARBOLEDA TORO³, ALEJANDRO GÓMEZ ARISTIZABAL⁴, LUZ MARINA RESTREPO MÚNERA⁵.

El trasplante de células madres hematopoyéticas (CMH) obtenidas de médula ósea (MO) se ha convertido en el tratamiento de elección para diferentes desórdenes hematológicos. Pero éste presenta dificultades, que pueden mejorarse con el uso de sangre de cordón umbilical (SCU), fuente importante de CMH de rápida disponibilidad, fácil obtención, inofensivo para el donante, menor restricción de histocompatibilidad (HLA), menor rechazo y menor transmisión de enfermedades infecciosas. Además, poseen potenciales de expansión y proliferación más altos que los de MO. Un banco público de SCU permite que las células estén disponibles para quien las pueda necesitar. La tipificación previa, permite fácilmente donaciones no relacionadas, pero compatibles. La carencia de redes de donación de MO en Colombia y la gran cantidad de nacimientos anuales, generan la necesidad y oportunidad de crear un banco público de SCU que aumente las probabilidades para receptores de minorías étnicas. *Salud UIS* 2005;37:85-92.

Palabras clave: Sangre de cordón umbilical, células madre, banco público de sangre de cordón umbilical.

Bone marrow hematopoietic stem cells (HSC) transplant has turned into the preferred treatment for different hematopoietical disorders. However it has difficulties that could be improved by using Umbilical Cord Blood (UCB). UCB is an important source of HSC that can be acquired fast, easily, without risk for the donor, with less histocompatibility (HLA) restriction, higher acceptance and less transmission of infective diseases. Furthermore, HSC from UCB have higher potential of expansion and proliferation than those from bone marrow. An UCB Public Bank has available cells for anyone who would need them. In addition, the previous hand tipification, simplifies not related compatible donations. The lacking of bone marrow donor networks in Colombia and the high amount of annual births creates the need and opportunity to set an UCB public bank that would improve the odds for possible receptors from ethnic minorities. *Salud UIS* 2005;37:85-92.

Key words: Umbilical cord blood, human stem cells, public umbilical cord blood bank.

INTRODUCCIÓN

Desde el siglo diecinueve se intuía que la médula ósea (MO) podría servir como tratamiento para desórdenes hematológicos, pero sólo a partir de los años cincuenta, se constató en roedores que la aplicación intravenosa de médula ósea era útil en el tratamiento de dichos

desórdenes; sin embargo, sólo a finales de los años sesenta se realizó en humanos el primer trasplante exitoso de médula ósea, y a partir de ese momento se inició la aceptación gradual de este procedimiento^{1,2}.

De acuerdo con “The International Bone Marrow Transplant Registry”, el cual recopila información de más del 60% de los trasplantes en el mundo, hasta el año 1995 el trasplante hematopoyético había sido aplicado en más de 25.000 pacientes con enfermedades hematológicas, y en cerca de 15000 pacientes con tumores, de los cuales los linfomas contaban aproximadamente para el 50%, el cáncer de seno para el 40% y los neuroblastomas cerca del 10%. Otros tumores incluían cánceres testiculares, ováricos y cerebrales³.

La presencia de progenitores hematopoyéticos en la sangre placentaria fue reportada desde 1974 4. En 1988 fue practicado el primer trasplante de células de sangre

¹ Médica, MsC Inmunología

² Médica, MsC Inmunología

³ Odontólogo, MsC Inmunología

⁴ Ingeniero Biomédico

⁵ Bióloga, Doctora en ciencias, Profesora Universidad de Antioquia

Correspondencia: Grupo de Ingeniería de Tejidos y Terapias Celulares (GITTC). Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Luz Marina Restrepo Múnera, lrestre@catios.udea.edu.co, grupoitc@yahoo.es. Carrera 51D # 62-29. Laboratorio 341B

de cordón umbilical (SCU) en un joven que padecía anemia de Fanconi; la sangre provenía de su hermana, la cual era totalmente compatible para los antígenos de histocompatibilidad (HLA). En este trasplante, se observó que luego de 9 años persistía una buena reconstitución hematopoyética^{1,4,5}.

En 1990, en París, un estudio colaborativo entre varias instituciones médicas, permitió desarrollar un banco experimental para establecer y validar los procedimientos de selección de madres donantes de sangre placentaria, obtención de muestras y controles de calidad⁴. En 1992, el New York Blood Center empezó la captación de SCU y es actualmente el banco con más unidades almacenadas. Hasta el año 2004 se habían colectado más de 25000 donaciones de unidades de sangre de cordón umbilical⁶. En 1993 se realizaron los primeros trasplantes en New York, Milán y Düsseldorf⁴. Según el registro de Eurocord para 1998 ya existían 39 bancos de SCU en más de 15 países, 158 pacientes adultos^{1,4} y aproximadamente 50 niños trasplantados, los cuales padecían diferentes desórdenes hematológicos y genéticos⁷. Recientemente el primer trasplante con unidades propias de su banco (Comunicación personal Dra. Eva Calderon).

En 1976 se realizó en Medellín (Colombia) el primer trasplante de células madres hematopoyéticas (CMH) de médula ósea en una paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna; desde entonces, se han realizado más de cien trasplantes para el tratamiento de enfermedades neoplásicas con tasas de supervivencia similares a las reportadas por otros centros en el mundo⁹. Algunos de estos trasplantes fueron realizados con unidades de cordón umbilical adquiridas del New York Blood Center.

Necesidad del uso de precursores hematopoyéticos. El trasplante de CMH obtenidas de MO se ha convertido en el tratamiento de elección para un gran número de desórdenes hematológicos malignos, benignos, y de enfermedades hereditarias¹⁰; sin embargo, este tipo de trasplante presenta dificultades como: la falta de donantes disponibles, el tiempo de búsqueda del donante no relacionado de médula ósea (en promedio 3.7 meses a través de la red "National Marrow Donor program" en Estados Unidos; 3 – 6 meses en Francia)¹¹; complicaciones de rechazo inmune severas, enfermedad injerto contra huésped, (EICH) y reconstitución inmune tardía, lo cual contribuye a infecciones oportunistas y mortalidad relativa al trasplante. Ante estos obstáculos se crean estrategias potenciales para enfrentarlos; la SCU surge como una nueva fuente importante de CMH, con un número significativo de ventajas frente a las células

de MO, tales como: rápida disponibilidad (tiempo promedio 13,5 días)¹², fácil obtención a partir de un material que normalmente se descarta, carencia de riesgo para el donante, menor restricción por antígenos humanos de histocompatibilidad, menor riesgo de rechazo, y menor transmisión de citomegalovirus y otras enfermedades infecciosas^{11,13-15}. Aunque la contaminación con células maternas, puede estar presente en todos los injertos, la baja incidencia de EICH observada en los trasplantados con células de SCU de donantes no relacionados, sugiere que la misma tiene muy poca contaminación de células T maternas para tener un efecto clínicamente significativo o que las células T maternas no son inmunológicamente activas en este contexto¹⁰.

Las unidades de cordón umbilical se han utilizado principalmente en pacientes con neoplasias de origen hematológico. Con relación a este grupo, se ha reportado que durante el año 2002 en el mundo se diagnosticaron 300.571 casos de linfoma no Hodgkin, 62.329 de enfermedad de Hodgkin, 85.704 casos de mieloma múltiple y 300.522 casos de leucemias. En los países industrializados para este periodo, hubo un número mayor de los linfomas no Hodgkin (151.096) y mielomas múltiples (55.166), al compararlos con los países menos desarrollados (149.191 y 30.473 respectivamente); mientras que en estos últimos hubo un número mayor de linfomas Hodgkin (34.264) y leucemias (175.898) cuando se compararon con los primeros (28.033 y 124.202). En todos los casos de neoplasias hematológicas la mortalidad fue siempre superior en los países en vía de desarrollo¹⁶.

Si se observan las tasas de mortalidad según sexo y edad en Colombia para el año 2000, se puede constatar que los tumores malignos del tejido linfático, órganos hematopoyéticos y afines, ocupan el tercer lugar dentro de las causas de mortalidad en la población entre 5 y 14 años¹⁷. Es de anotar que, solo para la leucemia, se encontraron datos longitudinales de mortalidad entre 1955 y 2002 (ver figura 1)^{16,18}. La figura muestra un crecimiento lineal, de la mortalidad por leucemia en el período estudiado, y si se tiene en cuenta el subregistro asociado al fenómeno del desplazamiento, y la falta del acceso a los servicios de salud, estas cifras podrían ser mucho mayores. Adicionalmente existe un número no determinado de pacientes con enfermedades no malignas que también se beneficiarían del trasplante de SCU.

Características de la sangre de cordón umbilical

Estudios realizados por varios grupos, indican que en 1 mL de SCU se encuentran alrededor de 8000 progenitores eritroides primitivos (BFU-E), entre 13000 y 24000 progenitores mieloides (CFU-GM), y cerca de 1000 y

10000 progenitores multipotentes (CFU-GEMM)⁷. El número total de células nucleadas contenidas en una sola colección se encuentra entre $4.7 \times (10^8)$ a $4.6 \times (10^9)$ ¹⁰. Gluckman y colaboradores en una publicación de 1999 sugieren una dosis, de células mononucleares totales (MNC) = $1 \times 10^7/\text{kg}$ para trasplante hematopoyético que favorezca la supervivencia del receptor, ya que los pacientes con dosis menores tienen alta morbilidad (93%)¹⁹. En el 2001, estudios realizados en la Universidad de Duke y en la Universidad de Minnesota sugieren una dosis más precisa de $1.5 \times 10^7/\text{kg}$ MNCs totales²⁰.

Mc Niece y colaboradores en 1992 describieron la existencia de un tipo de célula hematopoyética progenitora primitiva, capaz de originar colonias con un alto número de células hematopoyéticas. Tales células se conocen como células formadoras de colonia de alto potencial proliferativo (HPP- CFC)²¹.

Las experiencias descritas en la Universidad de Duke y la Universidad de Minnesota, en pacientes transplantados con SCU mostraron una baja incidencia de rechazos a trasplantes, agudos y crónicos, (EICH), aun con un alto grado de disparidad en las moléculas HLA. La proporción es cerca de la mitad de la descrita para los trasplantes de médula ósea en la población pediátrica¹.

Así, la SCU representa una opción bastante prometedora para satisfacer las necesidades de trasplantes de células hematopoyéticas e igualmente, el uso de éstas para reemplazo de otros tejidos.

CAPTACIÓN

Previo a la captación de una unidad de SCU, es necesario obtener el consentimiento informado por parte de los padres quienes deben conocer los riesgos relevantes y beneficios de su donación²². Además, este incluye la descripción del procedimiento de colección, la necesidad de información relacionada con el estado de salud familiar, hábitos, comportamiento sexual y posibilidades de enfermedades infecciosas.

La colección de SCU debe ser realizada poniendo atención a la esterilidad de la muestra y a los riesgos de infección. Se recomienda un sistema de colección cerrado: se inserta en la vena umbilical por venopunción aséptica un catéter, luego la sangre fluye libremente hacia la unidad de colección (bolsa). Esta es rotulada con la información del donante, en conjunto con la fecha de la colección, los anticoagulantes usados, las condiciones de transporte y almacenamiento^{10,13}. La colección previa al alumbramiento de la placenta, provee alrededor de 100 mL de sangre^{2,13}. De otro lado, cuando la colección se

realiza después de la expulsión placentaria es posible captar en promedio 80 mL¹³.

Cuando la sangre de cordón es colectada, la muestra es procesada y almacenada en un banco de SCU. Generalmente, se eliminan el mayor volumen posible de plasma y de células rojas dentro de las 24 horas siguientes a la colección. Esto reduce el volumen de la unidad de células madre, y facilita el almacenamiento de varias unidades. Al estar congeladas a -196°C , las células pueden ser almacenadas indefinidamente. Se ha demostrado que las células madre de SCU congeladas por más de 10 años conservan su capacidad de reconstitución y proliferación normal¹³.

Los exámenes de tamizaje realizados en la SCU incluyen la identificación del grupo sanguíneo, conteo celular, y volumen; también se realizan exámenes serológicos para las moléculas de HLA clase I y PCR de alta resolución para las moléculas de HLA clase II. Además para reducir el riesgo de infección postrasplante se hacen exámenes específicos para agentes infecciosos. Los exámenes de las unidades para enfermedades genéticas son costosos y son realizados raramente, incluso para enfermedades que pueden afectar al receptor (por ejemplo hemoglobinopatías)^{14,23}. Mientras la madre está en trabajo de parto, debe evaluarse si continúa siendo candidata apta para la donación de SCU. Se ha sugerido que el embarazo debe llegar a término, el trabajo de parto debe tomar menos de 24 horas y el parto no debe tener complicaciones. El neonato debe pesar al menos 2500 g, no debe tener defectos congénitos y debe tener un puntaje Apgar mayor o igual a 8. El personal de cuidado neonatal tiene a su cargo la labor de evaluar durante el trabajo de parto que tan apto es el donante de SCU¹³. La sangre materna también es evaluada para detectar posibles infecciones (Tabla 1).

Tabla 1: Exámenes de laboratorio requeridos para enfermedades infecciosas en el suero materno (New York State Council on Human Blood and Tissue Services, 1997)*

Exámenes de HIV: anti-HIV-1, anti-HIV-2, HIV-1ag.

HTLV 1 y 2

Exámenes de Hepatitis: HbsAg, anti-HBc, anti-HCV

Serología y Sífilis

Exámenes para (Citomegalovirus) CMV

Chagas en zonas endémicas

*Modificación de la referencia 22.

Usos de la Sangre de Cordón Umbilical

Desde el primer trasplante exitoso usando SCU para tratar a un paciente con anemia de Fanconi en 1988^{1,5,13,15}, el uso de progenitores hematopoyéticos de SCU ha generado un gran interés como alternativa al trasplante de médula ósea para tratar una variedad de enfermedades (Tabla 2):

Tabla 2: Enfermedades que pueden ser tratadas con trasplante hematopoyético de sangre de cordón umbilical

*Adaptado de Fasouliotis y Schenker¹⁰

Tanto la radiación como la quimioterapia reducen el número de células cancerosas, pero simultáneamente disminuyen el número normal de células hematopoyéticas. Muchas veces, algunos de los efectos adversos del tratamiento contra el cáncer son sangrados, infección y anemia. En algunas enfermedades, como el cáncer de seno o el linfoma, la criopreservación y la transfusión de la médula ósea normal del paciente, pueden permitir una dosis más alta de medicinas citotóxicas para tratar la enfermedad¹³. Sin embargo, hay que tener en cuenta ciertos factores de gran importancia para lograr inserción mieloide, como lo son: la dosis celular, la clasificación de la enfermedad, la compatibilidad HLA y el centro de trasplante¹⁴.

Actualmente se realizan estudios usando la sangre de cordón umbilical en medicina regenerativa y terapéutica. Valbonesi y colaboradores en el 2004 aplicaron células CD34+ de SCU para el tratamiento de lesiones en piel, las cuales se encontraban infectadas y carecían de granulación. Después de la segunda aplicación de células, las lesiones no presentaban signos de infección y se observó la presencia de tejido de granulación²⁴. El Eurocord transplant group realizó entre 1994 y 2001 un estudio con 44 pacientes de diferentes países del mundo; 33 con talasemia y 11 con anemia de células falciformes, a quienes se les practicaron trasplantes alogénicos de

SCU. El promedio de seguimiento clínico fue 24 meses, ningún paciente falleció, un paciente con anemia de células falciformes y 7 con talasemia presentaron rechazo al trasplante, por lo cual se realizó un trasplante autólogo de células de médula ósea para mejorar su situación. De ellos 4 pacientes evolucionaron satisfactoriamente²⁵, demostrando la disminución de rechazo y otras morbilidades asociadas a los trasplantes y la alta tasa de supervivencia al utilizar SCU. Otras investigaciones se han dirigido al estudio de la capacidad de diferenciación que tienen las células no hematopoyéticas de la SCU, encontrando que pueden llegar a expresar marcadores característicos de tejido óseo, graso y neuronal²⁶.

Estudios realizados en murinos han mostrado que las células madre de cordón umbilical pueden ser utilizadas como alternativas terapéuticas para patologías como la esclerosis lateral amiotrófica^{27,28}, infartos cerebrales²⁹, enfermedad de Huntington³⁰, enfermedad de Alzheimer³¹ y diabetes^{32,33}.

Sangre del Cordón Umbilical vs. Médula Ósea

El aspirado de MO es doloroso, por ello es necesario anestesiarse al donante. La médula del donante es entonces colectada en múltiples pasos hasta alcanzar un volumen de 15mL/kg de peso del receptor. Así, cerca de 1 litro sería el objetivo de colección en una donación para un receptor de 70 kg.

Las cantidades potenciales de producto que pueden ser captados para preservación para trasplantes autólogos o alogénicos son considerables. Los cordones umbilicales son un tejido que normalmente se descarta posterior a la atención del parto, por esta razón es de fácil adquisición y alta disponibilidad en todos los centros hospitalarios de los diferentes niveles en nuestro medio. Además la colección de SCU no implica peligro para la madre ni para el feto¹³.

Para el individuo que necesita un trasplante de células madre, el tiempo es esencial. El establecimiento de bancos de SCU, en donde se conozca la tipificación de HLA y ABO-Rh, permitiría que donaciones no relacionadas, pero compatibles, fueran realizadas con más facilidad. Como el producto ha sido ya obtenido y evaluado, no hay retraso como con otros métodos para identificar un donante alogénico¹³, aunque en algunos casos se exige reconfirmación.

La frecuencia de infecciones crónicas y latentes, las cuales tienden a acumularse a lo largo de la vida del ser

humano son mas bajas; solo un 1% de las unidades estarían infectadas con citomegalovirus (CMV), comparado con un 40 a 60% de médulas óseas de donantes adultos, por ejemplo, y virtualmente ninguna muestra de SCU estaría infectada por virus de Epstein Barr (EBV)¹⁰.

Estudios comparativos de sangre de médula ósea y de cordón umbilical han mostrado que la frecuencia de progenitores hematopoyéticos es muy similar en ambas fuentes. Sin embargo se han encontrado diferencias en subgrupos particulares: muchos grupos han encontrado niveles mas altos de BFU-E en SCU que en médula ósea; el número total de progenitores mieloides en 10^5 células mononucleadas es similar tanto en SCU como en MO; sin embargo parece ser que hay una más alta proporción de progenitores granulomonocíticos inmaduros, bipotentes, en SCU^{15,34} (Tabla 3).

Tabla 3: Proporciones relativas de diferentes poblaciones celulares en sangre de cordón umbilical y médula ósea*.

* Fuente 34.

Progenitores megacariocíticos inmaduros- aquellos que contienen mas de 200 células por colonia- son también mas abundantes en SCU²¹. Además, el número de CFU-GEMM por cada 10^5 MNC ha mostrado ser significativamente más alto en SCU que en médula ósea³⁴. Lu y colaboradores han mostrado que los progenitores descritos por Mc Niece están presentes en SCU en una frecuencia cercana a ocho veces la de MO³⁵. Las células iniciadoras de cultivo a largo plazo (LTC-IC) son células incapaces de dar lugar a colonias a corto plazo, sin embargo si lo hacen después de varias semanas en cultivo semisólido y se presentan en frecuencias similares tanto en SCU como en MO^{15,36}.

El antígeno CD34, una glicoproteína integral, es una marca definitiva de las CMH. La frecuencia de las células CD34+

en la MO adulta ha sido estimada entre 1% y 3% de todas las células nucleadas⁷. El contenido de CD34+ en SCU es aproximadamente el 1 % de las células nucleadas. También se ha visto que la frecuencia de células CD34+ disminuye con el tiempo de gestación; a las 17 semanas de gestación, las células CD34+ se presentan en el 11% de las MNC, mientras que a las 38 semanas solo en 1%^{15,37}.

Se ha demostrado igualmente que las CMH derivadas de SCU poseen potenciales de expansión y proliferación más altos que los de MO⁷. No obstante, se ha observado que las personas trasplantadas con SCU presentan una reconstitución hematopoyética más lenta en comparación con los trasplantes de MO HLA idénticos, lo cual contribuye a una mayor probabilidad de infecciones^{38,39}. A largo plazo los trasplantes de SCU y MO han mostrado una incidencia de sobrevivencia libre de leucemia similar^{38,39}.

El trasplante de células de cordón umbilical ha mostrado que permite incompatibilidad en 1 a 2 moléculas HLA^{11,14,15}, un porcentaje menor de reacción al trasplante en el huésped, permitiendo el uso de trasplantes parcialmente incompatibles (HLA)⁴, sin embargo los resultados de Rocha y col. obtenidos en adultos trasplantados discrepan con esto³⁹. En contraste el trasplante de células de MO requiere 100% de concordancia (compatibilidad) en las moléculas HLA¹¹.
Importancia de los bancos de células madre

Los trasplantes alogénicos idealmente usan donantes relacionados; sin embargo, como las posibilidades de encontrar un donante completamente compatible son del 25-30%, se usan muchas veces donantes no relacionados¹⁴.

Ciertas poblaciones étnicas no están representadas en los registros de donación de MO. Por lo tanto el establecimiento de bancos de SCU es una estrategia que permite que estos puedan ser implementados para focalizarse en grupos étnicos y direccionar este equilibrio¹⁴.

La regulación de los bancos de SCU es esencial para asegurar que se cumplan un mínimo de estándares en la colección, proceso, almacenamiento y evaluación de las SCU, y para asegurar la calidad del producto final. El gran número de bancos de SCU establecidos alrededor del mundo complica esto. En Europa NETCORD coordina que estos bancos cumplan con estándares de alta calidad. Los bancos asociados deben tener un inventario local de por lo menos 1000 unidades y adicionalmente un sistema de calidad local en ISO 9002. En sociedad con

la fundación para la acreditación de la terapia celular, se han implementado los estándares internacionales con el fin de obtener la acreditación de los bancos de SCU40.
Conclusión

Teniendo en cuenta el gran potencial terapéutico que ofrecen las CMH de SCU, el auge en la creación de bancos públicos en el mundo y dado que a la fecha Colombia no cuenta con bancos de cordón umbilical públicos, surge la necesidad de crear en nuestro medio un banco de carácter público que permita a un rango más amplio de la población acceder a opciones terapéuticas menos agresivas, sostenibles a largo plazo. Hecho que favorece enormemente las minorías étnicas, poco representadas en las muestras existentes en la red de bancos mundiales. Esto sería de vital importancia si se considera que las minorías étnicas, en nuestro caso los latinoamericanos, han migrado a varios continentes y que por lo tanto se verían favorecidos si se contara con un banco público de SCU que les ofreciera una probabilidad mayor de compatibilidad en caso de requerir un trasplante.

La implementación de bancos de carácter privado y público en otros países del continente como Brasil, México o Argentina ha impulsado la constitución de bancos de sangre de cordón umbilical en Colombia. En la actualidad se cuenta con cuatro bancos de cordón umbilical de carácter privado (tres en Bogotá y uno en Medellín). Al ser entidades de carácter privado los costos de los procedimientos de obtención, criopreservación y custodia de las células de la sangre de cordón, deben ser asumidos por la persona interesada, en conservarla, lo cual implica que estas células sólo podrán ser utilizadas por dicha persona o por quien ella autorice. Un banco público por el contrario permite obtener, criopreservar y custodiar las células de sangre de cordón a partir de donaciones, además estas células están a disposición de quien las pueda necesitar teniendo como condición principal la compatibilidad genética con la muestra. Considerando los altos costos que estos procedimientos pueden generar a las personas interesadas, el banco público permitiría a diferentes sectores de la población colombiana, acceder a tecnología de punta en el tratamiento de diferentes patologías.

Como resultado de un trabajo colaborativo entre varias instituciones hospitalarias de la ciudad de Medellín y con el apoyo del Grupo de Ingeniería de Tejidos y Terapias Celulares de la Universidad de Antioquia (GITTC), se inició la creación de un banco público de cordón umbilical, el cual se espera entre en funcionamiento para finales del año en curso.

Figura 1 WHO-IARC

Datos obtenidos de la página interactiva de la OMS para Colombia 1995^{16,18}.

REFERENCIA

1. Armitage J. Bone marrow transplantation. *New England Journal of Medicine* 1994;**330**:827-838.
2. Nash R. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Greer JPRG, Paraskevas F, Foerster, J, Lukens JN, Glader B, ed. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11 ed. Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003;883-911.
3. Reisner Y, Segall H. Hematopoietic stem cell transplantation for cancer therapy. *Current Opinion in Immunology* 1995;**7**:687-693.
4. Traineau R, Dal Cortivo L. Banques de sang cordon-greffes en situation non apparentées. *Transfus Clin Biol* 1998;**5**:56-63.
5. Gluckman E, Broxmeyer H, Auerbach A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with

- Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;**321**:1174-1178.
6. Center NYB. Excelling in the Community for 40 years. 2004:9.
 7. Mayani H, Landsdorp P. Biology of Human Umbilical Cord Blood-Derived Hematopoietic Stem Cell/Progenitor Cells. *Stem Cells* 1998;**16**:153-165.
 8. EFE A. Argentina se la juega en genética: crea su primer banco público de células madre. *El Tiempo*. Vol 2005. Bogotá, 2005.
 9. Cuéllar-Ambrosi F. Trasplante de sangre y médula ósea. In: Cuéllar-Ambrosi F, Falabella-Falabella F, eds. *Hematología*, 6 ed. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas, 2004;175-184.
 10. Fasouliotis S, Schenker J. Human umbilical cord blood banking and transplantation: a state of the art. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2000:13-25.
 11. Barker J, Wagner J. Umbilical cord blood transplantation: current practice and future innovations. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003;**48**:35-43.
 12. Barker JN, Krepski TP, DeFor TE, et al. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: Availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;**8**(5):257-260.
 13. Craven C, Ward K. Transfusion of fetal cord blood cells: An improved method of hematopoietic stem cell transplantation? *Journal of Reproductive Immunology* 1999;**42**:59-77.
 14. Lewis I. Clinical and experimental uses of umbilical cord blood. *Internal Medicine Journal* 2002;**32**:601-609.
 15. Wynter EA, Testa NG. Interest of cord blood stem cells. *Biomed Pharmacother* 2001;**55**:195-200.
 16. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase*. version 2.0 ed. Vol 2005: IARC Press, 2004.
 17. salud INd, Colombia MdIPSdIRd. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana Epidemiológica No. 38. Vol 38. Bogotá: Instituto Nacional de salud y Ministerio de la Protección Social de la República de Colombia, 2003:1-9.
 18. (WHOSIS) WSIS. WHO-IARC. Vol 2005, 2004.
 19. Gluckman E, Rocha V, Chastang C. Cord Blood stem cell transplantation. *Bail Clin Haemat* 1999;**12**:279-292.
 20. Ballen K, Broxmeyer H, McCullough P, et al. Current status of cord blood banking transplantation in the United states and Europe. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2001;**7**:635-645.
 21. Hows J, Bradley B, Marsh J, et al. Growth of human umbilical cord in longterm haematopoietic cultures. *Lancet* 1992;**3**:73-76.
 22. Health NYSDo. New York State Council on Human Blood and Transfusion Services Hematopoietic Progenitor Cell Committee. Guidelines for collection, processing and storage of cord blood stem cells. Vol 2005: Wadsworth Center, 1997.
 23. Denning-Kendall P, Donalson C, Nicol A, et al. Optimal processing of human umbilical blood for clinical banking. *Experimental Hematology* 1996(24):1394-1401.
 24. Valbonesi M, Giannini G, Migliori F, et al. Cord blood (CB) stem cells for wound repair Preliminary report of 2 cases. *Transfusion and Apheresis Science* 2004;**30**:153-156.
 25. Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;**101**(6):2137-2143.
 26. Goodwin HS, Bicknese AR, Chien S-N, et al. Multilineage Differentiation Activity by Cells Isolated From Umbilical Cord Blood: Expression of Bone, Fat, and Neural Markers. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2001;**7**:581-588.
 27. Ende N, Weinstein F, Chen R, et al. Human umbilical cord blood effect on sod mice (amyotrophic lateral sclerosis). *Life Sciences* 2000;**63**:53-59.
 28. Garbuzova-Davis S, Willing A, Zigova T, et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: distribution, migration, and differentiation. *J Hematother Stem Cell Res* 2003;**12**(3):255-270.
 29. Chen J, Sanberg PR, Li Y, et al. Intravenous Administration of Human Umbilical Cord Blood Reduces Behavioral Deficits After Stroke in Rats. *Stroke* 2001;**32**:2682-2688.
 30. Ende N, Chen R. Human umbilical cord blood cells ameliorate Huntington's disease in transgenic mice. *J Med* 2001;**32**(3-4):231-240.
 31. Ende N, Chen R, Ende-Harris D. Human umbilical cord blood cells ameliorate Alzheimer's disease in transgenic mice. *J Med* 2001;**32**(3-4):241-247.
 32. Ende N CR, Reddi AS. Effect of human umbilical cord blood cells on glycemia and insulinitis in type 1 diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;**325**(3):665-669.
 33. Ende N, Chen R, Reddi A. Transplantation of human umbilical cord blood cells improves glycemia and glomerular hypertrophy in type 2 diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;**321**(1):168-171.

34. Mayani H, Gutierrez-Roriguez M, Espinoza L, et al. Kinetics of hematopoiesis in Dexter-type long term cultures established from human umbilical cord blood stem cells. *Stem Cells* 1998;**16**:127-135.
35. Lu L, Xiao M, Shen R, et al. Enrichment and partial purification of human marrow cells capable of initiating long-term hematopoiesis in vitro. *Blood* 1993;**74**:41-48.
36. Pettengell R, Luft T, Henschler R, et al. Direct comparison by limiting dilution analysis of long-term culture-initiating cells in human bone marrow, umbilical cord and blood stema cells. *Blood* 1994;**84**:3653-3659.
37. Thilaganathan B, Nicolaides K, Morgan G. Subpopulations of CD-34-positive haemopoietic progenitors in fetal blood. *Br J Haematol* 1994;**87**:634-636.
38. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after Transplantation of Cord Blood or Bone Marrow from Unrelated Donors in Adults with Leukemia. *New Engl J Med* 2004;**351**(22).
39. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of Umbilical-Cord Blood or Bone Marrow from Unrelated Donors in Adults with Acute Leukemia. *New Engl J Med* 2004;**351**(22):2276-2285.
40. Gluckman E, Rocha V, Chastang C. Cord blood banking and transplant in Europe. *Eurocor Vox Sang* 1998;**74**:95-101.