

**XIX LECCIÓN
CONMEMORATIVA
ANTONIO RAICHS**

Trasplante de sangre de cordón umbilical: *ubi est?, quo vadit?*

M.N. FERNÁNDEZ

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid.

La presencia de progenitores hematopoyéticos (PH) en la sangre de cordón umbilical (SCU) humana fue inicialmente descrita en 1974 por Knudtzon. Tras ello, el grupo de la Universidad de Indiana realizó estudios que llevaron a la idea, según Broxmeyer inicialmente propuesta por Boyse en 1983 aunque no publicada, de que la SCU podría servir como fuente de PH para trasplante, conclusión que aparece entre las de la tesis doctoral presentada en la Universidad de Valencia por J. Besalduch en 1985¹⁻³.

El trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) fue introducido en la clínica en 1988 como resultado de la acción coordinada de varios equipos de investigación liderados por Broxmeyer y Gluckman⁴. La etapa inicial de desarrollo de esta modalidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se extiende hasta 1992, período en el que se hace la observación de incidencia y gravedad relativamente bajas de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) en TSCU con diferencias HLA. A partir de entonces el TSCU experimentó un desarrollo expansivo paralelamente en EE.UU. y Europa, a favor del establecimiento de los primeros Bancos de SCU en Nueva York, Düsseldorf, París y Milán, demostrándose en los años inmediatos la factibilidad de los TSCU de donantes no relacionados con diferencias HLA. El primero de estos trasplantes fue realizado en 1993 por Kurtzberg utilizando una unidad del Banco de Nueva York y en 1996 publicó los resultados de los primeros 25 casos. En 1995 se creó el grupo Eurocord y en los años siguientes el desarrollo de los TSCU ha seguido una tónica progresivamente expansiva. Expansión en la que han sido esenciales la creación de nuevos bancos de SCU en distintos países, con progresivo incremento de sus inventarios, el establecimiento de estándares de calidad y de sistemas coordinados e informatizados de búsqueda (Netcord, NMDP, Asia-cord) y las contribuciones de los grupos de trasplante de distintos países. Son de destacar las de los grupos las universidades norteamericanas de Duke, Cleveland y Minnesota, la de los integrados en el programa Eurocord, que han sido mayoritariamente equipos de Francia, Italia y España y, más recientemente, las resultantes de un creciente empleo de TSCU en Brasil y otros países de América Latina y de países asiáticos, fundamentalmente Japón. El número total de TSCU que se han realizado superan los 6.000 y el inventario

actual de unidades en los Bancos disponibles para trasplante es de más de 200.000.

Los TSCU tienen en la actualidad su indicación principal el tratamiento de procesos hematológicos susceptibles de curación mediante el TPH. Son esencialmente los procesos oncohematológicos, síndromes de insuficiencia medular y enfermedades congénitas. Entre éstas, anemia de Fanconi, hemoglobinopatías, síndromes de inmunodeficiencia y distintas enfermedades metabólicas. Actualmente la mayoría de los TSCU que se realizan son no relacionados en pacientes pediátricos y adultos, en tanto que los familiares son prácticamente de aplicación sólo a pacientes pediátricos, aunque, es posible que en el futuro se vean incrementadas las ocasiones de su planteamiento como alotrasplante para adultos o incluso como trasplante autólogo.

El propósito de esta exposición es analizar qué es lo que se ha conseguido en los 18 años de uso clínico de los TSCU (¿dónde estamos?) y cuáles son las posibilidades inmediatas de progreso (¿a dónde vamos?).

¿Dónde estamos?

La respuesta a esta pregunta la encontramos en los análisis de datos recogidos en Registros (retrospectivos todos, excepto el estudio COBLT)⁵⁻⁹ y en las recientes publicaciones de resultados de estudios unicéntricos y revisiones¹⁰⁻¹⁸. De acuerdo con estos estudios, respecto a los TSCU con una sola unidad puede considerarse como bien establecidos los siguientes extremos:

1. La cuantía de células progenitoras (valoradas como CD34+) que se infunden con los TSCU es menor (del orden de 1 log más bajo) que en los TPH de otras fuentes, sobre todo para pacientes adultos, siendo relativamente baja la proporción de PH comprometidos y alta la de los de alto potencial proliferativo.
2. Las unidades de SCU tienen contenido de linfocitos T considerablemente menor que los productos de trasplante de médula ósea y SP no deplecionados, con una alta proporción de células de fenotipo *naïve*: CD45RA⁺/CD45R0⁻, CD62L^{-low},

- con baja expresión del receptor CCR5 de las células Th1.
3. La naturaleza y factores de riesgo de las enfermedades que determinan la indicación condicionan de forma primordial los resultados de los TSCU.
 4. El número de células nucleadas totales y de células CD34+ en la unidad trasplantada respecto al peso corporal del paciente es factor que de modo fundamental condiciona el prendimiento y la supervivencia. Aunque no hay umbrales mínimos bien establecidos, en general tienden a considerarse como no aconsejables TSCU con unidades de $< 2 \times 10^7$ CNT/kg y de $< 0,17 \times 10^6$ CD34+/kg¹⁵. (Este último dato puede ser excesivamente elevado para pacientes adultos; según nuestra propia experiencia este umbral podría situarse en $0,11 \times 10^6$ CD34+/kg.)
 5. Tanto prendimiento como supervivencia son también dependientes del grado de compatibilidad HLA, si bien el efecto desfavorable de disparidades puede verse compensado por una mayor dosis de células infundidas respecto al peso del paciente. Según datos de Rubinstein, correspondientes básicamente a pacientes pediátricos (comunicación personal), sería necesario incrementar la dosis de CNT en aproximadamente $2,5 \times 10^7$ /kg para compensar un aumento de disparidad en 1 Ag HLA, según lo cual podría ser preferible una unidad de menor celularidad con mayor compatibilidad. El uso de unidades de alto grado de compatibilidad como estrategia para mejorar los resultados sólo proporciona posibilidad de beneficio a una parte restringida de los pacientes.
 6. Los tiempos de prendimiento de los TSCU son más largos que en los trasplantes de progenitores de otras fuentes (médula ósea y SP movilizadas), incluso en los trasplantes con unidades de alto contenido celular y alto grado de compatibilidad. Esto es interpretable como expresión de distintas características biológicas (naturaleza más primitiva) de la población de PH de la SCU.
 7. La tasa de mortalidad precoz relacionada con el trasplante es relativamente alta y relacionable fundamentalmente con los efectos tóxicos de los tratamientos acondicionantes y con la prolongada duración del período de citopenias hasta el prendimiento, facilitador de complicaciones fundamentalmente infecciosas.
 8. Posibilidad de prendimiento con tratamientos de intensidad reducida, de menor toxicidad extramedular y submieloablativos.
 9. Incidencia y gravedad de manifestaciones de EICH relativamente bajas para el grado de disparidades HLA de los trasplantes.
 10. Tasas de recidivas no superiores a las de los TPH de otras fuentes, lo que refleja importante efecto inmunoterápico antitumoral (efecto injerto contra tumor [EICT]).
 11. Prolongada duración postrasplante del déficit de inmunidad protectora frente a patógenos, especialmente en adultos.
 12. En pacientes pediátricos, resultados favorables en los TSCU por procesos no tumorales y similitud o superioridad de sus resultados en el tratamiento de pacientes con leucemias agudas respecto a los trasplantes de progenitores de otras fuentes de donantes no relacionados.
 13. En pacientes con procesos neoplásicos, inferioridad de los resultados en adultos respecto a los de edad infantil.
 14. En adultos, resultados comparables de los TSCU realizados con unidades de 0-2 diferencias y contenido celular suficiente para una dosis por encima de $2-2,5 \times 10^7$ /kg CNT trasplantadas, a los de los trasplantes de médula ósea de donantes no relacionados. La mayor mortalidad precoz de los TSCU (en importante medida dependiente de su tardío prendimiento) se ve compensada por su menor mortalidad por EICH, siendo similares las tasas de recidivas, lo que es indicativo de similar efecto inmunoterápico antitumoral. El TSCU es por lo tanto opción válida para pacientes adultos carentes de donante HLA suficientemente compatible.
 15. Es posible encontrar en la red de Bancos de SCU una unidad con compatibilidad en al menos 4/6 antígenos A, B (baja resolución) y DRB1 (alta resolución) para > 90 % de los pacientes de etnia caucásica, si bien no siempre con la celularidad deseable, en un período considerablemente más corto (2-3 semanas) del que se precisa para obtener una donación de donante voluntario no relacionado (2-4 meses). Esto puede facilitar que se produzca un sesgo en cuanto a que se destine mayor proporción de pacientes de alto riesgo a TSCU que a trasplante de otras fuentes, lo que puede influenciar desfavorablemente en los resultados de los TSCU⁹.
- La posibilidad de TPH de donante voluntario, HLA compatible familiar o no relacionado, sólo se da para una parte de los pacientes subsidiarios de este tipo de tratamiento, variable entre el 50-80 % según grupos étnicos, dado el tamaño actual de las familias en los países desarrollados. Dificultad añadida es que el tiempo requerido para conseguir la donación resulte excesivamente largo en el caso de donantes no relacionados. De modo que para una proporción de pacientes que puede llegar hasta el 50 % las opciones de tratamiento no pueden ser otras que las de trasplante de donante haploidéntico, TSCU o no trasplante. La principal limitación para conseguir unidades de SCU para trasplante a adultos, donde se da la mayor demanda, está en la dosis celular de las unidades, pues en los actuales inventarios sólo aproximadamente un tercio tiene celularidad suficiente para proporcionar un mínimo de 2×10^7 /CNT a pacientes de unos 70 kg de peso. Aunque los bancos centren su esfuerzo en el almacenamiento de unidades de alto contenido celular (en términos de CNT y células CD34+) y de grupos étnicos minoritarios, es improbable que con esta sola estrategia pueda hacerse del TSCU una opción utili-

zable de forma general. Hay que tener en cuenta, además, que el número de células realmente infundidas es, en ocasiones, muy inferior al número de células determinado antes de la congelación, por lo que hay que señalar, incidentalmente, que es importante no sólo el cumplimiento de los estándares de procesamiento y congelación, sino también el control del procedimiento de descongelación e infusión en el centro de trasplante y que, idealmente, los bancos debieran realizar una prueba de recuperabilidad en una alícuota antes de servir las unidades.

El segundo condicionante mayor para facilitar la utilización de los TSCU, especialmente en adultos, es el de la reconstitución inmunitaria tras el trasplante. Para desarrollar estrategias con las que conseguir mejorar la recuperación postrasplante de la inmunidad protectora y un equilibrio más favorable entre las reactividades estrechamente vinculadas entre sí que constituyen la base del EICT y de la EICH de los TSCU, es preciso avanzar en el conocimiento del proceso de desarrollo de la reconstitución inmunológica de estos trasplantes. Los conocimientos actuales indican que tras los TPH este desarrollo está condicionado no sólo por la fuente y cantidad de los PH y la cantidad y características de las células linfoides que acarrea el producto de trasplante, sino también por el microambiente del huésped, exposiciones a radiaciones y acciones farmacológicas y exposiciones antigénicas. Es conocido que factores que comprometen el ambiente tímico, dependiente en gran medida de sus células epiteliales (TEC), productoras de interleucina-7 (IL-7), incluyen edad y efecto de radioterapia y agentes citotóxicos, así como la EICH¹⁵.

En el TSCU la generación de linfocitos T a partir de los PH trasplantados sigue un proceso similar al desarrollo ontogénico, que incluye comprometimiento a diferenciación linfoide (CLP), migración al timo y diferenciación intratímica, probablemente con requerimientos de tiempo de desarrollo similares (3-4 meses, de acuerdo con los datos de pacientes trasplantados por inmunodeficiencia severa combinada). Es verosímil que su desarrollo, con los procesos de selección positiva y negativa, se vea alterado por anomalías en el microambiente tímico (daño de las TEC). Los linfocitos postímicos que se infunden en un TSCU son menos que los que aportan otros productos de PH no T-deplecionados y casi exclusivamente de inmunofenotipo *naïve*, con baja capacidad para desarrollar respuestas citotóxicas mediadas por linfocitos Th1. Es verosímil que estas características contribuyan a la baja alorreactividad (baja incidencia de EICH) y pobre transferencia de inmunidad adoptiva de los TSCU¹⁵.

Bajo exposición a antígenos, los linfocitos *naïve* del neonato dan lugar a células memoria (CD45RA⁻/CD45RO⁺, D62L⁺), con mayor capacidad de respuesta a antígenos, precisando de señales coestimuladoras vía B7-CD28 de menor intensidad. Otro factor que puede estar implicado en la baja inmunorreactividad de las células de la SCU es un bajo contenido de células dendríticas (CD) mieloides, con capacidad reducida de producir de IL-12, lo que es relacionable con la expo-

sición a factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) placentaria en la circulación fetal y a la administración de esta citocina en el paciente trasplantado. Este conjunto de características son consistentes con el alto riesgo del neonato y del receptor de TSCU a infecciones por diferentes agentes, virales y otros.

Los linfocitos T circulantes en los primeros 3 meses tras un TSCU son fundamentalmente derivados de la infusión de linfocitos postímicos de la SCU, los cuales, en ambiente linfopénico, pueden proliferar, sin pérdida de su carácter *naïve* (proliferación homeostática), en respuesta a antígenos como los que determinan la selección en el timo y bajo el estímulo de IL-7 de origen extratímico. Los de generación tímica son de aparición más tardía, lo que puede ser evaluado mediante la determinación de TRECS. La activación antigénica de linfocitos *naïve* es difícil en tanto que la activación de células maduras se produce más fácilmente por exposición a antígenos y señales coestimuladoras, requiriendo IL-2 producida por células T cooperadoras. Destinos posibles de las células T activadas son la generación de células memoria, apoptosis y anergización. Las células memoria también pueden experimentar proliferación homeostática requiriendo IL-15.

En resumen, la menor capacidad de la inmunidad adoptiva dependiente de los linfocitos maduros presentes en el producto de trasplante es el principal factor determinante del mayor riesgo para infecciones virales y de otra naturaleza de los TSCU respecto a los trasplantes con PH de otras fuentes, en los primeros meses tras la reconstitución de la hematopoyesis mieloide, en tanto que una deficiente generación tímica puede ser factor principal en la persistencia del déficit. Factores contribuyentes pueden ser daño o involución del timo o baja cuantía de CLP en la SCU.

Ante los conocimientos actuales de la fisiopatología del TSCU y los resultados clínicos alcanzados, es procedente que nos preguntemos cuáles son las posibilidades de progreso para superar las actuales limitaciones que tiene el empleo de esta modalidad de TPH.

¿A dónde podemos intentar llegar con el TSCU?

La o las respuestas a esta pregunta podemos intuir la en bastante medida sobre la base de los conocimientos actuales. Es evidente que para mejorar las posibilidades de éxito con el empleo de TSCU los objetivos serían los de conseguir:

- Altas tasas de prendimiento y bajo riesgo de EICH grave sin necesidad de alto grado de compatibilidad HLA y con tratamientos preparativos de baja toxicidad.
- Pronta y eficaz recuperación de la inmunidad protectora frente a patógenos.
- Alto efecto inmunoterápico frente a procesos tumorales.

Alcanzar los dos primeros de estos objetivos supondría reducir la morbimortalidad relacionada con el trasplante y su eficacia terapéutica en procesos neoplásicos. Alcanzar el tercero supondría ganar eficacia en la utilidad del TSCU como herramienta para tratar procesos tumorales. Para tratar de alcanzarlos caben diferentes vías de actuación que pueden ser complementarias, con la posibilidad de que algunas puedan tener efectos favorables sobre más de uno de estos objetivos.

Varias son las estrategias que se han ideado tratando de conseguir los referidos objetivos, algunas de las cuales han llegado a ser objeto de ensayo clínico. De éstas, las primordialmente dirigidas a conseguir reducir el tiempo de citopenias y aumentar las tasas de prendimiento incluyen:

- Infusión intramedular.
- Expansión *ex vivo* de PH.
- Tratamientos acondicionantes submieloablativos.
- Multitrasplantes.
- Soporte mediante coinfección de células auxiliares de un donante voluntario HLA no compatible.

En el momento actual no se dispone de datos clínicos que permitan evaluar posibles efectos favorables de la infusión intramedular ni de tratamientos *in vivo* con citocinas u otros posibles agentes reguladores de la proliferación-diferenciación celular, excepto lo que es el empleo de G-CSF, de uso habitual en la mayoría de los protocolos.

La expansión *ex vivo* de los PH de la SCU es una estrategia a primera vista atractiva, dado el hecho de que en los trasplantes con PH de médula ósea o SP se da una relación hiperbólica entre tiempo de recuperación de granulocitos y plaquetas y la cuantía de células CD34+ infundidas, con límites asintóticos de 8-9 y 10-12 días, respectivamente, para dosis de más de 5×10^6 CD34+/kg¹⁵. Sin embargo, aunque con distintos métodos de cultivo utilizando diferentes cócteles de citocinas, sin y con estroma de células adherentes, pueden conseguirse considerables grados de expansión de células con rasgos de PH (inmunofenotipo, crecimiento *in vitro* y capacidad de reconstitución hematopoyética en modelos animales), hasta el momento no se han conseguido resultados clínicos demostrativos de capacidad de acortamiento del tiempo de prendimiento¹⁹⁻²¹.

Los acondicionamientos submieloablativos se orientan a reducir la toxicidad medular y extramedular, lo que contribuye a reducir el riesgo de EICH¹⁹. Con estas estrategias se pueden conseguir tiempos de neutropenia cortos por reconstitución autóloga, que puede ser transitoria por posterior prendimiento del TSCU y progresión hasta el quimerismo completo, habiéndose observado también mejor recuperación de las funciones inmunes atribuibles a expansión T periférica y a mejor función tímica. En pacientes con procesos neoplásicos esta estrategia implica depender de la eficacia terapéutica EICT, sin poder disponer, en el momento actual, del recurso de las infusiones de linfocitos del donante. Es una estrategia que mere-

ce ser objeto de evaluación adicional en pacientes no subsidiarios de tratamientos acondicionantes de mayor efecto antitumoral, mediante ensayos clínicos bien diseñados. Son varios los estudios actualmente en curso utilizando distintos regímenes de acondicionamiento submieloablativo y trasplantes de una sola o dos unidades en distintos procesos²²⁻²⁶.

La administración de dos unidades de SCU, preconizada por el grupo de Minnesota, está siendo evaluada por varios grupos tras acondicionamientos mieloablativo y submieloablativo²⁴⁻²⁹. Con acondicionamiento mieloablativo el grupo de Minnesota ha observado altas tasas de prendimiento, pero exclusivamente de una de las unidades (no siendo predecible cuál va a resultar la ganadora) y sin acortamiento significativo del tiempo de neutropenia postrasplante, de modo que no resulta sencillo entender el mecanismo del beneficio de tasas de prendimiento y supervivencia alcanzadas. Con el empleo de acondicionamiento submieloablativo se han conseguido, en pacientes de mal estado general o de edad avanzada, baja incidencia de complicaciones tóxicas y recuperación precoz de la neutropenia (por reconstitución autóloga) en una parte de los pacientes y más tardía en el resto, alcanzando prendimiento sostenido en más del 90 % de los pacientes al día +100, la gran mayoría con quimerismo completo, con 4 % de muertes precoces y 12 % de fallos de injerto. El grupo del Dana Farber Cancer Institute ha observado en dobles trasplantes con tratamiento submieloablativo quimerismo dominante de una de las unidades en 79 % de los casos, que en el 85 % correspondió a la unidad infundida en primer término, lo que lleva a considerar la posibilidad de saturación de los nichos hematopoyéticos.

Resultados muy favorables tanto en lo que respecta a rápida recuperación del número de neutrófilos (mediana de 10 días, rango 10-15) como a baja mortalidad precoz, alta probabilidad de quimerismo completo de SCU al día +100 y altas tasas de supervivencia global y libre de enfermedad (64-82 %), las hemos conseguido en nuestro grupo en pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo y amplio rango de edad con la estrategia de "trasplante dual"³⁰. Consiste ésta en el trasplante de una única unidad de SCU y un número relativamente bajo de células CD34+ de SP altamente purificadas de donante adulto HLA no idéntico, familiar o no relacionado, tras tratamiento mieloablativo de baja toxicidad extrahematológica. La pronta recuperación de los granulocitos es consecuencia del precoz prendimiento predominante de las células del donante voluntario, que resulta posteriormente desplazado por el prendimiento más tardío de la SCU.

Respecto a las posibilidades de mejorar la reconstitución de la inmunidad protectora y un balance más favorable entre las estrechamente vinculadas reactividades que constituyen la base del EICT y la EICH de los TSCU, las estrategias que están en vías de ser aplicables a la clínica incluyen las de:

- Acciones dirigidas a mejorar la función tímica.
- Selección de las unidades a trasplantar teniendo en cuenta la compatibilidad KIR o en antígenos menores.

- Coinfusión de células de posible efecto inmunorregulador de carácter general: MSC y linfocitos reguladores.
- Acciones de inmunoterapia adoptiva basadas en la generación de poblaciones linfocitarias selectivas.
- Vacunaciones basadas en proteínas o antígenos peptídico, ARN, células dendríticas y presentadores antígenicos artificiales.

Como posibles maniobras para potenciar la función tímica cabe considerar las de su protección frente al efecto de los tratamientos acondicionantes o su estimulación. En este sentido cabe la evaluación de procedimientos de supresión de hormonas sexuales, el empleo de factor estimulante de queratinocitos (KGF) o el de citocinas como la IL-7, procedimientos que podrían conllevar riesgo de potenciar EICH. Más compleja sería la estrategia de infundir células progenitoras linfoides comprometidas (CLP), que podrían generarse a partir de una alícuota de la unidad trasplantada, lo que se presenta como factible a través de la estimulación de los receptores *Notch* mediante ligandos¹⁵.

La posibilidad de seleccionar la unidad de trasplante teniendo en cuenta la incompatibilidad KIR para explotar el efecto antitumoral de las células NK (*natural killer*), estaría limitada a las aplicaciones para el tratamiento de procesos sensibles a esta acción como son las leucemias de estirpe mieloide³¹. En un estudio retrospectivo, el grupo de Minneapolis no encontró mejores resultados en los trasplantes de unidades de SCU con incompatibilidad en KIR-L con el paciente³². En cambio, en una paciente con LMA y recidiva quimiorresistente tras un TSCU realizado con coinfusión de células CD34+ altamente purificadas de un hermano haploidéntico³⁰, KIR incompatible con la paciente y KIR compatible con la unidad trasplantada, nosotros hemos conseguido efecto antitumoral mediante la infusión de linfocitos NK del hermano, con el resultado de remisión completa y recuperación del quimerismo completo del TSCU.

De acuerdo con los datos clínicos disponibles, las MSC pueden tener capacidad de ejercer, aparte de posibles efectos favorecedores del prendimiento de los trasplantes de PH, efectos inmunorreguladores, si se administran en cuantía suficiente³³. Este efecto parece no estar restringido a compatibilidad HLA, de modo que pueden utilizarse células de donantes distintos de los del TPH. Por estas características es estrategia que puede ser de utilidad en los TSCU y de hecho su empleo está siendo objeto de ensayo por varios grupos, como medida de prevención y de tratamiento de la EICH: los efectos preventivos mediante la coinfusión con el TSCU y los terapéuticos mediante infusiones en caso de desarrollo de EICH refractaria grave.

Efectos similares es verosímil que puedan conseguirse con el empleo de linfocitos T reguladores (en humanos CD4+CD25^{high}) en cuantía suficiente, que también podrían ser utilizables sin restricción HLA³⁴. De acuerdo con datos preclínicos, la cantidad de linfocitos T reguladores que se precisaría coinfundir con el trasplante sería el equivalente al contenido del inócu-

lo en células CD3+, pudiendo ser obtenidas por procedimientos de selección y expansión *ex vivo*, tanto de sangre periférica de adulto como de SCU. Es pues una opción factible de aplicación en los TSCU que merece ser investigada.

En el TSCU no relacionado no caben estrategias dirigidas a conseguir efectos inmunoterápicos mediante la obtención de linfocitos del donante, a menos que se desarrollen metodologías basadas en su obtención, mediante procedimientos de selección y expansión a partir de alícuotas de la unidad trasplantada, de poblaciones linfocitarias específicamente reactivas frente a antígenos tumorales y deprivadas de las alorreactivas frente a antígenos no tumorales del huésped. Es cuestión en la que se investiga en el momento actual con resultados alentadores³⁵.

Procedimientos que se pueden considerar en este momento como factibles en TSCU son los de inmunoterapia específica frente a patógenos que son causa frecuente de morbimortalidad, frente a los que las posibilidades de acciones quimioterápicas pueden ser limitadas, como son citomegalovirus o virus de Epstein-Barr. Estas acciones pueden ser diseñadas sobre la base de obtención de poblaciones linfocitarias específicamente reactivas a partir del propio donante tras el establecimiento del quimerismo completo (mediante procedimientos de aféresis, inducción, selección y expansión). El procedimiento presenta las dificultades inherentes a tener que partir de células predominantemente *naïve*. Cabe también la posibilidad de inmunoterapia activa basada en el empleo de células dendríticas. Estas pueden ser obtenidas a partir de monocitos del paciente tras el prendimiento del trasplante o de monocitos o de células CD34+ obtenidos de una alícuota de la unidad trasplantada y ser pulsadas con antígenos (péptidos o proteínas totales) o ARN de agentes patógenos. A esta opción cabe añadir la de la utilización de presentadores artificiales de antígenos como pueden ser los liposomas. Estrategias similares son concebibles como procedimientos de inmunoterapia antitumoral sobre la base de la utilización de antígenos o ARN tumorales. Son estrategias con importantes problemas logísticos, que constituyen indudables obstáculos para su utilización de forma general, si bien pudieran ser de uso en pacientes concretos con alto riesgo de recidiva de procesos tumorales sensibles a acciones inmunoterápicas de este tipo. Son, pues, procedimientos que merecen ser investigados³⁶ (AlloStem IP Meetings, comunicaciones personales. Cátedra AlloStem Air Products, http://www.fg.uam.es/catedras/allostem_airproducts.htm 1^{er} Curso de Entrenamiento, Palacio Magalia, Mayo 2005).

Entre las posibilidades de futuras aplicaciones de los TSCU se encuentran las enfermedades autoinmunes graves, refractarias a otros tratamientos inmunosupresores y para las que el TPH es una posible opción terapéutica. El bajo riesgo de EICH de los TSCU hace de éstos una opción atractiva para alotrasplante en tales pacientes. Las posibilidades de utilización clínica de PH para acciones reparativas de otros órganos o para terapia génica no tienen suficiente aval experimental en el momento actual.

Por último, algunas consideraciones respecto al TSCU de donante familiar. Esta es opción que en la práctica se plantea, en el momento actual, casi exclusivamente como posibilidad para pacientes pediátricos. Sin embargo, con el establecimiento de depósitos de unidades para uso intrafamiliar, cabe la posibilidad de que en el futuro puedan verse incrementadas en alguna medida las ocasiones de TSCU como alotrasplante familiar para adultos o incluso como trasplante autólogo, para reconstitución hematopoyética o (ciertamente no a plazo previsible) como recurso para otras modalidades de terapia celular regenerativa. Además, están las posibilidades que derivan de que se haya hecho factible la procreación selectiva de donantes idóneos mediante procedimientos de fertilización *in vitro* con implantación de embriones seleccionados por técnicas de diagnóstico preimplantación, tanto por carencia de gen patológico como de compatibilidad HLA. Es evidente que son muchas las posibilidades que se presentan como vías de mejora de los resultados de los TSCU y de ampliación de sus aplicaciones. Si mucho es lo que se ha conseguido aprender desde su introducción en la clínica hace menos de 20 años, mucho es lo que cabe esperar que se pueda conseguir en los próximos lustros. Para conseguirlo la estrategia no ha de ser la de simple acopio de datos para análisis observacionales, sino la de desarrollo de estudios prospectivos basados en investigación translacional. Ese es el reto que tienen ante sí los hematólogos españoles de espíritu inquisitivo y con años de vida profesional por delante.

Bibliografía

- Knudtson E. In vitro growth of granulocytic colonies from circulating cells in human cord blood. *Blood*. 1974;43:357-61.
- Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable haematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;89:3828-32.
- Besalduch J. Tesis Doctoral, Universidad de Valencia, Junio 1985.
- Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie 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;321:1174-8.
- Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:2265-75.
- Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, et al. Transplants of umbilical cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:2275-85.
- Sanz M. Cord Blood Transplantation in Leukemia. Editorial. *N Engl J Med*. 2004;351:2328-30.
- Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, Senent L, Cervera J, Barragan E, et al. Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood*. 2001;98:2332-8.
- Cornetta K, Laughlin M, Carter S, Wall D, Weinthal J, Denaney C, et al. Umbilical cord blood transplantation in adults: results of the prospective Cord Blood Transplantation (COBLT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:149-60.
- Saavedra S, Sanz GF, Jarque I, Moscardo F, Jiménez C, Lorenzo J, et al. Early infections in adult patients undergoing unrelated donor cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:937-43.
- Ooi J, Iseki T, Takahashi S, Tomonari A, Ishij K, Takasugi K, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2003;101:4711-3.
- Ooi J, Iseki T, Takahashi S, Tomonari A, Takasugi K, Shimohakamada Y, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood*. 2004;103:489-91.
- Takahashi S, Iseki T, Ooi J, Tomonari A, Takasugi A, Shimohakamada Y, et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2004;104:3813-20.
- Hamza NS, Lisgaris M, Yadavalli G, Nadeau L, Fox R, FP, et al. Kinetics of myeloid and lymphocyte recovery and infectious complications after unrelated umbilical cord blood versus HLA-matched unrelated donor allogeneic transplantation in adults. *Br J Haematol*. 2004;124:488-98.
- Chao NJ, Emerson GE, Weinberg KI. Stem cell transplantation (cord blood transplants). American Society of Hematology Educational Program Book. Hematology. 2004. p. 354-71.
- Moise KJ. Umbilical cord stem cells. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106:1393-407.
- Tse W, Laughlin MJ. Umbilical cord blood transplantation: a new alternative option. American Society of Hematology Educational Program Book. Hematology 2005. p. 377-83.
- Kurtberg J, Lierly AD, Sugarman J. Untying the Gordian knot: policies, practices and ethical issues related to banking of umbilical cord blood. *J. Clin Invest*. 2005;115:25982-97.
- Fernández MN, Regidor C, Cabrera R, García-Marco JA, Briz M, Fores R, et al. Cord blood transplants: early recovery of neutrophils from co-transplanted sibling haploidentical progenitor cells and lack of engraftment of cultured cord blood cells as ascertained by analysis of DNA polymorphisms. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:355-63.
- Robinson S, Niu T, De Lima M, Ng J, Yang H, McMannis J, et al. Ex vivo expansion of umbilical cord blood. *Cytotherapy*. 2005;7:243-50.
- Lazzari L, Giordano R, Giorgiani G, Montemurro T, Giorgetti A, Lisini D, et al. Transplantation of ex vivo expanded cord blood progenitor cells: first experience in two children affected by hemoglobinopathies. *ASH; 2005. Abstract 2187*.
- Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, Miller JS, Wagner JE. Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning. *Blood*. 2003;102:1915-9.
- Rio B, Belhocine R, Renaud M, François S, Gluckman E, Blaise D, et al. Reduced Intensity Conditioning Regimen for Unrelated Cord Blood Transplantation in Adults. A Multicentric Phase I-II Trial. *ASH; 2005. Abstract 3658*.
- Brunstein CG, Barker JN, DeFor T, French K, Weisdorf DJ, Wagner J. Non myeloablative umbilical cord blood transplantation: promising disease-free survival in 95 consecutive patients. *ASH; 2005. Abstract 559*.
- Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor T, Brunstein CG, Wagner J. Umbilical cord blood transplantation after non myeloablative conditioning for advanced follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: low transplant related mortality and high progression free survival. *ASH; 2005. Abstract 2900*.
- Ballen KK, Spitzer TR, Yeap B, Steve M, Dey BR, Attar E, et al. Excellent disease-free survival after double cord blood transplantation using a reduced intensity chemotherapy only conditioning regimen in a diverse adult population. *ASH; 2005. Abstract 2048*.
- Haspel RL, Kao GS, Yeap B, Spitzer TR, Ritz J, Antin JH, et al. Pre-infusion characteristics of the predominant cord blood unit correlate with hematopoietic engraftment in the setting of non-myeloablative double cord blood transplant. *ASH; 2005. Abstract 3027*.

28. Barker J, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, McGlave PB, Miller JS, et al. Transplantation of 2 partially HLA matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood*. 2005;105:1343-7.
29. Ballen KK. New trends in umbilical cord blood transplantation. *Blood*. 2005;105:3786-92.
30. Magro E, Regidor C, Cabrera JR, Sanjuán I, Forés R, García-Marco JA, et al. Early hematopoietic recovery after single unit cord blood transplantation in adults supported by co-infusion of mobilized stem cells from a third party donor. *Haematologica*. 2006;91:63-70.
31. Miller JS, Soignier Y, Pankalstis-Mortari A, McNearney AS, Yun GH, Fautsch SK, et al. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer.
32. Brunstein CG, Wagner JE, Weisdorf DJ, Barker JN, Noreen H, Tan Y, et al. Negative Impact of KIR-Ligand Mismatch on Transplant-Related Mortality (TRM) in Umbilical Cord Blood Transplant (UCBT) Recipients. *ASH*; 2005. Abstract 3027.
33. Le Blanc K, Ringden O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:321-33.
34. Steiner D, Brunicki N, Blazar BR, Bachar-Lustig, Reisner Y. Tolerance induction by third party "off the shelf" CD4+ CD25+ T reg cells. *Exp Hematol*. 2006;34:66-71.
35. Mazur M, Lee YA, Kurtzberg J, Szabolcs P. Ex-vivo expansion of umbilical cord blood T cells for adoptive immunotherapy. *ASH*; 2005. Abstract 35.
36. Figdor CG, De Vries JM, Lesterhuis WJ, Melief CJM. Dendritic cell immunotherapy: mapping the way. *Nature Medicine*. 2004;10:475-80.