



GCIAMT

Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional

COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA

COORDINADORA: DRA ANA CLAUDIA PERÓN

PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO

COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ

“POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LA SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL”

PROFESORA INVITADA: DRA CECILIA GAMBA

Licenciada en Ciencias Biológicas recibida de la Facultad de Ciencias Exactas (Universidad de Buenos Aires) & Magister en Biobancos para investigación Biomédica (Universidad Católica de Valencia).

CABP-00058 (AABB Certified Advanced Biotherapies Professional)

cgamba@garrahan.gov.ar

Abreviaturas: AABB (Association for the Advancement of Blood & Biotherapie); CPH (Célula Progenitora Hematopoyética); FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy); HLA (Complejo mayor de histocompatibilidad); ISCT (International Stem Cell Therapy); ISSCR (International Society for Stem Cell Research); MSC (Células estromales mesenquimales); SCU (Sangre de Cordón Umbilical)

Introducción

El potencial uso terapéutico de la sangre de cordón umbilical (SCU) fue informado en la literatura científica tempranamente por los hermanos Ende en el año 1972. En una revista médica los autores reportaron haber realizado 139 transfusiones ABO-compatibles de sangre obtenida de la placenta en 15 pacientes con malignidades. Si bien algunos pacientes mostraron una mejoría transitoria, ninguno logró injerto completo.¹

Luego de ese informe pasaron varios años hasta que se pudiera determinar mediante ensayos *ex vivo* que la SCU contenía progenitores hematopoyéticos (CPH), que estas células se podían mantener viables criopreservadas² y así sentar las bases para su uso en el trasplante hematopoyético. Hacia fines de los años 80, el trasplante hematopoyético era una terapia establecida (con éxito variable), que usaba como fuente de células a la médula ósea y de manera incipiente a la sangre periférica movilizada. Finalmente, en el año 1989, se publica el primer caso exitoso de trasplante hematopoyético usando como única fuente de células a la sangre de cordón umbilical proveniente de una hermana del paciente.³ La realización de este trasplante en un paciente norteamericano con anemia de Fanconi fue posible gracias a una cooperación internacional. Tal como reportan los protagonistas, la sangre fue colectada y criopreservada en Estados Unidos de América (EUA) y trasladada a Francia. El paciente fue también trasladado desde EUA y tratado en el Hospital Sant Louis de París (Francia) donde la Dra. Eliane Glukman y su equipo llevaron adelante el procedimiento.⁴

Luego de ese trasplante exitoso y hasta el año 1993, la SCU se colectaba y almacenaba para su uso sólo con donantes familiares histoidénticos con el paciente (hermanos HLA compatibles). Esta etapa fue importante para demostrar que los hallazgos de investigaciones preclínicas eran fundados y que la SCU contenía suficientes células al menos para su uso en pediatría. En el año 1994 se publican los primeros casos de trasplante con donantes no histoidénticos (relacionados y no relacionados).⁵

Paralelamente durante todos estos años se ha desarrollado una gran actividad en investigación básica y pre-clínica buscando describir otras poblaciones celulares presentes en la sangre de cordón umbilical y placenta que pudieran tener efectos terapéuticos beneficiosos.⁶ Algunas de estas líneas de investigación han permitido sentar las bases para el inicio de ensayos clínicos que actualmente amplían los potenciales usos de la SCU.

En este trabajo resumiremos el uso de la SCU como producto biológico para el tratamiento de condiciones ya probadas (es decir, la SCU como fuente de CPH) como también algunos otros usos terapéuticos bajo estudio como fuente de células no hematopoyéticas.

Sangre de cordón como fuente de células progenitoras hematopoyéticas

Durante los últimos 35 años la sangre de cordón se ha usado como fuente de células para el trasplante hematopoyético tanto en pacientes pediátricos como adultos⁷. Más de 40.000 pacientes recibieron células de SCU para el tratamiento de ciertas enfermedades hematológicas y no hematológicas (leucemia, linfoma, talasemias, mielodisplasias, síndromes de falla medular, inmunodeficiencias, enfermedades metabólicas, etc).⁸

La biología de las CPH de la SCU es única comparada con las otras fuentes (médula ósea y sangre periférica movilizada). Se considera que la SCU contiene células más primitivas, menos diferenciadas; esto hace menos probable que en los receptores de CPH de SCU se desarrollen reacciones inmunes (enfermedad de injerto versus huésped).^{9,10} Dado que la obtención de SCU se realiza mediante un método no invasivo que no presenta riesgos para la salud de la madre o el recién nacido, se han establecido en muchos países bancos que la colectan y almacenan para su futuro uso en trasplante.¹¹ Sin embargo, el uso de la SCU se encuentra limitado principalmente por la baja cantidad de células que se obtienen al colectar lo cual hace que no siempre sean suficientes para alcanzar la dosis necesaria para un receptor. Otra limitación importante es el mayor tiempo de injerto necesario para que estas células menos diferenciadas alcancen a producir plaquetas y neutrófilos en el receptor. Los pacientes permanecen internados más días luego del trasplante y el costo de los trasplantes hematopoyéticos usando SCU como fuente es mayor que usando las otras fuentes.¹² Estas desventajas han sido objeto de nuevos estudios que buscan mediante diferentes estrategias superar los inconvenientes: trasplante con dos unidades de SCU, expansión *ex vivo* de células CD34+, mejoras en los regímenes condicionantes, etc.¹³ (Tabla 1)

En resumen, actualmente la SCU es una fuente alternativa de CPH para el trasplante hematopoyético tanto en pacientes adultos como pediátricos (constituye aproximadamente el 30% de los trasplantes en pediatría en los centros con experiencia en su uso). Es considerada cuando los pacientes no tienen otra fuente de CPH de donante HLA compatible (familiar o no familiar) por su disponibilidad inmediata y la posibilidad de bajar el grado de compatibilidad HLA necesario sin comprometer el éxito del trasplante.¹⁴

Regulación y estándares

Como fuente de células para usos terapéuticos aprobados y/o ensayos clínicos, la actividad de los BSC está regulada en la mayoría de los países con alta vigilancia; mientras que, en otros países, se encuentran en proceso de aprobación las leyes y normas relativas a los productos médicos de origen humano. Con la obligatoriedad de cumplir con normas de buenas prácticas de manufactura, las agencias reguladoras permiten garantizar la seguridad y la calidad del producto a la vez que se implementan medidas de monitoreo y control de los productos que se infunden en los pacientes.

Tabla 1. Algunas ventajas y desventajas de la sangre de cordón umbilical	
Ventajas	Desventajas
Fuente rica de CPH que puede ser usada para el tratamiento de ciertas condiciones	Al colectarse poco volumen (el remanente en la placenta) el producto puede tener escasas CPH (no ser suficiente para realizar trasplante exitoso en adultos)
La SCU se puede colectar luego del nacimiento de manera no invasiva, sin poner en riesgo a la madre ni al recién nacido	La poca cantidad de unidades disponibles en los registros internacionales hace poco probable encontrar unidades HLA compatibles para todos los pacientes
La SCU tiene un riesgo menor de transmisión de enfermedades infecciosas comparado con médula ósea o sangre periférica movilizada	El costo de uso de SCU puede ser elevado, comparado con las otras fuentes de CPH disponibles (médula ósea o sangre periférica movilizada)
La SCU puede almacenarse durante largos períodos y sus células permanecen viables para ser usadas en trasplante	El uso de la SCU está aún en estudio para otras condiciones o tratamientos diferentes del trasplante hematopoyético, pueden existir riesgos aún no conocidos asociados a su uso.
La SCU puede usarse para trasplantes alogénicos sin necesidad de alcanzar un alto grado de compatibilidad HLA	
La SCU almacenada en bancos habilitados y acreditados constituye una potencial fuente de células para su uso en investigación médica que permita el avance de nuevos tratamientos	

Existen además dos estándares internacionales y entidades de acreditación que cubren las actividades de promoción y elegibilidad de donantes, colecta y procesamiento de SCU, almacenamiento y transporte hasta su uso en pacientes: NetCord-FACT y AABB (Tabla 2).¹⁵

La primera edición de los estándares de NetCord-FACT se publicó en el año 2000. Con el objetivo de promover la calidad en la actividad, un grupo de líderes de los primeros bancos de sangre de cordón fundaron en 1998 la "International NetCord

Foundation”. Junto a FACT (Foundation for the Accreditation of cellular therapy) publicaron la 1ra edición de los Estándares para Sangre de Cordón (NetCord-FACT International Standards for Cord Blood Collection, Processing, Testing, Banking, Selection and Release).

Un año más tarde, la AABB (Association for the Advancement of Blood & Biotherapies) publicó la 1ra Edición de los Estándares para Servicios de Sangre de Cordón que luego fueron incluidos junto a las células de otras fuentes para establecer los Estándares para Servicios de Productos de Terapia Celular que ya llevan 10 ediciones (Standards for Cellular Therapy Product Services).

Tabla 2. Estándares de acreditación para Bancos de Sangre de Cordón Umbilical

NetCord-FACT International Standards for Cord Blood Collection, Banking and Release for Administration, 7th Edition, October 2019 (Effective 15 Jan 2020).

Se publica una nueva edición cada 36 meses

Son estándares específicos para los procesos relativos a los Bancos de Sangre de Cordón hasta su distribución para ser administrados en los pacientes.

Los capítulos están ordenados de manera tal que siguen el flujo de trabajo de los bancos de SCU hasta el uso del producto.

La lista de instituciones acreditadas bajo estos estándares puede consultarse en la página web:

<https://accredited.factglobal.org/>

AABB Standards for Cellular Therapy Services, 10th Edition, July 2021.

Se publica una nueva edición cada 24 meses

Tienen un alcance mayor, no sólo abarcan los servicios que trabajan con Sangre de Cordón, sino que los estándares incluyen el proceso de obtención, manufactura y uso clínico de cualquier producto de terapia celular.

Los capítulos se organizan de acuerdo a los 10 puntos esenciales de la calidad (Organización-Recursos-Equipamiento-Proveedores y Acuerdos de servicio-Control del proceso-Documentos y Registros-Desvíos, no-conformidades y eventos adversos-Auditorías internas y externas-Mejora de procesos-Instalaciones y bioseguridad)

La lista de Instituciones acreditadas bajo estos estándares puede consultarse en la página web:

<https://www.aabb.org/standards-accredita099999IIIIIIII>

Funcionamiento de los Bancos Públicos de SCU para uso hematopoyético

Cada uno de los bancos de SCU informa sus unidades almacenadas mediante los registros de donantes de células progenitoras hematopoyéticas (nacionales e

internacionales) que facilitan la búsqueda de células HLA compatibles para aquellos pacientes que requieren un trasplante hematopoyético con donante alogénico y no cuentan con un donante familiar compatible.

Los registros mantienen bases de datos con información relevante (cantidad de células nucleadas, células CD34+, viabilidad, ABO Rh, tipificación HLA, etc) y utilizan algoritmos para compatibilizar a los donantes con los receptores basándose en las características relevantes (como la compatibilidad HLA). Actualmente el inventario mundial de unidades de SCU disponible para trasplante supera las 800.000 donaciones (Tabla 3).¹⁶

Tabla 3. Países que cuentan con Bancos Públicos de Sangre de Cordón (en letra resaltada los países de **América Latina**)¹⁷

Alemania, Arabia Saudita, **Argentina**, Australia, Austria, Bélgica, **Brasil**, Bulgaria, Canadá, **Chile**, China, Chipre, **Colombia**, Croacia, Emiratos Árabes Unidos, Eslovaquia, Eslovenia, España, EUA, Finlandia, Francia, Grecia, Hong Kong, India, Irán, Israel, Italia, Japón, **México**, Países Bajos, Polonia, Reino Unido, República Checa, Rusia, Singapur, Sudáfrica, Suecia, Suiza, Taiwán, Tailandia, Turquía, Vietnam

Desde sus inicios, el almacenamiento de SCU en bancos y su uso en trasplantes hematopoyéticos fue en aumento en todo el mundo hasta el año 2013 aproximadamente. Luego de ello, siguió creciendo en Asia y China, pero comenzó a disminuir en EUA y Europa. Esta disminución en su uso está relacionada principalmente al desarrollo de estrategias para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped que permitió realizar trasplantes exitosos con donantes haploidénticos.¹⁸

Si bien en América Latina durante los últimos años creció la actividad relacionada al trasplante hematopoyético y se han establecido bancos de SCU, esta actividad ha sido muy variable en los países que la componen. Actualmente hay 14 países de la región con programas de trasplante hematopoyético¹⁹ pero solo cinco países con actividad de bancos de SCU públicos (Tabla 4).

Si bien ha aumentado a mayor velocidad el número de trasplantes alogénicos, comparado con los trasplantes autólogos, este aumento está relacionado con los trasplantes familiares con donantes haploidénticos²⁰. A pesar de los avances aún sigue siendo un reto el acceso a los trasplantes para los pacientes de la región. Algunas de las principales barreras es el costo del procedimiento y la falta de suficientes profesionales formados en la especialidad en algunos países junto con la pobre infraestructura disponible²¹.

Otras terapias celulares utilizando sangre de cordón

Debido a la facilidad de obtener la sangre de cordón umbilical, que de no utilizarse es considerada un desecho (se descarta luego de producido el alumbramiento junto a la placenta) este material biológico ha sido y continúa siendo objeto de numerosas

investigaciones como potencial fuente de células. La sangre de SCU contiene células maduras con potencial uso terapéutico: glóbulos rojos, plaquetas, células inmunes (T regulatorias, linfocitos, monocitos); además de CPH, la SCU contiene otras células progenitoras que tienen la capacidad de diferenciarse a diferentes tipos y regenerar tejidos dañados como son las células progenitoras endoteliales y células mesenquimales.

Tabla 4. Bancos Públicos de Sangre de Cordón – América Latina	
Vínculos web	Agencias reguladoras locales
<p>Argentina</p> <p>https://www.garrahan.gov.ar/banco-publico-sangre-de-cordon-umbilical/hemoterapia/banco-publico-sangre-de-cordon-umbilical</p>	<p>Argentina</p> <p>Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) y Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)</p>
<p>Brasil</p> <p>https://redome.inca.gov.br/rede-redome/rede-brasilcord/</p>	<p>Brasil</p> <p>Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)</p>
<p>Chile</p> <p>http://www.vidacel.cl/banco-publico/</p>	<p>Chile</p> <p>Proyecto de Ley bajo análisis²²</p>
<p>Colombia</p> <p>https://idcbis.org.co/banco-de-sangre-cordon-umbilical/</p>	<p>Colombia</p> <p>Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)</p>
<p>México</p> <p>https://fundacioncompartevida.org.mx/</p> <p>Banco Central de Sangre; Centro Médico Nacional La Raza</p> <p>http://cnts.salud.gob.mx/interior/bscu_celmad.html</p> <p>https://cordonvital.com/donacion-altruista</p>	<p>México</p> <p>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)</p>

Se han propuesto numerosas líneas de investigación básica y pre-clínica con modelos animales que han permitido explorar y sentar las bases para que alguna de las terapias propuestas avance hacia ensayos clínicos. Existen publicaciones que muestran el uso de SCU para tratar un amplio rango de condiciones: isquemia y trastornos vasculares (incluyendo lesión cerebral traumática), lesión de la médula espinal, parálisis cerebral, demencia, accidente cerebrovascular, cirrosis, complicaciones diabéticas. La mayoría de los estudios publicados en humanos son

ensayos clínicos fase 1, no controlados, ensayos de factibilidad, prueba de concepto o series de casos.^{23,24}

Por ello, actualmente resulta necesario evaluar cuándo una nueva indicación en el uso de SCU para una terapia celular es un tratamiento probado o no. La Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT) ha establecido un **marco conceptual a seguir para determinar cuándo una terapia celular no está probada**: si no comprendemos el mecanismo de acción y/o la función biológica que da soporte al uso clínico propuesto, si no hay suficiente evidencia de ensayos *in vitro* o modelos animales y estudios clínicos que demuestren la seguridad del uso en humanos, si no hay un método estandarizado de producción y controles de calidad que permitan asegurar una manufactura consistente, si no hay acceso claro a la información por parte de los pacientes (consentimientos informados completos) y si no hay métodos validados para la administración de los productos celulares usados.²⁵ Un caso particular se ha dado con la SCU y una gran cantidad de promesas de tratamientos futuros como fuente de "células madre" capaces de proveer la cura para casi cualquier condición. En parte, la confusión ha sido alimentada desde los Bancos Privados de SCU (también llamados Bancos familiares o Bancos para uso autólogo en diferentes países) quienes promocionaban la guarda como un "seguro biológico" (Tabla 5). La Sociedad Internacional de Investigación con Células Madre (ISSCR) ha desarrollado una serie de documentos disponibles en varios idiomas para ayudar a los pacientes que buscan tratamientos y evitar que sean víctimas de engaños (Tabla 6 y 7).

Tabla 5. Modelos de almacenamiento de SCU ²⁶ Council of Europe European Committee on Organ Transplantation	
Bancos Públicos	Bancos Privados, familiares o para uso autólogo
<p>Colectan, procesan y almacenan unidades para uso en trasplante alogénico. Generalmente están financiados por los sistemas de salud nacionales y almacenan unidades de manera altruista donada por padres para el uso potencial en cualquier paciente que pueda necesitarlo.</p> <p>Están sujetos a regulaciones nacionales y deben seguir estrictos protocolos para obtener unidades de SCU de alta calidad que puedan ser usadas como fuente de CPH en trasplantes para condiciones ya probadas.</p> <p>Donación dirigida</p> <p>Algunos bancos públicos también almacenan SCU para uso alogénico relacionado (en el caso de un hermano del donante que haya sido diagnosticado previamente con una condición que pueda ser tratada con células de SCU)</p>	<p>Colectan, procesan y almacenan unidades para uso autólogo o familiar, es decir, las células son almacenadas para uso exclusivo del donante o su familia en caso de que desarrollen una enfermedad que requiera un trasplante hematopoyético en el futuro. La mayoría son instituciones privadas que funcionan con ánimo de lucro.</p> <p>En estos bancos, la familia paga una tarifa para recolectar y almacenar la sangre del cordón umbilical de su bebé y estas unidades no estarán disponibles para uso público a través de registros nacionales o internacionales.</p> <p>No siempre son considerados los mismos criterios de calidad para el almacenamiento (el volumen a colectar, el tiempo máximo entre colecta y procesamiento, el número mínimo de células necesario para el almacenamiento)</p>
<p>Modelos híbridos</p> <p>Algunos bancos de cordón ofrecen las tres opciones en la misma institución: donación altruista, almacenamiento dirigido con indicación médica, almacenamiento privado para uso autólogo/familiar. En algunos casos las unidades almacenadas para uso privado podrían convertirse en el futuro y ser listadas para uso público. Existen aspectos regulatorios y otros de índole práctico que se deben abordar en este tipo de modelos.</p>	

Tabla 6. Sangre de Cordón umbilical: sólo hechos

<https://www.closerlookatstemcells.org/cord-blood-just-the-facts/>

Be aware that many predatory clinics offer treatments using cord blood cells, or cells derived from the placenta or amnion, that are not supported by the current understanding of science and blood stem cell biology. While these stem cell clinics may advertise the use of blood stem cell transplantation for a variety of diseases, many of these treatments have not been proven to be safe or effective. To help determine whether a stem cell treatment has been scientifically proven to have therapeutic benefits see “Stem Cell Treatments: What to Ask.”

Encefalopatía Hipóxico Isquémica del recién nacido y parálisis cerebral

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) ocurre en 2-3 recién nacidos cada 1000 nacimientos aproximadamente. El grado en que afecta la calidad de vida depende de la severidad de la isquemia, el sexo del recién nacido y la intervención aplicada. El tratamiento estándar para los casos moderados y severos es la hipotermia (una disminución de la temperatura corporal de 2 a 5 °C durante 72 hs). Este tratamiento ha demostrado ser capaz de disminuir la incidencia de parálisis cerebral, pero sólo se beneficiaron de esta intervención el 50% de los pacientes que la recibieron. Una parte importante de los recién nacidos sobreviven con dificultades (de diferente grado, incluso parálisis cerebral). Es por ello que se han investigado diferentes tratamientos alternativos que puedan mejorar la condición de los pacientes, como el uso de medicamentos que ayuden a prevenir la apoptosis de células (el más probado para esta condición es la Eritropoyetina).

El potencial uso de la sangre de cordón fue primero evaluado en ensayos pre-clínicos de EHI donde la administración a las 48 hs de la injuria (oclusión de la arteria cerebral en ratones) de células humanas CD34+ obtenidas de SCU aumentó el flujo y el diámetro de los vasos en el área infartada (estimulando la angiogénesis y la neurogénesis).^{27,28} Otras células presentes en la SCU pueden estar involucradas en los efectos beneficiosos observados. Las células mesenquimales o MSC (aunque se encuentran en bajas dosis) pueden cruzar la barrera hematoencefálica y diferenciarse en células neuronales, además secretan factores que pueden mejorar las función motora y cognitiva (reduciendo la neuro-inflamación y muerte celular). También se han probado en modelos animales MSC obtenidas del tejido de cordón umbilical (en lugar de la sangre, dada la facilidad de trabajar de las MSC hay una sobre-representación de investigación básica y pre-clínica desarrollada que no necesariamente se traduce luego en ensayos clínicos con estas células). Las células progenitoras endoteliales (CPE) también presentes en la fracción de células mononucleadas de la SCU mejoran los resultados clínicos en modelos animales (mayor vascularización y perfusión cerebral). Sin embargo, resulta difícil determinar qué fracción de las células contenidas en la SCU contribuye (y en qué medida) al resultado.

Tabla 7. Tratamientos con Células madre: ¿qué preguntas hacer?²⁹

Traducción de la página de la ISSCR

Aquí hay una lista de preguntas que puede realizar si está considerando realizar un tratamiento con células madre:

Estas preguntas y las respuestas que obtenga del centro que le ofrece la terapia pueden ser analizadas por el paciente junto a un médico de confianza que sepa de su condición y pueda ayudarlo a comprender el tratamiento que le proponen. Es importante que el paciente busque consejo en un profesional independiente de quién le provee el tratamiento para evaluar si lo que le ofrecen es razonable.

Sobre el tratamiento: ¿es un tratamiento de rutina para mi enfermedad o condición? ¿es parte de un ensayo clínico formal? ¿cuáles son las opciones de tratamiento alternativas para mi enfermedad o condición? ¿si acepto este tratamiento, podría afectar mi posibilidad futura de ingresar a un ensayo clínico formal? ¿cuáles son los posibles beneficios que puedo esperar? ¿cómo se medirán y por cuánto tiempo? ¿qué otras medicaciones o cuidados podría necesitar? ¿cómo es realizado el procedimiento con estas células madre? ¿cuál es la fuente de las células madre? ¿cómo son identificadas, aisladas y mantenidas las células? ¿antes de la aplicación las células son diferenciadas en células especializadas? ¿cómo se administran las células al sitio correcto dentro del cuerpo? Si las células no son mías ¿cómo se hará que mi sistema inmune no reaccione contra las células trasplantadas?

Evidencia científica y supervisión: ¿Cuál es la evidencia científica de que este nuevo procedimiento podría funcionar para mi enfermedad o condición? ¿Dónde está publicado esto? ¿Ha habido ensayos clínicos (anteriores)? ¿Qué se aprendió de estos ensayos? ¿Existe una supervisión independiente del plan de tratamiento por parte de un comité de ética? ¿Existe alguna supervisión independiente o acreditación de la clínica donde se realizará el tratamiento y la instalación donde se procesan las células? ¿Existe la aprobación de una agencia reguladora nacional o regional, como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EUA (FDA) o la Agencia de Dispositivos Médicos y Farmacéuticos de Japón (PMDA), para este tratamiento de esta enfermedad específica?

Seguridad y emergencias: ¿Cuáles son los riesgos del procedimiento en sí y los posibles efectos secundarios tanto inmediatos como a largo plazo? ¿Existen otros riesgos para mí al participar en el estudio? ¿Qué se hará si se desarrolla una reacción adversa (efecto secundario negativo)? ¿Quién es la persona a contactar en una emergencia o lesión relacionada con la investigación? ¿Quién brindará atención médica de emergencia? ¿Está la clínica adecuadamente preparada para manejar emergencias como una reacción alérgica grave? ¿Qué tratamiento de seguimiento se recibirá y por cuánto tiempo? ¿Qué tendré que hacer? ¿Quién es el médico a cargo del tratamiento? ¿Qué formación especializada tiene este médico? ¿Qué tan bien capacitados están los otros médicos y el personal de apoyo técnico? ¿Cuántas personas han sido tratadas por mi enfermedad o condición en su clínica? De esos, ¿cuántos han mejorado? ¿Cuántos no lo han hecho? ¿Se han publicado sus hallazgos?

Derechos del paciente: ¿Cuáles son mis derechos como participante, por ejemplo, confidencialidad, mi derecho a ser informado de cualquier información nueva que pueda surgir, mi derecho a retirarme del proceso de tratamiento? ¿A qué compensación tengo derecho si me lesiono como resultado de participar en este estudio?

Costo: En un ensayo clínico, normalmente el costo del tratamiento de prueba y el seguimiento del ensayo lo cubre la empresa que desarrolla el producto o la financiación del gobierno local o nacional. ¿Cuáles son los costos del tratamiento? ¿Qué incluye esto? ¿En qué otros gastos incurriré? ¿Cuáles serían los costos del tratamiento de emergencia si algo sale mal? ¿Quién proveería y pagaría por esto? Antes de viajar o aceptar un tratamiento, averigüe qué costos cubrirá su proveedor de seguro médico, programa nacional de salud o seguro de viaje, en qué circunstancias y en qué países.

Tanto la seguridad como la factibilidad fue ensayada clínicamente mediante la administración de SCU autóloga fresca (fracción de células mononucleares) en recién

nacidos que sufrieron un evento hipóxico-isquémico perinatal y recibieron la terapia estándar de enfriamiento. Los estudios realizados en la Universidad de Duke (fase I-II) mostraron que además de ser un tratamiento seguro, los pacientes presentaron mayor supervivencia (comparado con pacientes que sólo recibieron hipotermia) y mejores patrones de desarrollo.³⁰ Un aspecto clave del tratamiento consiste en poder ofrecer la terapia en una ventana temporal apropiada. Tanto la hipotermia como la primera dosis de células deben ser administradas en las primeras horas (con criterio de inicio para hipotermia es de 6 horas del nacimiento; la administración de la primera dosis de células debe ser antes de las 12 horas idealmente, dentro de las 24 h como máximo). Actualmente siguen abiertos varios ensayos clínicos en EUA y otros países para probar el uso temprano de SCU autóloga en niños con EHI. Para poder administrar el tratamiento es necesario realizar la colecta de la SCU autóloga (esto es disparado por la ocurrencia de un evento centinela durante el trabajo de parto o nacimiento que haga presumir que el neonato está en riesgo de sufrir hipoxia). Además, se requiere que la institución pueda procesar o derivar a un laboratorio habilitado para procesar y luego administrar la sangre en la ventana terapéutica apropiada. Es por ello que no siempre este tratamiento autólogo estará disponible para los pacientes que lo requieran, constituyendo una limitación a que se expanda su uso, aunque pruebe ser beneficioso para los pacientes.

Otros centros han publicado resultados de estudios clínicos: Australia (realizando la infusión de SCU de hermanos HLA compatibles).³¹ El estudio mostró que el tratamiento es seguro pero los datos obtenidos no sugieren un cambio significativo en la función motora luego de una sola infusión de células (gran variabilidad entre participantes), excepto quizá en los niños más pequeños. El efecto de la SCU parece ser dependiente de la dosis de células recibidas (los que reciben al menos 2×10^7 CMN/kg presentan mejoras en la función motora gruesa al año del tratamiento comparado con los que reciben menos células o placebo). Es decir, la SCU puede ser efectiva a altas dosis (más de la que reciben los pacientes en los primeros ensayos).

Se diseñó otro ensayo en la misma Universidad de Duke (aleatorizado, de fase 2, Clinical Trial NCT03473301) que evaluó en niños de entre 2 y 5 años el uso de SCU alogénica de donante no relacionado o la infusión de células mesenquimales humanas (hMSC) obtenidas de tejido del cordón umbilical. Los resultados publicados mostraron que la infusión es segura (tanto para SCU como para hMSC). A los 6 meses del tratamiento no encontraron cambios en la función motora. Un año luego del tratamiento se encontró que la SCU estuvo asociada con una mejora significativa de la función motora gruesa.³²

Actualmente la Universidad de Duke cuenta con un programa de uso expandido (NCT03327467). Este protocolo permite acceder a los pacientes que no pudieron participar en los ensayos anteriores. Son elegibles niños que tengan almacenada SCU autóloga (criopreservada) o de un hermano y presenten alguna de estas condiciones: parálisis cerebral, hidrocefalia congénita, apraxia, evento cerebrovascular, injuria cerebral hipóxica y condiciones relacionadas (siempre que el paciente tenga función inmune normal). En este protocolo la sangre de SCU es descongelada y administrada de manera intravenosa. Los receptores no reciben quimioterapia ni inmunosupresión. El mecanismo de acción supuesto es mediante señales paracrinas

ejercidas por los monocitos de la SCU capaces de inducir una reparación celular endógena del daño existente.³³

Uso de Sangre de cordón umbilical para diabetes tipo 1

Tanto estudios preclínicos como ensayos clínicos muestran el potencial uso de la SCU para tratar la diabetes tipo 1 (debido a las propiedades inmunomoduladoras de la SCU se podría regular la autoinmunidad asociada a esta condición). Los estudios preclínicos han mostrado que algunas células presentes en la sangre de cordón pueden diferenciarse a células beta productoras de insulina y mejorar el control de la glucosa en modelos animales de diabetes.^{34, 35}

El mecanismo de acción para el tratamiento de la diabetes no se conoce completamente, pero se han propuesto dos hipótesis. Una opción es que las células madre/progenitoras presentes en la SCU puedan ayudar a regenerar las células beta pancreáticas dañadas. En estudios *in vitro* se ha logrado obtener células de SCU capaces de secretar insulina de *novo* a partir de células obtenidas de SCU, cultivadas y expuestas a un protocolo de diferenciación de fenotipo pancreático (producción de péptido C).³⁶ Aunque la SCU podría contener células con la plasticidad necesaria para diferenciarse en células secretoras de insulina, estas deberían poder responder de manera eficiente a las señales y se debería demostrar que pueden incorporarse al tejido pancreático dañado regenerándolo. Otra hipótesis es que la SCU ayuda a modular el sistema inmune. La SCU colabora con la reducción de la inflamación en el páncreas y otros tejidos, permitiendo la protección de las células beta funcionales.

En el año 2009 se publicaron los resultados de un ensayo clínico fase I donde 15 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 recibieron la infusión de sangre de cordón autóloga (Universidad de Florida- NCT00305344); el estudio mostró que el tratamiento es seguro, pero no se hallaron mejoras significativas en la producción de insulina y control de la glucosa (al menos en ese corto tiempo de seguimiento).³⁷ Los autores actualizaron los resultados del ensayo con mayor tiempo de seguimiento y más pacientes.³⁸ El informe de la cohorte completa (24 pacientes) a los 2 años de seguimiento mostró que luego de la infusión de SCU autóloga, baja la función de las células beta; hay un aumento en la población de células T regulatorias. Además de utilizar sangre de cordón umbilical autóloga otra intervención está siendo ensayada en humanos: "stem cell educator".^{39,40} En este ensayo la fracción de células mononucleadas aisladas de sangre del paciente es co-cultivada con células madre (adherentes al plástico) obtenidas de donantes de SCU. Luego de este tratamiento las células son nuevamente infundidas al paciente para permitir corregir la autoinmunidad presente y restaurar la función de las células beta.⁴¹ Si bien continúan en desarrollo varios ensayos clínicos, con éxito variable, aún no hay resultados concluyentes que permitan establecer el uso de SCU para el tratamiento de la diabetes tipo 1.

Uso de la sangre de cordón umbilical en autismo

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por la comunicación y la interacción social limitada o alterada,

comportamientos repetitivos y dificultades en el procesamiento sensorial, que pueden ocasionar efectos significativos en la calidad de vida de por vida. Las opciones de tratamiento actuales para el TEA incluyen terapia conductual, medicamentos e intervenciones educativas, pero no existe cura. La patofisiología de este trastorno no se conoce con exactitud, pero se estima que contribuyen a su desarrollo tanto factores ambientales como genéticos. En los pacientes se hallan afectadas diferentes áreas del cerebro (sinapsis alterada, materia blanca con anormalidades) y neuroinflamación. La posibilidad de modular el sistema inmune y regular o restaurar la conectividad sináptica son dos objetivos de los tratamientos de terapia celular para esta población.

En el año 2017 se publican los resultados del ensayo clínico fase I de la Universidad de Duke donde los autores evaluaron la factibilidad y seguridad de utilizar SCU autóloga (25 niños con TEA, entre 2 y 6 años). La hipótesis de los investigadores es que la infusión de SCU podría ofrecer reparación y/o protección neuronal y colaborar con la reducción de la inflamación asociada al diagnóstico.⁴² El estudio mostró que la infusión era segura y con mejoras en la comunicación a los 6 meses (reportado por los padres) y ayudó a establecer los métodos o test a usarse para evaluar la eficacia del tratamiento en posteriores estudios. Luego de este estudio inicial los autores iniciaron un ensayo de fase II para evaluar si la SCU es segura y está asociada con mejoras en las habilidades sociales y de comunicación (ensayo prospectivo, aleatorizado, placebo-control, doble ciego).⁴³ Se incluyeron 180 niños (2 a 7 años de edad), quienes recibieron una sola infusión intravenosa de SCU autóloga (n = 56) o alogénica (n = 63) versus placebo (n = 61). Los resultados fueron evaluados a los 6 meses de la infusión. Si bien la infusión de SCU fue bien tolerada, no hubo evidencia de mejoras en los objetivos primarios (comunicación social) o secundarios (síntomas del autismo y vocabulario). No hubo diferencia en los efectos según el tipo de SCU usado (autólogo-alogénico). Un subanálisis que no incluyó a los niños con discapacidad intelectual, el grupo que recibió SCU presentó mejorías en las habilidades de comunicación y de exploración (atención sostenida).

En resumen, hasta ahora la infusión de una sola unidad de SCU no está asociada con una mejora en los síntomas del autismo ni en las habilidades sociales. Es probable que una subpoblación de pacientes del espectro autista se vea beneficiado por este tratamiento, pero serán necesarios nuevos estudios para evaluar la efectividad de la SCU.

Sobre la base de estos dos ensayos clínicos, la Universidad de Duke incluyó a esta condición en la aprobación de "Acceso expandido" de la FDA para condiciones neurológicas junto con los pacientes con parálisis cerebral (NCT03327467 Umbilical Cord Blood Infusions for Children With Brain Injuries).

Ensayos clínicos en terapias avanzadas con células de origen perinatal

Si bien la sangre de cordón es el foco de esta revisión, otras fuentes de células de origen perinatal se han investigado y continúan siendo el material de partida de numerosos ensayos clínicos (placenta, vena umbilical, gelatina de Wharton) en

terapias avanzadas. Sin embargo, la fuente sola de las células no necesariamente refleja qué población celular es la que se espera ejerza el efecto terapéutico (célula progenitora hematopoyética, célula mesenquimal, etc). En general, los tejidos están compuestos por poblaciones heterogéneas de células, pudiendo ser procesados para enriquecer o expandir alguna población particular. Es importante al analizar un estudio comprender no solo la fuente sino también el tipo de célula ya que no necesariamente se espera encontrar los mismos resultados en ensayos que usen células mesenquimales obtenidas de sangre de cordón versus del tejido del cordón (Tabla 8). Una revisión publicada que incluye 10 años de ensayos clínicos (entre 2005 y 2015) en medicina regenerativa usando células de origen perinatal encontró que los tres países que más estudios realizan son China, USA y Corea del Sur (y cada uno de estos países tiende a usar más un tipo de célula que otro).⁴⁴

Tabla 8. Algunos tipos de células de origen perinatal usados en ensayos clínicos

Sangre de cordón umbilical no manipulada (puede incluir el enriquecimiento de células mononucleadas, o la reducción de glóbulos rojos dado que son consideradas manipulación mínima). Para ser considerado como una terapia avanzada el uso debe ser no homólogo ya sea fuente autóloga o alogénica

Sangre de cordón manipulada (es necesario algún tipo de procesamiento para que se ejerza su potencial terapéutico; por ejemplo: expansión de CPH, NK, diferenciación celular)

MSC de SCU (células mesenquimales obtenidas de sangre de cordón umbilical)

MSC de cordón umbilical (células mesenquimales derivadas de la gelatina de Wharton)

MSC de placenta (células mesenquimales derivadas de la placenta)

Table 2. Number of advanced cell therapy clinical trials using perinatal cells registered per year, divided by the source of the cells. (Table view)

Cell source	Trials/year											
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Cord blood	0	2	3	3	10	12	15	21	26	18	12	122
Cord tissue	-	-	-	1	0	13	13	18	8	16	23	92
Other perinatal	-	1	1	1	2	3	3	4	4	12	6	37
Multiple sources	0	0	1	1	1	5	5	4	8	3	2	30
Total	0	3	5	6	13	33	36	47	46	49	43	281

Actualmente, si bien la fuente más usada en ensayos de terapia avanzada es la sangre de cordón, la célula que se espera provea el mecanismo de acción en la mayoría de los estudios incluidos en el análisis de los autores son las células mesenquimales. Según la opinión de los autores la amplitud de los diagnósticos representados en la revisión refleja la facilidad para obtener MSC perinatales y la voluntad de los médicos de iniciar ensayos clínicos en fase temprana con MSC para

una amplia variedad de condiciones, sumado a la capacidad para hacerlo en algunos entornos normativos (Tabla 9).

Tabla 9. Grado de avance de las investigaciones con células de origen perinatal, el 83% de los estudios corresponden a fases observacionales o tempranas⁴⁴

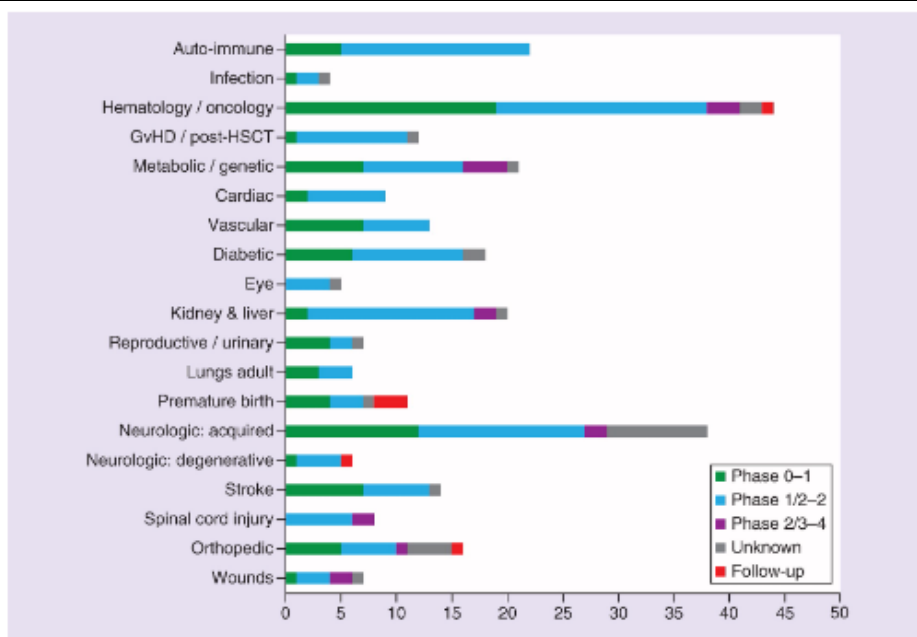


Figure 5. A number of advanced cell therapy clinical trials using perinatal cells registered in 2005–2015 are grouped into broad categories of indications for use and color coded by the Phase of the clinical trials. GvHD: Graft-versus-host disease; HSCT: Hematopoietic stem cell transplant.

Más de cien condiciones han sido el target de estos ensayos clínicos que los autores agrupan en categorías amplias para realizar el análisis: autoinmunes, infecciones, hematología/oncología, enfermedad de injerto vs huésped/post TMO, enfermedades metabólicas/genéticas, cardíacas, vasculares, diabetes, oculares, renal y pancreática, reproducción/urinario, pulmonar adultos, prematurez, condiciones neurológicas adquiridas, condiciones neurológicas degenerativas, eventos cerebro-vasculares (*stroke*), lesiones de médula espinal, ortopédicas, heridas. Para acceder al listado completo de condiciones ver Tabla suplementaria del trabajo publicado:

https://www.futuremedicine.com/doi/suppl/10.2217/rme-2017-0066/suppl_file/suppl_table.docx

Conclusiones

Si bien existen en curso numerosos ensayos clínicos (con diferente grado de avance) que nos permiten pensar que la SCU y otras fuentes de células perinatales tendrán en el futuro un rol en las terapias inmunológicas y en medicina regenerativa, actualmente la única indicación probada para esta fuente de células lo constituye el trasplante hematopoyético (con sus ventajas y desventajas comparado a otras

fuentes de células progenitoras hematopoyéticas). Tanto centros académicos como entidades con fines de lucro dedicadas a la salud humana han colaborado con la expansión de la investigación con células provenientes de la SCU y tejidos perinatales desde hace décadas. Una gran inversión se realiza en investigación básica y preclínica; idealmente, cuando la evidencia obtenida en esas etapas previas es suficiente se inician ensayos clínicos en humanos. Lamentablemente, de forma paralela se ha generado un comercio (el cual ha sido denunciado en numerosas oportunidades) en el cual los pacientes se encuentran expuestos a ofertas de tratamientos totalmente experimentales. Si bien esta problemática no es exclusiva de la sangre de cordón umbilical ni de terapias con “células madre”, en este campo han crecido las ofertas de manera exponencial y con mensajes quizá confusos debido a que en parte hay avances científicos bien fundados y promisorios. La gran cantidad y heterogeneidad de condiciones tratadas y de fuentes de células utilizadas hace que tanto el público en general como los mismos profesionales de salud no alcancemos a procesar y comprender la información. Es por ello que la acción de las sociedades científicas y los gobiernos y sus agencias regulatorias es fundamental para organizar la información. A su vez, desde hace unos años ya, resulta necesario y beneficioso incorporar a las asociaciones de pacientes y sus familiares en estas discusiones ya que su mejoría es en primera instancia el objetivo de todos estos estudios.

Citas bibliográficas

¹ Ende M, Ende N. Hematopoietic transplantation by means of fetal (cord) blood. A new method. *Virginia medical monthly*. 1972 Mar;99(3):276-280.

² Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(10):3828-3832.

³ Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, 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(17):1174-1178.

⁴ Gluckman E, Rocha V. History of the clinical use of umbilical cord blood hematopoietic cells. *Cytotherapy*. 2005;7(3):219-227.

⁵ Kurtzberg J, Graham M, Casey J, Olson J, Stevens CE, Rubinstein P. The use of umbilical cord blood in mismatched related and unrelated hemopoietic stem cell transplantation. *Blood Cells*. 1994;20(2-3):275-284.

⁶ Berglund S, Magalhaes I, Gaballa A, Vanherberghen B, Uhlin M. Advances in umbilical cord blood cell therapy: the present and the future. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(6):691-699.

⁷ Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2(3):e91-e100.

⁸ Mayani H, Wagner JE, Broxmeyer HE. Cord blood research, banking, and transplantation: achievements, challenges, and perspectives. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):48-61.

⁹ Broxmeyer HE, Hangoc G, Cooper S. Clinical and biological aspects of human umbilical cord blood as a source of transplantable hematopoietic stem and progenitor cells. *Bone Marrow Transplant*. 1992;9 Suppl 1:7-10.

¹⁰ Almici C, Carlo-Stella C, Wagner JE, Rizzoli V. Umbilical cord blood as a source of hematopoietic stem cells: from research to clinical application. *Haematologica*. 1995;80(5):473-479.

¹¹ Navarrete C, Contreras M. Cord blood banking: a historical perspective. *Br J Haematol*. 2009;147(2):236-245.

¹² Dahlberg A, Milano F. Cord blood transplantation: rewind to fast forward. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(6):799-802.

¹³ Munoz J, Shah N, Rezvani K, et al. Concise review: umbilical cord blood transplantation: past, present, and future. *Stem Cells Transl Med*. 2014;3(12):1435-1443.

¹⁴ Dahlberg A, Kurtzberg J, Boelens J, et al. Guidelines for Pediatric Unrelated Cord Blood Transplantation-Unique Considerations. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(12):968-972.

¹⁵ Boo M, Welte K, Confer D. Accreditation and regulation of cord blood banking. In: Broxmeyer HE, editor. *Cord blood: biology, transplantation, banking, and regulation*. Bethesda (MD): AABB Press; 2011. p. 663-72.

¹⁶ (WMDA) WMDA. Total number of donors and cord blood units. Acceso Enero 11, 2023. <https://statistics.wmda.info/>

¹⁷ (WMDA) WMDA. Database. Acceso Enero 11, 2023. <https://share.wmda.info/display/WMDAREG/Database>

-
- ¹⁸ Kurtzberg J, Troy JD, Page KM, El Ayoubi HR, Volt F, Maria Scigliuolo G, Cappelli B, Rocha V, Ruggeri A, Gluckman E. Unrelated Donor Cord Blood Transplantation in Children: Lessons Learned Over 3 Decades. *Stem Cells Transl Med.* 2023 Jan 30;12(1):26-38.
- ¹⁹ Correa C, Gonzalez-Ramella O, Baldomero H, et al. Increasing access to hematopoietic cell transplantation in Latin America: results of the 2018 LABMT activity survey and trends since 2012. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(6):881-888.
- ²⁰ Jaimovich, G., Gale, R.P., Hanesman, I. et al. The paradox of haematopoietic cell transplant in Latin America. *Bone Marrow Transplant* 56, 2382–2388 (2021).
- ²¹ Jaimovich G, Martinez Rolon J, Baldomero H, Rivas M, Hanesman I, Bouzas L, Bonfim C, Palma J, Kardus-Urueta A, Ubidia D, Bujan-Boza W, Gonzalez-Ramella O, Ruiz-Argüelles G, Gomez-Almaguer D, Espino G, Fanilla E, Gonzalez D, Carrasco A, Galeano S, Borelli G, Hernandez-Gimenez M, Pasquini M, Kodera Y, Gratwohl A, Gratwohl M, Nuñez J, Szer J, Gale RP, Niederwieser D, Seber A. Latin America: the next region for haematopoietic transplant progress. *Bone Marrow Transplant.* 2017 May;52(5):671-677.
- ²² Cámara de Diputadas y Diputados. Proyectos de Ley: Establece normas sobre trasplantes de células madre de sangre de cordón umbilical y de placenta. Acceso Enero 11, 2023 <https://www.camara.cl/legislacion/ProyectosDeLey/tramitacion.aspx?prmID=11048&prmBoletin=10621-11>
- ²³ Iafolla MAJ, Tay J, Allan DS. Transplantation of umbilical cord blood derived cells for novel indications in regenerative or immunomodulatory therapy: a scoping review of clinical studies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:20-25.
- ²⁴ Rizk M, Aziz J, Shorr R, Allan DS. Use of umbilical cord blood for novel applications in regenerative therapy and immune modulation: an updated systematic scoping review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23:1607-1613.
- ²⁵ Dominici M, Nichols K, Srivastava A, et al. Positioning a Scientific Community on Unproven Cellular Therapies: The 2015 International Society for Cellular Therapy Perspective. *Cytotherapy.* 2015;17(12):1663-1666.
- ²⁶ Council of Europe European Committee on Organ Transplantation. Umbilical cord blood banking A guide for parents. 2nd Ed 2016. Acceso Enero 11, 2023. https://www.edqm.eu/en/d/76452?p_l_back_url=%2Fen%2Fsearch-edqm%3Fq%3Dumbilical%2Bcord%2Bblood%2Bbanking
- ²⁷ Verina T, Fatemi A, Johnston MV, Comi AM. Pluripotent possibilities: human umbilical cord blood cell treatment after neonatal brain injury. *Pediatr Neurol.* 2013;48(5):346-354.
- ²⁸ Wagenaar, N., de Theije, C., de Vries, L. et al. Promoting neuroregeneration after perinatal arterial ischemic stroke: neurotrophic factors and mesenchymal stem cells. *Pediatr Res* **83**, 372–384 (2018).
- ²⁹ ISSCR. Stem Cell treatments: what to ask. Acceso Enero 11, 2023. <https://www.closerlookatstemcells.org/stem-cells-medicine/stem-cell-treatments-what-to-ask/>
- ³⁰ Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2014;164(5):973-979.e1.
- ³¹ Crompton K, Novak I, Fahey M, et al. Safety of sibling cord blood cell infusion for children with cerebral palsy. *Cytotherapy.* 2022;24(9):931-939.

-
- ³² Sun JM, Case LE, McLaughlin C, Burgess A, Skergan N, Crane S, Jasien JM, Mikati MA, Troy J, Kurtzberg J. Motor function and safety after allogeneic cord blood and cord tissue-derived mesenchymal stromal cells in cerebral palsy: An open-label, randomized trial. *Dev Med Child Neurol*. 2022 Dec;64(12):1477-1486.
- ³³ Expanded Access Protocol: Umbilical Cord Blood Infusions for Children With Brain Injuries ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03327467. Acceso Enero 11, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03327467?view=record>
- ³⁴ Ende N, Chen R, Mack R. NOD/LtJ type I diabetes in mice and the effect of stem cells (Berashis) derived from human umbilical cord blood. *J Med*. 2002;33(1-4):181-187.
- ³⁵ Ende N, Chen R, 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.
- ³⁶ Denner L, Bodenbun Y, Zhao JG, et al. Directed engineering of umbilical cord blood stem cells to produce C-peptide and insulin. *Cell Prolif*. 2007;40(3):367-380.
- ³⁷ Haller MJ, Wasserfall CH, McGrail KM, et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2041-2046.
- ³⁸ Haller MJ, Wasserfall CH, Hulme MA, et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in young children with type 1 diabetes fails to preserve C-peptide. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2567-2569.
- ³⁹ Zhao Y, Jiang Z, Zhao T, Ye M, Hu C, Zhou H, Yin Z, Chen Y, Zhang Y, Wang S, et al. Targeting insulin resistance in type 2 diabetes via immune modulation of cord blood-derived multipotent stem cells (CB-SCs) in stem cell educator therapy: phase I/II clinical trial. *BMC Med*. 2013;11(1):160.
- ⁴⁰ Zhao Y, Jiang Z, Zhao T, Ye M, Hu C, Yin Z, Li H, Zhang Y, Diao Y, Li Y, et al. Reversal of type 1 diabetes via islet β cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. *BMC Med*. 2012;10:3.
- ⁴¹ Delgado E, Perez-Basterrechea M, Suarez-Alvarez B, Zhou H, Revuelta EM, Garcia-Gala JM, Perez S, Alvarez-Viejo M, Menendez E, Lopez-Larrea C, et al. Modulation of autoimmune T-cell memory by stem cell educator therapy: phase 1/2 clinical trial. *EBioMed*. 2015;2(12):2024–36
- ⁴² Dawson G, Sun JM, Davlantis KS, et al. Autologous Cord Blood Infusions Are Safe and Feasible in Young Children with Autism Spectrum Disorder: Results of a Single-Center Phase I Open-Label Trial. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(5):1332-1339.
- ⁴³ Dawson G, Sun JM, Baker J, et al. A Phase II Randomized Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Intravenous Umbilical Cord Blood Infusion for Treatment of Children with Autism Spectrum Disorder. *J Pediatr*. 2020;222:164-173.e5.
- ⁴⁴ Couto PS, Bersenev A, Verter F. The first decade of advanced cell therapy clinical trials using perinatal cells (2005-2015). *Regen Med*. 2017;12(8):953-968.