



TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE Y TERAPIA CELULAR

Células Madre

Las células madre están presentes en todos los organismos multicelulares; en general, plantas, animales y por supuesto en los seres humanos. Durante el desarrollo embrionario, estas células tienen el asombroso potencial de dar origen a todas las diferentes clases de células, tejidos y órganos presentes en el cuerpo humano. En algunos tejidos del adulto, como la médula ósea y los músculos, un pequeño número de éstas células se comportan además como una clase de sistema interno de reparación, dividiéndose prácticamente sin límite para reemplazar otras células dañadas o que naturalmente mueren y deben ser sustituidas, proceso que ocurre durante todo el tiempo de vida del individuo.

Las células madre son entonces células individuales con dos características esenciales: son capaces tanto de auto-renovarse para producir más células madre y a la vez son capaces de diferenciarse en múltiples tipos de células más especializadas. Es decir, son capaces de producir continuamente tanto células "hijas" inalteradas, como uno o más tipos de células con propiedades diferentes, más restringidas, como un célula muscular, un glóbulo rojo o una célula del cerebro (Weissman, 2000; Smith, 2006).

Dada su particular habilidad de regeneración, las células madre ofrecen nuevos potenciales para tratar enfermedades como la diabetes y la enfermedad cardíaca, convirtiéndose en productos terapéuticos denominados terapias celulares. Sin embargo, aún es necesario mucho trabajo tanto en el laboratorio como en la clínica para entender cómo usar estas células para tratar enfermedades, tarea que corresponde a un nuevo campo conocido como medicina regenerativa

Hasta hace poco los científicos principalmente trabajaban con dos clases de células: células madre embrionarias y células madre adultas o somáticas. Las primeras son células obtenidas de embriones animales o, en casos selectos, de embriones humanos donados, creados a través de fertilización in vitro. Son células con altísima capacidad de diferenciación pero con una enorme problemática ética para su consecución. Las células madre adultas, por otro lado, residen en escasa cantidad y en algunos tejidos cumpliendo una función de reemplazo o reparación. En este grupo se encuentran por ejemplo, las células madre hematopoyéticas. En 2006, investigadores lograron "reprogramar" genéticamente ciertas células adultas para que



asumieran un estado similar al de las células madre. Este nuevo tipo de célula madre se conoce como célula madre pluripotente inducida (iPS) (Takahashi & Yamanaka, 2006).

La capacidad que una célula madre tiene para diferenciarse, medida en términos de su habilidad para formar más o menos variedades de células diferentes, se denomina su "potencialidad". De acuerdo a ello, se ha establecido una jerarquía para éstas células, también usada como modelo de nomenclatura (ver diapositiva 4). Las células madre totipotentes pueden formar un organismo totalmente funcional, mientras las pluripotentes son capaces de formar todas las células del embrión, pero no la placenta. Las células madre multipotentes, también conocidas como células madre adultas o células madre tejido-específicas (aunque pueden ser aisladas de varios tejidos tanto en adultos como en fetos), se diferencian en un número limitado de tipos celulares que son específicos del tejido donde fueron obtenidas (Weissman, 2000).

Células madre hematopoyéticas

Por muchos años, los tratamientos con células madre adultas se han llevado a cabo exitosamente para tratar la leucemia y otros cánceres de la sangre, a través de lo que se denominan trasplantes de médula ósea. Éste término no es del todo correcto, ya que lo que se trasplanta en realidad son células. Además, si bien la médula ósea fue por muchos años la única fuente de células madre para el trasplante en estas patologías, hoy en día no es la fuente más utilizada (Baldomero et al, 2011).

En el ser humano, las células de la sangre como los glóbulos rojos, encargados de transportar el oxígeno, los blancos, encargados de combatir las infecciones, y las plaquetas, encargadas de la coagulación, se forman a partir de una célula o ancestro común conocido como célula madre hematopoyética (HSCs). Dado que pueden auto-renovarse y al mismo tiempo diferenciarse para formar todas las células sanguíneas durante toda la vida, las HSCs son consideradas células madre multipotentes (Kondo et al, 2003).

En el adulto, las células madre hematopoyéticas se encuentran principalmente en el centro de los huesos largos del cuerpo, espacio conocido como médula ósea. Desde allí se encargan continuamente de producir y reemplazar todas las células de la sangre, proceso conocido como hematopoyesis. En general, el término células progenitoras hematopoyéticas (HPCs) puede



entenderse como sinónimo de células madre hematopoyéticas, aunque en un sentido estricto podrían existir algunas diferencias (Wagers et al, 2002).

Las HSCs pueden ser colectadas de diferentes fuentes para uso clínico, siendo las principales médula ósea (BM), sangre periférica (PBSC) y sangre de cordón umbilical (CB), cada una con ventajas y desventajas frente a las otras.

- **Colecta de médula:** los sitios más comunes para la colecta son las espinas iliacas posteriores, la porción superior del esternón en los adultos, y la cabeza de la tibia en los niños. Las múltiples aspiraciones en estos lugares quebrantan los sinusoides medulares, permitiendo que tanto las células de la médula como algunas espículas óseas sean colectadas. Este procedimiento se realiza bajo anestesia general y puede resultar bastante doloroso para el donante, al punto que algunos requieren reposo por varios días. El producto es una mezcla de sangre venosa enriquecida con células de la médula. Este proceso puede tardar de una a dos horas (Pamphilon, 2004).
- **Movilización de sangre periférica:** las HSCs circulantes en sangre, están normalmente presentes en frecuencias 100 a 1000 veces menores comparadas con su población en la médula ósea. Para la colección de HSCs en la sangre circulante, debe administrarse al donante un medicamento encargado de liberar las HSCs de la médula. El más usado, es el factor de crecimiento hematopoyético estimulante de colonias de granulocito (G-CSF). Este medicamento debe ser administrado en promedio 5 días antes de la recolección. Después de 5 a 6 inyecciones diarias de G-CSF, un amplio número de HSCs puede ser colectada de la circulación por un procedimiento que se denomina aféresis (Horowitz, 2008). Éste procedimiento, ampliamente utilizado en los bancos de sangre en la actualidad, permite recolectar exclusivamente un componente específico de la sangre a través de un máquina de separación celular.
- **Recolección de sangre de cordón umbilical:** posterior al alumbramiento, la sangre de la vena umbilical es rica en HSCs. El volumen colectado, sin embargo, es usualmente menor de 100mL debido a que la mayoría de la sangre placentaria debe pasar al neonato antes del pinzamiento del cordón para prevenir anemia. Las HSCs de la sangre de cordón tienen un amplio potencial proliferativo, que parcialmente compensa el bajo número de células colectadas. Las células inmunes presentes en el producto son en su mayoría inmaduras (no han sido expuestas a antígenos) pero con un fuerte potencial de proliferación (Laughlin MJ,



2001). La sangre del cordón también contiene otras células de enorme potencial terapéutico como células madre mesenquimales y endoteliales.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

El trasplante se utiliza actualmente en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades hematológicas y no hematológicas, malignas y no malignas, genéticas y desordenes adquiridos. La terapia anti-cáncer (quimio y/o radioterapia) resulta en serios daños a la médula ósea, al punto que los pacientes fallecían por la lenta recuperación de las células de la sangre, particularmente de glóbulos blancos. Esto constituía una limitante para un tratamiento efectivo, pues no podían superarse ciertas dosis por la toxicidad a la médula. Con el advenimiento del trasplante fue posible realizar terapias más agresivas pero efectivas, también llamadas mieloablativas, restableciendo prontamente la hematopoyesis. Aunque aún este precepto sigue siendo vigente, el propósito del trasplante varía hoy día de acuerdo al tipo de trasplante y la patología, siendo el principal restablecer algún defecto de la hematopoyesis (Barret, 2009).

De acuerdo a la relación entre el donante y receptor de las HSCs, dos tipos principales de trasplante pueden ser llevados a cabo, autólogo o alogénico:

- *Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo*

El fundamento para este tipo de trasplante se basa en el hecho que aunque dosis cada vez mayores de quimioterapia o radioterapia pueden lograr un mejor efecto anti tumoral, esto simultáneamente resulta en serios daños a la médula ósea. En este contexto, el trasplante autólogo involucra utilizar las propias HSCs del paciente para reconstituir su función hematopoyética posterior a la terapia mieloablativa. Algunas limitaciones del trasplante autólogo radican en que solo algunas patologías como los linfomas y algunos tumores sólidos pueden ser reducidos a un nivel suficientemente bajo, previamente al trasplante, para permitir que un trasplante único o doble sea efectivo en prevenir la recurrencia de la enfermedad. Otra preocupación resulta evidente, principalmente en las leucemias y linfomas, dada por el riesgo que células malignas contaminen el producto, siendo de nuevo implantadas en el paciente. El mismo razonamiento es aplicable para los casos de desordenes hereditarios, en donde los defectos están presentes en la célula madre.

- *Trasplante alogénico*



El concepto terapéutico en este escenario no solo permite el rescate de la médula del paciente que ha recibido terapia mieloablativa, sino también el reemplazo de las HSCs que están fallando o produciendo células sanguíneas alteradas. Ya que el producto para trasplante contiene, además de HSCs, glóbulos blancos como linfocitos T maduros y células natural killer (NK), se ha tomado también ventaja de sus funciones inmunológicas en contra de las células cancerosas del receptor, efecto conocido como injerto vs leucemia (IvL) o injerto vs tumor (Kolb, 2008). Sin embargo, las células del sistema inmune del donante, en especial los linfocitos T, son también responsables de la enfermedad injerto vs huésped (EivH), una de las mayores complicaciones asociadas al trasplante y caracterizada por una respuesta inmune de rechazo dirigida hacia el receptor, por parte de los linfocitos del donante.

En el trasplante alogénico, el donante puede o no estar genéticamente emparentado con el receptor, configurando 2 posibles escenarios para trasplante:

- *Trasplante alogénico relacionado o emparentado:* En este caso el donante es un familiar vinculado genéticamente con el receptor, pudiendo ser parcial o totalmente compatible. El donante ideal es un hermano genéticamente idéntico, lo que minimiza al máximo el riesgo de rechazar el injerto. Solo el 25% de los pacientes tienen a un donante de estas características dentro de su familia. Cuando el donante es un gemelo idéntico, se denomina trasplante singénico.
- *Trasplante alogénico no relacionado:* en este caso el donante no familiar, es localizado usando las bases de datos o registros nacionales/internacionales de donantes de médula ósea, que permiten estimar el grado de compatibilidad con el receptor en base al perfil HLA. Las probabilidades de encontrar un donante compatible a través de estos registros varía de acuerdo con el origen étnico del paciente y la representatividad de éste dentro de los registros. Actualmente en Norteamérica, los pacientes caucásicos tienen alrededor del 70-80% de posibilidades de encontrar un donante potencialmente compatible usando los registros existentes, aunque este porcentaje es significativamente menor para el resto de etnias (Horowitz, 2008).

El trasplante del producto con HSCs independiente de la fuente, se lleva a cabo en un ambiente hospitalario acorde con la condición del paciente, por lo general en salas especiales de aislamiento. En los pacientes candidatos a trasplante es necesario reducir al mínimo las células



de su sistema inmune, con el fin de evitar que rechacen las células trasplantadas. Esto se conoce como régimen de acondicionamiento. Los estándares de la FACT–JACIE (International Standards for Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration) detallan las condiciones óptimas requeridas por un servicio de trasplante hospitalario acreditado, incluyendo instalaciones, personal y procesos.

El injerto puede fallar en generar hematopoyesis sostenida bien debido a que las células madre trasplantadas son defectuosas o porque el injerto es inmunológicamente rechazado (Barret, 2009). El rechazo del injerto implica un cambio en el balance inmunológico entre las células donadas y el receptor, a favor de la recuperación del sistema inmune de este último.

La enfermedad injerto versus huésped (EIVH) es, en el contexto del trasplante de HSCs, la complicación más frecuente. En la EIVH las células inmunes del donante (los glóbulos blancos del injerto) reconocen al receptor (el paciente) como "extraño" iniciando un ataque inmunológico en su contra. La EIVH aguda causa enfermedad sistémica pero los tejidos que resultan más afectados son el tracto gastrointestinal, la piel y el hígado (Copelan, 2006). La incompatibilidad HLA es una de las condiciones más frecuentes para desencadenar la EIVH. Otras complicaciones comunes incluyen reactivaciones virales (citomegalovirus, herpes zóster, virus epstein barr), infecciones oportunistas y relapso o recurrencia de enfermedad maligna.

Registros de Donantes de Células Madre/Progenitores Hematopoyéticos

La mayoría de los candidatos a trasplante no tienen un donante familiar HLA compatible, una limitación que se hizo evidente tempranamente en la historia del trasplante alogénico. Los primeros reportes de trasplantes a partir de donante no familiar, ubicaron a los donantes a partir de archivos de los bancos de sangre, específicamente de donantes de plaquetas previamente tipificados (Speck, 1973). El primer Registro formal de donantes de médula ósea, como tradicionalmente se conocen, fue el Registro del Anthony Nolan establecido en 1974 en el Reino Unido. El registro se dedicó al reclutamiento y mantenimiento de un archivo de donantes voluntarios HLA tipificados, ayudando en sus primeros 30 años a la intervención de más de 4600 pacientes en todo el mundo. Pocos años después, iniciativas similares aparecieron en Europa, Estados Unidos y Asia.

Un Registro de Donantes se define como una organización nacional cuya responsabilidad es coordinar las búsquedas y solicitudes de células progenitoras hematopoyéticas de donantes no



relacionados (no familiares) con el potencial receptor, originadas dentro del país o del exterior, incluyendo aquellas procedentes de sangre de cordón umbilical. El Registro puede coordinar las actividades de los otros actores relevantes para el trasplante, como lo son los Centros de Donantes (reclutamiento), de Recolección y los centros de Trasplante del país respectivo (WMDA, 2013).

Bancos de cordón umbilical

Un banco de sangre de cordón umbilical es un centro cuya misión central es mantener una reserva de sangre de cordón para uso terapéutico, esto es, con fines de trasplante (Meyer et al., 2008). Las guías de la FACT-Netcord (2012) definen un banco de SCU como un equipo integrado bajo un solo director, responsable por la selección del donante, y por la colección, procesamiento, pruebas de laboratorio, criopreservación, almacenamiento, búsqueda, selección, reserva, liberación y distribución de las unidades de sangre de cordón. En un contexto administrativo, pueden ser definidas 2 grandes categorías para los bancos de SCU:

- *Bancos públicos:* almacenan unidades de SCU no relacionadas que son filantrópicamente donadas para propósitos de trasplante o investigación. La información relevante (tipificación HLA, conteos celulares, historia médica del donante) es almacenada en una base de datos y puesta a disposición de los centros de trasplante que estén en búsqueda de unidades de SCU para un paciente candidato. Algunos bancos públicos también almacenan un número limitado de unidades autólogas o de uso familiar, cuando se conoce que una enfermedad que es tratable mediante el trasplante con SCU existe dentro de la familia del donante. En estas circunstancias, la SCU es frecuentemente almacenada por un corto periodo de tiempo y el banco provee el procesamiento y las pruebas de laboratorio necesarias. Las unidades que no llenen los requisitos para uso clínico podrían ser usadas para el mejoramiento de la calidad o investigación.
- *Bancos privados:* almacenan unidades de SCU únicamente para uso autólogo o familiar bajo la figura de un contrato. Estos bancos generalmente tienen tarifas por la colección, procesamiento y almacenamiento de la sangre de cordón y dejan cualquier decisión concerniente al uso de la unidad al criterio del donante o su familia. Los bancos de esta naturaleza tienden a describir su servicio como un "seguro de vida biológico", lo que los ha llevado a encarar un fuerte debate ético, pues la utilidad de almacenar unidades para uso familiar sin la existencia de una necesidad manifiesta, es altamente cuestionada. Las



sociedades médicas recomiendan considerar este tipo de almacenamiento, únicamente cuando un familiar directo tiene un diagnóstico de una enfermedad susceptible de ser tratada con trasplante hematopoyético y no para potenciales usos futuros

Productos medicinales basados en células madre humanas y medicamentos de terapia avanzada

La medicina regenerativa puede definirse como el proceso de reemplazar o regenerar células, tejidos u órganos humanos para restaurar o reestablecer la función normal (Mason C & Dunnill P, 2008). El eje central de la medicina regenerativa son las células y su uso como herramienta terapéutica (terapia celular), aunque otras aproximaciones de la medicina regenerativa, como la terapia génica y la ingeniería de tejidos, también muestran un potencial terapéutico enorme. La terapia basada en células ha documentado prometedores logros para una amplia variedad de enfermedades, incluyendo patologías del tejido osteoarticular (Mesimaki K y col., 2009), hematológicas (De Lima M y col., 2009), neurológicas (Walker PA y col., 2009) y cardiovasculares (Quevedo HC y col., 2009), entre otras. Se calcula que en el mundo más de 5 millones de pacientes al año podrían ser beneficiarios de las terapias basadas en células (García J., 2012).

La denominada terapia celular describe el proceso de introducir nuevas células en un tejido para tratar la enfermedad. En general, estos productos constituyen un sub tipo de medicina regenerativa, junto con la terapia inmunomoduladora y la ingeniería de tejidos. En Europa, sin embargo, se ha decidido denominar a todos estos productos bajo el término de medicamentos de terapia avanzada. La terapia celular y otras medicinas regenerativas comprenden una plataforma terapéutica separada de los 3 pilares actuales del tratamiento de la enfermedad: los fármacos, los biológicos y los dispositivos médicos. Existen varias formas de terapia celular, incluyendo el uso de células autólogas o alogénicas.

La regulación 1394/2007 de la comunidad Europea introdujo el concepto de terapias avanzadas con las siguientes definiciones:

Por «**medicamento de terapia avanzada**» se entenderá cualquiera de los siguientes medicamentos para uso humano:

- **Un medicamento de terapia génica**, tal como se define en el anexo I, parte IV, de la Directiva 2001/83/CE: Un medicamento de terapia génica es un medicamento biológico con



las características siguientes: a) incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica; b) su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia. Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.

- **Un medicamento de terapia celular somática**, tal como se define en el anexo I, parte IV, de la Directiva 2001/83/CE: Un medicamento de terapia celular somática es un medicamento biológico con las características siguientes: a) contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante; b) se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos. A efectos de la letra a), no se considerarán manipulaciones sustanciales las enumeradas en concreto en el anexo I del Reglamento (CE) no 1394/2007.
- **un producto de ingeniería tisular**, que se entenderá como aquel a) que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y b) del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices. Quedarán excluidos de la presente definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica

Centros o unidades de terapia celular

Los centros de terapia celular, mayoritariamente concentrados en Europa y los Estados Unidos, son instalaciones cuyo diseño y funcionamiento cada vez son más similares a una planta



farmacéutica (Rosen, 2006). La regulación en ambos continentes obliga a estos centros a trabajar bajo rigurosas normas de buenas prácticas de manufactura, por lo que de manera simple, un centro de terapia celular es una, o un conjunto de salas blancas, armónicamente dispuestas con el objetivo de fabricar productos de terapias avanzadas para uso clínico.

Dado que la regulación existente ha anclado la consecución de las células a rigurosos criterios de calidad, es común que estos centros se beneficien de bancos de sangre, tejidos o células, que en su dinámica cumplen con estos requisitos. En caso contrario, la consecución de las células debe ser parte del esquema del centro. Si la fuente son células sanguíneas, una unidad de aféresis es la propuesta más común

Bibliografía

- Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Apr;46(4):485-501.
- Barret AJ. (2009) Essential biology of stem cell transplantation. In: Treleaven J & Barret AJ (eds). *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice*. Oxford, UK: Churchill Livingstone Elsevier, cap. 1.
- Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006 Apr 27;354(17):1813-26
- De Lima M, McMannis JD, Hosing CM, et al. Rapid engraftment of neutrophils and platelets with mesenchymal stem cell based cord blood expansion. *Blood* (2009); 114:3394a.
- Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) & International Netcord Foundation. (2012) *NetCord-FACT International Standards for Cord Blood Collection, Banking, and Release for Administration, Fifth Edition*.
- García Joan (2012). Investigación en terapia celular y medicina regenerativa. Presentación: VII Congreso Colombiano y Vi Simposio Andino de Bancos de Sangre y Medicina Transfusional. Cali, Colombia.
- Horowitz MM. (2008) Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. In: Appelbaum et al. (eds.) *Thomas's hematopoietic cell transplantation*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, cap 3.
- Horowitz MM. (2008) Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. In: Appelbaum et al. (eds.) *Thomas's hematopoietic cell transplantation*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, cap 3.



- Kolb HJ. (2008) Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 112, 4371-83.
- Kondo M, Wagers AJ, Manz MG, et al. (2003) Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: implications for clinical application. *Annu Rev Immunol* 21, 759-806.
- Laughlin MJ. Umbilical cord blood for allogeneic transplantation in children and adults. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:1-6
- Mason C & Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. *Regen Med.* 2008;3(1): 1-5
- Mesimäki K, Lindroos B, Törnwall J, Mauno J, Lindqvist C, Kontio R, Miettinen S, Suuronen R. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Mar;38(3):201-9
- Pamphilon D. Stem-cell harvesting and manipulation. *Vox Sang* 2004;87(suppl 1): 20-25
- Quevedo HC, Hatzistergos KE, Oskouei BN, Feigenbaum GS, Rodriguez JE, Valdes D, Pattany PM, Zambrano JP, Hu Q, McNiece I, Heldman AW, Hare JM. Allogeneic mesenchymal stem cells restore cardiac function in chronic ischemic cardiomyopathy via trilineage differentiating capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106: 14022-14027
- Reglamento (CE) no 1394/2007 del parlamento europeo y del consejo sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004. *Diario Oficial de la Union Europea.* Diciembre 12, 2007;L324:121.
- Rosen MR. Are stem cells drugs?: The regulation of stem cell research and development. *Circulation.* 2006 Oct 31;114(18):1992-2000
- Smith A. A glossary for stem-cell biology. *Nature,* 2006; 441: 1060
- Speck B, Zwaan FE, van Rood JJ, Eernisse JG. Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with aplastic anemia using a phenotypically HLA-identical unrelated donor. *Transplantation* 1973; 16: 24-8.
- Takahashi, K.; Yamanaka, S. (2006). "Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors". *Cell* 126(4): 663-76.
- Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, Weissman IL. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002; 297: 2256-9.
- Walker, P. A., S. K. Shah, et al. (2009). Progenitor cell therapies for traumatic brain injury: barriers and opportunities in translation. *Dis Model Mech* 2(1-2): 23-38.
- Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell,* 2000; 100: 157-68.



WMDA - World Marrow Donor Association (2013). General Organization of a Registry. In: *A gift for life - WMDA Handbook for blood stem cell donation*. WMDA (eds.). ISBN 978-90-821221-0-7. Cap 1