

Recentes evoluções na área das células estaminais neonatais do sangue e tecido do cordão umbilical

Carla Cardoso, Mónica Brito, André Gomes, Alexandra Machado¹

Resumo: O sangue do cordão umbilical (SCU) é atualmente considerado uma fonte de células estaminais hematopoiéticas alternativa à medula óssea para o tratamento de mais de 80 doenças, que incluem doenças hematológicas, imunológicas e metabólicas (25.000 transplantes). A sua utilização encontra-se em estudo em ensaios clínicos na paralisia cerebral e na diabetes, entre outras doenças, o que poderá aumentar o leque de aplicações clínicas do SCU. O tecido do cordão umbilical é muito rico num outro tipo de células estaminais, as células estaminais mesenquimais que poderão vir a ser úteis no tratamento de um conjunto alargado de doenças.

Abstract: Umbilical cord blood is currently considered an alternative source of hematopoietic stem cells to bone marrow, having been used in the treatment of more than 80 diseases, which include diseases of the blood and immune system and metabolic disorders (25,000 transplants). Its use in cerebral palsy and diabetes, among other diseases, is being studied in clinical trials, and may increase its range of clinical applications. The umbilical cord tissue is very rich in other type of stem cells, the mesenchymal stem cells that may be useful in treating a broad range of diseases.

Palavras-Chave: sangue do cordão umbilical; tecido do cordão umbilical; colheita; contaminação

Key words: umbilical cord blood; umbilical cord tissue; collection; contamination

CÉLULAS DO SANGUE DO CORDÃO UMBILICAL

O primeiro transplante com células estaminais do sangue do cordão umbilical (SCU) foi efetuado em 1988 por uma equipa de cientistas franco-americana numa criança com anemia de Fanconi. Neste transplante, foi utilizada uma amostra compatível de SCU de um familiar, anteriormente criopreservada. Um ano mais tarde 98% do sistema linfático do doente era originário das células do dador (Gluckman et al., 1989). Esta experiência veio despertar o interesse e a investigação sobre o potencial clínico das células estaminais do SCU. Desde então e até 2011 foram realizados mais de 25.000 transplantes com SCU, 70% dos quais nos últimos 5 anos (Butler et al., 2011; Gluckman et al., 2011; Rubinstein, 2006), o que demonstra a crescente adoção do SCU como uma opção terapêutica. A maioria destes transplantes foi efetuado em contexto alogénico, ou seja, o dador é outra pessoa que não o doente. Neste contexto, as células estaminais do SCU são utilizadas em leucemias, linfomas, tumores sólidos e outras doenças, hereditárias ou adquiridas, hematológicas ou imunológicas. Em contexto autólogo (em que o doente utiliza as suas próprias células), já foram utilizadas células estaminais do SCU nas seguintes doenças: leucemia linfoblástica aguda, anemia aplástica adquirida, certos tipos específicos de tumores sólidos

(como neuroblastomas e retinoblastomas), síndrome de Shwachman-Diamond e deficiência imunitária da deaminase da adenosina (em combinação com terapia génica) (Forraz & McGuckin, 2011). Para além disso, o SCU encontra-se em estudo, em fase de ensaios clínicos, em doenças como paralisia cerebral, diabetes tipo 1, autismo, perda auditiva adquirida, lesões da espinal medula, acidente vascular cerebral, entre outras (ClinicalTrials.gov). Até agora, a Crioestaminal libertou 7 amostras de SCU para transplante: as primeiras, para tratar uma imunodeficiência combinada severa, tendo sido usada a amostra de um irmão da criança doente e as restantes 6 foram usadas em crianças com paralisia cerebral, no âmbito de um ensaio a decorrer nos EUA.

CÉLULAS ESTAMINAIS MESENQUIMAIS DO TECIDO DO CORDÃO UMBILICAL

O tecido existente entre a pele e os vasos sanguíneos do cordão umbilical constitui uma das fontes mais ricas em células estaminais mesenquimais (MSC). Pela imaturidade e quantidade de MSC que se podem obter a partir do tecido do cordão umbilical (TCU), este é mesmo considerado a melhor fonte deste tipo de células, podendo assegurar células para eventuais tratamentos no futuro. As MSC têm a capacidade de se autorrenovarem e diferenciarem em várias linhagens, incluindo cartilagem, osso e tecido adiposo (Troyer & Weiss, 2008), podendo regenerar diferentes tipos de tecidos. Por serem capazes de modular a resposta imune, as MSC podem ser utilizadas em simultâneo com transplantes hematopoiéticos, com o objetivo de reduzirem as complicações imunológicas associadas aos transplantes alogénicos, aumentando a probabilidade de sucesso dos mesmos (Cooper & Viswanathan, 2011; Fan et al., 2011). Em Junho de 2011 foi publicado o primeiro relato de uma aplicação clínica de MSC-TCU em humanos. Após a administração de MSC-TCU a 2 crianças com doença do enxerto contra hospedeiro (GvHD) grave, resistente a imunossuppressores, as manifestações de GvHD melhoraram consideravelmente, mesmo sem terapêutica adicional, indicando o efeito imunossupressor *in vivo* das MSC-TCU e o seu potencial papel no tratamento da GvHD grave (Wu et al., 2011). O potencial clínico das MSC-TCU encontra-se em estudo, em ensaios clínicos aprovados pela FDA, em doenças como autismo, diabetes tipo 1, colite ulcerosa, cirrose hepática, ataxia hereditária, esclerose múltipla, displasia broncopulmonar, cardiomiopatia dilatada idiopática, artrite reumatóide, lúpus, lesões da espinal medula, entre outras

¹ Crioestaminal, Saúde e Tecnologia, SA. Tlf. 231 410 900; email: info@crioestaminal.pt

(ClinicalTrials.gov). Sendo o TCU uma fonte rica em MSC, o armazenamento destas células oferece um maior número e variedade de células, permitindo providenciar aos doentes maiores probabilidades de sucesso, em caso de transplante alogénico, e alargar as possibilidades de aplicação clínica.

IMPORTÂNCIA DAS BOAS PRÁTICAS DE COLHEITA NA REDUÇÃO DA CONTAMINAÇÃO MICROBIOLÓGICA DAS AMOSTRAS DE SANGUE E TECIDO DO CORDÃO UMBILICAL

A contaminação microbiológica de amostras de células estaminais pode condicionar a sua utilização, sendo o principal motivo de rejeição das mesmas, uma vez que a presença de micro-organismos potencialmente patogénicos constitui um risco acrescido em pacientes doentes imunocomprometidos transplantados. Apesar disso, estudos retrospectivos demonstraram que a profilaxia antibiótica dirigida aquando do transplante pode ser eficaz na prevenção das complicações clínicas (Klein *et al.*, 2006; Patah *et al.*, 2007). No caso das amostras de SCU, o período crítico para ocorrência de contaminação microbiológica é o momento da colheita. Deste modo, no sentido de minimizar o risco de contaminação microbiológica das amostras de SCU e TCU é indispensável a colaboração dos profissionais de saúde responsáveis pela colheita. Um estudo realizado em 2007 sobre colheitas de SCU dirigidas refere que antes de 1999, 7% das colheitas mostraram evidências de contaminação bacteriana. Depois de uma simples alteração na prática de colheita, que consistiu em passar a desinfetar o cordão umbilical com iodopovidona antes de o limpar com algodão embebido em álcool, este número decresceu para 2,4% (Smythe *et al.*, 2007). Assim, antes da colheita do SCU, cujo volume deverá ser o maior possível, o local de punção do cordão umbilical deve ser desinfetado em 2 passos: primeiro com iodopovidona e de seguida com álcool, aguardando alguns segundos antes da realização da punção, de modo a permitir a atuação dos agentes desinfetantes. Em alternativa ao procedimento de desinfecção em 2 passos, estudos recentes apontam para um processo de desinfecção cutânea mais simples e eficaz, com recurso a uma solução de base alcoólica com 2% de clorhexidina (Benjamin *et al.*, 2011). No que respeita ao TCU para o isolamento e criopreservação de MSC, a sua colheita é um procedimento simples. Após a colheita do SCU, o profissional de saúde procede à colheita de um fragmento de cordão umbilical com cerca de 30

cm. O fragmento do cordão umbilical é clampado e cortado e, de seguida, deve ser feita a desinfecção do fragmento em toda a sua extensão, acompanhada de massagem suave para expulsão do sangue ainda existente no seu interior, tendo o cuidado de não voltar a contaminar o fragmento já desinfetado. Este deve ser colocado num recipiente estéril adequado ao seu transporte.

CONCLUSÃO

Dadas as aplicações atuais e o crescente número de ensaios clínicos com recurso às células estaminais do SCU e do TCU, é cada vez mais importante criopreservar estas fontes de células neonatais para eventuais utilizações terapêuticas. A sua colheita, que apenas pode ser feita no momento do parto, deverá ser realizada nas melhores condições de assepsia, no sentido de evitar a contaminação microbiológica.

REFERÊNCIAS

- Gluckman 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.
- Butler et al. Umbilical cord blood banking: an update, *J Assist Reprod Genet* (2011) Aug;28(8):669-76.
- Gluckman et al. Family-directed umbilical cord blood banking. *Haematologica* (2011) 96(11):1700-7
- Rubinstein P. Why cord blood? *Hum Immunol* (2006) Jun;67(6):398-404. Review.
- Forraz N, McGuckin CP. The umbilical cord: a rich and ethical stem cell source to advance regenerative medicine. *Cell Prolif* (2011) Apr;44 Suppl 1:60-9. doi: 10.1111/j.1365-2184.2010.00729.x. Review. <http://clinicaltrials.gov/>
- Troyer DL, Weiss ML. Wharton's jelly-derived cells are a primitive stromal cell population. *Stem Cells* (2008) Mar;26(3):591-9.
- Cooper K, Viswanathan C. Establishment of a mesenchymal stem cell bank. *Stem Cells Int* (2011) 2011, Article ID 905621, 8 pages.
- Fan et al. Therapeutic potentials of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord. *Stem Cell Rev* (2011) Mar;7(1):195-207. Review.
- Wu et al. Effective treatment of severe steroid-resistant acute graft-versus-host disease with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *Transplantation* (2011) Jun 27;91(12):1412-6.
- Klein et al. Microbial contamination of hematopoietic stem cell products: incidence and clinical sequelae. *Biol Blood Marrow Transplant* (2006) Nov;12(11) 1142-9.
- Patah et al. Microbial contamination of hematopoietic progenitor cell products: clinical outcome. *Bone Marrow Transplant* (2007) Aug;40(4), 365-8.
- Smythe et al. Directed sibling cord blood banking for transplantation: the 10-year experience in the national blood service in England. *Stem Cells* (2007) Aug;25(8), 2087-93.
- Benjamin et al. Skin disinfection with a single-step 2% chlorhexidine swab is more effective than a two-step povidone-iodine method in preventing bacterial contamination of apheresis platelets. *Transfusion* (2011) 51:531-8.