

Treball de recerca

# APLICACIÓ DE LES CÈL·LULES MARE A LA LEUCÈMIA

CURS  
**2n de Batxillerat**  
INSTITUT  
**Pere Alsius i Torrent**

Banyoles, dilluns 23 de gener de 2012

	Pàgina
<b>PART TEÒRICA</b>	
<b>1. La cèl·lula i les cèl·lules mare</b>	7
<b>2. Potencialitat de les cèl·lules mare</b>	10
<b>3. Tipus de cèl·lules mare</b>	12
3.1 Desenvolupament embrionari	12
3.2 Cèl·lules mare embrionàries	13
3.3 Cèl·lules mare adultes	15
3.4 Diferències entre cèl·lules mare embrionàries i cèl·lules mare adultes	16
3.5 Tipus de cèl·lules mare adultes	17
3.5.1 Cèl·lules mare hematopoètiques	17
<b>4. La sang</b>	21
4.1 Cèl·lules de la sang	21
4.1.1 Glòbuls vermells	21
4.1.2 Glòbuls blancs	21
4.1.3 Plaquetes	23
4.1.4 Plasma	23
4.2 Grups sanguinis	24
<b>5. Principals fonts de cèl·lules mare</b>	26
5.1 Medul·la òssia	26
5.2 Cel·lules mare de la medul·la òssia	29
5.2.1 Cèl·lules mare mesenquimàtiques	29
5.2.2 Cèl·lules mare precursoros adults multipotents	30
5.2.3 Cèl·lules mare ovals	30
5.2.4 Cèl·lules mare "side population" (població lateral)	31
5.3 Cordó umbilical	32
5.4 Cèl·lules mare del cordó umbilical	32
5.4.1 Cèl·lules mare de la sang del cordó umbilical	32
5.4.2 Cèl·lules mare del teixit del cordó umbilical	33
5.5 Sang perifèrica	33
<b>6. Aplicacions amb cèl·lules mare</b>	34
6.1 Aplicacions amb cèl·lules mare embrionàries	34
6.2 Aplicacions amb cèl·lules mare del cordó umbilical i de medul·la òssia	36
6.2.1 Cèl·lules mare del cordó umbilical	36
6.2.2 Cèl·lules mare de la medul·la òssia	37
<b>7. Transplantaments hematològics</b>	39
7.1 Tipus de transplantaments	40
7.1.1 Trasplantament al·logènic	40
7.1.2 Trasplantament autòleg	42

<b>8. Donacions de cèl·lules mare de medul·la òssia i cordó umbilical</b>	46
8.1 Donació de medul·la òssia	47
8.2 Donació cordó umbilical	50
8.2.1 Procés d'extracció	50
8.2.2 Crioconservació	51
8.3 Bancs de cordó umbilical	52
8.3.1 Què és un banc de cèl·lules mare?	52
8.3.2 Bancs de sang de cordó umbilical a Espanya	53
<b>9. Càncer</b>	55
9.1 Tractament del càncer	56
<b>10. Leucèmia</b>	58
10.1 Causes	59
10.2 Síntomes	61
10.3 Classificació	61
<b>11. Tipus de leucèmies</b>	63
11.1 Leucèmia mieloide aguda	63
11.2 Leucèmia mieloide crònica	68
11.3 Leucèmia limfoblàstica aguda	75
11.4 Leucèmia limfoide crònica	83

## Part pràctica

<b>1 Pràctica 1</b>	87
1.1 Banc de sang i teixits	87
1.2 Entrevista al doctor Joan Profitós, cap hematologia de l'hospital Josep Trueta de Girona	88
1.3 Sessió d'extracció de cèl·lules mare	90
<b>2 Pràctica 2</b>	100
2.1 Primera analítica	100
2.2 Segona analítica	103
2.3 Tercera analítica	106
<b>3 Pràctica 3</b>	110
3.1 "Sevibe cells"	110
3.2 Explicació del procés	110
<b>Conclusions</b>	123
<b>Bibliografia</b>	125
<b>Glossari</b>	127

## INTRODUCCIÓ

El tema que he escollit pel meu treball de recerca ha estat l'aplicació de les cèl·lules mare al tractament de leucèmies.

El motiu que em va impulsar a triar-lo va ser i és l'interessant moment d'avenços científics que han succeït en aquestes últimes dècades.

Al començament, estava convençuda que volia conèixer a fons el món de les cèl·lules mare ja que no en sabia gaire res. M'interessava i m'atreia molt el tema, tenia ganes i curiositat de saber més coses, posar-me al corrent de les noves aplicacions en malalties, però no sabia com enfocar-lo. És per això que poc després vaig posar-me en contacte via "skype" amb uns científics de la Universitat de Stanford dels Estats Units. Em varen explicar que falta encara molta inversió científica i econòmica per seguir endavant amb l'aplicació de cèl·lules mare a la medicina clínica. Hi ha molta esperança en el poder d'aquestes cèl·lules, molta gent es pregunta si, en algun moment del futur, es podran curar malalties de moment sense tractament. Però és aquest el problema, és un camp que actualment encara està en vies de desenvolupament i investigació.

És llavors quan ho vaig tenir clar. Volia conèixer a fons una malaltia on les cèl·lules mare ja actuessin amb èxit salvant vides. Fa pocs anys, la leucèmia es considerava una malaltia mortal; però és cert que amb els anys i de mica en mica, s'ha anat desenvolupant i perfeccionant un dels tractaments que cada dia dóna més esperances: el trasplantament hematopoètic de cèl·lules mare.

L'objectiu del meu treball és l'estudi de tots els tipus de leucèmies i sobretot quins són els requisits, els "passos" que es duen a terme i en quin moment és important i necessari aplicar les cèl·lules mare.

La pauta del meu treball ha estat primer una introducció del concepte de cèl·lula mare, seguida de tot el pes del treball on explico els tipus de cèl·lules mare, els tipus de fonts disponibles al cos, les principals aplicacions en medicina clínica, els trasplantaments hematològics, les donacions, els bancs de sang per conservar-les i finalment l'explicació de leucèmia i els diferents tractament.

D'altra banda he entrevistat metges especialitzats en hematologia que m'han ajudat a entendre millor aquest camp, he presenciat una part del tractament que li feien a un malalt de leucèmia, he observat el procés de conservació de cèl·lules mare a un banc de sang i m'he pogut posar a

la pell d'una mare que ha patit molt a causa de la malaltia que va patir la seva filla.  
Tot això ho he aconseguit gràcies a la informació obtinguda de les diferents i interessants fonts d'Internet i llibres científics, però sobretot al fet d'haver pogut tenir un contacte directe amb el món de la leucèmia.

Per facilitar la lectura, acabo el treball amb el vocabulari de les paraules científiques que han anat sortint.

# PART TEÒRICA

## LA CÈL·LULA I LES CÈL·LULES MARE

Des de que tenim accés a un coneixement científic sobre els fenòmens bàsics de la vida, des de que podem profunditzar en la realitat dels fenòmens que la defineixen, es revela amb exactitud un fet essencial: la vida té lloc a les cèl·lules i hi ha molts tipus de cèl·lules, la vida és diversitat. Cada tipus de cèl·lula respon a una programació que regula la seva funcionalitat i el seu comportament.

La cèl·lula és l'àmbit dels processos vitals, i aquests mai són estàtics, la cèl·lula viva està en continua activitat, en constant canvi.

Molts organismes són pluricel·lulars, estan integrats per un nombre de cèl·lules que pot ser molt baix o molt elevat, però això no anul·la la individualitat de cada una de les seves cèl·lules, cada cèl·lula és un àmbit individualitzat a l'hora de desenvolupar les seves funcions. En tot cas, el programa de desenvolupament de cada cèl·lula en els organismes pluricel·lulars no només defineix les seves funcions individuals, sinó que el dota de capacitat per integrar-se en el conjunt, contribuint en el desenvolupament de l'organisme complet.

Per tant, és en els organismes pluricel·lulars on es materialitza la especialització de les diferents cèl·lules, especialització que suposa transformar-se en cèl·lules diferenciades, com les que integren els diferents òrgans i teixits. Inclús es poden donar altres tipus d'especialitzacions, com la de multiplicar-se activament per renovar certes línies de cèl·lules o la de morir, per contribuir també d'aquesta manera en la construcció de l'organisme.

L'any 1830 la interpretació racional dels fenòmens de la vida va avançar notablement quan els científics Theodor Schwann i Matthias Schleiden van formular la teoria cel·lular: la cèl·lula és la unitat morfològica de tot ésser viu, és a dir, tots els éssers vius estan formats per cèl·lules.

Aquest primer postulat va ser completat pel científic alemany Rudolf Virchow amb l'afirmació *Omnis cellula ex cellula*, la qual significa que tota cèl·lula procedeix d'una altra cèl·lula (biogènesis). Un tercer postulat de la teoria cel·lular indica que les funcions vitals dels organismes tenen lloc dins les cèl·lules, de manera que només en fa falta una sola per considerar un ésser viu. Així doncs, la cèl·lula és la unitat fisiològica de la vida. Finalment, el quart postulat expressa que cada cèl·lula conté tota la informació hereditària necessària pel control del seu propi



Rudolph Virchow  
<http://www.biography.com>

cicle i per la transmissió d'aquesta a la generació següent.

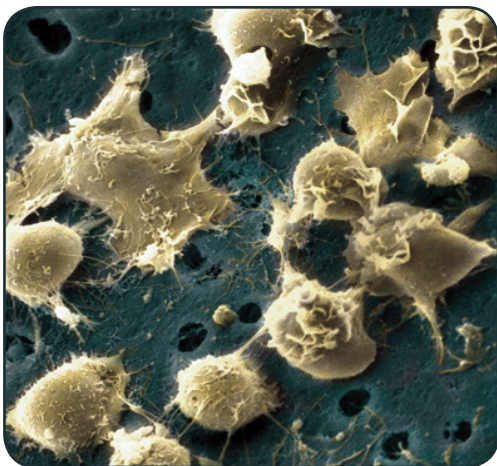
Qualsevol cèl·lula, sigui d'organisme unicel·lular o pluricel·lular, pot en algun moment, si les condicions són adequades i rep les aportacions nutricionals necessàries, multiplicar-se, donant lloc a dues cèl·lules filles.

El cicle cel·lular comença amb l'estat de no divisió o interfase. És el període comprès entre divisions cel·lulars, la fase més llarga del cicle cel·lular i es divideix en tres etapes: la fase G1 és la primera fase del cicle cel·lular, en la que existeix un creixement cel·lular amb síntesis de proteïnes i d'ARN. La cèl·lula duplica la seva mida i massa degut a la contínua síntesis de tots els seus components. La segona, la fase S és on es produeix la duplicació de l'ADN, cada cromosoma es duplica i queda format per dues cromàtides idèntiques. A la fase G2, la tercera fase de creixement del cicle, s'observen canvis a l'estructura cel·lular, que indiquen el principi de la divisió cel·lular.

El següent període és la divisió cel·lular o fase M (mitosis i citocinesis). La cèl·lula progenitora es divideix en dues cèl·lules filles idèntiques.

En algunes cèl·lules es pot produir el fenomen d'apoptosi, que significa la "mort cel·lular programada". El programa de desenvolupament d'algunes cèl·lules, en determinades circumstàncies, el que dicta és que la cèl·lula ha de morir, interrompent definitivament el seu cicle vital. L'apoptosi no suposa la destrucció massiva de la cèl·lula ni la corresponent alliberació dels seus components, sinó que és un procés de detenció de les seves funcions, la condensació dels materials del seu citoplasma i la desaparició controlada de la cèl·lula. En un organisme complex hi ha moltes circumstàncies que poden requerir la desaparició d'una cèl·lula. En ocasions de proliferació excessiva pot arribar a originar progènies de cèl·lules sobrants. En altres, la construcció d'òrgans i teixits exigeix la desaparició de cèl·lules.

De la capacitat regeneradora de qualsevol cèl·lula ha sorgit sens dubte el terme de



Cèl·lules mare  
<http://epigenome.eu>

"cèl·lula mare" per referir-se a la primera, i de "cèl·lules filles", per designar les segones, les dues cèl·lules resultants de la seva divisió.

Tot i així, el més comú és denominar cèl·lules mare a determinats tipus de cèl·lules no especialitzades amb capacitat indefinida de multiplicació i de diferenciació. El que significa és que les cèl·lules mare, en la seva divisió, poden originar cèl·lules idèntiques, amb la mateixa capacitat de multiplicació i diferenciació indefinida, com cèl·lules ja diferenciades, amb capacitats més



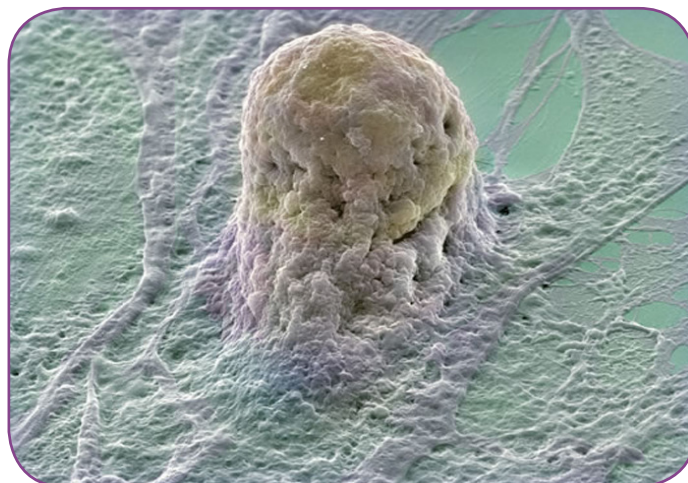
restringides en quant a la seva multiplicació i diferenciació. Com que les cèl·lules mare originen altres cèl·lules mare, es diu que són auto renovables. La seva multiplicació pot ser, per tant, asimètrica: de les dos cèl·lules generades, una almenys sorgeix amb una especialització pròpia de les cèl·lules de determinats òrgans o teixits propis de l'animal, com una cèl·lula cardíaca, una cèl·lula muscular, un glòbul vermell, etc. En definitiva, el procés de multiplicació de les cèl·lules mare ha de implicar una capacitat de generar cèl·lules més diferenciades, pròpies d'etapes més especialitzades del desenvolupament, a l'igual que d'altres que mantinguin el caràcter de cèl·lula mare ( que mantinguin, doncs, la "troncalitat").

Per tant, podem dir que aquestes cèl·lules se les coneix com a cèl·lules mare perquè són l'origen de la resta de cèl·lules, teixits i òrgans del cos humà. També són anomenades cèl·lules troncal, que és la traducció del terme "stem cells" en anglès.

Les cèl·lules mare o cèl·lules troncal manifesten també aquesta capacitat al ser cultivades in vitro, és a dir que cultivant cèl·lules mare és possible estimular la seva multiplicació i dirigir la seva diferenciació, manejant i controlant les condicions de laboratori en les que aquests processos es poden dur a terme.

Aquesta utilització de cèl·lules mare en condicions de laboratori fa possible, en primer lloc, la investigació que permet conèixer amb detall el seu funcionament, el mecanismes bioquímics que caracteritzen als processos del seu creixement i diferenciació.

La disponibilitat de cultius de cèl·lules mare possibilita, a més, que l'activitat d'investigació en aquest camp sigui verdaderament intensa. Un objectiu fonamental d'aquestes investigacions està en l'aplicació de les cèl·lules mare en medicina amb l'objectiu de contribuir a reparar o regenerar, òrgans o teixits danyats per la degeneració patològica. L'obtenció de preparacions de cèl·lules mare amb aquests propòsits és el que dona fonament a l'anomenada medicina regenerativa.



Cèl·lula mare  
<http://ibytes.es>

No totes les cèl·lules mare són iguals, es diferencien per l'origen de la seva obtenció, però sobretot per la seva capacitat de diferenciar-se en altres i la seva plasticitat. S'entén per plasticitat la capacitat de transformar la seva estructura inicial per una de més complexa i especialitzada, és a dir, l'habilitat que tenen les cèl·lules mare per convertir-se en altres tipus de cèl·lules.

De major a menor capacitat es classifiquen en totipotents, pluripotents, multipotents i unipotents:

- **Cèl·lules mare totipotents:**

Poden donar lloc a qualsevol tipus de cèl·lula de l'organisme, tant els components embrionaris com per exemple les tres capes embrionàries (endoderm, mesoderm i ectoderm) i el llinatge germinal, que explicaré més endavant, o els teixits que donaran lloc al sac amniòtic; com els components extraembrionaris, com la placenta. Només el zigot i l'òvul fecundat i els primers estadis de l'embrió (quan es denomina "mòrula") són cèl·lules mare totipotents. Aquestes cèl·lules poden créixer i formar un organisme complet, és per això que poden reproduir-se de forma asexual. Així els geranis poden tenir descendents per un esqueix, un fragment d'una planta separat del seu progenitor amb finalitat reproductiva, i les patates per gemmació. Alguna cosa similar succeeix amb les estrelles de mar, capaces de regenerar tot l'organisme des de una extremitat, però la capacitat de regeneració d'un cavall, un cocodril o el cos humà, està limitada. Per què? Perquè les nostres cèl·lules no són totipotents, sinó multipotents.

- **Cèl·lules mare pluripotents:**

Són cèl·lules que poden diferenciar-se en tots els tipus cel·lulars de l'organisme, però no en cèl·lules placentàries. Es considera que poden donar lloc a les cèl·lules de les tres capes germinals que es denominen ectoderm, endoderm i mesoderm, dels quals derivaran tots els teixits i òrgans.

Per això és interessant conèixer que cada capa embrionària produeix uns teixits i uns òrgans determinats, els quals citaré més endavant.

- **Cèl·lules mare multipotents:**

Estan limitades a generar només cèl·lules especialitzades i diferenciades del teixit on resideixen, és a dir, han perdut la capacitat de donar lloc a altres teixits cel·lulars del cos, són cèl·lules mare "òrgan - específiques". Només poden donar lloc a cèl·lules d'un sistema fisiològic, òrgan o teixit concret. D'aquesta manera, per exemple, les cèl·lules

mare que es troben a la pell o a l'epiteli intestinal renoven constantment aquests teixits, però són incapaces de generar un nou teixit nerviós o cartílag o, les cèl·lules mare hematopoètiques poden donar lloc a molts tipus de cèl·lules, però específicament originaran tots els tipus cel·lulars que componen la sang.

- **Cèl·lules mare unipotents:**

Són aquelles que al multiplicar-se només poden formar únicament un tipus de cèl·lula particular.

### 3.1 DESENVOLUPAMENT EMBRIONARI

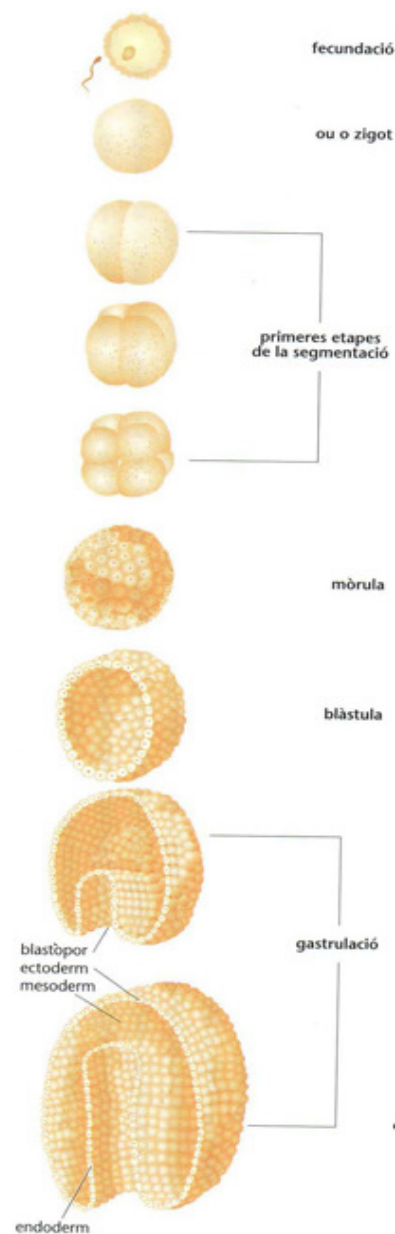
La cèl·lula resultant de la unió del gàmeta masculí (espermatozoide) amb el femení (òvul) s'anomena zigot.

Després de la fecundació, el zigot experimenta un procés anomenat segmentació, que té lloc entre el primer i el quart dia del desenvolupament embrionari. El zigot comença a dividir-se a partir de divisions mitòtiques i es converteix en una bola sòlida anomenada mòrula formada per 64 cèl·lules o blastòmers. Els blastòmers es divideixen i es subdivideixen ràpidament, formant la mòrula, durant els primers dies de la gestació, encara que la mida del zigot es manté constant. La mòrula és totipotenta, és a dir, les cèl·lules que la formen tenen la capacitat de donar origen a milions de cèl·lules, teixits, òrgans i fins i tot embrions. Cada una d'aquestes, si és separada de la resta, és capaç de diferenciar-se en tots els teixits del cos, i per tant arribar a produir un individu complet. Per això, ja les podem anomenar cèl·lules mare.

Quan el zigot presenta més de 64 cèl·lules, ja no parlem de mòrula sinó de blastocist. Els blastòmers es desplacen degut a l'aparició d'un líquid, es concentren en el centre d'un dels dos pols formant una massa de cèl·lules anomenada blàstula o embrioblast. Aquest desplaçament provoca que aparegui una cavitat interna anomenada blastocel.

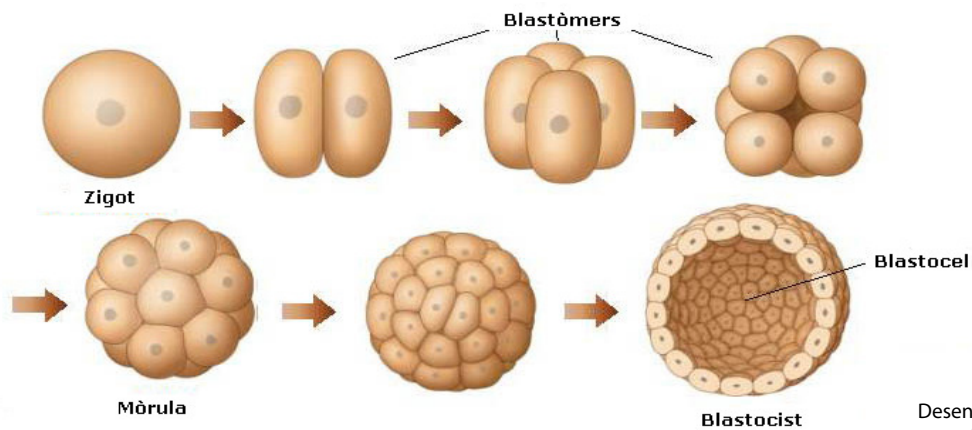
El blastocist té una capa molt prima de cèl·lules externes, el trofoblast, que proveeix de nutrients a l'embrió i es desenvolupa com a part important de la placenta.

En aquest moment l'embrió ha arribat a l'úter. Dos dies després, el blastocist s'adhereix a l'epiteli endometrial de l'úter pel pol més proper a la massa cel·lular interna i s'hi implanta. Seguidament, el blastocist es plega donant lloc a una estructura anomenada gàstrula o blastòpor (gastrulació). Aquesta donarà lloc a les tres capes germinals: l'ectoderma, l'endoderma i la mesoderma. Les cèl·lules que formen cada una d'aquestes



capes es diferenciaran i donen lloc a la varietat de teixits que formen el nostre cos. A partir d'aquí a l'embrió ja s'hi aprecia una estructura concreta, fruit d'una major especialització i migració de les cèl·lules. Les tres capes embrionàries suposen un pas important en el desenvolupament fetal ja que el desenvolupament de les cèl·lules diferenciades que incorporen les anirà comprometent en direccions altament especialitzades.

Les cèl·lules de la massa interna del blastocist són cèl·lules mare embrionàries, i ja no són totipotents, sinó pluripotents.



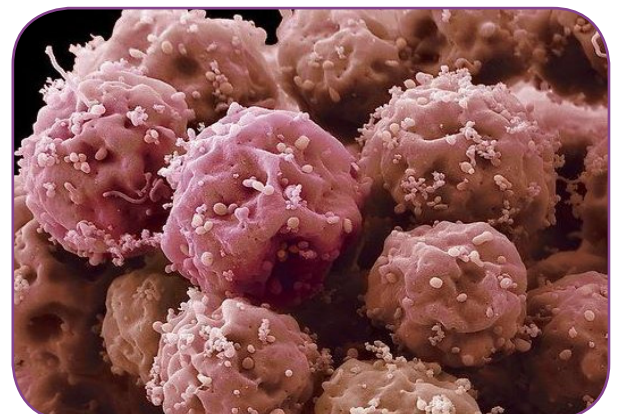
Desenvolupament embrionari  
<http://www.geocities.ws>

### 3.2 CÈL·LULES MARE EMBRIONÀRIES

Les cèl·lules mare d'origen embrionari, per tant, són les cèl·lules que formen part de la massa cel·lular interna de l'embrió de 4 o 5 dies d'edat.

Cada una d'aquestes cèl·lules individuals no està especialitzada (sense diferenciar), és a dir, no posseeix encara una funció específica en el cos. Però tenen la capacitat d'autorenovar-se, mantenint així un subministrament continu de cèl·lules mare, com també la habilitat de donar origen a cèl·lules especialitzades (diferenciades).

Aquestes cèl·lules tenen una sèrie d'avantatges, com la seva gran plasticitat: són cèl·lules pluripotents, es poden diferenciar en tots els tipus cel·lulars de l'organisme, però no en cèl·lules placentàries, és a dir, no poden generar un individu al complet, ja que necessiten trofoblast. Es considera que poden donar lloc a les cèl·lules de les tres capes embrionàries que es denominen ectoderma, endoderma i mesoderma, d'on deriven totes les cèl·lules que formen els teixits i òrgans:



Cèl·lules mare embrionàries  
[www.sciencephoto.com](http://www.sciencephoto.com)

- Les cèl·lules de l'ectoderma, la capa externa de l'embrió, formen el sistema nerviós central, les neurones i els teixits dels sentits.
- Les de l'endoderma, la capa intermèdia, els pulmons i el sistema gastrointestinal.
- A la mesoderma, la més interna, les cèl·lules es diferencien per produir el sistema cardiovascular (cor i vasos sanguinis), la sang, el sistema urinari i els genitals, els músculs, els cartílags i els ossos.

Les cèl·lules mare embrionàries es caracteritzen pel seu potencial de creixement, doncs la seva situació de procedència és la de cèl·lules en plena activitat de desenvolupament.

### Cèl·lules mare germinals i cèl·lules mare dels teratomes (teratocarcinomes)

- **Cèl·lules mare germinals:**

Són cèl·lules mare embrionàries pluripotents que deriven dels esbossos gonadals de l'embrió, situats a una zona específica de la cresta gonadal. Aquestes cèl·lules es diferenciarien per donar lloc als òvuls i espermatozoides.

De fet, les cèl·lules mare germinals no inicien la diferenciació sexual fins a la meitat de la gestació; es coneix que fins aquest moment mantenen una capacitat de diferenciació cap a diferents línies cel·lulars. Tal com passa amb les cèl·lules mare embrionàries, aquestes posseeixen una gran capacitat proliferativa que es fa evident quan es sotmeten a cultiu. Una dels avantatges que tenen és que no formen teratomes quan s'injecten a ratolins de laboratori, així doncs, molts científics les han pogut considerar com una font més segura de material transplantable.

- **Cèl·lules mare dels teratomes:**

Es localitzen a les gònades (els òrgans reproductor sexuals, ovaris i testicles) en forma de tumoració. Les cèl·lules diferenciades del tumor deriven de les cèl·lules primordials germinals que existeixen a l'embrió en el moment de la seva implantació. Són tumors que contenen una gran varietat de tipus cel·lulars que inclouen des de cèl·lules musculars, cartílag, ós, epíteli, estructures ganglionars i epíteli glandular, és a dir, deriven de les tres capes embrionàries que té l'embrió.

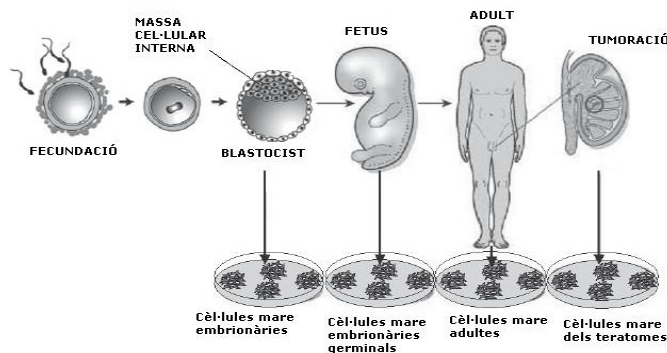
### 3.3 CÈL·LULES MARE ADULTES

Després de la formació del fetus per l'acció de les cèl·lules mare embrionàries, les cèl·lules es van especialitzant, i en determinades regions del cos s'estableixen les anomenades cèl·lules mare adultes, especialitzades a regenerar determinats teixits. Són cèl·lules mare multipotents, capaces de diferenciar-se només en els diferents tipus cel·lulars procedents de la mateixa capa embrionària.

Les cèl·lules mare adultes són cèl·lules especialitzades dins de la organització de les cèl·lules d'un teixit específic d'un organisme ja format, que estan restringides en la seva capacitat de diferenciació i són capaces únicament de generar cèl·lules del teixit que representa, a les que ha de recanviar de forma natural.

S'ha comprovat que al llarg de l'evolució, l'organisme ha situat en els teixits, cèl·lules mare somàtiques o adultes com a mecanisme per la renovació en condicions fisiològiques o davant d'un dany.

Es tracten de reserves de cèl·lules capaces de multiplicar-se i desenvolupar-se, adoptant les característiques de les cèl·lules altament especialitzades d'un organisme adult.



Fons de cèl·lules mare adultes disponibles  
<http://bvs.sld.cu/revistas>

Les cèl·lules mare adultes es localitzen a la medul·la òssia, la sang perifèrica, el cervell, la grassa, la polpa dentària, els vasos sanguinis, els músculs, la pell, el fetge, entre d'altres. De fet, en un individu adult es coneixen fins ara al voltant de 20 tipus diferents de cèl·lules mare adultes, que són les encarregades de regenerar teixits en continu desgast. Les cèl·lules mare hematopoètiques, encarregades de la formació de la sang, són les més conegudes i empleades en la clínica mèdica des de fa temps.

Totes aquestes troballes han aplicat els coneixements sobre les cèl·lules mare adultes, i particularment els relacionats amb el major potencial generatiu d'alguns dels seus tipus que els apropen al de les cèl·lules embrionàries. Això ha creat noves perspectives pel tractament de diferents malalties amb cèl·lules mare adultes, que inicialment es pensava que només podia fer-se amb cèl·lules mare embrionàries.

### 3.4 DIFERÈNCIES ENTRE CÈL·LULES MARE EMBRIONÀRIES I CÈL·LULES MARE ADULTES

Com ja sabem, les cèl·lules mare embrionàries poden diferenciar-se en més de 200 tipus cel·lulars diferents. Aquestes tenen una capacitat d'autoregeneració gairebé il·limitada i poden replicar-se molt fàcilment en cultiu.

Un aspecte que ha de quedar ben clar és que aquestes cèl·lules no mantenen indefinidament in vivo la capacitat de generació de qualsevol tipus cel·lular, es van diferenciant progressivament en els diversos tipus cel·lulars durant la fase intrauterina del desenvolupament.

En canvi són fàcils de cultivar i diferenciar in vitro al laboratori, ja que són molt sensibles a l'acció d'agents de proliferació i diferenciació. A més són capaces de dividir-se contínuament sense perdre les seves propietats. Es converteixen en cèl·lules "immortals" dotades de dues propietats: autorenovació i pluripotència, característiques importants utilitzades en teràpia cel·lular.

Per contra l'obtenció de cèl·lules mare embrionàries té seriosos problemes ètics, ja que s'extreuen del seu medi natural que és un embrió en desenvolupament, el que equivaldria a la interrupció de la vida d'un nou ésser ja en procés de formació. Un procediment que no suposa la destrucció d'un embrió i que és acceptat per gran part de la comunitat científica és la clonació terapèutica.

Al mateix temps aquestes cèl·lules tenen la dificultat de controlar la seva proliferació i per tant tenen una capacitat tumorgènica al ser trasplantades.

Les cèl·lules mare adultes poden ser de diferents tipus i poden obtenir-se de diferents fonts; algun dels quals tenen un ampli potencial d'autorenovació i possibilitats de modificar la seva diferenciació. Un altre avantatge que presenten aquestes cèl·lules és que poden aplicar-se de forma autòloga (és a dir, cèl·lules del pacient per a ell mateix), i per tant, no hi ha risc de rebuig ni produeixen trastorns immunològics. Les cèl·lules mare adultes potser posseeixen una menor capacitat de replicació, però no es coneix la formació de tumors o teratomes in vivo a partir d'aquestes. Tampoc presenten problemes ètics a l'hora d'obtenir-les ja que no és necessària la destrucció d'un ésser viu.

Entre els inconvenients s'ha senyalat que la major part d'aquestes cèl·lules tenen una autorenovació limitada i una manipulació molesta i costosa. Tot i així, els resultats obtinguts en alguns assaigs clínics amb cèl·lules mare adultes de la medul·la òssia han obert la possibilitat d'un mètode d'obtenció més factible i menys costós.

En realitat, totes les cèl·lules, les extreïdes de l'embrió, les resultants del seu cultiu i les de l'organisme, tenen el seu origen a l'embrió. Però la designació de cèl·lules mare d'origen embrionari, correspon a les que s'han obtingut de l'embrió i s'han cultivat al laboratori; les que han arribat a formar part d'un organisme complet són les cèl·lules mare adultes.



## 3.5 TIPUS DE CÈL·LULES MARE ADULTES

### 3.5.1 Cèl·lules mare hematopoètiques

Totes les cèl·lules sanguínies madures del cos són generades a partir d'un número relativament petit de cèl·lules mare hematopoètiques. Aquestes són capaces de generar tots els llinatges del sistema hematopoètic com els glòbuls vermells, plaquetes i una varietat de limfoides i cèl·lules mieloides.

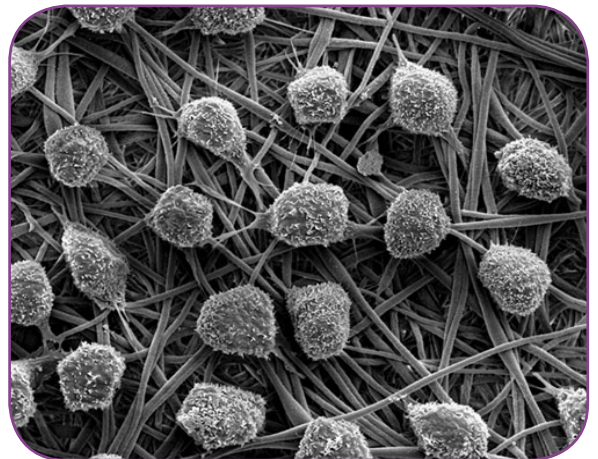
La font més comuna de cèl·lules mare hematopoètiques, com veurem més endavant, és la medul·la òssia. Però també se'n poden trobar al cordó umbilical i, en petites quantitats, al fetge, a la melsa i a molts més òrgans.

Cada dia el cos humà produeix milers de milions de noves cèl·lules sanguínies. Una varietat de mecanismes homeostàtics naturals s'encarreguen que els nivells de sang es mantinguin dins d'unes concentracions normals al llarg de tota la vida d'un individu, incrementant-los en casos d'emergència com el sagnat o la infecció. En ocasions com aquestes, la medul·la òssia allibera les cèl·lules sanguínies madures cap al torrent sanguini.

El procés de generació i desenvolupament de les cèl·lules sanguínies a partir d'una cèl·lula mare multipotent es coneix com hematopoesi:

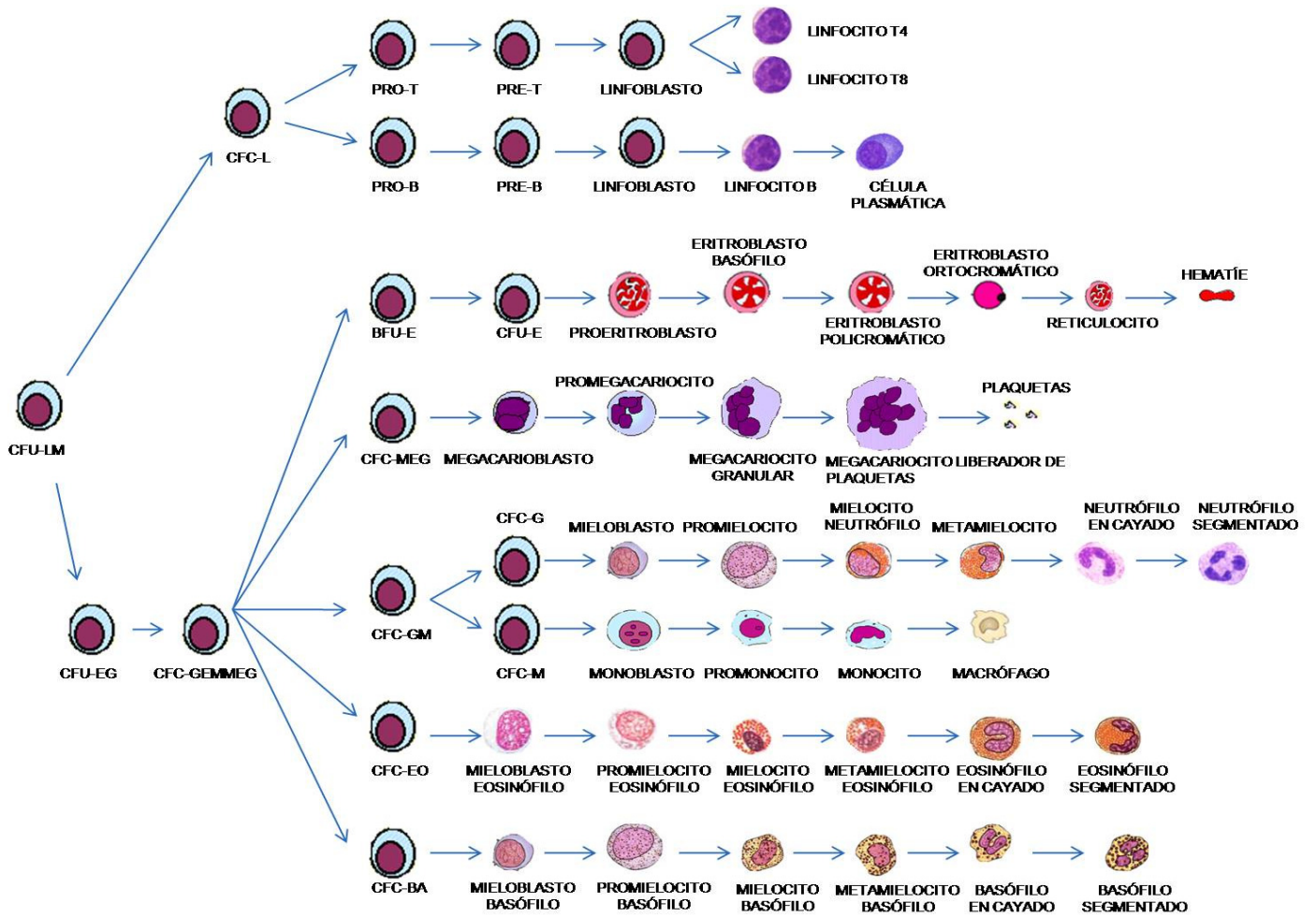
L' hematopoesi és el procés de producció i maduració de les cèl·lules de la sang que té lloc sobretot a la medul·la òssia. El procés comença amb una cèl·lula mare multipotent, la qual és capaç de proliferar, replicar-se i diferenciar-se. En resposta a les citosines (factors de creixement), aquesta es diferencia en una cèl·lula mare mioide o limfoide.

- La cèl·lula mare limfoide es diferencia en una de preB o preT, que acaban diferenciant-se en limfocits B o limfòcits T, respectivament (limfopoesi).
- La cèl·lula mare mioide produeix una cèl·lula mare intermèdia, CFC-GEMMEG (unitat formadora de colònies- granulòcit, eritròcit, monòcit), que en resposta a citosines específiques es diferencia en el llinatge eritròcit, monòcit, eosinòfil, basòfil o plaquetes (mielopoesi).



Cèl·lules mare hematopoètiques  
<http://stemcells-research.net>

En aquest punt de la maduració, cap d'aquestes cèl·lules mare pot identificar-se per la seva morfologia, encara que es postula que el seu aspecte és similar al d'un limfòcit petit.



Hematopoesis  
<http://raulcalasanz.wordpress.com>

## Apunts històrics sobre les cèl·lules mare hematopoètiques

Durant els primers anys del segle XX, metges i científics de diferents països buscaven desxifrar els secrets de l'origen de les cèl·lules sanguínies. En aquell moment ja es sabia que la sang es produïa a l'interior dels ossos, a la medul·la òssia; no obstant, es desconeixia la manera com es produïen les cèl·lules sanguínies. Basats en estudis morfològics, els grans patòlegs de l'època, com Sabin, Ferrata i Maximow, entre altres, van proposar l'existència d'una cèl·lules precursora comuna per tots els eritròcits, leucòcits i trombòcits, la qual es va denominar hemocitoblast; tot i així, no existia cap prova que aquesta cèl·lula realment existís.

Va ser a mitjans de febrer de 1961 quan la revista "Radiation Research" va publicar un article que demostraria sens dubte, l'existència d'aquesta cèl·lula precursora; un article que canviaria diametralment l'estudi de la hematopoesis.

Els autors del treball eren dos joves científics canadencs, desconeguts fins llavors: Ernest McCulloch i el seu alumne de postgrau James Till. L'article descriu una sèrie d'experiments encaminats a demostrar la presència –a la medul·la òssia de ratolins- de cèl·lules hematopoètiques molts immadures capaces de reconstruir el sistema hematopoètic de ratolins que, prèviament, havien estat irradiats. Degut a la seva capacitat per induir la formació de colònies hematopoètiques a la melsa dels ratolins trasplantats, aquestes cèl·lules van rebre el nom de "Unitats Formadores de Colònies a la Melsa" (CFU-S, en anglès). Till i McCulloch van veure que la freqüència de les CFU-S a la medul·la òssia era molt baixa (menys del 0.5% del total de les cèl·lules en el teixit hematopoètic), van demostrar que cada CFU-S era capaç de generar noves CFU-S (podien autorrepliar-se), i que podien generar cèl·lules de diferents llinatges sanguínies (eren multipotents). Aquestes tres característiques van constituir la base funcional per definir a les cèl·lules mare del sistema hematopoètic.



A l'esquerre James Till i a la dreta Ernest McCulloch  
<http://www.stemcellnetwork.ca>

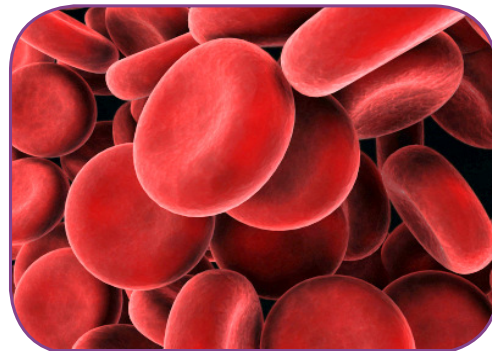
A 1970 es van desenvolupar millors sistemes per cultivar in vitro cèl·lules precursors hematopoètiques, que van permetre identificar noves poblacions cel·lulars.

A partir d'aquests estudis, el camp de la hematopoesi va passar a ser una disciplina de gran transcendència, acaparant l'interès d'hematòlegs clínics i científics.

## 4.1 CÈL·LULES DE LA SANG

### 4.1.1 Glòbuls vermells

Els glòbuls vermells, també anomenats hematies o eritròcits, són les cèl·lules sanguínies que contenen al seu interior la hemoglobina, una proteïna que dona a la sang el seu color vermell característic, que s'ocupen de transportar l'oxigen dels pulmons als teixits i de portar de tornada el diòxid de carboni dels teixits cap als pulmons per a la seva expulsió.



Glòbuls vermells  
<http://www.digbyhealth.com>

Els valors normals de glòbuls vermells depenen del sexe i l'etapa de vida:

Recent nascut	4 a 5 milions/ml
Als 3 mesos	3,2 a 4,8 milions/ml
A l'any d'edat	3,6 a 5 milions/ml
Entre els 3 i 5 anys	4 a 5,3 milions/ml
Dels 5 als 15 anys	4,2 a 5,2 milions/ml
Home adult	4,5 a 5 milions/ml
Dona adulta	4,2 a 5,2 milions/ml

### 4.1.2 Glòbuls blancs

Els glòbuls blancs o leucòcits són les cèl·lules sanguínies encarregades de la resposta immunitària, és a dir, intervenen en la defensa de l'organisme contra substàncies estranyes o agents infecciosos (antígens), mitjançant la segregació de substàncies protectores com els anticossos, que combaten les infeccions. Es produeixen a la medul·la òssia a partir de la cèl·lula mare precursora i s'alliberen al torrent sanguini quan l'organisme els necessita. A la sang viuen unes dotze hores.

Els nivells normals de leucòcits són d'uns 4.500 i 11.500 cèl·lules per  $\text{mm}^3$  de sang, que varien segons les condicions fisiològiques (embaràs, edat, estrès,...) i patològiques (infecció, càncer, neoplàsies,...). Un augment dels nivells pot ser generat per la leucèmia.

Hi ha diferents tipus de glòbuls blancs:

### Neutròfils:

Estan presents a la sang entre 2.500 i 7.500 cèl·lules per  $\text{mm}^3$  (50-65% dels leucòcits), són els més nombrosos dels leucòcits. S'encarreguen de fagocitar substàncies estranyes (bacteris, agents externs, etc.) que entren a l'organisme. En situacions d'infecció o inflamació el número de neutròfils augmenta respectivament a la sang.

### Eosinòfils:

Presentes a la sang de 50 a 500 cèl·lules per  $\text{mm}^3$  (1-5% dels leucòcits). Augmenten en malalties produïdes per paràsits, en al·lèrgies i en l'asma.

### Basòfils:

Els nivells normals són de 0.1 a 1.5 cèl·lules per  $\text{mm}^3$  a la sang (0-1% dels glòbuls blancs). Contribueixen a la resposta immunitària ja que alliberen substàncies químiques que actuen sobre els vasos sanguinis per combatre els teixits lesionats. També alliberen heparina, que ajuda a impedir la coagulació sanguínia.

### Limfòcits:

Els valors normals estan entre 1.300 i 4000 per  $\text{mm}^3$  (30-45% dels leucòcits) i augmenten sobretot en infeccions virals, encara que també en malalties neoplàsiques (càncer) i poden disminuir en immunodeficiències.

Hi ha dos tipus de limfòcits, els limfòcits B i els limfòcits T:

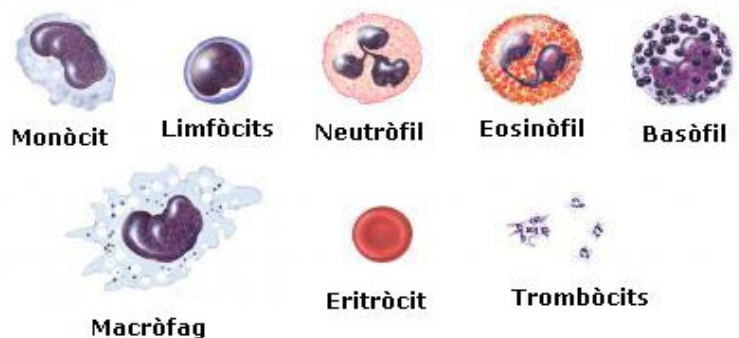
Els **limfòcits B** són els encarregats de la immunitat humoral, és a dir, de la secreció d'anticossos (substàncies que reconeixen els bacteris i s'uneixen a ells, permetent la fagocitosis i la destrucció). Són també les cèl·lules responsables de la producció d'uns dels components del sèrum de la sang, denominats immunoglobulines.

Els **limfòcits T** reconeixen a les cèl·lules infectades pels virus i les destrueixen amb l'ajuda dels macròfags. Aquests limfòcits amplifiquen o suprimeixen la resposta immunològica global, regulant els altres components del sistema immunitari, i segregen gran varietat de citosines. Constitueixen el 70% de tots els limfòcits.

Tant els limfòcits T com els B tenen la capacitat de "recordar" una exposició prèvia a un antígen específic, així quan hi hagi una nova exposició d'aquest, l'acció del sistema immunitari serà molt més eficaç.

### Monòcits:

Els valors normals es troben entre 150 i 900 cèl·lules per  $\text{mm}^3$  (5-7% dels glòbuls blancs). Aquesta xifra augmenta casi sempre per infeccions



Cèl·lules sanguínies amb els tipus de glòbuls blancs  
<http://cancergrace.org>

originades per virus o paràsits i també en alguns tumors o leucèmies. En els teixits es diferencien en macròfags.

### 4.1.3 Plaquetes

Les plaquetes o trombòcits són fragments cel·lulars petits (2-3 micròmetres de diàmetre) sense nucli. Es produeixen a la medul·la òssia a partir de la fragmentació del citoplasma dels megacariòcits quedant lliures a la circulació sanguínia. El seu valor quantitatiu normal es troba entre 150.000 i 450.000 per  $\text{mm}^3$ .

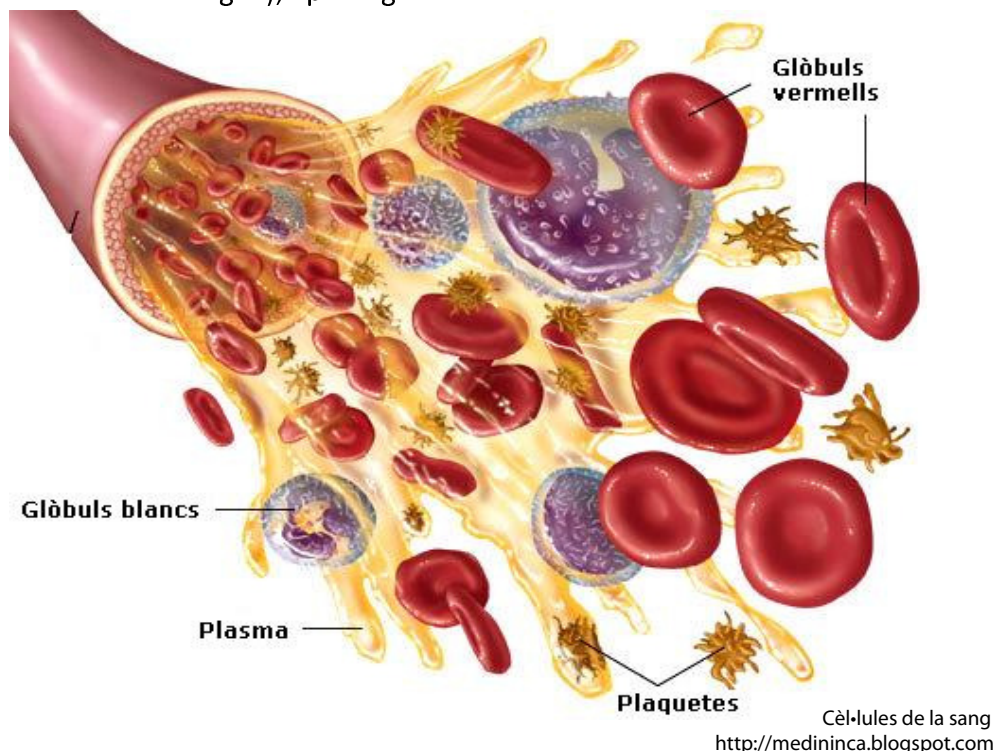
Les plaquetes serveixen per taponar les lesions que poden afectar els vasos sanguinis. També contribueixen en el procés de coagulació de la sang, formant coàguls (trombes), així doncs són les responsables del tancament de les ferides.

La trombocitopènia és una malaltia causada pel baix recompte de plaquetes circulants en el torrent sanguini, normalment per sota els 100.000 / $\text{mm}^3$ .

### 4.1.4 Plasma

El plasma sanguini, de color groguenc, és la porció líquida de la sang on estan immersos els components que la formen. A més de transportar les cèl·lules sanguínies, també porta els aliments i les substàncies de rebuig recollides de les cèl·lules, regula la temperatura, la pressió osmòtica i l'equilibri iònic i intervé en la coagulació.

El plasma, del qual 95% és aigua, conté també nutrients com la glucosa, grasses, proteïnes, minerals i els aminoàcids necessaris per a la síntesis de proteïnes. El nivell de sal en el plasma és semblant al nivell de sal en l'aigua de mar. El 5% restant el formen les sals minerals, proteïnes (albúmina, globulines i fibrinogen), lípids i glucosa.





## 4.2 GRUPS SANGUINIS

Un grup sanguini és una classificació de la sang d'acord amb les característiques presents o no en la superfície dels glòbuls vermells i en el plasma de la sang. Les dues classificacions més importants per descriure grups sanguinis en humans són els antígens (en el sistema ABO) i el factor Rh.

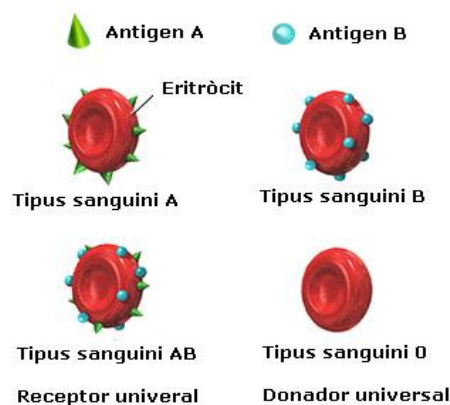
- Sistema Rh: La majoria de la gent (85%) posseeix una característica dels glòbuls vermells coneguda com el factor Rh o Antigen D. Quan l'antigen D està present, es designa el tipus sanguini com Rh Positiu, i quan l'antigen D no està present es designa com Rh Negatiu.
- Sistema ABO: Totes les persones pertanyen a un d'aquests quatre grups sanguinis: A, B, AB, O, en funció de l'existència d'unes substàncies (proteïnes – antígens) que es troben en la superfície dels glòbuls vermells.

Les persones amb sang del tipus A tenen glòbuls vermells que expressen antígens de tipus A en la seva superfície i anticossos contra els antígens B en el plasma de la sang.

Les persones amb sang del tipus B tenen la combinació contrària, glòbuls vermells amb antígens de tipus B en la superfície i anticossos contra els antígens A en el plasma de la sang.

Els individus amb sang de tipus O no expressen cap dels dos antígens (A o B) en la superfície dels glòbuls vermells però tenen anticossos contra els dos tipus, mentre que les persones amb tipus AB expressen ens dos antígens a la superfície i no fabriquen cap del dos anticossos.

**Compatibilitat:** Els donants de sang i els receptors han de tenir grups compatibles. El grup O- és compatible amb tots, així doncs se'l denomina donant universal. Per altra banda, una persona el seu grup del qual sigui AB+, pot rebre sang de qualsevol grup, per tan se l'anomena receptor universal.





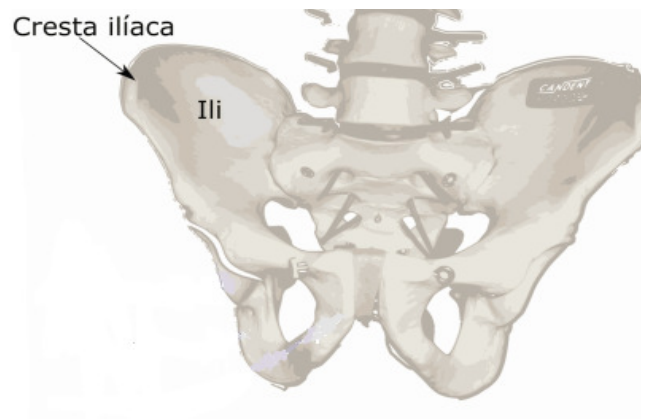
Taula de compatibilitat de grups sanguinis:

Receptor	Donant							
	O-	O+	A-	A+	B-	B+	AB-	AB+
O-	•							
O+	•	•						
A-	•		•					
A+	•	•	•	•				
B-	•				•			
B+	•	•			•	•		
AB-	•		•		•		•	
AB+	•	•	•	•	•	•	•	•

### 5.1 MEDUL·LA ÒSSIA

La medul·la òssia o moll de l'ós és un teixit esponjós que es troba a l'interior d'alguns ossos del cos com les **crestes ilíaqües** (a la pelvis), l'estèrnum o els ossos del crani.

Moltes vegades es confon amb la medul·la espinal. Però no tenen absolutament res a veure, les seves funcions són totalment diferents. La medul·la espinal es troba a la columna vertebral i transmet els impulsos nerviosos des del cervell cap a tot el cos i viceversa.



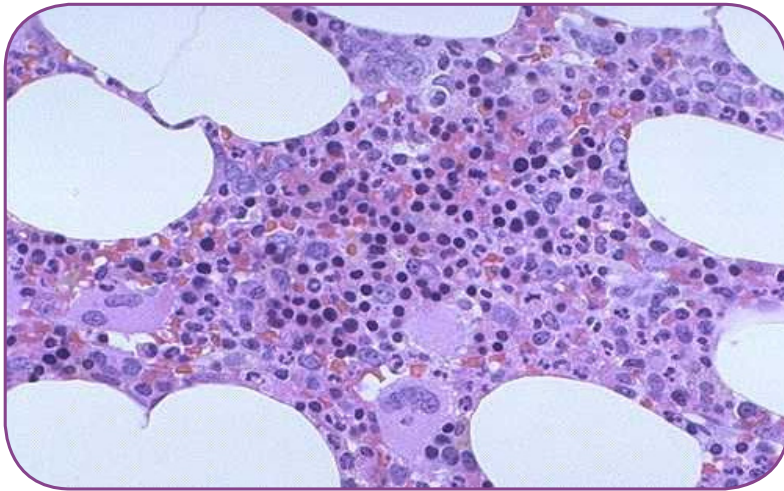
Localització de les crestes ilíaqües a la pelvis  
<http://es.wikipedia.org>

A la medul·la òssia s'originen totes les cèl·lules que circulen a la sang (glòbuls vermells, glòbuls blancs i plaquetes) provinents de la divisió i la maduració de les cèl·lules mare adultes hematopoètiques. Aquestes es troben al moll de l'ós i són capaces de generar una o més subsèries de cèl·lules madures.

Perquè es compregui la capacitat generativa de la medul·la òssia, és important recordar que un glòbul blanc de tipus neutròfil viu a la sang unes sis hores i que un adult disposa d'uns 4.000 neutròfils per cada mil·lilitre de sang amb una quantitat total de 5.000 mil·lilitres de sang circulant. La producció diària de neutròfils és d'uns 10.000 milions. El temps de producció d'un neutròfil és d'uns 10 dies des de l'estadi de cèl·lula mare fins que surt al corrent sanguini ja preparat per funcionar.

Al ser una suspensió cel·lular, la medul·la òssia es pot obtenir fàcilment per aspiració amb una agulla connectada a una xeringa. Les cèl·lules mare que conté són capaces de seguir produint cèl·lules filles de tots els tipus a qualsevol ambient que s'assembli al "microambient" de la medul·la òssia (en cultius especials o en la medul·la òssia d'un altre individu) perquè són fàcilment transplantables. Un trasplantament de medul·la òssia és un procediment emprat per reemplaçar la medul·la òssia danyada o destruïda per cèl·lules mare d'una medul·la òssia sana.

De fet, les cèl·lules mare hematopoètiques van ser les primeres a ser trasplantades amb èxit fa més de mig segle.

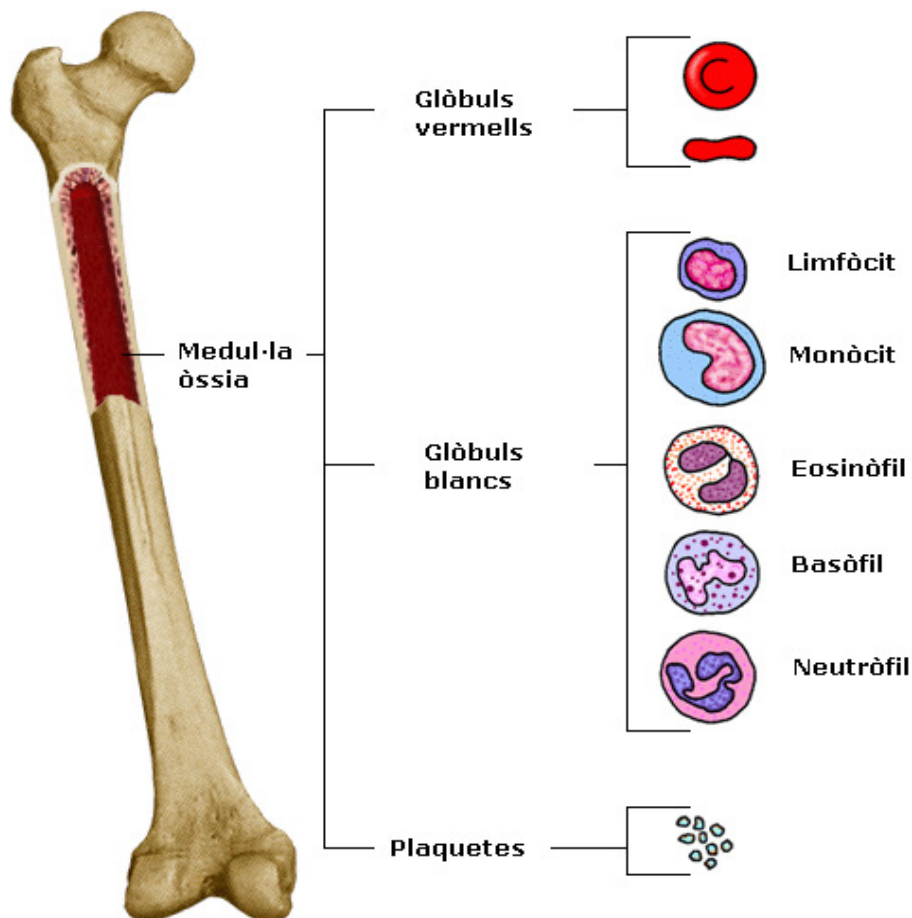


Teixit medular compost per cèl·lules sanguínies  
i cèl·lules mare hematopoètiques.  
<http://www.aamdsglossary.co.uk>

### Existeixen dos tipus de medul·la òssia

- La **medul·la òssia vermella**: ocupa el teixit esponjós dels **ossos plans** com l'estèrnum, les vertebres, la pelvis, el crani i les costelles i està formada pels precursors de les cèl·lules sanguínies, **macròfags**, **cèl·lules adiposes** i **fibres reticulars**. La medul·la òssia vermella és el lloc on es produeix la sang (hematopoesis), perquè conté les cèl·lules mare que originen els tres tipus de cèl·lules sanguínies.
- La **medul·la òssia groga**: està composta de grassa, és a dir, és teixit adipós, i es localitza en els canals medul·lars dels ossos llargs com els ossos de la cama o el braç. No participa en el procés de formació de la sang.

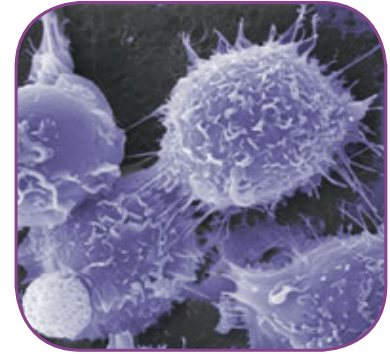
Els nounats tenen tota la medul·la òssia vermella. Amb l'edat, però, es va tornant cada cop més del tipus groc. De fet, els adults, tenen una mitjana d'uns 2,6 kg de medul·la, la meitat de la qual és de tipus vermell.



Producció de cèl·lules sanguínies a la medul·la òssia  
<http://www.chxa.com>

## 5.2 CÈL·LULES MARE DE LA MEDUL·LA ÒSSIA

Durant varis anys es va considerar la cèl·lula mare hematopoètica com la única cèl·lula a la medul·la òssia amb capacitat regenerativa. No obstant, estudis recents han demostrat que la composició de la medul·la òssia és més complexa. S'han identificat en ella un grup heterogeni de cèl·lules mare adultes, entre les que es troben els tipus següents: les cèl·lules mare hematopoètiques, que prèviament he explicat, cèl·lules mare mesenquimàtiques, cèl·lules mare precursors adults multipotents, cèl·lules mare ovals i cèl·lules mare "side population" (població lateral).

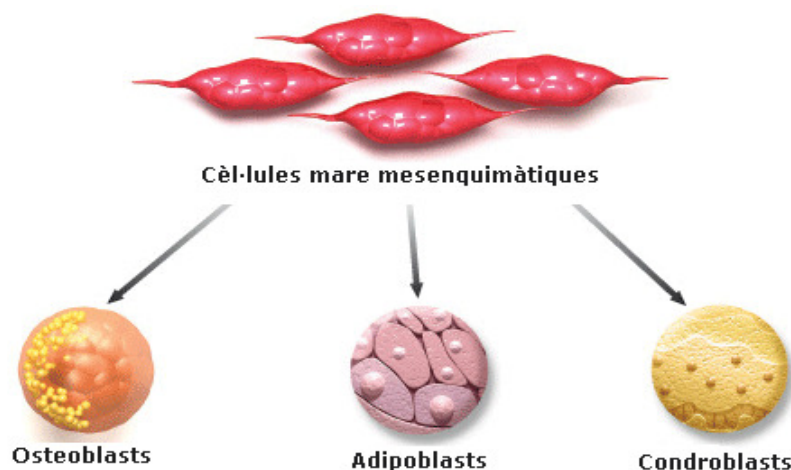


Imatge de microscopi electrònic  
d'escombrat d'una cèl·lula mare de medul·la òssia  
<http://epigenome.eu>

### 5.2.1 Cèl·lules mare mesenquimàtiques

A 1976 es va informar que de la medul·la òssia es podien obtenir cèl·lules troncales amb capacitat proliferativa i de diferenciació a varis llinatges cel·lulars. Aquestes cèl·lules es van denominar cèl·lules mare mesenquimàtiques. També se les ha anomenat cèl·lules mare estromals, degut a la seva procedència de l'estroma de la medul·la òssia, que és la regió no hematopoètica d'aquest teixit.

Estudis indiquen que les cèl·lules mare mesenquimàtiques es troben presents a la medul·la òssia en una freqüència molt baixa de menys d'una cèl·lula per cada  $10^4$  i  $10^6$  cèl·lules del



Diferenciació de cèl·lules mare mesenquimàtiques  
<http://www.sigmaaldrich.com>

moll de l'ós. És a dir, 10 cops menys abundants que les cèl·lules mare hematopoètiques però amb l'avantatge que es poden expandir in vitro, tot i mostrar una velocitat de creixement relativament baixa. En els darrers anys també s'han aïllat cèl·lules amb una morfologia i unes característiques similars a les cèl·lules mare mesenquimàtiques a partir d'altres teixits com la sang perifèrica, teixit adipós, pell, ossos, pàncrees i polpa dentària.

S'ha demostrat que les cèl·lules mesenquimàtiques són necessàries pel manteniment i expansió de cèl·lules mare hematopoètiques derivades de la medul·la òssia d'adults. Aquestes cèl·lules, a més de donar suport a l'hematopoesi, es poden diferenciar en cèl·lules procedents del teixit mesodèrmic com osteoblasts, condroblasts, adipoblasts i mioblasts, les cèl·lules que donaran lloc a les cèl·lules dels ossos, les cèl·lules dels cartílags, les cèl·lules del teixit adipós (grassa) i les cèl·lules dels músculs, respectivament.

### 5.2.2 Cèl·lules mare precursors adultes multipotents

Recentment s'han generat noves expectatives a la comunitat científica davant la possibilitat de que algunes cèl·lules mare adultes puguin tenir propietats de diferenciació molt similars a les de les cèl·lules mare embrionàries. Això està fortament relacionat amb l'aïllament en cultius de medul·la òssia de rates, ratolins i humans de cèl·lules precursors multipotents adultes, ja que mostraven capacitat de diferenciar-se ràpidament en múltiples cicles cel·lulars segons les condicions de cultiu. Aquestes cèl·lules, després que s'introduïssin en blastocists, van poder generar la majoria dels tipus cel·lulars derivats de qualsevol de les 3 capes embrionàries.

Aquestes cèl·lules es poden obtenir mitjançant cultius a llarg termini de cèl·lules mare de la medul·la òssia mantingudes en condicions específiques. No obstant, les condicions que es requereixen per diferenciar-se en tipus cel·lulars específics no són totalment clares, per la qual cosa això és un tema de gran interès i objecte en l'actualitat de diverses investigacions. Indubtablement, la identificació i l'estudi de les MAPC obren noves perspectives no només en l'aplicació terapèutica, sinó també pel millor coneixement de la biologia de les cèl·lules mare.

### 5.2.3 Cèl·lules mare ovals

Investigacions realitzades en animals han evidenciat que entre les cèl·lules de la medul·la òssia es poden trobar una població coneguda com a cèl·lules ovals, a les que se les atribueix una capacitat generativa "bipotencial", ja que poden transformar-se en hepatòcits, les cèl·lules del fetge, i cèl·lules epitelials de l'arbre biliar, és a dir, les cèl·lules que recobreixen els conductes

biliars. Degut a això, s'ha plantejat que la contribució de les cèl·lules de la medul·la òssia a la regeneració hepàtica pogués estar relacionada amb la presència de cèl·lules ovals dins del conjunt de cèl·lules del moll de l'ós.

Aquests estudis donen suport al concepte actual de la heterogeneïtat de les poblacions de cèl·lules mare adultes existents a la medul·la òssia i la contribució de les seves cèl·lules circulants a la formació de teixits no hematopoètics.

#### **5.2.4 Cèl·lules mare “side population” (població lateral)**

Les anomenades cèl·lules “side population” han estat aïllades tant a partir de la medul·la òssia com del múscul.

Està demostrat que aquest tipus de cèl·lules mare són capaces de diferenciar-se en cèl·lules sanguínies en humans, rosegadors i altres espècies.

## 5.3 CORDÓ UMBILICAL

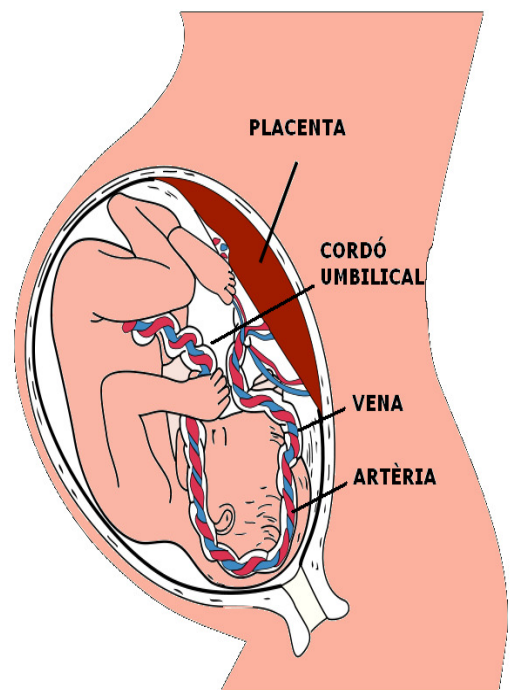
En mamífers placentaris, el cordó umbilical és una unió entre l' embrió en vies de desenvolupament i la **placenta**.

Conté dos arteries i una vena umbilical, sepultades dintre de la gelatina de Wharton, que realitzen l' intercanvi de substàncies nutritives i sang rica en oxigen entre l'embrió i la placenta.

En el fetus humà, el cordó umbilical és, en general, d'uns 56cm de llarg i de 1 a 2 cm de diàmetre. El volum de sang depèn de la mida de la placenta, la longitud del cordó, la mida del bebè i de la mare i el temps que s'empra per tancar i tallar el cordó.

Recentment, s'ha descobert que la sang de cordó umbilical és una font fàcilment disponible de cèl·lules mare que es poden utilitzar pel trasplantament en casos en què la medul·la òssia estigui destruïda al tractar leucèmia o altres càncers de sang.

Tots els éssers vius tenim cèl·lules mare al cos durant tota la vida, però la qualitat d'aquestes va empitjorant amb el pas dels anys ja que, al anar-se dividint, perden la seva plasticitat i immaduresa, disminuint també la capacitat reparadora i auto regenerativa. Per aquesta raó, el moment del naixement, és una oportunitat única per recollir i crioconservar les cèl·lules mare per, de forma preventiva, tenir la possibilitat de tractar una futura malaltia.



Nadó dins l'úter de la mare i localització de la placenta i el cordó umbilical  
<http://es.wikipedia.org>

## 5.4 CÈL·LULES MARE DEL CORDÓ UMBILICAL

### 5.4.1 Cèl·lules mare de la sang del cordó umbilical

La sang que es troba dins el cordó umbilical és rica en cèl·lules mare hematopoètiques, les responsables de formar –com ja sabem– les cèl·lules del sistema sanguini i immunològic. Aquesta capacitat és la principal aplicació terapèutica de les cèl·lules mare de la sang del cordó umbilical, és un dels tractaments aplicats en més de 85

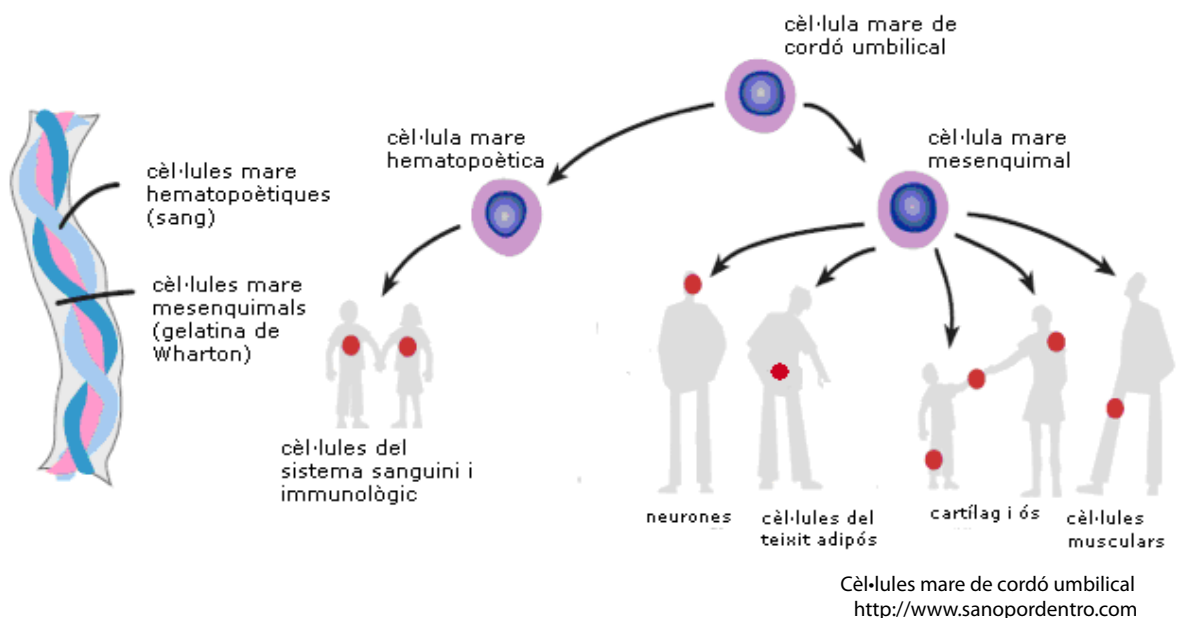


malalties greus (leucèmies, limfomes, **talassèmia**, etc). Actualment, ja s'han realitzat en el món més de 20.000 trasplantaments amb les cèl·lules mare hematopoètiques del cordó umbilical.

### 5.4.2 Cèl·lules mare del teixit del cordó umbilical

En un principi es va pensar que el cordó umbilical era només un suport dels vasos sanguinis que transporten la sang del cordó umbilical. No obstant, científics van demostrar que el teixit existent entre la pell i els vasos del cordó umbilical constitueix la gelatina de Wharton, una de les fonts més riques del cos humà en cèl·lules mare mesenquimals.

Adicionalment, contenen un potencial regenerador de teixits danyats i han provat de ser útils en combinació amb altres cèl·lules mare com les de la sang del cordó umbilical.



### 5.5 SANG PERIFÈRICA

Durant molts anys la medul·la òssia era la font convencional de cèl·lules mare. A la dècada dels 60 del segle passat es va conèixer l'existència de cèl·lules mare hematopoètiques circulants a la sang perifèrica, encara que en nivells molt baixos per aconseguir una recol·lecció significativa. Degut a això, es va poder comprovar que certes citosines -les quals explico més endavant- són capaces de mobilitzar les cèl·lules mare de la medul·la òssia fins a la sang, i així incrementant-ne les quantitats.

Això unit amb el progrés tecnològic dels separadors cel·lulars anomenats "cellsavers", ha permès que les cèl·lules mare hematopoètiques de sang perifèrica puguin ser recol·lectades i utilitzades pels trasplantaments.

Una de les aplicacions més importants i esperançadores de les cèl·lules mare és l'anomenada medicina reparadora o regenerativa, que té per objectiu trasplantar cèl·lules mare per tal de regenerar cèl·lules danyades, de manera que es recuperi la funció del teixit o òrgan pertinent. Tot i així, el que continua sent una incògnita en molts casos és com aconseguir un determinat teixit a partir de tals cèl·lules. Desxifrar les senyals que determinen el destí de les cèl·lules mare i en quin teixit es convertiran són punts clau.

### 6.1 APLICACIONS AMB CÈL·LULES MARE EMBRIONÀRIES

El que realment atrau als científics és la potencialitat d'obtenir qualsevol tipus de teixit de l'organisme a partir de cèl·lules mare embrionàries i, per tant, la potencialitat terapèutica de les mateixes per curar patologies humanes.

Aquestes patologies abasten malalties neurodegeneratives, com la malaltia d' Alzheimer o de Parkinson, esclerosi múltiple, ceguera per dany de la còrnia, diabetis o trastorns cardíacs, ja que són ocasionades per la degeneració, disfunció o mort de determinats tipus de cèl·lules, així com l'obtenció de teixits i òrgans destinats al trasplantament. La divisió sense límit permet que a partir de poques cèl·lules mare se n'obtinguin milions en unes setmanes o mesos, lo qual constitueix una font molt rica de material per ser trasplantat.

Encara que tot sembli molt prometedor, cal afegir el debat ètic desencadenat pel mètode d'obtenció de cèl·lules mare embrionàries. Es poden obtenir per tres mètodes: extreure-les d'embrions vius, mitjançant tècniques de clonació i, encara que amb menor mesura, forçant la divisió d'òvuls sense fecundar (partenogènesi), administrant una descàrrega elèctrica o un tractament químic a un òvul perquè es divideixi i així es formi una espècie d'embrió que sobrevisqui unes setmanes, el temps necessari per extreure les cèl·lules mare embrionàries.

#### Debat ètic sobre l'ús de cèl·lules mare embrionàries

Fa poc temps, les cèl·lules mare s'extreien d'embrions humans pocs dies després de la fecundació. En aquesta fase, l'embrió fa una quarta part de la mida del cap d'una agulla. Per a alguns científics, durant els primers dies de vida, un embrió és només una bola de cèl·lules amb característiques humanes no formades, amb la qual cosa la investigació mèdica és lícita. Creuen que un embrió o un fetus esdevé un ésser humà en el moment de la concepció. Per altra banda, les persones que s'oposen a l'ús, manipulació o destrucció dels embrions per obtenir cèl·lules mare són aquelles que consideren que l'embrió és una vida humana. La investigació amb qualsevol embrió és inacceptable, atès que un embrió és tan humà com un nadó o un

adult. Hi ha hagut molta controvèrsia sobre aquest tema, en relació a: un embrió és una vida humana o una simple bola de cèl·lules? Valen més els drets de l'embrió que els de l'adult o d'un nen en el cas d'una malaltia incurable?

Al novembre de 1998 es van publicar un treball sobre l'obtenció i cultiu de cèl·lules mare en el laboratori. En un d'ells, les cèl·lules mare provenien d'embrions en fase de blastocist sobrants de tractaments d'infertilitat, donats pels seus progenitors per la investigació. Per obtenir les cèl·lules mare d'aquests embrions, van haver de ser destruïts. L' "èxit" va consistir en aïllar al laboratori unes cèl·lules que encara no s'havien convertit en cèl·lules d'un teixit específic i a aconseguir que es multipliquessin contínuament sense perdre l'estat de indiferenciació. El següent pas consistia a arribar a dominar el procés de desenvolupament i diferenciació cel·lular, de manera que aquestes cèl·lules indiferenciades, cultivades al laboratori, es convertissin en cèl·lules d'un teixit predeterminat. En el moment que s'aconseguís allò, pràcticament s'hauria descobert una font inesgotable de teixits humans.

Al fil d'aquests anuncis científics, es va desencadenar una polèmica a nivell mundial, que actualment constitueix el principal debat bioètic. Per una banda, sembla que ens trobem prop d'obtenir una teràpia casi miraculosa per moltes malalties avui en dia mortals; però, per l'altra, la manera d'obtenir-les exigeix el sacrifici de molts embrions humans:

L'embrió és un ésser completament desprotegit, incapaç de defensar els seus interessos per sí mateix i amb una aparença res semblant a la d'un ésser humà adult. Aquestes tres circumstàncies han conduït a molts a considerar que l'embrió no és encara un ésser humà i que per tant, pot ser utilitzat al laboratori.

On comença la vida? Aquestes circumstàncies no volen dir que encara no estem davant d'un ésser humà, embrió significa el fruit, visible o no, de la generació humana, des del primer moment de la seva existència fins el naixement. La raó d'això és que la ètica supera a la biologia i des del moment en què l'òvul és fecundat, s'inaugura una nova vida que no és la del pare ni la de la mare, sinó la d'un nou ésser humà que es desenvolupa per si mateix. Si considerem que la vida humana comença amb la fecundació, si es destrueix un embrió de 5 o 6 dies d'existència, s'està destruint una vida humana, inclús amb fins bons com pot ser el d'avançar en la medicina d'un estudi. Considerat així l'embrió, no pot ser lícit, en cap cas, la seva instrumentalització al servei d'altres éssers humans. I és que no per curar a una persona, se n'ha de matar a una altra. Si no existissin fonts alternatives per obtenir les cèl·lules mare que no plantegessin problemes ètics, ens trobaríem davant un dilema la resposta del qual no admetria dubtes però que resultaria bastant tràgic. Però el cert és que la ciència ha descobert unes alternatives molt més satisfactòries que permeten desenvolupar investigació amb cèl·lules mare sense sacrificar vides humanes. La solució és tirar endavant amb la realitat de les cèl·lules mare sobretot amb cèl·lules mare adultes i de cordó umbilical sense posar en risc la vida d'un ésser humà en cap estat de la seva vida.

## 6.2 APLICACIONS AMB CÈL·LULES MARE DE CORDÓ UMBILICAL I MEDUL·LA ÒSSIA

El creixent èxit del trasplantament hematopoètic ha constituït durant més de mig segle el paradigma de l'existència de cèl·lules mare adultes. Fins fa poc més d'una dècada, parlar de cèl·lules mare no embrionàries era referir gairebé inequívocament a la medul·la òssia o les cèl·lules mare hematopoètiques, ja que van ser aquestes les primeres en conèixer-se i en ser aplicades al tractament de malalties humanes.

Al ser el teixit hematopoètic líquid i transplantable que es pot conrear i manipular *ex vivo* (in vitro), les cèl·lules mare hematopoètiques s'han convertit en una eina insubstituïble per a una infinitat de teràpies cel·lulars i aplicacions en medicina regenerativa.

### 6.2.1 Cèl·lules mare de la sang del cordó umbilical:

La potencialitat de les cèl·lules mare de cordó umbilical és molt semblant a la de les cèl·lules mare embrionàries però el seu ús no comporta cap problema ètic, això suposa que siguin aptes per ser utilitzades per tractar diverses malalties hematològiques, tant hereditàries com adquirides, arribant inclús a superar en eficàcia a les cèl·lules mare de la medul·la òssia, les tradicionalment utilitzades amb aquesta finalitat.

Això fonamentalment és degut a que s'obtenen molt fàcilment i a l'hora d'un trasplantament, no causen rebuig ja que tenen una reduïda **immunogenicitat**. És a dir, els limfòcits T (part del sistema immunològic que causa la malaltia d'empelt contra hoste) no són completament funcionals en aquesta etapa primerenca de la vida, per tant, els receptors de trasplantaments de sang de cordó umbilical corren un menor risc de contraure rebuigs.

Actualment s'estan obrint altres possibilitats d'ús d'aquestes cèl·lules dins d'ampli camp de la clínica humana:

1. En primer lloc, l'ús dins del camp de la patologia hematològica, com ja he comentat, pel tractament de diverses malalties de la sang, com les anèmies o les leucèmies, o pel tractament de malalties immunològiques, com els limfomes de Hodgkin's i de no Hodgkin's.

El primer trasplantament amb èxit de sang de cordó umbilical es va realitzar al 1988 a un nen de cinc anys que patia una anèmia de Fanconi, utilitzant tals cèl·lules d'un germà seu.

2. També són funcionals en el camp de la neurologia, especialment en lesions nervioses degeneratives, infarts cerebrals, lesions del cervell i de la medul·la espinal, entre d'altres. Són nombrosos els estudis experimentals que han demostrat la possibilitat de generar cèl·lules nervioses a partir de cèl·lules precursoras de sang de cordó umbilical, tot i així és un camp que encara s'està investigant.
3. Les cèl·lules de cordó umbilical s'estan utilitzant també en l'àrea cardíaca, especialment en la regeneració de cèl·lules del miocardi, amb la finalitat de reparar el teixit lesionat. En aquest camp s'estan aconseguint esperançadors resultats, ja que inclús en alguns d'ells s'ha aconseguit millorar la funció cardíaca i reduir el dolor que acompanya a l'infart de miocardi.

### 6.2.2 Cèl·lules mare de medul·la òssia

Encara que les cèl·lules mare del cordó umbilical pugin ser més eficaces que les de la medul·la òssia, tal com he explicat anteriorment, s'utilitzen les dues fonts per la curació de moltes patologies.

De fet, fins fa alguns anys, l'ús de les cèl·lules mare estava limitat als trasplantament, però el recent descobriment del potencial d'aquestes cèl·lules de convertir-se en un altre tipus de cèl·lules (del cor, còrnia, teixit nerviós, del fetge, ronyons, pàncrees, etc.) ha obert el camí a les investigacions per al tractament de més de 75 malalties com la diabetis, melanomes, tumors cerebrals, SIDA, Alzheimer, esclerosi múltiple, Parkinson, càncers, trastorns linfoproliferatius com el limfoma de Hodgkin's i de no Hodgkin's, anèmies, malalties malignes i no malignes, incloent nombrosos tipus de neoplàsies, com leucèmies agudes i cròniques, desordres metabòlics heretats o deficiències del sistema immunològic, entre d'altres.

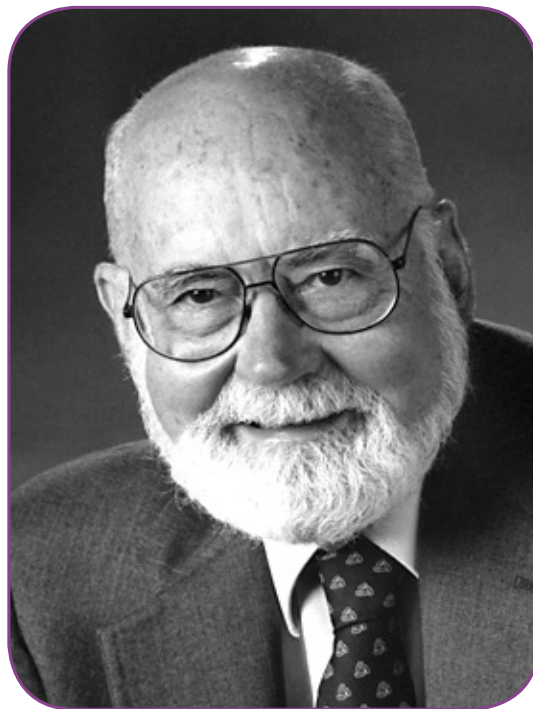
Els trasplantaments de cèl·lules mare de cordó umbilical i de medul·la òssia són actualment les tècniques que s'empren per la curació dels trastorns de la sang, que consisteixen en l'administració d'aquestes cèl·lules per línia intravenosa ja que, sense una medul·la sana, una persona no pot crear més cèl·lules sanguínies, les quals es necessiten per transportar oxigen, lluitar contra les infeccions i evitar hemorràgies.

Aquest procediment té com a objectius:

1. Substituir una medul·la òssia malalta que no funciona per una de sana i funcional (com el cas de la leucèmia i l'anèmia).
2. Reemplaçar la medul·la òssia destruïda per l'acció de fàrmacs molt agressius durant un tractament (quimioteràpia) i restaurar la seva funció normal.

3. Substituir la medul·la òssia per una de funcional i sana genèticament per preveure més danys com a conseqüència d'una malaltia genètica.

Després de les primeres experiències amb el trasplantament de medul·la òssia realitzat per l'hematòleg Edward Donnall Thomas l'any 1968, va començar-ne l'expansió mundial als anys setanta i va experimentar un espectacular progrés i desenvolupament als anys vuitanta i noranta. En l'actualitat es realitzen trasplantaments de progenitors hematopoètics a més de 30.000 persones a l'any en tot el món, el 70% dels quals són autòlegs i el 30% al·logènics.



Edward Donnall Thomas  
<http://www.nobelprize.org>

Els pacients que pateixen malalties hematològiques tant malignes com no malignes poden ser tractats amb fàrmacs molt agressius per tal de destruir les cèl·lules anormals (canceroses), però aquest procés també pot destruir les cèl·lules sanes del pacient, així com la seva medul·la òssia. Si aquesta es destrueix, un trasplantament de cèl·lules mare de cordó umbilical o de medul·la òssia és necessari per regenerar les cèl·lules perdudes. Si el trasplantament aplicat té èxit, les cèl·lules mare migren a la medul·la òssia del pacient i comencen a produir noves cèl·lules sanguínies sanes per reemplaçar les cèl·lules anormals.

En el període de temps en què les cèl·lules mare es desplacen al moll de l'ós, el pacient està exposat a qualsevol tipus d'infecció ja que els seus leucòcits no són capaços de fer la seva funció, la de protegir l'organisme de qualsevol microorganisme patògen. És per això, que s'estableixen mesures d'aïllament que evitin al pacient estar en contacte amb persones o objectes que li puguin transmetre qualsevol microorganisme i produir-li una infecció. Aquests pacients, a més, reben una dieta especial.

Es poden utilitzar antibiòtics profilàctics o d'ampli espectre que cobreixin qualsevol microorganisme que pugui produir o haver produït un focus d'infecció. De vegades, és necessari realitzar transfusions per reposar aquells components que deixen de ser produïts a causa de la leucèmia o per l'efecte de la quimioteràpia. Generalment es solen transfondre hematies i plaquetes.

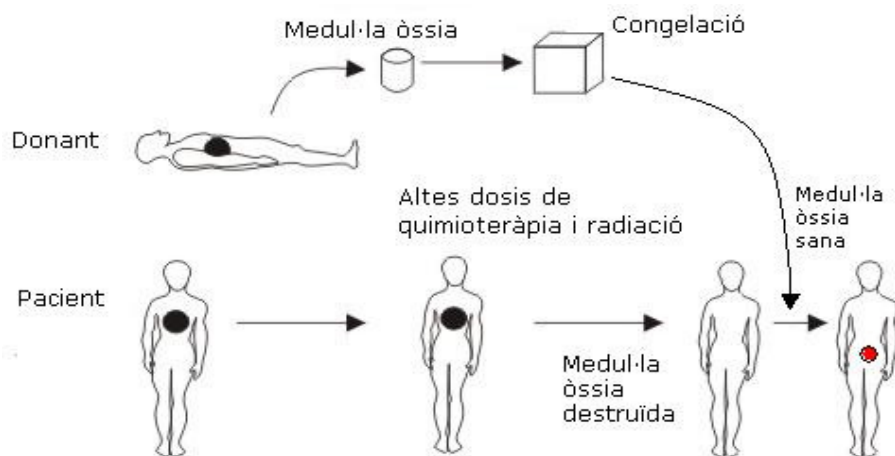
Al pacient se li posa una o dos sondes, anomenades catèters, dins d'un vas sanguini del coll, que permet al pacient rebre el trasplantament de sang. També es realitza una avaluació general al pacient per tal de determinar el seu estat físic i psicosocial, i es duen a terme proves hepàtiques, pulmonars, cardíaques, renals i una avaluació del seu entorn familiar i social, entre d'altres.

Aquest procediment s'ha convertit en una modalitat terapèutica per una gran varietat de malalties com hemopaties malignes, anèmies, immunodeficiències i un gran nombre de tumors sòlids.

## 7.1 TIPUS DE TRASPLANTAMENTS

### 7.1.1 Trasplantament al·logènic

Les cèl·lules mare provenen d'una persona (donant), que pot ser un familiar o un voluntari desconegut. Perquè el trasplantament tingui èxit, la sang del donant i del pacient (receptor) han de tenir la mateixa **histocompatibilitat**, és a dir, han de ser compatibles i han de poder "convivre" juntes a l'organisme del receptor.



Esquema d'un trasplantament al·logènic  
<http://bvs.sld.cu>

Els donants poden ser:

- **El pare o la mare:** hi ha una coincidència genètica entre donant i receptor el almenys el cinquanta per cent.
- **Un germà bessó:** en aquest cas es tracta d'un trasplantament singènic. Es considera que els bessons tenen una coincidència genètica complerta per un trasplantament de medul·la òssia. Un avantatge d'aquest trasplantament de cèl·lules mare és que la malaltia empelt contra hoste no representa cap problema. Tampoc hi ha cèl·lules canceroses en el trasplantament, com pot passar en un autotrasplantament. Un desavantatge és que no ajuda a destruir qualsevol cèl·lula cancerosa restant perquè el nou sistema immunològic és molt similar al seu. S'ha de fer tot el possible per destruir totes les cèl·lules canceroses ja que el trasplantament es realitza per ajudar a prevenir que el càncer torni (recaiguda).
- **Un desconegut:** hi ha una coincidència genètica entre donant i receptor ja que, per força, han de tenir la mateixa histocompatibilitat. Els donants desconeguts de medul·la òssia es troben a través dels registres nacionals de medul·la òssia.



## Malaltia empelt contra hoste

En el cas que es produís un refús, el sistema immunitari del pacient reconeixeria com a estranya la nova sang que se li ha injectat, per tant l'atacaria.

La malaltia empelt contra hoste, és una afecció relacionada amb la histocompatibilitat i es produeix en un trasplantament de medul·la òssia o de cèl·lules mare que involucri a un donant i a un receptor.

Les diferències entre les cèl·lules del donant i els teixits del receptor sovint provoquen que les cèl·lules T (un tipus de glòbul blanc) del donant reconeguin els teixits corporals del receptor com a estranys. Quan això passa, les cèl·lules recentment trasplantades ataquen el cos del receptor del trasplantament, és a dir, el sistema immunitari del donant reacciona contra el teixit del receptor.

Les taxes de la malaltia empelt contra hoste varien del 30 al 40% entre els donants i els receptors emparentats i entre el 60 i 80% es produeix entre donants i receptors sense parentesc. Com més incompatibilitat hi hagi entre donant i receptor, major serà el risc de desenvolupar la malaltia. Després d'un trasplantament, el receptor pren medicaments (immunosupressors) que inhibeixen el sistema immunitari, cosa que ajuda a reduir les possibilitats (o la gravetat) de la malaltia empelt contra hoste.

Existeixen tres tipus de refusos:

- **El refús hiper-agut:** té lloc uns pocs minuts després del trasplantament, si els antígens d'histocompatibilitat són completament incompatibles. El teixit s'ha de retirar de seguida perquè el receptor no es mori. Aquest tipus de refús s'observa quan a un receptor se li administra el tipus de sang equivocat.
- **El refús agut:** pot tenir lloc en qualsevol moment des de la primera setmana després del trasplantament fins els pròxims tres mesos. Tothom a qui se li fa un trasplantament té algun grau de refús agut.
- **El refús crònic:** té lloc durant molts anys. La resposta immunitària constant del cos contra el nou òrgan danya lentament els teixits i els òrgans trasplantats.

Fa més d'una dècada, la major por a la transfusió sanguínia al·logènica era degut al risc potencial de transmissió de malalties infeccioses. En l'actualitat, les complicacions infeccioses

del trasplantament s'han reduït, gràcies als avenços que s'han fet per detectar-les i preveure-les, però tot i així, no han desaparegut per complert i probablement mai es disposi d'una sang totalment segura. Encara que els riscos varien segons els països, els risc de transmissió del virus de la immunodeficiència humana (VIH) o hepatitis C està aproximadament en 1 de cada 2 milions d'unitats transfoses, i el de d'hepatitis B s'estima entre 1 i 200 per milió d'unitats. Nous agents infecciosos transmissibles mitjançant transfusió estan emergint, com el [virus del Nil occidental](#), que contamina 1 de cada 350.000 unitats transfoses als Estats Units, i els [prions](#). Les malalties parasitàries transmissibles mitjançant transfusió de components de la sang com la malària, que poden ser asimptomàtiques en donants portadors de països on són endèmiques, també són motiu de preocupació, ja que cada vegada són més freqüents degut a la immigració i als viatges aeris.

Una altra complicació infecciosa, que suposa la primera causa de mortalitat a causa d'una transfusió, és la contaminació bacteriana dels derivats hemàtics per proliferació de gèrmens de la zona de punció durant l'emmagatzematge, és a dir, en el moment en què s'extreu la sang del donant.

Degut a això, es sol fer aquest tipus de trasplantament a persones joves ja que a partir de certa edat, els riscos són massa alts.

### 7.1.2 Trasplantament autòleg

Els pacients reben les seves pròpies cèl·lules mare, provinents de la sang perifèrica. En aquest trasplantament el pacient està endollat a una màquina, que li aspira i li torna sang. El procediment és el següent:

#### **Mobilització**

Actualment, la sang perifèrica és la font més comuna de cèl·lules mare pels trasplantaments. Les cèl·lules mare de sang perifèria són cèl·lules mare que produeixen sang i són alliberades de la medul·la òssia per entrar en el torrent sanguini. Normalment, la medul·la òssia allibera a la sang una petita quantitat d'aquestes cèl·lules mare. A fi d'obtenir suficients cèl·lules mare de la sang perifèrica, s'administra al donant (pacient) citosines que estimulen la proliferació i l'alliberació de cèl·lules mare, com el factor estimulants de colònies de granulòcits (G-CSF en anglès), les quals estimulen un major passatge de cèl·lules mare que produeixen sang des de la medul·la a la sang.

## Recol·lecció de cèl·lules mare (afèresis)

El procés de recol·lecció de cèl·lules mare de la sang perifèrica consisteix en connectar per via venosa perifèrica o a través d'un catèter central al donant/pacient a una màquina separadora de cèl·lules (màquina d'afèresis o cell saver, en anglès) mitjançant un equip de bosses i tubs de recol·lecció estèrils. La sang aspirada arriba al separador cel·lular, on es processa i selecciona el producte que es recol·lecta, en aquest cas, les cèl·lules mare hematopoètiques; la resta de la sang és tornada al pacient/donant. Aquest procediment es realitza a la sala d'afèresis pel personal d'infermeria especialment preparat per fer-ho i seguint les indicacions dels manuals d'ús de l'equip corresponent.

Les cèl·lules mare separades es guarden en un dipòsit i els continguts restants de la sang tornen al pacient a través d'una agulla a l'altre braç.

Durant l'afèresis, que dura unes 4 o 5 hores, cada mitja hora s'han de realitzar una sèrie de controls com la mesura del puls, la tensió arterial i l'estat en general del pacient o donant.

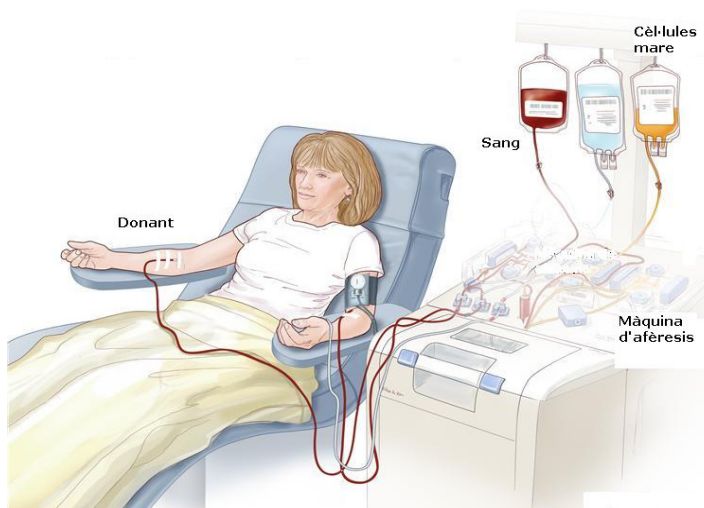
Les cèl·lules mare s'extreuen de la màquina i es congelen fins que es tornin a injectar al pacient.

L'afèresi gairebé sempre causa molt poca molèstia. Durant el procediment, la persona pot tenir marejos, calfreds, entumiment en els llavis, rampes a les mans, desmaís o, posteriorment, hematomes en el lloc on es col·loca l'agulla.

A diferència de la donació de medul·la òssia, la donació de cèl·lules mare de sang perifèrica no requereix anestèsia.

El medicament que s'administra per estimular que la medul·la alliberi un major nombre de cèl·lules mare cap al torrent sanguini pot causar dolors musculars i dels ossos, mals de cap, fatiga, nàusees, vòmits o dificultats per dormir. Tot i així, aquests efectes secundaris deixen de presentar-se dos o tres dies després que s'administra l'última dosi del medicament.

Aquest nou mètode ha permès tractar els pacients amb càncer o leucèmies ja que no responien a cap tractament, i se'ls donava dosis tan altes de quimioteràpia que acabaven no només amb el tumor o leucèmia, sinó també amb la medul·la òssia del pacient. Tot i així algunes vegades s'administren dosis molt baixes de quimioteràpia abans del procediment d'afèresi per eliminar les cèl·lules canceroses de la sang, però sense que arribi a eliminar la medul·la òssia.

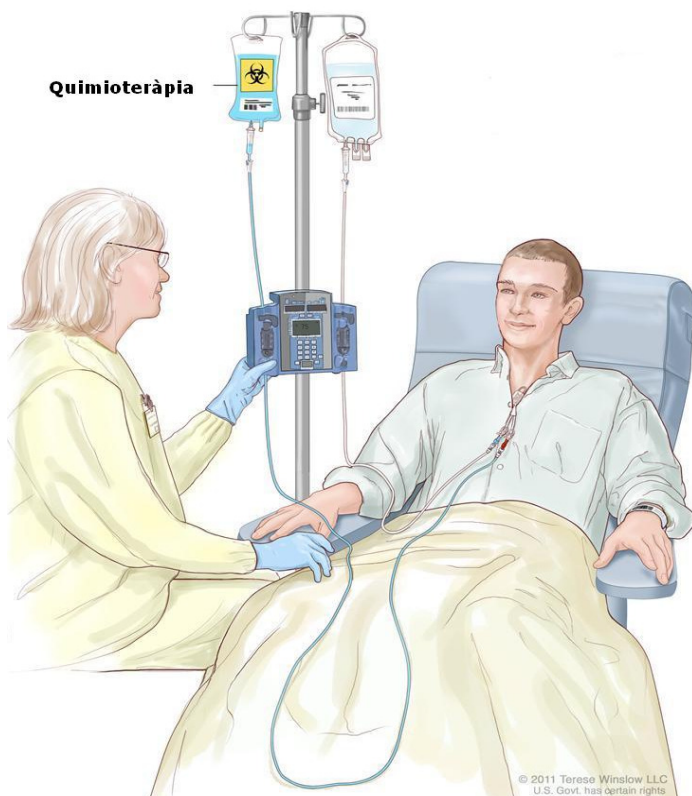


## Quimioteràpia i infusió de cèl·lules mare

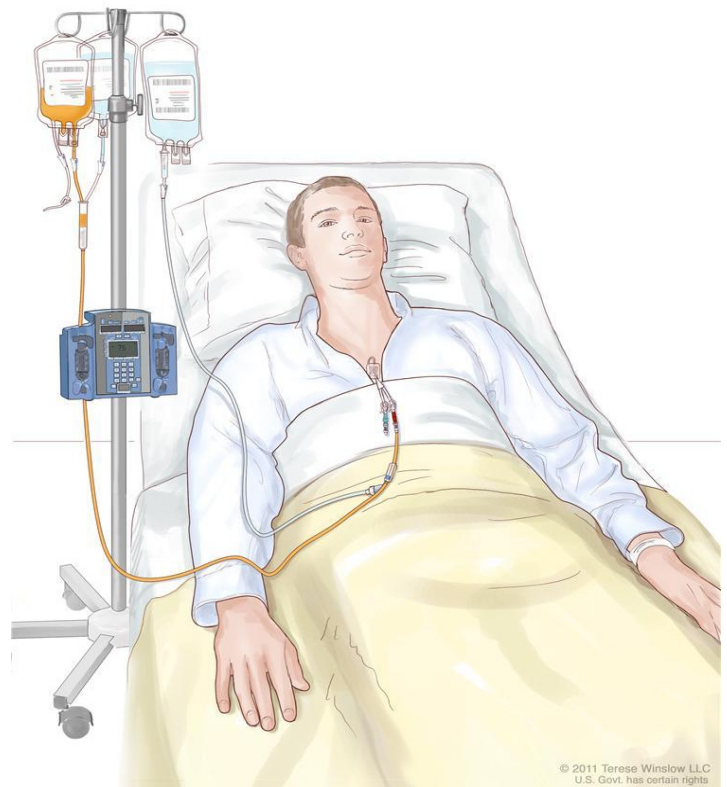
Després de la recollida de les cèl·lules mare, el pacient es sotmet a altes dosis de quimioteràpia i radioteràpia per tal d'eliminar la malaltia maligna. Tanmateix, també es destrueixen les cèl·lules sanguínies normals i la medul·la òssia queda completament buida, per tant és necessari el trasplantament de cèl·lules mare.

Així doncs, les cèl·lules mare "autodonades" són descongelades en un bany de solució salina, s'extreuen amb xeringues de gran calibre i s'infonen a través d'un catèter venós central, durant un període de 15 a 20 minuts.

Les cèl·lules mare, que han estat trasplantades a la sang, viatgen fins a la medul·la òssia on començaran a produir noves cèl·lules sanguínies sanes, és a dir, es restaura la hematopoesis normal. Aquest procés pot durar uns dies, per tan el pacient ha de prendre certs antibiòtics per prevenir qualsevol tipus d'infecció, ja que el seu sistema immunitari és inútil. També pot aparèixer anèmia i fortes hemorràgies, degut al baix recompte de glòbuls vermells i plaquetes.



Administració de dosis de quimioteràpia  
<http://www.cancer.gov>



Transfusió de cèl·lules mare  
<http://www.cancer.gov>

## Avantatges i inconvenients de l'autotrasplantament

Un avantatge de l'autotrasplantament de cèl·lules mare és que són les pròpies cèl·lules les que es subministren al pacient, això significa que el risc que el sistema immunològic rebutgi el trasplantament o que les cèl·lules trasplantades ataquin el cos, és nul.

Un possible desavantatge és que podrien haver-se recol·lectat cèl·lules canceroses juntament amb les cèl·lules mare extretes del pacient i després tornades al cos. Per prevenir això, pot administrar-se al malalt medicaments anticancerosos o altres teràpies per tractar les cèl·lules mare i reduir el nombre de cèl·lules canceroses que poden estar presents. Alguns centres netegen o "purguen" les cèl·lules mare abans que siguin retornades al pacient. Això es fa per retirar qualsevol cèl·lules cancerosa que pogués estar barrejada amb les cèl·lules mare. No està clar si això és útil, ja que encara no ha provat de reduir el risc que el càncer torni (recurrencia). També pot passar que durant el procés de purgat es poden perdre cèl·lules mare i que això causi que es requereixi més temps per començar una producció normal de cèl·lules sanguínies i que deixi el pacient sense glòbuls blancs, glòbuls vermells i plaquetes per un període més extens. Al seu torn, això pot ser que resulti un increment en el risc d'infeccions o hemorràgies.

Un altre desavantatge del trasplantament autòleg és que el pacient tindrà el mateix sistema immunològic que després que s'empeltin les cèl·lules mare. Les cèl·lules canceroses van poder créixer abans en presència del propi sistema immunològic, i és possible que puguin tornar-ho a fer.

Aquest tipus de trasplantament es fa servir principalment per tractar algunes leucèmies, limfomes i mielomes múltiples, especialment en els nens.

Les donacions de cèl·lules mare són molt importants pels trasplantaments al·logènics. Normalment el donant és un germà o un familiar directe, però el 70% dels pacients que necessiten un trasplantament no disposen d'un familiar compatible ja que, degut a les lleis de l'herència, la probabilitat que un germà sigui compatible amb l'altre és tan sols del 25%, arribant fins al 30% per una mitjana de 2,7 germans i la probabilitat de trobar un familiar no germà compatible és encara més petita.

Tota donació de progenitors hematopoètics ha de complir la normativa establerta pel Real Decret 1301/2003 que regula la utilització de teixits humans. Els aspectes més destacables de tota donació són:

1. Confidencialitat: En cap cas es podrà facilitar ni divulgar informacions que permetin la identificació del donant i/o receptor.
2. Gratuïtat: Totes les donacions han de ser altruistes i en cap cas es rebrà compensacions ni s'exigirà cap pagament al receptor.
3. Finalitat terapèutica: L'obtenció de progenitors hematopoètics només podran tenir una finalitat terapèutica.
4. L'obtenció de progenitors i el trasplantament només podran realitzar-se en centres legalment autoritzats.
5. No hi haurà cap discriminació per motius de raça, nacionalitat, religió o situació econòmica a l'hora de donar.

## 8.1 DONACIÓ DE MEDUL·LA ÒSSIA

Pot ser donant de medul·la òssia qualsevol persona sana entre 18 i 55 anys que no pateixi cap malaltia susceptible de ser transmesa al receptor o que pugui posar en perill la vida pel fet de la donació.

Els requisits necessaris que s'han de complir per poder donar medul·la òssia, segons el Banc de Sang i Teixits (BST), són els següents:

- No haver patit malalties greus i transmissibles.
- No es pot tenir cap malaltia cardiovascular, pulmonar, hepàtica, hematològica o cap altra patologia que suposi un risc sobreafegit de complicacions per el donant.
- No tenir antecedents o coneixement de ser positiu en les proves d'hepatitis B, hepatitis C, VIH o alguna altra malaltia infecciosa potencialment transmissible al receptor.
- No mantenir relacions sexuals amb múltiples parelles ni amb alguna persona amb alguna de les malalties anteriors.
- No ser hemofílic o parella sexual d'un hemofílic.
- No haver patit lesions durant el darrer any amb material contaminat (agulles, material quirúrgic, etc.).
- No haver estat donat de baixa definitiva com a donant de sang o tenir criteris d'exclusió definitiva.
- No es pot ser donant durant l'embaràs, però després de donar llum i una vegada conclòs el període de lactància està permès ser donant.
- No tenir recomptes de plaquetes inferiors a 150.000/ $\mu$ L.
- No haver patit addicció a les drogues.
- Existeixen molts altres processos no inclosos en aquest llistat que poden dificultar la donació (obesitat, malformacions del coll o columna vertebral, al·lèrgies, etc.), per això és recomanable que cada candidat consulti el seu cas particular abans d'inscriure's com a donant ja que algunes patologies contraindiquen la donació de medul·la òssia però no la de sang perifèrica i viceversa.

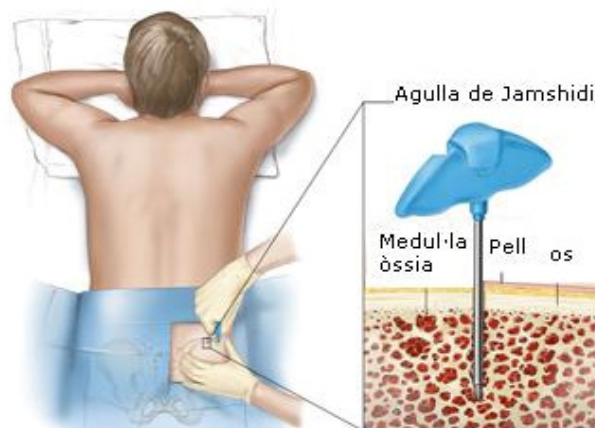
El requisit inicial és emplenar un formulari i sotmetre's a una petita extracció de sang, com un anàlisi normal, per tal de determinar el grup de histocompatibilitat.

En el cas que les dades d'un donant siguin compatibles amb un pacient determinat, es continuarà amb el procés d'anàlisi fins a verificar que la medul·la del donant és totalment compatible amb la del pacient. Si s'arriba a aquest cas, es procedirà a l'extracció de la medul·la òssia.

L'extracció, que sol durar una hora, s'obté en un quiròfan, en condicions estèrils, amb anestèsia general (normalment) o epidural, mitjançant puncions repetides, mitjançant una [agulla de Jamshidi](#), als ossos plans del maluc. S'ha de recol·lectar suficient quantitat de cèl·lules pel trasplantament, però la quantitat que s'extregui depèn del pes del pacient. Normalment,

s'extreu al voltant d'un 10% de la medul·la òssia, uns dos litres aproximadament. L'organisme del donant reemplaçarà aquestes cèl·lules entre quatre i sis setmanes, encara que, si el donant dona sang abans de l'extracció de medul·la, aquesta se li pot retornar al donant.

L'anestèsia general, encara que comporta més riscos que l'epidural, és la més emprada en ser més còmoda pel donant. S'efectua administrant un anestèsic per vena que deixa adormit i relaxat al donant durant l'aspiració de la medul·la òssia. En la majoria dels casos l'anestèsia transcorre sense incidències destacables però hi ha alguns possibles efectes secundaris com algunes reaccions al·lèrgiques a algun dels medicaments emplets, sensacions de nàusees, inestabilitat, molèsties a la gola o ronquera en les hores que segueixen a l'aspiració. L'anestèsia epidural s'efectua injectant un anestèsic en l'espai que queda entre les dues vèrtebres de la zona lumbar, deixant insensible el cos de cintura cap avall. Encara que excepcionals, aquest tipus d'anestèsia també comporta alguns possibles efectes secundaris com que l'efecte de l'anestèsia es generalitzi, obligant a realitzar una anestèsia general, no aconseguir una correcta anestèsia de la zona de punció, sent necessari també, efectuar-ne una de general o mals de cap o d'esquena en els dies següents.



Extracció de medul·la òssia  
<http://promulgosubstantialis.wordpress.com>

### Què cal fer per donar medul·la?

Per realitzar aquest procediment, uns dies abans de la donació s'ha de fer una revisió mèdica completa, radiografies i un electrocardiograma per valorar i es pot anestesiar sense riscos, una o dues extraccions de sang que li serà retornada en el moment de la donació i finalment subscriure una assegurança de vida, a càrrec de la Fundació Josep Carreres.



La fundació Josep Carreres va crear el Registre oficial de Donants de Medul·la Òssia a Espanya (REDMO) l'any 1991 per aconseguir que cap pacient malalt de leucèmia quedés sense possibilitat d'accedir a un trasplantament per no disposar d'un donant familiar compatible en la seva família. Només un de cada quatre pacients que necessiten un trasplantament té un donant familiar. Per a la resta de pacient, la donació de medul·la òssia a partir d'un donant no emparentat és l'única possibilitat de curació.

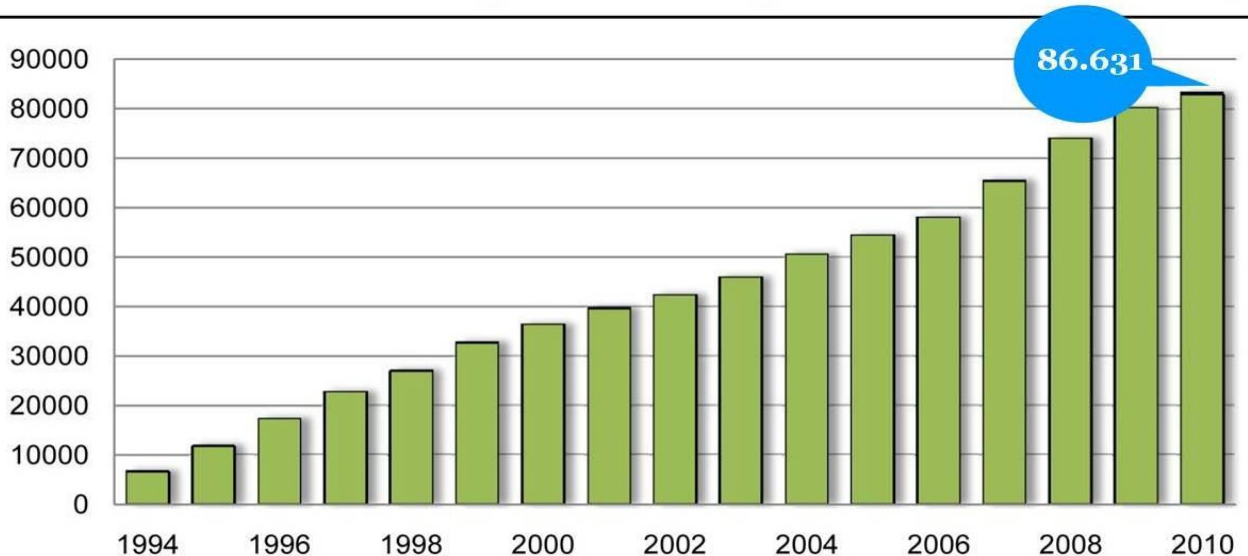
La fundació va aconseguir establir mecanismes de col·laboració amb els registres internacionals de l'àmbit europeu i d'Amèrica del Nord, de manera que va poder oferir als pacients i als equips mèdics la possibilitat d'accedir als milions de donants que en aquell moment ja havien prestat el seu consentiment a oferir una donació de medul·la òssia en cas que algun pacient de qualsevol lloc del món ho necessités.

Actualment, el Registre de Donants de Medul·la Òssia de la Fundació conta amb més de 80.000 donants de medul·la òssia, i degut a que està interconnectat amb la xarxa internacional, pot accedir per cada cerca als més de 14 milions de donants voluntaris.



### Donantes de médula ósea tipificados en España

▲ 8%



Estudi realitzat per la Fundació Josep Carreres sobre el nombre de donants de medul·la a Espanya des del 1994 fins al 2010  
<http://www.fcarreras.org>

## 8.2 DONACIÓ DE CORDÓ UMBILICAL

Existeixen multituds de raons per les quals és recomanable conservar les cèl·lules mare del cordó umbilical del recent nascut. A diferència de les altres fonts de cèl·lules mare, el cordó umbilical conté una quantitat de cèl·lules troncal 10 vegades més gran ja que es caracteritzen per la seva gran capacitat de proliferació i es consideren cèl·lules mare adultes pures, ja que, al provenir d'un recent nascut, encara no han patit agressions externes ni han contret virus, al marge de les malalties genètiques que poden portar inscrites.

### 8.2.1 Procés d'extracció

El procés d'extracció de la sang del cordó umbilical és molt senzill, no comporta cap risc per la mare ni pel bebè. Es realitza mitjançant una punció als vasos sanguinis del cordó umbilical de la qual s'aspira entre 90 i 150 ml de sang. Aquesta mostra s'envia el més aviat possible a un banc de sang de donació pública o privat. Un cop allà, s'extreuen les cèl·lules mare, es congelen progressivament fins a finalment emmagatzemar-les en un tanc de nitrogen líquid a una temperatura de 200º sota zero.

Com més aviat arribi la mostra al laboratori o al centre de crioconservació millor. Durant les primeres 24 hores es considera que la qualitat de la mostra biològica és alta, sobretot si les condicions en què es realitza el transport són òptimes. Però a partir d'aquest moment el procés de mort cel·lular s'accelera i el nombre de cèl·lules mare que es podran obtenir és inferior, de manera que existeix el risc que la quantitat final no assoleixi el mínim exigít per a un ús terapèutic. Quan la sang de cordó umbilical arriba al seu destí és necessari verificar que té una qualitat mínima. A més alguns bancs de cèl·lules mare realitzen altres anàlisis bioquímics per comprovar que no hi ha agents infecciosos en la mostra, conèixer el tipus de histocompatibilitat, saber el grup sanguini o certs factor genètics, etc.

Abans de crioconservar, els components cel·lulars de la sang són separats a través de centrifugació i altres mètodes específics. D'aquesta manera s'aconsegueix una part on es concentren les cèl·lules mare mentre que els components més lleugers (glòbuls vermells o plaquetes) es queden en una altra franja. Amb aquesta separació cel·lular i altres procediments complementaris s'aconsegueix preparar una mostra que pot ser congelada i servirà per a futurs trasplantaments.

## 8.2.2 Crioconservació

El següent pas que es duu a terme és la crioconservació. El nitrogen líquid permet guardar els teixits i cèl·lules a temperatures inferiors a 200°C, realitzant un procés de congelació en el qual no es danyen les estructures cel·lulars i és reversible. En altres paraules, es detenen tots els processos fisiològics, i d'aquesta manera conserven a través del fred les facultats de les cèl·lules mare durant anys. Per a les cèl·lules mare el temps s'atura i entren en un estat d'hibernació prolongada que finalitzarà quan siguin requerides per a un tractament. Perquè la crioconservació sigui efectiva són necessaris equips informàtics avançats, que permeten controlar tot el procés minut a minut, i és en aquest punt on la tecnologia marca la diferència entre uns bancs de sang de cordó i altres.

Després de la congelació de les mostres, aquestes es conserven en tancs que contenen nitrogen líquid i mantenen estable la temperatura. En el cas d'un tall elèctric les mostres no pateixen cap tipus de dany, ja que el fred no és generat directament per un equip elèctric. D'aquesta forma es poden mantenir emmagatzemades tant de temps com es vulgui, encara de moment són 20 anys el temps recomanat. Per sobre d'aquest període no se sap amb certesa si les cèl·lules mare estaran en bones condicions al descongelar-se, tot i que s'espera amb l'experiència i els nous avenços tecnològics que en el futur es pugui ampliar el temps a més de 50 anys, de manera que serveixin per fer front a les malalties degeneratives a certa edat.

Per ser donant de cordó umbilical es necessiten complir una sèrie de requisits:

- Comprovar que la mare és major d'edat en el moment del part.
- Comprovar que no hi ha antecedents familiars de malalties potencialment transmissibles.
- Descartar, mitjançant un anàlisi de sang a la mare, la presència de malalties infeccioses potencialment transmissibles.
- Comprovar que el nadó no ha patit cap malaltia important durant els primers mesos de vida. En cas afirmatiu, s'ha de comunicar al banc de sang de cordó.
- Identificar l'origen geogràfic de la mare.
- Recollir l'historial dels viatges realitzats per la mare.
- Omplir i signar el consentiment adjunt després de rebre tota la informació desitjada.

La mare no podrà ser donant de sang de cordó si:

- És portadora del virus de la Immunodeficiència Humana (VIH) o virus de la SIDA o creu que podria ser-ho.
- És portadora d'algun virus d'hepatitis (B o C) o creu que podria ser-ho.
- S'ha injectat drogues (heroïna, hormones per augmentar la musculatura) algun cop de

la seva vida, encara que hagi estat tan sols una vegada i fa molt de temps.

- Ha acceptat alguna vegada diners, drogues o un altre tipus de pagament a canvi de mantenir relacions sexuals.
- Ha mantingut, en els darrers 4 mesos, relacions sexuals amb: diverses parelles, alguna persona portadora del virus de la SIDA o VIH, que canvia freqüentment de parella, que s'hagi pogut punxar drogues intravenoses, que exerceixi o hagi exercit algun tipus de prostitució.

## 8.3 BANCS DE SANG DE CORDÓ UMBILICAL

El potencial de vida de l'ésser humà està concentrat per un costat en els espermatozoides i òvuls capaços de crear un nou individu, i per l'altre costat en les cèl·lules mare. Aquestes últimes són un dels descobriments mèdics més importants de finals del segle XX, ja que són les responsables de la regeneració dels teixits i la sang. Existeixen diferents tipus de cèl·lules mare, segons el seu origen i el tipus de teixit que fabriquen. Per exemple, les que es troben al cordó umbilical es diferencien de les embrionàries perquè les primeres només fabriquen els components de la sang, glòbuls vermells, blancs i plaquetes, mentre que les d'origen embrionari són capaces de donar lloc a diferents teixits. No obstant, les cèl·lules mare de cordó umbilical tenen grans avantatges, aconseguir-les no causa cap dolor, no presenta cap tipus de problema ètic i a més, la tecnologia requerida per això és molt senzilla. La dificultat és conservar aquest tresor biològic capaç de frenar la leucèmia o altres malalties. Davant aquest repte neixen els bancs de cèl·lules mare arreu del món, institucions privades i públiques encarregades de mantenir en vida durant anys aquestes mostres de gran valor.

### 8.3.1 Què és un banc de cèl·lules mare?

Sota aquest concepte s'engloben diferents institucions públiques i empreses privades que tenen equips de crioconservació preparats per mantenir amb vida durant uns 20 anys diferents teixits humans, i apliquen aquesta tecnologia per emmagatzemar cèl·lules mare. El primer centre que va adoptar aquest nom va sorgir a Nova York, EEUU, després d'una intervenció amb èxit en la curació d'un cas de leucèmia infantil amb una mostra extreta de la sang del cordó umbilical. Abans d'això però, l'ús de la crioconservació ja estava estès en el camp de la medicina, en especial en els instituts d'investigació i centres de reproducció assistida, on existien bancs de teixits, embrions, òvuls i esperma. És llavors, durant l'última dècada del segle XX, que alguns bancs de sang d'Estats Units d'Amèrica i Europa incorporen aquesta tecnologia per conservar cèl·lules extretes de cordó umbilical. Un petit grup d'aquests centres pioners es va associar per formar Netcord, una institució internacional el seu objectiu del qual és

mantenir un nivell de qualitat alt en la recollida de la sang del cordó umbilical, el transport, els anàlisis de les mostres, la separació de les cèl·lules mare, la seva congelació i la conservació en nitrogen líquid. Per aconseguir-ho van crear uns protocols molt estrictes que han de complir tots aquells bancs de cordó umbilical que vulguin estar acreditats per [Netcord](#).

No obstant, abans que les mostres arribin a entrar en el tanc de crioconservació existeix un llarg procés en el que s'inclou la recollida de la sang a l'hospital, el transport fins al laboratori i una sèrie d'anàlisis per assegurar la seva qualitat.

### 8.3.2 Bancs de sang de cordó umbilical a Espanya

Barcelona i Granada tenen dos dels set bancs públics de cèl·lules mare d'Espanya, i per la seva tasca d'investigació també són dels més importants d'Europa, ja que serveixen com a magatzem de material biològic pels científics. De cara al món són una reserva per a possibles transfusions, però aquesta no és la seva única funció, també són necessaris perquè metges, farmacèutics i biòlegs continuïn desenvolupant les seves indagacions. Gràcies als bancs poden cultivar teixits in vitro i realitzar proves que confirmen o llencin pels terres les seves teories, evitant l'ús innecessari d'animals.

Si es vol guarda la sang del cordó umbilical en aquests centres públics només s'ha de demanar i donar llum a un hospital que tingui aquest servei. La mostra s'unirà al banc de donants i quedarà disponible per qualsevol persona que la necessiti, o pels laboratoris. També Mèxic, Argentina, Xile, Veneçuela i Equador tenen els seus propis bancs de sang de cordó umbilical públics, que els permet formar part d'una ampla xarxa internacional, de manera que ells són donants pels ciutadans d'altres nacions que ho necessitin, però al mateix temps poden rebre mostres de sang compatibles des dels Estats Units o les nacions Europees que és on es troben la major part d'aquestes institucions.

Per altra banda, els bancs de sang de cordó umbilical privats busquen guardar de forma exclusiva la mostra obtinguda en un part per curar el mateix nen, a un germà, als progenitors o a qualsevol altre membre de la família. Però a Espanya, la legislació obliga a que totes les mostres estiguin a disposició de la medicina. Davant aquesta situació, les famílies que vulguin tenir un 100% de disponibilitat si en algun moment les necessiten, trien crioconservar-les a l'estranger. Si es decideix guardar a Espanya, estarà igualment apuntada en el banc de donants i és possible que acabi salvant la vida d'una altre persona malalta que no formi part de la mateixa família.

Els bancs de sang de cordó umbilical a Espanya són:

- 1 Vidaplus CM
- 2 CrioCord,
- 3 Sevibe Cells
- 4 VidaCord Espanya
- 5 Secuvita
- 6 Celvitae
- 7 Safety Cord
- 8 Banco Stem Cells
- 9 Future Health
- 10 Ivida
- 11 Banco Suizo
- 12 Crioestaminal
- 13 Bioteca

A Catalunya, el Banc de Sang i Teixits (BST) lidera CONCORDIA, un programa cooperatiu interterritorial per a la donació de sang de cordó umbilical, que es va crear per tal que els gestants de territoris geogràfics sense banc propi poguessin fer donacions. D'aquesta manera, totes les donacions de sang de cordó de Balears, Aragó, Navarra, Extremadura i Cantàbria, i recentment també el Principat d'Andorra, s'envien al banc de cordó del Banc de Sang i Teixits a Barcelona o Girona. Aquest s'ocupa del processament, l'emmagatzematge, la validació de les unitats, l'enviament de dades a registres nacionals (REDMO) i internacionals (NETCORD) i la distribució per a trasplantament.

El programa CONCORDIA disposa de més de 13.600 unitats de sang de cordó umbilical d'alta qualitat, que es troben disponibles en els registres nacionals i internacionals per a qualsevol pacient que les necessiti. S'han processat més de 1.400 unitats i se n'han trasplantat 225. Catalunya és una de les cinc comunitats autònomes d'Espanya que supera les 40 donacions per mil habitants per any.

Sota la denominació de càncer s'inclouen un conjunt de malalties caracteritzades per una producció anòmala d'un determinat tipus de cel·lular de l'organisme. Aquestes cèl·lules tenen una velocitat de creixement i divisió més enllà dels límits normals, de manera que progressivament van envaint l'organisme.

El creixement de les cèl·lules canceroses és diferent al creixement de les cèl·lules normals. En lloc de morir, les cèl·lules canceroses continuen creixent i formen noves cèl·lules anormals. A més, les cèl·lules canceroses poden envair altres teixits, cosa que les cèl·lules normals no poden fer. El creixement sense control i la invasió a altres teixits és el que fa que una cèl·lula sigui cancerosa.

En la majoria dels casos, les cèl·lules canceroses formen un tumor, però en alguns tipus de càncer, com la leucèmia, poques vegades se'n formen. En aquest cas, les cèl·lules canceroses afecten la sang i els òrgans hematopoètics (productor de sang) i circulen a través d'altres teixits en els quals creixen.

D'altra banda, les cèl·lules canceroses sovint es traslladen a altres parts del cos on comencen a créixer i a formar nous tumors que reemplacen el teixit normal. Aquest procés s'anomena metàstasi, el qual passa quan les cèl·lules canceroses entren al torrent sanguini o als vasos limfàtics del nostre cos.

## 9.1 TRACTAMENT DEL CÀNCER

La cirurgia és el mètode més empleat pels tumors petits i localitzats en un lloc concret. Perquè sigui completament eficaç, s'extirpa part del teixit que envolta el tumor per assegurar que totes les cèl·lules canceroses han estat eliminades.

Si el càncer s'ha estès a altres zones, a través de la sang o la limfa, s'ha de realitzar altres tipus de tractaments com la radioteràpia o la quimioteràpia. Aquests dos tractaments es poden dur a terme junt amb la cirurgia per assegurar que el càncer sigui eliminat del tot.

### Radioteràpia

La radioteràpia utilitza partícules d'alta energia capaces de penetrar al cos. A través d'una màquina, anomenada accelerador lineal, es generen i es dirigeixen aquestes partícules cap a la zona concreta afectada on s'hagi d'aplicar. Les altres zones del cos es protegeixen per no rebre radiació.

Les partícules empleades són semblants a les dels raigs X, que s'utilitzen per fer una radiografia normal, no obstant, a l'hora de fer radioteràpia s'apliquen dosis molt més altes.

A vegades pot ser que la radioteràpia afecti a les cèl·lules normals, però aquestes poden arribar a reparar-se soles, tot el contrari del que passa amb les cèl·lules canceroses, que són especialment sensibles a la radiació.

En definitiva, la radioteràpia té com a objectiu el subministrament de suficient radiació al cos per matar les cèl·lules canceroses al mateix temps que s'evita el dany a teixits sans i s'utilitza per destruir tumors que no s'han disseminat a altres parts del cos, reduir el risc que el càncer torni després de la cirurgia o quimioteràpia o retardar el més possible el creixement del càncer.

### Quimioteràpia

La quimioteràpia es tracta de l'aplicació de fàrmacs que actuen sobre les cèl·lules que es divideixen amb gran rapidesa, que és el que solen fer les canceroses. Tot i així, també existeixen altres cèl·lules no canceroses i que també es divideixen de forma ràpida.

Alguns medicament quimioteràpics actuen interrompent la fase on la cèl·lula cancerosa es divideix, fent que el temps de creixement sigui major i la cèl·lula mori. Altres medicaments intervenen en totes les fases de la cèl·lula.



Durant els últims anys, s'han estat emprant combinacions de quimioteràpies (poliquimioteràpia) perquè s'ha comprovat que la seva acció conjunta és més eficaç per destruir el càncer. Es solen combinar medicaments anticancerigens amb mètodes d'acció diferent i capacitat per produir efectes diferents. Amb aquestes mescles pretenen ser més eficaces sobre les cèl·lules canceroses i menys nocives per les cèl·lules normals.

Els medicaments quimioteràpics poden administrar-se de diferents formes: a través d'un comprimit per via oral; mitjançant un sèrum o injecció intravenosa; per injecció intramuscular o mitjançant una injecció a través d'una punció a la medul·la òssia.

### **Efectes secundaris de la quimioteràpia**

Qualsevol medicament pot produir efectes secundaris no desitjables degut a la seva acció sobre l'organisme.

Tal com he explicat anteriorment, els medicaments quimioteràpics, al actuar sobre les cèl·lules canceroses que es divideixen ràpidament, també poden actuar sobre cèl·lules normals de ràpida divisió. Aquestes cèl·lules són per exemple, les de la medul·la òssia i les membranes mucoses del conducte gastrointestinal. Per aquest motiu, alguns d'aquests fàrmacs produeixen nàusees, vòmits, diarrea, nafres a la boca. Altres causen una pèrdua temporal del cabell. La medul·la òssia queda temporalment perjudicada en la seva funció de produir cèl·lules sanguínies. Per això, és més fàcil que es produeixin infeccions, doncs el nombre de leucòcits és inferior, o que es produeixi cansament o anèmia, ja que el nombre d'eritròcits també pot disminuir.

Al ser medicaments molt forts, els efectes secundaris també ho són. Degut a això, la quimioteràpia s'administra en forma de cicles, durant un període de temps s'administren els medicaments i seguidament es deixa un període de descans i de recuperació hematològica.

La leucèmia és un tipus de càncer que afecta els teixits encarregats de fabricar sang, és a dir, la medul·la òssia.

La medul·la òssia d'una persona amb leucèmia produeix grans quantitats de glòbuls blancs anormals (blasts) que s'acumulen i inunden el flux sanguini. Les cèl·lules malignes circulen a la sang i envaeixen els teixits de l'organisme.

Es tracta de trastorns de tipus clonal perquè provenen de la transformació maligna d'una única cèl·lula, que pot ser una cèl·lula precursora sanguínia multipotent (amb capacitat de produir tot tipus de cèl·lules sanguínies) o un progenitor sanguini més madur (amb capacitat de producció de cèl·lules sanguínies limitada a 1-3 línies cel·lulars).

En general, les cèl·lules leucèmiques es divideixen a una velocitat més lenta que les cèl·lules normals i presenten una maduració alterada o nul·la. Tanmateix, aquestes cèl·lules no es moren i s'acumulen progressivament al corrent sanguini, deixant cada vegada menys espai a les cèl·lules normals.

Un cop la sang està repleta de glòbuls blancs defectuosos, aquests no poden complir adequadament la funció de protegir el cos contra malalties, per tant augmenta el risc de contraure infeccions.

A mesura que la leucèmia avança, el càncer interfereix en la producció d'altres tipus de cèl·lules sanguínies com els glòbuls vermells o les plaquetes, causant anèmies o problemes amb hemorràgies.

La pèrdua de propietats de la sang, per canvi dràstic en la seva composició pot produir múltiples complicacions, que són les que poden originar la mort en un termini més o menys curt de temps.

## 10.1 CAUSES

La causa de la leucèmia és desconeguda, encara que està demostrat que no és hereditària ni contagiosa.

Tot i així, s'han associat varis factors a un augment de risc a patir leucèmia: algunes anomalies de naixement com el síndrome de Down, les radiacions tant de tipus mèdic com les associades a bombes atòmiques o centrals nuclears o certs agents mutàgens com el benzè en poden ser la causa. També en poden generar alguns virus, ja que poden canviar la dotació genètica d'una cèl·lula; o per exemple, el germà bessó d'un pacient amb leucèmia té més possibilitats de contraure la malaltia, degut a la similar genètica.

Les causes que es solen relacionar amb la leucèmia són les següents:

- **Radiacions:**

S'admet que les radiacions ionitzants poden ser causa de leucèmia. L'exposició radiant pot ser deguda a les fonts nuclears i a la teràpia mèdica com la radioteràpia. Existeixen alguns caràcters d'aquesta exposició: en primer lloc, la incidència sembla estar en relació amb la dosi rebuda; en segon lloc, existeix un període que oscil·la entre 2 i 20 anys entre exposició i aparició de la malaltia; i en tercer lloc, sembla ser que les leucèmies mieloides són les que es presenten a conseqüència de la irradiació.

Després dels bombardeigs atòmics de Hiroshima i Nagasaki, totes les formes de leucèmies, excepte la leucèmia limfoide crònica, van augmentar la seva incidència entre les poblacions exposades a aquests bombardeigs. El pic de incidència va ser assolit entre els cinc i deu anys després de l'exposició, però després de 30 anys, la incidència continuava essent lleugerament superior a l'esperada.

En quant a les radiacions utilitzades a la pràctica mèdica, aquelles persones que reben radiacions per diferents causes, tenen un major risc de contraure leucèmies.

- **Substàncies químiques:**

Diferents substàncies químiques són tòxiques per la medul·la òssia i no és improbable que provoquin leucèmies. L'exposició de benzè, un dissolvent orgànic, ha estat associada molt estretament amb el desenvolupament de la leucèmia. També, l'exposició a altres drogues com la fenilbutazona, l'arsènic i el cloramfenicol o alguns agents alquilants utilitzats en quimioteràpia també han estat senyalats com capaços d'augmentar el risc de la malaltia.

- **Agents infecciosos:**

S'ha insistit en l'origen viral d'algunes leucèmies humanes com s'ha demostrat en algunes espècies animals, per exemple la leucèmia aviària. Tot i així, s'ha estudiat l'existència dels quadres infecciosos patits per malalts abans de presentar-se la leucèmia, les infeccions patides per la mare durant la gestació, la possibilitat de contagi de la leucèmia aviària a veterinaris i el personal que maneja les aus; però tots aquests treballs no confirmen la relació causal. Tampoc s'ha pogut verificar la possibilitat que un malalt transmeti la leucèmia a la seva dona o als fills, ni tan sols s'ha desenvolupat una leucèmia en individus que van rebre transfusions de sang de donadors que més tard van presentar una leucèmia.

- **Edat:**

Les leucèmies tenen una incidència més o menys important depenent de l'edat. Existeix un pic a la infància de prop de 5 per cada 100.000 habitants, entre els dos i quatre anys; després aquesta decreix a la resta de la infància.

A totes les edats, la forma més freqüent de leucèmia és la leucèmia aguda, essent d'aquest tipus quasi totes les leucèmies infantils i de l'adult jove i casi les dues terceres parts de les leucèmies que afecten a l'adult.

- **Sexe:**

L'home és més freqüentment afectat per leucèmia que la dona, sobretot per la leucèmia limfoide crònica. Aquest excés masculí probablement està relacionat amb factors ocupacionals.

- **Raça:**

La leucèmia predomina a la raça blanca sobre la negra i destaca la seva incidència entre la població jueva. En els negres, la leucèmia és poc comuna (com demostra la informació proporcionada per registres de càncer d'Àfrica). També és baixa la incidència en les poblacions asiàtiques.

- **Factors genètics:**

S'han observat pocs casos de cúmuls familiars de leucèmies. El mateix es pot dir de leucèmies que afecten als bessons: rarament afecta als dos.

Encara que, algun tipus de leucèmia, com la leucèmia mieloide crònica, són causades per factors genètics.

## 10.2 SÍMPTOMES

Els símptomes de la leucèmia són produïts per un elevat nombre de cèl·lules leucèmiques i un baix nombre de cèl·lules sanguínies sanes.

El dany a la medul·la òssia, degut al desplaçament de les cèl·lules normals per un major nombre de glòbuls blancs immadurs, resulta una manca de plaquetes, les encarregades del procés de coagulació de la sang. Això significa que les persones amb leucèmia poden sagnar excessivament o desenvolupar petits punts de sang cutanis.

Els glòbuls blancs, que estan involucrats en la lluita contra els organismes patògens, no solen estar funcionals. Això pot provocar que el sistema immunològic del pacient no funcioni bé, és a dir, sigui incapaç de lluitar contra una infecció o que comenci a atacar altres cèl·lules del cos. A causa d'això sovint experimenten infeccions a les amígdals, úlceres a la boca, diarrea, pneumònia o [infeccions oportunistes](#).

Finalment, la deficiència de glòbuls vermells porta a l'anèmia, que pot causar [dispnea](#), pal·lidesa, hematomes sense rebre cops i hemorràgies nasals i/o cutànies.

Altres símptomes són la sensació de malestar, dolor als ossos i a les articulacions, febre, calfreds, suors, sensació de fatiga i altres semblants als de la grip. També són comuns les nàusees, la pèrdua de pes o l'engrandiment del fetge i la melsa.

Si les cèl·lules leucèmiques envaeixen el sistema nerviós central, els símptomes passen a ser neurològics, com mals de cap.

No és fàcil detectar la leucèmia en el seu estat inicial amb un anàlisi de sang, ja que els leucòcits immadurs s'acumulen inicialment a la medul·la. Per tant, s'extreu una mostra de l'interior del moll de l'ós, habitualment de l'estèrnum o de la corona del maluc, per revisar-ne el contingut.

## 10.3 CLASSIFICACIÓ

Les leucèmies solen classificar-se en funció de:

- La velocitat de progressió de la malaltia (agudes i cròniques).
- El tipus de cèl·lula sanguínia afectada (mieloides i limfoides).
- L'edat del pacient (infants i adults).

### Leucèmies agudes

Les leucèmies agudes es caracteritzen pel ràpid augment de cèl·lules sanguínies immadures. Aquestes cèl·lules no realitzen les funcions sanguínies adequades i necessàries, i ocupen un espai que permetria el desenvolupament de les cèl·lules madures. És molt important que el tractament sigui precoç ja que la progressió cel·lular i la dispersió de les cèl·lules malignes pot fer que la leucèmia arribi a altres òrgans corporals.

Aquest tipus de leucèmia és el més comú entre nens i adults joves, de fet, és la causa més comuna de mort infantil als Estats Units per damunt de qualsevol altre tipus de malaltia maligna.

### Leucèmies cròniques

La leucèmia crònica també es detecta per la presència de blasts a la sang, però aquests solen ser més madurs i poden realitzar algunes de les seves funcions normals. El nombre de cèl·lules blàstiques augmenta amb menor rapidesa que en la leucèmia aguda, de manera que l'evolució de la malaltia és més lenta i pot romandre asimptomàtica durant molt de temps. Per la qual cosa no sempre s'administra el tractament immediatament, sinó que la malaltia es controla durant un temps per assegurar la màxima eficàcia de la teràpia.

La leucèmia crònica apareix principalment en persones adultes, però teòricament pot aparèixer en qualsevol grup d'edat.

### 11.1 LEUCÈMIA MIELOIDE AGUDA

La leucèmia mieloide aguda, també denominada no limfàtica, és una neoplàsia hematològica originada per la transformació clonal d'una cèl·lula d'estirp mieloide que prolifera i madura de forma anòmala, degut a la pèrdua de sensibilitat als mecanismes normals de control de la reproducció i la maduració, duent a l'acumulació medul·lar i sanguínia de precursors mieloides immadurs.

En les últimes dues dècades s'han produït grans avenços en el seu tractament, basant-se fonamentalment en la [quimioteràpia combinada intensiva](#) i el trasplantament de medul·la òssia, que ha originat la possibilitat de curació del 50% en els casos seleccionats.

La leucèmia mieloide aguda és la leucèmia més freqüent en l'adult, amb dos pics de incidència màxima als 25-30 i als 60-70 anys.

#### Classificació

El quadre clínic de presentació de les leucèmies mieloides agudes, com el de qualsevol leucèmia aguda, es basa en la invasió tissular produïda per la proliferació neoplàsica i el fracàs de la hematopoesi normal.

Generalment els pacients presenten, de forma més o menys aguda, un quadre general d'astènia, malestar i anorèxia, acompanyat de manifestacions hemorràgiques (típicament púrpura cutània i hemorràgies mucoses espontànies), símptomes d'anèmia i febre, habitualment reflex d'una infecció bacteriana.

En l'exploració física s'evidencien els signes clàssics de [diàtesis hemorràgica](#) i anèmia, junt amb [adenopaties](#). Pot haver-hi febre i, quan és focal, sol estar causada per infeccions en la faringe o el pulmó. La infiltració leucèmica en altres teixits es manifesta, en alguns casos, com gingivitis o [leucèmides cutànies](#).

## Diagnòstic

Es segueixen una sèrie de procediments per detectar la leucèmia mieloide aguda:

### Hemograma

S'empra un recompte sanguini complet, és a dir, s'extreu sang introduint una agulla en una vena, aspirant i fent fluir la sang cap a un tub. La mostra de sang s'envia a un laboratori on es contenen els glòbuls blancs, els glòbuls vermells i les plaquetes.

La presència de cèl·lules leucèmiques (blasts) a la sang perifèrica és la clau pel diagnòstic de la leucèmia.

### Aspiració i biòpsia de la medul·la òssia

Després d'adormir una àrea petita de la pell, s'insereix una agulla de Jamshidi a l'ós del maluc o l'estèrnum del pacient, d'on s'extreuen mostres de sang, ós i medul·la òssia per examinar-les amb un microscopi.

Invariablement la medul·la òssia està envaïda per cèl·lules leucèmiques i amb prou feines queden restes d'hematopoesi normal.

### Immunofenotipificació cel·lular

Procés que s'utilitza per identificar cèl·lules, segons els tipus d'antígens o marcadors en la superfície de la cèl·lula. S'empra en el diagnòstic de leucèmia mieloide aguda mitjançant la comparació de les cèl·lules canceroses amb les cèl·lules normals dels sistema immunitari. Per exemple, un estudi citoquímic, és a dir, l'estudi de la presència de certs components químics en l'interior de les cèl·lules hematopoètiques per la identificació de l'estirp cel·lular, permet fer una prova en les cèl·lules d'una mostra de teixit mitjançant l'ús de tints per determinar si hi ha certs canvis en la mostra. Una substància química pot produir un canvi de color en un tipus de cèl·lula leucèmica, però no en altres tipus de cèl·lules.

### Prova de reacció en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa:

La reacció en cadena de la polimerasa és un mètode de laboratori utilitzat per fer moltes còpies d'una seqüència específica d'ADN, i és la transcriptasa inversa l'enzim encarregat de fer-ne les còpies.

La prova consisteix en l'estudi de les cèl·lules d'una mostra de teixit mitjançant substàncies químiques per detectar si hi ha certs canvis en l'estructura o el funcionament dels gens.



## Tractament

Una vegada detectada una leucèmia mieloide aguda, el pacient ha de ser immediatament ubicat en un servei d'hematologia amb els mitjans apropiats.

El diagnòstic de la leucèmia s'ha de fer el més ràpid possible, habitualment en el termini màxim de 72 hores.

La fase visible de la leucèmia és l'estat en què l'organisme conté una càrrega tumoral d'aproximadament un bilió de cèl·lules. L'atac inicial que s'empra (quimioteràpia) té com a objectiu la desaparició de gran part d'aquest número cel·lular, entrant en la fase invisible de la malaltia, o en el que Ellison va definir l'any 1968 com remissió complerta: estat de la medul·la sense excés de blasts (habitualment entès com < 5%) al menys durant un mes. Tanmateix, en la majoria dels casos es produeix un retrocés fins a la fase visible, per la qual cosa el tractament post remissió o segona remissió és essencial per aconseguir l'eradicació de la leucèmia i per tant la curació.

Es consideren, per tant, tres fases del tractament:

### 1. Inducció

Consisteix en emprar quimioteràpia al malalt per aconseguir la remissió complerta.

El tractament d'inducció s'aplica durant uns dies. Al dia 14, si no es detecten blasts a la sang, es practica una punció medul·lar. S'ha de trobar el desenvolupament aturat de la medul·la sense cèl·lules cancerígenes. Si més del 5% de les cèl·lules són clarament blàstiques, generalment es considera que la malaltia és una leucèmia persistent i s'administra immediatament un nou cicle d'inducció sense esperar a la recuperació medul·lar.

La quimioteràpia d'inducció presenta un esquema d'administració anomenat "7+3", en que la citorabina és administrada de forma continua durant els set primers dies i l'antacilina durant els 3 següents.

En teoria, amb aquest tractament s'ha d'aconseguir un 50-75% de remissió complerta. La mortalitat tòxica oscil·la entre un 2-20% segons els diversos factors de risc. La majoria de les morts en inducció es produeixen per una infecció i/o una hemorràgia.

Un 15-20% dels pacients són resistents, és a dir, que les cèl·lules canceroses es resisteixen als efectes de la quimioteràpia. D'aquests, al voltant d'un 30-40% poden entrar en remissió amb un segon cicle idèntic administrat (no es practica la segona quimioteràpia fins haver passat almenys 7 dies des de la primera).

Els pacients que segueixen mostrant resistència a les dues quimioteràpies i sobreviuen a la llarga **aplàsia**, han de passar a tractaments de segona línia (que explicaré més endavant). També es pot aplicar una quimioteràpia intratecal ja que les cèl·lules canceroses s'acumulin al

cervell perquè no els afectin les dosis.

## 2. Tractament post remissió

El 90% dels pacients en remissió completa recaurien en el termini de 4-6 mesos si el tractament no continués.

En diversos estudis publicats en els anys vuitanta es va demostrar que qualsevol tipus de tractament post remissió (consolidació o intensificació) prolonga la duració de la remissió completa, però hi ha diferències importants entre aquests en quant a la capacitat de curació definitiva. S'ha demostrat que els tractaments més agressius condensats en un temps no superior a 6 mesos són els més eficaços i poden curar un número significatiu de malalts si sobreviuen a la seva gran toxicitat. Inclús els factors de risc de la leucèmia al diagnòstic perden valor davant la potència del tractament si el pacient és capaç de suportar-lo.

El tractament post remissió consta de dues fases:

### 2.1 Consolidació

Procés que es realitza amb el pacient ingressat i que consisteix en les repeticions de la mateixa quimioteràpia que en la inducció (dues o tres vegades) immediatament després d'haver aconseguit la remissió completa, ja que encara queden cèl·lules leucèmiques no detectables mitjançant les tècniques de diagnòstic actuals.

La mortalitat tòxica dels cicles de consolidació d'aquest tipus no sol superar el 2%, encara que depèn de la situació clínica del malalt, per exemple, infeccions adquirides durant les aplàsies prèvies (infeccions pulmonars o hepàtiques) o toxicitats acumulatives (cardíaca, hepàtica o renal).

Amb una inducció i una consolidació amb dos o tres cicles més d'aquest tipus sense més tractament es pot aconseguir fins el 20% de supervivència lliure de malaltia en els pròxims tres anys.

No obstant això, per a pacients amb un elevat risc de recaiguda es sol recomanar el trasplantament de medul·la òssia, si el pacient és capaç de tolerar-lo i si hi ha un donant compatible.

### 2.2 Intensificació (quimioteràpia intensiva)

Aquest concepte va aparèixer per primer cop per Bloomfield a 1985, com un tractament altament **mielosupressor**, en el que s'empren fàrmacs a dosis tolerables. Amb un o dos cicles d'intensificació s'acaba amb el tractament, que ha necessitat uns sis mesos de duració total per administrar la inducció, els dos o tres cicles de consolidació i un o dos d'intensificació.

La intensificació en la leucèmia mieloide aguda es basa en l'ús d'altas o intermèdies dosis d'**ARA-C** durant uns quatre o cinc dies, per aquells pacients que no han patit una recaiguda.

## 3. Trasplantament de progenitors hematopoètics:

El trasplantament de progenitors hematopoètics no és més que una intensificació quimioteràpica màxima en la qual es rescata el malalt de la toxicitat, amb la infusió de cèl·lules mare hematopoètiques. Aquestes poden obtenir-se de la medul·la òssia directament per punció de cordó umbilical i aspiració de la sang perifèrica. En tots dos casos el donant pot ser al·logènic amb histocompatibilitat idèntica o autòleg.

**Trasplantament autòleg en leucèmia mieloide aguda:**

Té l'avantatge que qualsevol malalt que abasti una remissió completa es pot sotmetre a aquest tractament encara que, es posa un límit d'edat de 60 anys per considerar-se altament tòxic per damunt d'aquesta edat.

Encara que, l'any 2000, un fàrmac anomenat "Mylotarg" va ser aprovat als Estats Units per a pacients majors de seixanta anys amb una recaiguda de leucèmia mieloide aguda i incapaços de suportar altes dosis de quimioteràpia.

Per dur a terme aquest tipus de trasplantament, primer s'extreu medul·la òssia en remissió completa del mateix pacient, s'incuba just després i es manipula in vitro amb agents antileucèmics (anticossos monoclonals anti-CD mieloides) per eliminar les cèl·lules canceroses. Seguidament, aquesta medul·la òssia es guarda. Després, el pacient rep quimioteràpia en dosis altes amb o sense radioteràpia per destruir tota la medul·la òssia restant. Finalment, es recupera la medul·la del donant i se l'hi injecta al pacient a una vena per reemplaçar el moll de l'os destruït. Les cèl·lules mare injectades, tarden uns dies fins a arribar a la medul·la òssia i allà produir noves i sanes cèl·lules sanguínies, per tant durant aquest període de temps, el pacient està exposat a qualsevol malaltia, ja que no té prou glòbuls blancs per combatre-les.

A la medul·la òssia hi ha una cèl·lula mare per cada dos mil cèl·lules. Per aconseguir un nombre suficient de cèl·lules mare cal extreure gairebé un litre de medul·la, per aquest motiu cal realitzar múltiples punxades i el pacient ha d'estar anestesiàt.

Els resultats del trasplantament autòleg de medul·la òssia ofereixen al voltant del 40% de supervivència lliure de malaltia durant als 3 anys pròxims, amb una toxicitat d'un 10-15% i un percentatge de recaigudes del 40% aproximadament.

**Trasplantament al·logènic:**

El trasplantament al·logènic és en teoria la màxima esperança de curació definitiva de la leucèmia mieloide aguda, ja que a més de la quimioteràpia intensiva, proporciona al pacient una nova medul·la òssia sana. El límit d'edat establert per poder aplicar-se aquest tractament és fins als trenta-cinc o quaranta anys i només un 25-30% dels malalts tenen un donant germà amb una histocompatibilitat idèntica.

L'ús de donants no emparentats en la leucèmia aguda està limitat degut a la lentitud de la cerca i perquè els resultats que es coneixen són negatius, ja que es tracta de malalts amb molt mal pronòstic en els quals no els hi ha estat possible rebre o els ha fracassat un trasplantament autòleg.

Els resultats del trasplantament al·logènic es complica per la malaltia de l'empelt contra l'hoste. La incidència d'aquesta malaltia és del 30-40% contribuint al percentatge del 70% de mortalitat global de trasplantaments al·logènics ( que oscil·la entre un 10-30%).

Aquest trasplantament en la primera remissió complerta produeix una supervivència lliure de malaltia als tres anys del 40-60% amb un percentatge de recaigudes del voltant del 20% i una mortalitat tòxica que pot arribar al 20%.

## 11.2 LEUCÈMIA MIELOIDE CRÒNICA

La leucèmia mieloide crònica (LMC) és una malaltia que s'engloba dins d'un grup comú denominat síndromes mieloproliferatius crònics, que es caracteritzen per presentar alteracions derivades d'una proliferació maligna de la medul·la òssia que afecta a totes les sèries hematopoètiques.

En concret la LMC és una malaltia tumoral hematològica maligna que s'adquireix per un defecte genètic a la cèl·lula multipotent hematopoètica i es caracteritza per l'augment predominant de la sèrie granulòcit, encarregada de la producció dels leucòcits. És a dir, la transformació de la cèl·lula mare hematopoètica a una cèl·lula cancerosa provoca creixement descontrolat dels glòbuls blancs (la sèrie mieloide: granulòcits i monòcit) i això causa, si no es controla, un augment massiu de la seva concentració en sang.

### Incidència

La LMC és una leucèmia freqüent, que suposa el 15-20% de les leucèmies cròniques de l'adult amb incidència anual de 1-2 casos de cada 100.000 habitants. En general, persones de totes les edats poden patir leucèmia mieloide crònica, no obstant, resulta més freqüent a mesura que l'edat augmenta.

El promig d'edat dels pacients amb LMC és de 53 anys (varia entre 45 a 55 anys), entre els quals entre el 12% i el 30% són pacients amb 60 anys o més. I aproximadament un 10% dels pacients són nens i adolescents menors de 20 anys.

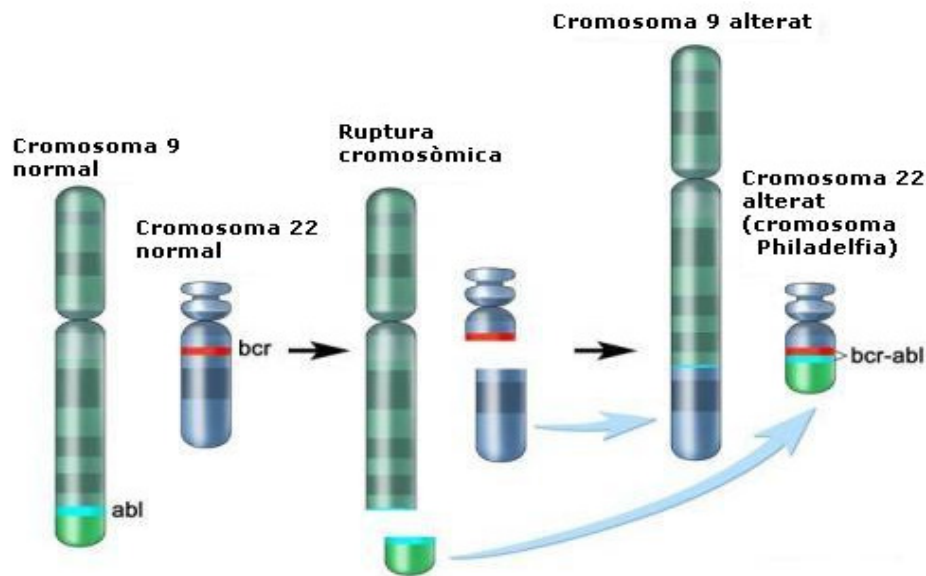
## Causes

La causa de leucèmia mieloide crònica és desconeguda. No hi ha evidència clara que tingui relació amb fàrmacs o infeccions; els estudis dels efectes de les bombes atòmiques i dels supervivents de l'accident nuclear de Chernobil demostren que només grans dosis de radiació poden induir l'aparició d'una leucèmia mieloide crònica.

Tot i així, implicat en la gènesis de la LMC es troba l'anomenat cromosoma Philadelphia. Aquest cromosoma es produeix com a conseqüència d'un estímul capaç d'alterar, de manera desconeguda, l'estructura de dos cromosomes (el 9 i el 22), els quals es passen d'un a l'altre el seu contingut. Com a conseqüència es produeix una proteïna anormal, responsable de la transformació neoplàsica en la LMC.

S'ha demostrat que aquesta alteració apareix en el 95% dels casos a les cèl·lules dels pacients afectats per leucèmia mieloide crònica.

Al donar-se aquesta alteració es posen en contacte dos oncògens, és a dir, dos gens que si s'alteren poden desencadenar processos oncogènics (processos que causen neoplàsies). Junts donen lloc a una proteïna que estimula la proliferació cel·lular dels mieloblasts, els precursors dels leucòcits no limfòcits principalment, encara que aquesta proteïna també pot actuar sobre els precursors dels eritròcits i de les plaquetes (megacariòcits). Quan aquesta proteïna activa la proliferació cel·lular dels mieloblasts, les cèl·lules comencen a reproduir-se i a ocupar espai a la medul·la òssia, desplaçant la resta de les línies cel·lulars sanes, que disposen de menys espai per proliferar. Els leucòcits cancerosos passen a la sang i és quan poden colonitzar altres òrgans, especialment ganglis, el fetge i la melsa.



Formació del cromosoma Philadelphia  
<http://journalmex.wordpress.com>

## Síntomes

Els símptomes de la leucèmia mieloide aguda es classifiquen segons les fases en les quals es troba la malaltia:

### Fase crònica

Inicialment la majoria dels pacients no solen presentar cap tipus de símptoma ja que hi ha molt poques cèl·lules blàstiques a la sang i a la medul·la òssia. És en aquest moment quan es troben en una fase crònica, que dura entre 4 a 6 anys. A mesura que progressa la malaltia, s'estableix un síndrome tòxic, caracteritzat per cansament, debilitat, pèrdua de pes, anorèxia o símptomes derivats de l'esplenomegàlia (engrandiment de la melsa).

Quan els leucòcits proliferen i surten a la sang tendeixen a envair els ganglis, amb la qual cosa és freqüent que els pacients presentin adenopaties. És comú també que en la majoria dels casos s'experimenti hepatomegàlia i esplenomegàlia per la mateixa invasió de leucòcits, és a dir, l'engrandiment del fetge i la melsa.

## **Fase accelerada**

Al progressar la malaltia, la proliferació dels leucòcits s'accelera i comencen a aparèixer formes immadures a la sang: és el que es denomina fase accelerada de la leucèmia mieloide crònica. Aquesta fase sol durar aproximadament un any i el 85% dels pacients són diagnosticats en aquesta fase degut a que la majoria passen directament de la fase crònica a l'accelerada.

A la sang perifèrica es veu leucocitosis, és a dir l'augment de leucòcits; a la medul·la òssia hi ha una proliferació de granulòcits amb disminució del nombre de precursors eritròcits i megacariòcits.

## **Fase blàstica**

Més endavant, establerta ja la fase de transformació, a mesura que les cèl·lules immadures van envaint la medul·la òssia i ocupen més del 50% del teixit o bé la seva presència en sang supera el 30%, s'entra en el que es denomina crisi blàstica, ja que en aquest moment són les cèl·lules blàstiques precursoras immadures mieloides o limfoides les predominants.

En aquesta fase es produeix un deteriorament de l'estat general, s'accelera la pèrdua de pes, es perd la gana i augmenta el cansament. L'anèmia empitjora, cosa que contribueix a l'empitjorament de l'estat del pacient. També tendeix a augmentar encara més la mida del fetge i la melsa, apareix febre, dolor ossi i en ocasions poden fer-se fractures. Degut al baix recompte de plaquetes i de leucòcits sans apareixen hemorràgies i infeccions severes.

A causa de l'alteració genètica de la cèl·lula mare en estadis maduratiu més precoços, la leucèmia mieloide crònica presenta crisis clíniques similars a la leucèmia aguda. El 80% dels casos evolucionen a leucèmia mieloide aguda, i el 20% a leucèmia limfoide aguda. Excepcionalment, la transformació de leucèmia crònica a fase aguda, és a dir, la proliferació de formes no madures, pot tenir lloc en leucòcits que es trobin colonitzant altres òrgans i no en la medul·la òssia. Si això succeeix, els tumors formats per mieloblasts que es produeixen en aquests òrgans reben el nom de cloromes.

Aquesta fase normalment dura entre 3 a 6 mesos i, si no es tracta a temps, és letal.

## **Diagnòstic**

En molts dels casos, els pacients reben el diagnòstic de leucèmia mieloide crònica abans de presentar símptomes, a través d'un anàlisi de sang normal, anomenat hemograma complet, que proporciona un recompte de la quantitat dels diferents tipus de cèl·lules de la sang. A

l'hemograma s'hi observa una gran leucocitosis, a vegades de fins i tot 300.000 leucòcits/mm<sup>3</sup>, essent els valors normals entre 5.000 i 9.000 leucòcits/mm<sup>3</sup>. També poden haver-hi nivells baixos de glòbuls vermells (anèmia) o bé un augment o una disminució de la quantitat de plaquetes.

Amb la sospita d'una leucèmia mieloide crònica s'ha de realitzar un estudi de medul·la òssia mitjançant una biòpsia, en la que s'observa un important predomini de la sèrie granulòcit, amb cèl·lules en tots els estats evolutius. També s'ha d'incloure de forma imprescindible la realització d'un estudi genètic on es demostra l'existència del cromosoma Philadelphia.

Per detectar-lo es realitza una reacció citoquímica de la fosfatasa alcalina granulocitària. Es basa en una tècnica de tinció que té per objectiu estudiar la presència de certs desordres en l'interior de les cèl·lules sanguínies hematopoètiques.

També es poden realitzar proves amb imatges per determinar si el càncer està afectant a altres parts del cos. Per exemple, a vegades s'utilitza un estudi per tomografia computada (TAC) o un examen ecogràfic per observar la mida de la melsa en els pacients amb leucèmia mieloide crònica. La tomografia computada (TAC) crea una imatge tridimensional de l'interior del cos mitjançant una màquina de raigs X mentre que l'ecografia és una prova que utilitza ones de so d'alta freqüència per produir imatges de l'interior del cos.

## Tractament

La leucèmia mieloide crònica, com he dit anteriorment, es desenvolupa en tres fases. La inicial, denominada fase crònica, que amb el temps evoluciona, passant prèviament per una fase d'acceleració, a una fase aguda en la que la LMC es transforma en una leucèmia aguda. El tractament dependrà de la fase en que es trobi la malaltia.

El tractament de leucèmia mieloide crònica en fase crònica inclou els següents procediments:

- **Teràpia dirigida amb un inhibidor de la tirosina cinasa**

Consisteix en un tipus de tractament en el que s'utilitza l'inhibidor de la tirosina cinasa, un medicament que interfereix la comunicació entre les cèl·lules i les divisions cel·lulars i que pot prevenir el creixement del tumor.

Aquesta teràpia pot tenir menys efectes secundaris que altres tipus de tractaments pel càncer.



- **Quimioteràpia oral**

Es tracta d'un tractament intensiu per destruir les cèl·lules canceroses mitjançant medicaments, normalment hidroxiurea i busulfan, depenent del grau de leucosis.

- **Teràpia biològica (interferó) amb quimioteràpia o sense**

Consisteix en un tractament per estimular o restaurar la capacitat del sistema immunitari per lluitar contra el càncer, les infeccions i altres malalties. La substància utilitzada en aquesta teràpia és l'interferó, un modificador de la resposta biològica que impedeix la multiplicació de les cèl·lules canceroses i pot retardar el creixement d'un tumor.

- **Esplenectomia**

Es tracta d'una operació per treure la melsa. Abans s'emprava perquè es sospitava que l'evolució fins a la fase aguda podria iniciar-se a la melsa, però actualment s'ha comprovat que no sembla ser així. Tot i així s'aplica per evitar els dolors derivats de l'esplenomegàlia.

- **Autotrasplantament de cèl·lules mare**

Tractament a la fase aguda:

- **Teràpia dirigida amb un inhibidor de la tirosina cinasa.**
- **Teràpia biològica (interferó).**
- **Quimioteràpia de dosis altes.**
- **Trasplantament de cèl·lules mare.**
- **Teràpia de transfusió per substituir els glòbuls vermells, les plaquetes, i algunes vegades els glòbuls blancs, per alleujar els símptomes i millorar la qualitat de vida.**

Tractament a la fase blàstica:

El 30% o més de blasts a la sang perifèrica o a la medul·la òssia són diagnòstics de crisi blàstica.

- **Crisi blàstica limfoide**

Representen el 25% de les crisis blàstiques i han de ser tractades com una leucèmia limfoide aguda. D'aquesta manera el 60% dels pacients obtenen la remissió complerta.

- **Crisis blàstica mieloide:**

La quimioteràpia intensiva (com a la leucèmia mieloide aguda) només produeix un 20% de remissió complerta, i inclús en aquests pacients la supervivència mitjana és de 6 mesos.

En els dos tipus de crisis blàstica s'ha de dur a terme el trasplantament de medul·la òssia o cordó umbilical al·logènic o singènic. En el cas de la crisis blàstica limfoide s'obtenen un 50% de supervivència a llarg termini si el trasplantament al·logènic es realitza abans d'obtenir una segona fase blàstica.

### **Trasplantament de cèl·lules precursoras hematopoètiques en la leucèmia mieloide crònica**

En la leucèmia mieloide crònica es poden dur a terme dos tipus de trasplantaments de cèl·lules hematopoètiques:

1. El trasplantament de progenitors hematopoètics d'un donant, ja sigui d'un germà bessó genèticament idèntic o al·logènic, el que es realitza entre dos individus familiars o no. El trasplantament de medul·la òssia procedent de germans HLA compatibles és l'estàndard, el més utilitzat i el que s'obtenen millors resultats. El trasplantament de cèl·lules mare de cordó umbilical es troba en vies d'investigació
2. El trasplantament autòleg de medul·la òssia, en el que s'utilitzen les cèl·lules medul·lars del propi pacient, o de cèl·lules hematopoètiques de sang perifèrica.

## **Resultats**

### **Resultats dels trasplantaments de medul·la òssia en la fase accelerada**

Trasplantament singènic:

Gairebé el 30% dels pacients trasplantats aconseguen sobreviure. La mortalitat és deguda al trasplantament de medul·la òssia i a les recaigudes.

Trasplantament al·logènic:

Aproximadament un 20% dels pacients poden sobreviure a llarg termini. No obstant, la mortalitat en els primers 100 dies és molt alta (fins el 50% moren, degut a infeccions) i la supervivència lliure de malaltia als 5 anys ronda el 20%. Les recaigudes són molt freqüents.

## Resultats del trasplantament de medul·la òssia en la crisi blàstica

Trasplantament singènic:

Els resultats són molt negatius, amb gran mortalitat en el trasplantament i constants recaigudes.

Trasplantament al·logènic:

Els resultats són millors que en el cas del trasplantament singènic, degut a que hi ha menys recidives. Es pot obtenir una supervivència lliure de malaltia a llarg termini del 14%.

### 11.3 LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA AGUDA

La leucèmia limfoide aguda és un càncer de sang i medul·la òssia originat per una lesió genètica adquirida de l'ADN d'una cèl·lula de l'estirp limfoide que prolifera originant quantitats excessives de limfòcits immadurs (limfoblasts). Aquests limfòcits anormals són incapaçs de combatre correctament les infeccions, i a mesura que la malaltia avança, es redueix l'espai ocupat pels glòbuls blancs saludables, glòbuls vermells i plaquetes.

Les cèl·lules malignes de LLA són cèl·lules precursors limfoides que estan detingudes en una etapa precoç del desenvolupament. Aquesta detenció és causada per l'expressió anormal de gens, generalment com resultats de translocacions cromosòmiques. Els limfoblasts reemplacen els elements hematopoètics, provocant una disminució marcada de la producció de cèl·lules sanguínies normals, generant anèmia i trombocitopènia, en graus variables. Els limfoblasts també proliferen en òrgans diferents a la medul·la òssia, particularment a la melsa, el fetge i els ganglis limfàtics.

La leucèmia limfoide aguda és la malaltia maligna més freqüent de la infància amb una incidència aproximada de 3.2 casos per cada 100.000 habitants a l'any. Suposa el 75% de les leucosis agudes infantils, però només el 20% de les de l'adult.

La leucèmia limfoide aguda és un problema de salut de primer ordre en els països desenvolupats on el càncer és la segona causa de mort en nens menors de quinze anys, sent la leucèmia el tipus més freqüent de tumor a aquestes edats.

La leucèmia limfoide aguda ha servit per demostrar que el càncer metastàtic és curable amb quimioteràpia. La millora en el seu tractament ha estat espectacular.

Històricament la supervivència mitjana d'aquesta malaltia era menor de dos mesos. A 1967 es va desenvolupar un tractament que va obtenir el 50% de curacions, mentre que actualment

dos terços de les leucèmies limfoides agudes infantils i un terç de les de l'adult es curen amb un tractament quimioteràpic. A més a més, el percentatge de fallades de la quimioteràpia es corregeixen posteriorment amb èxit amb el trasplantament de cèl·lules mare hematopoètiques.

## Classificació

També hi ha diferents subgrups de LLA d'acord amb les següents condicions:

- Si el tipus de cèl·lules sanguínia afectada és un limfòcit B o un limfòcit T.
- L'edat del pacient en el moment del diagnòstic. Es considera leucèmia limfoide aguda infantil en pacients menors de 10 anys, i adulta en majors de 10 anys.
- Si hi ha certs canvis en els cromosomes.

## Evaluació inicial

Quan es presenta un cas de leucosis aguda es requereix realitzar, de una forma ràpida i sistemàtica, un sèrie de procediments per obtenir el diagnòstic, avaluar els **factors pronòstics** i preparar el pacient per rebre la quimioteràpia adequada. El malalt ha de ser tractat en un centre amb experiència i si és possible incloure'l en protocols d'investigació, en particular si és adult. S'ha de tenir en compte, també, la prova per determinar el tipus de grup sanguini, per un possible trasplantament hematopoètic.

Sense un diagnòstic correcte no és possible aplicar el tractament adequat, i sense una avaluació crítica dels factors pronòstics l'anàlisi dels resultats serà poc informatiu. Per això es comenten en primer lloc els aspectes del diagnòstic i pronòstic de la leucèmia limfoide aguda i posteriorment el tractament.

## Diagnòstic

Els estudis que es requereixen per realitzar el diagnòstic i avaluar el pronòstic inclouen un recompte complert de cèl·lules sanguínies, **immunofenotipificació**, estudi citogenètic i molecular i aspiració de medul·la òssia, amb una presència d' entre el 30% i 100% de cèl·lules

blàstiques.

També es fan exàmens per buscar canvis cromosòmics a les cèl·lules, de manera que les leucèmies amb certs tipus de canvis cromosòmics tenen un pronòstic descoratjador, mentre que aquelles amb altres tipus de gents poden tenir un pronòstic molt bo.

### Citogenètica y biologia molecular

L'examen de cèl·lules leucèmiques mitjançant tècniques citogenètiques permet la identificació d'anomalies cromosòmiques o genètiques a les cèl·lules. Al voltant del 25% dels nens amb leucèmia limfoide aguda posseeixen un excés de cromosomes en les cèl·lules canceroses. Això es denomina hiperdiploïdia, que designa una quantitat de cromosomes superior als 46 cromosomes normals. Això està associat amb un pronòstic favorable, mentre que una quantitat de cromosomes inferior a la normal, la qual es denomina hipodiploïdia, suggereix un pronòstic dolent; i un 10-15% tenen el cromosoma Philadelphia.

### Factors pronòstics

Factors	Pronòstic favorable	Pronòstic desfavorable
Recompte de leucòcits	< 30.000/mm <sup>3</sup>	> 30.000/mm <sup>3</sup>
Edat	< 35 anys	> 35 anys
Sexe	femení	masculí
Estudis citogenètics i biologia molecular	Hiperdiploïdia	Hipodiploïdia

No obstant, qualsevol hematòleg ha estudiat casos en els quals, malgrat reunir tots els factors de bon pronòstic, no s'obté una bona resposta degut a la recaiguda. De totes maneres, el que s'ha de valorar és el resultat global de l'estratègia utilitzada per així no "sobretractar" a la majoria dels pacients. Sense obtenir la remissió no és possible una supervivència prolongada. Per tant, el primer que s'ha d'aconseguir en una leucèmia limfoide aguda és la remissió complerta (veure pàg. 65). Però a l'igual que en altres neoplàsies, l'obtenció de la remissió complerta clínica no és sinònim de curació en molts casos, i és en aquesta situació on l'estudi dels factors predictius de la supervivència són fonamentals per adequar i millorar el tractament d'aquesta malaltia. En els pacients en estat de remissió complerta, el fet que més freqüentment provoca la seva mort és la recidiva de la malaltia original, tenint en compte també, que aquesta no és l'única causa, sinó que n'hi ha més. Entre aquestes hi ha les infeccions oportunistes, toxicitats o complicacions produïdes pel tractament com l'aparició de segones neoplàsies. Aquestes morts

“no leucèmiques” són més freqüents en aquells tractaments amb major eficàcia antileucèmica, com el trasplantament de medul·la òssia, que a més presenta complicacions úniques com la malaltia de l'empelt contra hoste.

L'anàlisi de tots aquests factors que afecten a la supervivència seria molt ampli, per tant, comentaré aquells factors predictius per la quimioteràpia.

Els factors pronòstics es poden estudiar en relació amb:

#### 1. L'aparició cronològica:

L'edat és el més constatat. A l'augmentar l'edat disminueix la taxa de remissions complertes. Les possibles causes són un augment de la mortalitat relacionada amb el tractament (mort tòxica) i de les leucèmies resistents al augmentar l'edat. La mortalitat durant la inducció depèn de l'edat, arribant a més del 25% en pacients de més de 60 anys. En dos terços d'aquests casos la causa és infecciosa.

En els nens la taxa de remissió és superior al 95%, i en pacients d'entre 20 i 60 anys és inferior al 60%. Inclús dintre d'aquest període d'edat de pacients adults s'observa una gran varietat en les taxes de remissió segons l'edat: el 74% de RC en els menors de 30 anys i només un 32% en els majors de 40 anys.

#### 2. La duració de la remissió:

Els factors pronòstics més importants amb valor predictiu per la duració de la remissió són l'edat, la xifra de leucòcits al diagnòstic, la velocitat de resposta al tractament d'inducció, entre d'altres.

L'edat exerceix un notable efecte a la duració de la RC, disminuint la duració a mesura que l'edat augmenta. La major taxa de recaigudes de l'adult comparada amb la dels infants es deu principalment a un major nombre de recaigudes inicials en els adults, però no a un període de recidiva més prolongat. Recentment s'ha comprovat l'existència de diferències en el metabolisme entre les cèl·lules de la LAL infantil i de l'adult (Goker, 1993). És un fet constatat que els casos de LAL de l'adult que presenten uns factors pronòstics aparentment idèntics a casos de LAL infantil segueixen mostrant un pitjor curs inclús quan s'aplica el mateix tipus de tractament als dos grups, tant si el tractament és quimioteràpic com si es tracta d'un trasplantament de medul·la òssia o cordó umbilical.

Un estudi realitzat per l'institut “National Cancer Institute” dels Estats Units va lliurar els següents percentatges: sense excepció, els nens de 2 a 10 anys tenen el millor pronòstic. Van romandre en remissió continuada el 53% dels pacients entre 15 i 19, el 25% dels casos amb 20-39 anys, però només un 8% dels pacients amb més de 60 anys.

A l'augmentar la xifra de leucòcits disminueix la duració de la remissió. s'han descrit moltes xifres que provoquin la recaiguda (>10.000, >20.000, >50.000, >100.000), però a l'igual que l'edat, sembla presentar-se com una variable continua. En els estudis recents es sol col·locar el límit entre 25.000 i 35.000 leucòcits/mm<sup>3</sup>.

La velocitat de resposta al tractament d'inducció és un bon factor pronòstic, i es relaciona inversament amb la duració de la remissió. Es determina realitzant estudis medul·lars en diferents moments del tractament d'inducció. És important, per tant, introduir un estudi medul·lar rutinari durant la fase d'inducció per valorar aquest factor pronòstic, no després de transcorregudes 4 setmanes de tractament.

## **Tractament**

Actualment dos terços de les leucèmies limfoides agudes infantils i un terç de les adultes es curen amb tractament quimioteràpic.

L'important avanç que s'ha produït és gràcies a la millora del tractament quimioteràpic, al millor control de les complicacions infeccioses i a l'adquisició d'experiència per metges i infermeres en el maneig d'aquesta malaltia. El desenvolupament de nous fàrmacs quimioteràpics ha contribuït a l'avanç terapèutic, ja que la majoria dels medicaments utilitzats en el tractament de la LAL a finals dels anys vuitanta estaven disponibles en els anys seixanta.

## **Principis del tractament**

El tractament de la leucèmia limfoide aguda inclou l'ús de profilaxis del sistema nerviós central. Es sol dividir en varies fases:

### **1. Fase d'inducció:**

S'administra en les primeres 3-4 setmanes i està dissenyada per obtenir ràpidament una remissió. L'obtenció de la remissió és de la màxima importància ja que sense aquesta no és possible una supervivència prolongada. La quimioteràpia elimina les cèl·lules leucèmiques amb un efecte citocinètic de primer ordre, això vol dir, que cada fàrmac o combinació de fàrmacs destrueix una proporció fixa de cèl·lules. Els règims actuals de inducció en l'adult utilitzen esquemes de 4 o 5 fàrmacs (vincristina, prednisona, antracíclics i ciclofosfamida i/o asparaginasa) i s'obtenen taxes de remissió del 65-87%.

D'aquesta manera, amb el tractament d'inducció s'aconsegueix disminuir tres quartes parts de la carga tumoral inicial. Si després de la remissió complerta, es suspengués el tractament, la recaiguda es produiria en tots els casos en un període breu, generalment menys de 6 mesos, per això el concepte clínic de remissió complerta no és sinònim d'autèntica remissió biològica. Per aquesta situació s'empra el terme de "malaltia mínima residual", que fa referència a les

cèl·lules leucèmiques presents en el pacient en un nombre inferior al nivell de detecció de les tècniques estàndard. L'avaluació de la malaltia mínima residual és un tema d'actual interès i ja està essent inclosa en els protocols de tractament actuals. El desenvolupament de tècniques de detecció de la malaltia mínima residual de fàcil ús podria permetre en un futur ajustar el tractament a cada cas, intensificant-lo en uns casos o disminuint la intensitat i duració de teràpia en d'altres.

## **2. Fase de consolidació/intensificació:**

S'utilitzen múltiples medicaments (com ARA-C) durant d'un a sis mesos per disminuir encara més la carga leucèmia residual i prevenir l'aparició de cèl·lules "quimioresistents". Aquesta fase de tractament s'ajusta en intensitat i composició pel que fa als factors de risc que presenti el pacient.

Quan els fàrmacs utilitzats en la inducció es tornen a emprar a les mateixes dosis, el tractament es denomina de reinducció o de consolidació. Aquesta fase ha demostrat prolongar la duració de la remissió. No obstant, no es coneixen quins són els fàrmacs i la duració òptims d'aquest tractament.

## **3. Fase de continuació o de manteniment:**

Consisteix en un tractament menys intensiu, administrat per eliminar qualsevol cèl·lula leucèmica que pugui quedar a l'organisme. Per això es prefereix el terme de continuació al de manteniment, ja que no es tracta de mantenir una carga tumoral al mínim sinó d'eradicar tota la malaltia residual existent.

## **4. Tractament del sistema nerviós central (SNC) :**

Aquest tractament sol administrar-se durant cada fase de la teràpia. Degut a que la quimioteràpia administrada per boca o injectada en una vena pot no arribar a les cèl·lules canceroses que es troben al cervell i a la medul·la espinal, aquestes cèl·lules són capaces d'arribar-hi i "amagar-se" per no ser eliminades. És per això, que el sistema nerviós central rep el nom de "santuari". Així doncs, s'aplica quimioteràpia i la radioteràpia intratecal, que poden arribar a les cèl·lules leucèmiques que estan al SNC i evitar que el càncer reaparegui. Aquesta teràpia també es denomina profilaxis del SNC.

## **Mesures de suport**

El maneig d'un pacient amb leucèmia limfoide aguda inclou no només l'administració de la quimioteràpia, sinó l'aplicació d'una estratègia general pel tractament i prevenció de les complicacions metabòliques, hematològiques, infeccioses i, en el cas dels nens, de desenvolupament físic i intel·lectual que el malalt pot presentar.



L'èxit del tractament depèn en gran part de l'experiència de l'equip mèdic i d'infermeria, ja que sempre és millor prevenir i evitar incidències que tractar-les. El tractament no només ha de ser eficaç contra la **leucosis**, sinó que ha de ser el menys tòxic possible permetent al pacient una vida d'allò més normal. Això és molt important en els casos infantils per evitar un retràs en el desenvolupament intel·lectual.

Totes les actuacions encaminades al diagnòstic han de ser ràpidament realitzades. Mentre s'esperen els resultats per confirmar el diagnòstic s'ha d'iniciar la preparació del pacient per la quimioteràpia. S'ha d'obtenir un bon accés venós, tots els pacients han de rebre un correcte hidratació i alcalinització per prevenir les conseqüències metabòliques de lisis tumoral al iniciar-se la quimioteràpia.

L'objectiu és que el pacient, al final de la quimioteràpia, no tingui nàusees ni vòmits. Una vegada que comencen a produir-se els vòmits és considerablement més difícil obtenir un bon control posterior.

### **5. Trasplantament de progenitors hematopoètics:**

El trasplantament de progenitors hematopoètics és un modalitat terapèutica que ha demostrat tenir una eficàcia antileucèmica significativament superior als tractaments quimioteràpics, degut a que la possibilitat d'administrar dosis de quimioteràpia i radioteràpia molt elevades no serien possibles sense rescat medul·lar, és a dir, que la infusió dels progenitors hematopoètics té com a única finalitat el rescat d'una toxicitat.

Respecte a si és millor trasplantar a un pacient en recaiguda precoç o intentar una nova remissió i posteriorment trasplantar, a la majoria de casos no s'aconsegueix la curació a llarg termini amb el trasplantament en pacients en recidiva. Per això és recomanable primer obtenir la remissió completa.

### **Trasplantament al·logènic de medul·la òssia**

El trasplantament al·logènic de medul·la òssia en la primera remissió completa produeix l'eliminació completa de la malaltia als 5 anys del 45%, amb majors resultats en nens que en adults (56% els nens i 39% els adults). En la segona RC els resultats són pitjors, amb una supervivència lliure de malaltia d'un 20-35%. Si la malaltia està molt avançada, només un 10-15% aconseguiran sobreviure amb un trasplantament de medul·la òssia.

Des del punt de vista pràctic, si un pacient, per diferents factors, té una probabilitat bona de recuperar-se amb el tractament quimioteràpic que s'administri, és millor reservar el trasplantament per una possible segona remissió, ja que en aquest cas no augmentaria la taxa d'èxits si es practiqués en la primera. Si, al contrari, la taxa de recuperació esperada per aquest cas fos dolenta, el trasplantament milloraria els resultats i estaria indicat.

En la leucèmia limfoide aguda infantil, la indicació del trasplantament al·logènic de germà HLA idèntic en la segona RC és la preferible per aquests casos de recaiguda precoç. Per les recaigudes sense donant, l'autotrasplantament és una opció.

En el cas de recidiva en la LAL de l'adult, els resultats amb quimioteràpia són molt dolents, per la qual cosa, tots els adults en segona RC haurien de rebre un trasplantament al·logènic.

### **Trasplantament autòleg**

El trasplantament autòleg té una taxa de recaigudes superior a d'al·logènics per totes les fases de la malaltia. Tot i així, la falta de la necessitat de disposar d'un donant permet aplicar aquest tipus de trasplantament a un número considerablement major de pacient comparat amb l'al·logènic.

En un estudi que va fer el científic Ball al 1993, va demostrar que existeix una menor supervivència dels pacients que es sotmeten a un autotrasplantament en la primera o segona remissió complerta, dels que ho fan amb un trasplantament al·logènic. En 215 pacients adults en primera RC va veure que la supervivència variava entre un 20-65%. Pels pacients en segona i tercera RC la supervivència de 261 casos oscil·lava del 18 al 31%.

En adults amb LAL en segona remissió, l'autotrasplantament ofereix resultats que són clarament superiors als de la quimioteràpia per la qual cosa és una clara indicació si el pacient no té un donant familiar HLA idèntic. En la LAL infantil no està clar que l'autotrasplantament sigui superior a la quimioteràpia en segona RC.

## 11.4 LEUCÈMIA LIMFOIDE CRÒNICA

La leucèmia limfoide crònica (LLC) es caracteritza per la proliferació i acumulació de limfòcits B d'aspecte morfològic madur i biològicament immadur. Aquests són incapaços de complir amb la seva funció immunitària i prolonguen la seva vida anormalment al disminuir la seva mort programada (apoptosi).

Les manifestacions clíniques depenen de l'acumulació progressiva de limfòcits B a la medul·la òssia, ganglis limfàtics i altres teixits, així com de les alteracions immunològiques secundàries associades.

### Incidència

La LLC és la leucèmia que més freqüent als països occidentals -al voltant del 30% de casos- i afecta fonamentalment a la població major de 50 anys.

La seva incidència és del voltant de 1.5 casos per 100.000 habitants en un any. Per altra banda, la incidència als països orientals quasi no existeix, ja que suposa menys del 5% dels casos de leucèmia limfoide crònica.

### Causes

La causa de la leucèmia limfoide crònica és desconeguda. A diferència de les leucèmies agudes i de la leucèmia mieloide crònica, no es relaciona amb cap radiació, agents química o alquilants. Es tracta d'una malaltia adquirida.

### Diagnòstic

#### Trets clínics

Cada vegada més freqüentment el diagnòstic en més del 50% dels casos es produeix per casualitat, degut a l'ampli ús d'hemogrames de rutina.

En un 30% la causa de consulta és l'aparició d'adenopaties, i en la resta: astènia, anorèxia, infeccions, entre d'altres.

Les adenopaties són la dada més constant generalment de caràcter moderat, consistència elàstica, indolora i no adherides. Pot veure's involucrada qualsevol regió ganglionar, a nivell superficial la més freqüent és la cervical i seguida de l'axil·lar.

En ocasions, els principals símptomes i signes clínics es relacionen amb infeccions bacterianes o virals.

En fases avançades de la malaltia es poden observar manifestacions derivades de l'alta massa tumoral en forma d'insuficiència medul·lar pel desplaçament de l'hematopoesi normal, és a dir, anèmia, neutropènia i trombopènia.

### Trets hematològics

Hemograma:

La troballa més característica és la leucocitosis, habitualment entre 20 i 50 x 10<sup>9</sup> / L amb **limfocitosis** superior al 75%.

Al microscopi òptic, amb tincions precises, s'aprecia la presència de limfòcits petits, amb aspecte madur, nucli rodó i citoplasma reduït. Poden observar-se amb certa freqüència juntament amb aquesta població majoritària, limfòcits de major tamany i aspecte immadur.

Els limfòcits de la leucèmia limfoide crònica són molt fràgils i el trauma mecànic provocat per la realització de l'extensió de sang perifèrica porta al trencament d'un bon nombre de cèl·lules donant lloc a les característiques "**ombres de Gumprecht**".

L'anèmia s'observa inicialment en un 15-20%. La causa pot ser autoimmune, pot no tenir relació amb la malaltia i deure's a algun altre procés associat com hemorràgies cròniques, dietes amb dèficit de factors maduratsius o l'esplenomegàlia. En estudis avançats l'anèmia es produeix amb molta freqüència com a resultat de la invasió medul·lar.

Aspirat de medul·la òssia:

L'estudi de la medul·la òssia presenta resultats semblants als observats en sang perifèrica, entre el 30% i el 100% de limfòcits madurs.

Estudi citogenètic:

L'anormalitat cromosòmica més freqüent és la trisomia 12, corresponent a una duplicació d'un cromosoma 12. això, que pot afectar al cromosoma 14, possiblement siguin les causes que comporten un pitjor pronòstic.

### Pronòstic

El curs de la leucèmia limfoide crònica és variable. Un dels majors reptes és individualitzar el tractament. la majoria dels pacients són d'edat avançada i poden tenir només limfocitosis, adenopaties asimptomàtiques o esplenomegàlia. Altres poden tenir complicacions mèdiques relacionats amb l'edat.

Aquesta pacients més grans probablement no moriran a causa de LLC i no requereixen tractament. Per altra banda, alguns pacients presenten insuficiència medul·lar i un curs ràpid i

progressiu amb una mitjana de supervivència de menys de 2 anys.

La majoria dels pacients tenen un pronòstic intermedi i es troben raonablement bé durant anys sense tractament i finalment precisen instaurar una teràpia degut a la progressió de la LLC.

## Tractament

El diagnòstic de la leucèmia limfoide crònica no implica la necessitat de tractament. la decisió terapèutica ha de considerar-se en el context de l'estadi de la malaltia.

Al plantejar l'estratègia terapèutica per a cada estudi és necessari considerar la mitjana de supervivència des del diagnòstic, la probabilitat de progressió de la malaltia i el risc de mort degut a la leucèmia.

Certs problemes clínics justifiquen l' inici del tractament i van lligats a la progressió de la malaltia:

1. Síntomes constitucionals relacionats amb la malaltia com la pèrdua de pes, mal estat general, febre i sudoració.
2. Adenopaties de gran mida (majors de 10 cm) que causen problemes per les seves localitzacions.
3. Esplenomegàlia massiva palpable a més de 6 cm de la vora costal esquerra.
4. Duplicació de limfòcits B anormals en sang perifèrica.

No obstant, degut a que la leucèmia limfoide crònica en l'actualitat no té tractament curatiu, i que sol tenir un curs crònic indolent i degut a l'edat avançada de la majoria dels pacients, un objectiu terapèutic raonable és la [pal·liació dels símptomes](#) i la prolongació de la supervivència. Això fa efecte a la majoria de pacients, però els malalta joves amb factors de mal pronòstic haurien de rebre un tractament experimental per aconseguir la curació.

Els grup de pacients de baix risc tenen una mitjana de supervivència de més de 10 anys i és improbable que morin de leucèmia, els pacients amb un risc intermedi, tenen una supervivència de 5 anys i els que presenten un alt risc, no superen els 3 anys de supervivència.

## Quimioteràpia

En els casos de risc intermedi i alt, s'utilitzen fàrmacs quimioteràpics per tractar la malaltia:

- La fludarabina, el clorambucil i la ciclofosfamida es poden emprar sols o combinats.

- L'alentuzumab està aprovat per tractar els pacients amb LLC que no hagin reaccionat favorablement a la fludarabina.
- La bendamustina és un fàrmac nou recentment aprovat per tractar la LLC per a pacients que hagin recaigut després d'un tractament inicial.

En rares ocasions, es pot utilitzar la radiació pels ganglis limfàtics inflamats i dolorosos. També, es poden injectar transfusions sanguínies si els recomptes sanguinis estan baixos.

### **Teràpia biològica**

Aquesta teràpia en el tractament de la leucèmia limfoide crònica, utilitza el propi sistema immunitari per combatre el càncer disminuint els efectes secundaris. Es consideren teràpies biològiques l'ús d'interferons i els anticossos monoclonals.

El tractament exclusiu amb anticossos monoclonals resulta molt menys efectiu junt a la quimioteràpia tradicional, no obstant mostren eficàcia en les teràpies de manteniment –una vegada realitzat el tractament inicial- ja que prolonguen el temps de remissió retardant i controlant la reactivació de la malaltia.

### **Trasplantament de medul·la òssia**

El trasplantament de medul·la òssia aconsegueix eradicar i curar la malalta en una part dels malalts però la taxa de mortalitat és elevada (41-50%) i la supervivència baixa (22-30%).

Aquest tractament és més efectiu quan la leucèmia està en remissió, normalment una vegada aplicada la quimioteràpia i abans d'una possible reactivació.

Amb un trasplantament autòleg, la mortalitat oscil·la entre un 2% i 10%, un 70% dels pacients estan vius als 4 anys després de l'autotrasplantament. En canvi, el trasplantament al·logènic és tot el contrari. El 60% dels pacients no sobreviuen als 4 anys.



# PART PRÀCTICA

### 1.1 BANC DE SANG I TEIXITS

El Banc de Sang i Teixits és l'empresa pública del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, el seu objectiu del qual és garantir la recollida i el bon ús de sang i teixits a Catalunya, essent el centre de referència en immunologia diagnòstica, de desenvolupament de teràpies avançades i pel diagnòstic i seguiments dels problemes relacionats amb la transfusió de sang.

El banc de sang i teixits garanteix la qualitat de la donació i la transfusió de la sang, promou la donació en els centres fixes i en les unitats mòbils, subministra els dipòsits de sang de tots els centres sanitaris de Catalunya, valida les donacions fent els anàlisis necessaris per assegurar la qualitat dels productes sanguinis, fa proves de compatibilitat i administra productes sanguinis pel procés transfusional en varis centres sanitaris i realitza afèresis terapèutiques.



**BANC DE SANG  
I TEIXITS**

El Banc de Sang i Teixits disposa d'un Banc de Sang de Cordó Umbilical, que forma part de la xarxa Netcord, una associació de bancs de sang de cordó umbilical de tot el món.

El banc de sang i teixits disposa d'un establiment a diversos hospitals de Catalunya: a Barcelona, hospitals com la Vall d'Hebron, Sant Pau, el clínic; a Badalona, l'hospital Germans Trias i Pujol; a Lleida i a Reus; i a Girona, l'hospital Dr. Josep Trueta, on el Dr. Profitós i Tuset n'és el director.

El Dr. Profitós, llicenciat en medicina i cirurgia, és especialista en hematologia i hemoteràpia. Actualment es dedica únicament i completament al banc de sang de teixits de Girona, però al llarg de la seva vida ha pertangut a diferents empreses on, en varies, ha dirigit un alt càrrec.

- Va començar les seves experiències professionals el 1972, com a resident d'hematologia i hemoteràpia a l'hospital Clínic de Barcelona.
- Del 1987 al 1993 va ser Membre del Comitè d'acreditació de Bancs de Sang d'Espanya, i de 1993 a 1995 en va ser el coordinador.
- De l'abril de 1989 fins a l'abril de 1994 va ser Director Tècnic del Programa de Donació i Transfusió Sanguínia a Catalunya.
- A finals de 1991 va exercir com a professor del primer curs de Tècniques de Promoció i Comunicació Aplicades a la Donació de Sang.
- Des de mitjans de 1994 fins a 2006 era el president de la Comissió Assessora per la Donació i Transfusió Sanguínia a Catalunya.
- I finalment, ha exercit de professor en cursos de Doctorat per a llicenciats en Medicina i Cirurgia.



## 1.2 ENTREVISTA AL DOCTOR JOAN PROFITÓS, CAP D'HEMATOLOGIA DE L'HOSPITAL JOSEP TRUETA DE GIRONA

### **Rebeu moltes donacions de sang al l'hospital Trueta?**

Sí, prop d'unes 35.000 a l'any.

### **Hi haurien més donacions si aquestes fossin remunerades?**

Jo crec que no.

El nostre objectiu és transfondre sang segura. Abans de fer una donació, nosaltres fem un qüestionari al donant. Si aquesta persona vol cobrar, contestarà la veritat? Si necessita vendre la seva sang per viure, contestarà la veritat? Per exemple, les primeres preguntes més senzilles són: vostè ha mantingut relacions sexuals en els últims dies amb algú desconegut o, li han tret un queixal fa pocs dies? Si una persona vol cobrar dirà que no, en canvi un voluntari, dirà que sí i s'esperarà 4 mesos a donar sang.

De fet, comerciar amb la pròpia sang d'entrada és greu, has d'anar molt necessitat de diners per fer una cosa així, sinó series altruista. Si vas necessitat difícilment contestaràs la veritat.

Per altra banda, els que donen voluntàriament potser es farien enrere si acceptéssim sang a canvi de diners. Vull dir ara, és un honor o més aviat un deure ser donant de sang, doncs si la pagues és una altre història.

Tots estem fets de tal manera que ens sobra una bossa de sang, si peses més de 50kg, es clar. Per tant, dones sang, contestes en veritat, et fan una analítica i ja està.

### **Les donacions de cordó umbilical que rebeu són proporcionals amb el nombre de naixements?**

Bé, hi ha moltes menys donacions de cordó.

#### **Molta gent decideix guardar el cordó umbilical?**

Un tan per cent baix decideix conservar el cordó en bancs públics. És a dir, tu pots donar el cordó a un banc de sang de cordó, i aquest serà disponible per aquell que ho necessiti arreu del món. Quan hi ha una persona compatible, aquest cordó se'n pot anar a l'altre punta del món.

En canvi el banc privat és per la pròpia necessitat. Quan va tenir els fills la princesa d'Espanya, va posar el cordó de la primera filla a un banc privat i molta gent se li va tirar a sobre. Llavors en el cas de la següent filla, va partir el cordó umbilical: una meitat al banc privat i l'altra al banc públic, això vol dir que no té res perquè normalment es necessita 7cm<sup>3</sup> i si l'ha partit pel mig, ha quedat molt bé però no li servirà per res.

Tot i així, el normal és que una persona tingui un fill i aquest no tingui una leucèmia, i hem d'anar per la normalitat, la vida és normal. L'anormal és tenir una leucèmia, llavors si que estaria bé conservar el cordó umbilical, però com que és molt probable que no en tingui, sigues generós i donen per aquelles persones que ho necessitin, com faran amb tu si en pateixes. Si tot el món fes el mateix tindríem cordons per a tothom.

*A Banyoles va haver-hi fa poc un cas d'un nen amb leucèmia que necessitava un trasplantament urgent de medul·la òssia o cordó umbilical. Molts banyolins i*

*gironins, per tant, van anar a donar medul·la òssia per comprovar si eren compatibles amb el malalt i així poder donar-li.*

**Si es reben tants cordons umbilicals als bancs públics, perquè va haver-hi tota aquesta moguda per anar a donar sang? No n'hi havia algun de compatible?**

Aquest nen tenia un cordó compatible abans que es comencés a treure sang a la gent però, pel que fos, es va dir que era millor un trasplantament d'un donant de medul·la òssia compatible. Llavors la família va dir-se: com més donants potencials hi hagi, més possibilitats que el meu fill tingui un donant compatible. En segon lloc, segur que la càrrega hereditària de histocompatibilitat dels habitants de Banyoles és més semblant que la de qualsevol altra part del món. Per tant, van fer una crida dramàtica: un nen amb una leucèmia que no té donant, feu-se donants. Clar, això és brutal. Aquí a Girona tenim normalment 3 donants de moll d'ós al mes i durant el moment de la crida, varem rebre 1.600 en dues setmanes. Això no té sentit, això passa en un país com aquest i així ens van les coses. Som molt altruistes però en realitat no ho som gens. Ens recordem de Santa Bàrbara només quan trona. Aquesta és la gran llàstima. Perquè no en fan normalment? Necessitem que un nen es mori cada dia d'alguna cosa o altre perquè la gent es bellugui i sigui solidària?

**Les cèl·lules mare del cordó umbilical ofereixen més possibilitats de cura que les de la medul·la òssia?**

Bé, com que la immunitat del nadó encara no està constituïda doncs són cèl·lules que generen una millor resposta, no estan ben formades encara i la cèl·lula mare no rep resposta de l'hoste (del que la rebrà) tan greu com pot ser la d'un adult format i les cèl·lules que li dones estan totalment constituïdes antigènicament.

De fet, fa poc el cordó umbilical es llançava i era considerat una deixalla i ara sabem que pot ajudar a viure o per curar a una persona. Ja no dic curar per sempre, perquè a vegades l'únic que fas és evitar una recaiguda. Es pot curar, però no sempre. Però clar, si a una persona li donaves una esperança de vida de dos anys i ara n'hi pots donar una de 8, val la pena.

### 1.3 SESSIÓ D'EXTRACCIÓ DE CÈL·LULES MARE

Quan em vaig posar en contacte per primer cop amb el doctor Profitós, vaig comentar-li que estava molt interessada en poder seguir, si em permetés, el tractament d'algun dels seus pacients.

Així que, el dia 19 d'octubre, el doctor Profitós em va comunicar que aquell mateix dia realitzarien el procés d'afèresis a un pacient malalt de leucèmia i que, tal com m'havia promès, em deixaria entrar a la sala d'intervenció i podria observar detalladament aquesta part del tractament, i fer algunes fotografies.

**Al Banc de Sang i Teixits de Girona només realitzen autotrasplantaments de medul·la òssia mitjançant el "cellsaver" o màquina d'afèresis.**

Abans de mostrar el procediment, és important conèixer el funcionament del recuperador cel·lular o "cellsaver":

Primer de tot, s'aspira la sang per una "línia doble" (dos tubs) i simultàniament, s'anticoagula mitjançant l'anticoagulant ACD. La sang es va emmagatzemant en un reservori dins el cellsaver, que està dotat d'un filtre intern per eliminar coàguls, grassa, partícules d'ós, etc. Llavors, quan s'assoleix un volum de sang aspirada suficient en el reservori ha d'iniciar-se un cicle, que enviarà la sang emmagatzemada a la campana centrífuga. El recuperador procedeix a la separació de les cèl·lules mare mitjançant una determinada centrifugació; posteriorment es netegen amb un litre de solució salina (NaCl) eliminant fibrina, albúmina, citosines, detritus cel·lular (restes de cèl·lules mortes), plaquetes, hemoglobina lliure, la major part de l'anticoagulant, etc. Aquest procediment es realitza a les càmeres de separació o centrífugues, que tenen una capacitat entre 125 i 375 ml. Les substàncies de rebuig junt amb la solució salina s'envien a la bossa col·lectora. La sang restant, se li torna a injectar al pacient.

#### **Procediment de recol·lecció de cèl·lules mare a un pacient de leucèmia mieloide aguda al Banc de Sang i Teixits de Girona**

El pacient, d'uns 60 anys, té leucèmia mieloide aguda. Després que la malaltia fos detectada, el pacient es va sotmetre a quimioteràpia per tal d'eliminar la majoria de les cèl·lules blàstiques de la sang i la medul·la òssia. Un cop aconseguida la remissió complerta, es van extreure les cèl·lules mare de medul·la òssia mitjançant el "cellsaver" i es van conservar.

Després el pacient va rebre altes dosis de quimioteràpia per tal de destruir la medul·la òssia i per tant, totes les cèl·lules canceroses. Finalment, se li van injectar les seves pròpies cèl·lules mare.

El procediment següent es tracta de l'extracció de cèl·lules mare del pacient, abans de sotmetre's a altes dosis de quimioteràpia, per preservar-les per després trasplantar-les.

Pantalla que mostra les instruccions a seguir per muntar el recuperador i començar l'extracció

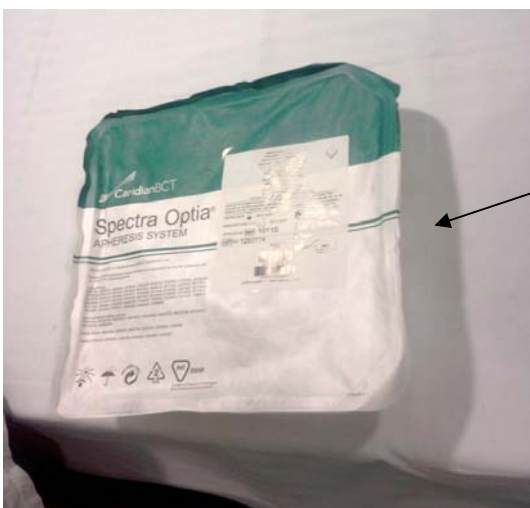


- Aquesta imatge mostra la màquina d'afèresis ("cellsaver") encara sense muntar.

Seguidament, les infermeres comencen a preparar el "cellsaver" pel pacient:



1. La infermera penja les bosses on aniran a parar, en les cèl·lules mare i a l'altra les deixalles.



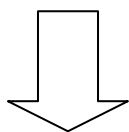
Disc rotatori que permet la centrifugació, la neteja i la separació de les cèl·lules mare



Bosses de recollida de cèl·lules mare i sang recuperada

Disc rotatori

2. En aquest moment les infermeres estan col·locant el disc rotatori dins el celsaver (imatge 5) i seguidament proven si gira correctament (imatge 6).



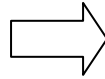
Disc girant correctament

Càmera centrífuga



Anticoagulant  
ACD

Solució salina  
(clorur sòdic)

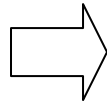


3. Les encarregades pengen al cellsaver els concentrats d'anticoagulant ACD i la solució salina (clorur sòdic).



4. Un cop tot muntat i al seu lloc, la màquina comprova si hi ha alguna fallada. La infermera doncs, està mirant com la màquina ho revisa.





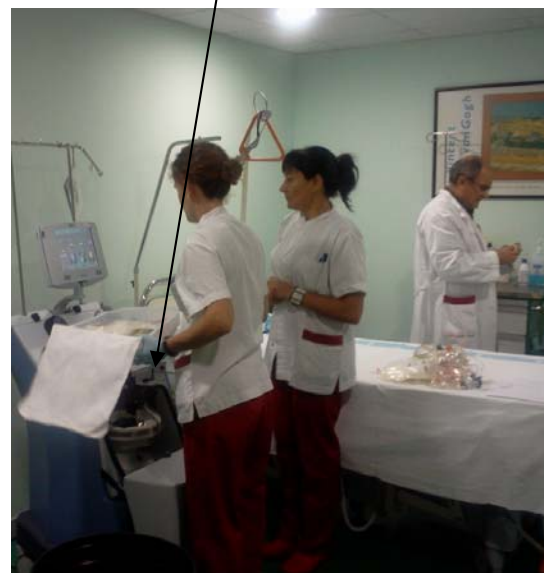
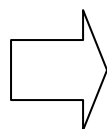
La pantalla del "cellsaver" mostra que s'ha produït un error a través d' una llum vermella

5. La màquina detecta un error que impedeix la continuació del procés. Les infermeres quan ho veuen, informen al Dr. Profitós sobre el que ha succeït. El "cellsaver" ha detectat la presència de restes d'algun component de sang dins de la càmera centrifugadora, per tant, després de netejar bé la zona indicada, les infermeres han de treure el disc rotatori, llençar-lo i posar-ne un de nou. També han de treure les bosses amb els tubs, ja que aquests van connectats amb el disc rotatori.

Les infermeres ja han tret el disc rotatori, han desconnectat els tubs i estan despenjant les bosses.

Zona on hi havia la "brutícia" abans de ser netejada.

Les encarregades col·loquen el nou disc rotatori a la càmera centrifuga





6. Un cop tot col·locat de nou, la màquina no detecta cap error i el procés pot continuar. Abans de començar l'extracció, s'han d'omplir les dades del pacient a la màquina, en aquest cas: sexe, altura i pes.

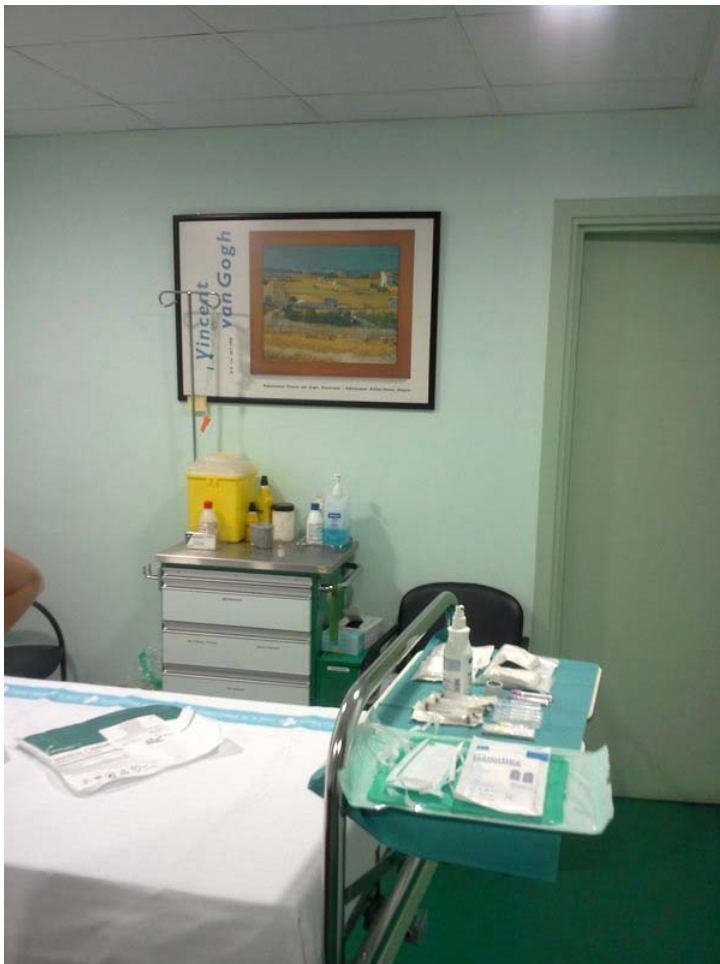
La pantalla mostra les dades que s'han d'omplir

7. Seguidament, les infermeres amb ajuda de l'hemograma del pacient, omplen les quantitats en sang de cada un dels components sanguinis. Una infermera va dictant les dades mentre l'altre les prem a la pantalla tàctil.



Hemograma i dades del pacient





8. Mentre unes infermeres omplien les dades, una altre preparava tot el material necessari per dur a terme el procediment. És important que cada material estigui ben esterilitzat degut a que, si hi ha contacte amb el pacient, aquest no es contagiï de cap infecció.

Gasses esterilitzades

"Mantell" protector

Producte desinfectant

Bata esterilitzada

Mascareta

Guants esterilitzats



9. Un cop tot està preparat, el pacient pot entrar a la sala, s'estira a la llitera i espera a que comenci el procediment. La màquina d'afèresis s'ha hagut de canviar de costat perquè el malalt té el catèter venós central situat al pit esquerre.



10. La infermera es prepara per la intervenció: es posa la bata, la mascareta i finalment els guants. Només una infermera manté contacte amb el malalt per connectar-lo al "cellsaver".





"Mantell"  
protector

Zona on es  
localitza el  
catèter

11. La infermera col·loca el "mantell" protector i desinfecta la zona on està situat el catèter. Seguidament, connecta el tub de doble lumen al pacient que permet l'aspiració de la sang del pacient cap a la màquina d'afèresis.



Línia de doble lumen, un tub aspira la sang i l'altre retorna la resta de la sang un cop extretes les cèl·lules mare.

12. Quan la infermera ja està de connectar el pacient, el deixa reposar. Com que el procediment dura varies hores, el malalt pot mirar la televisió o fins i tot dormir, però cada cert temps s'han d'efectuar visites per comprovar l'estat del pacient. Tot i així, aquest també pot avisar la infermera en cas de problema.



### 3.1 "SEVIBE CELLS"

"Sevibe Cells" és la primera empresa privada de Catalunya, inaugurada fa pocs mesos, dedicada a la conservació privada de cèl·lules mare de la sang del cordó umbilical per al seu ús en el tractament de malalties en el futur en el nucli intrafamiliar.



"Sevibe Cells" disposa de laboratori propi de processament cel·lular situat al Parc Científic de la Universitat de Girona (UdG), que permet la criogenització de les cèl·lules mare en un temps molt reduït des de la seva extracció en el moment del part, la qual cosa assegura una major qualitat de la mostra en cas de trasplantament. Autoritzat com a centre sanitari, segueix les normes de qualitat i seguretat pel processament de cèl·lules mare.

Per assegurar les màximes garanties de qualitat en el processament, el laboratori segueix els protocols de l' AABB (Associació Americana de Bancs de Sang) i compleix els requeriments GMP (Good Manufacturing Practices).

El servei que ofereix "Sevibe Cells" es caracteritza per un tracta molt personalitzat representat per l'Assistència Sanitària, que és la persona que dona suport als pares i a l'equip mèdic durant tot el procés, i que gestiona la recollida del "kit" (al recipient on es guarda la sang de cordó) el dia del part i el seu trasllat al laboratori.

Amb laboratori propi a Catalunya, 8 delegacions situades en territori nacional i més de 30 treballadors, "Sevibe Cells" es posiciona entre les 5 empreses més importants de conservació privada de cèl·lules mare a l'Estat Espanyol. Per garantir l'ús privat de la mostra, "Sevibe Cells" forma part del "Grup Farmicord", que, amb més de 40.000 mostres conservades, ocupa el tercer lloc en l'àmbit europeu de bancs especialitzats en la conservació de cèl·lules mare del cordó umbilical i ha realitzat amb èxit sis trasplantaments.

Amb l'objectiu d'impulsar la investigació científicomedica en el camp de les cèl·lules mare i obtenir nous camps d'aplicació, "Sevibe Cells" col·labora amb personal propi a l' Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol de Badalona en l'estudi de les cèl·lules mare mesenquimàtiques per al seu ús en teràpies de Medicina Regenerativa.

La conservació privada del cordó umbilical garanteix la disponibilitat immediata de la mostra en cas de necessitat, per al mateix nadó i per al nucli intrafamiliar. Les cèl·lules mare emmagatzemades són 100% compatibles amb el bebè i tenen una probabilitat de compatibilitat entre germans del 39%. Aquest és un factor fonamental per a l'èxit d'un eventual trasplantament.

Avui en dia, les cèl·lules mare de la sang de cordó umbilical s'utilitzen com a tractament estàndard en més de 80 malalties amb el sistema hematològic i immunològic, com ara leucèmies i anèmies, i les cèl·lules mare mesenquimàtiques, com les que hi ha en el teixit del cordó umbilical, entre d'altres, constitueixen la porta d'accés a les futures teràpies en medicina regenerativa, la medicina del futur.

### 3.2 EXPLICACIÓ DEL PROCÉS

**El dia 10 de gener, em van concedir la visita al laboratori de "Sevibe Cells" al parc científic de Girona. La responsable de laboratori Carolina Soguero Serrano em va explicar detalladament tot el procés que s'ha de fer un cop arriben les mostres de sang des de l'hospital fins a congelar-les amb**

**nitrogen líquid. De fet, vaig poder estar present mentre les persones del laboratori tractaven la sang i alhora fer algunes fotografies.**

**Gràcies a la seva explicació, que exposaré seguidament, he pogut entendre millor el procés complet d'extracció de cèl·lules mare de sang de cordó :**

En l'individu adult, les venes retornen la sang més "bruta" cap al cor i, en canvi, la sang que transporten les artèries és neta i oxigenada. En el cordó umbilical passa exactament al revés; les venes porten la sang més oxigenada. És per això que és més recomanable extreure la sang del cordó umbilical, per a la preservació de cèl·lules mare, de la vena. La sang d'artèria també es pot tractar però és menys freqüent, de cada 10.000 mostres que es reben, només 1.000 provenen d'artèria.

Pot passar que les infermeres o els metges s'equivoquin i, en lloc de punxar i extreure sang de la vena, l'extreguin de l'artèria, ja que és molt difícil localitzar-les degut a la forma d'espiral que té el cordó umbilical. Tot i així, al laboratori es reconeix fàcilment de quina sang es tracta, ja que la sang de la vena té un color vermell fosc i la de l'artèria és d'un color vermell molt clar i impactant.

Un cop la sang arriba al laboratori, es realitza un hemograma, és a dir, un recompte de les cèl·lules sanguínies (glòbuls vermells, glòbuls blancs i plaquetes) i altres anàlisis per determinar si la sang és sana per tractar-la. També es té en compte, la quantitat de sang que hi ha, ja que es necessita un mínim de volum perquè el procediment sigui viable.

Com he explicat als anteriors apartats, els glòbuls blancs de la sang de cordó umbilical no han estat exposats a cap agent extern i estan en una fase molt primerenca, per tant l'administració d'aquesta sang a una persona (que no sigui el mateix nadó) en cas de trasplantament, el rebuig és inexistent. Tot i així, els treballadors del laboratori han d'examinar bé la mostra, ja que existeix un virus anomenat citomegalovirus que provoca la malaltia empelt contra hoste a l'hora d'un trasplantament. Aquest i altres factors, com el fet que el nen hagi patit durant l'embaràs o que el cordó se li hagi quedat envoltat al coll impedit-li la respiració, poden fer que la sang no arribi a ser tractada i per tant, es descarti. En aquests casos, se'ls comunicarà als pares i no hauran de pagar els costos predeterminats.

Sovint també, pot ser que es trobin alguns bacteris com *Escherichia Coli* o d'altres d'inofensius; llavors es comunica als pares si volen continuar amb el procés o no, ja que aquests bacteris no és necessari l'aturament del procediment.

Totes aquestes proves les fan unes persones dins un laboratori d'anàlisis que està connectat amb un altre. Quan estan d'examinar les mostres, les posen dins unes bosses especials i obren la porta d'una cambra i les posen a dins. Aquesta cambra impedeix l'entrada de microorganismes patògens mitjançant la ventilació. Un cop la cambra està ben esterilitzada, la persona de l'altre laboratori pot obrir la porta de la cambra i recollir-les. Aquesta persona, que anirà vestida amb un vestuari esterilitzat per prevenir l'aportació d'infeccions, és l'encarregada de fer quasi tot el procediment, que és el següent:

La bossa que està plena de sang, està connectada a través d'un tub que va a parar a una altra bossa buida. Es posa la bossa de sang aguantada verticalment en un tipus de suport i la bossa buida es col·loca horitzontalment a la base. Llavors s'injecta a la sang un polisacàrid que d'alguna manera "arrossega" els eritròcits fent que precipitin i es dipositin al fons de la bossa. Aquest procés tarda uns minuts, per tant s'ha de deixar reposar. Més tard es pot veure la clara diferència: a la part inferior de la bossa hi ha els eritròcits (color vermell fosc) i a la part de dalt hi ha el plasma (color vermell clar), on es troben les cèl·lules mare. Llavors la persona del laboratori, inclina cap un costat i cap a l'altre el suport amb la bossa de sang, de manera que el plasma llisca cap amunt, es decanta i passa a través del tub cap a l'altre bossa buida. Per tant ara tenim una bossa en posició vertical plena d'eritròcits i plaquetes i en l'altre en posició horitzontal a la base, plasma i glòbuls blancs, units per un tub. Seguidament es posa una pinça al tub perquè no es barregin els components. Aquest procés el fa amb totes les bosses de sang, i també el pot fer una màquina, però, encara que es tardi més manualment, és molt més

rendible, ja que el 95% de les mostres es fan correctament. En canvi amb la màquina, només d'entre el 30 i 80% surten bé.

Quan ja està de totes, una per una les treu del suport i amb unes alicates fa baixar els glòbuls vermells que queden al conducte cap a la bossa de la sang. Llavors talla el tub amb unes tisores i segella cada bossa amb un segellador de manera que no s'escapin els components. Seguidament, agafa la bossa del plasma, la posa ben doblegada a un recipient blanc i les posa a una màquina centrifugadora que farà precipitar les cèl·lules mare i els glòbuls blancs cap al fons deixant el plasma al damunt. Un cop realitzat, col·loca la bossa a un suport i separa el plasma de les cèl·lules mare fent els mateixos moviments d'inclinació.

Els glòbuls blancs es deixen amb les cèl·lules mare perquè funcionen com el seu "exèrcit". La presència de glòbuls blancs permet a les cèl·lules mare diferenciar-se en el teixit adequat i funcionar correctament.

En aquest moment es torna a fer una prova per si les cèl·lules mare han patit algun dany. Si algunes estan defectuoses, es treuen però si el recompte final de cèl·lules mare està per sota del mínim, la mostra no podrà ser congelada i s'elimina. Llavors es truca als pares, se'ls informa i a canvi, no han de pagar cap cost.

Quan la bossa és apte i conté les cèl·lules mare i leucòcits necessaris, es posa en una altra cambra de ventilació, i en una altra sala, una altra persona les recull i fa el procediment següent:

La bossa ja està preparada per congelar-se, però abans és necessari introduir-li una substància que protegeixi del fred a les cèl·lules mare. Seguidament, s'insereix la bossa a un casset i aquest dins un tanc amb nitrogen líquid per a la criopreservació. En realitat però, la majoria del nitrogen no és líquid. S'introdueix nitrogen líquid al tanc fins que ocupa un quart del volum i la resta (tres quarts del volum) és nitrogen líquid. L'objectiu d'això és que els microorganismes patògens que han pogut quedar a dins d'una bossa no es contagiïn a les altres. Els bacteris i virus, amb el medi líquid poden desplaçar-se amb molta facilitat, en canvi, amb gas els hi costa més, no poden anar d'una bossa cap a l'altra. Les cèl·lules mare es queden dins els tancs de congelació fins que siguin necessàries pel tractament d'alguna malaltia.

Com que en aquell moment cap de les encarregades estaven treballant amb els tancs, la Carolina Soguero va extreure un casset de dins els tancs i me'l va mostrar.

Abans d'entrar a qualsevol sala s'ha d'anar ben cobert, amb roba esterilitzada: guants, bata, sabates esterilitzades, màscara, barret que impedeixi la caiguda de cabells, etc. Això es fa perquè no pugin entrar agents externs ni caure cabells o pell que puguin contaminar la sang. A la sala de congelació només es necessita portar guants, un davantal i, a vegades, una màscara per protegir-se del nitrogen vapor. Cada sala té una pressió diferent. La primera sala on es fan les proves és la sala amb la pressió més baixa (però més alta que la de l'exterior), i a mesura que les bosses de sang passen d'una sala a l'altra, la pressió augmenta perquè així els microorganismes patògens no puguin circular ni entrar a les sales de treball.

Procediment amb fotografies:



- La persona del laboratori està inclinant les primeres mostres de sang.
- Els eritròcits ja han estat separats del plasma.



Persones analitzant la sang a una altra sala

- Està realitzant el procediment d'inclinar el suport perquè el plasma flueixi cap als tubs.
- Com es pot veure, dos bosses col·locades verticalment ja estan plenes d'eritròcits i la vertical plena de plasma.

Suport

Bossa plena d'eritròcits

Bossa amb plasma

Tub per on circula el plasma



Plasma

Pinça

- En aquesta imatge es pot diferenciar perfectament les bosses on només hi ha eritròcits (a l'esquerre de l'encarregada) i les altres on el plasma està per sobre dels eritròcits (a la seva dreta).

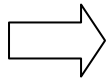
Glòbuls vermells

Bossa plena de glòbuls vermells

Bossa horitzontal a la base plena de plasma

Bossa buida de plasma





Bossa de plasma

Bossa d'hematies

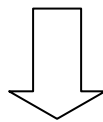
- Les bosses s'han tret del suport. En aquestes dues imatges es pot veure com fa baixar, amb unes alicates, la sang que ha quedat al tub fins a la bossa. Seguidament, amb les tisores que té a sobre la taula, tallarà el tub.



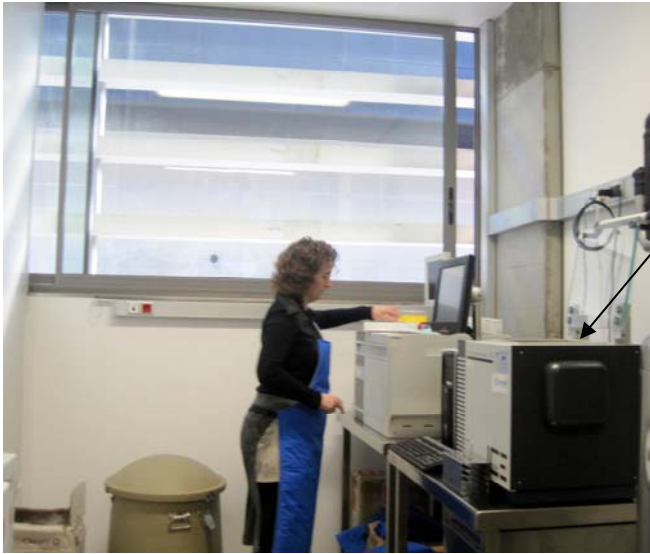
- En aquest moment, ja ha tallat el tub que unia les dues bosses, i està segellant cada bossa amb el segellador.

Segellador

Cambrà de ventilació que permet l'intercanvi de material d'un laboratori a l'altre (a l'altre costat hi ha el laboratori d'anàlisi)



- A la primera imatge, ha agafat la bossa de plasma i la doblega i a la segona, l'introdueix dins d'un recipient blanc. Després aquests recipients plens de bosses de plasma aniran dins de la màquina centrifugadora. Després, tornarà a posar la bossa a un suport i farà el procés d'inclinar-lo, retirarà el plasma i obtindrà les cèl·lules mare.



Les bosses de cèl·lules mare es posen dins aquesta màquina, on reben una substància que les protegirà del fred.

Criopreservació de cèl·lules mare en tancs amb nitrogen líquid i gasós:



Pantalla que indica la temperatura de dins al tanc

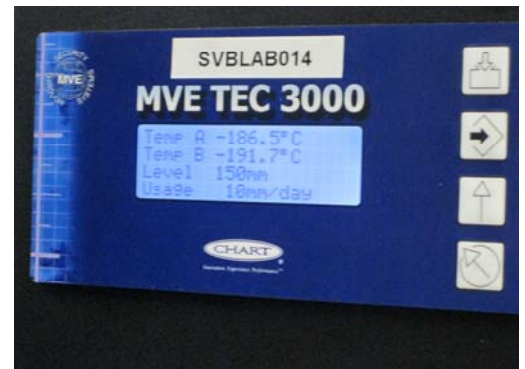
Nitrogen gasós

Nitrogen líquid

Com que en aquell moment cap de les encarregades estaven treballant amb els tancs, la Carolina Soguero va extreure un casset de dins els tancs i me'l va mostrar:



Nitrogen gasós

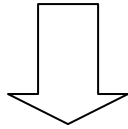


Aquesta pantalla mostra que el nitrogen líquid al fons del tanc (Temp. B) està a  $-191.7\text{ }^{\circ}\text{C}$  i el nitrogen gas (Temp. A) està a  $-186.5\text{ }^{\circ}\text{C}$





Estructura que guarda els cassets a dins el tanc



Casset que guarda les bosses de cèl·lules mare a dins el tanc

El dia 10 de gener vaig entrevistar a l'Anna Gascons. Ella és mare de tres fills: l'Alba i la Clara, que són bessones i un nen més gran. A l'Alba, quan era petita, li van diagnosticar una leucèmia i gràcies a la donació de medul·la òssia de la seva germana bessona es va poder salvar.

## Més valents que Superman

Molts infants viuen gràcies a l'acció  
d'un donant conegut o anònim



A l'esquerre l'Alba i a la dreta la Clara  
<http://www.fcarreras.org>

### 3.1 ENTREVISTA

**1. Quan es va posar malalta i quants anys tenia?**

Es va posar malalta l'octubre del 2004, tenia 4 anys.

**2. Quin tipus de leucèmia va tenir?**

Ha tingut una leucèmia limfoide aguda.

**3. Quan encara no s'havia diagnosticat la malaltia, quins símptomes vas detectar a la teva filla?**

Des d'unes tres setmanes, més o menys, abans no se li diagnosticà la malaltia, de tant en tant estava febrícula (37°C - 37'5°C), amb un color de pell més pàl·lid, la nena estava apàtica, sense masses ganes de jugar.

**4. Com es va afrontar la malaltia per part dels pares i la resta de la família?**

Varem intentar afrontar-la amb màxima naturalitat, explicant sobretot als altres germans tota la veritat sobre la malaltia de l'Alba. Varem intentar que la malaltia formés part del nostre dia a dia, explicant tota l'evolució, els alts i baixos amb que ens anàvem trobant, per així intentar convertir-la amb quelcom menys dolent, menys negatiu...

**5. Quins van ser els principals canvis que vareu experimentar en el ritme de vida respecte el que teníeu anteriorment?**

Varem intentar que els seus germans tinguessin els mínims de canvis. Varem poder-nos organitzar, i gràcies a la desinteressada predisposició i entrega dels avis materns, ells van poder seguir vivint a la casa familiar i seguir amb totes les seves activitats que tenien organitzades.

Varem decidir que jo, com a mare, em quedés a l'hospital a Barcelona de dilluns a dissabte i el pare i anés el dissabte a la tarda fins el diumenge al vespre.

L'absència de la germana i la mare a casa, la separació, la distància, van ser suposo el principal canvi que vareu experimentar en les nostres vides, tot i que vareu intentar pal·liar-lo amb un contacte molt estret a través del telèfon i l'ordinador i fent visites a l'hospital sempre que l'estat de l'Alba ho permetés.

**6. Quan es va diagnosticar la malaltia, estava previst des del primer moment en realitzar un trasplantament?**

No, el tipus de leucèmia que tenia no requeria un trasplantament, en principi amb tractaments de quimioteràpia era suficient.

Va requerir un trasplantament perquè durant l' inducció dels primers tractaments de quimioteràpia van diagnosticar-li fongs al sistema respiratori, amb tot un seguit de complicacions que van obligar a suspendre l' inducció de quimioteràpia, i no varem poder seguir els protocols d' inducció marcats.

Això va provocar que a l' agost del 2006 hi hagués una recaiguda, la malaltia es va tornar a manifestar i després sí que va ser imprescindible el trasplantament.

## **7. Com va anar el tractament?**

El tractament que van fer-li quan li van detectar la malaltia la primera vegada va ser molt complicat perquè es va haver d' anar adaptant i personalitzant a

l' estat de la nena, que degut a totes les complicacions afegides era d'una extrema fragilitat.

Respecte al tractament que va seguir després de la recaiguda, el que es requeria abans dels trasplantament, va anar més sobre el protocol marcat, tot i que, amb els seus antecedents, l' equip mèdic va prendre unes mesures especials de prevenció.

## **8. Respecte el trasplantament, el fet de tenir una germana bessona us va tranquil·litzar? Tenint en compte la dificultat de trobar un donant compatible i la possibilitat de rebuig.**

Des de un primer moment varem tenir molt clar que tan sols 1 de cada 4 germans són compatibles, tot i que tenia una germana bessona, eren dizigòtiques. Durant tot el temps que va durar l'estudi de compatibilitat de tipatge dels germans i pares vaig intentat no pensar gaire en una possible no idoneïtat, però és cert que, jo com a mare, mai vaig perdre l' esperança de trobar una medul·la compatible, i en cas d' arribar al moment estava disposada a tenir un altre fill 'preparat' genèticament per ser compatible amb l' Alba, possibilitat que l'equip mèdic va descartar perquè no es disposava de suficient temps per desenvolupar l' embaràs, atès a la gravetat i urgència que requeria fer el trasplantament a l' Alba.

## **9. Actualment, la germana és conscient de la seva aportació en la recuperació de la seva germana?**

Quan va passar eren molt petites, només tenien 6 anys, però sempre hem intentat fer-li veure que gràcies a ella l' Alba es curaria per sempre. Hem intentat que la germana es sentís "protagonista" de la curació de l' Alba.

I quan siguin més grans voldria que en fossin totalment conscients de la història que els va tocar viure, que la positivessin i si fos possible que, d' alguna manera, la poguessin transmetre a altres.



### **10. Ara que ja està bé, ha de sotmetre's a controls periòdics?**

Sí, ara a fet 5 anys del transplantament i durant tots aquest temps hem anat fent controls periòdics que s' han anat espaiant en el temps a mida que han passat els anys.

A partir d' ara, en principi, haurem d' anar-hi un cop l' any.

## CONCLUSIONS

Després de realitzar aquest treball de recerca, he pogut comprovar personalment que tenim gent molt capacitada i preparada per dur a terme aquestes investigacions i el que únicament falta és més ajuda econòmica.

Un dels aspectes que més m'ha sorprès és que els metges, com més especialitzats eren en el camp de cèl·lules mare i medicina regenerativa, més ganes i més interès mostraven en ajudar-me i en explicar-me detalladament els dubtes m'anaven sortint al llarg del treball.

Abans de començar a fer el treball i a informar-me sobre el tema, estava quasi segura que les cèl·lules mare eren capaces de guarir la leucèmia del tot i que podien ser una alternativa eficient als tractaments anticancerígens tant agressius que s'apliquen avui en dia. De fet, un dels meus objectius era esbrinar-ho.

Tot i així, basant-me en els estudis teòrics que he fet i també en els casos particulars, puc concloure que, en alguns casos, les cèl·lules mare poden curar la leucèmia, però en altres el que s'aconsegueix és aturar la proliferació de cèl·lules cancerígenes durant un termini llarg de temps, allargant la vida al pacient.

La leucèmia és un càncer a la sang. El problema més greu que pot presentar un pacient és la vulnerabilitat a les recaigudes. Com més alt és el nombre de recaigudes que pateix un pacient, més difícil és que aquest pugui arribar a la remissió complerta i sobrevisqui. De fet, poc més del 20% dels afectats de leucèmia han sobreviscut abans d'acabar el tractament.

Un altre fet que he pogut comprovar és que se sol donar una major esperança de curació pels pacients menors d'edat que pels adults, i és aquest un dels aspectes que es pot veure a la part pràctica: mentre l'Alba va curar-se del tot gràcies a un trasplantament de cèl·lules mare (pràctica 4), el pacient major d'edat (pràctica 1) va

necessitar varies intervencions a la màquina d'afèresis per arribar a aconseguir la remissió complerta a llarg termini.

Les cèl·lules mare són una part molt important de nosaltres i és cert que poden ser una gran ajuda en medicina. No obstant, tota aquesta recerca encara es troba en una fase inicial. Per aquest motiu, de moment cal ser prudents i no afirmar a la lleugera que a curt termini serà possible curar determinades malalties.

És fonamental que la recerca en aquest camp compti amb recursos i no s'aturi. Científics d'arreu del món segueixen treballant-hi perquè podria ser que s'hi trobés el futur de la medicina.

## BIBLIOGRAFIA

### Llibres

- T. Mercé, Luis. Células Madre; editorial medica panamericana, S.A. (Madrid); 2009.
- Nombela, César. Células madre, encrucijadas biológicas para la medicina; editorial Edaf; 2007.
- Fernández-Rañada, José María. Terapia en Oncohematología ; editorial HARCOUT BRACE (Madrid); 1998.
- Martín Vega, Carmen. Manual de Medicina Transfusional; editorial Dayma Libros S.A. (Barcelona); 1994.
- Pérez Ferrer, Antonio. Medicina transfusional; editorial medica panamericana, S.A. (Madrid); 2010.
- Enciclopèdia catalana.

### Publicacions

- Basté, Carme; Garcia i Betllori, Begonya; Rodríguez Anguas, Míriam. Món Marató; Fundació La Marató de TV3 (Esplugues de Llobregat); 2011.

### Pàgines Web

- <http://es.wikipedia.org>
- <http://www.umich.edu/> > Articles
- <http://www.cancer.gov>
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus>
- <http://www.bancsang.net>
- <http://www.fcarreras.org>

- <http://www.bancoscelulasmadre.com/>
- <http://www.netcord.org/>
- <http://www.sevibe.es/>

**Adenopatia:** augment de volum patològic dels ganglis limfàtics. Pot acompanyar una lesió local o bé formar part d'una malaltia general.

**Agulla de Jamshidi:** agulla llarga i buida amb una vora de tall afilat en un extrem i una maneta amb un lloc per col·locar la xeringa en l'altre extrem. S'insereix a través de l'ós en la medulla òssia i la xeringa es connecta a la part superior per extreure la mostra o per administrar medicaments o líquid dins a l'ós.

**Aplàsia:** falta de creixement o desenvolupament incomplet d'un òrgan o teixit.

**ARA-C:** fàrmac de quimioteràpia anticancerós.

**Auscultació:** procediment clínic de l'exploració física que consisteix en escoltar de manera directa o per mitjà d'instruments, l'àrea toràcica o de l'abdomen, en busca dels sorolls normals o patològics produïts pel cos humà.

**Cèl·lules adiposes:** aquest tipus de cèl·lules són les que componen el teixit adipós. Es carreguen de grasses i desenvolupen una funció consistent en actuar com a reserva energètica, asseguren l'aïllament i la protecció tèrmica i mecànica dels organismes. Les cèl·lules adiposes les troben principalment sota la pell i al voltant de grans òrgans, com passa amb el cor i el ronyó.

**Crestes ilíaqües:** és el nom que rep la vora de l'ala de l'ili que s'estén fins al marge de la pelvis major. La cresta ilíaca és palpable tan en un home com en una dona en tota la seva extensió.

**Desdiferenciació:** procés de desenvolupament invers en el qual les cèl·lules mare diferenciades amb funcions especialitzades es converteixen de nou en cèl·lules precursors indiferenciades.

**Diàtesis hemorràgica:** predisposició orgànica a patir hemorràgies degut a la deficiència d'alguns components implicats en la Hemostàsia (sistema de l'organisme per evitar l'excés de pèrdua de sang al trencar-se un vas sanguini).

**Dispnea:** patologia consistent en la dificultat respiratòria o falta d'aire.

Vectocardiograma

**Erisipela:** malaltia infecciosa i contagiosa aguda i febril produïda pels bacteris *Streptococcus pyogenes*. Es caracteritza per una placa vermella d'extensió variable que causa dolor.

**Factors pronòstics:** dades capaces de subministrar informació sobre l'evolució que pot experimentar un malalt en particular.

**Fibres reticulars:** teixit fibrós extremadament fi i inelàstic que forma xarxes de suport al voltant i entre les cèl·lules de molts teixits de vertebrats.

**Hipermenorrea:** hemorràgia menstrual abundant.

**Histocompatibilitat (HLA):** compatibilitat immunològica dels teixits. Els diferents éssers es diferencien per l'existència d'estructures específiques en la superfície de totes i cadascuna de les cèl·lules amb caràcter antigènic. Les més importants constitueixen el denominat sistema HLA. Constitueix un fet d'una gran importància en el camp de la biologia, la medicina, l'antropologia, en els empelts de teixits i òrgans i, finalment, en l'estudi de la seva influència en la susceptibilitat d'un gran nombre de malalties hereditàries d'origen desconegut.

**Immunofenotipificació:** procés utilitzat per identificar cèl·lules segons els tipus d'antígens o marcadors de la superfície de la cèl·lula. Aquest procés s'utilitza per diagnosticar tipus específics de leucèmies i limfomes mitjançant la comparació de les cèl·lules canceroses amb les cèl·lules normals del sistema immunitari.

**Infecció oportunista:** malaltia causada per un microorganisme patògen que habitualment no causa patologies a persones amb un sistema immunitari sa. El sistema immunitari d'un malalt representa una "oportunitat" pel patògen de causar una infecció.

**Leucèmides cutànies:** manifestacions cutànies de diverses leucèmies (èczemes, eritrodèrmia, nòduls subcutanis).

**Leucosis:** proliferació dels centres formadors de leucòcits.

**Limfocitosis:** augment de la proporció de limfòcits respecte als valors de referència determinats.

**Malalties neoplàsiques (neoplàsies):** procés de proliferació anormal de cèl·lules en un teixit o òrgan que desemboca a la formació d'un neoplasma. Un neoplasma que forma una massa diferenciada es denomina tumor i pot ser benigne o maligna. Altres neoplasmes poden no formar tumors sòlids, com la leucèmia.

**Micròmetre ( $\mu\text{m}$ ):** es tracta d'una unitat de longitud que equival a una mil·lèsima de mil·límetre.

**Mielosupressor:** la mielosupressió és l'afecció en la qual disminueix l'activitat de la medulla òssia; això dona lloc a que hi hagi menys glòbuls vermells, glòbuls blancs i plaquetes. És un efecte secundari d'alguns tractaments de càncer. Quan la mielosupressió és greu, s'anomena mieloablació.

**Mioma uterí:** tumor no cancerós (benigne) localitzat a l'úter.



**Nestina:** proteïna filamentosa que actua com a marcador per identificar cèl·lules del sistema nerviós central (neurones).

**Netcord:** associació de bancs de sang de cordó umbilical de tot el món. Actualment, compta amb 15 membres, els més importants del món. L'objectiu de Netcord és aprofitar les sinergies entre els bancs i crear un registre de unitats de sang de cordó que estiguin disponibles pels hospitals que les sol·licitin pels trasplantaments.

La qualitat de les unitats emmagatzemades ha estat sempre la primera prioritat de l'associació i és per això que ha establert uns estàndards de qualitat que tots els seus membres han de seguir.

**Neurofibromatosis:** trastorns genètics del sistema nerviós que afecten principalment al desenvolupament i creixement dels teixits de les cèl·lules neurals (nervioses).

Ombres de Gumprecht: limfòcits petits, d'escàs citoplasma, rodons i fràgils que es trenquen al preparar els frotis donant lloc a cèl·lules "borroses" anomenades ombres de Grumprecht.

**Ossos plans:** predomina en ells la superfície més que el volum. Estan compostos per dues capes de teixit ossi compacte que inclouen una altra de teixit ossi esponjós, com l'omòplat o el crani.

**Pal·liació dels símptomes:** alleujament dels símptomes i el patiment causat pel càncer i altres malalties que poden ser mortals. La pal·liació ajuda al pacient a sentir-se més còmode i millora la qualitat de vida, però no cura la malaltia.

**Placenta:** òrgan efímer present en la majoria dels mamífers i que relacions estretament al bebè amb la mare i atén a les necessitats de respiració, nutrició i excreció del fetus durant el desenvolupament.

**Prió:** agent infecció format principalment per proteïnes

**Quimioteràpia combinada intensiva:** administració d'antibiòtics i transfusions sanguínies per reposar els hematies i les plaquetes.

**Somatització:** també anomenat histèria crònica és un diagnòstic psiquiàtric aplicat a pacients que es queixen crònica i persistentment de varis símptomes físics que no tenen un origen físic identificable.

**Talassèmia:** grup de malalties hereditàries en les que es produeix un defecte en la síntesi de l'hemoglobina.

**Teratoma:** tumor congènit que conté teixits múltiples com restes fetals, dents, cabells, etc, i que hom creu degut a la inclusió d'un fetus abortiu en un altre que és desenvolupat normalment.

**Trisomia:** existència d'un cromosoma extra en un organisme diploide: en lloc d'un parell de cromosomes homòlegs és un triplet.

**Virus del Nil Occidental:** malaltia generada per un tipus de virus anomenat "flavivirus". És d'origen africana i produeix encefalitis i febre, i s'ha estès des de 1937 per la resta d'Àfrica, Orient Mitjà, Àsia Menor i Europa Oriental, i molt recentment per l'Extrem Orient i Nord Amèrica.



## AGRAÏMENTS

Agraeixo molt a tothom que, d'alguna manera, ha aportat alguna cosa a aquest treball. Primer de tot, gràcies a la Marta i en Javi, per orientar-me a la tria del meu treball; a la Dolors Pujol, que em va facilitar l'accés als laboratoris; al doctor Profitós, al doctor Esquirol i a la cap de laboratori Carolina Soguero, per la seva aportació a la meva part pràctica; a l'Anna Gascons, per dedicar-me una part del seu temps explicant-me la malaltia de la seva filla; i al pacient anònim que em va deixar tirar-li fotografies mentre li feien el tractament.

Als meus pares, pel suport continu que m'han donat, a la meva germana Natàlia per permetre'm l'accés a la biblioteca de medicina de la Universitat de Barcelona, a en Martirià Pagès, per ajudar-me amb el disseny; i a l'Hortènsia Belmonte per ajudar-me i guiar-me a l'hora d'estructurar el treball.

A tots, moltes gràcies.

