

Kordon kanı kök hücreleri ve klinik kullanımı

Umbilical cord blood stem cells and their clinical usage

Gözde Sir,¹ Senem Tekeli,^{1,2} Şebnem Yıldırım Küreği,³ Esra Arısu Naghavi,¹ Türker Çavuşoğlu,^{3,4} Yiğit Uyanıkgil^{1,3,4}

¹Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Kordon Kanı, Hücre-Doku Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Gebelik boyunca anne ve fetus arasındaki bağlantıyı sağlayan, bebeğin beslenmesini ve oksijen ihtiyacını karşılayan göbek kordonunda bulunan kana kordon kanı denir. Doğum sonrası genellikle atılan göbek kordon kanı oldukça zengin bir kök hücre kaynağıdır ve toplanmasının anneye ve bebeğe hiçbir zararı bulunmamaktadır. Bu bağlamda kemik iliğine alternatif olan kordon kanının, bebeğin immün sisteminin gelişmemiş olması nedeniyle nakil sonrası graft versus host hastalığı görülme riskinin düşük olması gibi bir avantajı bulunmaktadır. İnvaziv olmayan yöntemle toplanması herhangi bir bulaş ihtimalini de ortadan kaldırmaktadır. Allojenik ve otoplastik olarak kullanılmasının yanında en büyük dezavantajı hücre sayısının yetişkinlerde yetersiz kalıyor olmasıdır. Günümüzde ağırlıklı olarak hematolojik hastalıklarda kullanılmakla birlikte kalp, kemik, kıkırdak, kas, nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde ve ayrıca immünomodülatör olarak da kullanılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Klinik uygulama; kordon kanı; kök hücre.

ABSTRACT

Umbilical cord blood is the blood that provides the connection between mother and fetus in order to supply necessary nutrition and oxygen during pregnancy. Discarded umbilical cord usually right after the delivery is a very rich source of stem cells and there is no harm for the mother and the baby to collect it. In this regard, the use of umbilical cord blood, as an alternative to bone marrow, has advantages such as the low risk of graft versus host disease seen after transplantation because of undeveloped immune system of the baby. Noninvasive collection method also eliminates any risk of infection during collection. Besides being used as allogeneic and autologous, its biggest disadvantage is that the number of cells is insufficient for adults. Although being used mainly in hematological disorders, umbilical cord blood is also used in heart, bone, cartilage, muscle and in the treatment of neurologic disorders as well as immunomodulator.

Keywords: Clinical application; cord blood; stem cell.

Vücudumuzdaki bütün doku ve organları oluşturan ana hücreler olarak adlandırabileceğimiz kök hücreler sınırsız bölünebilir ve çeşitli hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahip özel hücrelerdir. Kordon kanı kök hücrelerinin kullanılması fikri ilk kez 1972'de Amerika'da bir grup klinisyenin kordon kanı kökenli hücrelerin lenfoblastik lösemisinin tedavisine katkıda bulunduğunu bildirmesiyle ortaya çıkmıştır.^[1] Sonraki yıllarda hematolojik malignitelerde ve kemik iliği yetmezliğinde kul-

lanıldıkları da görülmektedir.^[1,2] Bu derlemede kordon kanında bulunan kök hücreler tanıtılacak ve bu hücrelerin klinikte kullanımı ile ilgili son bilgiler gözden geçirilecektir.

Günümüzde hematopoetik kök hücre nakli malignensi, kemik iliği ve immün rahatsızlıklar gibi hastalıkların tedavisinde başarı ile uygulanmaktadır. Hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği ve periferik kandan sonra üçüncü bir seçenek kordon kanıdır. Kordon kanı içerisinde eritrosit, lenfosit, lökosit ve trombosit gibi

kan hücrelerinin yanında yüksek yoğunlukta kök hücreler bulunmaktadır.^[3] Embriyonik ve erişkin kök hücre gruplarının dışında kordon kanı hücreleri, fetal kök hücreleri grubuna dahil edilmektedir. Kemik iliği ve periferik kan gibi dokularla kıyaslandığında kordon kanında daha uzun telomer ve daha yüksek çoğalma kapasitesine sahip kök hücre içeriği bulunmaktadır.^[4] Kordon kanı CD34⁺ hücreleri yetişkin progenitor hücrelere göre daha fazla migratör aktivite göstermektedir.^[5]

Kordon kanı içerdiği kök hücre bakımından üç grupta incelenmektedir. Bunlar; kordon kanı hematopoetik kök hücreleri, kordon kanı mezankimal kök hücre (MKH)'leri ve son yıllarda bu iki hücre tipinin dışında henüz standart bir adlandırma yapılmamış olan bir grup multipotent kök hücrenin varlığı da saptanmıştır.^[6] Kordon kanında bulunan hücre toplulukları incelenecek olursa;

Kordon kanı hematopoetik kök hücreleri

Hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kordon kanı kök hücrelerinin kemik iliği veya periferik kanda bulunan kök hücrelere kıyasla daha naif hücreler olduğu belirlenmiştir.^[7] Kordon kanından elde edilen bu hücrelerdeki CD34 molekül sayısı yetişkin bir insanın kemik iliği hücrelerinden üç kat daha fazladır. CD13, CD45, CD90, CD117, CD133 ve hücre adezyon molekülleri olan VLA4 (very late antigen 4), VLA5, LFA-1 (leukocyte function associated antigen 1), ICAM-1 (intercellular cell adhesion molecule 1), CD44, LFA-3 ve LAM-1 (leukocyte adhesion molecule) belirteçlerine sahip olmakla birlikte *in vitro* ortamda farklı hematolojik seri hücrelere farklılaşabilmektedirler.^[2,8] Ayrıca yüksek oranda insan lökosit antijenleri (HLA-DR) ifade etmektedirler. Bir yetişkinin kemik iliği veya periferik kanı ile karşılaştırıldığında daha fazla sayıda ilkel ve multipotent hücreye sahiptirler. Bu nedenle tüm eritroid ve miyeloid seri hücreleri oluşturabilmektedirler.^[9]

Kordon kanı mezankimal kök hücreleri

Kordon kanı MKH'leri kemik iliği MKH'lerine oldukça benzemelerine rağmen daha yüksek çoğalma yeteneğine sahiptirler.^[10] Bu hücrelerin göbek kordonunun stromasının olup olmadığı ile ilgili tartışmalar vardır.^[2] Mezenkim seri hücreleri, sinir ve karaciğer hücrelerine dönüştürülebilmektedir. Aynı zamanda immün baskılayıcı özellikleri de vardır.^[11-14]

Kordon kanı multipotent kök hücreleri

Bu hücreler embriyonik kök hücre belirteçleri olan SOX2 (cinsiyet belirleyici bölge Y)-box 2, OCT4 (oktomer taşıyıcı transkripsiyon faktörü 4), NANOG ve bunlarla birlikte SSEA-3 (evreye özgü embriyonik antijen 3), SSEA-4 (evreye özgü embriyonik antijen 4), TRA-1-60, TRA-1-80 ifadelerini göstermektedirler.^[2,15] Bu belirteçlere sahip hücreler farklı araştırmacılar tarafından, kordon kanı kökenli embriyo kök hücre benzeri hücreler, embriyo kök hücre benzeri çok küçük hücreler (VSEL), sınırsız somatik kök hücreler ve kordon kanının pluripotent kök hücreleri gibi farklı şekillerde adlandırılmışlardır.^[16,17] Bu hücreler her üç germ yaprağına, ektoderm türevlerine, karaciğer ve pankreasın β hücrelerine ve endotel hücrelerine farklılaşabilmektedir.^[18-22]

KORDON KANI BANKACILIĞI

Kordon kanı bankaları otolog ve allojeneik kullanım amaçlı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Otolog bankaların kuruluş amacı bebeğin doğum anında alınan kanının, ileride herhangi bir hastalık olması durumunda kendisine/ailesine verilmek üzere saklanmasıdır. Bu bankalar, özel kuruluşlardır ve giderlerin aileler tarafından ödemesi karşılığında hizmet vermektedir. Allojeneik bankalar, hematopoetik kök hücre nakli gereken hastalar için uygun kordon kanı sağlayabilmek için ülkenin sağlık kurumları tarafından kurulmuş ve vericiden herhangi bir ücret talep edilmeyen bankalardır.^[2,23]

Göbek kordonunda iki arter bir ven olmak üzere üç damar bulunmaktadır. Kordon kanı esas olarak plasentadaki yani fetüsün periferik kanıdır. Bu kanın eldesinde yerçekiminden faydalanılmaktadır. Doğumdan sonraki ilk birkaç dakika kan akışı devam eder ve bu süreçte kordon kanının alınması gerekmektedir. Kök hücre açısından oldukça zengin olan bu kan, kordon kanı bankası tarafından özel bir torba aracılığı ile alınır ve bazı testlere tabi tutulduktan sonra 24-36 saat içerisinde çalışılmaktadır.^[24]

Yeterli olmadığı gerekçesiyle 60 mL'nin altında olan kanlar genellikle kabul edilmemektedir. Hücreler yoğunlukla monosit/makrofaj yoğunluk gradiyenti yöntemiyle ayrılmaktadır. Dimetil sülfoksit dondurma çözeltisiyle karıştırıldıktan sonra özel kasetler içerisinde ilk olarak -50 veya -55 °C'ye

indirilerek sıvı azot içerisinde -196 °C'de saklanmaktadır. Kordon kanı ile beraber gelen anne kanında hepatit B'nin yüzey antijeni (HbsAg), anti insan bağışıklık yetmezliği virüsü (anti-HIV) 1,2, anti-hepatit C virus (anti-HCV), anti insan T-hücre lenfotropik virüsü (anti HTLV) 1 ve 2, anti CMV immünoglobulin (IgM ve IgG, anti toksoplazma IgM ve IgG, treponema pallidum hemaglutinasyonu (TPHA) gibi serolojik tarama ve karşılaştırma testleri yapılmaktadır.^[2,25]

Kordon kanı naklinin avantaj ve dezavantajları

İnsan göbek kordonu ilk kez 1998 yılında Fankoni anemisi olan bir hastaya yapılan başarılı bir kemik iliği naklinde kullanılmıştır.^[26] Hematopoetik kök hücrelerin çoğu kan dolaşımında, plasentada ve göbek kordonunda bulunur. Doğumdan sonra birkaç saat içerisinde kemik iliğine göç eden hematopoetik kök hücreler buldukları yeri kaplayarak eritrosit, lökosit ve trombositleri içeren kan yapıcı elemanların yaşam boyu temin edilmesini sağlarlar. Kordon kanı, doğum sonrası plasenta ve göbek kordonundan 60-120 mL arasında değişen hacimlerde anneye ve bebeğe hiçbir zarar vermeden toplanmaktadır. Ancak bu zengin kök hücre kaynağı genellikle atılmaktadır.^[27] Göbek kordon kanı hücreleri olgunlaşmamış yeni doğan hücreleri olduğu için greftler açısından birçok avantaja sahiptir. Göbek kordon kanı hematopoetik öncülleri *in vivo* ortamda yeni kök hücreler oluşmasını sağlayarak sayıyı artırmaktadır. Erişkin hücrelerle karşılaştırıldıklarında; *in vitro* ortamda daha büyük hematopoetik koloniler oluştururlar, farklı büyüme faktörü gereksinimleri vardır, *in vitro* kültür ortamında daha geniş alana yayılabilme kabiliyetindedirler ve daha uzun telomerazlara sahiptirler.^[28] Göbek kordon kanı greftlerinin ikinci avantajı doğumdaki immün sistemin gelişmemiş olmasıyla ilişkilidir. Bu özellik kordon kanı greftinin içindeki lenfositlerin alloreaktif potansiyellerini düşürmektedir. Bu nedenle HLA uyumlu ya da HLA uyumsuz nakil sonrasında graft versus host hastalığı (GVHH) ihtimali ve şiddeti azalmaktadır.^[29-31] Diğer bir avantajı da invaziv olmayan bir yöntemle toplanmasıdır.^[32]

Kemik iliğine kıyasla daha kuvvetli bir hematopoetik kök hücre kaynağı olan göbek kordon kanının en büyük dezavantajı hücre sayısının yetişkinlerde yetersiz kalmasıdır. Bu durum greftin kaynaşmasını yavaşlatarak sorunlara neden

olabilmektedir.^[33] Günümüze kadar yapılan göbek kordon kanı nakillerinde hastaların çoğu yaklaşık 20 kg ağırlığındaki çocuklar olmakla birlikte yetişkinlerde gerçekleştirilmiş başarılı ameliyatlarda bulunmaktadır.^[34]

Kordon kanı kök hücrelerinin klinik kullanımı

Göbek kordon kanı, bebeğin ileriki yaşamında karşılaşılabileceği olası hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere kendisi için (otolog) ve ihtiyacı olan diğer insanların tedavisinde kullanılması amacıyla (allojeneik) iki şekilde saklanmaktadır.^[35] Günümüzde bu zengin kök hücre kaynağının; birçok genetik rahatsızlıkların, kan malignansilerinin ve immün eksikliklerin tedavisinde yardımcı olduğu bilinmektedir.^[36]

Sadece 2012 yılında dünya çapında 115.000 civarında solid organ nakli gerçekleştirildiği tahmin edilmektedir.^[37] Bu yüzden organ nakli yapılan alıcılarda regülatör hücrelerin kullanılması gibi immünsüpresyonu minimize eden alternatif stratejiler değerlendirilmiştir.^[38] İmmünojenisite açısından, göbek kordon kanı kaynaklı hücre popülasyonları immün ayrıcalıklı özellikler göstermektedir. Bunun nedeni sınıf I ve sınıf II HLA antijenlerinin yalnızca interferon-gama'ya yanıt verildiğinde eksprese edilmeleridir.^[39,40]

Son yıllardaki verilere göre dünya çapında yaklaşık 600.000 ünite göbek kordon kanı toplanmış ve bunun 20.000'den fazla ünitesi nakledilmiştir.^[41] Hematopoetik progenitor hücre naklinde başarı, uygun donörün bulunmasına bağlıdır. En iyi donör HLA eşlenik kardeş veya akraba olmayan donördür.^[42] Başarıyı sınırlandıran etkenler GVHH gibi immünolojik komplikasyonlar, doku reddi ve gecikmiş immün yeniden yapılanma olarak sıralandırılabilmektedir. Tabii ki otolog nakillerde immünolojik komplikasyonlar oluşmamaktadır.^[43] Hematopoetik progenitor hücre nakli ağırlıklı olarak kan hastalıklarında kullanılsa da aynı zamanda rejeneratif hücre tedavileri ve immün düzenleyici olarak da kullanılmaktadır.

Klinik denemelerden bazıları tamamlanırken bazıları üzerindeki araştırmalar halen devam etmektedir. Örneğin taze otolog göbek kordon kanının toplanması, hazırlanması ve infüzyonunun çocuklardaki iskemik-hipoksik ensefalopati'de uygulanabilirliği yakın bir zamanda bildirilmiştir.^[44]

Allojeneik göbek kordon kanı terapisi ile rekombinant insan eritroproteini kombinasyonunun beyin felci geçiren çocuklardaki terapötik etkisi kanıtlanan klinik uygulamalar arasındadır.^[45] Göbek kordon kanı vasküler progenitörler bakımından zengin olduğu için, 27 yaşında multi-sistemik Behçet hastalığı olan bir kadın hastada anjiyogenez indüklenmiş ve otizmlili çocuklarda bu hücre kaynağından elde edilen hücrelerin kullanılması kabul görmüştür.^[46,47] Lv ve ark.^[48] yaptıkları çalışmaların sonuçları da göbek kordon kanından elde edilen mononükleer hücreler ve MKH'lerin otizmlili çocuklara naklinin güvenli ve yararlı olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada iki hücre tipinin kombinasyonunun, sadece mononükleer hücrelerin naklinden daha fazla terapötik etki gösterdiğini savunmaktadırlar.^[48] Serebral adrenolökodistrofi ile ilgili olarak Miller ve ark.^[49] allojeneik göbek kordon kanı kaynaklı hematopoetik hücrelerin nörolojik fonksiyon bozukluğu üzerinde ilerleme gösterdiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte Zhao ve ark.^[50] tip 2 diyabet üzerine faydalarına, güvenlik ve etik açıdan kök hücre bazlı yaklaşımlara karşı kaygılı olduklarını bildirmişlerdir. Buna rağmen tip 1 diyabetli çocuklarda olog göbek kordon kanı infüzyonunun güvenli olduğu ve regülatör T hücrelerinde meydana gelen değişiklikleri indüklediği bilinmektedir.^[51] Bronkopulmoner displazi olan çocuklarda allojeneik göbek kordon kanı MKH'lerinin intratrakeal naklinin güvenli ve uygulanabilir olduğu kanıtlanmıştır.^[52] Evre 3 ve 4 kronik böbrek rahatsızlığı olan hastalarda kordon kanı MKH'lerin iltihaplı immün reaksiyonu iyileştirdiği ve genel böbrek gelişimine yardımcı olduğu kanıtlanan faydalar arasındadır.^[53] Osteopetroz tanısı konmuş çoğu çocuk için göbek kordon kanı kaynaklı hematopoetik kök hücre nakli tedavi yöntemidir.^[54] İnsan göbek kordon kanı kök hücreleri eklem kırıklarının onarımında en çok potansiyeli gösteren kök hücre kaynağıdır. Yapılan bir çalışmada kordon kanı MKH'lerinin kondrositlerle ko-kültürünün kondrojenezde katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Klinik bulgularla desteklenen bir diğer tedavi yöntemi de alopesi areata yani saçkıran ile ilgilidir. Bu hastalarda kordon kanı kaynaklı kök hücreleriyle yapılan tedavilerin güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir.^[55]

Duchenne kas distrofisi, distrofin üretimi eksikliği ile karakterize olmuş kas bozukluğu

sorunudur. Bu rahatsızlığa sahip hastalara göbek kordon kanı kaynaklı MKH nakledildiğinde; yalnız kas gücü dayanıklılığı sağlanmamış aynı zamanda GVHH veya herhangi bir zararlı etki görülmemiştir.^[56] Multipl skleroz (MS) dünyadaki her bir milyon kişinin 300'den fazlasında görülen kompleks bir nörolojik rahatsızlıktır. Li ve ark.^[57] yaptıkları çalışmada kordon kanı hücrelerinin MS üzerindeki terapötik etkilerini göstermiş ve bu yöntemin MS tedavisinde yüksek potansiyeli olduğunu bildirmişlerdir. Sistemik lupus eritematozus, bağışıklık sisteminin sağlıklı çalışmaması sonucu ortaya çıkan, birçok doku ve organda iltihaba neden olan bir rahatsızlıktır. Göbek kordon kanı MKH naklinin bu rahatsızlık için de güvenli ve etkin bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir.^[58]

İlk kez 1988 yılında yapılan göbek kordon kanı nakli ile başlayan kordon kanı ile yapılan başarılı tedaviler ile dünyadaki kordon kanı bankalarının sayısı artma sürecine girmiştir. Göbek kordon kanının alloreaktivite bakımından indirgenmiş olması, alıcı-donör arasında daha fazla HLA uyumsuzluğuna olanak tanınması ve GVHH olasılığının düşük olması nedeniyle oldukça ilgi çekici hale gelmiştir. Kan rahatsızlıkları dışında hematopoetik olmayan hastalıklarda kullanılması ve immün düzenleyici olarak da kullanılması bu hücre kaynağını bir seçenek olarak sunmaktadır.^[59] Uzun süre saklanabilen kordon kanı hücreleri ihtiyaç halinde zaman kaybetmeden, kolaylıkla kullanılabilir.^[60]

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ende M, Ende N. Hematopoietic transplantation by means of fetal (cord) blood. A new method. *Va Med Mon* (1918) 1972;99:276-80.
2. Can A. Kök Hücre Biyolojisi, Türleri ve Tedavide Kullanımları. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi. Akademisyen A.Ş.; 2014.
3. Wyrsh A, dalle Carbonare V, Jansen W, Chklovskaja E, Nissen C, Surbek D, et al. Umbilical cord blood from preterm human fetuses is rich in committed

- and primitive hematopoietic progenitors with high proliferative and self-renewal capacity. *Exp Hematol* 1999;27:1338-45.
4. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, Peters C, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001;97:2962-71.
 5. Zuba-Surma EK, Klich I, Greco N, Laughlin MJ, Ratajczak J, Ratajczak MZ. Optimization of isolation and further characterization of umbilical-cord-blood-derived very small embryonic/epiblast-like stem cells (VSELs). *Eur J Haematol* 2010;84:34-46.
 6. McGuckin CP, Forraz N, Baradez MO, Navran S, Zhao J, Urban R, et al. Production of stem cells with embryonic characteristics from human umbilical cord blood. *Cell Prolif* 2005;38:245-55.
 7. Mayani H. Biological differences between neonatal and adult human hematopoietic stem/progenitor cells. *Stem Cells Dev* 2010;19:285-98.
 8. Felli N, Cianetti L, Pelosi E, Carè A, Liu CG, Calin GA, et al. Hematopoietic differentiation: a coordinated dynamical process towards attractor stable states. *BMC Syst Biol* 2010;4:85.
 9. Traycoff CM, Abboud MR, Laver J, Brandt JE, Hoffman R, Law P, et al. Evaluation of the in vitro behavior of phenotypically defined populations of umbilical cord blood hematopoietic progenitor cells. *Exp Hematol* 1994;22:215-22.
 10. Bieback K, Kern S, Klüter H, Eichler H. Critical parameters for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Stem Cells* 2004;22:625-34.
 11. Kang JS, Krauss RS. Muscle stem cells in developmental and regenerative myogenesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:243-8.
 12. Tio M, Tan KH, Lee W, Wang TT, Udolph G. Roles of db-cAMP, IBMX and RA in aspects of neural differentiation of cord blood derived mesenchymal-like stem cells. *PLoS One* 2010;5:9398.
 13. Liu G, Ye X, Zhu Y, Li Y, Sun J, Cui L, et al. Osteogenic differentiation of GFP-labeled human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells after cryopreservation. *Cryobiology* 2011;63:125-8.
 14. Zhang X, Hirai M, Cantero S, Ciubotariu R, Dobrila L, Hirsh A, et al. Isolation and characterization of mesenchymal stem cells from human umbilical cord blood: reevaluation of critical factors for successful isolation and high ability to proliferate and differentiate to chondrocytes as compared to mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue. *J Cell Biochem* 2011;112:1206-18.
 15. Zhao Y, Wang H, Mazzone T. Identification of stem cells from human umbilical cord blood with embryonic and hematopoietic characteristics. *Exp Cell Res* 2006;312:2454-64.
 16. Kucia M, Halasa M, Wysoczynski M, Baskiewicz-Masiuk M, Moldenhawer S, Zuba-Surma E, et al. Morphological and molecular characterization of novel population of CXCR4+ SSEA-4+ Oct-4+ very small embryonic-like cells purified from human cord blood: preliminary report. *Leukemia* 2007;21:297-303.
 17. Bieback K, Klüter H. Mesenchymal stromal cells from umbilical cord blood. *Curr Stem Cell Res Ther* 2007;2:310-23.
 18. Habich A, Jurga M, Markiewicz I, Lukomska B, Bany-Laszewicz U, Domanska-Janik K. Early appearance of stem/progenitor cells with neural-like characteristics in human cord blood mononuclear fraction cultured in vitro. *Exp Hematol* 2006;34:914-25.
 19. Zangiacomì V, Balon N, Maddens S, Lapierre V, Tiberghien P, Schlichter R, et al. Cord blood-derived neurons are originated from CD133+/CD34 stem/progenitor cells in a cell-to-cell contact dependent manner. *Stem Cells Dev* 2008;17:1005-16.
 20. Denner L, Bodenbun Y, Zhao JG, Howe M, Cappo J, Tilton RG, et al. Directed engineering of umbilical cord blood stem cells to produce C-peptide and insulin. *Cell Prolif* 2007;40:367-80.
 21. Ma N, Ladilov Y, Kaminski A, Piechaczek C, Choi YH, Li W, et al. Umbilical cord blood cell transplantation for myocardial regeneration. *Transplant Proc* 2006;38:771-3.
 22. Senegaglia AC, Barboza LA, Dallagiovanna B, Aita CA, Hansen P, Rebelatto CL, et al. Are purified or expanded cord blood-derived CD133+ cells better at improving cardiac function? *Exp Biol Med (Maywood)* 2010;235:119-29.
 23. Brand A, Rebullà P, Engelfriet CP, Reesink HW, Beguin Y, Baudoux E, et al. Cord blood banking. *Vox Sang* 2008;95:335-48.
 24. Fasouliotis SJ, Schenker JG. Human umbilical cord blood banking and transplantation: a state of the art. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;90:13-25.
 25. Djuwantono T, Wirakusumah FF, Achmad TH, Sandra F, Halim D, Faried A. A comparison of cryopreservation methods: Slow-cooling vs. rapid-cooling based on cell viability, oxidative stress, apoptosis, and CD34+ enumeration of human umbilical cord blood mononucleated cells. *BMC Res Notes* 2011;4:371.
 26. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321:1174-8.
 27. Rogers I, Casper RF. Umbilical cord blood stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:893-908.
 28. Noort WA, Falkenburg JHF. Hematopoietic content of cord blood. In: Cohen SBA, Gluckman E, Madrigal A, editors. *Cord Blood Characteristics: Role in Stem Cell Transplantation*. (Eds SBA Cohen, E Gluckman, A Madrigal). London: Martin Dunitz; 2000.; p. 13-37.
 29. Madrigal JA, Cohen SB, Gluckman E, Charron DJ. Does cord blood transplantation result in lower graft-versus-host disease? It takes more than two to tango. *Hum Immunol* 1997;56:1-5.
 30. Garderet L, Dulphy N, Douay C, Chalumeau N, Schaeffer V, Zilber MT, et al. The umbilical cord blood alphabeta T-cell repertoire: characteristics of a polyclonal and naive but completely formed repertoire. *Blood* 1998;91:340-6.
 31. Cairo MS, Wagner JE. Placental and/or umbilical cord

- blood: an alternative source of hematopoietic stem cells for transplantation. *Blood* 1997;90:4665-78.
32. Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, Klein JP, Zhang MJ, Horowitz MM, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med* 2000;342:1846-54.
 33. Cohena Y, Nagler A. Hematopoietic stem-cell transplantation using umbilical-cord blood. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1287-99.
 34. Fruchtman S. Stem cell transplantation. *Mt Sinai J Med* 2003;70:166-70.
 35. Wagner JE. Allogeneic umbilical cord blood transplantation. *Cancer Treat Res* 1997;77:187-216.
 36. Roura S, Pujal JM, Gálvez-Montón C, Bayes-Genis A. The role and potential of umbilical cord blood in an era of new therapies: a review. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:123.
 37. Spanish National Transplant Organization (ONT) in collaboration with the World Health Organization. Global Observatory on Donation and Transplantation. 2014. Available from: <http://www.transplant-observatory.org/Pages/home.aspx>. [Accessed: 5 Mar 5, 2015].
 38. Geissler EK, Hutchinson JA. Cell therapy as a strategy to minimize maintenance immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:408-15.
 39. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105:1815-22.
 40. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* 2007;25:2739-49.
 41. Gluckman E. Milestones in umbilical cord blood transplantation. *Blood Rev* 2011;25:255-9.
 42. Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood* 2014;124:334-43.
 43. Rocha V, Gluckman E. Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:34-41.
 44. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotte CA, Smith PB, Goldstein RF, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2014;164:973-9.
 45. Min K, Song J, Kang JY, Ko J, Ryu JS, Kang MS, et al. Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Stem Cells* 2013;31:581-91.
 46. Tomonari A, Tojo A, Takahashi T, Iseki T, Ooi J, Takahashi S, et al. Resolution of Behçet's disease after HLA-mismatched unrelated cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 2004;83:464-6.
 47. Ichim TE, Solano F, Glenn E, Morales F, Smith L, Zabrecky G, et al. Stem cell therapy for autism. *J Transl Med* 2007;5:30.
 48. Lv YT, Zhang Y, Liu M, Qiuwaxi JN, Ashwood P, Cho SC, et al. Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism. *J Transl Med* 2013;11:196.
 49. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 2011;118:1971-8.
 50. Zhao Y, Jiang Z, Zhao T, Ye M, Hu C, Zhou H, et al. Targeting insulin resistance in type 2 diabetes via immune modulation of cord blood-derived multipotent stem cells (CB-SCs) in stem cell educator therapy: phase I/II clinical trial. *BMC Med* 2013;11:160.
 51. Haller MJ, Wasserfall CH, Hulme MA, Cintron M, Brusko TM, McGrail KM, et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in young children with type 1 diabetes fails to preserve C-peptide. *Diabetes Care* 2011;34:2567-9.
 52. Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Choi SJ, Oh WI, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *J Pediatr* 2014;164:966-72.
 53. Nassar W, El-Ansary M, Sabry D, Mostafa MA, Fayad T, Kotb E, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases. *Biomater Res* 2016;20:21.
 54. Chiesa R, Ruggeri A2, Paviglianiti A2, Zecca M3, González-Vicent M4, Bordon V5, et al. Outcomes after Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation for Children with Osteopetrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016 Jul 25. [Epub ahead of print]
 55. Li Y, Yan B, Wang H, Li H, Li Q, Zhao D, et al. Hair regrowth in alopecia areata patients following Stem Cell Educator therapy. *BMC Med* 2015;13:87.
 56. Rajput BS, Chakrabarti SK, Dongare VS, Ramirez CM, Deb KD. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: Safety and Feasibility Study in India. *J Stem Cells* 2015;10:141-56.
 57. Li JF, Zhang DJ, Geng T, Chen L, Huang H, Yin HL, et al. The potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a novel cellular therapy for multiple sclerosis. *Cell Transplant* 2014;23:113-22.
 58. Yang GX, Pan LP, Zhou QY, Song W, Chen ZQ, Wang CX, et al. Therapeutic effects of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation on systemic lupus erythematosus. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014;45:338-41. [Abstract]
 59. Danby R, Rocha V. Improving engraftment and immune reconstitution in umbilical cord blood transplantation. *Front Immunol* 2014;5:68.
 60. Waller-Wise R. Umbilical cord blood: information for childbirth educators. *J Perinat Educ* 2011;20:54-60.