

پیشرفت‌ها و چالش‌های موجود در ذخیره‌سازی، پیوند، تکثیر و لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی خونساز خون بند ناف

وحید نیازی^۱، سعید حیدری کشل^۲، معصومه شهبازی^۳

چکیده

سابقه و هدف

سلول‌های بنیادی خونساز خون بند ناف، دارای توانایی‌های بالقوه زیادی جهت درمان بیماری‌های هماتولوژیکی و غیر هماتولوژیکی می‌باشند. آگاهی از بیولوژی، خودنوسازی، لانه‌گزینی، تکثیر، ذخیره‌سازی و پیوند سلول‌های بنیادی خونساز خون بند ناف، می‌تواند منجر به استفاده بهینه از این سلول‌ها گردد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری، جهت بررسی پیشرفت‌ها و چالش‌های موجود در بانک‌های خون سلول‌های بنیادی بند ناف، روش‌های تکثیر، ذخیره‌سازی، لانه‌گزینی و پیوند با استفاده از کلید واژه‌های خون بند ناف، سلول‌های بنیادی خونساز و بانک سلول‌های بنیادی به جستجوی منابع در پایگاه اطلاعاتی Pub Med در بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ پرداخته شد.

یافته‌ها

با گذشت زمان، پیشرفت‌های زیادی در زمینه بیولوژی، تکثیر، ذخیره‌سازی و پیوند سلول‌های خونساز بند ناف توسط محققان در سراسر دنیا ایجاد شده است و به موازات آن بانک‌های خون خصوصی و دولتی در سراسر دنیا گسترش و توسعه پیدا کرده‌اند. با وجود این پیشرفت‌ها، هم‌چنان چالش‌هایی جهت استفاده بهینه از این سلول‌ها وجود دارد.

نتیجه‌گیری

افزایش آگاهی ما نسبت به دستاوردها و کاستی‌های موجود در زمینه سلول‌های بنیادی خونساز خون بند ناف می‌تواند منجر به شکل‌گیری راه‌کارهای جدید و انجام مطالعه‌های بیشتر جهت استفاده بهینه از سلول‌های بنیادی خونساز خون بند ناف گردد.

کلمات کلیدی: خون بند ناف، سلول بنیادی خونساز، پیوند

تاریخ دریافت: ۹۸/۱۰/۱۱

تاریخ پذیرش: ۹۹/ ۲/۲۹

- ۱- دانشجوی دکترای علوم سلولی کاربردی - دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران
- ۲- مؤلف مسئول: دکترای پرتئومیکس - استادیار گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی - دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ولنجک - خیابان اعرابی - بیمارستان طالقانی - دانشکده فناوری نوین پزشکی بخش آموزش - ایران - کدپستی: ۱۹۸۵۷۱۱۵۱
- ۳- دانشجوی دکترای خون‌شناسی آزمایشگاهی و بانک خون - مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران

مقدمه

حدود ۳۰ سال از اولین پیوند موفقیت آمیز مغزاستخوان (BMT: Bone Marrow Transplantation) با سلول های بنیادی خونساز خون بند ناف (UCB-HSCs): Umbilical Cord Blood Hematopoietic Stem Cells سال ۱۹۸۸ در پسر بچه مبتلا به آنمی فانکونی در پاریس، که پیوندی موفقیت آمیز بود، می گذرد (۱، ۲). امروزه می دانیم که نمونه خون بند ناف منبعی غنی از سلول های بنیادی خونساز می باشد که جهت درمان بسیاری از بیماری ها از جمله لوسمی ها، نقص های ایمنی، هموگلوبینوپاتی ها و بیماری های متابولیکی استفاده می شود. با این وجود تعداد کم سلول های بنیادی خونساز و پروژنیتهای آنها در واحدهای خون بند ناف ذخیره شده، هم چنان مهم ترین محدودیت جهت استفاده از این واحدها می باشد.

محققان مختلف در سراسر دنیا به بررسی بیولوژی، روش های مختلف جهت تکثیر در *ex vivo* و یا بهبود لانه گزینی HSCs در مغز استخوان جهت غلبه بر محدودیت های استفاده از این واحدها پرداخته اند (۳). از طرفی هم زمان با افزایش آگاهی از کاربرد گسترده این سلول ها در زمینه های مختلف و شرایط نگهداری آنها از اوایل سال ۱۹۹۰، بانک هایی جهت ذخیره سازی و در اختیار قرار دادن این سلول ها ایجاد شدند (۴). بانک سلول های بنیادی نوزادان تازه متولد شده شامل بانک های دولتی که واحدهای خون بند ناف را در اختیار گیرندگان غیر خویشاوند قرار داده و بانک سلول های بنیادی خصوصی، این واحدها را جهت استفاده اهداکننده و یا اقوام درجه اول یا دوم قرار می دهد. تخمین زده می شود که بیش از ۸۰۰ هزار واحد خون بند ناف در بانک های دولتی و بیش از ۵ میلیون واحد در بانک های خصوصی ذخیره می باشد (۵).

در این مطالعه، به بررسی پیشرفت ها و چالش های اخیر در زمینه بیولوژی، ذخیره سازی، پیوند، روش های تکثیر و لانه گزینی UCB-HSCs پرداخته، چرا که آگاهی از این زمینه ها می تواند به استفاده بهینه از این سلول ها کمک کند و زمینه ساز انجام مطالعه های بیشتر گردد.

بیولوژی خون بند ناف:

مطالعه های مختلفی نشان داده اند که UCB غنی از HSCs و HPCs (Hematopoietic Stem Cells) می باشد و قدرت بازسازی مغز استخوان و توانایی تکثیر طولانی مدت بیشتری نسبت به HSCs مغز استخوان یا خون محیطی بالغین را دارا می باشد (۸-۶). از طرفی تعداد پیش سازهای اولیه ای که توانایی تولید کلنی های اریتروئیدی و میلوئیدی را دارند، در خون بند ناف نسبت به دو منبع دیگر بیشتر می باشد. مطالعه ها نشان داده اند که توانایی UCB-HSCs برای بازسازی مغز استخوان در افرادی که به شدت رادیوتراپی و شیمی درمانی شده بودند، بسیار بیشتر از HSCs جدا شده از مغز استخوان (BM-HSC) بالغین بوده است (۱۰، ۹). هم چنین قدرت تکثیر آزمایشگاهی UCB-HSCs بیشتر از BM-HSCs بالغین می باشد (۱۰). اگر چه دلایل موارد فوق به خوبی مشخص نشده است اما چندین مکانیسم پیشنهادی وجود دارد (۱۲، ۱۱). UCB-HSCs آنتی ژن CD34⁺ بیشتری نسبت به BM-HSC بالغین بیان می کنند. تلومر که نقش ساعت میتوزی را در سلول ها ایفا می کند، در UCB-HSCs حدود ۴kb طولانی تر از BM-HSCs بالغین می باشد. UCB-HSCs در مقایسه با BM-HSCs بالغین بسیار سریع تر از فاز G0/G1 گذر کرده و وارد چرخه سلولی می شوند در نتیجه UCB-HSCs سرعت تقسیم بیشتری داشته و در شرایط محیط کشت یکسان نسبت به BM-HSCs بالغین سرعت تکثیر بالاتری دارند. برخی فاکتورهای خاص مثل NF-kB در UCB-HSCs بیشتر از BM-HSCs بالغین می باشد که نشان دهنده قدرت بالاتر خودنوسازی در UCB-HSCs است و در پایان UCB-HSCs قدرت پاراکرینی بیشتری داشته و فاکتورهای مختلفی هم چون اینترلوکین ۳ و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیتی - مونوسیتی (CSF-GM) بیشتری نسبت به BM-HSCs بالغین ترشح می کنند. UCB-HSCs و پیش سازهای آنها قادرند به واسطه تحریک توسط سائتوکاین های نو ترکیب، شلاتورهای فلزها، دستکاری های اپی ژنتیکی و فیدرهای مزانشیمی، خودنوسازی انجام دهند (۱۶-۱۳).

دستورالعمل ها و روش های مختلف آزمایشگاهی،

تأثیرات متفاوتی بر تکثیر UCB-HSCs و HPCs داشته و منجر به افزایش تکثیرهای متفاوتی خواهند شد (۱۴). خون بند ناف علاوه بر UCB-HSCs، حاوی سلول‌های غیرخونساز اما دارای قابلیت تکثیر و تمایز دیگری نیز می‌باشد. این سلول‌ها شامل سلول‌های بنیادی مزانشیمی MSC (Mesenchymal Stromal Cell) و سلول بنیادی سوماتیک نامحدود USSCs (Unrestricted Somatic Stem Cells) می‌باشند. MSCs مارکرهای ایمونوفنوتایپی مشابه سلول‌های مزانشیمی مشتق شده از مغز استخوان را نشان داده و همانند آن‌ها قابلیت تولید سلول‌های چربی، غضروف و استخوان را دارا می‌باشند. USSCs نوعی از سلول‌های بنیادی می‌باشند که برخی از ویژگی‌های سلول‌های بنیادی جنینی را نشان می‌دهند (۱۷). با وجود شباهت‌های فراوان بین MSCs جدا شده از بند ناف و مغز استخوان بالغین، تفاوت‌هایی نیز وجود دارد (۱۸، ۱۷). در ارتباط با USSCs، برخی مطالعه‌ها نشان داده است که این سلول‌ها قابلیت تولید سلول‌های چربی، غضروف، استخوان و هم‌چنین سلول‌های خون‌ساز و سلول‌های عصبی را دارا می‌باشند (۱۹).

ذخیره و نگهداری UCB-HSCs:

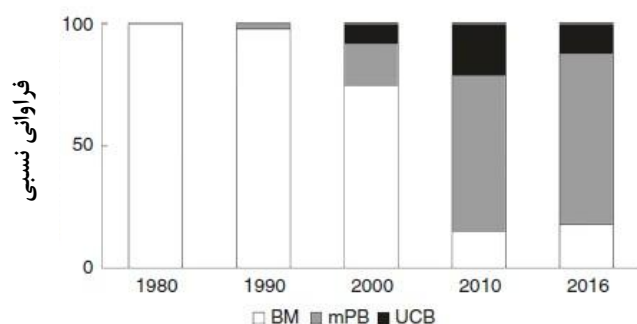
UCB-HSCs دارای قابلیت نگهداری در ازت مایع (-196°C) می‌باشند (۳). در واقع، پنج پیوند مغز استخوان اولیه که با استفاده از UCB-HSCs خویشاوند انجام شد، همگی با استفاده از نمونه‌های UCB-HSC نگهداری شده در بانک سلولی انجام گرفت (۲۱، ۲۰، ۳، ۱). چنانچه واحدهای خون بند ناف به شکل صحیحی پردازش شده باشند، تا ۲۰ سال بدون تغییر قابل نگهداری هستند (۲۲). امروزه بانک‌های خون بند ناف خصوصی و دولتی مختلفی وجود دارد. اولین بانک خون بند ناف در سال ۱۹۹۳ میلادی در نیویورک تأسیس شد. تا به امروز حدود ۸۰۰ هزار واحد خون بند ناف در مراکز دولتی در ۴۵ کشور و حدود ۴ میلیون واحد خون بند ناف خصوصی در ۱۰۰ کشور نگهداری می‌شود (۲۳). بانک خون بند ناف، دسترسی سریع‌تر گیرنده‌های UCB-HSC به دهنده‌های غیرخویشاوند UCB-HSC را امکان‌پذیر کرده است (۲۴).

بانک خون‌های بند ناف دولتی برای تمامی اهداکنندگان در دسترس بوده و بعد از دریافت رضایت‌نامه از والدین، واحدهای خون بند ناف جمع‌آوری می‌شوند. موجودی این بانک‌ها ثبت شده و قابل دسترس برای عموم و ارائه به دندگان مراقبت‌های بهداشتی می‌باشد. قبل از ثبت، این واحدها از نظر حجم، تعداد سلول و نوع بافت، سابقه سلامتی و وضعیت بیماری‌های عفونی، مورد غربالگری قرار می‌گیرند (۲۵). موضوعات بحث برانگیز در رابطه با بانک‌های خون دولتی شامل گستردگی غربالگری اهداکننده، روش‌های جمع‌آوری، روش‌های پردازش و روش‌های ذوب کردن می‌باشد. نمونه خون می‌تواند از جفت داخل رحم قبل از زایمان، توسط پزشک زایمان یا ماما گرفته شده و یا بعد از زایمان در خارج از رحم توسط پرسنل آموزش دیده جمع‌آوری گردد. روش جمع‌آوری خارج از رحم تکنیکی غیر تهاجمی‌تر و بیشتر قابل کنترل می‌باشد اما پرهزینه‌تر بوده و نیازمند پرسنل آموزش دیده بیشتری است (۲۶). یک مطالعه نشان داد که تفاوتی بین شمارش سلولی و یا شمارش سلول‌های $\text{CD}34^{+}$ در دو روش جمع‌آوری وجود ندارد (۲۷). اخیراً نیاز به شست و شوی نمونه خون بند ناف قبل از تزریق، مورد بحث قرار گرفته است. مطالعه‌های ابتدایی گزارش نمودند شست و شوی بعد از ذوب نمونه خون بند ناف بر پایه دکستران آلبومین، برای ادامه حیات سلول‌های پروژنیاتور خونساز بند ناف و افزایش سرعت در پیوند مهم می‌باشد. با این وجود مطالعه‌های بالینی اخیر نشان داده‌اند رقیق شدن نمونه خون بند ناف بعد از ذوب، بدون شست و شو و حتی تزریق نمونه خون بند ناف ذوب شده به یک اندازه جهت پیوند، قابل اعتماد بوده و فاقد عوارض جانبی می‌باشد (۲۸).

در مقابل بانک‌های خون خصوصی نمونه خون بند ناف را جهت پیوند اتولوگ یا آلورژن برای نوزاد و یا اعضای خانواده وی استفاده نموده و برای عموم قابل جستجو و دسترسی نمی‌باشند.

جمع‌آوری و ذخیره‌سازی نمونه‌های خون در بانک خون خصوصی بسیار هزینه‌بر است (۲۵). هزینه ذخیره‌سازی خون بند ناف در بانک‌های خصوصی به طور معمول بین ۱۳۵۰ تا ۲۳۰۰ دلار برای جمع‌آوری، پردازش

ارزیابی هزینه‌های جداسازی و نگهداری منابع مختلف انجام شده است. چگونه BMT با استفاده از UCB-HSCs را مقرون به صرفه‌تر کنیم؟ این سؤال بسیار حائز اهمیت است زیرا به علت هزینه‌های بالای نگهداری و پیوند، کاربرد UCB-HSCs بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۸ حدود ۳۴٪ کاهش داشته است (۳۳، ۳۲) (نمودار ۱).



نمودار ۱: میزان استفاده از سلول‌های بنیادی خونساز از منابع مختلف مغز استخوان، خون محیطی و خون بند ناف بین سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۶ (۱۷)

UCB: Umbilical Cord Blood
MPB: Mobilized peripheral Blood
BM: Bone Marrow

۹۰٪ مشکلات مالی بانک‌های سلولی به خاطر عدم نیاز گیرنده‌های سلولی به این فرآورده‌ها، هزینه پردازش و نگهداری بالا و دور ریختن واحدهایی که شمارش سلول هسته‌دار کل (TNC: Total Nucleated Cells) کمی داشتند، بود. تخمین زده می‌شود که در دهه گذشته تنها ۳۵۰۰ واحد UCB مورد استفاده قرار گرفته که این میزان تنها ۵٪ واحدهای خون بند ناف موجود در کل دنیا می‌باشد. این میزان در بانک‌های خون خصوصی بسیار کمتر از مقادیر فوق است (۲۳). هزینه معمول هر واحد خون بند ناف در کشورهای توسعه یافته، ۳۰ تا ۶۰ هزار دلار می‌باشد (۳۴، ۳۵).

با توجه به هزینه‌های فوق‌الذکر، امروزه کنترل مسائل مالی نگهداری و پیوند UCB-HSCs بسیار حائز اهمیت می‌باشد (۳۶). به همین دلیل آموزش به پرسنل به منظور جمع‌آوری بهتر و ارتقاء دادن روش‌های پردازش در بانک‌های سلولی، قادر است نقش قابل توجهی را در تعدیل هزینه‌ها ایفا نماید. استراتژی دیگر، استفاده وسیع‌تر

و ذخیره‌سازی اولیه بوده و متعاقب آن نیز بین ۱۰۰ تا ۱۷۵ دلار نیز هزینه نگهداری سالانه دریافت می‌شود در مقابل اهدای خون به بانک‌های دولتی دارای هزینه نمی‌باشد (۲۹). مهمترین انتقاد به بانک‌های خون خصوصی این است که احتمالاً هیچ وقت نوزاد به واحد خون ذخیره شده نیاز پیدا نکند و هم‌چنین این واحد خون برای عموم در دسترس نمی‌باشد. این موضوع توسط بالن و همکارانش مورد ارزیابی قرار گرفت و مشخص شد شانس استفاده از واحد خون ذخیره شده برای فرد تا سن ۲۱ سالگی در صورت بروز بیماری قابل درمان با پیوند سلول‌های خونساز واحد خون بند ناف خود، ۰/۰۴٪ تا ۰/۰۵٪ می‌باشد (۳۰). جانسون در مطالعه خود نسبت کمتری از افراد را که ممکن است به سلول خونساز بند ناف خواهر یا برادر خود نیاز پیدا کنند، گزارش نمود (به طور مثال ۱/۲۷۰۰ برای واحد خون بند ناف خود و ۱/۱۴۰۰ برای واحد بند ناف برادر یا خواهر خود) (۳۱). هم‌چنین این برآورد احتمالی برای بروز سیستمیک فیبروزیس یک در ۳۰۰۰ مورد، اسپینایفیدا یک در ۸۰۰ مورد و سندروم داون ۱ در ۷۰۰ مورد در جمعیت عمومی می‌باشد. بنابراین محققان به ارزیابی استفاده از سلول‌های خون بند ناف برای اهداف دیگر به غیر از بیماری‌های هماتولوژیکی مانند ترمیم آسیب به قلب در سکته، دیابت ملیتوس، سکته مغزی، ترومای مغز و آسیب نخاعی علاوه بر بدخیمی‌ها ادامه دادند. قابل توجه است که منشأ برخی از لوسمی‌های حاد به سلول‌های پره لوسمیکی بر می‌گردند که در نمونه خون بند ناف ذخیره شده نیز یافت شده‌اند. هم‌چنین سلول‌ها از سایر سرطان‌ها نیز ممکن است در نمونه خون بند ناف ذخیره شده یافت شود که این موضوع استفاده از این واحدها را به عنوان منبعی جهت پیوند اتولوگ مورد سؤال قرار می‌دهد. بنابراین کارکنان مراقبت‌های بهداشتی باید در مورد مزیت‌های استفاده از خون بند ناف و معایب آن به والدین توضیحات لازم را ارائه دهند (۱۷).

چالش‌های اقتصادی:

علاوه بر مقایسه بیولوژیکی و کلینیکی UCB-HSCs با منابع مغز استخوان و خون محیطی، مطالعه‌هایی به منظور

از UCB-HSCs در زمینه‌های مختلفی هم‌چون اختلالات مغزی، متابولیک و ماهیچه‌ای بوده که منجر به استفاده بیشتر و عدم نیاز به ذخیره و نگهداری طولانی مدت سلول‌ها می‌گردد.

پیوند UCB-HSCs:

اولین مورد پیوند مغز استخوان با استفاده از UCB-HSCs جهت درمان کودک مبتلا به آنمی فانکونی که دارای نقص ارثی مغز استخوان بود، به کار برده شد (۱، ۲). پس از آن در سال ۱۹۹۰ اولین مورد پیوند در بیمار مبتلا به لوسمی (لوسمی میلو منوسیتیک جوانان) در شهر بالتیمور انجام شد و بعد از گذشت ۵ سال، اولین بیمار بالغ لوسمی پیوند گردید (۳۷، ۲۴). تا به امروز حدود ۴۰ هزار پیوند مغز استخوان با استفاده از UCB-HSC انجام شده است (۳۸). در پیوند مغز استخوان کودکان، UCB-HSCs به اندازه BM-HSCs کاربرد داشته و مورد استفاده قرار می‌گیرند (۳۹).

مشخص شده است که پیوند مغز استخوان با استفاده از UCB-HSCs، شیوع GVHD کمتری دارد و در بیماری‌های غیر بدخیم مغز استخوان نیز نتایج BMT با استفاده از UCB-HSCs خوب بوده و ریکاوری پلاکت‌ها و نوتروفیل‌ها به خوبی صورت می‌گیرد (۴۱، ۴۰). به طور کلی اثبات شده است که خط اول درمان در BMT در کودکان، UCB-HSCs با سازگاری ۶/۶ می‌باشد. در صورتی که تعداد سلول‌ها کافی نباشد (حدود ۹۰٪) انتخاب‌های دیگر BM-HSC غیر خویشاوند با سازگاری ۸/۸ یا UCB-HSC غیر خویشاوند با ناسازگاری ۵/۶ و ۴/۶ مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴۲).

به منظور BMT در بالغین، هنگامی که دهنده غیر خویشاوند با HLA سازگار در دسترس نباشد، پیوند با استفاده از UCB-HSC گزینه جایگزین مناسبی می‌باشد (۴۳، ۴۲). بر اساس تجربیات حاصله در طول دو دهه گذشته، پیوند ناسازگار از UCB-HSC در بیماران بالغ در مقایسه با پیوند از خون محیطی یا مغز استخوان سازگار، منجر به تاخیر در پیوند، کاهش بروز GVHD و میزان عود مشابه می‌گردد (۴۴-۴۲). دلیل این مسئله تعداد پایین HSCs

و HPCs بندناف می‌باشد که باعث می‌شود بالغین تعداد سلول کمتری به ازای وزن بدنشان (cell/kg) دریافت نمایند. این مسئله باعث ریکاوری نوتروفیل‌ها بیش از ۲۰ روز و ریکاوری پلاکت‌ها بیش از ۴۰ روز می‌گردد. به طور کلی نرخ مرگ و میر در BMT با استفاده از UCB-HSCs مشابه پیوند با BM-HSCs می‌باشد (۴۵). تا به امروز سلول‌های بنیادی خونساز مغز استخوان با HLA سازگار ۸/۸، بهترین انتخاب (gold standard) برای BMT هستند.

چالش‌های موجود جهت پیوند با UCB-HSCs:

امروزه تعداد BMTs انجام شده با استفاده از UCB-HSCs حدود ۴۰ هزار بوده که ۸۰ نوع بیماری متفاوت هم‌چون لوسمی‌ها و هموگلوبینوپاتی‌ها را درمان نموده است (۲۳). با وجود این که UCB-HSCs در دسترس بوده و احتمال وقوع GVHD کمی دارد اما تعداد پایین HSCs و HPCs باعث تأخیر در ریکاوری پلاکت‌ها و نوتروفیل‌ها و به طبع آن طولانی شدن دوره بستری در بیمارستان و افزایش هزینه‌های درمان می‌گردد.

پیوندهای مغز استخوان انجام شده با استفاده از سلول‌های بنیادی خونساز مغز استخوان و خون محیطی، ریکاوری سریع‌تر پلاکت‌ها و سیستم ایمنی را در مقایسه با پیوند انجام شده با UCB-HSC نشان می‌دهند. بازسازی نوتروفیل‌ها در پیوند با استفاده از BM-HSCs، ۱۳ تا ۱۸ روز بوده که این مقدار در UCB-HSCs حدود ۲۰ روز است (۴۲).

تعداد پایین HSCs و HPCs دلیل اصلی تأخیر در ریکاوری پلاکت‌ها و نوتروفیل‌ها است. حداقل سلول لازم برای پیوند با استفاده از UCB-HSCs، تعداد $10^6 \times 25-30$ TNC به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. یک کیسه خون بند ناف معمولاً قادر است این میزان سلول را برای کودکان تأمین نماید.

چنانچه وزن گیرنده بیشتر از ۶۰ کیلوگرم باشد یک کیسه قادر به تأمین این میزان سلول نیست. بنابراین یکی از چالش‌های اساسی، پیدا کردن راهی جهت افزایش دادن تعداد HSCs و HPCs در نمونه خون بند ناف می‌باشد (۴۶، ۴۵، ۳۲).

افزایش تعداد سلول‌های خونساز خون بند ناف و پیش‌سازهای آن:

امروزه راه‌کارهای مختلفی جهت افزایش تعداد HSCs و HPCs به منظور انجام BMT معرفی شده است. راه‌کارهای مد نظر شامل:

- ۱) مخلوط کردن دو کیسه خون بند ناف متفاوت
- ۲) مخلوط کردن کیسه خون بند ناف با سلول‌های بنیادی نیمه مشابه خون محیطی که از لنفوسیت‌های T تهی شده‌اند
- ۳) تکثیر آزمایشگاهی HSCs و HPCs و افزایش تعداد آن‌ها می‌باشد.

۱) مخلوط کردن دو واحد خون بند ناف (Double-unit transplants):

در ابتدا استراتژی مخلوط کردن یک واحد خون بند ناف معمولی به همراه یک واحد خون بند ناف تکثیر یافته مطرح گردید که باعث کاهش بازه ریکاوری نوتروفیل‌ها و پلاکت‌ها می‌شود. مقایسه این دستورالعمل با روش قدیمی پیوند سلول‌های HLA سازگار دستکاری نشده و مشاهده نکردن هیچ‌گونه تناقض حاد، باعث گسترش این روش درمانی در مواردی که تعداد سلول کافی وجود ندارد، گردید (۴۸، ۴۷). اگر چه تا به امروز عوارض خاصی برای این روش گزارش نشده است، اما هم‌چنان نگرانی‌هایی درباره واکنش دادن این سلول‌ها (که پایه ژنتیکی متفاوتی دارند) بر علیه همدیگر وجود دارد (۴۹، ۵۰).

بر اساس شواهد موجود، اگر چه پیوند دو واحد خون بند ناف باعث ریکاوری سلولی سریع‌تر گشته اما احتمال عود بیماری را افزایش می‌دهد. به شکل جالبی در ۹۰٪ موارد یکی از واحدها پس‌زده و تنها یک واحد موفق به پیوند می‌شود. مطالعه‌های مختلف نشان داده است که تعداد سلول‌های $CD3^+$ ، سلول‌های $CD34^+$ ، سلول‌های NK، سلول‌های $CD4^+$ و سلول‌های $CD8^+$ تعیین کننده واحد غالب می‌باشد (۵۱). اخیراً مطالعه‌ای در فرانسه انجام شده و نشان می‌دهد که مخلوط کردن دو کیسه خون بند ناف از لحاظ اقتصادی به صرفه‌تر بوده و در مجموع هزینه‌های BMT را پایین می‌آورد (۵۲).

۲) مخلوط UCB-HSCs با HSCs خون محیطی اهدا کننده نیمه مشابه (haploidentical):

این دستورالعمل شامل تزریق یک واحد خون بند ناف به همراه سلول‌های $CD34^+$ جمع‌آوری شده از خون محیطی اهداکننده شخص ثالث نیمه مشابه می‌باشد. این نوع پیوند در هر دو نوع رژیم آماده سازی قبل پیوند شامل رژیم ریشه‌کن کننده (myeloablative regimens) و رژیم کم شدت (reduced-intensity conditioning) کاربرد دارد. گزارش‌های مختلف نشان‌دهنده بازسازی سلولی سریع، GVHD پایین کاهش شیوع عفونت‌های فرصت طلب، کاهش تزریق فرآورده‌های انتقال خون، کاهش دوره بستری شدن در بیمارستان و بهبودی‌های بادوام در این دستورالعمل می‌باشد (۵۳-۵۵).

در بیماران تحت درمان با رژیم ریشه‌کن کننده، متوسط زمان بازسازی نوتروفیل و پلاکت به ترتیب ۱۰ و ۳۳ روز است. اما در بیماران تحت درمان با رژیم کم شدت، متوسط زمان بازسازی نوتروفیل و پلاکت به ترتیب ۱۱ و ۱۹ روز می‌باشد. اخیراً پیوند UCB-Haplo با استفاده از دو کیسه خون بند ناف صورت می‌گیرد (۵۶، ۵۷). پیوند UCB-Haplo جایگزین خوبی برای برخی از بیماران می‌باشد چرا که گاهاً پیدا کردن دهنده نیمه مشابه، خصوصاً بیماران با اصالت آفریقایی، کار دشواری است. در مطالعه‌ای که اخیراً انجام شد ۷٪ بیماران فاقد اهداکننده نیمه مشابه بودند (۵۶).

۳) تکثیر آزمایشگاهی سلول‌های بنیادی خونساز (Ex vivo expansion of UCB-HSC):

تحقیقات اولیه در زمینه تکثیر سلول‌های بنیادی نشان داد که تکثیر این سلول‌ها شدیداً وابسته به سایتوکاین‌ها می‌باشد (۵۸). بر این اساس، تلاش‌های اولیه با استفاده از سایتوکاین‌های نوترکیب منجر به تکثیر HSCs و HPCs گشته و تعداد سلول‌های $CD34^+$ را افزایش می‌دهد (۶۳-۵۹). اگر چه استفاده از سایتوکاین‌های اصلی هم‌چون FLT3، TPO و SCF منجر به تکثیر قابل توجه پیش‌سازهای خونساز می‌گردد اما تکثیر و افزایش تعداد HSCs هم‌چنان به عنوان یک مسأله بحث‌برانگیز باقی مانده

سایتوکاین‌های FLT3، TPO و SCF منجر به پیوند موفق سلول‌های رده میلوئیدی و اریترئوئیدی مغز استخوان نشد، اما این کارآزمایی بالینی، بی‌خطر و امکان پذیر بودن BMT با استفاده از این سلول‌ها را اثبات کرد (۸۳، ۸۲). در ادامه BMTs نیز با استفاده از سلول‌های تکثیر یافته توسط TEPA، MSCs، SR1 DL1 و نیکوتین آمید انجام شد (۸۷-۸۴، ۷۴).

از آن جا که HSCs و HPCs در ریز ساختارهای (microenvironment) مغز استخوان در تماس مستقیم با سلول‌های استرومایی و تحت تاثیر مواد ترشحی آنها هستند، سیستم‌های کشت سلولی طراحی شد که به HSCs و HPCs اجازه کشت و تکثیر بر روی فیدر استرومایی (feeder layers) به عنوان حمایت‌کننده داده می‌شود (۷۰)، (۶۸، ۶۶). به این منظور سلول‌های استرومایی مختلفی هم‌چون سلول‌های اپیتلیال، سل لاین‌های استرومایی و MSC جدا شده از بافت‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفتند (۶۹-۷۲). مطالعه های فوق نشان داد که سلول‌های استرومایی، خصوصاً MSCs، به واسطه تماس مستقیم (cell-to-cell-contact) با HSCs و هم چنین ترشح سایتوکاین‌های مختلف، باعث افزایش تکثیر HSCs می‌شوند.

مولکول‌های مختلفی نیز اخیراً مورد آزمایش قرار گرفته‌اند که نشان دادند دارای تأثیری مثبت بوده و منجر به تکثیر و افزایش تعداد HSCs و HPCs می‌گردند. یکی از این مولکول‌ها شلاته‌کننده مس به نام تترا اتیلن پتامین (TEPA: Tetraethylenepentamine) می‌باشد (۷۳). مولکول دیگر، لیگاند مشابه دلتا (DL1: Delta-like ligand-1) بوده که لیگاندی برای گیرنده Notch موجود در سطح HSCs است. این مولکول به صورت محلول در محیط کشت یا چسبیده به سطح سلول‌های استرومایی بوده و منجر به تکثیر بیشتر HSCs می‌شود (۷۵، ۷۴). از جمله دیگر مولکول‌های تأثیرگذار در تکثیر HSCs می‌توان، به نیکوتین آمید (فرم دیگری از ویتامین B3)، ماده مشتق شده از پورین به نام StemRegenin-1 (SR1) که گیرنده aryl hydrocarbon را تحریک می‌نماید، UM171 (ماده مشتق شده از پیریمیدواین دول)، OAC1 (فعال‌کننده فاکتور رونویسی Oct4)، آتاگونیست PPAR- γ که گلیکولیز را افزایش می‌دهد و مهارکننده‌های HDAC مثل الپوریک اسید را می‌توان نام برد (۸۱-۷۶).

اولین کارآزمایی بالینی BMT با استفاده از HSCs تکثیر یافته حدود ۱۵ سال قبل انجام شد. اگر چه تزریق سلول‌های تکثیر یافته UCB-HSCs با استفاده از

تسريع بخشیدن لانه گزینی UCB-HSCs:

به منظور انجام BMT، HSCs و HPCs به داخل ورید تزریق می‌گردند. سلول‌های فوق از دیواره اندوتلیال‌ها عبور و نهایتاً خود را به ریز ساختارهای مغز استخوان یا همان نیچ (niche) می‌رسانند (۶۷، ۶۶). این سلول‌ها تکثیر و تمایز

انجام داده و سلول‌های بالغ را به وجود می‌آورند. مشاهده شده است که بیشتر سلول‌های تزریق شده در مغز استخوان، لانه‌گزینی نمی‌کنند (۹۰). تسریع بخشیدن به لانه‌گزینی UCB-HSCs و پیش‌سازهای آن‌ها، یکی دیگر از راه‌های ارتقا دادن BMT با استفاده از UCB-HSCs می‌باشد. برای این مهم راه‌کارهای مختلفی در زیر آورده شده است (۹۱).

تزریق داخل فمور:

تزریق مستقیم سلول‌های بنیادی خونساز به داخل حفره مدولاری استخوان فمور، یکی از راه‌کارهایی می‌باشد که تا حدودی مسأله لانه‌گزینی سلول‌ها را حل نموده است. این سلول‌ها بعد از تزریق مهاجرت کرده و به نیچ مورد نظر می‌چسبند. اگر چه تزریق مستقیم به داخل مغز استخوان لانه‌گزینی سلول‌ها را ارتقاء می‌بخشد اما در خونسازی طولانی مدت مشکلاتی را به وجود می‌آورد (۹۲). با وجودی که تزریق مستقیم سلول‌های بنیادی خونساز به داخل مغز استخوان بیمار، به خوبی تحمل می‌گردد با این وجود میانگین زمان پیوند هم‌چنان بالای حدود ۲۰ روز می‌باشد (۹۴، ۹۳). با این وجود مزیت‌هایی هم‌چون کاهش GVHD، کاهش زمان بازسازی پلاکت‌ها و کاهش عود مجدد بیماری در این دستورالعمل درمانی مشاهده شد که منجر به انتخاب آن به عنوان شیوه جایگزین گردید.

دستکاری SDF-1 - CXCR-4 با مهار کردن DPP4:

یک مرحله کلیدی و مهم در لانه‌گزینی، برهم‌کنش CXCR4 با فاکتور مشتق از سلول‌های استرومایی (SDF-1: Stroma cell Derived Factor-1) که اسم دیگر آن CXCL12 است، می‌باشد. SDF-1 جاذب شیمیایی قدرتمندی بوده که توسط طیف وسیعی از سلول‌های استرومایی ترشح می‌شود و لیگاند آن CXCR4 می‌باشد که توسط سلول‌های مختلفی از جمله HSCs و HPCs بیان می‌گردد. SDF-1 توسط آنزیم دی‌پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP4) برش خورده و فعالیت جاذب شیمیایی خود را از دست می‌دهد (۹۵). مهار DPP4 یا حذف ژن DPP در موش‌ها، باعث افزایش کموتاکسی HSCs و HPCs و

متعاقباً تسریع لانه‌گزینی سلول‌های فوق گردید (۹۶). بر این اساس کارآزمایی بالینی داروی سیتاگلیپتین (مهارکننده DPP4) انجام و موفق به کسب تاییدیه FDA شده است. داروی فوق به صورت خوراکی در بیماران لوسمی دریافت‌کننده BMT به همراه تزریق UCB-HSCs مورد استفاده قرار گرفت (۹۷-۹۹). نتایج به دست آمده نشان داد که سیتاگلیپتین دارویی ارزان و بی‌خطر بوده که ریکآوری پلاکتی را به کمتر از ۲۰ روز کاهش می‌دهد (۹۱). تحقیقات بیشتر برای بررسی نقش سیتاگلیپتین در ریکآوری پلاکتی و سلول‌های ایمنی باید انجام گشته و نقش آن را در ریکآوری سلول‌های فوق بعد از پیوند مشخص سازد.

اضافه کردن قند فوکوز (Fucosylation):

اضافه شدن قند فوکوز به مولکول‌های خاصی در سطح UCB-HSCs، نقش مهمی در لانه‌گزینی این سلول‌ها در مغز استخوان ایفا می‌کند (۹۱). UCB-HSCs دارای مقادیر کمی قند فوکوز بر سطح سلکتین‌های E و P می‌باشند. بر همین اساس این فرضیه مطرح شد که اضافه کردن قند فوکوز به سلکتین‌های موجود بر سطح HSCs و HPCs، منجر به افزایش لانه‌گزینی و کوتاه شدن دوره بازسازی‌های بعد از پیوند می‌گردد (۱۰۰). با انجام کارآزمایی‌های بالینی فرضیه فوق، مشخص شد که دوره بازسازی نوتروفیل‌ها از ۲۶ به ۱۷ روز و دوره بازسازی پلاکت‌ها از ۴۵ روز به ۳۵ روز کاهش یافت (۱۰۱).

پروستاگلندین E2:

پروستاگلندین E2 (PGE2) به عنوان تعدیل کننده سیستم خونساز شناخته شده و نقش آن در لانه‌گزینی و کاهش ریکآوری سلولی پس از BMT در موش‌ها مشاهده شده است (۱۰۴-۱۰۲). بر اساس مطالعه‌های فوق، کارآزمایی بالینی طراحی گردید که بیماران یک واحد خون بند ناف تیمار شده با PGE2 به همراه یک واحد دستکاری نشده دریافت کردند. در این مطالعه دوره ریکآوری نوتروفیل‌ها از ۲۱ روز به ۱۷/۵ روز کاهش یافت (۱۰۵).

ارتقاء لانه‌گزینی HSCs:

برخی مطالعه‌ها نشان داده است که تیمار کردن

HSCs^{CD34+} با قطعه C3a کمپلمان و تزریق آنها به همراه یک واحد خون بند ناف دستکاری نشده، منجر به ارتقاء لانه گزینی و کاهش دوره ریکاوری نوتروفیل و پلاکت ها می شود (۱۰۵).

از طرف دیگر مشخص شده است که تیمار UCB-HSCs با گرما و قرار دادن آنها در شرایط هایپرترمیا، منجر به ارتقا دادن لانه گزینی و کاهش بازه ریکاوری سلول ها می گردد (۱۰۶). یک مطالعه دیگر نشان داده است که مهار HDAC5 (هیستون د استیلاز ۵) منجر به افزایش بیان CXCR4 در سطح UCB-HSCs گشته و منجر به بیشتر شدن برهم کنش بین SDF-1/CXCR4 و ارتقاء لانه گزینی HSCs می گردد (۱۰۷). هم چنین هورمون های گلوکوکورتیکوئیدی باعث افزایش بیان CXCR4 در سطح UCB-HSCs و UCB-HPCs می گردد (۱۰۸).

مواد و روش ها

جمع آوری اطلاعات در این مطالعه مروری از طریق جستجو در پایگاه اطلاعاتی PubMed و با استفاده از کلید واژه های خون بند ناف، سلول های بنیادی خونساز و بانک سلول های بنیادی در بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ صورت گرفت سپس مطالب جمع آوری شده خلاصه سازی و گردآوری شدند.

یافته ها

در سه دهه گذشته UCB-HSCs نقش پررنگی در BMT ایفا کرده و منابع سلولی را برای بیمارانی که اهداکننده HLA سازگار ندارند، فراهم نموده است. محققان مختلفی بر روی این سلول ها تمرکز کرده و در حال یافتن راهی جهت کاهش دوره ریکاوری پلاکتی و نوتروفیلی و کاهش انتقال عفونت ها می باشند. این موارد منجر به کاهش هزینه ها و مقرون به صرفه تر کردن پیوند می شود. تا به امروز مکانیسم دقیق خودنوسازی UCB-HSCs مشخص نشده است. امروزه محققین در حال یافتن راهی ایده آل برای *ex vivo expansion* سلول های فوق بوده و هم چنین در پی بررسی بیولوژی دقیق و برهم کنش UCB-HSCs حین تزریق دو کیسه خون بند ناف هستند تا بتوانند راهی مؤثر جهت مقابله با غالب شدن یکی از کیسه های خون پیدا

کنند.

اگر چه طی دهه گذشته استفاده از UCB-HSCs تکثیر یافته در BMT نقش برجسته ای در درمان بیمارهای بدخیم داشته، اما امروزه تنها چند گروه محدود در کل دنیا از سلول های فوق در BMT استفاده می کنند که دلیل این محدودیت علت های زیر می باشد. اولاً، همان طوری که در بالا ذکر شد، هنوز مکانیسم دقیق خودنوسازی UCB-HSCs شناخته نشده و ابهامات فراوانی برای دستکاری این سلول ها وجود دارد. دوماً، تکثیر آزمایشگاهی این سلول ها حیطه ای نو در زمینه UCB-HSCs بوده و نیازمند روش های مطمئن و قابل اعتمادتری می باشد. سوماً، تکثیر آزمایشگاهی UCB-HSCs هزینه بر بوده و استفاده گسترده از آن به صرفه نمی باشد. انتظار می رود که در آینده نزدیک راه کارهای مطمئن و مقرون به صرفه تری توسعه یافته و به جامعه علمی معرفی گردد.

امروزه فاز II و III آزمایش های بالینی با UCB-HSCs تکثیر یافته آزمایشگاهی در حال انجام می باشد. استفاده از UCB-HSCs تکثیر یافته با روش *ex vivo expansion* در BMT، روشی جدید بوده و به سرعت در حال پیشرفت است.

اخیراً محققان در حال ارزیابی ریز مولکول ها (Small molecules) و دستورالعمل های کشت مختلفی هم چون کشت سه بعدی و استفاده از ماتریکس های خارج سلولی و بررسی نقش آنها در *ex vivo expansion* می باشند (۱۱۱-۱۰۹). علاوه بر نقش UCB-HSCs در BMT، کاربردهای درمانی دیگری هم چون درمان اختلالات متابولیک، بیماری های نورولوژیک، و اوتیسم در نظر گرفته شده است (۱۱۹-۱۱۲). مطالعه دیگری که در مرحله فاز I آزمایش های بالینی می باشد، نشان داده است که استفاده از UCB-HSCs تاثیر مثبتی در درمان سکنه مغزی دارد (۱۲۰). خون بند ناف علاوه بر HSCs، حاوی سلول های دیگری هم چون MSCs و سلول های اندوتلیال است (۲۰-۱۶). MSCs قبلاً در درمان بیماری های مختلفی چون آرتریت روماتوئید، فلج مغزی، سوختگی ها، دیسپلازی های برونشی-ریوی و درماتیت های آتوپیک (atopic dermatitis) مورد استفاده قرار گرفته اند (۱۲۸-۱۲۰). اخیراً از MSCs

خصوصی و دولتی و هم‌چنین تحقیقات گسترده به منظور بررسی مکانیسم‌های مولکولی HSCs و HPCs منجر به فهم دقیق عملکرد این سلول‌ها و تدوین استراتژی‌های جدیدی در زمینه استفاده در درمان سایر بیماری‌ها گردیده است. تحقیقات در زمینه تکثیر آزمایشگاهی HSCs بسیار موفق بوده و استفاده‌های بالینی از این سلول‌ها را افزایش داده است. با این وجود چالش‌هایی که در این زمینه بحث شد و هم‌چنین موارد دیگر، نیاز به روشن شدن توسط مطالعه‌های بزرگتر بر روی بیولوژی پایه ی HSCs و HPCs و هم‌چنین مطالعه‌های نوین کارآزمایی بالینی بر روی بیماری‌های هماتولوژیکی و غیر هماتولوژیکی دارد و هنوز پرسش‌های بی‌شماری در زمینه ذخیره سازی، تکثیر و مکانیسم‌های مولکولی HSC و MSC های خون بندناف و کاربردهای بالینی آن‌ها در زمینه درمان بیماری‌های مختلف وجود دارد.

جدا شده از UCB در درمان طیف وسیعی از بیماری‌های هماتولوژیک و غیر هماتولوژیک استفاده می‌شود. همین مسأله منجر به تمایل بیشتر در جهت ارتقا دادن بانک‌های سلولی و نگهداری بیشتر این سلول‌ها گردیده است. قبلاً از MSCs جدا شده از بافت بند ناف و بافت جفت در مطالعه‌های کلینیکی استفاده شده است (۱۳۳-۱۲۹).

برخی محققان در محیط آزمایشگاه، سلول‌های عصبی دارای عملکردی از HSCs $CD34^+$ و $CD133^+$ بند ناف تولید کرده‌اند (۱۳۴). این مهم به واسطه دستکاری محیط کشت سلول‌ها یا افزایش بیان فاکتور رونویسی SOX2 امکان پذیر می‌باشد. اگر چه تولید سلول‌های غیر خونساز از HSCs هنوز در هاله‌ای از ابهام می‌باشد و به طور قطعی اثبات نشده است اما این مسأله بسیار ارزشمند بوده زیرا تولید سلول‌های غیرخونساز از HSCs می‌تواند نقش برجسته‌ای در پزشکی بازساختی ایفا نماید (۲۲).

نتیجه‌گیری

ذخیره و نگهداری UCB-HSCs در بانک‌های بند ناف

References:

- Gluckman E, Broxmeyer HE, 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(17): 1174-8.
- Smith AR, Wagner JE. Current clinical management of Fanconi anemia. *Expert Rev Hematol* 2012; 5(5): 513-22.
- Pineault N, Abu-Khader A. Advances in umbilical cord blood stem cell expansion and clinical translation. *Exp Hematol* 2015; 43(7): 498-513.
- Ballen KK, Verter F, Kurtzberg J. Umbilical cord blood donation: Public or private? *Bone Marrow Transpl* 2015; 50: 1271-8.
- Brown KS, Rao MS, Brown HL. The Future State of Newborn Stem Cell Banking. *J Clin Med* 2019; 8(1): 117.
- Broxmeyer HE, Hangoc G, Cooper S, Ribeiro RC, Graves V, Yoder M, *et al.* Growth characteristics and expansion of human umbilical cord blood and estimation of its potential for transplantation in adults. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89(9): 4109-13.
- Wang JC, Doedens M, Dick JE. Primitive human hematopoietic cells are enriched in cord blood compared with adult bone marrow or mobilized peripheral blood as measured by the quantitative *in vivo* SCID-repopulating cell assay. *Blood* 1997; 89(11): 3919-24.
- Mayani H, Lansdorp PM. Biology of human umbilical cord blood-derived hematopoietic stem/progenitor cells. *Stem Cells* 1998; 16(3): 153-65.
- Vormoor J, Lapidot T, Pflumio F, Risdon G, Patterson B, Broxmeyer H, *et al.* Immature human cord blood progenitors engraft and proliferate to high levels in severe combined immunodeficient mice. *Blood* 1994; 83(9): 2489-97.
- Bock TA, Orlie D, Dunbar CE, Broxmeyer HE, Bodine DM. Improved engraftment of human hematopoietic cells in severe combined immunodeficient (SCID) mice carrying human cytokine transgenes. *J Exp Med* 1995; 182(6): 2037-43.
- Broxmeyer H. Proliferation, self-renewal, and survival characteristics of cord blood hematopoietic stem and progenitor cells. In: *Cord Blood: Biology, Immunology, Banking, and Clinical Transplantation*. Bethesda, MD: American Association of Blood Banking; 2004; p. 21.
- Mayani H. Biological differences between neonatal and adult human hematopoietic stem/progenitor cells. *Stem Cells Dev* 2010; 19(3): 285-98.
- Broxmeyer HE. Inhibiting HDAC for human hematopoietic stem cell expansion. *J Clin Invest* 2014; 124(6): 2365-8.
- Flores-Guzmán P, Fernández-Sánchez V, Mayani H. Concise Review: Ex Vivo Expansion of Cord Blood-Derived Hematopoietic Stem and Progenitor Cells:

- Basic Principles, Experimental Approaches, and Impact in Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl Med* 2013; 2(11): 830-8.
- 15- Pineault N, Abu-Khader A. Advances in umbilical cord blood stem cell expansion and clinical translation. *Exp Hematol* 2015; 43(7): 498-513.
 - 16- Mehta RS, Rezvani K, Olson A, Oran B, Hosing C, Shah N, *et al.* Novel techniques for ex vivo expansion of cord blood: clinical trials. *Front Med* 2015; 2: 89.
 - 17- Mayani H, Wagner JE, Broxmeyer HE. Cord blood research, banking, and transplantation: achievements, challenges, and perspectives. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(1): 48-61.
 - 18- Rebelatto C, Aguiar A, Moretao M, Senegaglia A, Hansen P, Barchiki F, *et al.* Dissimilar differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, and adipose tissue. *Exp Biol Med* 2008; 233(7): 901-13.
 - 19- Montesinos J, Flores-Figueroa E, Castillo-Medina S, Flores-Guzman P, Hernandez-Estevéz E, Fajardo-Orduna G, *et al.* Human mesenchymal stromal cells from adult and neonatal sources: comparative analysis of their morphology, immunophenotype, differentiation patterns and neural protein expression. *Cytotherapy* 2009; 11(2): 163-76.
 - 20- Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, *et al.* Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3828-32.
 - 21- Köglér G, Sensken S, Airey JA, Trapp T, Müschen M, Feldhahn N, *et al.* A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med* 2004; 200(2): 123-35.
 - 22- Shirzadeh E, Heidari Keshel S, Ezzatizadeh V, Jabbehdari S, Baradaran-Rafii A. Unrestricted somatic stem cells, as a novel feeder layer: Ex vivo culture of human limb stem cells. *J Cell Biochem* 2018; 119(3): 2666-78.
 - 23- Wagner JE, Broxmeyer HE, Byrd RL, Zehnbauser B, Schmeckpeper B, Shah N, *et al.* Transplantation of umbilical cord blood after myeloablative therapy: analysis of engraftment. *Blood* 1992; 79(7): 1874-81.
 - 24- Wagner J, Steinbuch M, Kernan N, Broxmeyer H, Gluckman E. Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *The Lancet* 1995; 346(8969): 214-9.
 - 25- Butler MG, Menitove JE. Umbilical cord blood banking: an update. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28(8): 669-76.
 - 26- Ballen K. Challenges in umbilical cord blood stem cell banking for stem cell reviews and reports. *Stem Cell Rev Rep* 2010; 6(1): 8-14.
 - 27- Lasky LC, Lane TA, Miller JP, Lindgren B, Patterson HA, Haley NR, *et al.* In utero or ex utero cord blood collection: which is better? *Transfusion* 2002; 42(10): 1261-7.
 - 28- Chow R, Nademanee A, Rosenthal J, Karanes C, Jaing TH, Graham ML, *et al.* Analysis of hematopoietic cell transplants using plasma-depleted cord blood products that are not red blood cell reduced. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(11): 1346-57.
 - 29- Shearer WT, Lubin BH, Cairo MS, Notarangelo LD. Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation. *Pediatrics* 2017; 140(5): e20172695.
 - 30- Ballen KK, Barker JN, Stewart SK, Greene MF, Lane TA. Collection and preservation of cord blood for personal use. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 356-63.
 - 31- Johnson FL. Placental blood transplantation and autologous banking-caveat emptor. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 183-6.
 - 32- Ooi J. Cord blood transplantation in adults. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(10): 661-6.
 - 33- Capitano ML, Hangoc G, Cooper S, Broxmeyer HE. Mild Heat Treatment Primes Human CD 34+ Cord Blood Cells for Migration Toward SDF-1 α and Enhances Engraftment in an NSG Mouse Model. *Stem Cells* 2015; 33(6): 1975-84.
 - 34- Huang X, Guo B, Liu S, Wan J, Broxmeyer HE. Neutralizing negative epigenetic regulation by HDAC5 enhances human haematopoietic stem cell homing and engraftment. *Nat Commun* 2018; 9(1): 2741.
 - 35- Guo B, Huang X, Cooper S, Broxmeyer HE. Glucocorticoid hormone-induced chromatin remodeling enhances human hematopoietic stem cell homing and engraftment. *Nat Med* 2017; 23(4): 424.
 - 36- Lee CJ, Savani BN, Mohty M, Labopin M, Ruggeri A, Schmid C, *et al.* Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017; 102(11): 1810-22.
 - 37- Smith FO, King R, Nelson G, Wagner JE, Robertson KA, Sanders JE, *et al.* Unrelated donor bone marrow transplantation for children with juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 116(3): 716-24.
 - 38- Navarrete C, Contreras M. Cord blood banking: a historical perspective. *Br J Haematol* 2009; 147(2): 236-45.
 - 39- Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, Koc ON, Rizzieri DA, Wagner JE, *et al.* Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001; 344(24): 1815-22.
 - 40- Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood* 2013; 122(4): 491-8.
 - 41- Rocha V, Kabbara N, Ionescu I, Ruggeri A, Purtill D, Gluckman E. Pediatric related and unrelated cord blood transplantation for malignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(10): 653.
 - 42- Eapen M, Rubinstein P, Zhang M-J, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, *et al.* Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *The Lancet* 2007; 369(9577): 1947-54.
 - 43- Prasad V, Kurtzberg J. Umbilical cord blood transplantation for non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(10): 643.
 - 44- Smith AR, Wagner JE. Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical

- cord blood. *Br J Haematol* 2009; 147(2): 246-61.
- 45- Eapen M, Rocha V, Sanz G, Scaradavou A, Zhang M-J, Arcese W, *et al.* Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11(7): 653-60.
 - 46- Munoz J, Shah N, Rezvani K, Hosing C, Bollard CM, Oran B, *et al.* Concise review: umbilical cord blood transplantation: past, present, and future. *Stem Cells Transl Med* 2014; 3(12): 1435-43.
 - 47- Lund TC, Boitano AE, Delaney CS, Shpall EJ, Wagner JE. Advances in umbilical cord blood manipulation--from niche to bedside. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12(3): 163-74.
 - 48- Mehta RS, Dave H, Bollard CM, Shpall EJ. Engineering cord blood to improve engraftment after cord blood transplant. *Stem Cell Invest* 2017; 4: 41.
 - 49- Sideri A, Neokleous N, De La Grange PB, Guerton B, Kerdilès M-CLB, Uzan G, *et al.* An overview of the progress on double umbilical cord blood transplantation. *Haematologica* 2011; 96(8): 1213-20.
 - 50- Barker J, Weisdorf D, Wagner J. Creation of a double chimera after the transplantation of umbilical-cord blood from two partially matched unrelated donors. *N Engl J Med* 2001; 344(24): 1870-1.
 - 51- Scaradavou A, Brunstein CG, Eapen M, Le-Rademacher J, Barker JN, Chao N, *et al.* Double unit grafts successfully extend the application of umbilical cord blood transplantation in adults with acute leukemia. *Blood* 2013; 121(5): 752-8.
 - 52- Labopin M, Ruggeri A, Gorin NC, Gluckman E, Blaise D, Mannone L, *et al.* Cost-effectiveness and clinical outcomes of double versus single cord blood transplantation in adults with acute leukemia in France. *Haematologica* 2014; 99(3): 535-40.
 - 53- Ramirez P, Wagner JE, DeFor TE, Blazar BR, Verneris MR, Miller JS, *et al.* Factors predicting single-unit predominance after double umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(6): 799.
 - 54- Magro E, Regidor C, Cabrera R, Sanjuán I, Forés R, García-Marco JA, *et al.* Early hematopoietic recovery after single unit unrelated cord blood transplantation in adults supported by co-infusion of mobilized stem cells from a third party donor. *Haematologica* 2006; 91(5): 640-8.
 - 55- Bautista G, Cabrera J, Regidor C, Fores R, Garcia-Marco J, Ojeda E, *et al.* Cord blood transplants supported by co-infusion of mobilized hematopoietic stem cells from a third-party donor. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(5): 365.
 - 56- Liu H, Rich ES, Godley L, Odenike O, Joseph L, Marino S, *et al.* Reduced-intensity conditioning with combined haploidentical and cord blood transplantation results in rapid engraftment, low GVHD, and durable remissions. *Blood* 2011; 118(24): 6438-45.
 - 57- Sanchez ME, Ponce DM, Lauer E, Lubin M, Barone J, Byam C, *et al.* Double-unit cord blood (CB) transplantation (DCBT) combined with haplo-identical peripheral blood CD34+ cells (HaploCD34+) is associated with enhanced neutrophil recovery, universal haplo rejection, and frequent pre-engraftment syndrome. *Blood* 2014; 124(21): 3903.
 - 58- Kosuri S, Wolff T, Devlin SM, Byam C, Mazis CM, Naputo K, *et al.* Prospective evaluation of unrelated donor cord blood and haploidentical donor access reveals graft availability varies by patient ancestry: practical implications for donor selection. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(6): 965-70.
 - 59- Mayani H, Wagner JE, Broxmeyer HE. Cord blood research, banking, and transplantation: achievements, challenges, and perspectives. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(1): 48-61.
 - 60- Mayani H, Dragowska W, Lansdorp PM. Cytokine-induced selective expansion and maturation of erythroid versus myeloid progenitors from purified cord blood precursor cells. *Blood* 1993; 81(12): 3252-8.
 - 61- Cardoso AA, Li ML, Batard P, Hatzfeld A, Brown EL, Levesque JP, *et al.* Release from quiescence of CD34+ CD38-human umbilical cord blood cells reveals their potentiality to engraft adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(18): 8707-11.
 - 62- Cicuttini F, Welch K, Boyd A. The effect of cytokines on CD34+ Rh-123high and low progenitor cells from human umbilical cord blood. *Exp Hematol* 1994; 22(13): 1244-51.
 - 63- Mayani H, Lansdorp PM. Thy-1 expression is linked to functional properties of primitive hematopoietic progenitor cells from human umbilical cord blood. *Blood* 1994; 83(9): 2410-7.
 - 64- Mayani H, Lansdorp P. Proliferation of individual hematopoietic progenitors purified from umbilical cord blood. *Exp Hematol* 1995; 23(14): 1453-62.
 - 65- De Wynter EA, Nadali G, Coutinho LH, Testa NG. Extensive amplification of single cells from CD34+ subpopulations in umbilical cord blood and identification of long-term culture-initiating cells present in two subsets. *Stem Cells* 1996; 14(5): 566-76.
 - 66- Piacibello W, Sanavio F, Garetto L, Severino A, Bergandi D, Ferrario J, *et al.* Extensive amplification and self-renewal of human primitive hematopoietic stem cells from cord blood. *Blood* 1997; 89(8): 2644-53.
 - 67- Scadden DT. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature* 2006; 441(7097): 1075-9.
 - 68- Morrison SJ, Spradling AC. Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. *Cell* 2008; 132(4): 598-611.
 - 69- Nagasawa T, Omatsu Y, Sugiyama T. Control of hematopoietic stem cells by the bone marrow stromal niche: the role of reticular cells. *Trends Immunol* 2011; 32(7): 315-20.
 - 70- Rosler E, Brandt J, Chute J, Hoffman R. Cocultivation of umbilical cord blood cells with endothelial cells leads to extensive amplification of competent CD34+ CD38- cells. *Exp Hematol* 2000; 28(7): 841-52.
 - 71- Robinson S, Ng J, Niu Te, Yang H, McMannis J, Karandish S, *et al.* Superior ex vivo cord blood expansion following co-culture with bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(4): 359.
 - 72- Fei X, Wu Y, Chang Z, Miao K, Tang Y, Zhou X, *et al.* Co-culture of cord blood CD34+ cells with human BM mesenchymal stromal cells enhances short-term engraftment of cord blood cells in NOD/SCID mice.

- Cytotherapy 2007; 9(4): 338-47.
- 73- Flores-Guzmán P, Flores-Figueroa E, Montesinos JJ, Martínez-Jaramillo G, Fernández-Sánchez V, Valencia-Plata I, *et al.* Individual and combined effects of mesenchymal stromal cells and recombinant stimulatory cytokines on the *in vitro* growth of primitive hematopoietic cells from human umbilical cord blood. *Cytotherapy* 2009; 11(7): 886-96.
 - 74- Peled T, Mandel J, Goudsmid R, Landor C, Hasson N, Harati D, *et al.* Pre-clinical development of cord blood-derived progenitor cell graft expanded ex vivo with cytokines and the polyamine copper chelator tetraethylenepentamine. *Cytotherapy* 2004; 6(4): 344-55.
 - 75- Delaney C, Heimfeld S, Brashem-Stein C, Voorhies H, Manger RL, Bernstein ID. Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution. *Nat Med* 2010; 16(2): 232.
 - 76- Fernández-Sánchez V, Pelayo R, Flores-Guzmán P, Flores-Figueroa E, Villanueva-Toledo J, Garrido E, *et al.* *In vitro* effects of stromal cells expressing different levels of Jagged-1 and Delta-1 on the growth of primitive and intermediate CD34+ cell subsets from human cord blood. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 47(4): 205-13.
 - 77- Peled T, Shoham H, Aschengrau D, Yackoubov D, Frei G, Rosenheimer N, *et al.* Nicotinamide, a SIRT1 inhibitor, inhibits differentiation and facilitates expansion of hematopoietic progenitor cells with enhanced bone marrow homing and engraftment. *Exp Hematol* 2012; 40(4): 342-55. e1.
 - 78- Boitano AE, Wang J, Romeo R, Bouchez LC, Parker AE, Sutton SE, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor antagonists promote the expansion of human hematopoietic stem cells. *Science* 2010; 329(5997): 1345-8.
 - 79- Fares I, Chagraoui J, Gareau Y, Gingras S, Ruel R, Mayotte N, *et al.* Pyrimidoindole derivatives are agonists of human hematopoietic stem cell self-renewal. *Science* 2014; 345(6203): 1509-12.
 - 80- Huang X, Lee M-R, Cooper S, Hangoc G, Hong K-S, Chung H-M, *et al.* Activation of OCT4 enhances ex vivo expansion of human cord blood hematopoietic stem and progenitor cells by regulating HOXB4 expression. *Leukemia* 2016; 30(1): 144.
 - 81- Guo B, Huang X, Lee MR, Lee SA, Broxmeyer HE. Antagonism of PPAR- γ signaling expands human hematopoietic stem and progenitor cells by enhancing glycolysis. *Nat Med* 2018; 24(3): 360.
 - 82- Chaurasia P, Gajzer DC, Schaniel C, D'Souza S, Hoffman R. Epigenetic reprogramming induces the expansion of cord blood stem cells. *J Clin Invest* 2014; 124(6): 2378-95.
 - 83- Shpall EJ, Quinones R, Giller R, Zeng C, Baron AE, Jones RB, *et al.* Transplantation of ex vivo expanded cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8(7): 368-76.
 - 84- Jaroscak J, Goltry K, Smith A, Waters-Pick B, Martin PL, Driscoll TA, *et al.* Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo-expanded UCB cells: results of a phase 1 trial using the AastromReplicell System. *Blood* 2003; 101(12): 5061-7.
 - 85- De Lima M, McMannis J, Gee A, Komanduri K, Couriel D, Andersson B, *et al.* Transplantation of ex vivo expanded cord blood cells using the copper chelator tetraethylenepentamine: a phase I/II clinical trial. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(9): 771.
 - 86- De Lima M, McNiece I, Robinson SN, Munsell M, Eapen M, Horowitz M, *et al.* Cord-blood engraftment with ex vivo mesenchymal-cell coculture. *N Engl J Med* 2012; 367(24): 2305-15.
 - 87- Horwitz ME, Chao NJ, Rizzieri DA, Long GD, Sullivan KM, Gasparetto C, *et al.* Umbilical cord blood expansion with nicotinamide provides long-term multilineage engraftment. *J Clin Invest* 2014; 124(7): 3121-8.
 - 88- Wagner Jr JE, Brunstein CG, Boitano AE, DeFor TE, McKenna D, Sumstad D, *et al.* Phase I/II trial of StemRegenin-1 expanded umbilical cord blood hematopoietic stem cells supports testing as a stand-alone graft. *Cell Stem Cell* 2016; 18(1): 144-55.
 - 89- Dircio-Maldonado R, Flores-Guzman P, Corral-Navarro J, Mondragón-García I, Hidalgo-Miranda A, Beltran-Anaya FO, *et al.* Functional Integrity and Gene Expression Profiles of Human Cord Blood-Derived Hematopoietic Stem and Progenitor Cells Generated *In Vitro*. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7(8): 602-14.
 - 90- Horwitz ME, Wease S, Blackwell B, Valcarcel D, Frassoni F, Boelens JJ, *et al.* Phase I/II study of stem-cell transplantation using a single cord blood unit expanded ex vivo with nicotinamide. *J Clin Oncol* 2019; 37(5): 367.
 - 91- Heazlewood SY, Oteiza A, Cao H, Nilsson SK. Analyzing hematopoietic stem cell homing, lodgment, and engraftment to better understand the bone marrow niche. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1310(1): 119-28.
 - 92- Broxmeyer HE. Enhancing the efficacy of engraftment of cord blood for hematopoietic cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2016; 54(3): 364-72.
 - 93- Van Os R, Ausema A, Dontje B, van Riezen M, van Dam G, de Haan G. Engraftment of syngeneic bone marrow is not more efficient after intrafemoral transplantation than after traditional intravenous administration. *Exp Hematol* 2010; 38(11): 1115-23.
 - 94- Brunstein C, Barker J, Weisdorf D, DeFor T, McKenna D, Chong S, *et al.* Intra-BM injection to enhance engraftment after myeloablative umbilical cord blood transplantation with two partially HLA-matched units. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(12): 935.
 - 95- Frassoni F, Varaldo R, Gualandi F, Bacigalupo A, Sambucetti G, Sacchi N, *et al.* The intra-bone marrow injection of cord blood cells extends the possibility of transplantation to the majority of patients with malignant hematopoietic diseases. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010; 23(2): 237-44.
 - 96- Christopherson K, Hangoc G, Broxmeyer H. Cell surface peptidase CD26 / DPPIV regulates CXCL12 / SDF-1 α mediated chemotaxis of human CD34⁺ progenitor cells. *J Immunol* 2002; 169: 7000-8.
 - 97- Christopherson KW, Hangoc G, Mantel CR, Broxmeyer HE. Modulation of hematopoietic stem cell homing and engraftment by CD26. *Science* 2004; 305(5686): 1000-3.
 - 98- Farag SS, Srivastava S, Messina-Graham S, Schwartz J, Robertson MJ, Abonour R, *et al.* *In vivo* DPP-4

- inhibition to enhance engraftment of single-unit cord blood transplants in adults with hematological malignancies. *Stem Cells Dev* 2012; 22(7): 1007-15.
- 99- De Mendizábal NV, Strother RM, Farag SS, Broxmeyer HE, Messina-Graham S, Chitnis SD, *et al.* Modelling the sitagliptin effect on dipeptidyl peptidase-4 activity in adults with haematological malignancies after umbilical cord blood hematopoietic cell transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53(3): 247-59.
 - 100- Farag SS, Nelson R, Cairo MS, O'Leary HA, Zhang S, Huntley C, *et al.* High-dose sitagliptin for systemic inhibition of dipeptidylpeptidase-4 to enhance engraftment of single cord umbilical cord blood transplantation. *Oncotarget* 2017; 8(66): 110350.
 - 101- Xia L, McDaniel JM, Yago T, Doeden A, McEver RP. Surface fucosylation of human cord blood cells augments binding to P-selectin and E-selectin and enhances engraftment in bone marrow. *Blood* 2004; 104(10): 3091-6.
 - 102- Popat U, Mehta RS, Rezvani K, Fox P, Kondo K, Marin D, *et al.* Enforced fucosylation of cord blood hematopoietic cells accelerates neutrophil and platelet engraftment after transplantation. *Blood* 2015; 125(19): 2885-92.
 - 103- Pelus LM, Broxmeyer HE, Kurland J, Moore MA. Regulation of macrophage and granulocyte proliferation. Specificities of prostaglandin E and lactoferrin. *J Exp Med* 1979; 150(2): 277-92.
 - 104- North TE, Goessling W, Walkley CR, Lengerke C, Kopani KR, Lord AM, *et al.* Prostaglandin E2 regulates vertebrate hematopoietic stem cell homeostasis. *Nature* 2007; 447(7147): 1007.
 - 105- Hoggatt J, Singh P, Sampath J, Pelus LM. Prostaglandin E2 enhances hematopoietic stem cell homing, survival, and proliferation. *Blood* 2009; 113(22): 5444-55.
 - 106- Cutler C, Multani P, Robbins D, Kim HT, Le T, Hoggatt J, *et al.* Prostaglandin-modulated umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013; 122(17): 3074-81.
 - 107- Lee CJ, Savani BN, Mohty M, Labopin M, Ruggeri A, Schmid C, *et al.* Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017; 102(11): 1810-22.
 - 108- Bart T. Cost effectiveness of cord blood versus bone marrow and peripheral blood stem cells. *Clinicoecon Outcomes Res* 2010; 2: 141-7.
 - 109- Majhail NS, Mothukuri JM, MacMillan ML, Verneris MR, Orchard PJ, Wagner JE, *et al.* Costs of pediatric allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54(1): 138-43.
 - 110- Broxmeyer HE, Farag S. Background and future considerations for human cord blood hematopoietic cell transplantation, including economic concerns. *Stem Cells Dev* 2013; 22(S1): 103-10.
 - 111- Bari S, Zhong Q, Fan X, Poon Z, Lim AST, Lim TH, *et al.* Ex Vivo Expansion of CD34+ CD90+ CD49f+ Hematopoietic Stem and Progenitor Cells from Non-Enriched Umbilical Cord Blood with Azole Compounds. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7(5): 376-93.
 - 112- Mokhtari S, Baptista PM, Vyas DA, Freeman CJ, Moran E, Brovold M, *et al.* Evaluating Interaction of Cord Blood Hematopoietic Stem/Progenitor Cells with Functionally Integrated Three-Dimensional Microenvironments. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7(3): 271-82.
 - 113- Csaszar E, Kirouac DC, Yu M, Wang W, Qiao W, Cooke MP, *et al.* Rapid expansion of human hematopoietic stem cells by automated control of inhibitory feedback signaling. *Cell Stem Cell* 2012; 10(2): 218-29.
 - 114- Kurtzberg J, Buntz S, Gentry T, Noeldner P, Ozamiz A, Rusche B, *et al.* Preclinical characterization of DUOC-01, a cell therapy product derived from banked umbilical cord blood for use as an adjuvant to umbilical cord blood transplantation for treatment of inherited metabolic diseases. *Cytotherapy* 2015; 17(6): 803-15.
 - 115- Sun JM, Kurtzberg J. Cell therapy for diverse central nervous system disorders: inherited metabolic diseases and autism. *Pediatr Res* 2018; 83(1-2): 364.
 - 116- Saha A, Buntz S, Scotland P, Xu L, Noeldner P, Patel S, *et al.* A cord blood monocyte-derived cell therapy product accelerates brain remyelination. *JCI Insight* 2016; 1(13): e86667.
 - 117- Achyut BR, Varma NRS, Arbab AS. Application of umbilical cord blood derived stem cells in diseases of the nervous system. *J Stem Cell Res Ther* 2014; 4.
 - 118- Titomanlio L, Kavelaars A, Dalous J, Mani S, El Ghouzzi V, Heijnen C, *et al.* Stem cell therapy for neonatal brain injury: perspectives and challenges. *Ann Neurol* 2011; 70(5): 698-712.
 - 119- Garbuzova-Davis S, Ehrhart J, Sanberg PR. Cord blood as a potential therapeutic for amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17(7): 837-51.
 - 120- Chez M, Lepage C, Parise C, Dang-Chu A, Hankins A, Carroll M. Safety and observations from a placebo-controlled, crossover study to assess use of autologous umbilical cord blood stem cells to improve symptoms in children with autism. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7(4): 333-41.
 - 121- Carpenter KL, Major S, Tallman C, Chen LW, Franz L, Sun J, *et al.* White Matter Tract Changes Associated with Clinical Improvement in an Open-Label Trial Assessing Autologous Umbilical Cord Blood for Treatment of Young Children with Autism. *Stem Cells Transl Med* 2019; 8(2): 138-47.
 - 122- Laskowitz DT, Bennett ER, Durham RJ, Volpi JJ, Wiese JR, Frankel M, *et al.* Allogeneic umbilical cord blood infusion for adults with ischemic stroke: clinical outcomes from a phase I safety study. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7(7): 521-9.
 - 123- Park EH, Lim Hs, Lee S, Roh K, Seo KW, Kang KS, *et al.* Intravenous Infusion of Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells in Rheumatoid Arthritis: A Phase Ia Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7(9): 636-42.
 - 124- Huang L, Zhang C, Gu J, Wu W, Shen Z, Zhou X, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of human umbilical cord blood mesenchymal stem cell infusion for children with cerebral palsy. *Cell Transplant* 2018;

- 27(2): 325-34.
- 125- Abo-Elkheir W, Hamza F, Elmofty AM, Emam A, Abdl-Moktader M, Elsherefy S, *et al.* Role of cord blood and bone marrow mesenchymal stem cells in recent deep burn: a case-control prospective study. *Am J Stem Cells* 2017; 6(3): 23-35.
- 126- Ahn SY, Chang YS, Kim JH, Sung SI, Park WS. Two-year follow-up outcomes of premature infants enrolled in the phase I trial of mesenchymal stem cells transplantation for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2017; 185: 49-54. e2.
- 127- Kim HS, Lee JH, Roh KH, Jun HJ, Kang KS, Kim TY. Clinical trial of human umbilical cord blood-derived stem cells for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: phase I/IIa studies. *Stem Cells* 2017; 35(1): 248-55.
- 128- Mattar P, Bieback K. Comparing the immunomodulatory properties of bone marrow, adipose tissue, and birth-associated tissue mesenchymal stromal cells. *Front Immuno* 2015; 6: 560.
- 129- Mukai T, Nagamura-Inoue T, Shimazu T, Mori Y, Takahashi A, Tsunoda H, *et al.* Neurosphere formation enhances the neurogenic differentiation potential and migratory ability of umbilical cord-mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy* 2016; 18(2): 229-41.
- 130- Donders R, Bogie JF, Ravanidis S, Gervois P, Vanheusden M, Marée R, *et al.* Human Wharton's Jelly-derived stem cells display a distinct immunomodulatory and proregenerative transcriptional signature compared to bone marrow-derived stem cells. *Stem Cells Dev* 2018; 27(2): 65-84.
- 131- Zeinali R, Biazar E, Keshel SH, Tavirani MR, Asadipour K. Regeneration of full-thickness skin defects using umbilical cord blood stem cells loaded into modified porous scaffolds. *ASAIO J* 2014; 60(1): 106-14.
- 132- Giorgetti A, Marchetto MC, Li M, Yu D, Fazzina R, Mu Y, *et al.* Cord blood-derived neuronal cells by ectopic expression of Sox2 and c-Myc. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(31): 12556-61.
- 133- Giorgetti A, Montserrat N, Aasen T, Gonzalez F, Rodriguez-Pizà I, Vassena R, *et al.* Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood using OCT4 and SOX2. *Cell Stem Cell* 2009; 5(4): 353.
- 134- Lee MR, Prasain N, Chae HD, Kim YJ, Mantel C, Yoder MC, *et al.* Epigenetic regulation of Nanog by MiR-302 cluster-MBD2 completes induced pluripotent stem cell reprogramming. *Stem Cells* 2013; 31(4): 666-81.

Review Article

Advances and challenges in storage, transplantation, expansion and homing of Umbilical Cord Blood Hematopoietic Stem Cells (UCB-HSCs)

Niazi V.¹, Heidari Keshel S.¹, Shahbazi M.²

¹Medical Nanotechnology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

Umbilical cord blood hematopoietic stem cells (UCB-HSCs) have high potential capabilities in the treatment of hematological and non-hematological disorders. Awareness of biology, self-renewal, homing, expansion, storage, and transplantation can lead to optimal use of these cells.

Materials and Methods

In this Review article in order to investigate the advances and challenges in cord blood banks, the expansion, storage, homing and transplantation of umbilical cord blood stem cells, we used key words like umbilical cord blood, hematopoietic stem cells and stem cell banks for searching published articles in the PubMed database during 2000 to 2020.

Results

Over time, many advances in biology, expansion, storage, and transplantation of cord blood cells have been made by researchers around the world with a growth in the number of private and public cord blood banks in parallel. Despite these advances, there are still challenges to the optimal use of these cells.

Conclusions

Increasing our awareness about the achievements and shortcomings in the area of UCB-HSCs, can lead to the formation of new strategies and further studies for the optimal use of these cells.

Key words: Umbilical Cord Blood, Hematopoietic Stem Cells, Transplantation

Received: 1 Jan 2020

Accepted: 18 May 2020

Correspondence: Heidari Keshel S., PhD of Proteomics. Assistant Professor of Medical Nanotechnology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences.

Postal Code: 1985711151, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 22714248; Fax: (+9821) 22714248

E-mail: saeedhey@gmail.com