خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۷ شماره ۳ پاییز ۹۹ (۲۴۱-۲۲۶)

مقاله مروری

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 ، خود نوسازی ، 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.

نتیجه گیری

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 ـ دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ـ تهران ـ ایران
۲- مؤلف مسئول: دکترای پرتئومیکس ـ استادیار گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی ـ دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ـ تهران ـ ولنجک ـ خیابان اعرابی ـ بیمارستان طالقانی ـ دانشکده فناوری نوین پزشکی بخش آموزش ـ ایران ـ کدپستی: ۱۹۸۵۷۱۱۱۵۱
۳- دانشجوی دکترای خون‌شناسی آزمایشگاهی و بانک خون ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

مقدمه

حدود ۳۰ سال از اولین پیوند موفقیت‌آمیز مغزاستخوان(BMT: Bone Marrow Transplantation) با سلول‌های بنیادی خونساز خون بند ناف(UCB-HSCs : Umbilical Cord Blood Hematopoietic Stem Cells) در سال ۱۹۸۸ در پسر بچه مبتلا به آنمی فانکونی در پاریس، که پیوندی موفقیت‌آمیز بود، می‌گذرد(۲، ۱). امروزه می‌دانیم که نمونه خون بند ناف منبعی غنی از سلول‌های بنیادی خونساز می‌باشد که جهت درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله لوسمی‌ها، نقص‌های ایمنی، هموگلوبینوپاتی‌ها و بیماری‌های متابولیکی استفاده می‌شود. با این وجود تعداد کم سلول‌های بنیادی خونساز و پروژنیتورهای آن‌ها در واحدهای خون بند ناف ذخیره شده، هم‌چنان مهم‌ترین محدودیت جهت استفاده از این واحدها می‌باشد.

محققان مختلف در سراسر دنیا به بررسی بیولوژی، روش‌های مختلف جهت تکثیر در *ex vivo* و یا بهبود لانه‌گزینی HSCs در مغز استخوان جهت غلبه بر محدودیت‌های استفاده از این واحدها پرداخته‌اند(۳). از طرفی هم‌زمان با افزایش آگاهی از کاربرد گسترده این سلول ها در زمینه‌های مختلف و شرایط نگهداری آن‌ها از اوایل سال ۱۹۹۰ ، بانک‌هایی جهت ذخیره‌سازی و در اختیار قرار دادن این سلول‌ها ایجاد شدند(۴). بانک سلول‌های بنیادی نوزادان تازه متولد شده شامل بانک‌های دولتی که واحدهای خون بند ناف را در اختیار گیرندگان غیر خویشاوند قرار داده و بانک سلول‌های بنیادی خصوصی، این واحدها را جهت استفاده اهداکننده و یا اقوام درجه اول یا دوم قرار می‌دهد. تخمین زده می‌شود که بیش از ۸۰۰ هزار واحد خون بند ناف در بانک‌های دولتی و بیش از ۵ میلیون واحد در بانک‌های خصوصی ذخیره می‌باشد(۵).

در این مطالعه، به بررسی پیشرفت‌ها و چالش‌های اخیر در زمینه بیولوژی، ذخیره‌سازی، پیوند، روش‌های تکثیر و لانه‌گزینی UCB-HSCs پرداخته، چرا که آگاهی از این زمینه‌ها می‌تواند به استفاده بهینه از این سلول‌ها کمک کند و زمینه‌ساز انجام مطالعه‌های بیشتر گردد.

بیولوژی خون بند ناف:

مطالعه‌های مختلفی نشان داده‌اند که UCB غنی از HSCs و HPCs (Hematopoietic Stem Cells) می‌باشد و قدرت بازسازی مغز استخوان و توانایی تکثیر طولانی مدت بیشتری نسبت به HSCs مغز استخوان یا خون محیطی بالغین را دارا می‌باشد(۸-۶). از طرفی تعداد پیش‌سازهای اولیه‌ای که توانایی تولید کلنی‌های اریتروئیدی و میلوئیدی را دارند، در خون بند ناف نسبت به دو منبع دیگر بیشتر می‌باشد. مطالعه‌ها نشان داده‌اند 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). هم‌چنین قدرت تکثیر آزمایشگاهی UCB-HSCs بیشتر از BM-HSCs بالغین می‌باشد(۱۰). اگر چه دلایل موارد فوق به خوبی مشخص نشده است اما چندین مکانیسم پیشنهادی وجود دارد(۱۲، ۱۱). UCB-HSCs آنتی‌ژن $CD34^{+}$ بیشتری نسبت به BM-HSC بالغین بیان می‌کنند. تلومر که نقش ساعت میتوزی را در سلول‌ها ایفا می‌کند، در UCB-HSCs حدود ۴kb طولانی‌تر از BM-HSCs بالغین می‌باشد. UCB-HSCs در مقایسه با BM-HSCs بالغین بسیار سریع‌تر از فاز G0/G1 گذر کرده و وارد چرخه سلولی می‌شوند 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 می‌باشد که نشان‌دهنده قدرت بالاتر خودنوسازی در UCB-HSCs است و در پایان UCB-HSCs قدرت پاراکرینی بیشتری داشته و فاکتورهای مختلفی هم‌چون اینترلوکین۳ و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیتی ـ مونوسیتی(CSF-GM) بیشتری نسبت به BM-HSCs بالغین ترشح می‌کنند. UCB-HSCs و پیش‌سازهای آن‌ها قادرند به واسطه تحریک توسط سایتوکاین‌های نوترکیب، شلاتورهای فلزها، دستکاری‌های اپی‌ژنتیکی و فیدرهای مزانشیمی، خودنوسازی انجام دهند (۱۶-۱۳).

دستورالعمل‌ها و روش‌های مختلف آزمایشگاهی،

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

تاثیرات متفاوتی بـر تکثیـر UCB-HSCs و HPCs داشـته و منجر بـه افـزایش تکثیرهـای متفـاوتی خواهنـد شـد(۱۴). خون بند ناف علاوه بر UCB-HSCs، حـاوی سـلول‌هـای غیرخونسـاز امـا دارای قابلیـت تکثیـر و تمایـز دیگری نیز می‌باشد. این سلول‌ها شامل سلول‌هـای بنیـادی مزانشـیمی MSC (Mesenchymal Stromal Cell) و سـلول بنیـادی سوماتیک نامحـدود USSCs (Unrestricted Somatic Stem Cells) می‌باشند. MSCs مارکرهای ایمیونوفنوتـایپی مشـابه سلول‌های مزانشیمی مشتق شده از مغـز اسـتخوان را نشـان داده و هماننـد آن‌هـا قابلیـت تولیـد سـلول‌هـای چربـی، غضروف و اسـتخوان را دارا مـی‌باشـند. USSCs نـوعی از سلول‌هـای بنیـادی مـی‌باشـند کـه برخـی از ویژگـی‌هـای سلول‌های بنیادی جنینی را نشان مـی‌دهنـد(۱۷). بـا وجـود شباهت‌های فراوان بین MSCs جدا شده از بند ناف و مغـز استخوان بالغین، تفاوت‌هایی نیـز وجـود دارد(۱۸، ۱۷). در ارتباط با USSCs ، برخی مطالعه‌ها نشان داده است که ایـن سلول‌ها قابلیت تولید سلول‌های چربی، غضروف، استخوان و هم‌چنین سلول‌های خون‌ساز و سلول‌های عصـبی را دارا می‌باشند(۱۹).

ذخیره و نگهداری UCB-HSCs :

UCB-HSCs دارای قابلیـت نگهـداری در ازت مـایع (۱۹۶°C–) می‌باشند(۳). در واقع، پنج پیوند مغـز اسـتخوان اولیه که با استفاده از UCB-HSCs خویشـاوند انجـام شـد، همگی با استفاده از نمونه‌هایUCB-HSC نگهداری شده در بانـک سـلولی انجـام گرفـت(۲۱، ۲۰، ۳، ۱). چنانچـه واحدهای خون بند ناف به شکل صـحیحی پـردازش شـده باشند، تا ۲۰ سال بدون تغییر قابل نگهـداری هسـتند(۲۲). امروزه بانک‌های خون بند ناف خصوصی و دولتی مختلفی وجود دارد. اولـین بانـک خـون بنـد نـاف در سـال ۱۹۹۳ میلادی در نیویورک تأسیس شد. تا بـه امـروز حـدود ۸۰۰ هزار واحد خون بند ناف در مراکز دولتـی در ۴۵ کشـور و حدود ۴ میلیون واحد خـون بنـد نـاف خصوصـی در ۱۰۰ کشـور نگهـداری مـی‌شـود(۲۳). بانـک خـون بنـد نـاف، دسترسـی سریـع‌تر گیرنده‌هـای UCB-HSC بـه دهنده‌های غیرخویشاوند UCB-HSC را امکان‌پذیر کرده است(۲۴).

بانک خون‌های بند ناف دولتی برای تمامی اهداکنندگان در دسترس بوده و بعد از دریافت رضایت‌نامـه از والـدین، واحدهای خون بند ناف جمع‌آوری می‌شوند. موجودی این بانک‌ها ثبت شده و قابل دسترس بـرای عمـوم و ارائـه بـه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی می‌باشد. قبـل از ثبـت، ایـن واحدها از نظر حجم، تعـداد سـلول و نـوع بافـت، سـابقه سلامتی و وضعیت بیماری‌هـای عفـونی، مـورد غربـالگری قرار می‌گیرند(۲۵). موضوعات بحث برانگیـز در رابطـه بـا بانـک‌هـای خـون دولتـی شـامل گسـتردگی غربـالگری اهداکننده، روش‌هـای جمـع‌آوری، روش‌هـای پـردازش و روش‌های ذوب کردن می‌باشد. نمونـه خـون مـی‌توانـد از جفت داخل رحم قبل از زایمان، توسط پزشـک زایمـان یـا ماما گرفته شده و یا بعد از زایمان در خارج از رحم توسط پرسنل آموزش دیده جمـع‌آوری گـردد. روش جمـع‌آوری خارج از رحم تکنیکی غیر تهاجمی‌تر و بیشتر قابـل کنتـرل می‌باشد اما پرهزینه‌تر بوده و نیازمند پرسنل آمـوزش دیـده بیشتری است(۲۶). یک مطالعه نشـان داد کـه تفـاوتی بـین شمارش سلولی و یـا شـمارش سـلول‌هـای $CD34^+$ در دو روش جمع‌آوری وجود ندارد(۲۷). اخیراً نیاز بـه شسـت و شوی نمونه خون بند ناف قبل از تزریق، مورد بحـث قـرار گرفته است. مطالعه‌های ابتدایی گزارش نمودنـد شسـت و شوی بعد از ذوب نمونه خون بند نـاف بـر پایـه دکسـتران آلبومین، برای ادامه حیات سلول‌های پروژنیتور خونساز بند ناف و افزایش سرعت در پیوند مهم می‌باشد. با این وجـود مطالعه‌های بالینی اخیر نشان داده‌اند رقیق شدن نمونه خون بند ناف بعد از ذوب، بدون شسـت و شـو و حتـی تزریـق نمونه خون بند ناف ذوب شده به یک اندازه جهت پیونـد، قابل اعتماد بوده و فاقد عوارض جانبی می‌باشد(۲۸).

در مقابل بانک‌های خون خصوصی نمونه خون بند ناف را جهت پیوند اتولوگ یا آلوژن بـرای نـوزاد و یـا اعضـای خانواده وی استفاده نموده و برای عمـوم قابـل جسـتجو و دسترسی نمی‌باشند.

جمع‌آوری و ذخیره‌سـازی نمونـه‌هـای خـون در بانـک خـون خصوصـی بسـیار هزینـه‌بـر اسـت(۲۵). هزینـه ذخیره‌سازی خون بند ناف در بانک‌های خصوصی به طـور معمول بین ۱۳۵۰ تا ۲۳۰۰ دلار برای جمع‌آوری، پـردازش

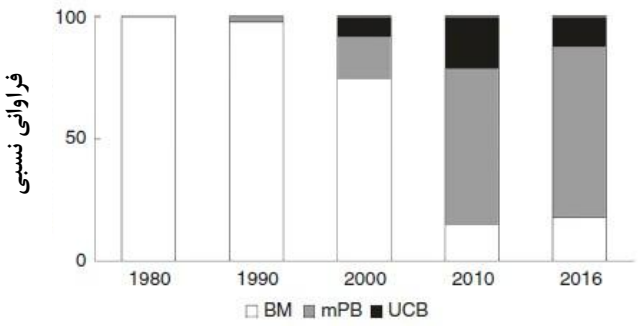
[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

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 ۰/۰۰۵٪ 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 سیستیک فیبروزیس یک در ۳۰۰۰ مورد، اسپینابیفیدا 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 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 ۰/۵٪ 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 می باشد (۳۵، ۳۴).

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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

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(۲، ۱). پس از آن در سال ۱۹۹۰ اولین مورد پیوند در بیمار مبتلا به لوسمی(لوسمی میلومنوسیتیک 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 درBMT 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 ناسازگازی 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 مسأله تعداد پایین HSCs و HPCs بندناف می‌باشد که باعث می‌شود بالغین تعداد سلول کمتری به ازای وزن بدنشان (cell/kg) دریافت نمایند. این مسأله 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 سلول های بنیادی خونساز مغزاستخوان 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 $۱۰^{۶}\times$ ۳۰-۲۵ 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 تامین 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).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

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 بندناف تکثیر یافته مطرح گردید که باعث کاهش بازه ریکاوری نوتروفیل‌ها و پلاکت ها 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(۵۰، ۴۹).

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 (mieloablative 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(۵۵-۵۳).

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. اخیرا پیوند UCB-Haplo با استفاده از دو کیسه خون بند ناف صورت می‌گیرد(۵۷، ۵۶). 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 شدیدا وابسته به سایتوکاین‌ها می باشد(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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

است(۶۵، ۶۴).

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 جداشده از بافت‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفتند(۷۲-۶۹). 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 تاثیری مثبت بوده و منجر به تکثیر و افزایش تعداد HSCs و HPCs می‌گردند. یکی از این مولکول‌ها شلاته‌کننده مس به نام تترا اتیلن پنتامین (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 پیریمیدواین‌دول)، OAC1 (فعال‌کننده فاکتور رونویسی Oct4)، آنتاگونیست PPAR-γ که گلیکولیز را افزایش می‌دهد و مهارکننده‌های HDAC مثل والپوریک اسید را می‌توان نام برد(۸۱-۷۶).

اولین کارآزمایی بالینیBMT با استفاده از HSCs تکثیر یافته حدود ۱۵ سال قبل انجام شد. اگر چه تزریق سلول‌های تکثیر یافته UCB-HSCs با استفاده از سایتوکاین‌های FLT3, TPO و SCF منجر به پیوند موفق سلول‌های رده میلوئیدی و اریتروئیدی 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).

در بین BMTs انجام شده، HSCs که با DL1 ، SR1 ، نیکوتین آمید و MSCs تکثیر شده بودند در مقایسه با گروه کنترل، تعداد سلول‌های $CD34^+$ بیشتر و طول دوره پیوند کوتاه‌تری داشتند. تمامی سلول‌های تزریق شده در پیوندهای فوق به همراه UCB-HSCs دستکاری نشده به بیمار تزریق شدند. زیرا اعتقاد بر این است که سلول‌های تکثیر یافته در محیط آزمایشگاه از لحاظ بیولوژی و بیان برخی ژن‌ها با سلول‌های تازه استخراج شده از بندناف متفاوت بوده و این سلول‌ها به تنهایی قادر به تولید طولانی مدت سلول‌های خون‌ساز نمی‌باشند(۸۸). بر همین اساس نیازمند تحقیقات بیشتری به جهت کشف مکانیسم‌های دقیق این دستورالعمل‌ها می‌باشیم. اخیراً هوروتیز و همکارانش، UCB-HSCs را با نیکوتین‌آمید تکثیر داده و کارآیی این نوع پیوند را مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها مشاهده نمودند که این پیوند موفق‌آمیز بوده و بازسازی پلاکت و نوتروفیل به ترتیب ۱۲ و ۹/۵ روز گزارش گردید (۸۹). در پایان، دستورالعمل‌های تکثیر آزمایشگاهی سلول های بنیادی خونساز خون بند ناف باید علاوه بر افزایش تعداد سلول‌های $CD34^+$ و پیش‌سازهای آن، منجر به افزایش تعداد برخی از سلول‌های ایمنی هم‌چون $CD4^+$ ، $CD8^+$ و NKcells نیز بشوند زیرا مشخص شده است که حضور این سلول‌ها در انجام یک پیوند موفق بسیار حائز اهمیت است(۴۶).

تسریع 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

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 می آورد(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 دی پپتیدیل 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(۹۹-۹۷). نتایج به دست آمده نشان داد که سیتاگلیپتین دارویی ارزان و بی‌خطر بوده که ریکاوری پلاکتی را به کمتر از۲۰ روز کاهش می‌دهد(۹۱). تحقیقات بیشتر برای بررسی نقش سیتاگلیپتین در ریکاوری پلاکتی و سلول‌های ایمنی باید انجام گشته و نقش آن را در ریکاوری 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 پلاکت ها 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 ریکاوری 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 ریکاوری نوتروفیل‌ها از ۲۱ روز به ۱۷/۵ روز کاهش یافت(۱۰۵).

ارتقاء لانه گزینی HSCs :

برخی مطالعه‌ها نشان داده است که تیمار کردن

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

$CD34^{+}$HSCs با قطعهC3a کمپلمان و تزریق آن‌ها به همراه یک واحد خون بند ناف دستکاری نشده، منجر به ارتقاء لانه‌گزینی و کاهش دوره ریکاوری نوتروفیل و پلاکت‌ها می‌شود(۱۰۵).

از طرف دیگر مشخص شده است که تیمار UCB-HSCs با گرما و قرار دادن آن‌ها در شرایط هایپرترمیا، منجر به ارتقا دادن لانه‌گزینی و کاهش بازه ریکاوری سلول ها می‌گردد(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 برهم‌کنش بین SDF-1/CXCR4 و ارتقاء لانه‌گزینی HSCs می‌گردد(۱۰۷). هم‌چنین هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی باعث افزایش بیان CXCR4 در سطح UCB-HSCs و UCB-HPCs می‌گردد(۱۰۸).

مواد و روش‌ها

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

یافته‌ها

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 سلول‌ها تمرکز کرده و در حال یافتن راهی جهت کاهش دوره ریکاوری پلاکتی و نوتروفیلی و کاهش انتقال عفونت‌ها می‌باشند. این موارد منجر به کاهش هزینه ها و مقرون به صرفه‌تر کردن پیوند می‌شود. تا به امروز مکانیسم دقیق خودنوسازی UCB-HSCs مشخص نشده است. امروزه محققین در حال یافتن راهی ایده‌آل برای *ex vivo* expansion سلول‌های فوق بوده و هم‌چنین در پی بررسی بیولوژی دقیق و برهم‌کنش UCB-HSCs حین تزریق دو کیسه خون بند ناف هستند تا بتوانند راهی مؤثر جهت مقابله با غالب شدن یکی از کیسه‌های خون پیدا کنند.

اگر چه طی دهه گذشته استفاده از UCB-HSCs تکثیر یافته در BMT نقش برجسته‌ای در درمان بیمارهای بدخیم داشته، اما امروزه تنها چند گروه محدود در کل دنیا از سلول‌های فوق در BMT استفاده می‌کنند که دلیل این محدودیت علت‌های زیر می‌باشد. 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 سلول‌ها حیطه‌ای نو در زمینه UCB-HSCs بوده و نیازمند روش‌های مطمئن و قابل اعتمادتری می‌باشد. سوماً، تکثیر آزمایشگاهی UCB-HSCs هزینه بر بوده و استفاده گسترده از آن به صرفه نمی‌باشد. انتظار می‌رود که در آینده نزدیک راه‌کارهای مطمئن و مقرون به صرفه‌تری توسعه یافته و به جامعه علمی معرفی گردد.

امروزه فاز II و III آزمایش‌های بالینی با UCB-HSCs تکثیر یافته آزمایشگاهی در حال انجام می‌باشد. 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 مولکول‌ها(Small molecules) و دستورالعمل‌های کشت مختلفی هم چون کشت سه بعدی و استفاده از ماتریکس‌های خارج سلولی و بررسی نقش آن‌ها در*ex vivo* expansion می‌باشند(۱۱۱-۱۰۹). علاوه بر نقش UCB-HSCs در BMT ، کاربردهای درمانی دیگری هم‌چون درمان اختلالات متابولیک، بیماری‌های نورولوژیک، و اوتیسم در نظر گرفته شده است (۱۱۹-۱۱۲). مطالعه دیگری که در مرحله فاز I آزمایش‌های بالینی می‌باشد، نشان داده است که استفاده از UCB-HSCs تاثیر مثبتی در درمان سکته مغزی دارد(۱۲۰). خون بند ناف علاوه بر HSCs ، حاوی سلول‌های دیگری هم‌چون MSCs و سلول‌های اندوتلیال است(۲۰-۱۶). MSCs قبلاً در درمان بیماری‌های مختلفی چون آرتریت روماتوئید، فلج مغزی، سوختگی‌ها ، دیسپلازی‌های برونشی- ریوی و درماتیت‌های آتوپیک(atopic dermatitis) مورد استفاده قرار گرفته‌اند(۱۲۸-۱۲۰). اخیراً از MSCs

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

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 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 هم چنین موارد دیگر، نیاز به روشن شدن توسط مطالعه‌های بزرگتر بر روی بیولوژی پایه ی HSCs و HPCs و هم چنین 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.

References:

1- 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.
2- Smith AR, Wagner JE. Current clinical management of Fanconi anemia. Expert Rev Hematol 2012; 5(5): 513-22.
3- Pineault N, Abu-Khader A. Advances in umbilical cord blood stem cell expansion and clinical translation. Exp Hematol 2015; 43(7): 498-513.
4- Ballen KK, Verter F, Kurtzberg J. Umbilical cord blood donation: Public or private? Bone Marrow Transpl 2015; 50: 1271-8.
5- Brown KS, Rao MS, Brown HL. The Future State of Newborn Stem Cell Banking. J Clin Med 2019; 8(1): 117.
6- 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.
7- 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.
8- Mayani H, Lansdorp PM. Biology of human umbilical cord blood-derived hematopoietic stem/progenitor cells. Stem Cells 1998; 16(3): 153-65.
9- 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.
10- Bock TA, Orlic 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.
11- 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.
12- Mayani H. Biological differences between neonatal and adult human hematopoietic stem/progenitor cells. Stem Cells Dev 2010; 19(3): 285-98.
13- Broxmeyer HE. Inhibiting HDAC for human hematopoietic stem cell expansion. J Clin Invest 2014; 124(6): 2365-8.
14- Flores-Guzmán P, Fernández-Sánchez V, Mayani H. Concise Review: Ex Vivo Expansion of Cord Blood-Derived Hematopoietic Stem and Progenitor Cells:

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

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-Estevez 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- Kögler 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 limbal stem cells. J Cell Biochem 2018; 119(3): 2666-78.
23- Wagner JE, Broxmeyer HE, Byrd RL, Zehnbauer 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, Broxmayer 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- 1α 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

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 Investig 2017; 4: 41.
49- Sideri A, Neokleous N, De La Grange PB, Guerton B, Kerdilles 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.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

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, Sambuceti 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-1α 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

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 haematopoietic 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 haematopoietic 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;

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

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, Rodríguez-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.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2020;17 (3); 226-241

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]

[1]Medical Nanotechnology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2]Blood 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*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-07-16]