Sci J Iran Blood Transfus Organ 2023;20 (4): 335-345

Review Article

Cord blood stem cells: an overview of biology and current applications

Pezeshki S.M.S.[1], Ghasemzadeh M.[1], Hosseini E.[1]

[1]Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

In the 80s, cord blood stem cells were used for the first time to treat diseases in humans, and contrary to the opinion of the opponents of using this new cell source, the result was satisfactory, and since then, cord blood has been an important source for cell therapy in humans. Considering the dominant approach to increase the clinical use of umbilical cord blood and the expansion of experimental and research studies in this field, this review article has discussed the current applications and future perspectives while examining the biology of cord blood stem cells.

Materials and Methods

To conduct this review, the key words "cell bank, umbilical cord blood, Wharton's jelly, stem cell and mesenchymal stem cell" were searched in PubMed and Google scholar databases in the period from 1990 to 2022.

Results

Cord blood cells have significant biological differences compared to other sources (bone marrow and peripheral blood).The absolute number of lymphocytes in cord blood is higher than the peripheral blood and the relative number of natural killer cells in cord blood is higher. Also, cells derived from umbilical cord blood have longer telomeres and more self-renewal capacity than peripheral blood and bone marrow, which makes them very potent.

Conclusions

This source is of interest not only because of its high immunomodulatory properties in the treatment of inflammatory, autoimmune and systemic diseases, but also because of its anti-inflammatory properties, high differentiation ability and high proliferation capacity, as an ideal option for cell therapy in diseases in addition to hematological disorders. In addition, the preparation, processing, maintenance and storage of cells derived from umbilical cord blood are easy and inexpensive, which is an important point for treatment systems worldwide.

Key words: Mesenchymal Stem Cells, Stem Cells, Umbilical Cord, Wharton Jelly

Received: 5 Sep 2023
Accepted: 28 Oct 2023

Correspondence: Hosseini E., PhD in Hematology. Professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88699531; Fax: (+9821) 88699531
E-mail: *e.hosseini10@yahoo.com.au*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۲۰ شماره ۴ زمستان ۱۴۰۲ (۳۴۵-۳۳۵)

مقاله مروری

سلول‌های بنیادی خون بند ناف: مروری اجمالی بر بیولوژی و کاربردهای فعلی

سید محمد صادق پزشکی[۱]، مهران قاسم‌زاده[۲]، احترام السادات حسینی[۳]

چکیده

سابقه و هدف

در دهه ۸۰ میلادی نخستین بار از سلول‌های بنیادی خون بند ناف برای درمان بیماری در انسان استفاده شد که بر خلاف نظر مخالفان استفاده از این منبع سلولی نوین، نتیجه رضایت‌بخش بود و از آن زمان تاکنون خون بند ناف منبع مهمی برای سلول درمانی در انسان بوده است. نظر به رویکرد غالب به افزایش استفاده بالینی از این منبع و گسترش مطالعه‌های تجربی و پژوهشی در این زمینه، مقاله مروری حاضر ضمن بررسی بیولوژی سلول‌های بنیادی خون بند ناف، به بحث پیرامون کاربردهای فعلی و چشم اندازهای آینده پرداخته است.

مواد و روش‌ها

برای انجام این مطالعه مروری، واژه‌های کلیدی " Cell bank, umbilical cord blood, wharton's jelly, stem cell, mesenchymal stem cell" در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و Google scholar در بازه زمانی ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۲ جستجو شد.

یافته‌ها

سلول‌های خون بند ناف دارای تفاوت‌های بیولوژیک قابل‌توجهی در قیاس با دیگر منابع (مغز استخوان و خون محیطی) هستند. شمارش مطلق لنفوسیت‌ها در خون بند ناف بالاتر از خون محیطی و تعداد نسبی سلول‌های کشنده طبیعی در خون بند ناف بیشتر است. هم چنین سلول‌های مشتق از خون بند ناف دارای تلومرهای بلندتر و ظرفیت خودنوسازی بیشتری نسبت به خون محیطی و مغز استخوان هستند که این امر آن‌ها را بسیار توانمند ساخته است.

نتیجه گیری

این منبع نه تنها به دلیل داشتن ویژگی تعدیل ایمنی بالا در درمان امراض التهابی، خود ایمنی و سیستمی مورد توجه است، بلکه به دلیل خواص ضد التهابی، توانایی تمایزی بالا و ظرفیت تکثیری بالا، به عنوان گزینه‌ای ایده‌آل برای سلول درمانی در بیماری‌های مختلف علاوه بر اختلالات هماتولوژیک مطرح است. علاوه براین، تهیه، فرآوری، نگهداری و ذخیره‌سازی سلول‌های مشتق از خون بند ناف آسان و کم هزینه است که نکته مهمی برای سیستم‌های درمانی است.

کلمات کلیدی: سلول بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی، بند ناف، ژله وارتون

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۱۴
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۰۶

۱- دانشجوی PhD هماتولوژی آزمایشگاهی و علوم انتقال خون ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۲- PhD بیوشیمی ـ فلوشیپ پلاکت و هموستاز ـ استاد مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۳- مؤلف مسئول: PhD هماتولوژی ـ استاد مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

مقدمه

سلول‌های بنیادی، سلول‌هایی با توانایی شکل‌پذیری (plasticity) بالا هستند که تکثیر و تمایزشان، تأمین و حفظ سلول‌های مختلف در بافت‌های انسانی تا پایان عمر را تضمین می‌کنند (۱). این سلول‌ها در انسان از سه منبع عمده خون بند ناف، مغز استخوان و خون محیطی قابل استحصال هستند. بند ناف (umbilical cord) در هفته پنجم آبستنی (gestation) شروع به رشد می‌کند و در ابتدای دوره رویانی، کیسه زرده (yolk sak) نشأت گرفته و در ادامه، با استفاده از دو شریان (artery) و یک ورید (vein) زمینه‌ساز جریان خون میان مادر و جنین می‌شود و توسط پوششی متشکل از پروتئوگلیکان‌های سولفاته که ماده‌ای ژلاتینی به نام ژله وارتون را ایجاد می‌کنند، محافظت می‌شود (۳، ۲). خون بند ناف نسبت به دو منبع عمده دیگر دارای مزایایی است، از جمله این که یک واحد آن در مقایسه با یک واحد به دست آمده از منبع مغز استخوان در حجم، دارای تعداد سلول بنیادی بیشتری است و هم چنین در موارد پیوند سلول بنیادی با عدم تشابه کامل آنتی‌ژن‌های HLA ، احتمال بروز بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD ؛ Graft versus host disease) کمتری دارد (۴). هم چنین تهیه این منبع نسبت به مغز استخوان آسان‌تر بوده و امکان ذخیره‌سازی آزمایشگاهی نیز دارد (۵). مزیت مهم دیگر استفاده از خون بند ناف در پیوند سلول بنیادی، احتمال بسیار پایین انتقال عوامل عفونی (از جمله ویروس اپشتین بار) است که به ویژه در مدیریت بیمار پس از دریافت پیوند بسیار حائز اهمیت است (۶). مقاله حاضر، ضمن بررسی بیولوژی سلول‌های بنیادی خون بند ناف به بحث پیرامون کاربردهای فعلی و چشم‌اندازهای آینده پرداخته است.

تاریخچه

تقریباً سه دهه پیش، برای نخستین بار محققان با شناسایی سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs; hematopoietic stem cells) و پروژنیتورها (HPCs; hematopoietic progenitor cells) در خون بند ناف (UCB; umbilical cord blood)، این تئوری را مطرح کردند که می‌توان از خون بند ناف برای پیوند سلول بنیادی بهره برد (۷). گر چه در آن زمان و در ابتدای کار بسیاری به این تئوری بدبین بودند و گمان می‌کردند که به دلایل مختلف از جمله احتمال آلودگی با خون مادر، ورود لنفوسیت‌های مادری و مقدار اندک سلول‌های بنیادی در خون بند ناف، این روش کاربردی نخواهد داشت. با این حال، در سال ۱۹۸۸برای نخستین بار برای درمان کودکی ۵ ساله که به آنمی فانکونی مبتلا بود، از این منبع نوظهور استفاده شد و در کمال خوشبختی دریافت‌کننده این پیوند تا به امروز زنده است و از درمان بیماری خود لذت می‌برد (۸). از جمله دلایلی که باعث گرایش بیشتر به استفاده از این منبع شده است، آن است که سریعاً می‌توان این منبع سلول‌های بنیادی و پروژنیتور را برای گیرنده آماده کرد چرا که به منظور حفظ سلول‌ها و جلوگیری از از دست رفتن آن‌ها، به هیچ‌گونه شست و شو و حذف سلولی پیش از منجمد کردن (freezing) و یا پس از گرم کردن و یخزدایی (thawing) نیاز ندارد. علاوه بر آن، به راحتی می‌توان این منبع را در بدو تولد و بدون کوچک‌ترین مشکل یا سختی برای مادر و نوزاد، تهیه کرد (۹). نظر به رویکرد غالب به افزایش استفاده بالینی از این منبع، مقاله مروری حاضر ضمن بررسی بیولوژی سلول‌های بنیادی خون بند ناف، به بحث پیرامون کاربردهای فعلی و چشم‌اندازهای آینده پرداخته است.

تا پیش از آن که برای نخستین بار در دهه ۷۰ میلادی مشخص شود UCB منبعی غنی از سلول پروژنیتور خونساز و سلول بنیادی خونساز است، این فرآورده را نوعی زباله زیستی (biological waste) تلقی می‌کردند. در ناتزون در سال ۱۹۷۴ وجود HPC بالغ در UCB را نشان داد و یک دهه بعد وجود HPC اولیه نیز در UCB اثبات شد (۱۲-۱۰). مطالعه‌های متعددی به پتانسیل این منبع نو ظهور در ابعاد بالینی اشاره کردند تا در نهایت در سال‌های پایانی دهه ۸۰ میلادی، نخستین بار از این منبع به جای مغز استخوان برای پیوند سلول بنیادی استفاده شد (۱۴، ۱۳، ۷). در حالی که تا سال ۱۹۹۲ عمدتاً از این منبع به صورت HLA- identical استفاده می‌شد، در سال ۱۹۹۶ برای نخستین بار پیوند خون بند ناف غیر خویشاوند در کودکان

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

و بزرگسالان نیز به انجام رسید (۱۶، ۱۵). با افزایش رویکرد و نگاه مثبت به این منبع نوین، در سال ۱۹۹۳ برای نخستین بار بانک سلول بند ناف در نیویورک ایالات متحده راه‌اندازی شد و در کمتر از ۵ سال در سایر نقاط جهان بانک‌های مشابهی تأسیس و راه‌اندازی گردید (۱۷). بنا بر آمار انجمن جهانی اهداکنندگان مغز استخوان (world marrow donor association) تا سال ۲۰۱۹ تقریباً ۷۷۸ هزار واحد خون بند ناف در سراسر دنیا برای هر بیمار نیازمندی، در دسترس بوده است (۹). این عدد رو به گسترش است به طوری که با مراجعه به درگاه اینترنتی رسمی این انجمن، مشاهده می‌شود در حال حاضر این عدد به بیش از ۸۰۴ هزار عدد تا سپتامبر۲۰۲۳ رسیده است.

مواد و روش‌ها

برای انجام این مطالعه مروری، واژه‌های کلیدی " Cell bank, umbilical cord blood, wharton's jelly, stem cell, mesenchymal stem cell " در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و Google scholar در بازه زمانی ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۲ جستجو شده است.

یافته‌ها

بیولوژی سلول‌های بنیادی خون بند ناف:

گر چه تعداد کل سلول‌های هسته‌دار (TNC; total nucleated cell) و سلول‌های $CD34^+$ در یک واحد نمونه خون بند ناف از نمونه خون محیطی (PB; peripheral blood) و یا مغز استخوان (BM; bone marrow) کمتر است و این مسأله خود زمینه ریکاوری هماتولوژیک طولانی مدت‌تر و احتمال شکست پیوند (graft failure) بیشتر را نسبت به دو منبع دیگر ایجاد می‌کند، اما برخی ویژگی‌های بیولوژیک منحصر به فرد در خون بند ناف، این نقص‌ها را تحت شعاع قرار داده است (۱۸). مطالعه‌ها نشان داده است که مقادیر سلول‌های تشکیل‌دهنده کلنی چند توانه (multipotent colony-forming cells) و HPCs اولیه در نمونه UCB از نمونه‌های BM و PB بیشتر است. هم‌چنین پروژنیتورهای CD34 مثبت UCB دارای ظرفیت تکثیری (proliferation capacity) و پتانسیل تقسیم سلولی چند گانه (multiple cell division potential) بالاتری هستند (۲۰-۱۸). در توجیه توانمندی قابل ملاحظه این سلول‌ها در حجمی کمتر از نمونه PB و BM می‌توان به خصوصیات این سلول‌ها از جمله وجود تلومرهای بلندتر، ظرفیت خود نوسازی (self-renewal) بالاتر، بیان بالاتر NF-Kβ (فاکتور رونویسی مؤثر در پاسخ‌های التهابی، رشد سلولی و آپوپتوز) و ترشح اینترلوکین ۳ (محرک تولید گرانولوسیت و ماکروفاژ) توسط این سلول‌ها اشاره کرد (۲۱، ۸). این ویژگی‌ها در کنار این مطلب که سلول‌های پروژنیتور موجود در UCB سریع‌تر از فاز G0/G1 خارج می‌شوند، پتانسیل تکثیر و گسترش (expansion) بالاتر این سلول‌ها را توجیه می‌کند (۱۴). یک ویژگی قابل توجه دیگر در UCB، وجود تعداد زیادی سلول (Breg regulatory B) با توانایی ترشح IL-10 و توانایی تعدیل ایمنی (immunoregulation) بالا است که می‌توانند با مهار سلول‌های CD4T ، مانع بروز بیماری پیوند در مقابل میزبان (GVHD) شوند (۹). علاوه بر این، تزریق سلول‌های Treg (regulatory T)خون بند ناف به دریافت‌کننده پیوند نیز ممکن است در جلوگیری از بروز GVHD مؤثر باشد (۲۳، ۲۲)، چرا که سلول‌های $CD4^+25^+T$ موجود در UCB به جای تمایز به T معمول، به Treg سرکوبگر ($CD4^+/CD25^+/FoxP3^+$ suppressor Treg) متمایز می‌شوند که این مسأله خود می‌تواند از دلایل نرخ پایین بروز GVHD حاد پس از پیوند سلول بنیادی خون بند ناف در مقایسه با مغز استخوان نیز باشد (۲۴). امروزه استفاده از سلول‌های Treg اتولوگ مشتق از UCB برای درمان بیماری‌های خود ایمنی مانند دیابت تیپ یک، مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است (۲۵).

در ادامه، تفاوت‌های ایمونولوژیک میان سلول‌های ایمنی UCB با دیگر منبع اصلی پیوند سلول بنیادی یعنی PB با جزییات بیشتری مرور شده است. شمارش مطلق لنفوسیت‌ها در UCB بالاتر از PB است. در هر دو منبع، سلول لنفوسیتی غالب، T است (CD4 بیشتر از CD8) اما در UCB بیشتر آن‌ها بکر (Naive) اند در حالی که در PB بیشترشان از نوع خاطره (memory) اند. تعداد نسبی سلول‌های کشنده طبیعی (NK; natural killer) نیز در UCB

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

بیشتر است (تقریباً دو برابر)، امری که می‌تواند توجیه مناسبی به عنوان انتخاب این منبع در تهیه سلول‌های عملکردی NK با بازدهی بالاتری نسبت به سایر منابع هم‌چون پرده آمنیوتیک و خون محیطی محسوب گردد (۲۹-۲۶). هم چنین بررسی CD3 compartment نشان می‌دهد سلول‌های T موجود در UCB در قیاس با PB، دارای فعالیت ضد توموری آلوژنیک (allogeneic antitumor activity) قابل توجه و توانایی تمایز (differentiation) سریع به سلول T افکتور و خاطره هستند (۳۰). از دیگر مزیت‌های منبع UCB آن است که آنتی‌ژن لنفوئیدی جلدی در سطح لنفوسیت T خون بند ناف بیان نمی‌شود که احتمالاً با کاهش بروز GVHD مرتبط می‌باشد. به علاوه، در UCB شاهد حضور جمعیت قابل توجهی از Treg هستیم گر چه این سلول‌ها تجربه برخورد با آنتی‌ژن را نداشته‌اند اما در قیاس با PB، زمانی که این جمعیت را با IL-2 یا آنتی‌بادی مونوکلونال تحریک کنیم، شاهد ظرفیت بالاتر آن‌ها در سرکوب سلول T آلوژن خواهیم بود (۳۲، ۳۱). شایان ذکر است که استفاده از *ex vivo* expansion سلول‌های Treg مشتق از تیموس (nTreg) و تحریک Treg های القا شده از T naïve (iTreg) برای جلوگیری از GVHD حاد، موضوعی است که اخیراً مورد توجه بیشتری قرار گرفته است (۲۶، ۲۳، ۲۲). سلول‌های NK نیز که عامل اصلی پیوند در مقابل لوسمی (GVL ; graft versus leukemia) در پیوند خون بند ناف هستند، نسبت به PB مارکرهای بلوغ (KIR، CD16 و CD57) را کمتر بروز می‌دهند و به نظر جمعیتی نابالغ می‌باشند (۲۶). با این حال تفاوت دیگرشان یعنی افزایش بیان CXCR4 و کاهش بیان CXCR1 باعث می‌شود که توانایی بیشتری برای لانه‌گزینی در مغز استخوان و گرایش کمتر به پاسخ به تحریک التهابی داشته باشند که سبب GVL مؤثر در UCBT نیز می‌شود (۳۳).

کاربردهای فعلی و چشم‌اندازهای آینده:

امروزه UCB کاربردهای متنوع و چشمگیری پیدا کرده است و دیگر از آن تنها برای پیوند سلول بنیادی استفاده نمی‌شود. کارکرد آن‌ها فراتر رفته و زمینه‌های دیگر هم‌چون پزشکی بازساختی (regenerative medicine)، پزشکی شخصی (personalized medicine)، درمان ضد سرطان، درمان اختلالات غیر هماتولوژیک و سلول درمانی در ارتباط با بیماری‌های مختلف (مانند سوریازیس، بیماری‌های متابولیک، قلبی و ...) را در بر می‌گیرد. در این رابطه استفاده از سلول‌های ایمنی مشتق شده از منبع UCB توانسته پتانسیل بالقوه مناسبی را در جهت درمان‌ها و حتی عفونت‌های نوظهور هم چوون کووید-۱۹ فراهم آورد (۳۴).

در دهه گذشته علاوه بر سلول‌های بنیادی UCB، استخراج و بانک سلول‌های بنیادی مزانشیمی مستخرج از ژله وارتون (WJ-MSC) توسط مراکز ذخیره‌سازی و نگهداری خصوصی رونق گرفته است. ژله وارتون دارای ساختاری موکوپلی ساکاریدی است و از هیالورونیک اسید، کندروتین سولفات، فیبروبلاست و ماکروفاژ تشکیل شده است. در مقایسه با کاربرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی مستخرج از مغز استخوان (BM-MSC)، استفاده از سلول‌های WJ-MSC جدیدتر و فراگیری‌اش در بالین، کمتر است، با این وجود مطالعه‌هایی در دست است که نشان می‌دهند احتمالاً پتانسیل این منبع جدید چندان تفاوتی با BM-MSC نداشته و امیدوار کننده است به طوری که در مطالعه‌ای با استفاده از مدل موشی نشان داده شده است که کاربرد WJ-MSC تفاوت چندانی با BM-MSC ندارد (۳۵). وجود یافته‌های امیدوارکننده نتایج این منبع جدید در مقایسه با BM-MSC از این جهت حائز اهمیت است که با وجود فراگیری استفاده بالینی از BM-MSC ، اما این رویکرد برای بیمار ناخوشایند و دردناک است و به صورت بالقوه با خطراتی چون عفونت و حتی مرگ و میر (morbidity) برای بیمار همراه می‌شود. هم‌چنین احتمال تغییرات *in vitro* ، تکثیر و تمایز سلول‌های BM-MSC و عدم پاسخ سلولی مد نظر در گیرنده هم چنان پابرجاست (۳۷، ۳۶). این در حالی است که در قیاس با مغز استخوان و بافت چربی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی ژله وارتون ظرفیت تکثیری بالاتری نشان داده ، جوان‌تر بوده و از اثرات محیطی (سبک زندگی، بیماری و ...) نامطلوب کمتر اثر پذیرفته‌اند و به همین دلیل امکان جمع‌آوری گروه

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

سلولی یکنواخت‌تر را فراهم می‌کنند که احتمالاً اثر درمانی مطلوب‌تری نیز خواهند داشت (۳۸). به دلیل بیان فاکتورهایی از جمله HLA-G6 ، IDO (indoleamine-2,3-dioxygenase) و PGE2 (prostaglandin E2)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی ژله وارتون بیشتر از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان در سرکوب سیستم ایمنی درگیر هستند (۳۹). سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از ژله وارتون و مغز استخوان هر دو توانایی سرکوب و مهار تکثیر سلول T را دارند اما مقدار IL-17A که نقش کلیدی در درمان GVHD دارد، در هم کشتی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از ژله وارتون بالاتر است (۴۰). چنین یافته‌هایی که خبر از پتانسیل تعدیل ایمنی بالاتر سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از ژله وارتون می‌دهند، مطالعه اثر بخشی این منبع جدید در درمان بیماری‌های التهابی و خود ایمنی را بیش از پیش ضروری و توجیه‌پذیر می‌کنند. یک تفاوت قابل توجه دیگر این منبع جدید نسبت به منابع قبلی، پروفایل بیان ژنی منحصر به فرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از ژله وارتون است به طوری که در مطالعه بارت و همکارانش، با استفاده از روش توالی‌یابی RNA تک سلولی با توان عملیاتی بالا (high throughput single cell RNA-sequencing) از بیان متفاوت بیش از ۴۰۰ ژن که در فرآیندهای سلولی حساسی چون آپوپتوز، کموتاکسی و فعالیت ضد توموری دخیل بوده‌اند، خبر داده است (۴۱). به همین دلیل، از کاربردهای امیدبخش احتمالی سلول‌های مشتق از ژله وارتون می‌توان استفاده از این سلول‌ها در ژن درمانی را نام برد (۴۲). به طوری که در مطالعه‌ای بر روی مدل حیوانی دیابت تیپ ۲ با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از ژله وارتون ترارسانی شده (transduced) با ذرات لنتی ویروسی بیان‌کننده آپلین، شاهد افزایش سطح پلاسمایی c-peptide ، بهبود حساسیت به انسولین، کاهش سطح سرمی سیتوکاین‌های التهابی و افزایش تکثیر endogenous pancreatic β-cell بوده‌اند (۴۳).

یکی دیگر از کاربردهای نوین خون بند ناف ، استفاده از اگزوزوم‌های مستخرج از آن (UCB-Exo) با هدف مهندسی بافت و به طور مشخص‌تر، ترمیم زخم است. در مطالعه‌ای که با استفاده از UCB-Exo بر روی مدل موشی انجام شده و موفق به تسریع روند بهبود زخم (نرخ اپیتلیال‌سازی مجدد بالاتر، تشکیل رگ‌های خونی و جای زخم محدودتر) گردیده است، پیشنهاد شده است که احتمالاً UCB-Exo مورد استفاده با انتقال miR-21-3p به فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال، منجر به تحریک پتانسیل بازساختی این سلول‌ها شده و روند بهبود زخم را تسریع کرده‌اند (۴۴).

مشتقات پلاکتی حاصل از خون بند ناف نیز امروزه مورد توجه هستند. به طور خاص استفاده از ژل پلاکتی مشتق از آن (UCB-PG) به دلیل وجود مقادیر قابل توجهی از فاکتورهای رشد در این فرآورده مورد توجه پژوهشگران بوده است چرا که چنین ویژگی، به صورت بالقوه کارآیی بالاتری در پزشکی بازساختی خواهد داشت. در مطالعه پارازی و همکارانش، با مقایسه پروفایل پروتئومیکس ری لیزات (releasate) ژل پلاکتی و لیزات (lysate) پلاکتی حاصل از خون محیطی و خون بند ناف، نشان داده است که فرآورده حاصل از خون بند ناف دارای مقادیر بالاتری از فاکتورهای آنژیوژنیک چون رزیستین (Resistin)، پرولاکتین (prolactin) ، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (vascular endothelial growth factor)، هورمون رشد (growth hormone) و اریتروپویتین (erythropoietin) بوده در حالی که فرآورده حاصل از خون محیطی، پروفایل التهابی و تعدیل ایمنی را نشان می‌دهد (۴۵). در بعد آزمایشگاهی، استفاده از UCB-PG به‌منظور افزایش گسترش کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی، رویکردی رو به افزایش است. فرآورده لیزات پلاکتی مشتق از خون بند ناف (UCB-PL) نیز به عنوان جایگزینی برای پلاسمای غنی از پلاکت (platelet rich plasma) اتولوگ در مواردی که بیمار هم زمان مبتلا به بیماری خود ایمنی، التهابی و یا بدخیمی است یا در موارد نامناسب بودن دسترسی‌های وریدی (unsuitability of venous accesses) در نظر گرفته شده است (۴۶).

از کارکردهای روتین‌تر این منبع سلول‌های بنیادی، می‌توان به مطالعه‌هایی اشاره کرد که اثربخشی این سلول‌ها را در قالب کارآزمایی‌های بالینی در اختلالات غیرخونی شامل زوال عصبی (neurodegenerative disease) از جمله

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

آلزایمر، اختلالات ارتوپدی (Osteopetrosis ،osteoarthritis و Cartilage injury)، اختلالات شنوایی، اختلالات پوستی (مانند سوختگی‌ها)، اختلالات متابولیک (دیابت) و تومورهای توپر (solid tumor) بررسی کرده‌اند (۴۷). هم‌چنین مطالعه آیوزاوا کاتمن و همکارانش و مطالعه گوتامان و همکاران، نشان داده‌اند که سلول‌های UCB-MSC در درمان سرطان‌های شایعی چون کارسینوم پستان، کارسینوم تخمدان و استئوسارکوما (osteosarcoma) نیز کاربرد دارند (۴۹، ۴۸). در توجیه اثر بخشی این سلول‌ها باید به توانایی آن‌ها در ایجاد ممانعت از رشد سلول توموری و حتی استفاده به عنوان وکتوری جهت انتقال ژن یا داروی ضد سرطانی اشاره کرد (۵۰). به علاوه، بیماران مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک (ischemic stroke) به‌دلیل توانایی محدود نورون‌ها در بازسازی پس از آسیب، می‌توانند از خواص بازساختی سلول‌های بنیادی بهره ببرند. در این رابطه مطالعه‌ها نشان داده‌اند که سلول‌های UCB-MSC از طریق تولید فاکتورهای پاراکرین و بیواکتیو مانند فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (insulin-like growth factor-1)، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (brain derived neurotrophic factor) و نوروتروفین ۳ (neurotrophin-3) می‌توانند آپوپتوز را در بافت آسیب دیده کاهش داده و منجر به افزایش آنژیوژنز، جوانه‌زنی آکسونی (axonal sprouting) و سیناپس‌زایی (synaptogenesis) در بیماران مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک گردند (۵۲، ۵۱). هم‌چنین در مورد بیماری‌هایی که تنها یک گزینه درمانی دارند، استفاده از سلول‌های UCB-MSC افق‌های جدیدی را پیش روی بیماران پدیدار ساخته است. به عنوان مثال، بیماران مبتلا به آسیب طناب نخاعی (spinal cord injury) که تنها درمانشان جراحی است، امروزه ممکن است بتوانند با استفاده از سلول‌های بنیادی درجاتی از بهبودی را تجربه کنند.

گر چه مطالعه‌ها در این ارتباط بیشتر در مدل‌های حیوانی انجام شده است اما نتایج امیدوارکننده‌ای، استفاده از UCB-MSC را در بهبود فاز مزمن بیماری آسیب طناب نخاعی در مدل موشی گزارش کرده‌اند که مطالعه بالینی آن‌ها در آینده را پیشنهاد می‌دهد (۵۳). در توجیه اثر سلول‌ها در درمان مدل‌های حیوانی مورد مطالعه، تأکید بر خاصیت تعدیل ایمنی و ترشح فاکتورهای پاراکرین توسط سلول‌ها بوده است (۵۰). دو ویژگی مهم سلول‌های UCB-MSC یعنی خاصیت ضد التهابی و تعدیل ایمنی، آن‌ها را برای درمان بیماران مبتلا به اختلالات زوال عصبی به ویژه آلزایمر، به انتخابی مناسب مبدل کرده است به طوری که مطالعه‌های موردی و برخی مطالعه‌های بالینی از نتایج امید بخش در این بیماران حکایت کرده‌اند (۵۶-۵۴). با این حال، این مطالعه‌ها نیاز به زمان بیشتری برای نتیجه‌گیری قطعی دارند. از بیماری خود ایمنی که اخیراً با استفاده از سلول‌های UCB-MSC مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است سوریازیس (psoriasis) است که نتایج منتشر شده آن نشان‌دهنده مؤثر بودن درمان سلول‌های بنیادی و اثر بخشی آن در بیماران بدون مشاهده عوارض جانبی بوده است (۵۷).

از جمله کاربردهای دیگر، استفاده از UCB-MSC در GVHD می‌باشد چرا که سلول‌های MSC بیان فاکتورهای التهابی مانند رسپتور آلفای اینترلوکین ۲ (interleukin-2 receptor α)، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (tumor necrosis factor-α) و اینترفرون گاما (interferon-γ) را کاهش می‌دهند و از طرفی بیان مولکول‌های HLA در سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از خون بند ناف از سلول‌های همتایشان در مغز استخوان کمتر است که بیش از پیش استفاده از آن‌ها را توجیه می‌کند (۵۸، ۵۰). اگر چه در ارتباط با اثرگذاری سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از خون بند ناف در GVHD ، اطلاعات و مطالعه‌های محدودی در اختیار است و نیاز به کارآزمایی بالینی بیشتری دارد. اما برخی از مطالعه‌ها ازجمله مطالعه وو و همکاران، نتایج مثبتی را در بیماران گزارش کردند به طوری که پس از دریافت سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از خون بند ناف، هیچ یک از بیماران با GVHD که مقاوم به استرویید (خط اول درمان GVHD) بودند، عارضه‌ای نشان نداده و اثرات درمانی را بروز دادند (۵۹). باید در نظر داشت که کاربرد این سلول‌ها بسیار گسترده و رو به فراگیری بیشتر است و در این مطالعه مروری تلاش شده است تا مهم‌ترین کاربردهای فعلی بررسی شوند.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

بحث

سلول درمانی را به جرأت می‌توان بحث برانگیزترین موضوع تازه در علوم پزشکی در یک دهه گذشته دانست. در سال‌های اخیر در ابعاد تحقیقاتی و بالینی بر کارکرد سلول‌های با منشأ اتولوگ و آلوژن در درمان امراض مختلف از بدخیمی‌های خونی گرفته تا امراض نورولوژیک، زوال عصبی، پوستی، متابولیک، تومورهای توپر و اختلالات سیستمی و خود ایمنی تاکید بسیاری شده است (۴۷). گر چه نیاز به مطالعه و بررسی بیشتر برای اثبات اثرگذاری حقیقی رویکردهای سلول درمانی هم چنان امری ضروری است، اما به طور کلی نمی‌توان پتانسیل بالای این رویکرد نوین را انکار نمود. در ادامه به اختصار، مهم‌ترین یافته‌های این مقاله مروری بیان شده است.

در UCB مقادیر سلول‌های تشکیل‌دهنده کلنی چند توانه و HPCs اولیه نسبت به BM و PB بالاتر است و در پروژنیتورهای CD34 مثبت ظرفیت تکثیری و پتانسیل تقسیم سلولی چندگانه بالاتری دارند (۲۰-۱۸). پتانسیل تکثیر و گسترش بالایی در سلول‌های UCB وجود دارد که عمدتاً ناشی از ویژگی خروج سریع سلول‌های پروژنیتور از فاز G0/G1 است (۱۴). وجود تلومرهای بلندتر، ظرفیت خود نوسازی بالاتر، بیان بالاتر NF-Kβ و ترشح اینترلوکین ۳ از جمله مواردی هستند که سبب ایجاد پتانسیل کاربردی بالا در سلول‌های UCB شده‌اند (۲۱، ۸). به دلیل حضور سلول‌های Breg پر تعداد در UCB و مهار سلول‌های CD4T توسط آن‌ها، پیوند با استفاده از UCB با تعدیل ایمنی و کاهش بروز GVHD همراه می‌شود (۹). امروزه کاربردهای متعددی برای سلول‌های UCB و فرآورده‌های مشتق از آن در بالین متصور است. استفاده از سلول‌های ایمنی مشتق شده از UCB پتانسیل بالقوه‌ای جهت درمان عفونت‌های نوظهور نشان می‌دهد (۳۴). ژله وارتون به عنوان فرآورده‌ای مشتق از خون بند ناف، با ساختاری موکوپلی ساکاریدی، احتمالاً پتانسیلی نه چندان متفاوت از BM-MSC داشته باشد(۳۵). نسبت به مغز استخوان، سلول‌های بنیادی مزانشیمی ژله وارتون ظرفیت تکثیری بالاتری داشته، جوان‌تر بوده و از اثرات محیطی نامطلوب کمتر متأثر می‌شوند و احتمالاً اثر درمانی مطلوب‌تری نیز خواهند داشت (۳۸). به نظر می‌رسد پتانسیل تعدیل ایمنی بالاتری در سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از ژله وارتون وجود داشته باشد (برای نمونه به دلیل وجود مقادیر بالای IL-17A) (۴۰). اگزوزوم‌های مستخرج از خون بند ناف با هدف مهندسی بافت و ترمیم زخم کاربرد دارند (۴۴). ژل پلاکتی مشتق از خون بند ناف به‌دلیل وجود مقادیر قابل توجهی از فاکتورهای رشد به صورت بالقوه کارآیی بالاتری در پزشکی بازساختی خواهد داشت (۴۵). فرآورده لیزات پلاکتی مشتق از خون بند ناف نیز به عنوان جایگزینی برای پلاسمای غنی از پلاکت اتولوگ در مواردی که بیمار هم زمان مبتلا به بیماری خود ایمنی، التهابی و یا بدخیمی است کاربرد دارد (۴۶). این منبع سلول‌های بنیادی، امروزه در قالب کارآزمایی‌های بالینی، عملکرد خود را در سرطان‌ها و اختلالات غیر خونی مختلف (اختلالات عصبی، اختلالات متابولیک، اختلالات شنوایی و ..) نشان داده است (۴۹-۴۷).

با وجود ویژگی‌های بیولوژیک قابل توجه و کاربرد به نسبت گسترده این منبع سلولی، اما این منبع نقاط ضعفی نیز دارد که مهم‌ترین آن‌ها، ریکاوری هماتولوژیک طولانی مدت‌تر پس از پیوند و احتمال شکست پیوند (graft failure) بیشتر را نسبت به دو منبع دیگر دانست (۱۸).

در میان منابع محدود شناخته شده برای تأمین سلول، خون بند ناف منبعی نسبتاً جدیدتر محسوب می‌شود که کمتر از سه دهه پیش برای نخستین بار مورد توجه قرار گرفت (۷). مانند هر رویکرد درمانی دیگری، می‌توان برای این منبع و سلول‌های به دست آمده از آن موارد مختلف مثبت و منفی را ذکر کرد. با این حال با گذر زمان توجهات بیشتری به این منبع معطوف شده است چرا که سهل‌الوصول بودن این منبع، دسترسی به تعداد قابل ملاحظه‌ای از سلول‌های مختلف (مزانشیمی، بنیادی، اگزوزوم و ژله وارتون)، عدم وجود خطر برای اهداکننده در زمان تهیه منبع (بر خلاف منبعی چون مغز استخوان)، ظرفیت تکثیر بالای سلول‌های استخراجی، توانایی تمایزی بالا به انواع مختلف سلول‌ها و صرفه اقتصادی، ارزش این منبع نو ظهور را بیش از پیش نشان داده است (۶۰،

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

۱۴). این منبع سلولی نه تنها برای پژوهشگرانی که در پی یافتن راه‌کارهای درمانی نوین می‌باشند بلکه برای متخصصان آزمایشگاهی که وظیفه تهیه و فرآوری سلول را دارند و هم‌چنین پزشکانی که به دنبال درمان‌های اثربخش‌تر و جایگزین می‌باشند، حائز اهمیت است.

افزون بر مطالعه‌هایی که نقش مؤثر این سلول‌ها و منبع خون بند ناف را در درمان امراض مختلف در سال‌های گذشته نشان داده‌اند، نکته حائز اهمیت دیگر بحث تهیه، فرآوری، نگهداری و ذخیره‌سازی آزمایشگاهی این سلول‌ها و بافت است که به دلیل آسان بودن فرآیند کار و پایین بودن هزینه آن برای سیستم‌های درمانی مختلف و به طور خاص کشورهای در حال توسعه جذاب و منطقی است. برای نمونه امروزه در ایران، سازمان انتقال خون، به عنوان ارگانی فوق تخصصی و موفق در زمینه تهیه خون و فرآورده‌های خونی و پیشرو در منطقه خاورمیانه و شمال آفریقا، اقدام به تهیه، فرآوری و ذخیره‌سازی سلول‌های بنیادی خون بند ناف در شرایطی استاندارد می‌کند که بخشی از نیاز درمانی کشور را در سال‌های گذشته پاسخ داده و هم چنین زمینه انجام پژوهش‌های علمی برای متخصصان خون‌شناسی آزمایشگاهی را فراهم کرده است.

نتیجه‌گیری

در خاتمه باید اشاره کرد که سلول‌های بنیادی مشتق از خون بند ناف به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد از جمله خواص ضد التهابی، تعدیل ایمنی، توانایی تمایزی بالا و ظرفیت تکثیری بالا، گزینه‌ای بسیار ایده‌آل برای درمان بیماری‌های مختلف و نه فقط اختلالات هماتولوژیک هستند. امروزه مطالعه‌ها از بحث اثربخشی این منبع عبور کرده و به مقایسه متدولوژی نحوه تهیه و فرآوری آن‌ها روی آورده‌اند که نشان از مقبولیت این منبع مهم و تلاش برای بهبود اثربخشی آنها دارد. استفاده بیشتر از این منبع، ترویج ذخیره‌سازی آن و آموزش به مردم، توسعه روش‌های نگهداری و فرآوری آزمایشگاهی بهبود یافته، گسترش شبکه بانک خون بند ناف از طریق بخش خصوصی و افزایش حمایت دولتی از تلاش‌های سازمان یافته‌تر مانند اقدامات سازمان انتقال خون ایران، می‌تواند رویکرد غالب در دهه آینده باشد.

نقش نویسندگان

سید محمد صادق پزشکی: نگارش نسخه اولیه مقاله
دکتر مهران قاسم زاده: اصلاح و تهیه نسخه نهایی مقاله
دکتر احترام السادات حسینی: ایده مقاله و نظارت بر تحقیق و نگارش مقاله

References:

1- Agius CM, Blundell R. The cutting edge in stem cell medical applications. Research Journal of Medical Sciences 2008; 2(1): 47-50.
2- Azzopardi JI, Blundell R. Umbilical cord stem cells. Stem Cell Discovery 2018; 8: 1-11.
3- Ding DC, Chang YH, Shyu WC, Lin SZ. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy. Cell Transplant 2015; 24(3): 339-47.
4- Rocha V, Wagner JE, Jr., Sobocinski KA, Klein JP, Zhang MJ, Horowitz MM, *et al*. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. N Engl J Med 2000; 342(25): 1846-54.
5- Weiss ML, Troyer DL. Stem cells in the umbilical cord. Stem Cell Rev 2006; 2(2): 155-62.
6- Gonzalez-Ryan L, Van Syckle K, Coyne KD, Glover N. Umbilical cord blood banking: procedural and ethical concerns for this new birth option. Pediatr Nurs 2000; 26(1): 105-10.
7- 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 U S A 1989; 86(10): 3828-32.
8- Mayani H, Wagner JE, Broxmeyer HE. Cord blood research, banking, and transplantation: achievements, challenges, and perspectives. Bone Marrow Transplant 2020; 55(1): 48-61.
9- Zhu X, Tang B, Sun Z. Umbilical cord blood transplantation: Still growing and improving. Stem Cells Transl Med 2021; 10 Suppl 2(Suppl 2): S62-s74.
10- Knudtzon S. In vitro growth of granulocytic colonies from circulating cells in human cord blood. Blood

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

1974; 43(3): 357-61.
11- Leary AG, Ogawa M. Blast cell colony assay for umbilical cord blood and adult bone marrow progenitors. Blood 1987; 69(3): 953-6.
12- Nakahata T, Ogawa M. Hemopoietic colony-forming cells in umbilical cord blood with extensive capability to generate mono- and multipotential hemopoietic progenitors. J Clin Invest 1982; 70(6): 1324-8.
13- Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, *et al*. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. N Engl J Med 1989; 321(17): 1174-8.
14- Mayani H, Lansdorp PM. Biology of human umbilical cord blood-derived hematopoietic stem/progenitor cells. Stem Cells (Dayton, Ohio) 1998; 16(3): 153-65.
15- Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C, Olson JF, Halperin EC, *et al*. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. N Engl J Med 1996; 335(3): 157-66.
16- Laporte JP, Gorin NC, Rubinstein P, Lesage S, Portnoi MF, Barbu V, *et al*. Cord-blood transplantation from an unrelated donor in an adult with chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 1996; 335(3): 167-70.
17- Rubinstein P, Rosenfield RE, Adamson JW, Stevens CE. Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution. Blood 1993; 81(7): 1679-90.
18- Brown JA, Boussiotis VA. Umbilical cord blood transplantation: basic biology and clinical challenges to immune reconstitution. Clin Immunol (Orlando, Fla) 2008; 127(3): 286-97.
19- da Silva CL, Gonçalves R, Porada CD, Ascensão JL, Zanjani ED, Cabral JM, *et al*. Differences amid bone marrow and cord blood hematopoietic stem/progenitor cell division kinetics. J Cell Physiol 2009; 220(1): 102-11.
20- Theunissen K, Verfaillie CM. A multifactorial analysis of umbilical cord blood, adult bone marrow and mobilized peripheral blood progenitors using the improved ML-IC assay. Exp Hematol 2005; 33(2): 165-72.
21- Mayani H. Biological differences between neonatal and adult human hematopoietic stem/progenitor cells. Stem Cells Dev 2010; 19(3): 285-98.
22- Brunstein CG, Miller JS, Cao Q, McKenna DH, Hippen KL, Curtsinger J, *et al*. Infusion of ex vivo expanded T regulatory cells in adults transplanted with umbilical cord blood: safety profile and detection kinetics. Blood 2011; 117(3): 1061-70.
23- Brunstein CG, Miller JS, McKenna DH, Hippen KL, DeFor TE, Sumstad D, *et al*. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile, and clinical effect. Blood 2016; 127(8): 1044-51.
24- Tolar J, Hippen KL, Blazar BR. Immune regulatory cells in umbilical cord blood: T regulatory cells and mesenchymal stromal cells. Br J Haematol 2009; 147(2): 200-6.
25- Seay HR, Putnam AL, Cserny J, Posgai AL, Rosenau EH, Wingard JR, *et al*. Expansion of Human Tregs from Cryopreserved Umbilical Cord Blood for GMP-Compliant Autologous Adoptive Cell Transfer Therapy. Mol Ther Methods Clin Dev 2017; 4: 178-91.
26- Yun HD, Varma A, Hussain MJ, Nathan S, Brunstein C. Clinical Relevance of Immunobiology in Umbilical Cord Blood Transplantation. J Clin Med 2019; 8(11): 1968.
27- Ghasemzadeh M, Hosseini E, Ahmadi M, Kamalizad M, Amirizadeh N. Comparable osteogenic capacity of mesenchymal stem or stromal cells derived from human amnion membrane and bone marrow. Cytotechnology 2018; 70(2): 729-39.
28- Ghasemzadeh M, Hosseini E, Schwarer AP, Pourfathollah AA. NK cell maturation to CD56(dim) subset associated with high levels of NCRs overrides the inhibitory effect of NKG2A and recovers impaired NK cell cytolytic potential after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Leuk Res 2016; 43: 58-65.
29- Hosseini E, Ghasemzadeh M, Kamalizad M, Schwarer AP. Ex vivo expansion of CD3(depleted) cord blood-MNCs in the presence of bone marrow stromal cells; an appropriate strategy to provide functional NK cells applicable for cellular therapy. Stem Cell Res 2017; 19: 148-55.
30- Hiwarkar P, Qasim W, Ricciardelli I, Gilmour K, Quezada S, Saudemont A, *et al*. Cord blood T cells mediate enhanced antitumor effects compared with adult peripheral blood T cells. Blood 2015; 126(26): 2882-91.
31- Godfrey WR, Spoden DJ, Ge YG, Baker SR, Liu B, Levine BL, *et al*. Cord blood CD4(+)CD25(+)-derived T regulatory cell lines express FoxP3 protein and manifest potent suppressor function. Blood 2005; 105(2): 750-8.
32- Torelli GF, Maggio R, Peragine N, Chiaretti S, De Propris MS, Lucarelli B, *et al*. Functional analysis and gene expression profile of umbilical cord blood regulatory T cells. Ann Hematol 2012; 91(2): 155-61.
33- Milano F, Gooley T, Wood B, Woolfrey A, Flowers ME, Doney K, *et al*. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. N Engl J Med. 2016; 375(22): 2204-5.
34- Ghasemzadeh M, Ghasemzadeh A, Hosseini E. Exhausted NK cells and cytokine storms in COVID-19: Whether NK cell therapy could be a therapeutic choice. Hum Immunol 2022; 83(1): 86-98.
35- Laroye C, Boufenzer A, Jolly L, Cunat L, Alauzet C, Merlin JL, *et al*. Bone marrow vs Wharton's jelly mesenchymal stem cells in experimental sepsis: a comparative study. Stem Cell Res Ther 2019; 10(1): 192.
36- Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. Cell Commun Signal 2011; 9: 12.
37- Stenderup K, Justesen J, Clausen C, Kassem M. Aging is associated with decreased maximal life span and accelerated senescence of bone marrow stromal cells. Bone 2003; 33(6): 919-26.
38- Vieira Paladino F, de Moraes Rodrigues J, da Silva A, Goldberg AC. The Immunomodulatory Potential of Wharton's Jelly Mesenchymal Stem/Stromal Cells. Stem Cells Int 2019; 2019: 3548917.
39- Weiss ML, Anderson C, Medicetty S, Seshareddy KB,

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]

Weiss RJ, VanderWerff I, *et al*. Immune properties of human umbilical cord Wharton's jelly-derived cells. Stem cells (Dayton, Ohio). 2008;26(11):2865-74.

40- Karaöz E, Çetinalp Demircan P, Erman G, Güngörürler E, Eker Sarıboyacı A. Comparative Analyses of Immunosuppressive Characteristics of Bone-Marrow, Wharton's Jelly, and Adipose Tissue-Derived Human Mesenchymal Stem Cells. Turk J Haematol 2017; 34(3): 213-25.

41- Barrett AN, Fong CY, Subramanian A, Liu W, Feng Y, Choolani M, *et al*. Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells Show Unique Gene Expression Compared with Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Using Single-Cell RNA-Sequencing. Stem Cells Dev 2019; 28(3): 196-211.

42- Kamal MM, Kassem DH. Therapeutic Potential of Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells for Diabetes: Achievements and Challenges. Front Cell Dev Biol 2020; 8: 16.

43- Gao LR ,Zhang NK, Zhang Y, Chen Y, Wang L, Zhu Y, *et al*. Overexpression of apelin in Wharton' jelly mesenchymal stem cell reverses insulin resistance and promotes pancreatic β cell proliferation in type 2 diabetic rats. Stem Cell Res Ther 2018; 9(1): 339.

44- Hu Y, Rao SS, Wang ZX, Cao J, Tan YJ, Luo J, *et al*. Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fibroblast function. Theranostics 2018; 8(1): 169-84.

45- Parazzi V, Lavazza C, Boldrin V, Montelatici E, Pallotti F, Marconi M, *et al*. Extensive Characterization of Platelet Gel Releasate From Cord Blood in Regenerative Medicine. Cell Transplant 2015; 24(12): 2573-84.

46- Orlando N, Pellegrino C, Valentini CG, Bianchi M, Barbagallo O, Sparnacci S, *et al*. Umbilical cord blood: Current uses for transfusion and regenerative medicine. Transfus Aphere Sci 2020; 59(5): 102952.

47- Ilic D, Miere C, Lazic E. Umbilical cord blood stem cells: clinical trials in non-hematological disorders. Br Med Bull 2012; 102: 43-57.

48- Ayuzawa R, Doi C, Rachakatla RS, Pyle MM, Maurya DK, Troyer D, *et al*. Naïve human umbilical cord matrix derived stem cells significantly attenuate growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo. Cancer Lett 2009; 280(1): 31-7.

49- Gauthaman K, Fong CY, Arularasu S, Subramanian A, Biswas A, Choolani M, *et al*. Human Wharton's jelly stem cell conditioned medium and cell-free lysate inhibit human osteosarcoma and mammary carcinoma cell growth in vitro and in xenograft mice. J Cell Biochem 2013; 114(2): 366-77.

50- Li T, Xia M, Gao Y, Chen Y, Xu Y. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: an overview of their potential in cell-based therapy. Expert Opin Biol Ther 2015; 15(9): 1293-306.

51- Hermann DM, Chopp M. Promoting brain remodelling and plasticity for stroke recovery: therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation. Lancet Neurol 2012; 11(4): 369-80.

52- Mora-Lee S, Sirerol-Piquer MS, Gutiérrez-Pérez M, Gomez-Pinedo U, Roobrouck VD, López T, *et al*. Therapeutic effects of hMAPC and hMSC transplantation after stroke in mice. PloS One 2012; 7(8): e43683.

53- Schira J, Gasis M, Estrada V, Hendricks M, Schmitz C, Trapp T, *et al*. Significant clinical, neuropathological and behavioural recovery from acute spinal cord trauma by transplantation of a well-defined somatic stem cell from human umbilical cord blood. Brain 2012; 135(Pt 2): 431-46.

54- Hou ZL, Liu Y, Mao XH, Wei CY, Meng MY, Liu YH, *et al*. Transplantation of umbilical cord and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. Cell Adh Migr 2013; 7(5): 404-7.

55- Li JF, Zhang DJ, Geng T, Chen L, Huang H, Yin HL, *et al*. The potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a novel cellular therapy for multiple sclerosis. Cell Transplant 2014; 23 Suppl 1: S113-22.

56- Liang J, Zhang H, Hua B, Wang H, Wang J, Han Z, *et al*. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in treatment of multiple sclerosis. Mult Scler 2009; 15(5): 644-6.

57- Cheng L, Wang S, Peng C, Zou X, Yang C, Mei H, *et al*. Human umbilical cord mesenchymal stem cells for psoriasis: a phase 1/2a, single-arm study. Signal Transduct Target Ther 2022; 7(1): 263.

58- Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood 2005; 105(4): 1815-22.

59- Wu KH, Chan CK, Tsai C, Chang YH, Sieber M, Chiu TH, *et al*. Effective treatment of severe steroid-resistant acute graft-versus-host disease with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. Transplantation 2011; 91(12): 1412-6.

60- Ziaei M, Zhang J, Patel DV, McGhee CNJ. Umbilical cord stem cells in the treatment of corneal disease. Surv Ophthalmol 2017; 62(6): 803-15.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-02]