

Received: 2014.06.17
Accepted: 2015.03.18
Published: 2015.07.24

Komórki macierzyste krwi pępowinowej – zastosowanie terapeutyczne

Stem cells of umbilical blood cord – therapeutic use

Beata Bielec¹, Rafał Stojko²

¹Studium Doktoranckie, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Oddział Ginekologiczno-Położniczy z Pododdziałem Ginekologii Onkologicznej, Szpital Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach

Streszczenie

Od wielu już lat transplantacja hematopoetycznych komórek macierzystych jest wykorzystywana w zwalczaniu niektórych chorób układu krwiotwórczego. Bardzo długo do tej metody jako źródła HSC wykorzystywano jedynie szpik kostny. Jednak do wykonania allogenicznego przeszczepu szpiku konieczny jest zgodny antygenowo dawca. Przeszczepy od niespokrewnionych dawców są powiązane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia reakcji „przeszczep przeciw gospodarzowi”, odrzuceniem przeszczepu, a w związku z tym zwiększoną śmiertelnością poprzyszczepową. Wiele lat temu wykazano, że we krwi pępowinowej, podobnie jak w szpiku kostnym i krwi obwodowej, występują krwiotwórcze i mezenchymalne komórki macierzyste zdolne do różnicowania w różne typy komórek oraz że krew pępowinowa może być źródłem komórek macierzystych do transplantacji. Dzięki temu odkryciu są podejmowane liczne próby ich potencjalnego wykorzystania w leczeniu chorych hematologicznych, metabolicznych i w medycynie regeneracyjnej. Komórki macierzyste krwi pępowinowej wykazują cechy pośrednie między komórkami embrionalnymi, a dorosłego organizmu. Od tych ostatnich odróżnia je długość telomerów, aktywność telomerazy oraz mniejsze ryzyko akumulacji mutacji DNA czy aberracji chromosomalnych. Ograniczeniem transplantacji wydaje się tylko ilość pobieranej krwi pępowinowej, która przeciętnie wystarcza do przeszczepu dziecku o masie 40-50 kg. Pobranie krwi pępowinowej jest prostym, krótko trwającym zabiegiem niepowodującym żadnego zagrożenia ani dla noworodka ani dla matki. Krew pępowinowa pozyskiwana jest w czasie porodu, a następnie zamrażana i przechowywana w Bankach Krwi Pępowinowej na całym świecie.

Słowa kluczowe:

kwie pępowinowa • hematopoetyczne komórki macierzyste • mezenchymalne komórki macierzyste • transplantacja

Summary

For many years, the transplantation of hematopoietic stem cells has been used to treat some diseases of the hematopoietic system. For a very long time, only bone marrow was used as a source of hematopoietic stem cells for this method of treatment. However, to comply with allogeneic bone marrow transplantation, an antigenically compatible donor is necessary. Transplantations from unrelated donors are associated with increased risk of a graft-versus-host reaction, transplant rejection and, consequently, increased mortality. Many years ago, it was found that umbilical cord blood as well as bone marrow and peripheral blood contains hematopoietic stem cells and mesenchymal cells able to differentiate into different cell types and that the umbilical cord blood can be a source of stem cells for transplantation. Following this discovery, numerous attempts were made for its potential use in the treatment of hematologic diseases, metabolic diseases as well as regenerative medicine. Umbilical cord blood stem cells exhibit intermediate characteristics between embryonic and adult stem cells. They are distinguished from the latter by telomere length, telomerase activity, and lower risk of

Keywords:	accumulation of DNA mutations or chromosomal aberrations. The only transplantation limitation appears to be the amount of cord blood collected, which on average is sufficient for transplantation in a 40-50 kg child. Collection of cord blood is a simple, short-lasting treatment, not causing any danger for a newborn or the mother. Umbilical cord blood is obtained during labor, and then frozen and stored at cord blood banks all over the world. umbilical blood cord • hematopoietic stem cells • mesenchymal stem cells • transplantation
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1162675
Word count:	3708
Tables:	1
Figures:	3
References:	120
Adres autorki:	mgr Beata Bielec, Studium Doktoranckie, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 12, 40-752 Katowice, e-mail: beata.bielec@med.sum.edu.pl
Wykaz skrótów:	ALD – adrenoleukodystrofia; GvHD – reakcja „przeszczep przeciw gospodarzowi”; HBA1c – hemoglobina glikowana; HLA – ludzkie antygeny leukocytarne; HSC – hematopoetyczne komórki macierzyste; IFN-γ – interferon gamma; IL-2 – interleukina 2; IL-10 – interleukina 10; IMD – dziedziczne choroby metaboliczne; LSD – lizosomalne i peroksysomalne choroby spichrzeniowe; MLD – leukodystrofia metachromatyczna; MNC – komórki jednojądrzaste krwi; MSCs – mezenchymalne komórki macierzyste; SC – komórki macierzyste; SCID – ciężki złożony niedobór odporności; T1D – cukrzyca typu 1; TNF-α – czynnik martwicy nowotworów α, UCB – krew pępowinowa.

KREW PĘPOWINOWA

Krew pępowinową (UCB) pozyskuje się po porodzie z łożyska płodowego przez nakłucie tętnicy pępowinowej. Jest materiałem odpadowym, w związku z czym nie wzbudza wątpliwości natury etycznej związanych z wykorzystaniem jej do badań i w medycynie. Krew pępowinowa to przede wszystkim bogate źródło hematopoetycznych komórek macierzystych (HSC) oraz hematopoetycznych komórek progenitorowych. Stanowią 0,02-1,42% całkowitej liczby komórek, znajdując się w fazie G0 cyklu komórkowego [89]. Poza nimi we UCB występują również komórki niekrwiotwórcze, wśród których najliczniejszą grupę stanowią mezenchymalne komórki macierzyste (MSCs). Po przeszczepie w organizmie biorców różnicują się w różne typy komórek np.: osteocyty, chondrocyty, komórki mięśniowe oraz adipocyty [7]. W hodowli *in vitro* z ludzkich MSCs krwi pępowinowej uzyskano kardiomiocyty [71], a komórki jednojądrzaste (MNC) różnicowały się w kierunku neuronów [12]. Z krwi pępowinowej pozyskano także komórki charakteryzujące się dużą plastycznością i obecnością na powierzchni antygenów uznanych za markery komórek embrionalnych. Mogą też stanowić prekursorzy komórek wątroby, różnicować się w komórki nerwowe i glejowe, a w warunkach *in vitro* tworzyć struktury podobne do wysp trzustkowych wytwarzające insulinę oraz peptyd C [64,65,90].

Komórki macierzyste (SC) pozyskane z krwi pępowinowej mają znaczny potencjał proliferacyjny, ich genom nie wykazuje cech starzenia się, mają znacznie dłuższe telomery, co umożliwia dłuższą ich hodowlę oraz pasażowanie w celu namnożenia i różnicowania pozaustrojowego [76]. Mają dużą przewagę nad komórkami macierzystymi pozyskiwanymi z innych źródeł, gdyż:

- UCB potencjalnie stanowi nieograniczone źródło komórek macierzystych, które mogą być pobrane teoretycznie podczas każdego porodu;
- proces obróbki i przechowywania krwi pępowinowej jest względnie prosty, po zamrożeniu w ciekłym azocie krew jest biologicznie stabilna;
- pozyskiwanie krwi pępowinowej jest zabiegiem nieinwazyjnym, bezpiecznym dla matki i dziecka;
- przeszczepienie UCB wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji, rzadszą reakcją „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GvHD), gdyż zawiera niedojrzałe, naiwne limfocyty T [89].

TRANSPLANTACJA KRWI PĘPOWINOWEJ

Pierwszego przeszczepu krwi pępowinowej dokonano w 1988 roku w Paryżu u chłopca chorego na anemię

typu Fanconiego. Po kilku dniach od transplantacji we krwi chorego pojawiły się krwinki pochodzące z wszczepionych komórek dawcy – siostry chłopca [31]. W 1993 r. przeprowadzono pierwszą allogeniczną transplantację zamrożonej i przechowywanej krwi pępowinowej [83]. Kilka lat później Wagner i wsp. przedstawili dowody na to, że zamrożona porcja krwi pępowinowej zawiera liczbę komórek macierzystych wystarczającą do repopulacji szpiku biorcy, a transplantacja wiąże się z mniejszym ryzykiem odrzutu przeszczepu w porównaniu z przeszczepami szpiku kostnego [105].

Zachwył i fascynacja komórkami macierzystymi oraz nadzieje związane z wykorzystaniem SC w terapii chorób skłoniły naukowców do zbadania ich potencjału. Transplantacja krwi pępowinowej może korzystnie wpływać na leczenie m.in. urazu niedokrwiennego tkanki np. w mózgu [16,69,70,102,103,109,111], zawału mięśnia sercowego [11,37,38,56,60], urazowego uszkodzenia mózgu [58] i niektórych chorób neurodegeneracyjnych [22,30,53]. Przypuszczenia te oparto na kilku faktach: 1) eryocyty krwi pępowinowej zawierają hemoglobinę płodową, która cechuje się lepszym powinowactwem do tlenu i może być wykorzystana do poprawy natlenienia tkanek, 2) UCB zawiera komórki progenitorowe, które mogą się różnicować w wiele różnych linii komórkowych [7,64,65,90], 3) limfocyty krwi pępowinowej są immunologicznie niedojrzałe, nie mają ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA) klasy II, są nierozpoznawane przez układ odpornościowy gospodarza i pozwalają na większe niedopasowanie HLA z rzadszym występowaniem GvHD [93], 4) krew pępowinowa zawiera cytokiny przeciwzapalne np. antagonistę receptora interleukiny 1, który zmniejsza stan zapalny w tkankach po udarze. Ponadto SC krwi pępowinowej cechują się zwiększonym wytwarzaniem IL-10, która może uczestniczyć w hamowaniu odrzucenia przeszczepu allogenicznego. Wytwarzają również mniej IL-2 i interferonu gamma (IFN- γ), które odpowiadają za patogenezę chorób związanych z silną odpowiedzią immunologiczną [4,103].

WYKORZYSTANIE UCB W LECZENIU CHOROÓB HEMATOLOGICZNYCH

Anemia

Pacjenci z ciężką anemią aplastyczną, dla których nie można znaleźć dopasowanego w układzie zgodności tkankowej dawcy zwykle leczeni są immunosupresyjnie. W ostatnim czasie pojawiło się wiele obiecujących danych na temat podwójnej transplantacji komórek macierzystych UCB jako terapii ratującej życie. Przeszczepienie dwóch jednostek UCB może dać większe szanse przyjęcia przeszczepu [54,116]. Na podstawie tych obiecujących wyników u 10-letniego chłopca z nabytą anemią aplastyczną, jako leczenie I rzutu, zastosowano podwójną transplantację UCB. Po około 2 latach od przeszczepu pacjent czuł się dobrze, powikłania nie wystąpiły [44]. Inni badacze za praktyczne podejście w leczeniu anemii, aby uzyskać

odpowiedni chimeryzm, uznają podanie pacjentom fludarabiny, cyklofosfamidu, busulfanu przed wykonaniem przeszczepu [2,10,96]. Niektóre dane wskazują, iż uzasadnionym jest łączne przeszczepianie MSCs i HSCs w leczeniu pacjentów, u których stosuje się immunosupresję ze względu na rzadsze występowanie GvHD i odrzucenia przeszczepu [57,108]. Sukcesem terapeutycznym zakończyło się leczenie pacjentów z anemią Fanconiego. Uzyskano wysoki poziom chimeryzmu po transplantacji UCB [2,8,115]. Również w przypadku zespołu Evansa terapia komórkowa okazała się skuteczna. Chimeryzm oraz prawidłowe wyniki morfologii krwi obserwowano po roku od transplantacji [100].

Talasemia

Przeszczep HSC, jak do tej pory jest jedynym sposobem leczenia β -talasemii. Możliwość wykorzystania w tym celu UCB jest strategią wartą rozważenia. U wszystkich pacjentów z β -talasemią, u których wykonano przeszczep krwi pępowinowej po wcześniejszym podaniu busulfanu, cyklofosfamidu i globuliny antytymocytowej obserwowano całkowity chimeryzm, a pacjenci pozostali niezależni od transfuzji [26,33,40]. U niektórych z nich rozwinęła się GvHD II lub III klasy [26,40], w jednym przypadku ograniczona jedynie do skóry dłoni i stóp [26], u części pojawiły się powikłania, tj. niedokrwistość hemolityczna [33], choroba żyłno-okluzyjna wątroby [26], śródmiąższowe zapalenie płuc wywołane wirusem cytomegalii [26]. Fang i wsp. sześciu pacjentom przeszczepili SC krwi pępowinowej dopasowane w układzie HLA, a trojgu niedopasowane [27]. U dwojga dzieci, które otrzymały przeszczep dopasowany rozwinęła się I lub II klasy GvHD, u dwóch pacjentów po transplantacji niedopasowanych SC przeszczep nie przyjął się, a u trzeciego rozwinęła się GvHD IV klasy. Ośmiu pacjentów przeżyło okres obserwacji z czego czterech pozostali niezależni od transfuzji krwi. Badacze sugerują rozważenie podjęcia intensywniejszych działań immunosupresyjnych przed transplantacją UCB.

Niedobory odporności

Jest wiele doniesień z różnych ośrodków badawczych na temat zastosowania transplantacji UCB w leczeniu pierwotnego niedoboru odporności. Najwięcej badań nad skutecznością transplantacji przeprowadzono u pacjentów z ciężkim złożonym niedoborem odporności (SCID). Większość pacjentów przeżyła terapię, zaobserwowano u nich wysoki poziom chimeryzmu, a prawie u 1/3 rozwinęła się GvHD [48,95,98,99]. U jednego z pacjentów z zespołem niedoboru odporności związanym z chromosomem X po 4 miesiącach od przeszczepu UCB rozwinęła się ostra małopłytkowość, a po 18 miesiącach u obu łagodna postać ospy wietrznej. Wyniki serologiczne wirusa Epsteina-Barr u braci były negatywne, ale jeden z nich zmarł z powodu piorunującego zakażenia [120]. Również opisy przypadków zespołu Shwachman-Diamonda wskazują krew pępowinową jako alternatywne źródło HSC w przypadku braku dopasowanego do przeszczepu dawcy. U pacjentów obser-

wuje się wysoki poziom chimeryzmu potransplantacyjnego [28,104]. Główne powikłanie przeszczepu stanowiła GvHD klasy II i III [104]. Transplantacja krwi pępowinowej zagwarantowała szybkie przywrócenie funkcji układu immunologicznego, co spowodowało trwały rozwój limfocytów T, B oraz komórek NK u osób z zespołem Wiskotta-Aldricha [3,41,47]. U kilku pacjentów rozwinęła się GvHD klasy I i II [47]. Przeszczep UCB w przypadku tego zespołu może być z powodzeniem wykonany we wczesnym okresie niemowlęctwa [3,41]. Podobnie u chorego z zespołem Omenna po transplantacji UCB układ immunologiczny już po 27 miesiącach odzyskał prawidłowe funkcje odpornościowe [6].

Choroby nowotworowe

Transplantacja SC krwi pępowinowej wydaje się szczególnie atrakcyjną metodą w leczeniu zespołów mielodysplastycznych [50,72] oraz chorób nowotworowych układu krwiotwórczego: białaczek [49,67,81,82,84,114] i chłoniaków [61]. Większość przeszczepów UCB jest wykonywana u dzieci ze względu na ograniczenie dawki komórek z pojedynczej jednostki UCB. Badanie wykonane przez grupę Eurocord wykazało, że przeszczep przywrócił prawidłową hematopoezę, pozwolił osiągnąć trwały chimeryzm z małą częstością GvHD [67], porównując wyniki transplantacji UCB i szpiku kostnego u pacjentów z białaczką. U osób otrzymujących UCB szybciej nastąpiło odtworzenie linii komórek hematopoetycznych, przeszczep wiązał się z mniejszym ryzykiem GvHD oraz niższym wskaźnikiem nawrotów [49,81]. Gwałtownie wzrasta wykorzystanie przeszczepu UCB u dorosłych w złośliwych chorobach hematologicznych. Porównano wyniki transplantacji UCB i szpiku kostnego po wcześniejszej mieloablacji. Na ich podstawie wynioskowano, że zasiedlenie komórkami dawcy następuje wolniej po przeszczepie UCB, a częstość ostrej lub przewlekłej GvHD oraz nawrotów jest mniejsza lub porównywalna jak po transplantacji szpiku kostnego [49,82,84,114].

POTENCJAŁ TERAPEUTYCZNY UCB W CHOROBAH NIEHEMATOLOGICZNYCH

Autyzm

Transplantacja SC może być unikalną strategią leczenia autyzmu ze względu na zaburzenia układu immunologicznego i nerwowego, które występują w tej chorobie. Przeszczep jednojądrzastych komórek macierzystych UCB przyniósł poprawę stanu klinicznego autystycznych dzieci, ale łączna transplantacja MSCs i MNCs krwi pępowinowej wykazała jeszcze większe korzyści terapeutyczne. Istotnie statystyczne różnice zaobserwowano w 24 tygodnie po przeszczepie [59].

Dysplazja oskrzelowo-płucna

Jest jednym z głównych komplikacji wcześniactwa; brak jeszcze skutecznego leczenia. Przeszczep SC krwi

pępowinowej modelom mysim pomógł częściowo zapobiec uszkodzeniu struktury (powiększaniu pęcherzyków płucnych, przestrzeni powietrznych, zanikowi naczyń włosowatych) oraz funkcji płuc na skutek hiperoksji. Niski poziom chimeryzmu potransplantacyjnego wskazał na parakrynnie oddziaływanie SC w tym schorzeniu [74]. Poza korzystnym wpływem na strukturę płuc wykazano również obniżenie IL-1 β po przeszczepieniu MNCs krwi pępowinowej [68]. Również dotchawicza transplantacja MSCs krwi pępowinowej w mysim modelu doprowadziła do regeneracji mięszu płuc, zmniejszenia poziomu czynnika von Willebranda i hiperoksji, która wywołuje reakcje zapalne oraz osłabia funkcję makrofagów pęcherzyków płucnych [1].

Cukrzyca

Cukrzyca typu 1 (T1D) jest chorobą autoimmunologiczną związaną z niszczeniem komórek β wysp trzustkowych przez limfocyty T. Utrata tolerancji, charakterystyczna w cukrzycy jest związana z wrodzonymi wadami układu immunologicznego, w tym niedoboru subpopulacji limfocytów T regulatorowych. Badania na modelu zwierzęcym sugerują, że komórki macierzyste krwi pępowinowej mogą pomóc zrehabilitować komórki β wysp trzustkowych. Limfocyty T myszy chorych na jawną postać cukrzycy izolowano i hodowano wraz z komórkami macierzystymi UCB. Po 2-4 dniach kohodowli limfocyty izolowano i wprowadzono do chorych zwierząt. W wyniku tej procedury leczenia wyeliminowano hiperglikemię, aktywowano regenerację komórek β wysp trzustkowych i przywrócono struktury wyspek, wzrosło także wydzielanie insuliny oraz przywrócono równowagę cytokin Th1/Th2 [119]. Przeszczep ludzkich MSCs krwi pępowinowej poprawił hiperglikemię oraz częściowo odwrócił uszkodzenie wysp trzustkowych u szczurów z T1D [107]. Podanie komórek macierzystych UCB w okresie przedcukrzycowym bez immunosupresji chroni wyspy trzustkowe przed zapaleniem i obniża stężenie glukozy [23]. Podobnie kotransplantacja MSCs zrębu UCB i MNC UCB może przeciwdziałać hiperglikemii oraz sprzyjać naprawie komórek trzustki [112].

Po licznych eksperymentach na zwierzętach zespół z Florydy podjął się przeprowadzenia próby klinicznej u 15 dzieci ze zdiagnozowaną T1D przeszczepiając im własne SC krwi pępowinowej. Przez rok od transplantacji chorem podawano witaminę D oraz kwasy tłuszczowe omega 3. Wstępne obserwacje wskazały na wzrost limfocytów T regulatorowych we krwi po ponad 6 miesiącach, zmniejszoną utratę endogennej insuliny, zmniejszone dzienne zapotrzebowanie na insulinę oraz zadowalające wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [34]. Autologiczna infuzja dożylna UCB u dzieci z cukrzycą typu 1 jest bezpieczna i wywołuje zmiany w częstości limfocytów T regulatorowych, ale nie poprawia istotnie wytwarzanie peptydu C insuliny endogennej [35]. W nowo opracowanej procedurze leczenia krew pacjenta krąży w obiegu zamkniętym, w którym lim-

focyty są oddzielane z krwi i krótko (2-3 h) hodowane z multipotentnymi SC krwi pępowinowej. Po tym czasie takie „wykształcone” limfocyty zbierano i zwracano do krwioobiegu pacjenta. U chorych, u których zastosowano tę metodę znacznie poprawiło się stężenie peptydu C, zmniejszyło stężenie HbA1c oraz dobową dawkę insuliny. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano żadnych zmian. Terapia taka jest bezpieczna, a u osób z umiarkowaną lub ciężką T1D pojedynczy zabieg daje trwałą poprawę kontroli metabolicznej. Wstępne wyniki wskazują, że terapia z wykorzystaniem SC krwi pępowinowej odwraca autoagresję i sprzyja regeneracji komórek β wysp trzustkowych [118].

Utrata słuchu

W ostatnim czasie badania wykazały, że przeszczep komórek macierzystych UCB ma zastosowanie kliniczne w naprawie uszkodzenia ucha wewnętrznego i może przywrócić słuch. Komórki przeszczepiono do ucha wewnętrznego u myszy, które utraciły słuch na skutek działania kanamycyny i hałasu. Poziom zagnieżdżenia korelował ze stopniem uszkodzenia oraz dawką SC, ślimak uległ naprawie [80]. Podjęto decyzję przeprowadzenia badania klinicznego (NCT01343394) mającego na celu sprawdzenie czy autologiczny przeszczep SC krwi pępowinowej jest bezpieczny dla dzieci z nabytym niedosłuchem oraz czy poprawią się funkcje czynnościowe. Niedawno FDA zatwierdziła badanie na 10 dzieciach w wieku od 6 tygodni do 18 miesięcy.

Dziedziczne choroby metaboliczne

Dziedziczne choroby metaboliczne (IMD) są zróżnicowaną grupą rzadkich zaburzeń spowodowanych mutacją w genomie, czego skutkiem jest niedobór niektórych enzymów i odkładanie się toksycznych metabolitów w różnych tkankach. Do tej grupy chorób zalicza się lizosomalne i peroksosomalne choroby spichrzeniowe (LSD), a wśród nich: mukopolisacharydozy, sfingolipidozy, leukodystrofie. Allogeniczna transplantacja komórek macierzystych może zapobiec postępowi LSD. Podjęto już kilka prób leczenia chorób metabolicznych przeszczepiając SC krwi pępowinowej. Badania przedkliniczne i kliniczne potwierdziły, że u chorych po transplantacji UCB normalizuje się stężenie enzymów, komórki migrują do różnych narządów niehematopoetycznych, korygują niedobory enzymatyczne, a nawet w pewnym stopniu powodują regenerację neuronów [77]. Do tej pory przeszczep krwi pępowinowej wykonano w następujących zespołach LSD: Maroteaux-Lamy [55], Niemann-Picka [51,87], Sanfilippo typ B [29], Hurlera [9,21], adrenoleukodystrofii (ALD) [5,18], leukodystrofii metachromatycznej (MLD) [13,62], chorobie Krabbe [25,79].

Prasad i wsp. niedawno opublikowali wyniki 159 pacjentów (średnia wieku 1,5 roku) z wrodzonymi chorobami metabolicznymi (zespół Hurler, Hunter, Sanfilippo, chorobą Krabbe ALD, MLD), którzy między 1995

a 2007 rokiem otrzymali przeszczep z komórek macierzystych UCB [78]. Obserwowany po przeszczepie chimerizm był bardzo wysoki (90%), również stężenie enzymów u pacjentów uległo normalizacji w 97% z bardzo niskim odsetkiem GvHD. W badaniach klinicznych nad mukopolisacharydozą typu II, ALD, MLD oraz chorobą Krabbe nie zaobserwowano przypadku odrzucenia przeszczepu, u jednego pacjenta rozwinęła się GvHD III klasy, a u czterech klasy I. W jednym przypadku rozwinęło się powikłanie - krwotoczne zapalenie pęcherza. Nie zaobserwowano zgonów związanych z zastosowaną terapią [97]. Pełen chimerizm komórek dawcy osiągnięto i utrzymano również u osób z mukopolisacharydozami typu I-III, ALD, MLD, chorobą Krabbe i Tay-Sachsa. Częstość występowania ostrej i przewlekłej GVHD była niska. Całkowity czas przeżycia był wolny od powikłań. W związku z czym transplantacja SC krwi pępowinowej stanowi skuteczną terapię w chorobach metabolicznych. Chociaż długotrwałe badania są potrzebne do ustalenia pełnego wyniku transplantacji UCB [63].

Choroby sercowo-naczyniowe

Choroby układu krążenia są jedną z głównych przyczyn śmierci zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn, dlatego istnieje pilna potrzeba opracowania nowych metod leczenia niewydolności serca. Komórki serca charakteryzują się ograniczoną zdolnością do regeneracji po zawale, zatem przeszczep SC wydaje się alternatywą dla terapii. Obserwuje się migrację SC do uszkodzonych tkanek serca, zagęszczenie naczyń włosowatych w miejscu uszkodzenia, zmniejszenie rozmiaru zawału, poprawę funkcji serca, wytwarzanie czynników angiogennych oraz indukcję angiogenezy/waskulogenezy [11,36,38,60], wzrost frakcji wyrzutowej, obniżenie lewokomorowego ciśnienia końcowo-rozkurczowego [37,46]. Od 2004 r. liczne badania na modelach zwierzęcych ostrego zawału serca wykazały, że przeszczep komórek macierzystych UCB znacznie poprawia czynności serca. Do określania skuteczności transplantacji SC pochodzących z UCB w celu poprawy funkcji mięśnia sercowego i reperfuzji po niedokrwieniu stosowano różnorodne populacje SC w tym frakcje MNC, CD133⁺, komórek progenitorowych CD34⁺, jak i CD34⁺, KDR⁺ uzyskując istotne korzyści [11,36,38,56,60]. Dane wskazują, że podanie wewnątrzwieńcowo MNC lub CD34⁺ z UCB poprawia funkcję serca po zawale przez indukcję neowaskularyzacji i opóźnia przebudowę lewej komory [92]. Zmniejszenie reakcji zapalnych jest skutkiem ograniczenia ekspresji czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), białka chemotaktycznego monocytów, białka zapalnego makrofagów i IFN- γ . Regeneracja tkanki mięśniowej może być wynikiem współdziałania z komórkami wprowadzanymi do tkanki docelowej [37,46]. Przeszczepione komórki uwalniają czynniki, które sprzyjają neowaskularyzacji – efekt parakryny [37]. Zanim jeszcze transplantacje UCB będą bezpieczną i skuteczną metodą leczenia ludzi konieczne są dalsze badania.

Komórki macierzyste UCB ze względu na skłonności do indukcji angiogenezy wydają się użyteczne także w leczeniu różnych chorób niedokrwienych. Wielu badaczy wykazało, że UCB zawiera nie tylko komórki o cechach fenotypowych prekursorów śródbłonna, które są odpowiedzialne za powstawanie naczyń krwionośnych, ale również różnicują się w komórki śródbłonna [32,86]. W modelu niedokrwienia kończyny tylnej, przeszczep komórek macierzystych UCB może odwrócić wywołane niedokrwienie, poprawić przepływ krwi i ocalić kończynę [73,110].

Zastosowanie w ortopedii

Komórki macierzyste krwi pępowinowej w przyszłości mogą mieć ogromne znaczenie w leczeniu urazów związanych z uszkodzeniem chrząstki stawów, więzadeł, ścięgien oraz trudno gojących się złamań kości. Krew pępowinowa zawiera zarówno MSCs, jak i SC o charakterze embrionalnym zdolne do różnicowania w kości i chrząstkę. Przeszczep UCB u zwierząt ze złamaną kością udową znacznie przyspieszył gojenie się kości [106]. Szivek i Harris zbadali również zdolność komórek macierzystych UCB do przekształcania się w chrząstki w porównaniu z komórkami pochodzącymi ze szpiku kostnego i MSC tkanki tłuszczowej, początkowe wyniki są zachęcające [93]. Kilka laboratoriów pracuje nad wykorzystaniem SC krwi pępowinowej w regeneracji więzadeł [19]. W praktyce klinicznej są podejmowane również próby stosowania MSCs w leczeniu wrodzonej łamliwości kości czy skomplikowanych urazów. Stosuje się autologiczne przeszczepy, które przyspieszają odtwarzanie tkanki kostnej lub chrzęstnej [39].

Toczeń rumieniowaty

To przewlekła choroba autoimmunologiczna, spowodowana wytwarzaniem autoprzeciwciał przeciwko tkance łącznej, co prowadzi najczęściej do zapalenia skóry, stawów, nerek i innych narządów. Niedawno opublikowano dane badań klinicznych chińskich uczonych, którzy przeprowadzili allogeniczny przeszczep MSCs krwi pępowinowej u 16 chorych, opornych na standardowe leczenie. U wszystkich pacjentów po 15 miesiącach od przeszczepu zaobserwowano poprawę stanu klinicznego, poprawiła się funkcja nerek, korzystnie zmieniły się wyniki badań serologicznych, wzrosła liczba limfocytów T regulatorowych oraz ustabilizował poziom cytokin prozapalnych [91].

Udar i uszkodzenie mózgu

Najbardziej powszechną przyczyną udaru jest niedokrwienie mózgu. Mózg jest bardzo wrażliwy na niedotlenienie. Młodsze komórki nerwowe generowane z UCB mają większą zdolność do regeneracji uszkodzonej tkanki mózgowej. W 2001 r. wykazano, że przeszczep komórek macierzystych UCB w szczurzym modelu może odwrócić behawioralne i fizyczne niedobory związane z chorobą [16]. Badania dowiodły, że

nie jest konieczne bezpośrednie wszczęcie komórek do mózgu, aby uzyskać skutek terapeutyczny [109]. Prawdopodobnie jest on związany z uwalnianiem czynników wzrostu i naprawy w wyniku występującej anoksji [70]. Korzystne efekty wydają się zależne od dawki, zmniejszają rozmiar zawału tkanki [102]. W przeciwieństwie do interwencji farmakologicznych, które wymagają natychmiastowego działania po udarze przeszczep komórek macierzystych UCB powinno się wykonywać po 48 godzinach od incydentu zakrzepowego. Zbyt wcześnie podane SC mogą zostać uszkodzone przez proces zapalny [69]. Większość opublikowanych badań wykazuje korzystne działanie terapeutyczne transplantacji UCB w modelach udaru wraz z działaniem neuroprotektynnym i poprawą funkcji behawioralnych. Nie obserwowano działań niepożądanych [17,69,103,111]. Obserwowany sukces terapeutyczny spowodowany jest zmniejszeniem zapalenia [103], ochroną tkanki nerwowej przed apoptozą, reorganizacją włókien nerwowych [111].

Lu i wsp. wykazali w szczurzym modelu, że podawanie dożylnie komórek jednojądrzastych UCB może być stosowane w leczeniu urazowego uszkodzenia mózgu [58]. SC wniknęły do mózgu, selektywnie przemieściły się do uszkodzonego obszaru, wydzielały czynniki neuronowe i zmniejszały uszkodzenia neurologiczne.

Porażenie mózgowie

Pod określeniem tym kryją się zaburzenia we wczesnym dzieciństwie, które wpływają na koordynację ruchową i mięśnie; często rozwijają się w następstwie niedotlenienia. W badaniach przedklinicznych wykazano, że SC krwi pępowinowej mogą indukować endogenne procesy naprawcze neuronów. Dokładny mechanizm wciąż wymaga zbadania, ale po przeszczepie UCB obserwuje się poprawę objawów neurologicznych, indukcję neurogenezy i powstanie czynników neurotroficznych o działaniu ochronnym w miejscu uszkodzenia [66,75,113].

Obecnie trwa badanie kliniczne autologicznego przeszczepu UCB w leczeniu porażenia mózgowego w USA Medical College of Georgia (NCT01072370) oraz Duke University (NCT01147653). Wstępne wyniki są bardzo zachęcające.

Choroby neurodegeneracyjne

Na podstawie doniesień wskazujących, że terapia UCB może poprawić funkcje neurologiczne, chronić przed apoptozą komórki podwzgórza oraz stymulować wydzielanie cytokin przeciwzapalnych w modelu udaru, badacze z Korei Południowej zbadali czy przeszczepienie MSCs krwi pępowinowej może ograniczyć apoptozę neuronów w chorobie Alzheimera. Jak się okazało przeszczep zahamował apoptozę neuronów hipokampa indukowaną przez β -amyloid oraz przywrócił funkcje poznawcze, uczenia się i zapamiętywania [53]. Inny eksperyment w tym samym ośrodku potwierdził wcze-

śniejsze doniesienia. Po przeszczepie MSCs-UCB modelem mysim zaobserwowano znaczną redukcję złogów amyloidu, stężenie sekretazy 1 w surowicy oraz hiperfosforylacji białka tau. Poza tym poprawiły się funkcje uczenia i zapamiętywania. Naukowcy przypuszczają, że było to związane ze zmniejszeniem wydzielania cytokin prozapalnych i nasileniem wydzielania cytokin przeciwzapalnych w mikrogleju [52]. Przedstawione wyniki prawdopodobnie w przyszłości będą mogły być wykorzystane w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera.

Prowadzone są również badania nad leczeniem innych chorób neurodegeneracyjnych i jak się okazuje przeszczep komórek macierzystych UCB może być skuteczną terapią w chorobie Parkinsona [22] oraz stwardnieniu zanikowym bocznym [30]. W obu przypadkach zaobserwowano opóźnienie wystąpienia objawów, progresji choroby, a i czas życia chorych zwierząt po przeszczepie wydłużył się.

Uszkodzenie rdzenia kręgowego

Zdolność SC krwi pępowinowej do różnicowania w różne typy komórek nerwowych rozszerza możliwości ich zastosowania w leczeniu innych urazów neurologicznych w tym uszkodzenia rdzenia kręgowego. Szczury z uszkodzonym rdzeniem kręgowym wykazywały znaczną poprawę już w 5 dobie po transplantacji UCB [85]. SC różnicowały się w neurony, poprawiły się zdolności regeneracyjne aksonów oraz funkcje motoryczne leczonych zwierząt. Ekspresja GFAP i Ki-67 u zwierząt z urazem rdzenia kręgowego po transplantacji wskazuje na rozprzestrzenianie się astrogleju [24]. Przeszczep UCB poprawił percepcję zmysłową i mobilną w obszarze biodra i uda u zwierząt z uszkodzonym rdzeniem. Zarówno rezonans jak i tomografia potwierdziły regenerację rdzenia w miejscu wcześniejszego urazu [45]. U zwierząt z niedowładem tylnej kończyny wywołanej uszkodzeniem rdzenia kręgowego podanie UCB poprawiło funkcjonowanie kończyny. W surowicy szczurów odnotowano zmniejszone stężenie TNF- α oraz wzrost stężenia IL-10, a także obecność czynnika neurotroficznego komórek glejowych GDNF i czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego [15]. W innym eksperymencie wykryto podwyższone stężenie cytokin, czynników wzrostu o działaniu neuroprotekcynnym i naczyniotwórczym po transplantacji multipotencjalnych SC krwi pępowinowej. Leczone szczury wykazały poprawę w testach ruchowych, komórki były obecne tydzień po transplantacji, ale nie dłużej niż 6 tygodni [20]. Ponadto przeszczep UCB po urazie rdzenia kręgowego podwyższa stężenie m.in. metaloproteinazy 2 (MMP-2), redukuje powstawanie blizny glejowej zapewniając środowisko mechanizmom endogennej naprawy [101].

Marskość wątroby

Marskość jest następstwem długotrwałego procesu zapalnego wątroby. Jak dotąd nie ma skutecznego

sposobu leczenia. Niedawne badania wykazały, że MSCs mają zdolność do różnicowania w hepatocyty, a krew pępowinowa jest ich bogatym źródłem [88]. Podanie SC krwi pępowinowej złagodziło włóknienie wątroby u szczurów z marskością indukowaną tetrachlorkiem węgla. Ponadto, znaczącemu zahamowaniu uległa ekspresja czynnika wzrostu β , kolagenu typu I oraz aktywność mięśni gładkich [42]. Przeszczep UCB przyczynił się również do wyrównania homeostazy glukozy u zwierząt z indukowaną marskością. MSCs zmniejszają insulinooporność, zwiększają ekspresję głównych enzymów, m.in. kinazy fosfatydylo-3-inozytolu, kinazy białkowej B i C oraz obniżają stężenie glikogenu. Aktywność dwóch ważnych enzymów glikoneogenezy: glukozo-6-fosfatazy oraz kinazy fosfoenolopirogronianu również się bardzo obniżyła (40-50%) po transplantacji SC [43]. W 2010 r. przeprowadzono badania kliniczne przeszczepiając 30 pacjentom z niewyrównaną marskością wątroby spowodowaną przewlekłym zapaleniem wątroby typu B mezenchymalne komórki macierzyste UCB. Po roku obserwacji nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych i powikłań. U osób po transplantacji znacząco zmniejszyło się wodobrzusze, terapia znacznie poprawiła funkcjonowanie wątroby, odnotowano wzrost stężenia albumin oraz zmniejszenie całkowitego stężenia bilirubiny w surowicy [117].

PODSUMOWANIE

Biologiczne właściwości komórek macierzystych oraz ich potencjalna możliwość zastosowania klinicznego powodują, że są przedmiotem dużego zainteresowania w świecie naukowym. Krew pępowinowa, ze względu na dużą liczbę multipotencjalnych komórek macierzystych, niekompetencję immunologiczną, czystość wirusologiczną, dostępność i łatwość pobrania stała się głównym przedmiotem zainteresowań hematologów i transplantologów.

Według najnowszych doniesień komórki macierzyste nie tylko dają początek prekursorom hemato- i limfopoety, ale prawidłowo stymulowane mogą tworzyć inne tkanki, tj. mięśnie, chrząstkę, komórki nerwowe, osteocyty. Przeszczepy komórek macierzystych krwi pępowinowej wydają się szczególnie atrakcyjną strategią w hematologii w leczeniu chorób układu krwiotwórczego: białaczki, chłoniaki, anemia, β -talasemia. Pod uwagę bierze się również wykorzystanie tkankowo ukierunkowanych komórek macierzystych w leczeniu m.in. udaru mózgu, parkinsonizmu, uszkodzenia rdzenia kręgowego, cukrzycy, toksycznego uszkodzenia wątroby czy chorób serca.

Od czasu pierwszej transplantacji UCB na podstawie osiągnięć naukowych i technicznych zaszły istotne zmiany. Banki krwi pępowinowej istnieją na wszystkich kontynentach, odnotowano ponad 21 000 przeszczepów krwi pępowinowej na całym świecie.

PISMIENICTWO

- [1] Ahn S.Y., Chang Y.S., Kim S.Y., Sung D.K., Kim E.S., Rime S.Y., Yu W.J., Choi S.J., Oh W.I., Park W.S.: Long-term (postnatal day 70) outcome and safety of intratracheal transplantation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in neonatal hyperoxic lung injury. *Yonsei Med. J.*, 2013; 54: 416-424
- [2] Aker M., Varadi G., Slavina S., Nagler A.: Fludarabine-based protocol for human umbilical cord blood transplantation in children with Fanconi anemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1999; 21: 237-239
- [3] Almagor Y., Revel-Vilk S., Averbuch D., Mechoulam H., Engelhard D., Resnick I.B., Weintraub M., Stepensky P.: Congenital cytomegalovirus infection and Wiskott-Aldrich syndrome successfully treated with unrelated cord blood transplantation. *Pediatr. Blood Cancer*, 2011; 57: 681-683
- [4] Ballen K.K.: New trends in umbilical cord blood transplantation. *Blood*, 2005; 105: 3786-3792
- [5] Beam D., Poe M.D., Provenzale J.M., Szabolcs P., Martin P.L., Prasad V., Parikh S., Driscoll T., Mukundan S., Kurtzberg J., Escolar M.L.: Outcomes of unrelated umbilical cord blood transplantation for X-linked adrenoleukodystrophy. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2007; 13: 665-674
- [6] Benito A., Diaz M.A., Alonso F., Fontán G., Madero L.: Successful unrelated umbilical cord blood transplantation in a child with Omenn's syndrome. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1999; 16: 361-366
- [7] Bieback K., Klüter H.: Mesenchymal stromal cells from umbilical cord blood. *Curr. Stem Cell Res. Ther.*, 2007; 2: 310-323
- [8] Bielorai B., Hughes M.R., Auerbach A.D., Nagler A., Loewenthal R., Rechavi G., Toren A.: Successful umbilical cord blood transplantation for Fanconi anemia using preimplantation genetic diagnosis for HLA-matched donor. *Am. J. Hematol.*, 2004; 77: 397-399
- [9] Boelens J.J., Rocha V., Aldenhoven M., Wynn R., O'Meara A., Michel G., Ionescu I., Parikh S., Prasad V.K., Szabolcs P., Escolar M., Gluckman E., Cavazzana-Calvo M., Kurtzberg J.: Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2009; 15: 618-625
- [10] Bonno M., Azuma E., Nakano T., Higashikawa M., Kawachi H., Nishihara H., Obata M., Umemoto M., Sakatoku H., Komada Y., Ito M., Nagai M., Sakurai M.: Successful hematopoietic reconstitution by transplantation of umbilical cord blood cells in a transfusion-dependent child with Diamond-Blackfan anemia. *Bone Marrow Transplant.*, 1997; 19: 83-85
- [11] Botta R., Gao E., Stassi G., Bonci D., Pelosi E., Zwas D., Patti M., Colonna L., Baiocchi M., Coppola S., Ma X., Condorelli G., Peschle C.: Heart infarct in NOD-SCID mice: therapeutic vasculogenesis by transplantation of human CD34⁺ cells and low dose CD34⁺KDR⁺ cells. *FASEB J.*, 2004; 18: 1392-1394
- [12] Buzańska L., Jurga M., Stachowiak E.K., Stachowiak M.K., Domańska-Janik K.: Neural stem-like cell line derived from a nonhematopoietic population of human umbilical cord blood. *Stem Cells Dev.*, 2006; 15: 391-406
- [13] Cable C., Finkel R.S., Lehky T.J., Biassou N.M., Wiggs E.A., Bunin N., Pierson T.M.: Unrelated umbilical cord blood transplant for juvenile metachromatic leukodystrophy: a 5-year follow-up in three affected siblings. *Mol. Genet. Metab.*, 2011; 102: 207-209
- [14] Chaudhuri A., Hollands P., Bhattacharya N.: Placental umbilical cord blood transfusion in acute ischaemic stroke. *Med. Hypotheses*, 2007; 69: 1267-1271
- [15] Chen C.T., Foo N.H., Liu W.S., Chen S.H.: Infusion of human umbilical cord blood cells ameliorates hind limb dysfunction in experimental spinal cord injury through anti-inflammatory, vasculogenic and neurotrophic mechanisms. *Pediatr. Neonatol.*, 2008; 49: 77-83
- [16] Chen J., Sanberg P.R., Li Y., Wang L., Lu M., Willing A.E., Sanchez-Ramos J., Chopp M.: Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats. *Stroke*, 2001; 32: 2682-2688
- [17] Chen S.H., Chang F.M., Tsai Y.C., Huang K.F., Lin C.L., Lin M.T.: Infusion of human umbilical cord blood cells protect against cerebral ischemia and damage during heatstroke in the rat. *Exp. Neurol.*, 2006; 199: 67-76
- [18] Cheng F.W., Lee V., To K.F., Chan K.C., Shing M.K., Li C.K.: Post-transplant EBV-related lymphoproliferative disorder complicating umbilical cord blood transplantation in patients of adrenoleukodystrophy. *Pediatr. Blood Cancer*, 2009; 53: 1329-1331
- [19] Childs D.: Sports Medicine Miracles? <http://abcnews.go.com/Health/Exercise/story?id=3038931&page=1> (14.05.2014)
- [20] Chua S.J., Bielecki R., Yamanaka N., Fehlings M.G., Rogers I.M., Casper R.F.: The effect of umbilical cord blood cells on outcomes after experimental traumatic spinal cord injury. *Spine*, 2010; 35: 1520-1526
- [21] Dusing S.C., Thorpe D.E., Mercer V.S., Rosenberg A.E., Poe M.D., Escolar M.L.: Temporal and spatial gait characteristics of children with Hurler syndrome after umbilical cord blood transplantation. *Phys. Ther.*, 2007; 87: 978-985
- [22] Ende N., Chen R.: Parkinson's disease mice and human umbilical cord blood. *J. Med.*, 2002; 33: 173-180
- [23] Ende N., Chen R., Reddi A.S.: Effect of human umbilical cord blood cells on glycemia and insulinitis in type 1 diabetic mice. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2004; 325: 665-669
- [24] Erdogan B., Bavbek M., Sahin I.F., Caner H., Ozen O., Denkbas E.B., Altınors M.N.: Fetal allogeneic umbilical cord cell transplantation improves motor function in spinal cord-injured rats. *Turk. Neurosurg.*, 2010; 20: 286-294
- [25] Escolar M.L., Poe M.D., Provenzale J.M., Richards K.C., Allison J., Wood S., Wenger D.A., Pietryga D., Wall D., Champagne M., Morse R., Krivit W., Kurtzberg J.: Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 2069-2081
- [26] Fang J., Huang S., Chen C., Zhou D.: Unrelated umbilical cord blood transplant for β -thalassemia major. *J. Trop. Pediatr.*, 2003; 49: 71-73
- [27] Fang J., Huang S., Chen C., Zhou D., Li C.K., Li Y., Huang K.: Umbilical cord blood transplantation in Chinese children with beta-thalassemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2004; 26: 185-189
- [28] Fleitz J., Rumlhart S., Goldman F., Ambruso D., Sokol R.J., Pacini D., Quinones R., Holida M., Lee N., Tannous R., Giller R.: Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant.*, 2002; 29: 75-79
- [29] Garbuzova-Davis S., Gografe S.J., Sanberg C.D., Willing A.E., Saporta S., Cameron D.F., Desjarlais T., Daily J., Kuzmin-Nichols N., Chamizo W., Klasko S.K., Sanberg P.R.: Maternal transplantation of human umbilical cord blood cells provides prenatal therapy in Sanfilippo type B mouse model. *FASEB J.*, 2006; 20: 485-487
- [30] Garbuzova-Davis S., Willing A.E., Zigova T., Saporta S., Justen E.B., Lane J.C., Hudson J.E., Chen N., Davis C.D., Sanberg P.R.: Intravenous administration of human umbilical cord blood cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: distribution, migration, and differentiation. *J. Hematother. Stem Cell Res.*, 2003; 12: 255-270
- [31] Gluckman E., Broxmeyer H.A., Auerbach A.D., Friedman H.S., Douglas G.W., Devergie A., Esperou H., Thierry D., Socie G., Lehn P., Cooper S.B., English D., Kurtzberg J., Bard J., Boyse E.A.: Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 321: 1174-1178

- [32] Goldberg J.L., Laughlin M.J.: UC blood hematopoietic stem cells and therapeutic angiogenesis. *Cytotherapy*, 2007; 9: 4-13
- [33] Hall J.G., Martin P.L., Wood S., Kurtzberg J.: Unrelated umbilical cord blood transplantation for an infant with β -thalassemia major. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2004; 26: 382-385
- [34] Haller M.J., Viener H.L., Wasserfall C., Brusko T., Atkinson M.A., Schatz D.A.: Autologous umbilical cord blood infusion for type 1 diabetes. *Exp. Hematol.*, 2008; 36: 710-715
- [35] Haller M.J., Wasserfall C.H., Hulme M.A., Cintron M., Brusko T.M., McGrail K.M., Sumrall T.M., Wingard J.R., Theriaque D.W., Shuster J.J., Atkinson M.A., Schatz D.A.: Autologous umbilical cord blood transfusion in young children with type 1 diabetes fails to preserve C-peptide. *Diabetes Care*, 2011; 34: 2567-2569
- [36] Henning R.J., Abu-Ali H., Balis J.U., Morgan M.B., Willing A.E., Sanberg P.R.: Human umbilical cord blood mononuclear cells for treatment of acute myocardial infarction. *Cell Transplant.*, 2004; 13: 729-739
- [37] Henning R.J., Burgos J.D., Ondrovic L., Sanberg P., Balis J., Morgan M.B.: Human umbilical cord blood progenitor cells are attracted to infarcted myocardium and significantly reduce myocardial infarction size. *Cell Transplant.*, 2006; 15: 647-658
- [38] Hirata Y., Sata M., Motomura N., Takanashi M., Suematsu Y., Ono M., Takamoto S.: Human umbilical cord blood cells improve cardiac function after myocardial infarction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 327: 609-614
- [39] Jackson L., Jones D.R., Scotting P., Sottile V.: Adult mesenchymal stem cells: differentiation potential and therapeutic applications. *J. Postgrad. Med.*, 2007; 53: 121-127
- [40] Jaing T.H., Hung I.J., Yang C.P., Chen S.H., Sun C.F., Chow R.: Rapid and complete donor chimerism after unrelated mismatched cord blood transplantation in 5 children with β -thalassemia major. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2005; 11: 349-353
- [41] Jaing T.H., Tsai B.Y., Chen S.H., Lee W.I., Chang K.W., Chu S.M.: Early transplantation of unrelated cord blood in a two-month-old infant with Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr. Transplant.*, 2007; 11: 557-559
- [42] Jung K.H., Shin H.P., Lee S., Lim Y.J., Hwang S.H., Han H., Park H.K., Chung J.H., Yim S.V.: Effect of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in a cirrhotic rat model. *Liver Int.*, 2009; 29: 898-909
- [43] Jung K.H., Uhm Y.K., Lim Y.J., Yim S.V.: Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improve glucose homeostasis in rats with liver cirrhosis. *Int. J. Oncol.*, 2011; 39: 137-143
- [44] Kang H.J., Lee J.W., Kim H., Shin H.Y., Ahn H.S.: Successful first-line treatment with double umbilical cord blood transplantation in severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.*, 2010; 45: 955-956
- [45] Kang K.S., Kim S.W., Oh Y.H., Yu J.W., Kim K.Y., Park H.K., Song C.H., Han H.: A thirty-seven-year old spinal cord-injured female patient, transplanted of multipotent stem cells from human UC blood with improved sensory perception and mobility, both functionally and morphologically: a case study. *Cytotherapy*, 2005; 7: 368-373
- [46] Kim B.O., Tian H., Prasongsukarn K., Wu J., Angoulvant D., Wnendt S., Muhs A., Spitkovsky D., Li R.K.: Cell transplantation improves ventricular function after a myocardial infarction: a pre-clinical study of human unrestricted somatic stem cells in a porcine model. *Circulation*, 2005; 112 (Suppl. 9): I96-I104
- [47] Knutsen A.P., Steffen M., Wassmer K., Wall D.A.: Umbilical cord blood transplantation in Wiskott Aldrich syndrome. *J. Pediatr.*, 2003; 142: 519-523
- [48] Knutsen A.P., Wall D.A.: Umbilical cord blood transplantation in severe T-cell immunodeficiency disorders: two-year experience. *J. Clin. Immunol.*, 2000; 20: 466-476
- [49] Laughlin M.J., Eapen M., Rubinstein P., Wagner J.E., Zhang M.J., Champlin R.E., Stevens C., Barker J.N., Gale R.P., Lazarus H.M., Marks D.I., van Rood J.J., Scaradavou A., Horowitz M.M.: Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 351: 2265-2275
- [50] Lee C.C., Yang C.P., Tsai M.H., Lee W.I., Fang E.C., Jaing T.H.: Successful cord blood transplantation in a girl with monosomy 7 myelodysplastic syndrome and reduced numbers of B cells. *Int. J. Hematol.*, 2010; 91: 705-707
- [51] Lee H., Bae J.S., Jin H.K.: Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improve neurological abnormalities of niemann-pick type C mouse by modulation of neuroinflammatory condition. *J. Vet. Med. Sci.*, 2010; 72: 709-717
- [52] Lee H.J., Lee J.K., Lee H., Carter J.E., Chang J.W., Oh W., Yang Y.S., Suh J.G., Lee B.H., Jin H.K., Bae J.S.: Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improve neuropathology and cognitive impairment in an Alzheimer's disease mouse model through modulation of neuroinflammation. *Neurobiol. Aging*, 2012; 33: 588-602
- [53] Lee H.J., Lee J.K., Lee H., Shin J.W., Carter J.E., Sakamoto T., Jin H.K., Bae J.S.: The therapeutic potential of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 2010; 481: 30-35
- [54] Lee J.W., Kang H.J., Kim E.K., Shin H.Y., Ahn H.S.: Successful salvage unrelated umbilical cord blood transplantation with two units after engraftment failure with single unit in severe aplastic anemia. *J. Korean Med. Sci.*, 2009; 24: 744-746
- [55] Lee V., Li C.K., Shing M.M., Chik K.W., Lam C.W., Tsang K.S., Pong H., Huen K.F., Yuen P.M.: Umbilical cord blood transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI). *Bone Marrow Transplant.*, 2000; 26: 455-458
- [56] Leor J., Guetta E., Feinberg M.S., Galski H., Bar I., Holbova R., Miller L., Zarin P., Castel P., Barbash I.M., Nagler A.: Human umbilical cord blood-derived CD133⁺ cells enhance function and repair of the infarcted myocardium. *Stem Cells*, 2006; 24: 772-780
- [57] Li X.H., Gao C.J., Da W.M., Cao J.B., Wang Z.H., Xu L.X., Wu Y.M., Liu B., Liu Z.Y., Yan B., Li S.W., Yang X.L., Wu X.X., Han Z.C.: Reduced intensity conditioning, combined transplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells in patients with severe aplastic anemia. *PLoS One*, 2014; 9: e89666
- [58] Lu D., Sanberg P.R., Mahmood A., Li Y., Wang L., Sanchez-Ramos J., Chopp M.: Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces neurological deficit in the rat after traumatic brain injury. *Cell Transplant.*, 2002; 11: 275-281
- [59] Lv Y.T., Zhang Y., Liu M., Qiuwaxi J.N., Ashwood P., Cho S.C., Huan Y., Ge R.C., Chen X.W., Wang Z.J., Kim B.J., Hu X.: Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism. *J. Transl. Med.*, 2013; 11: 196
- [60] Ma N., Stamm C., Kaminski A., Li W., Kleine H.D., Müller-Hilke B., Zhang L., Ladilov Y., Egger D., Steinhoff G.: Human cord blood cells induce angiogenesis following myocardial infarction in NOD/scid-mice. *Cardiovasc. Res.*, 2005; 66: 45-54
- [61] Majhail N.S., Weisdorf D.J., Wagner J.E., Defor T.E., Brunstein C.G., Burns L.J.: Comparable results of umbilical cord blood and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity preparative regimen for advanced Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2006; 107: 3804-3807
- [62] Martin H.R., Poe M.D., Provenzale J.M., Kurtzberg J., Mendizabal A., Escolar M.L.: Neurodevelopmental outcomes of umbilical cord blood transplantation in metachromatic leukodystrophy. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2013; 19: 616-624
- [63] Martin P.L., Carter S.L., Kernan N.A., Sahdev I., Wall D., Pietryga D., Wagner J.E., Kurtzberg J.: Results of the cord blood transplantation study (COBLT): outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2006; 12: 184-194

- [64] McGuckin C., Forraz N., Baradez M.O., Basford C., Dickinson A.M., Navran S., Hartgerink J.D.: Embryonic-like stem cells from umbilical cord blood and potential for neural modeling. *Acta Neurobiol. Exp.*, 2006; 66: 321-329
- [65] McGuckin C.P., Forraz N., Baradez M.O., Navran S., Zhao J., Urban R., Tilton R., Denner L.: Production of stem cells with embryonic characteristics from human umbilical cord blood. *Cell Prolif.*, 2005; 38: 245-255
- [66] Meier C., Middelani J., Wasielewski B., Neuhoﬀ S., Roth-Haerer A., Gantert M., Dinse H.R., Dermietzel R., Jensen A.: Spastic paresis after perinatal brain damage in rats is reduced by human cord blood mononuclear cells. *Pediatr. Res.*, 2006; 59: 244-249
- [67] Michel G., Rocha V., Chevret S., Arcese W., Chan K.W., Filipovich A., Takahashi T.A., Vowels M., Ortega J., Bordigoni P., Shaw P.J., Yaniv I., Machado A., Pimentel P., Fagioli F. i wsp.: Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia: a Eurocord Group analysis. *Blood*, 2003; 102: 4290-4297
- [68] Monz D., Tutdibi E., Mildau C., Shen J., Kasoha M., Laschke M.W., Roofls T., Schmiedl A., Tschernig T., Bieback K., Gortner L.: Human umbilical cord blood mononuclear cells in a double-hit model of bronchopulmonary dysplasia in neonatal mice. *PLoS One*, 2013; 8: e74740
- [69] Newcomb J.D., Ajmo C.T.Jr., Sanberg C.D., Sanberg P.R., Penny-packer K.R., Willing A.E.: Timing of cord blood treatment after experimental stroke determines therapeutic efficacy. *Cell Transplant.*, 2006; 15: 213-223
- [70] Newman M.B., Willing A.E., Manresa J.J., Sanberg C.D., Sanberg P.R.: Cytokines produced by cultured human umbilical cord blood (HUCB) cells: implications for brain repair. *Exp. Neurol.*, 2006; 199: 201-208
- [71] Nishiyama N., Miyoshi S., Hida N., Uyama T., Okamoto K., Ikegami Y., Miyado K., Segawa K., Terai M., Sakamoto M., Ogawa S., Umezawa A.: The significant cardiomyogenic potential of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells *in vitro*. *Stem Cells*, 2007; 25: 2017-2024
- [72] Parikh S.H., Mendizabal A., Martin P.L., Prasad V.K., Szabolcs P., Driscoll T.A., Kurtzberg J.: Unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric myelodysplastic syndrome: a single-center experience. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2009; 15: 948-955
- [73] Pesce M., Orlandi A., Iachininoto M.G., Straino S., Torella A.R., Rizzuti V., Pompilio G., Bonanno G., Scambia G., Capogrossi M.C.: Myoendothelial differentiation of human umbilical cord blood-derived stem cells in ischemic limb tissues. *Circ. Res.*, 2003; 93: e51-e62
- [74] Pierro M., Ionescu L., Montemurro T., Vadivel A., Weissmann G., Oudit G., Emery D., Bodiga S., Eaton F., Péault B., Mosca F., Lazari L., Thébaud B.: Short-term, long-term and paracrine effect of human umbilical cord-derived stem cells in lung injury prevention and repair in experimental bronchopulmonary dysplasia. *Thorax*, 2013; 68: 475-484
- [75] Pimentel-Coelho P.M., Magalhães E.S., Lopes L.M., deAzevedo L.C., Santiago M.F., Mendez-Otero R.: Human cord blood transplantation in a neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain damage: functional outcome related to neuroprotection in the striatum. *Stem Cells Dev.*, 2010; 19: 351-358
- [76] Pojda Z., Machaj E.K., Gajkowska A., Ołdak T., Jastrzewska M.: Badanie potencjalnej przydatności klinicznej komórek macierzystych uzyskiwanych z krwi pępowinowej. *Postępy Biol. Kom.*, 2003; 30 (Suppl. 21): 127-137
- [77] Prasad V.K., Kurtzberg J.: Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. *Br. J. Haematol.*, 2010; 148: 356-372
- [78] Prasad V.K., Mendizabal A., Parikh S.H., Szabolcs P., Driscoll T.A., Page K., Lakshminarayanan S., Allison J., Wood S., Semmel D., Escolar M.L., Martin P.L., Carter S., Kurtzberg J.: Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes. *Blood*, 2008; 112: 2979-2989
- [79] Raghavan S., Zeng B., Torres P.A., Pastores G.M., Kolodny E.H., Kurtzberg J., Krivit W.: Globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease): Normal umbilical cord blood galactocerebrosidase activity and polymorphic mutations. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2005; 28: 1005-1009
- [80] Revoltella R.P., Papini S., Rosellini A., Michelini M., Franceschini V., Ciorba A., Bertolaso L., Magosso S., Hatzopoulos S., Lorito G., Giordano P., Simoni E., Ognio E., Cilli M., Saccardi R., Urbani S., Jeffery R., Poulosom R., Martini A.: Cochlear repair by transplantation of human cord blood CD133+ cells to nod-scid mice made deaf with kanamycin and noise. *Cell Transplant.*, 2008; 17: 665-678
- [81] Rocha V., Cornish J., Sievers E.L., Filipovich A., Locatelli F., Peters C., Remberger M., Michel G., Arcese W., Dallorso S., Tiedemann K., Busca A., Chan K.W., Kato S., Ortega J. i wsp.: Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood*, 2001; 97: 2962-2971
- [82] Rocha V., Labopin M., Sanz G., Arcese W., Schwerdtfeger R., Bosi A., Jacobsen N., Ruutu T., de Lima M., Finke J., Frassoni F., Gluckman E., Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group; Eurocord-Netcord Registry: Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 351: 2276-2285
- [83] Rubinstein P.: Placental blood-derived hematopoietic stem cells for unrelated bone marrow reconstitution. *J. Hematother.*, 1993; 2: 207-210
- [84] Sanz J., Montesinos P., Saavedra S., Lorenzo I., Senent L., Planelles D., Larrea L., Martín G., Palau J., Jarque I., Martínez J., de la Rubia J., Moscardó F., Martínez D., Gómez I. i wsp.: Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in adult patients with chronic myelogenous leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2010; 16: 1589-1595
- [85] Saporta S., Kim J.J., Willing A.E., Fu E.S., Davis C.D., Sanberg P.R.: Human umbilical cord blood stem cells infusion in spinal cord injury: engraftment and beneficial influence on behavior. *J. Hematother. Stem Cell Res.*, 2003; 12: 271-278
- [86] Schmidt D., Breymann C., Weber A., Guenter C.I., Neuen-schwander S., Zund G., Turina M., Hoerstrup S.P.: Umbilical cord blood derived endothelial progenitor cells for tissue engineering of vascular grafts. *Ann. Thorac. Surg.*, 2004; 78: 2094-2098
- [87] Seo Y., Yang S.R., Jee M.K., Joo E.K., Roh K.H., Seo M.S., Han T.H., Lee S.Y., Ryu P.D., Jung J.W., Seo K.W., Kang S.K., Kang K.S.: Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells protect against neuronal cell death and ameliorate motor deficits in Niemann Pick type C1 mice. *Cell Transplant.*, 2011; 20: 1033-1047
- [88] Shyu M.K., Yuan R.H., Shih J.C., Wu M.Z., Chen H.L., Kuo Y.C., Chien C.L., Chow L.P., Chen H.L., Hsieh F.J.: Kinetics and functional assay of liver repopulation after human cord blood transplantation. *Dig. Liver Dis.*, 2007; 39: 455-465
- [89] Stojko R., Witek A.: Krew pępowinowa – doskonałe źródło komórek macierzystych. *Ginekol. Pol.*, 2005; 76: 491-497
- [90] Sun B., Roh K.H., Lee S.R., Lee Y.S., Kang K.S.: Induction of human umbilical cord blood-derived stem cells with embryonic stem cell phenotypes into insulin producing islet-like structure. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007; 354: 919-923
- [91] Sun L., Wang D., Liang J., Zhang H., Feng X., Wang H., Hua B., Liu B., Ye S., Hu X., Xu W., Zeng X., Hou Y., Gilkeson G.S., Silver R.M., Lu L., Shi S.: Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 2467-2475
- [92] Sunkomat J.N., Harris D.T., Hoang Thai, Goldman S., Gaballa M.A.: Intracoronary delivery of cord blood-derived MNCs & CD34+ cells in an ischemia-reperfusion model. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2007; 42: S97

- [93] Szabolcs P, Park K.D., Reese M., Marti L., Broadwater G., Kurtzberg J.: Coexistent naive phenotype and higher cycling rate of cord blood T cells as compared to adult peripheral blood. *Exp. Hematol.*, 2003; 31: 708-714
- [94] Szivek J.A., Wiley D., Cox L., Harris D., Margolis D.S., Grana W.A.: Stem cells grown in dynamic culture on micropatterned surfaces can be used to engineer cartilage-like tissue. Orthopaedic Research Society Meeting. San Diego, USA; 2007
- [95] Taga T., Itoh E., Noda Y., Kato H., Maruo Y., Takano T., Ohta S., Takeuchi Y., Kumaki S.: Successful unrelated umbilical cord blood cell transplantation without conditioning for a neonate with severe combined immunodeficiency. *Pediatr. Transplant.*, 2011; 15: E152-E155
- [96] Tajika K., Mizuki T., Nakayama K., Yamaguchi H., Dan K.: Umbilical-cord blood cell transplantation conditioned with a reduced intensity-regimen is a practical salvage therapy for severe aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin/cyclosporin. *J. Nippon Med. Sch.*, 2007; 74: 424-429
- [97] Tokimasa S., Ohta H., Takizawa S., Kusuki S., Hashii Y., Sakai N., Taniike M., Ozono K., Hara J.: Umbilical cord-blood transplantations from unrelated donors in patients with inherited metabolic diseases: single-institute experience. *Pediatr. Transplant.*, 2008; 12: 672-676
- [98] Toren A., Nagler A., Amarglio N., Neumann Y., Golan H., Bilori B., Kaplinsky C., Mandel M., Biniaminov M., Levanon M., Rosenthal E., Davidson J., Brok-Simoni F., Rechavi G.: Successful human umbilical cord blood stem cell transplantation without conditioning in severe combined immune deficiency. *Bone Marrow Transplant.*, 1999; 23: 405-408
- [99] Tsuji Y., Imai K., Kajiwara M., Aoki Y., Isoda T., Tomizawa D., Imai M., Ito S., Maeda H., Minegishi Y., Ohkawa H., Yata J., Sasaki N., Kogawa K., Nagasawa M., Morio T., Nonoyama S., Mizutani S.: Hematopoietic stem cell transplantation for 30 patients with primary immunodeficiency diseases: 20 years experience of a single team. *Bone Marrow Transplant.*, 2006; 37: 469-477
- [100] Urban C., Lackner H., Sovinz P., Benesch M., Schwinger W., Dornbusch H.J., Moser A.: Successful unrelated cord blood transplantation in a 7-year-old boy with Evans syndrome refractory to immunosuppression and double autologous stem cell transplantation. *Eur. J. Haematol.*, 2006; 76: 526-530
- [101] Veeravalli K.K., Dasari V.R., Tsung A.J., Dinh D.H., Gujrati M., Fassett D., Rao J.S.: Human umbilical cord blood stem cells upregulate matrix metalloproteinase-2 in rats after spinal cord injury. *Neurobiol. Dis.*, 2009; 36: 200-212
- [102] Vendrame M., Cassady J., Newcomb J., Butler T., Pennypacker K.R., Zigova T., Sanberg C.D., Sanberg P.R., Willing A.E.: Infusion of human umbilical cord blood cells in a rat model of stroke dose-dependently rescues behavioral deficits and reduces infarct volume. *Stroke*, 2004; 35: 2390-2395
- [103] Vendrame M., Gemma C., de Mesquita D., Collier L., Bickford P.C., Sanberg C.D., Sanberg P.R., Pennypacker K.R., Willing A.E.: Anti-inflammatory effects of human cord blood cells in a rat model of stroke. *Stem Cells Dev.*, 2005; 14: 595-604
- [104] Vibhakar R., Radhi M., Rumelhart S., Tatman D., Goldman F.: Successful unrelated umbilical cord blood transplantation in children with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant.*, 2005; 36: 855-861
- [105] Wagner J.E., Rosenthal J., Sweetman R., Shu X.O., Davies S.M., Ramsay N.K., McGlave P.B., Sender L., Cairo M.S.: Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood*, 1996; 88: 795-802
- [106] Wang F.S., Yang K.D., Wang C.J., Huang H.C., Chio C.C., Hsu T.Y., Ou C.Y.: Shockwave stimulates oxygen radical-mediated osteogenesis of the mesenchymal cells from human umbilical cord blood. *J. Bone Miner. Res.*, 2004; 19: 973-982
- [107] Wang H., Qiu X., Ni P., Qiu X., Lin X., Wu W., Xie L., Lin L., Min J., Lai X., Chen Y., Ho G., Ma L.: Immunological characteristics of human umbilical cord mesenchymal stem cells and the therapeutic effects of their transplantation on hyperglycemia in diabetic rats. *Int. J. Mol. Med.*, 2014; 33: 263-270
- [108] Wang H., Wang Z., Zheng X., Ding L., Zhu L., Yan H., Guo Z.: Hematopoietic stem cell transplantation with umbilical cord multipotent stromal cell infusion for the treatment of aplastic anemia - a single-center experience. *Cytotherapy*, 2013; 15: 1118-1125
- [109] Willing A.E., Lixian J., Milliken M., Poulos S., Zigova T., Song S., Hart C., Sanchez-Ramos J., Sanberg P.R.: Intravenous versus intrastriatal cord blood administration in a rodent model of stroke. *J. Neurosci. Res.*, 2003; 73: 296-307
- [110] Wu K.H., Zhou B., Mo X.M., Cui B., Yu C.T., Lu S.H., Han Z.C., Liu Y.L.: Therapeutic potential of human umbilical cord-derived stem cells in ischemic diseases. *Transplant. Proc.*, 2007; 39: 1620-1622
- [111] Xiao J., Nan Z., Motooka Y., Low W.C.: Transplantation of a novel cell line population of umbilical cord blood stem cells ameliorates neurological deficits associated with ischemic brain injury. *Stem Cells Dev.*, 2005; 14: 722-733
- [112] Xiao N., Zhao X., Luo P., Guo J., Zhao Q., Lu G., Cheng L.: Co-transplantation of mesenchymal stromal cells and cord blood cells in treatment of diabetes. *Cytotherapy*, 2013; 15: 1374-1384
- [113] Yasuhara T., Hara K., Maki M., Xu L., Yu G., Ali M.M., Masuda T., Yu S.J., Bae E.K., Hayashi T., Matsukawa N., Kaneko Y., Kuzmin-Nichols N., Ellovitch S., Cruz E.L. i wsp.: Mannitol facilitates neurotrophic factor up-regulation and behavioural recovery in neonatal hypoxic-ischaemic rats with human umbilical cord blood grafts. *J. Cell. Mol. Med.*, 2010; 14: 914-921
- [114] Yin Y., Ren H.Y., Cen X.A., Qiu Z.X., Ou J.P., Wang W.S., Wang M.J., Xu W.L., Wang L.H., Li Y., Dong Y.J.: Long-term outcomes in adults with leukemia treated with transplantation of two unrelated umbilical cord blood units. *Chin. Med. J.*, 2011; 124: 2411-2416
- [115] Yoshimasu T., Tanaka R., Suenobu S., Yagasaki H., Yoshino H., Ueda T., Hisakawa H., Ishii T., Mitsui T., Ebihara Y., Manabe A., Iseki T., Maekawa T., Nakahata T., Asano S., Tsuji K.: Prompt and durable hematopoietic reconstitution by unrelated cord blood transplantation in a child with Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant.*, 2001; 27: 767-769
- [116] Yoshimi A., Kojima S., Taniguchi S., Hara J., Matsui T., Takahashi Y., Azuma H., Kato K., Nagamura-Inoue T., Kai S., Kato S., Japan Cord Blood Bank Network: Unrelated cord blood transplantation for severe plastic anemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2008; 14: 1057-1063
- [117] Zhang Z., Lin H., Shi M., Xu R., Fu J., Lv J., Chen L., Lv S., Li Y., Yu S., Geng H., Jin L., Lau G.K., Wang F.S.: Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012; 27 (Suppl. 2): 112-120
- [118] Zhao Y., Jiang Z., Zhao T., Ye M., Hu C., Yin Z., Li H., Zhang Y., Diao Y., Li Y., Chen Y., Sun X., Fisk M.B., Skidgel R., Holterman M., Prabhakar B., Mazzone T.: Reversal of type 1 diabetes via islet β cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. *BMC Med.*, 2012; 10: 3
- [119] Zhao Y., Lin B., Darflinger R., Zhang Y., Holterman M.J., Skidgel R.A.: Human cord blood stem cell-modulated regulatory T lymphocytes reverse the autoimmune-caused type 1 diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *PLoS One* 2009; 4: e4226
- [120] Ziegner U.H., Ochs H.D., Schanen C., Feig S.A., Seyama K., Futatani T., Gross T., Wakim M., Roberts R.L., Rawlings D.J., Dovat S., Fraser J.K., Stiehm E.R.: Unrelated umbilical cord stem cell transplantation for X-linked immunodeficiencies. *J. Pediatr.*, 2001; 138: 570-573

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.