

Don de cellules souches du cordon ombilical: point de la situation

Anna M. Wagner^a, Daniel Surbek^a, Grazia Nicoloso^b, Thomas Bart^b, Rudolf Schwabe^b, Damiano Castelli^c, Carolyn Troeger^d, Gabriela M. Baerlocher^e

Quintessence

- Depuis la réussite du premier don de sang du cordon ombilical il y a plus de 20 ans, les transplantations de cellules souches hématopoïétiques à partir du sang du cordon ont fortement augmenté.
- Le prélèvement de sang du cordon après l'accouchement est aussi sûr qu'indolore pour la mère et son enfant.
- La probabilité qu'un sang du cordon anonyme soit utilisé et transplanté par une banque publique est plus de 100 fois plus haute que celle de l'utilisation de ses propres cellules souches hématopoïétiques du sang du cordon déposées dans une banque privée. Il y a actuellement au monde 3 fois plus de dons privés de sang du cordon qui sont conservés.
- Les problèmes éthiques en relation avec le sang du cordon ont été commentés ces derniers temps par les prises de position de la *World Marrow Donor Association (WMDA)* et du Groupe européen d'Éthique [1, 2].
- La tâche du médecin en rapport avec la décision d'un don de sang du cordon (autologue ou allogène) comporte une explication détaillée la plus objective possible sur les faits. Avec pour base les recommandations de sociétés de discipline nationales et internationales telles que celles des gynécologues/obstétriciens, pédiatres ou hématologues (par ex. la Société européenne pour la transplantation de cellules souches sanguines ou médullaires, EBMT). Les futurs parents peuvent ainsi se faire une idée avant de se décider pour ou contre un don de sang du cordon public ou privé.
- Comme de plus en plus de futurs parents souhaiteraient faire prélever et conserver le sang du cordon à la naissance de leur enfant, nous médecins sommes toujours plus souvent confrontés à des questions concrètes sur le don de sang du cordon. Le but de cet article est de présenter la lettre d'experts publiée par la Société Suisse de Gynécologie et Obstétrique (SSGO) et de donner un aperçu des dernières informations sur le thème du don de sang du cordon ombilical.



Anna M. Wagner


Pourquoi le sang du cordon?


Au moment de l'accouchement, il y a toujours de nombreuses cellules souches dans la circulation fœtale, le placenta et le sang du cordon [3, 4], du fait que pendant les dernières semaines de grossesse il se produit une expansion de l'hématopoïèse – en préparation aux modifications physiologiques suivant la naissance.

Le sang du cordon est donc riche en cellules souches hématopoïétiques. Elles sont pluripotentes et identiques aux cellules souches adultes. Elles peuvent se différencier si nécessaire en toutes les cellules hématopoïétiques et immunologiques. Le sang du cordon peut être prélevé sans risque ni douleur pour la mère

et son enfant dans le placenta et le cordon après l'avoir coupé [5, 6]. Les cellules souches hématopoïétiques qu'il contient sont testées pour différents paramètres, dont infectiosité et qualité, avant d'être cryopréservées et déposées dans des banques du sang du cordon, pour être à disposition pour une éventuelle transplantation. Ces dernières années ont été ouvertes de nombreuses banques publiques dans le monde entier conservant le sang de donateurs anonymes. En Suisse il y a actuellement les deux banques publiques de Bâle et Genève, et cinq centres de prélèvement dans les hôpitaux universitaires de Bâle, Berne, Genève, l'Hôpital cantonal de Liestal et le Centro TrASFusionale della Svizzera italiana à Lugano avec des partenaires tessinois. L'activité de ces banques du sang du cordon est coordonnée et cofinancée par la Fondation suisse des cellules souches du sang (www.bloodstemcells.ch).

Quand sont utilisées les cellules souches hématopoïétiques du sang du cordon?

Dans les pathologies malignes, non malignes et héréditaires telles que par exemple les leucémies, anémies aplastiques et troubles génétiques, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques est souvent la seule option thérapeutique (fig. 1 ). Ces cellules reconstituent le système hématopoïétique et immunologique du patient, supprimé par la chimiothérapie à haute dose et la radiothérapie.

En fonction du diagnostic, mais aussi de l'urgence, que ce soit chez un enfant ou un adulte, lorsqu'il n'y pas de donneur compatible dans la famille ou étranger (tab. 1 ) , les cellules souches hématopoïétiques du sang du cordon sont considérées comme une bonne alternative pour la transplantation.

Une importante condition pour la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes est l'existence d'un donneur ayant le même type HLA (Human Leucocyte Antigens) ou presque. Avec le patrimoine génétique, la chance qu'un frère ou une sœur soit entièrement identique est de 25%: c'est le cas

^a Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern

^b Swiss Blood Stem Cells, Bern

^c Transfusionszentrum, Lugano

^d Universitäts-Frauenklinik, Basel

^e Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital Bern

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

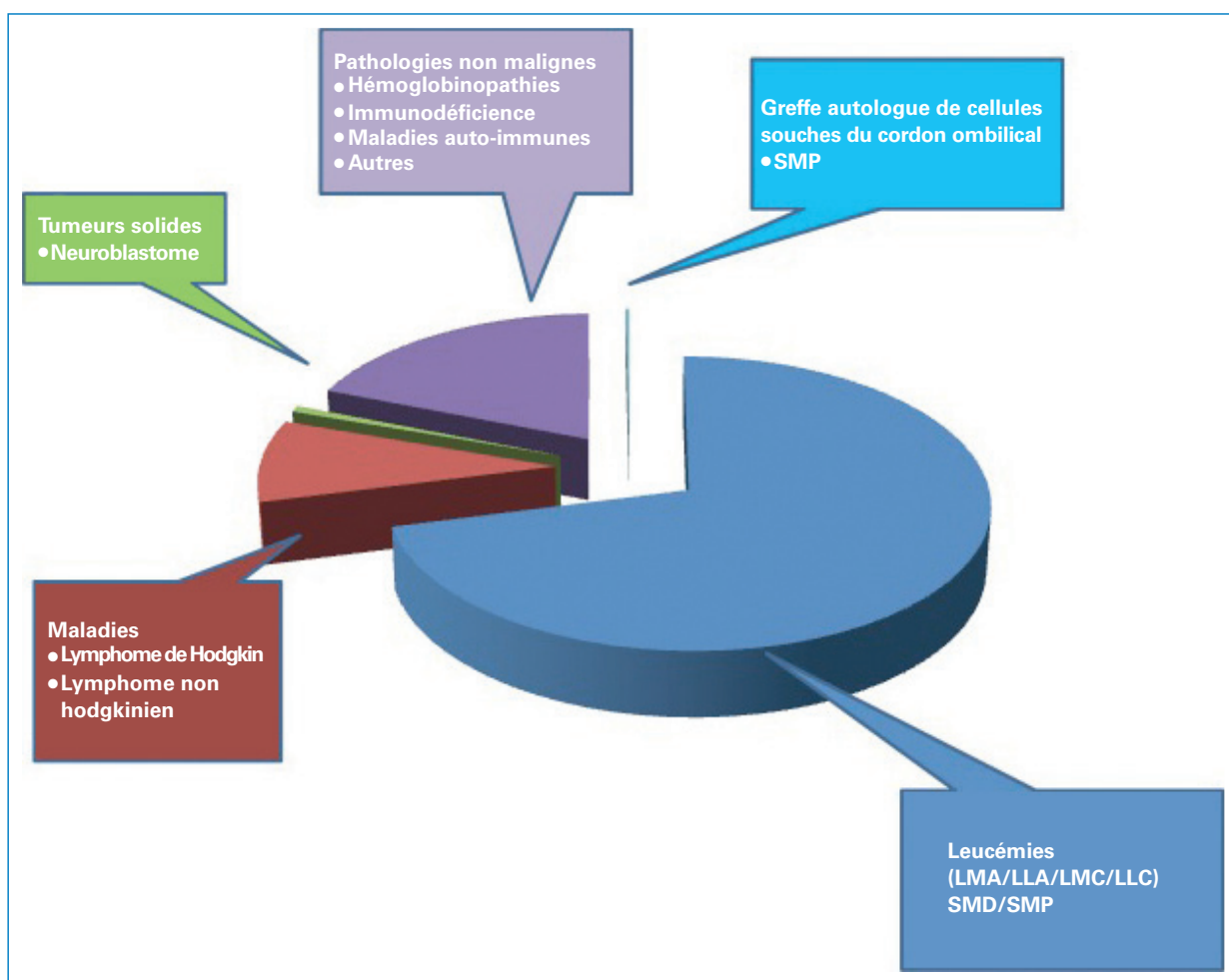


Figure 1

Indications aux greffes allogènes et autologues de cellules souches du sang du cordon ombilical selon l'EBMT Special Report 2007 [48].

Au total 25563 transplantations de cellules souches ont été rapportées à l'EBMT par 613 teams. La proportion de transplantations de cellules souches du sang du cordon a été de 2,3% (586).

idéal d'un donneur de cellules souches. Mais la très grande majorité doit faire appel à des registres publics et mondiaux de cellules souches, qui comptent actuellement plus de 18 millions de donateurs volontaires enregistrés [7]. Pour les européens occidentaux, la chance de trouver un donneur compatible est de 75%, contre pas plus de 20–30% pour de nombreux autres groupes ethniques, en raison du polymorphisme HLA et malgré l'immense pool de donateurs [8, 9].

Depuis la première transplantation de sang du cordon allogène en 1988 chez un enfant ayant une anémie de Fanconi, une grave pathologie congénitale de la moelle osseuse, plus de 20000 de telles transplantations ont été effectuées jusqu'ici dans le monde entier [7, 10]. Une enquête de l'*International Bone Marrow Transplant Registry* [11] estime que depuis 1988, 20% des transplantations de cellules souches chez des patients de moins de 20 ans ont été faites avec du sang du cordon. Au Japon, env. 50% de ces transplantations déjà sont actuellement effectuées avec des dons allogènes de sang du cordon [12]. Une progression continue des transplantations de sang du cordon a été enregistrée ces dernières années [13].

Malgré le nombre relativement élevé de cellules souches hématopoïétiques dans le sang du cordon, le nombre absolu de ces cellules dans les quelque 100–150 ml de sang du cordon à la naissance est encore un facteur limitant pour la transplantation chez l'adulte. La transplantation de sang du cordon a toutefois augmenté chez l'adulte également depuis l'introduction de la technique dite *double cords* (deux dons de sang du cordon sont transplantés dans le même temps), ce qui impose un plus grand nombre de greffes à disposition. La stratégie d'une dose plus élevée de cellules ou d'un plus grand nombre de cellules CD-34+ a pu être confirmée dans une étude de Barker et al. en 2005, qui a montré que comparativement au *single cord*, il y avait après un an un meilleur *engraftment* avec 70% de survie des patients sans maladie [14].

Quels sont les avantages et inconvénients des greffes de sang du cordon?

Les cellules souches du sang du cordon présentent des avantages marquants sur celles de la moelle osseuse ou obtenues après stimulation dans le sang pé-

Tableau 1. Termes.

Type de donneur		
Patient lui-même	Jumeau univitellin	Membre de la famille/frère/sœur/étranger
Autologue	Syngénique	Allogène

Provenance des cellules souches		
Moelle osseuse	Sang périphérique	Sang du cordon
Transplantation de moelle	Transplantation de cellules souches périphériques	Transplantation de sang du cordon

Tableau 2. Avantages et inconvénients des cellules souches du sang du cordon ombilical.

Avantages	Inconvénients
Chance plus grande de trouver un donneur compatible; spécialement pour patients d'une minorité ethnique.	Moins de cellules (nombre absolu) que dans la moelle (env. 1/10).
Disponibilité plus rapide de la greffe car déjà typisées HLA et cryopréservées. (Avec les donneurs de moelle ou de sang périphérique, le délai est au moins de 4-6 semaines, pour vérifier si le donneur est toujours apte et prélever le don).	Plus grand risque d'infection (virale, bactérienne, fongique) potentiellement fatale après la greffe à cause de l'aplasie plus longue, de la diminution du nombre et de la fonction des cellules T [15].
Plus faible incidence de transmissions de virus tels que CMV ou EBV du donneur au receveur.	Autres dons impossibles.

riphérique (tab. 2 ↩). Les lymphocytes sont en outre encore immunologiquement naïfs, ont un répertoire de cellules T non modifié et produisent moins de cytokines activatrices. Le sang du cordon contient par ailleurs moins de cellules *natural killer* [16]. Après transplantation allogène, les cellules souches hématopoïétiques du sang du cordon déclenchent donc une réaction immunitaire contre le donneur moins marquée et significativement moins de *graft-versus-host-disease* (GVHD) aiguë et chronique que celles de la moelle osseuse ou du sang périphérique [17-19].

En plus, les cellules souches du sang du cordon ont un potentiel de prolifération plus élevé que celles de la moelle osseuse. Ce qui signifie qu'il en faut beaucoup moins pour reconstituer l'hématopoïèse: environ 50-100 ml de sang du cordon peuvent suffire pour la transplantation chez un enfant ou un petit adulte.

Où sont stockés les dons de sang du cordon?

Banques publiques de sang du cordon

Pour les greffes allogènes, il y a les banques publiques de sang du cordon. Il y en a actuellement plus de 100 dans de nombreux pays et plus de 450 000 dons allogènes de sang du cordon y sont enregistrés (www.bmdw.org, www.worldmarrow.org) qui permettent aux plus de 300 centres de transplantation internationaux d'avoir accès aux greffes compatibles. Le but lointain des banques publiques de sang du cordon est

de développer un «pool de donneurs» sur la base d'un réseau mondial, qui complètera judicieusement le réseau des donneurs de moelle et corrigera le problème du manque de greffes HLA-compatibles, notamment pour les ethnies rares. Et surtout pour réduire le risque d'induction de GVHD résultant d'une compatibilité HLA insuffisante [8].

Don de sang du cordon ciblé pour la fratrie malade

Le don ciblé est le don de sang du cordon pour un frère ou une sœur malade, ou un autre parent au premier degré atteint d'une maladie pouvant être guérie par une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ce sang peut être conservé dans un but bien précis, donc «réservé». Ce qui a tout son sens médicalement parlant, car la probabilité de compatibilité des caractéristiques tissulaires est relativement élevée au sein d'une même famille. S'il y a compatibilité, la conservation est gratuite. L'annonce d'un don de sang du cordon ciblé est généralement faite par l'oncologue ou l'obstétricien et coordonnée par les deux banques suisses du sang du cordon [20].

Banques privées du sang du cordon

Des banques privées du sang du cordon sont établies dans pratiquement toutes les parties du monde, à l'exception de l'Italie et de l'Espagne où elles sont interdites. Il y en a actuellement env. 134 dans le monde, où sont enregistrés plus de 800 000 dons de sang du cordon [21]. Ce *Private banking* permet à de futurs parents de faire conserver le sang du cordon à leurs frais – sans qu'un membre de leur famille soit atteint d'une quelconque maladie, donc sans indication médicale actuelle, pour pouvoir disposer de ce sang pour une éventuelle greffe de cellules souches si leur nouveau-né ou un autre membre de leur famille tombe malade plus tard. Les frais de cette «conservation», à savoir prélèvement, préparation et stockage, doivent être assumés par les parents. Seules quelques rares données ou rapports de cas ont été publiés jusqu'ici sur le résultat de greffes autologues de cellules souches du sang du cordon [22-24].

Des greffes autologues de cellules souches du sang du cordon ont été efficaces dans des cas isolés de lymphome et de neuroblastome [25] mais n'ont encore qu'une petite place, voire aucune dans le traitement de pathologies médullaires génétiques telles qu'hémoglobinoopathies, syndrome de déficience immunitaire et troubles métaboliques. En cas de maladie à l'âge adulte, et en fonction d'elle, il y a en outre l'option d'une greffe autologue de cellules souches prélevées dans le sang ou la moelle osseuse du patient après recrutement, mais alors la préférence est accordée à une greffe allogène – pour attaquer efficacement la tumeur par la greffe elle-même. Il est estimé actuellement que le besoin potentiel d'un don de sang du cordon autologue va de 1:1000 à 1:200 000 [25, 26]. Ce qui fait que les sangs du cordon conservés en privé n'ont pour le moment qu'un intérêt limité dans le traitement de ces maladies. L'avantage à long terme de ces dons autologues dépendra du développement futur de nouvelles options thérapeutiques.

Hybrid Banking («Family Banking»)

Le modèle dit hybride décrit une nouvelle voie. C'est le principe de conserver des cellules souches de sang du cordon à la fois pour un éventuel besoin personnel et pour la banque publique. Le sang du cordon est conservé en «privé», typisé HLA et ainsi mis à la disposition des registres de donneurs publics. Au besoin,

Le modèle dit hybride semble très prometteur

Le stockage autologue avec option allogène résout peut-être le dilemme entre le bénéfice d'un don de cellules souches du sang du cordon autologue, actuellement jugé plutôt limité par les cliniciens, et le souhait des parents de faire «quelque-chose de bien» pour leur enfant. Ce modèle semble très prometteur, mais son efficacité reste encore à démontrer.

Quels sont les derniers développements de la recherche sur les cellules souches hématopoïétiques?

La recherche se concentre principalement sur l'accélération du «travail» des dons de cellules souches. L'expansion *ex-vivo* de cellules souches n'a jusqu'ici pas donné le résultat escompté. De nouvelles études montrent cependant des options très prometteuses pour une expansion plus efficace [27]. De nouvelles stratégies s'intéressent tout particulièrement à l'injection de cellules souches directement dans la moelle osseuse et plus par perfusion intraveineuse [28], à la cotransfusion de cellules souches mésenchymateuses du sang du cordon, de la moelle osseuse et tout récemment du canal de Wharton [29, 30], ou à la régulation vers le haut de récepteurs dits *homing* pour les cellules souches.

Les nouveaux points forts de la recherche sont également la médecine régénérative. Dans le traitement postinfarctus du myocarde et le *Tissue Engineering* de valvules cardiaques autologues, les progrès sont bien avancés [31–35]. L'avantage des cellules souches du sang du cordon pourrait aussi être que des vices diagnostiqués avant la naissance pourraient être traités par la suite. Il serait théoriquement possible de produire des valvules prothétiques avant la naissance déjà et de les implanter aux nouveau-nés avec une cardiopathie [35]. Des options thérapeutiques sont également examinées dans la régénération de cellules pancréatiques produisant l'insuline [36]. A 6 mois, les enfants ayant un diabète de type 1 traités par du sang du cordon autologue ont eu une HbA1c plus basse et besoin de moins d'insuline [37]. De grands espoirs sont également placés dans l'utilisation de cellules souches du sang du cordon dans des maladies neuro-dégénératives et post-traumatiques du système nerveux central, par ex. dans les lésions cérébrales péri-partales [38–41]. Ont été étudiées dans le sang du cordon non seulement les cellules souches sanguines mais aussi les cellules souches mésenchymateuses,

c.-à-d. s'il y a un receveur compatible pour ces cellules souches, ce sang est donné comme don allogène. Ce stock

dotées d'un potentiel de différenciation neurogène; notre groupe de recherche a déjà obtenu à ce propos des résultats encourageants [38]. En urologie, les premiers résultats sur l'injection périurétrale de cellules souches dans le traitement de l'incontinence d'effort se sont avérés positifs [42]. De manière générale, les indications non malignes à l'utilisation clinique de cellules souches s'élargissent [43].

Quelles sont les recommandations des différentes organisations?

Pédiatres et obstétriciens / Etats-Unis

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* et l'*American Academy of Pediatrics (AAP)* ont publié leurs recommandations officielles. Ces deux organisations préconisent le don public de sang du cordon partout où cela est possible. Chez un membre au premier degré d'une famille atteint d'une maladie pouvant être traitée par un don de sang du cordon, le don ciblé est recommandé. Ces deux organisations déconseillent le don dans une banque privée [44, 45].

EBMT

L'EBMT recommande aux parents le don de sang du cordon dans une banque publique et déconseille les banques privées pour une soi-disant «assurance-vie biologique». Elle souligne qu'il n'y a actuellement aucune preuve d'un avantage scientifique pour la conservation de cellules souches autologues du sang du cordon [46].

Le Groupe européen d'Ethique (GEE) défend l'idée que «le soutien des banques publiques du sang du cordon pour greffes allogènes doit être accentué et

La toute nouvelle recherche se concentre de plus en plus sur la médecine régénérative

leur exploitation assurée à long terme [...] Il n'y a pour l'heure aucune preuve évidente de l'utilité des cellules souches pour le traite-

ment de maladies chroniques telles que Parkinson, diabète, cancer ou infarctus du myocarde, et l'utilisation de cellules souches autologues du cordon ombilical en médecine régénérative n'est actuellement qu'une hypothétique possibilité.» C'est pour cette raison que le GEE plaide pour que «la légitimité des banques commerciales du sang du cordon pour indication autologue soit réexaminée, car elles vendent un service qui n'a pour le moment démontré aucun véritable avantage en matière de possibilités thérapeutiques» [2].

Suisse

Dans ses recommandations, la Société Suisse de Gynécologie et Obstétrique (SSGO) suit pour l'essentiel celles des organisations citées.

Est valable pour la Suisse: l'information et le recrutement de futurs parents pour un prélèvement de sang du cordon, que ce soit pour une banque autologue ou allogène, doivent se faire en tenant compte de la légis-

lation. Le travail avec cellules souches du sang du cordon est réglé par la loi fédérale sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules (Loi sur la transplantation) du 8.10.2004 et par l'ordonnance sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules d'origine humaine (Ordonnance sur la transplantation) du 16.3.2007, entrées en vigueur le 1.7.2007 [47].

Correspondance:

Dr Anna M. Wagner
Assistenzärztin
Inselspital
CH-3010 Bern
anna.wagner@insel.ch

Références recommandées

Vous trouverez la liste des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.

CME www.smf-cme.ch

1. Un couple vous demande conseil pour un don de sang du cordon ombilical. La femme en est à sa 28^e SG et sa grossesse s'est jusqu'ici déroulée sans particularité. Parmi les affirmations ci-dessous, laquelle est correcte?

- A Un don public de sang du cordon n'a de sens que si un membre de la famille est déjà malade.
- B Un don public de sang du cordon n'a aucun sens car ce sang ne contient que très peu de cellules souches.
- C Les cellules souches hématopoïétiques dans une greffe de sang du cordon se multiplient peu et provoquent davantage de GVHD.
- D Les dons de sang du cordon sont inutiles car il y a déjà suffisamment de donneurs de moelle osseuse.
- E Un don public de sang du cordon est très utile car il permet de compléter judicieusement le registre des donneurs de moelle osseuse.

2. Parmi les affirmations ci-dessous, laquelle est correcte? Le don public de sang du cordon ...

- A est sans danger ni douleur pour la mère et son enfant;
- B peut être fait dans tous les services de gynécologie/obstétrique de Suisse;
- C entraîne des frais;
- D n'est pas recommandé par les organisations internationales telles que l'*American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* et l'*American Academy of Pediatrics (AAP)*;
- E n'est pas rentable car ne contient que peu de cellules souches hématopoïétiques.

Nabelschnurblut-Stammzellspende: Wie ist der heutige Stand? / Don de cellules souches du cordon ombilical: point de la situation

Literatur/Références

- 1 WMDA Policy Statement on the Utility of Autologous or Family Cord Blood Unit Storage. http://www.worldmarrow.org/fileadmin/WorkingGroups_Subcommittees/DRWG/Cord_Blood_Registries/WMDA_Policy_Statement_Final_02062006.pdf.
- 2 Rosell PP, Virt G. Ethical Aspects of Umbilical Cord Blood Banking. Opinion of the European Group on Ethics in Science and new Technologies to the European Commission. Nr 19. (http://ec.europa.eu/bepa/european-group-ethics/docs/avis19_en.pdf). 2004.
- 3 Surbek DV, Schönfeld B, Tichelli A, Gratwohl A, Holzgreve W. Optimizing cord blood mononuclear cell yield: a randomized comparison of collection before vs after placenta delivery. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:311–2.
- 4 Surbek DV, Holzgreve W. Nabelschnurblut-Spenden für Stammzelltransplantationen. *Schweizerische Ärztezeitung*. 2000;(81):2285–6.
- 5 Surbek DV, Islebe A, Schönfeld B. Umbilical cord blood transplantation: acceptance of cord blood donation by pregnant patients. *Swiss Med Wkly*. 1998;128:689–95.
- 6 Danzer E, Holzgreve W, Troeger C, et al. Attitudes of Swiss mothers toward unrelated umbilical cord blood banking 6 months after donation. *Transfusion*. 2003;43:604–8.
- 7 www.bmdw.org.
- 8 Rubinstein P. Why cord blood? *Hum Immunol*. 2006;67:398–404.
- 9 van Rood JJ, Oudshoorn M. Eleven million donors in Bone Marrow Donors Worldwide! Time for reassessment? *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:1–9.
- 10 Gluckman E, Rocha V. Donor selection for unrelated cord blood transplants. *Curr Opin Immunol*. 2006;18:565–70.
- 11 www.cibmtr.org.
- 12 Gluckman E. History of cord blood transplantation. Special Issue BMT 2009, April.
- 13 www.ebmt.org.
- 14 Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood*. 2005;105:1343–7.
- 15 Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:2265–75.
- 16 Garderet L, Dulphy N, Douay C, et al. The umbilical cord blood alphabeta T-cell repertoire: characteristics of a polyclonal and naive but completely formed repertoire. *Blood*. 1998;91:340–6.
- 17 Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood*. 2001;97:2962–71.
- 18 Rocha V, Gluckman E. Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:34–41.
- 19 Rocha V, Wagner JE, Jr., Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med*. 2000;342:1846–54.
- 20 Reed W, Smith R, Dekovic F, et al. Comprehensive banking of sibling donor cord blood for children with malignant and nonmalignant disease. *Blood*. 2003;101:351–7.
- 21 Katiz-Benichou G. Umbilical cord blood banking: economic and therapeutic challenges. *Int J Healthcare Technol Manage*. 2007;8:468–77.
- 22 Rosenthal J. Hematopoietic stem cell transplantation with autologous cord blood units in two patients with severe aplastic anemia: time for reassessment? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(Suppl 2):100a.
- 23 Fruchtman SM, Hurler A, Dracker R, et al. The successful treatment of severe aplastic anemia with autologous cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10:741–2.
- 24 Ferreira E, Pasternak J, Bacal N, de Campos Guerra JC, Mitie Watanabe F. Autologous cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24:1041.
- 25 Sullivan MJ. Banking on cord blood stem cells. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:555–63.
- 26 Reimann V, Kögler G. Stammzellen aus Nabelschnurblut in der Transplantations- und regenerativen Medizin. *Dtsch Arztl Int*. 2009;106(50):831–6.

- 27 Delaney C, Heimfeld S, Brashem-Stein C, Voorhies H, Manger RL, Bernstein ID. Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution. *Nat Med.* 16:232–6.
- 28 Cai Y, Huang SL, Huang K, Chen HQ, Zhang XC. Comparison of efficacies of allogeneic hematopoietic stem cell transplantations between different routes of administration in mice. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2007;15:998–1004.
- 29 Macmillan ML, Blazar BR, Defor TE, Wagner JE. Transplantation of ex-vivo culture-expanded parental haploidentical mesenchymal stem cells to promote engraftment in pediatric recipients of unrelated donor umbilical cord blood: results of a phase I–II clinical trial. *Bone Marrow Transplant* 2008.
- 30 Wagner AM, Portmann-Lanz CB, Surbek D. Umbilical cord mesenchymal stem cells; Impact of Gestational and Morphometric Factors. *Reproductive Sciences* 2009;Volume 16, Number 3, (Supplement), March 2009.
- 31 Henning RJ, Abu-Ali H, Balis JU, Morgan MB, Willing AE, Sanberg PR. Human umbilical cord blood mononuclear cells for the treatment of acute myocardial infarction. *Cell Transplant.* 2004;13:729–39.
- 32 Ma N, Ladilov Y, Kaminski A, et al. Umbilical cord blood cell transplantation for myocardial regeneration. *Transplant Proc.* 2006;38:771–3.
- 33 Ma N, Stamm C, Kaminski A, et al. Human cord blood cells induce angiogenesis following myocardial infarction in NOD/scid-mice. *Cardiovasc Res.* 2005;66:45–54.
- 34 Henning RJ, Burgos JD, Ondrovic L, Sanberg P, Balis J, Morgan MB. Human umbilical cord blood progenitor cells are attracted to infarcted myocardium and significantly reduce myocardial infarction size. *Cell Transplant.* 2006;15:647–58.
- 35 Schmidt D, Mol A, Odermatt B, et al. Engineering of biologically active living heart valve leaflets using human umbilical cord-derived progenitor cells. *Tissue Eng.* 2006;12:3223–32.
- 36 Denner L, Bodenbun Y, Zhao JG, et al. Directed engineering of umbilical cord blood stem cells to produce C-peptide and insulin. *Cell Prolif.* 2007;40:367–80.
- 37 Haller MJ, Viener HL, Wasserfall C, Brusko T, Atkinson MA, Schatz DA. Autologous umbilical cord blood infusion for type 1 diabetes. *Exp Hematol.* 2008;36:710–5.
- 38 Portmann-Lanz CB, Schoeberlein A, Portmann R, Surbek D, et al. Turning placenta into brain: placental mesenchymal stem cells differentiate into neurons and oligodendrocytes. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:294 e1–e11.
- 39 Dasari VR, Spomar DG, Gondi CS, et al. Axonal remyelination by cord blood stem cells after spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2007;24:391–410.
- 40 Chen R, Ende N. The potential for the use of mononuclear cells from human umbilical cord blood in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis in SOD1 mice. *J Med.* 2000;31:21–30.
- 41 Ende N, Weinstein F, Chen R, Ende M. Human umbilical cord blood effect on sod mice (amyotrophic lateral sclerosis). *Life Sci.* 2000;67:53–9.
- 42 Lee JN KC, Lee CS, et al. Early phase I/II clinical trial results for human cord blood stem cell injection therapy for stress urinary incontinence. 103 rd annual meeting of the american urological association, Anaheim, CA, 2007.
- 43 Burt RK, Loh Y, Pearce W, et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA.* 2008;299:925–36.
- 44 ACOG committee opinion number 399 F. umbilical cord blood banking. 2008;111(2 Pt 1):475–7.
- 45 Pediatrics. AAo. Cord Blood Banking for Future Transplantation. *Pediatrics.* 2007;119:165–70.
- 46 EBMT. Press Kit. 2008.
- 47 Troeger C, Meyer-Monard S, Tichelli A, Bart T, Surbek D, Wagner AM, et al. Kommission Qualitätssicherung, Nabelschnurblutspende: Relevante Fakten, Expertenbrief No 24, SGGG 2007.
- 48 Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, et al. The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43:275–91.