



Das Ziel nicht kommerzieller Stammzellbanken

Biologische Vorteile von Nabelschnurblut für regenerative Therapien

Gesine Kögler

Hämatopoetische Stammzellen allogener Nabelschnurblutspenden aus öffentlichen Nabelschnurblutbanken werden seit über 15 Jahren sehr erfolgreich therapeutisch eingesetzt. Sie sind eine wichtige Quelle für Patienten mit malignen oder genetischen Erkrankungen, die nur durch eine allogene hämatopoetische Zelltransplantation geheilt werden können. Nabelschnurblut kann darüber hinaus der Etablierung von Zelltherapeutika aus nicht blutbildenden Stammzellen sowie von induzierten, pluripotenten Stammzellen [1], T-Zellen, natürlichen Killer-Zellen und selektionierten CD34+ zur Überbrückung oder Beschleunigung der blutbildenden Rekonstitution nach Transplantation dienen [2].

Die Gewinnung und Spende von (blutbildenden) Stammzellen aus dem Nabelschnurblut wurde 1992 in Deutschland für allogen und unverwandtes Nabelschnurblut in der Jose Carreras Stammzellbank in Düsseldorf etabliert (www.stammzellbank.de). Die Düsseldorfer Stammzellbank konnte bisher 1.228 Nabelschnurblutpräparate für Patienten weltweit zur Verfügung stellen (Stand: Februar 2016). Die öffentlichen „nicht kommerziellen“ Stammzellbanken verwenden nur gespendetes Nabelschnurblut ab der 36. Schwangerschaftswoche (SSW) mit Einverständnis der Mutter. Weltweit sind derzeit ca. 721.000 unverwandte Spenden in mehr als 160 nicht

kommerziellen Stammzellbanken gelagert und 41.472 Patienten mit über 70 Indikationen (u. a. maligne Erkrankungen des blutbildenden und lymphatischen Systems, Stoffwechselerkrankungen, Immundefekte, Tumoren, Hämoglobinopathien und genetische Defekte) konnten transplantiert werden (World Marrow Donor Association, Stand 2014).

Charakteristika hämatopoetischer Stammzellen aus Nabelschnurblut

Nabelschnurblut enthält im Vergleich zu adulten Stammzellquellen wie Knochenmark eine hohe Konzentration an sich selbst erneuernden blutbildenden Stamm- und jungen Vorläufer-Zellen (Progenitor-Zellen). Hal Broxmeyer hat

1986 erstmalig hochproliferative blutbildende Zellen im Nabelschnurblut beschrieben [3]. Bis heute ist nicht bekannt, warum diese Stammzellen bei Geburt in hoher Konzentration im Nabelschnurblut vorhanden sind, einen Tag nach der Geburt im Kind aber kaum noch nachgewiesen werden. Eine mögliche biologische Erklärung stellt die Umstellung der fetalen Hämatopoese von der fetalen Leber zum Knochenmark und die hypoxischen Sauerstoffbedingungen während der Fetalentwicklung dar. Ähnliche hypoxische Bedingungen führen zu vielfältigen, auf unterschiedlichen Entwicklungsstufen stehenden nicht blutbildenden Stammzellen im Nabelschnurblut wie mesenchymalartige, stromale Elemente, die unter anderem Knorpelzellen (relevant für die Knorpel/Knochenentstehung im Feten) hervorbringen können [4, 5, 6]. Zusätzlich zu diesen einzigartigen entwicklungsbiologischen Eigenschaften sind die Proliferationsfähigkeit, eine entsprechende längere Lebensdauer (Telomere) und noch ungeschädigte DNA- und DNA-Reparaturmechanismen hervorzuheben. Aufgrund ihres neonatalen Charakters assoziiert mit genetischer Stabilität und geringem Virusload sind gespendete gelagerte Nabelschnurblutzellen erfolgversprechende Kandidaten für die

Generierung von induzierten, pluripotenten Stammzellen (iPS). Inzwischen konnten unter anderem Endothelzellen, CD34+-Zellen sowie Stromazellen durch retrovirale oder andere Transduktionsmethoden (z. B. episodale Transduktion mit den Transkriptionsfaktoren OCT4, SOX2, KLF4 und c-Myc) von unterschiedlichen Arbeitsgruppen reprogrammiert werden [7, 8, 9]. Nachteile der iPS sind derzeit ähnlich wie bei embryonalen Stammzellen das Risiko der Tumorentstehung und der lange Zeitraum, den die Zellkultur und gerichtete Differenzierung bis zur kompletten Charakterisierung in Anspruch nehmen. Aus gesundheitspolitischen Gesichtspunkten sind Nabelschnurblut-abgeleitete Stammzellen nur in der allogenen Verwendung für die Geweberegeneration sinnvoll. Autologe (eigene) iPS-Zellen wären zwar eine Alternative, um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden, die Herstellung für den individuellen Patienten ist jedoch zu teuer und zu zeitintensiv [10]. Realistisch scheint, einige immunkompatible pluripotente Stammzellen unter Reinraumbedingungen aus bereits gelagertem Nabelschnurblut herzustellen und als Off-the-Shelf-Zellbank für die Allgemeinheit zur Verfügung zu stellen. Für den Einsatz in der regenerativen Medizin sind insbesondere HLA(human leukocyte antigen)-homozygote Präparate von Interesse, da sie von vielen Patienten nicht als fremd erkannt werden [1, 9].

Meilensteine und Vorteile des Einsatzes allogener Nabelschnurblutpräparate

Die erste Nabelschnurbluttransplantation erfolgte 1988 in Paris zwischen HLA-identischen Geschwistern bei der Indikation Fanconianämie. Der erste Fall der Behandlung einer Leukämie wurde 1992 berichtet [11]. Besonders ermutigend war die klinische Beobachtung, dass das Auftreten der akuten und chronischen GvHD („graft-versus-host disease“, Spender gegen Empfänger-Reaktion) vergleichsweise gering war, sogar dann, wenn ein oder mehrere HLA-Allele nicht übereinstimmten [12]. Bei Kindern steht die Behandlung von angeborenen Immundefekten, genetischen Erkrankungen und akuten Leukämien im Vor-

dergrund, bei adulten Patienten Leukämien, Lymphome und chronische Anämien. Nabelschnurblut wird alternativ zu Knochenmark oder peripheren mobilisierten Stammzellen eingesetzt, wenn kein passender Stammzellspender zur Verfügung steht. Dies wird jedoch regional, europa- und weltweit unterschiedlich gehandhabt. Die wichtigste Voraussetzung für die Transplantation ist die Mindestübereinstimmung der HLA-Gewebemerkmale. Trotz mehr als 22 Millionen weltweit registrierter Knochenmarkspender findet sich vor allem bei Rezidiven der Erkrankung oft nicht schnell genug ein Spender. Nabelschnurblut, das bei -196°C gelagert wird, kann dem Transplantationszentrum innerhalb kürzester Zeit zur Verfügung gestellt werden.

Ein weiterer Vorteil der Nabelschnurbluttransplantation ist die immunologische Unreife des Immunsystems zum Zeitpunkt der Geburt. Fehlende Gedächtnis-T-Lymphozyten und T-Zellen des nicht aktivierten, naiven Zelltyps sind Gründe, warum bei nicht komplett HLA-identischer Übereinstimmung transplantiert werden kann und die GvHD dennoch wesentlich schwächer ist. Aktuelle Daten zeigen, dass im Vergleich zwischen HLA-identischer Transplantation bei Erwachsenen (Geschwisterpaaren) zur unverwandten Knochenmark-/peripheren Stammzelltransplantation die Lebensqualität nach Nabelschnurbluttransplantation deutlich besser ist [13]. Dies ist auf eine viel schwächere oder gar nicht vorhandene chronische GvHD zurückzuführen; aktuelle Daten von Hiwarkar et al. klären den Mechanismus teilweise auf [14]. Klinisch wurden die Daten 2015 von Brunstein et al. bestätigt [15].

Ganz entscheidend für die Entwicklungen der letzten Jahre war die Etablierung der Doppelnabelschnurbluttransplantation bei Erwachsenen, die verringerte Rezidivrate bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie und neue Technologien, welche die Blutbildung ganz früh nach Transplantation durch vermehrte Zellzahlen (Expansion eines Nabelschnurblutes plus Infusion eines unmanipulierten Transplantates) verbessert haben [1]. Um gezielt erwachsenen Patienten zu helfen,

war eine enge Kooperation und Logistik zwischen nicht kommerziellen Stammzellbanken und Transplantationszentren im Weltverband notwendig.

Gewinnung und Charakterisierung hämatopoetischer Stammzellen aus Nabelschnurblut

Die Abnahme des Nabelschnurblutes nach Entbindung gesunder Neugeborener erfolgt nur dann, wenn die Mutter vor der Geburt über die freiwillige Spende des Nabelschnurblutes aufgeklärt wurde und eine Einverständniserklärung unterschrieben hat. Alle Daten werden nur durch eine verschlüsselte (pseudonymisierte) Personenkennziffer weitergegeben. Allogenes unverwandtes Nabelschnurblut ist in Deutschland ein Fertigarzneimittel. Dies bedeutet, dass die Gewinnung und Aufarbeitung einschließlich Kryokonservierung dem Arzneimittelgesetz (inklusive Aufarbeitung im Reinraum) unterliegt. Nabelschnurblutpräparate, die keine Zulassung haben, können nicht in Datenbanken weltweit eingestellt werden (Richtlinien der Bundesärztekammer).

Entscheidendes Qualitätskriterium eines Nabelschnurbluttransplantates ist neben dem HLA-(Gewebe)-Typ, der Bestimmung des Anteils an hämatopoetischen Vorläuferzellen und der negativen Testung auf Infektionsmarker, die Anzahl der kernhaltigen Zellen, die in einem Präparat enthalten sind. Derzeit gilt, dass ein Patient mindestens $3,7 \times 10^7$ kernhaltige Zellen/kg Körpergewicht erhalten muss, um die Mortalität nach Transplantation zu senken. Dies ist der Grund dafür, dass die großen Stammzellbanken weltweit nur ca. 10% aller erhaltenen gespendeten Nabelschnurblutpräparate mit einer Mindestzellzahl von $\geq 1,3-1,6 \times 10^9$ kryokonservieren. Daten des NMDP (www.marow.org) und NetCord (www.netcord.org) haben gezeigt, dass nur zellreiche Präparate durch die Transplantationszentren angefordert werden. Ein weiteres notwendiges Qualitätskriterium ist die NetCord/FACT-Akkreditierung, die international eine Vergleichbarkeit und Standardisierung der Produkte gewährleistet. Diese weltweite Standardisierung ist seit 2004 eine wesentliche Grundlage für die Verbesserung der klinischen Daten. Die qualita-

tive Anforderung für Transplantate ist hinsichtlich der Gesamtzellzahl (im Durchschnitt $1,9\text{--}2 \times 10^9$ kernhaltige Zellen) sehr hoch geworden. Dies entspricht in der Jose Carreras Stammzellbank Düsseldorf ca. 8 % der gelagerten Transplantate. Als Konsequenz bedeutet es für die Düsseldorfer Stammzellbank, dass in den letzten vier Jahren von ca. 12.000 Spenden pro Jahr nur die zellreichsten Präparate (10 %) eingelagert werden konnten.

Warum sind nur zellreiche Nabelschnurblutprodukte für die Transplantation geeignet?

Die Anzahl der kernhaltigen Zellen (TNC) steht in direkter Korrelation (zumindest bei Entnahme nach der 36. SSW) zu den CD34+-Blutstammzellen, die ca. 0,1–1 % der TNC darstellen. Sie spielen bei der Rekonstitution des Knochenmarks nach Konditionierung (Chemotherapie) und Bestrahlung eine ganz wesentliche Rolle. Je schneller die „Stammzellen“ im Patienten anwachsen (Engraftment), auch hämatopoetische Rekonstitution), desto früher wird der antileukämische Effekt des neuen Knochenmarks etabliert. Zusätzlich ist das Anwachsen der Zellen essenziell, um den Patienten gegenüber Bakterien und Viren zu schützen. Der Zeitpunkt bis zur Rekonstitution der Granulozyten ($> 500/\mu\text{l}$) und Thrombozyten ($> 20.000/\mu\text{l}$) erfolgt in der Regel nach 21 Tagen. Die Kinetik der Rekonstitution ist abhängig von der applizierten Zellzahl (TNC) und den CD34+-Blutstammzellen. Um die für eine Transplantation notwendige Zelldosis zu bekommen, sollte das Volumen der Spende möglichst groß sein (> 60 ml, besser 100–180 ml). Dieses Volumen ist allerdings biologisch sehr variabel. Die geringe Zellzahl im Nabelschnurblut war der Hauptgrund für die verzögerte hämatopoetische Rekonstitution und für die damit einhergehende erhöhte Transplantations-assoziierte Mortalität. Das Überleben nach Kaplan Meier liegt derzeit bei 3,8 Jahren. Wie **Abb. 1** zu entnehmen ist, versterben Patienten häufig in den ersten drei Monaten, in denen sich das neue blutbildende System ansiedeln muss. Ohne Transplantation hätten diese Patienten jedoch keine Chance auf Heilung.

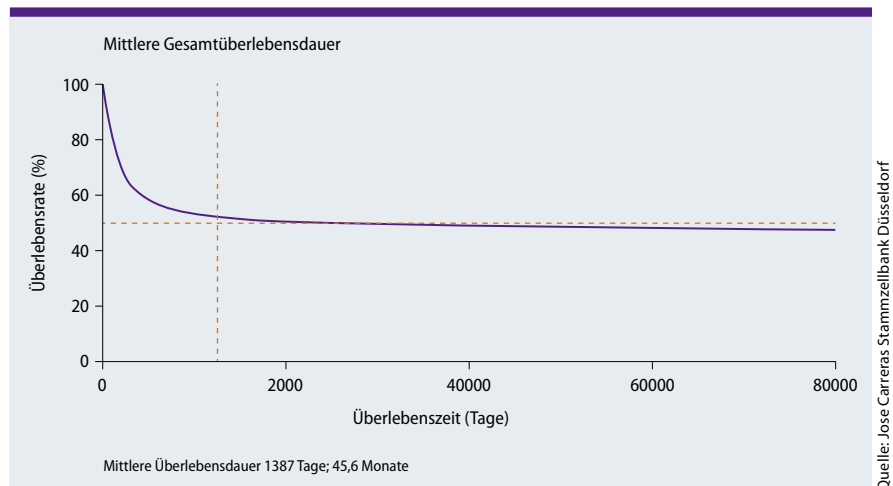


Abb. 1: Gesamtüberlebensdauer der Patienten (nach Kaplan Meier), die Nabelschnurblut der Düsseldorfer Stammzellbank erhielten

Erst als Stammzellbanken weltweit die Qualität ihrer Produkte (Zellzahl) erhöhten, konnten auch erwachsene (schwerere) Patienten erfolgreich transplantiert werden. Untersuchungen zeigten, dass auch zwei Nabelschnurbluttransplantate für einen Patienten transplantiert werden konnten [15]. Diese Option stellte den Durchbruch für adulte Patienten (> 70 kg) dar, mit Nabelschnurblut transplantiert zu werden. Inzwischen sind weltweit mehr als 60 % der mit Nabelschnurblut transplantierten Patienten Erwachsene. Ein dahingehender weiterer Erfolg war die Erkenntnis, dass Patienten nicht nur myeloablativ, sondern auch non-myeloablativ erfolgreich transplantiert werden konnten, eine Option für Patienten mit Komorbidität und einem Alter > 65 Jahre. Die nun vorliegenden klinischen Daten dieser Doppeltransplantationen zeigen den entscheidenden Vorteil, dass trotz HLA-Inkompatibilität die GvHD gering ist, dafür aber ein hoher Graft-versus-Leukämie-Effekt erzielt werden konnte, das bedeutet, dass viel weniger Rezidive auftraten [15].

Nicht hämatopoetische Stammzellen für die Knorpel- und Knochenregeneration

Nicht hämatopoetische Stammzellen wie stromale Zellen (u. a. mesenchymalartige adhärenente Zellen, andere Subtypen) haben unter normalen normoxischen Kulturbedingungen eine sehr geringe Frequenz im Nabelschnurblut. Aus ca. 30 % aller Nabelschnurblutpräparate

werden diese Zellen effektiv aus frischem Nabelschnurblut isoliert [16]. Unter hypoxischen Kulturbedingungen kann diese Frequenz auf ca. 80 % gesteigert werden [6]. Die Heterogenität der fetalen und neonatalen Progenitoren, die man nachweisen kann, lässt sich am ehesten mit der Wanderung und Zirkulation der Stammzellen von der fetalen Leber in das Knochenmark während der Fetalentwicklung erklären. Die einfachste Erklärung ist, dass sie „Relikte“ der unterschiedlichen Entwicklungsstufen der Fetalentwicklung sind. Stromale, in Stammzellbanken gelagerte Zellen, stellen eine denkbare Alternative für die Knorpel- und Knochenregeneration dar, was durch In-vivo-Modelle unterstützt wird. Hier sind die adhärenente stromale Zellen aufgrund ihrer biologischen Entwicklungsstadien gute Alternativen, weil die Zellen in vivo tatsächlich chondrogen (Knorpel) und osteogen (Knochen) differenzieren.

Nicht hämatopoetische Stammzellen bei neurologischen Erkrankungen

Tiermodelle für Schlaganfall, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinson oder Rückenmarksverletzungen zeigten in den unterschiedlichen Systemen und Applikationen mit Stammzellen eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs, Überlebensvorteile und eine Verbesserung des Verhaltensmusters, aber keine Differenzierung zu Neuronen. In diesen Modellen konnte eine Migration zum Schädigungsort sowie eine Unterstüt-

Hier steht eine Anzeige.



zung der autologen Neuronenregeneration festgestellt werden [17], wobei parakrine Mechanismen eine Rolle spielen. Studien der Duke University untersuchen derzeit die Verwendung von Nabelschnurblutzellen bei Kindern mit Zerebralparese und Hirnschädigungen wie Sauerstoffmangel bei der Geburt im autologen System [18]. Erste Ergebnisse sind vielversprechend, die Wirksamkeit kann aber erst durch langjährige kontrollierte Doppelblindstudien belegt werden. Interessant ist die klinische Option, diese Kinder nicht autolog, sondern allogene mit kurzzeitiger Immunsuppression zu transplantieren, wie von Min et al. gezeigt [19]. Dies bietet den Vorteil, dass man qualitativ hochwertige und gut charakterisierte Präparate zur Verfügung hat, die sofort verfügbar sind [20]. Erste klinische Studien zur Behandlung von Schlaganfallpatienten mit Nicht-HLA-, aber Blutgruppen-kompatiblen Nabelschnurblut werden derzeit in den USA auf der Basis der Erstpublikation von Romanov et al. [21] durchgeführt.

Projekt zur Charakterisierung von Nabelschnurbluttransplantaten für HIV-Patienten

Der sogenannte „Berliner“ Patient war der erste HIV-Patient, der durch die Transplantation mit einem veränderten CCR5-Gen, der Mutation CCR5-Delta32, aufgrund einer akuten myeloischen Leukämie, transplantiert und dadurch auch langfristig von HIV geheilt wurde [22]. Der Rezeptor CCR5 ist ein essenzieller Korezeptor bei der Infektion von HIV. Er ermöglicht das Andocken von HI-Viren an Makrophagen und T-Lymphozyten. Dieser erste Patient stimulierte die Idee, weltweit schon vorab nach Transplantaten mit dieser Mutation zu suchen. Da in den öffentlichen Stammzellbanken sowohl Testmaterial als auch die Transplantate selbst in hoher genetischer Vielfalt zur Verfügung stehen, entstand in Kooperation und durch Unterstützung von amfAR (American Foundation for AIDS Research) die Idee, diese Präparate in den USA als auch im Europäischen Konsortium auf diese Mutation zu testen. Ungefähr 1 % der Europäer zeigt eine homozygote Expression der Mutation. Die Testung und

Einstellung der geeigneten Transplantation soll gegenwärtig in ein weltweites Netzwerk erfolgen.

Endotheliale Progenitorzellen des Nabelschnurbluts und Thrombozytengel aus Plasma zur Wundheilung

Endotheliale Vorläuferzellen im Nabelschnurblut sind mögliche Kandidaten für eine Gefäßregeneration. Sie wurden erstmals 1997 beschrieben und später nur aufgrund ihrer Morphologie („cobblestone“, pflasterähnlich) charakterisiert [23]. Nur die zirkulierenden „endothelial colony forming cells“ (ECFC) stellen die nativen Endothelzellprogenitoren im Nabelschnurblut dar [23]. ECFC sind seltene Zellen, die mit 0,05–0,2 Zellen/ml im adulten Blut und in einer wesentlich höheren Konzentration von 2–5 Zellen/ml im Nabelschnurblut gefunden werden. Eine mögliche klinische Applikation von ECFC ist die Behandlung von Patienten mit Wundheilungsstörungen, deren Ursache in einer fehlenden Gefäßbildung liegt. Eine andere Option ist die Verwendung von ECFC im „tissue engineering“ in Kombination mit autologen oder allogenen Zellen unterschiedlicher Gewebe.

Thrombozytengel zur Behandlung des diabetischen Fußes

Aus verworfenen, nicht für die blutbildende Stammzellbank geeigneten Nabelschnurblutpräparaten wird derzeit in einer europäischen Studie Plättchengel hergestellt, das erfolgreich in der Behandlung von Ulcera (u. a. diabetischer Fuß, aber auch andere Indikationen) eingesetzt wird [24].

Fazit

Allogene blutbildende Stammzellen aus Nabelschnurblut sind heute ein weltweit etabliertes Verfahren zur Therapie hämatopoetischer Erkrankungen. Nicht hämatopoetische Stammzellen wie Endothelzellen und stromale Zellen können aus frischem Nabelschnurblut für regenerative Therapieansätze effizient isoliert werden. Aus bereits kryokonserviertem Nabelschnurblut können dagegen keine (!) klinisch relevanten Mengen nicht hämatopoetischer Stammzellen isoliert und angezüchtet

werden. Die Knochen- und besonders die Knorpelregeneration sind aussichtsreiche klinische Anwendungsbereiche bei der Verwendung von Nabelschnurblut in der regenerativen Medizin. Für die Applikation bei neurologischen Erkrankungen (u. a. bei Schlaganfall) können parakrine Mechanismen der Nabelschnurblutzellen genutzt werden. Induzierte pluripotente Stammzellen lassen sich aus unterschiedlichen hämatopoetischen und nicht hämatopoetischen Zellen des Nabelschnurblutes leicht gewinnen, sie sind derzeit ein guter Ansatzpunkt für Forschungszwecke und die Etablierung von allogenen iPS-Stammzellbanken. Die Sammlung von bestimmten CCR5-Delta32-Mutationen im weltweiten amfAR-Projekt zur Transplantation von HIV-Patienten ist überhaupt nur durch die Kooperation der öffentlichen nicht kommerziellen Stammzellbanken möglich, da nur in den Stammzellbanken eine hohe genetische Vielfalt vorhanden ist und damit diese Mutation auch selektiv getestet werden kann.

Für die nicht kommerziellen Stammzellbanken weltweit ist der wichtige und entscheidende Faktor: die altruistische Nabelschnurblutspende und die Kooperation mit den Hebammen und Ärzten der Frauenkliniken!

Literatur

www.springermedizin.de/gyn-und-geburtshilfe

Prof. Dr. Gesine Kögler

Jose Carreras Stammzellbank, Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika, Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika, Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität, Moorenstraße 5 40225 Düsseldorf E-Mail: Gesine.Koegler@med.uni-duesseldorf.de

Danksagung: Herzlicher Dank an die angeschlossenen Frauenkliniken und deren Mitarbeiter, ohne die die José Carreras Stammzellbank nicht existieren könnte. Alle kooperierenden Kliniken sind auch unter www.stammzellbank.de aufgelistet.

Literatur

1. Rao MS et al. Developing Induced Pluripotent Stem Cell-Based Therapy for the Muses. *Stem Cells Transl Med.* 2015; 5(2):129-131.
2. Thompson PA et al. Umbilical cord blood graft engineering: challenges and opportunities. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50 Suppl 2:S55-62.
3. Broxmeyer HE. Primitive hematopoietic stem and progenitor cells in human umbilical cord blood as an alternative source of transplantable cells. *Cancer Treat Res.* 1986; 84:139-48.
4. Kogler G et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med.* 2004; 200:123-35.
5. Liedtke S et al. The HOX Code as a „biological fingerprint“ to distinguish functionally distinct stem cell populations derived from cord blood. *Stem Cell Res.* 2010; 5:40-50.
6. Laitinen A et al. The effects of culture conditions on the functionality of efficiently obtained mesenchymal stromal cells from human cord blood. *Cytotherapy.* 2016; 18(3):423-437.
7. Zaehres H et al. Induction of pluripotency in human cord blood unrestricted somatic stem cells. *Exp Hematol.* 2010;38:809-18
8. Haase A et al. Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood. *Cell Stem Cell.* 2009;5:434-41.
9. Zhou H et al. Can cord blood banks transform into induced pluripotent stem cell banks? *Cytotherapy.* 2015; 17(6):756-764.
10. de Rham C et al. Potential and limitation of HLA-based banking of human pluripotent stem cells for cell therapy. *J Immunol Res.* 2014; 2014:518135.
11. Gluckman E et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi’s anemia by means of umbilical –cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321:1174-8
12. Kurtzberg J. To Match or Not to Match in Cord Blood Transplantation: A Modern Look at a Recurring Question. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(3):398-399.
13. Liu HI et al. Similar survival, but better quality of life after myeloablative transplantation using unrelated cord blood vs. matched sibling donors. Similar survival, but better quality of life after myeloablative transplantation using unrelated cord blood vs matched sibling donors in adults with hematologic malignancies 2014; *BMT*, 1-7.
14. Hiwarkar P et al. Cord blood T cells mediate enhanced antitumor effects compared with adult peripheral blood T cells. *Blood* 2015; 126.
15. Brunstein CG et al. Impact of Allele-Level HLA Mismatch on Outcomes in Recipients of Double Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 22(3):487-492.
16. Kluth SM et al. DLK-1 as a marker to distinguish unrestricted somatic stem cells and mesenchymal stromal cells in cord blood. *Stem Cells Dev.* 2010;19:1471-83.
17. Trapp T et al. Hepatocyte growth factor/c-MET axis-mediated tropism of cord blood-derived unrestricted somatic stem cells for neuronal injury. *J Biol Chem.* 2008;283:32244-53.
18. Kurtzberg J. Status of a clinical trial of autologous cord blood cells for the treatment of cerebral palsy and other acquired brain injuries, ESH, 2015, Monaco
19. Min K et al. Umbilical cord blood therapy potentiated with cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. 2013; *Stem Cells* 31: 3: 589-91.
20. Sun J et al. Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders. *Transfusion.* 2010; 50(9):1980-1987.
21. Romanov YA et al. Human allogeneic AB0/Rh-identical umbilical cord blood cells in the treatment of juvenile patients with cerebral palsy. *Cytotherapy.* 2014; 17(7):969-978.
22. Hutter G et al. CCR5 Targeted Cell Therapy for HIV and Prevention of Viral Escape. *Viruses.* 2015; 7(8):4186-4203.
23. Kogler G et al. Future of cord blood for non-oncology uses. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44:683-97.
24. Greppi N et al. Treatment of recalcitrant ulcers with allogeneic platelet gel from pooled platelets in aged hypomobile patients. *Biologicals.* 2011; 39(2):73-80.