

תאי אב מדם חבל הטבור למטרות השתלה וטיפול רגנרטיבי

בבנקי דם חבל הטבור העולמיים מאוכסנים כיום כמיליון וחצי דגימות דם חבל הטבור, מתוכן כחצי מיליון דגימות בבנקי דם חבל הטבור הציבוריים. תרומה פשוטה של חומר ביולוגי, אשר עד לאחרונה הושמד ולא היה בו שימוש, מוקפאת עתה ומשמשת להשתלות בחולים הסובלים ממחלות ממאירות או גנטיות

פרופ' ארנון נגלר

דם חבל הטבור עשיר בתאי אב בעלי יכולת שגשוג גבוהה ולכן הוא מקור טוב להשתלות תאי אב. תאי הגזע הצעירים של מערכת הדם (המערכת ההמטופויטית) הם בעלי יכולת גבוהה ביותר לחדש את מערכת הדם ואת מערכת החיסון לאחר טיפול כימותרפי. בנוסף, האיטוף של דם חבל הטבור בחדר הלידה הוא יחסית פשוט ולא מהווה כל סיכון ליולדת או לולד. איטוף שתל חבל הטבור חוסך לכן את הצורך לשאוב שתל מח עצם בחדר ניתוח או לחלופין לאסוף דם פריפרי לאחר זריקות ניאופוגן ופרזיס.

בעבר שימשו תאי דם חבל הטבור להשתלה, בעיקר בילדים, במחלות תורשתיות כגון אנמיה ע"ש פנקוני וכשלים של מערכת החיסון, או במחלות מטבוליות ומחלות ממאירות כגון לוקמיה חריפה מסוג לימפטי או מילואידי, וזאת עקב נפח דם קטן של דגימות דם חבל טבור ומספר תאים אבסולוטי קטן.

כשנים האחרונות, לא רק שיש עלייה גדולה מאוד במספר המושללים מדם חבל טבור אלא שרוב ההשתלות של דם חבל הטבור מבוצעות כמבוטרים, דבר שהוא הגיוני כיוון שמחלות ממאירות המטולוגיות שכיחות יותר בגיל המבוגר. לדוגמה, לוקמיה מילואידי חריפה שכיחה הרבה יותר בגיל מעל 65 שנה. הרבר התאפשר הודות לפיתוחים חדישים ובעיקר השתלות של שני דמי חבל טבור בעת ובעונה אחת. עד היום בוצעו בעולם יותר מ-20 אלף השתלות דם חבל טבור ובשנים האחרונות מבוצעות מדי שנה עד אלף השתלות מדם חבל הטבור.

השתלת חבל הטבור הראשונה בעולם בוצעה בצרפת ב-1988 בילדה עם מחלה גנטית (אנמיה ע"ש

פנקוני). השתלת חבל הטבור הראשונה בישראל בוצעה ב-1994 ובנק דם חבל הטבור הראשון בארץ הוקם ב-1994. עד כה בוצעו בישראל יותר מ-100 השתלות מדם חבל טבור, כ-70 השתלות דם חבל טבור בוצעו בילדים, כ-40 במבוגרים, וזמן תוך שימוש בשתי מנות דם חבל טבור מעורות בו זמנית לחולה.

תרומה פשוטה של חומר ביולוגי, אשר עד לאחרונה הושמד ולא היה בו שימוש, מוקפאת עתה ומשמשת להשתלות בחולים הסובלים ממחלות ממאירות או גנטיות. בישראל, כ-120 אלף לידות בשנה. בעתיד, ייתכן שתאי דם חבל הטבור ישמשו גם לריפוי רקמתי ויהוו את המקור העיקרי לתאי גזע. ייתכן שדמי חבל הטבור ישמשו בעתיד לא רק להשתלה של תאים המטופורטיים במחלות ממאירות או גנטיות אלא גם לטיפול רגנרטיבי של מחלות באיברים וברקמות אחרים כגון מחלות דגנרטיביות של מערכת העצבים, מחלות סחוס ועצם ועוד.

בנק דם חבל הטבור

בנק דם חבל טבור הוא מתקן הקפאה עם מכלי חנקן נוזלי ב-196°C- שבו מוקפאים דמים הנאספים מהשליה לאחר לידת הוולד. כל מכל מסוגל להכיל כמה אלפי דגימות. דמים אלה עוברים בדיקות מעבדה מקיפות ומתוחכמות לפני הקפאתם על מנת להבטיח את יכולתם לשמש בהשתלת האי אב ולהציל חיי אדם. המערכת כולה ממוחשבת, כך שניתן לאתר באופן מדויק את מקומה של כל דגימת דם חבל טבור במכל ההקפאה.

בנק דם חבל הטבור הוא משאב לאומי ולכן הוקמו בשנים האחרונות בנקים כסוג זה בכל המדינות המפותחות. הבנקים קשורים זה בזה ברשת מחשבים

ותחת ארגוני הגג AAB-1 NetCord, NMDP, כך שכל מדינה יכולה לתרום דגימות לרעותה בשעת הצורך וגם לקבל שתלים מארצות חוץ לחוליה. קיימים שני סוגים של בנקי דם חבל טבור, ציבורי ופרטי, ההבדל ביניהם נמצא בסוג הבעלות על הדם הטבורי.

הבנק הציבורי - בנק דם חבל טבור ציבורי מוקם בדרך כלל על ידי גוף ממלכתי ככספי תרומות או ככספי מוסדות רפואיים, משרד הבריאות, האגודה למלחמה בסרטן ועוד. בנקים אלה מוקמים בדרך כלל בבתי חולים ועליהם לעמוד בסטנדרטים בינלאומיים של שתלי תאי אב ובנקי דם, אשר יבטיחו את איכות הדגימה, שהרי חיי חולה יהיו תלויים באיכות דגימה זו.

בבנק דם חבל טבור מוקפאות דגימות מדם חבל הטבור שנאספות בחדרי לידה בבתי חולים. האם חותמת על טופס הסכמה מרעת כי דם חבל הטבור הנאסף מילדה אינו שייך לה או לולד והיא תורמת אותו לכל מי שנוקק להשתלה בארץ או בעולם ללא הברל רת, גזע, צבע, נין או לאום ואשר אין לו תורם מתאים בקרב בני משפחתו. הדגימות בבנקים הציבוריים מוקפאות לכן באופן מספרי ולא באופן שמי. כלומר, כל דגימה מקבלת מספר מזהה ואיננה נקשרת בשמו של התורם. כל דגימה עוברת סדרה נרחבת של בדיקות מעבדה על מנת להבטיח את איטתה וכדי שלא יהיה צורך בעתיד להתקשר אל התורם על מנת לבצע בדיקות נספות אם וכאשר תימצא הדגימה מתאימה להשתלה. כאמור, הדגימות מבנק הדם הציבורי עומדות לרשות כל מרכז השתלות וכל חולה הנוקק להשתלה ואין לו תורם מתאים בקרב בני משפחתו.

הבנק הפרטי - שונה מהבנק הציבורי באופן

תפעלו, ישנן בו מוקפאות דגימות דם חבל טבור באופן שמי, אישי ופרטני. הדגימות הן רכושם של התורמים אשר משלמים מכספם עבור האיסוף וההקפאה של הדגימה דם חבל הטבור. הדגימות מהוות מעין ביטוח חיים לתורם ואינן יכולות לשמש את כלל החברה והחולים הנזקקים לתרומה.

השתלת דם חבל טבור

השתלת תאי גזע מציעה ריפוי הארכת חיים לשורה ארוכה של מחלות ממאירות ונגטיות. רק לאחר מכל ארבעה חולים הנוקק להשתלה נמצא תורם מתאים, במערכת סיווג ותיאום הרקמות, במשפחה. קיים יחס ישיר בין רמת המתאם במערכת סיווג ותיאום הרקמות בין החולה והתורם לבין הצלחת השתלת תאי הגזע. כדי להגביר את הסיכוי למציאת תורם מתאים להשתלה, הוקמו ברחבי העולם ובישראל מאגרי מידע של מתנדבים שעברו סיווג ותיאום רקמות ומוכנים לתרום את תאי הגזע שלהם להשתלה. בשנים האחרונות נמצא שראי גזע מדם חבל טבור (דם השליה) הם תאים מצוינים הן למטרות השתלה והן למטרות ריפוי גנטי. תאים אלה הם קדומים יותר מבחינת ההיררכיה ההמטולוגית מהתאים המקבילים במח העצם או בדם פריפרי. מאידך, המערכת החיסונית כדם חבל טבור היא בתולית יותר והכן דם חבל טבור הוא מקור אטרקטיבי לתאי גזע להשתלה במחלות גנטיות ובממאירויות. מתוך נקודת מרצא זו הוקמו בשנים האחרונות ברחבי העולם בנקי דם חבל טבור, שבהם מוקפאים דמי חבל טבור הנאספים בחדרי הלידה מלידות נרמליות, לאחר חתימה על הסכמה מדעת. איסוף הרם הטבורי לא מהווה סיכון לאם או לולד. לאחר סדרת בדיקות ארוכה, כולל סיווג רקמות, דמי חבל הטבור מוקפאים ב-196°C ועומדים לרשותו של כל חולה הנוקק להשתלה.

יתרונות תאי אב מדם חבל הטבור

בשל התכונות הביולוגיות הטובות של דם חבל הטבור, ניתן לבצע את ההשתלה מדם חבל הטבור בהתאמה חלקית של מערכת סיווג ותיאום הרקמות ואין הכרח בהתאמה מלאה - דבר המגדיל באופן משמעותי את הסיכוי למצוא תורם להשתלה.

עקב זאת הוקמו ברחבי העולם ובארץ בנקי דם חבל טבור. בישראל פועלים שלושה בנקי דם חבל טבור ציבוריים, במטרה להעניק לאזרחי המדינה הזקוקים לתורם להשתלת דם חבל טבור מקרב בני המשפחה, או שאין להם תורם מתאים במשפחה, את האפשרות למציאת תורם מתאים. לאחרונה זכו הבנקים הציבוריים בארץ להכרה ולהתיכה תקציבית ממשרד האוצר הבריאות.

היתרונות בהשתלת דם חבל טבור הם:

1. סיכוי למציאת שתל מהר יותר והמספר גדול יותר של חולים.
2. העדר סכנה העדר צורך בנייתו או במתן טיפול

מכין לתורם.

3. שתל הנקי מגורמים מזדמנים או מתאי גידול.

4. שכיחות נמוכה יותר של מחלת השתל נגד מאכסן,

מחלה שהיא עקב אכילס של ההשתלה האלוגנאית

ובה מערכת החיסון של השתל (הלימפוציטים

בשתל) תוקפת את החולה.

5. היכולת לבצע השתלה בהתאמה חלקית של

מערכת סיווג ותיאום הרקמות בין החולה לתורם.

השתלות שמקורן בתאי דם טבורי חוסכות ניתוח

ו/או מתן גרמי גידול המטופרטיים לצורך

לקחת תרומת תאי גזע וכרוכות בפחות סיבוכים

אימונולוגיים לאחר ההשתלה. השתל גם זמין באופן

כמעט מיידי.

רק לאחר מארבעה חולים הנוקקים להשתלת תאי

גזע המטופרטיים יש תורם מתאים במשפחה.

כלומר, שלושה מבין ארבעה חולים שניתן להציל

או להאריך את חייהם על ידי השתלה תלויים

במציאת תורם חלופי, בדרך כלל תורם זר. עד

לאחרונה אותרו התורמים הזרים כמאגרי מידע למח

עצם, אלא שמלאכת האיתור אורכת מספר חדשים

בממוצע והשתל לא זמין באופן מיידי.

תאי דם חבל הטבור מהווים גם מקור מצוי לתרפיה

גנטית זאת בשל היותם תאים צעירים ובשל יכולת

ההתחדשות הגבוהה שלהם. הטיפול של תרפיה

גנטית נמצא בחזית הרפואה מאחר שהוא מציע

(לפחות באופן תיאורטי) ריפוי לחולים עם מחלות

גנטיות, שהם בדרך כלל בני מיעוטים וקבוצות

אתניות סגורות. תאי דם חבל הטבור יכולים לשמש

גם לטיפול המביא להתחדשות רקמות רבות בעף

הניזוקות מתהליכים וממחלות שונות. לדוגמה, תאי

גזע המטופרטיים מקבילים משמשים כיום כטיפול

בחולים הסובלים ממחלת לב איסכמית. תאי גזע

מדם חבל הטבור יכולים להביא ליצירה מחדשת

ולצמיחה של כלי דם. באופן דומה, תאי גזע

המטופרטיים משמשים ליצירת עצם וסחוס ובחיות

מעבדה ניתן אף ליצור מהם דקמה נירולוגית או

רקמת כבד שאולי תוכל לשמש לחולים עם מחלות

ניונית או עם אי ספיקה כבדית.

כדי להבטיח את האיכות הביולוגית של דם

חבל הטבור המוקפא, את היכולת להציל חיי

אדם או לשמש לטיפול רקמתי, על הבנקים

הטבוריים לעבור הסמכה הן של משרד הבריאות

הן של גופים רגולטוריים בינלאומיים כדוגמת

ה-FACT/NETCORD או ה-AABB. בנק דם חבל

הטבור של שיבא בתל השומר עבר הסמכות אלו

הוא חבר בארגון בנקי דם חבל הטבור האיורפאיים

(NETCORD) האמריקאי (NMDP). בנק דם טסוף

נמצא תחת אחריות מד"א שבמסגרתו פועל גם בנק

פרטי בשם "בדמיך חיי".

יתרונות ההשתלה מדם חבל הטבור

אחד היתרונות העיקריים של השתלה מדם חבל

הטבור הוא שכיחות נמוכה יותר של מחלת

השתלת תאי גזע מדם פריפרי מתורם זר. הקיום והקיום ללא מחלה לאחר השתלת דם חבל טבור מתורם זר נמצאו גם הם בהתאמה למספר התאים הנקלארים שהשתלו.

מקובל היום שיש לערוך לחולה ביום ההשתלה מינימום של 2.5×10^7 תאים נקלארים לק"ג ו- 1.7×10^6 תאי גזע לק"ג. במידה שמערים פחות תאים, הקליטה נמצאה איטית יותר והתמותה בהשתלה נמצאה גבוהה יותר. באופן כללי, בגלל הקליטה האיטית יחסית בהשתלה מדם חבל טבור, התמותה ב-100 הימים הראשונים לאחר ההשתלה (אחר מהמדדים המקובלים להצלחת ההשתלה המטופיטית בכלל) גבוהה באופן משמעותי בהשתלה מדם חבל טבור בהשוואה להשתלת מח עצם או תאי גזע מדם פריפרי.

השתלות דם חבל טבור במבוגרים

בשל המיעוט האבסולוטי של תאי גזע כרם חבל הטבור באופן פרטני ובגלל העובדה שבהשתלה המטופיטית בכלל, קיים יחס ישיר בין כמות התאים המעורים לחולה להצלחת ההשתלה. כאמור, בשנים הראשונות רוב ההשתלות של דם חבל טבור ביצעו כילדים עם מחלות גנטיות או ממאירות. בשנים האחרונות, בעקבות חידושים שחלו בתחום ובעיקר השתלות של שני דמי חבל כמו גם שיפור הניסיון של המרכזים השונים, רפואה תומכת וירידה משמעותית בתמותה בהשתלות דם חבל טבור, מבוצעות יותר ויותר השתלות דם חבל טבור במבוגרים. לזאת יש חשיבות גדולה כיוון שעיקר התחלואה ההמטואונקולוגית היא בגיל המבוגר.

המוכילים בתחום השתלות דם חבל טבור במבוגרים הם E. Gluckman ו-1 V. Rocha מצרפת, Prof. Takahashi ו-1 Langhlin מארצות הברית, מיפן. במאמרים מובילים שהתפרסמו לאחרונה בעיתונים מהשורה הראשונה כדוגמת New Eng J. Med ו-Blood, דווח על מאות חולים מבוגרים עם לוקמיה חריפה שעברו השתלת דם חבל טבור ותוצאות ההשתלה לא נמצאו שונות באופן משמעותי מהשתלות מח עצם או תאי גזע מדם פריפרי מתורמים זרים בהתאמה חלקית או מלאה. דהיינו, הקיום ללא מחלה, התמותה והישנות המחלה היסודית לא נמצאו שונים בין השתלת תאי גזע מדם חבל טבור להשתלת מח עצם או דם פריפרי.

מאידך, הקליטה, הן של השורה הלבנה והן של השורה המגקריצטרית, נמצאה נמוכה יותר לאחר השתלת דם חבל טבור. התוצאות הטובות ביותר בהשתלת דם חבל טבור במבוגרים מדווחות מיפן; פרופ' Takahashi ו-1 Langhlin חזרו סיקמו לאחרונה 100 השתלות דם חבל טבור במבוגרים עם ממאירויות המטולוגיות הדיווחו על הצלחות מרשימות עם קיום של 80 אחוז - תוצאות טובות יותר מאשר

השתל נגד המאכסן, שהיא גורם התמותה העיקרי בהשתלות תאי אב. שכיחות נמוכה זו נובעת מחוסר הבשלות של מערכת החיסון כרם חבל הטבור. חוסר בשלות זה מביא לאפשרות של ביצוע השתלות בחוסר התאמה של מערכת סיווג ותיאום הרקמות בין המושתל לתורם, דבר המגביר באופן משמעותי את הסיכוי למצוא תורם זר לחולה הנזקק להשתלה. הזמן הממוצע למציאת תורם זר מתאי אב לחולה המשתייך לקבוצת הרוכ באוכלוסיה הוא כארבעה חודשים, אך הסיכוי למצוא תורם מח עצם לחולה המשתייך לקבוצות המיעוט באוכלוסיה נמוך הרבה יותר ומשך החיפוש ארוך יותר וזאת כיוון שקבוצות המיעוט אינן מיוצגות כהלכה במאגרי תורמי מח העצם. הסיבות הסוציאוקומיות לכך הן מרובות אך מחקרים הראו שההיענות וההתנדבות בתרומת מח עצם בקבוצות המיעוט נמוכות יותר ולכן הייצוג שלהם במאגרי מח עצם קטן. דעות קדומות ולעתים אף אמונה דתית מהוות גם הן גורם מעכב. לעומת זאת, מציאת שתל בבנק דם חבל טבור אורכת ימים בודדים והסיכוי למציאת התרומה להשתלה גבוה. כיוון שאין צורך להקפיד על התאמה מוחלטת של מערכת סיווג הרקמות ניתן גם למקד את איסופי הרם הטבורי לקבוצות מיעוט שאינן מיוצגות דיין במאגרי מח עצם.

יתרון בולט נוסף לבנק הדם הטבורי הוא בכך שכאשר נמצאה דגימה מתאימה להשתלה, הרי שהדגימה כבר עברה את הבדיקות הרפואיות והיא זמינה, מועברת למרכז ההשתלות באופן מיידי ומאפשרת לבצע את ההשתלה במהירות. כאשר נמצא תורם מתאים במאגרי תורמי מח עצם, יש צורך לבצע לו בדיקות רפואיות ולהתאים עימו מועד השתלה. למרבה הצער, לא אחת אנו נתקלים בבעיה שתורם מסרב לתרום או שאינו זמין בשעה שיש צורך לבצע השתלה דחופה.

השתלות מדם חבל טבור מתורמים זרים (Unrelated)

הסדרות הגדולות של השתלות מדם חבל טבור מתורמים זרים מקוון באירופה (EuroCord) ובארצות הברית (IBMT) הן מסכמות מאות השתלות, בעיקר באינדיקציות של מחלות ממאירות מסוג לוקמיה לימפטית ומילואידית חריפה אך גם בלימפומה ובממאירויות נדירות יותר. נמצא שקיים יחס ישיר בין מספר התאים הנקלארים (TNC) ובחלק מהריווחים בין מספר תאי הגזע ההמטופיטיים (CD34) לבין מהירות הקליטה. קליטה מילואידית הרשגה בממוצע ביום ה-28 וקליטה של השורה הטורמבוציטית ביום ה-60 אך לעתים הקליטה היא אף איטית יותר. נמצא גם יחס בין מידת ההתאמה של סיווג ותיאום הרקמות בין דם חבל הטבור לבין החולה ומהירות הקליטה. שכיחות מחלות שתל נגד מאכסן נמצאה נמוכה יותר בהשתלות מדם חבל טבור מתורם זר בהשוואה להשתלת מח עצם או

מדם חבל טבור בעזרת חומרים המדכאים מתליציה של גנים (המתליציה גורמת להשתקת גנים) ואו חומרים המדכאים דאצטילציה. אחד מהחומרים הללו הוא החומצה הוולפריית (Valporic) המשמשת כתרופה נגד אפילפסיה.

שימוש בתאים מזנכימליים מדם חבל טבור לריפוי רקמתי

שימוש בתאים מזנכימליים לריפוי רקמתי מעודד לאחרונה הרים נרחבים. בשנים האחרונות נמצא שדם חבל הטבור מכיל לא רק תאי אב המטופורטיים אלא גם תאים מזנכימליים (תאי תשתית) שאינם מבטאים אנטיגנים המטופורטיים ואשר מבטאים אנטיגנים כדוגמת CD105, CD90, נרביקים למשטחי פלסטיק ומסוגלים להתמייין לרקמות עצם, סחוס ושומן.

ניתן לגדל תאים מזנכימליים לא רק מדם חבל טבור אלא גם מהשליה. תאים אלה, שנמצאו כמגבירים את יכולת הקליטה של תאי גזע המטופורטיים במודל חיה, נמצאים בנסינות קליניים בחולים עם חוסר אספקת דם לגפיים התחתונות.

התאים המזנכימליים יכולים להתמייין לתאים של מערכות אחרות בתלות בגורמים סביבתיים, גורמי גידול וגורמי בקרה שונים. הנושא עדיין מחקר ברובו. במידה שהתוצאות הראשוניות יתאמתו, יש בכך כמובן פוטנציאל רפואי גדול ומלהיב. מקובל לחשוב שתאים מזנכימליים יכולים להתמייין לא רק לסחוס, עצם ושומן (רקמות מזודרמליות) אלא גם לכלי דם וייתכן גם לתאים של מערכת עצבים מרכזית - דבר שהוכח בחיות מעבדה ובנסינות קליניים ראשונים. יכולת ההתמיינות שלהם לאיברים אחרים עדיין אינה מוכחת כל צרכה.

לסיכום, דם חבל טבור הוא מקור אטרקטיבי להשתלת תאי אב המטופורטיים וטיפול רקמתי. בעזרת החידושים הפיתוחיים האחרונים בתחום, ניתן היום להציע טיפול בתאי דם חבל טבור לחולים רבים הנוקטים לתאי אב לריפוי. מספר ההשתלות בעולם, תוך שימוש בדמי חבל טבור, הולך ועולה באופן אקספוננציאלי. מספר דמי חבל הטבור המוקפאים בבנקי דם חבל טבור ציבוריים שעברו הסמכה (כ-30 במספר) נאמד במספר מאות אלפים. מספר זה לא רק שעונה על הצרכים הקיימים אלא גם מאפשר פיתוח וקידום התחום. עבודות אחרונות מרמזות שיתכן כי כעתיד תאי גזע מדם חבל הטבור ישמשו כמקור העיקרי לשלל במחלות המטולוגיות ממאירות. כאשר לשימושים נוספים, ימים יגידו.

פרופ' ארטן נגל, מנהל המערך ההמטולוגי ובנק דם חבל הטבור הציבורי, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר

בהשתלות מח עצם מתורמים זרים במבוגרים עם ממאירויות המטולוגיות כיפן.

טכניקות השתלה חדשות

המגזע העיקרית בהשתלות מדם חבל טבור היא מהירות הקליטה. הקליטה לאחר השתלה מדם חבל טבור איטית בעשרה ימים עד 14 יום בהשוואה להשתלת מח עצם או תאי גזע מדם פריפרי, ואחרי הקליטה נמוכים כבעשרה אחוזים. קיימות היום מספר שיטות הבאות לענות על חיסרון זה, כמה מהן נמצאות עדיין בניסויים קליניים ואחרות נמצאות כבר ברפואה השגרתית במבוגרים. השיטה המובילה, הנמצאת כבר בקליניקה, היא השתלה של שני דמי חבל טבור לחולה מבוגר אחד. באופן היסטורי, ההשתלה הראשונה של דם חבל טבור בשנות ה-70 המוקדמות ברצועה כאשר לחולה נתנו כעדידי שישה דמי חבל טבור שונים (רק דם טבור אחד נקלט). בסין, במשך שנים ברצועה השתלות עם מספר דמי חבל טבור. בעולם המערבי ההשתלות הראשונות של שני דמי חבל טבור ברצועה על ידי Wagner וחבריו ממניסוטה, ארצות הברית. Wagner דיווח במאמר מוביל ב-Blood על השתלות של שני דמי חבל טבור בחולים מבוגרים לאחר טיפול מכין קטן מינץ. השתלים נקלטו ביום השמיני-עשירי - תוצאה מהפכנית. בתקופה הראשונה (שלושה שבועות ראשונים לאחר ההשתלה) נמצא חומר גנטי (DNA) שהעיד על קליטה של שני דמי חבל טבור ובהמשך השתלט דם חבל טבור אחד וחברו נדחה. עד היום ברצועה יותר מאלף השתלות של שני דמי חבל טבור באותו חולה והתוצאות חוזרות על עצמן, אם כי הקליטה לרוב איטית יותר מאשר דווח במאמר הראשון.

שיטות נוספות להגברת הקליטה הן השתלות דמי חבל טבור שהורבו במעבדה בעזרת תערובת של גורמי גידול המטופורטיים. אלו השתלות של דמי חבל טבור שעברו הרבייה חוץ גופית בעזרת מולקולות המעכבות התמיינות ומגבירות לכן את יכולת השגשוג של תאי הגזע. המולקולה המובילה בתחום היא ה-TEPA, מולקולה המסלקת את הנחושת מהתאים ועל ידי כך מעכבת את התמיינות תאי הגזע וגורמת להתרבותם. כעת מתבצע ניסוי פיבוטלי בשיטה זו במרכזים רבים באירופה ובארצות הברית. בשיטה זו הושלחו כ-70 חולים עם תוצאות ראשוניות מבטיחות. מרכז ההשתלות בשיבא משתתף בניסוי זה (StemEx) ומישה חולים כבר הושלחו בשיטה החדשנית. שיטות נוספות הן השתלה בו זמנית של תאי גזע מדם חבל טבור עם תאים מזנכימליים מהשליה או ממקור אחר. השתלה של תאי גזע מדם חבל טבור יחד עם תאים המטופורטיים מדם פריפרי בהתאמה חלקית (לרוב בילדים כאשר התאים הפריפריים ניתנים מאחד ההורים). שיטה נוספת היא הרבייה של תאי גזע

1. Stanevsky A, Shimoni A, Yerushalmi R, Nagler A. Cord Blood Stem Cells for Hematopoietic Transplantation. *Stem Cell Rev.* 2010 Sep 1 [Epub ahead of print].
2. Stanevsky A, Shimoni A, Yerushalmi R, Nagler A. Double umbilical cord blood transplant: more than a cell dose? *Leuk Lymphoma.* 2010;51:975-982. Review.
3. Stanevsky A, Goldstein G, Nagler A. Umbilical cord blood transplantation: pros, cons and beyond. *Blood Rev.* 2009;23:199-204. Review.
4. Goldstein G, Elhasid R, Bieloral B, Shimoni A, Yerushalmi R, Nagler A. Adults requiring cord blood transplants but have insufficient cell doses from a single cord blood unit can receive two units with successful engraftment kinetics similar to those of children receiving a single unit. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52: 1-7.
5. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, 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;321:1174-1178.
6. Rocha V, Wagner JE, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 2000;342:1846-1854.
7. Elchalal U, Nagler A. Postpartum umbilical cord blood collection for transplantation: a comparison of three methods. *Am J Obstet Gynecol.*2000;182:227-232.
8. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, Baker KS, Blazar BR, Eide C, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood.*2002;100:1611-1618.
9. Locatelli F, Rocha V, Chastang C, Arcese W, Michel G, Abecasis M, et al. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukemia. *Blood* 1999;93:3662-3671.
10. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcome after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with Leukemia. *NEJM.*2004;351:2265-2275.
11. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Scellshwertfeger R, Bosi A, Jacobsen N, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute Leukemia. *N Engl J Med.* 2004;351:2276-2285.
12. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, Koc ON, Rizzieri DA, Wagner JE et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001;344:1815-1822.
13. Takahashi S, Iseki T, Ooi J, Tomonari A, Takasugi K, Takada N, et al. Comparative single-institute analysis of cord blood transplantation from unrelated donors with bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation from related donors in adult patients with hematological malignancies after myeloablative conditioning regimen. *Blood.* 2007; 109:1322-1330.
14. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997;337:373-381.
15. Aker M, Varadi G, Slavin 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.
16. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S, et al. Related umbilical cord blood transplant in patient with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;101:2137-2143.
17. Chao NJ, Koh LP, Long GD, Gasparetto C, Horwitz M, Morris A, et al. Adult recipients of umbilical cord transplants after nonmyeloablative preparative regimens. *Biol Blood Marrow Trans.*2004;10:569-575.
18. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, Miller JS, Wagner JE. Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord transplantation after reduced intensity conditioning. *Blood.* 2003;102:1915-1919.
19. Yuji K, Miyakoshi S, Kato D, Miura Y, Myojo T, Murashige N, et al. Reduced-intensity Unrelated Cord Blood Transplantation for patients with Advanced Malignant Lymphoma. *Biol Blood Marrow Trans* 2005; 11:314-318.
20. 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;105:1343-1347.
21. Magro E, Regidor C, Cabrera R, Sanjuan I, Forés R, Garcia-Marco JA, Ruiz E, Gil S, Bautista G, Millán I, Madrigal A, Fernandez MN. Early hematopoietic recovery after single unit unrelated cord blood transplantation in adults supported by co-infusion of mobilized stem cells from a third party donor. *Haematologica.* 2006;91:640-8.
22. Fernández MN. Improving the outcome of cord blood transplantation: use of mobilized HSC and other cells from third party donors. *Br J Haematol.* 2009;147:161-76. Review.
23. Eapen M, Rocha V, Sanz G, Scaradavou A, Zhang MJ, Arcese W, Sirvent A, Champlin RE, Chao N, Gee AP, Isola L, Laughlin MJ, Marks DI, Nabhan S, Ruggeri A, Soiffer R, Horowitz MM, Gluckman E, Wagner JE; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; Acute Leukemia Working Party Eurocord (the European Group for Blood Marrow Transplantation); National Cord Blood Program of the New York Blood Center. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2010;11:653-60.
24. Herr AL, Kabbara N, Bonfim CM, Teira P, Locatelli F, Tiedemann K, Lankester A, Jouet JP, Messina C, Bertrand Y, Diaz de Heredia C, Peters C, Chaves W, Nabhan SK, Ionescu I, Gluckman E, Rocha V. Long-term follow-up and factors influencing outcomes after related HLA-identical cord blood transplantation for patients with malignancies: an analysis on behalf of Eurocord-EBMT. *Blood.* 2010;116:1849-56.
25. Rocha V, Broxmeyer HE. New approaches for improving engraftment after cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Jan;16(1 Suppl):S126-32. Review.
26. Rocha V, Mohty M, Gluckman E, Rio B; Eurocord; Reduced-Intensity Conditioning Subcommittee of the Acute Leukaemia Working Party; French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. Reduced-intensity conditioning regimens before unrelated cord blood transplantation in adults with acute leukaemia and other haematological malignancies. *Curr Opin Oncol.* 2009;21 Suppl 1:S31-4. Review.
27. Barker JN, Byam C, Scaradavou A. How we search: a guide to the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts. *Blood.* 2010 Dec 13.
28. Barker JN, Byam CE, Kernan NA, Lee SS, Hawke RM, Doshi KA, Wells DS, Heller G, Papadopoulos EB, Scaradavou A, Young JW, van den Brink MR. Availability of cord blood extends allogeneic hematopoietic stem cell transplant access to racial and ethnic minorities. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:1541-8.
29. Avery S, Barker JN. Cord blood transplants: one, two or more units? *Curr Opin Hematol.* 2010;17:531-7.
30. Kulini DB, Hershfield MS, Carbonaro D, Shigeoka A, Brooks J, Smogorzewska EM, et al. T lymphocytes with normal ADA gene accumulate after transplantation of transduced autologous umbilical cord blood CD34+ cells in ADA-deficient SCID neonates. *Nat Med.* 1998;4:775-780.
31. Nagler A. Advances in umbilical cord transplantation. *Clinical Hematology.* Vol 23, No 2, June 2010. Best Practice & Research.
32. Shpall EJ, Quinones R, Giller R, Zeng C, Baron AE, Jones RB, et al. Transplantation of ex vivo expanded cord blood. *Biol of Blood and Marrow Trans.*2002;8:368-376.
33. Jaroscak J, Goltry K, Smith A, et al. Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex-vivo expanded UCB cells: results of a phase I trial using the AastromReplicell System. *Blood.*2003;101:5061-5067.
34. Zhang Y, Li C, Jiang X, Zhang S, Wu Y, Liu B, et al. Human placental-derived mesenchymal progenitor cells support expansion of long-term culture-initiating cells from cord blood CD34+ cells. *Exp Hematol.*2004;32:657-664.
35. Pick M, Nagler A, Grisaru D, Eldor A, Deutsch V. Expansion of megakaryocyte progenitors from human umbilical cord using a new two-step separation procedure. *Br J Haematol.*1998;103:639-650.
36. Peled T, Landau E, Mandel J, Gluckman E, Goudsmid NR, Nagler A, et al., Linear polyamine copper chelator tetraethylenepentamine augments long-term ex vivo expansion of cord blood-derived CD34+ cells and increases their engraftment potential in NOD/SCID mice. *Exp Hematol.*2004;32:547-555.
37. Peled T, Mandel J, Goudsmid RN, Landor C, N Hasson, D Harati et al. Pre-Clinical Development of Cord Blood-Derived Progenitor Cell Graft Expanded Ex Vivo with cytokines and Polyamine Copper Chelator Tetraethylenepentamine. *Cytotherapy.*2004;6:344-355.
38. de Lima M, McMannis J, Gee A, Komanduri K, Couriel D, Andersson BS, Hosing C, Khouri I, Jones R, Champlin R, Karandish S, Sadeghi T, Peled T, Grynspan F, Daniely Y, Nagler A, Shpall EJ. Transplantation of ex vivo expanded cord blood cells using the copper chelator tetraethylenepentamine: a phase I/II clinical trial. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:771-8.
39. Cohen YC, Scaradavou A, Stevens CE, Rubinstein P, Gluckman E, Rocha V, Horowitz MM, Eapen M, Nagler A, Shpall EJ, Laughlin MJ, Daniely Y, Pacheco D, Barishev R, Olmer L, Freedman LS. Factors affecting mortality following myeloablative cord blood transplantation in adults: a pooled analysis of three international registries. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:70-6.
40. Frassonni F, Gualandi F, Podestà M, Raiola AM, Ibatici A, Piaggio G, Sessarego N, Sessarego N, Gobbi M, Sacchi N, Labopin M, Bacigalupo A. Direct intrabone transplant of unrelated cord-blood cells in acute leukaemia: a phase I/II study. *Lancet Oncol.* 2008;9:831-9.
41. Candiotti R, Nagler A. Effect of interleukin-12 on antitumor activity of human umbilical cord blood and bone marrow cytotoxic cells. *Exp Hem.* 1998;26:571-579.
42. Leor J, Guetta E, Feinberg MS, Galski H, Bar I, Holbova R, Miller L, Zarin P, Castel D, Barbash IM, Nagler A. Human umbilical cord blood-derived CD133+ cells enhance function and repair of the infarcted myocardium. *Stem Cells* 2006; 24:772-780.
43. Leor J, Guetta E, Chouraqi P, Guetta V, Nagler A. Human umbilical cord blood cells: a new alternative for myocardial repair? *Cytotherapy.* 2005; 7:251-7.
44. Dekel B, Shezen E, Even-Tov-Friedman S, Katchman H, Margalit R, Nagler A, Reisner Y. Transplantation of human hematopoietic stem cells into ischemic and growing kidneys suggests a role in vasculogenesis but not tubulogenesis. *Stem Cells.* 2006; 24:1185-93.
45. Arien-Zakay H, Lazarovici P, Nagler A. Tissue regeneration potential in human umbilical cord blood. *Best Pract Res, Clin Haematol.* 2010;23:291-303. Review.
46. Arien-Zakay H, Lecht S, Bercu MM, Amariglio N, Rechavi G, Galski H, Lazarovici P, Nagler A. Interferon-gamma-induced neuronal differentiation of human umbilical cord blood-derived progenitors. *Leukemia.* 2009;23:1790-800.