

Bancos de sangre de cordón para posibles trasplantes futuros

Section on Hematology/Oncology y Section on Allergy/Immunology

En los últimos años se ha utilizado la sangre de cordón, que contiene gran cantidad de células progenitoras hematopoyéticas, como alternativa al donante alogénico para tratar una serie de trastornos genéticos, hematológicos, inmunológicos y oncológicos pediátricos. Dado el menor riesgo de enfermedad injerto contra el huésped tras el trasplante de células progenitoras de cordón con donantes emparentados igualados, el empleo de células progenitoras de sangre de cordón sin igualdad completa del antígeno leucocitario humano (HLA) puede incurrir en un menor riesgo de enfermedad injerto contra el huésped que las células no igualadas de un donante casual, emparentado o no, aunque esta afirmación no se ha demostrado. La investigación sobre el tratamiento génico que implica la modificación de las células progenitoras autólogas de sangre de cordón en el tratamiento de los trastornos genéticos infantiles, actualmente experimental, puede mostrarse útil. Estos avances científicos han desembocado en el establecimiento de programas, con y sin ánimo de lucro, de bancos de sangre de cordón umbilical para el trasplante alogénico y autólogo. Las instituciones que desean establecer o participar en estos programas deben afrontar muchos aspectos. Los padres suelen solicitar información a su médico acerca de esta nueva opción biotecnológica. Este documento pretende ofrecer información que guíe la respuesta de los médicos a las preguntas de los padres acerca de la donación de sangre de cordón y los tipos y la calidad de los bancos de sangre de cordón. El documento también establece recomendaciones sobre las oportunas normas éticas y funcionales, como las pautas para el consentimiento informado, las revelaciones financieras y las pautas de conflictos de intereses para médicos, instituciones y organizaciones que operan o tienen relación con los programas de banco de cordón.

La reconstitución (trasplante) de la médula ósea puede ser un procedimiento que salve la vida en una serie de trastornos genéticos, hematológicos, inmunológicos, metabólicos y oncológicos¹⁻¹⁶. La médula ósea o las células progenitoras de sangre periférica, alogénicas (de familiares o no) o autólogas (propias), son las fuentes habituales de células progenitoras hematopoyéticas para conseguir este objetivo. Si no se dispone de células progenitoras autólogas, o no se pueden utilizar, la mejor opción para el tratamiento de reconstitución es obtener células progenitoras de un hermano igualado respecto al

antígeno leucocitario humano^{1,3,11} (HLA). La igualdad confiere una mayor probabilidad de éxito del injerto y reduce al mínimo el riesgo de una enfermedad injerto contra el huésped potencialmente fatal. Desgraciadamente, la posibilidad de encontrar un HLA idéntico en un hermano donante sólo es del 25%^{17,18}.

Una alternativa al familiar donante consiste en buscar donantes alogénicos adultos con el mismo HLA fuera de la familia^{2,6,11}. El registro del National Marrow Donor Program cuenta con más de 7 millones de posibles donantes adultos voluntarios¹⁷. Aunque el número de pacientes que reciben trasplantes alogénicos de células progenitoras de adultos no emparentados sigue aumentando cada año, muchos pacientes no encuentran a un donante totalmente igualado, lo que disminuye el acceso al tratamiento por trasplante. Los pacientes de raza distinta a la blanca tienen menos oportunidades de identificar a un donante adulto totalmente igualado a causa de la heterogeneidad y la escasez de donantes de raza distinta a la blanca. Durante la década pasada, la sangre de cordón de donantes no relacionados, conservada en bancos, demostró contener un número suficiente de células progenitoras para conseguir el éxito en el trasplante entre personas no relacionadas, con un HLA parcialmente disparejo¹⁹⁻²³. Con los avances en la práctica clínica del trasplante de sangre de cordón, la mayoría de los pacientes incapaces de encontrar a un donante adulto totalmente igualado puede identificar a un donante de sangre de cordón parcialmente igualado.

Recientemente se ha demostrado que la sangre del cordón umbilical contiene un número de células progenitoras hematopoyéticas suficiente para ser utilizado en el trasplante. Hasta ahora se han realizado más de 5.500 trasplantes de células progenitoras de sangre de cordón de donante no relacionado en una serie de trastornos genéticos^{22,24-31}, hematológicos^{22,24,25,29,32}, inmunológicos²⁸, metabólicos^{26,27,30} y oncológicos^{19,20,33-36} pediátricos (tabla 1). La supervivencia al año puede llegar al 75% o 90% tras el trasplante de células progenitoras de sangre de cordón de un hermano igualado respecto al HLA^{21,24,29} y del 40% al 80% tras el trasplante de células progenitoras de sangre de cordón de personas no emparentadas^{19,20,26,27,33,35,36}. Las ventajas del empleo de sangre de cordón incluyen su fácil disponibilidad, el menor riesgo de contagio de enfermedades infecciosas transmitidas por la sangre y la capacidad de ser trasplantado superando las barreras de HLA, con menor riesgo de enfermedad injerto contra el huésped comparado con células progenitoras similarmente desigualadas de la sangre periférica o la médula ósea de donantes no relacionados^{21,34,35,37}. Las

TABLA 1. Enfermedades tratables mediante el trasplante de sangre de cordón umbilical

Neoplasias
Fracaso de la médula ósea
Hemoglobinopatías
Inmunodeficiencias
Errores congénitos del metabolismo

células progenitoras^{38,39} de sangre de cordón han sido utilizadas en el tratamiento génico de lactantes con inmunodeficiencia combinada grave, pero la aparición de leucemia de linfocitos T en algunos pacientes indicó la necesidad de mayor investigación básica antes de realizar nuevos ensayos clínicos de tratamiento génico.

Desde la instauración del primer programa de banco de sangre de cordón en el New York Blood Center en 1991⁴⁰, se han establecido una serie de programas públicos de banco de sangre de cordón en todo el mundo para recoger, tipar, realizar el cribado de infecciones y conservar criogénicamente la sangre de cordón para el posible trasplante a receptores, tanto emparentados como no⁴¹⁻⁴⁹. Alguno de estos programas ha sido financiado por el National Heart, Lung and Blood Institute (National Institutes of Health), el National Marrow Donor Program, la American Red Cross o programas académicos basados en organizaciones sin ánimo de lucro. Un programa de sangre de cordón iniciado por los National Institutes of Health se dedica exclusivamente a la recogida de donantes para familias que probablemente considerarán el trasplante de sangre de cordón porque un familiar de primer grado ha sido diagnosticado de una enfermedad cuyo tratamiento consiste en un trasplante alogénico. En este banco, las familias son propietarias de la sangre de cordón, que se remite a un determinado centro de cordón si se toma la decisión de realizar el trasplante de sangre de cordón⁵⁰.

Se han desarrollado una serie de compañías privadas, con ánimo de lucro, que alientan a los padres a conservar en un banco la sangre de cordón de sus hijos para su empleo autólogo, propio, o como donación alogénica dirigida a un miembro de la familia en caso de necesidad. Se ha aconsejado a los padres a conservar la sangre de cordón de sus hijos en un banco como un tipo de "seguro biológico". Los médicos, los empleados y los consultores de estas compañías pueden tener conflictos de intereses al reclutar a los pacientes a causa de su propia ganancia financiera. Se debe realizar una declaración anual del interés financiero y los posibles conflictos de interés a los comités de ética responsables de la mitigación de estas revelaciones y riesgos. Las familias pueden ser vulnerables a los efectos comerciales de la comercialización de los bancos de sangre de cordón en el momento del nacimiento de un niño, y pueden solicitar consejo a sus médicos. No existe una estimación exacta de la probabilidad de que los niños necesiten en el futuro sus propias células progenitoras de sangre de cordón almacenadas. Las estimaciones actuales oscilan entre 1:1.000 y > 1:200.000⁵¹. En la actualidad es controvertida la posibilidad de que los niños necesiten sus propias células progenitoras de sangre de cordón para un futuro empleo autólogo⁵¹. Tampoco hay pruebas de la seguridad o la eficacia del trasplante autólogo de células progenitoras de sangre de cordón en el tratamiento de neoplasias ma-

lignas⁵¹. Además, hay pruebas que demuestran la existencia de mutaciones de ADN en la sangre de cordón obtenida de niños que posteriormente desarrollan leucemia⁵². Así pues, un trasplante autólogo de sangre de cordón podría estar incluso contraindicado en el tratamiento de un niño que desarrolle leucemia.

Se ha demostrado que la sangre de cordón contiene células progenitoras pluripotenciales que pueden diferenciarse, in vitro, en tejido no hematopoyético, como tejido cardíaco, neurológico, pancreático y cutáneo^{53,54}. Se está realizando una amplia investigación de laboratorio para explorar el posible beneficio terapéutico de la sangre de cordón en estas circunstancias. Será necesario contar con los resultados de esta investigación para formular las futuras recomendaciones sobre el banco de sangre de cordón autólogo.

En principio, el trasplante de células progenitoras de sangre de cordón mediante sangre alogénica de cordón umbilical se utilizó en niños relativamente pequeños, ya que se demostró la importancia de la dosis de células por peso del receptor^{19,20}. Sin embargo, los niños mayores, los adolescentes y los adultos se han beneficiado del trasplante alogénico de sangre de cordón umbilical de personas no emparentadas^{34,55-61}. Por la relación entre dosis de células por peso del receptor y el resultado del trasplante, el número de células de sangre de cordón necesario para la reconstitución medular en los niños mayores o los adultos jóvenes es mucho mayor que el necesario al utilizar sangre de cordón para el trasplante en los niños pequeños. En los adultos se ha realizado con éxito el trasplante de sangre de cordón con numerosas unidades criopreservadas de distintos donantes, y actualmente se investiga este abordaje como estrategia para aumentar la dosis de células para el trasplante en un solo receptor⁶². La sangre de cordón se recoge observando la buena práctica obstétrica y pediátrica⁴⁵.

Aunque la sangre de cordón se considera en la actualidad como material humano desechado, sólo debería recogerse para el banco mediante un protocolo aprobado por el comité de ética y con el consentimiento informado por escrito de uno de los progenitores^{42,43}. El banco de sangre de cordón debe mantener la confidencialidad de la información del donante, y utilizarla sólo para ofrecer una información médica importante obtenida durante la recogida, el procesamiento y el proceso de cribado de la sangre de cordón, y que sea relevante para la seguridad del donante y de su familia. Si se obtuvo sangre de cordón de un neonato que posteriormente desarrolló un trastorno genético, inmunológico o neoplásico maligno, los padres deben avisar al banco de sangre de cordón para que la unidad no sea utilizada para trasplante. Todas las unidades de sangre de cordón conservadas en banco deben ser estudiadas respecto a las enfermedades infecciosas, de forma similar a las estudiadas en el banco de sangre, y a enfermedades hematológicas hereditarias. El consentimiento informado debe contener información relativa a qué pruebas se realizarán en la sangre de cordón y cómo se informará a los padres si los resultados son anormales. Los pediatras deben conocer que los casos legales acerca del deber de un médico que advierte a los padres de los riesgos de heredar una enfermedad genética son nuevos y no están estudiados. Los pediatras deben mantener la vigilancia, porque los casos futuros pueden definir quién tiene la obligación legal de notificar a los

padres las anomalías genéticas identificadas durante el estudio de la sangre de cordón. Se debe obtener el consentimiento informado antes del inicio del trabajo activo de parto y antes de la recogida de sangre de cordón.

RECOMENDACIONES

Se ha demostrado que el trasplante de sangre de cordón resulta curativo en los pacientes con una serie de enfermedades graves. Los médicos deben estar familiarizados con el fundamento de los bancos de sangre de cordón y con los tipos de programas disponibles. Los médicos consultados por los futuros padres acerca del banco de sangre de cordón pueden ofrecer la siguiente información:

1. La donación de sangre de cordón debe ser desaconsejada cuando la sangre de cordón conservada en un banco esté destinada al empleo personal o familiar posterior, ya que la mayoría de las alteraciones que podrían conseguir ayuda de las células progenitoras de sangre de cordón ya existe en la sangre de cordón del neonato (es decir, alteraciones premalignas en las células progenitoras). Los médicos deben conocer las infundadas afirmaciones de los bancos privados de sangre de cordón a los futuros padres, que prometen asegurar a los neonatos o a los miembros de la familia contra enfermedades graves en el futuro mediante el empleo de las células progenitoras contenidas en la sangre de cordón. Aunque no sea un patrón de asistencia, la conservación dirigida de la sangre de cordón debe ser aconsejada cuando se conozca la existencia de un hermano con una alteración médica (maligna o genética) que pudiera beneficiarse del trasplante de sangre de cordón.

2. Se debe alentar la donación de sangre de cordón cuando se conserve en un banco para empleo público. Los padres deben conocer que se realiza un estudio de enfermedades genéticas (como anomalías cromosómicas) e infecciosas en la sangre de cordón y que, si se identifican anomalías, les serán notificadas. También se debe informar a los padres que la sangre de cordón conservada en un programa público puede no estar accesible para un futuro empleo privado.

3. Dada la actual ausencia de datos científicos en apoyo de la conservación de sangre de cordón autóloga y la dificultad de realizar una estimación exacta de la necesidad de trasplante autólogo y la fácil accesibilidad del trasplante alogénico, se debe desaconsejar la conservación privada de sangre de cordón como "seguro biológico". Los bancos de sangre de cordón deben cumplir con las normas nacionales de acreditación desarrolladas por la Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT), la US Food and Drug Administration, la Federal Trade Commission y agencias estatales similares. Como mínimo, los médicos implicados en la obtención de sangre de cordón deben conocer los procedimientos de recogida, procesamiento y conservación de sangre de cordón mostrados en la tabla 2.

Las instituciones u organizaciones (privadas o públicas) implicadas en los bancos de sangre de cordón deben considerar las siguientes recomendaciones:

1. Las prácticas de reclutamiento para el banco de sangre de cordón deben desarrollarse conociendo la posible vulnerabilidad emocional de las mujeres embara-

TABLA 2. Procedimientos recomendados para los bancos de sangre de cordón, de familiares o no⁴⁵

Se debe recoger la sangre en una bolsa que contenga anticoagulante citrato-fosfato-dextrosa
La sangre debe ser procesada y congelada antes de transcurridas 48 horas de la recogida
Se debe seguir unas condiciones normalizadas (FACT) de congelación y conservación
Se debe fijar segmentos a la sangre de cordón para el estudio y la confirmación de la identidad
Las células y el plasma sobrantes deben ser conservados para un posible estudio adicional
Se debe observar la normativa de la FDA acerca del estudio de enfermedades infecciosas
Los bancos deben estar acreditados por la FACT, y seguir sus normas para los bancos de sangre de cordón
Las unidades de sangre de cordón deben conservarse en nitrógeno líquido o a temperaturas equivalentes

zadas y sus familias y amigos. Se debe procurar reducir al mínimo el efecto de esta vulnerabilidad sobre las decisiones relativas al banco de sangre de cordón.

2. Se debe ofrecer información exacta de los posibles beneficios y las limitaciones de los bancos y del trasplante alógeno y autólogo de sangre de cordón. Los padres deben saber que no se utilizará sangre de cordón autóloga como fuente de células progenitoras si el donante desarrolla una leucemia más adelantada la vida. Los padres deben conocer que no existen datos científicos que apoyen la afirmación de que la sangre de cordón autóloga es una fuente de tejidos de comprobado valor a efectos médicos regenerativos. La tabla 1 enumera los actuales empleos estándar del trasplante de sangre de cordón.

3. Los bancos de sangre de cordón desarrollarán una pauta sobre la comunicación a los padres de cualquier hallazgo anormal en la sangre cultivada.

4. Se debe obtener un permiso específico para el mantenimiento de la información demográfica médica, y se debe revelar el posible riesgo de fisuras en la confidencialidad.

5. Se debe obtener el permiso por escrito para obtener sangre de cordón antes del inicio del trabajo activo de parto.

6. Si el banco de sangre de cordón está realizando una investigación, un comité de ética debe revisar y aprobar las estrategias de inclusión y los impresos de consentimiento.

7. La recogida de sangre de cordón no debe realizarse en partos complicados. El programa de recogida de células progenitoras de sangre de cordón no debe alterar la práctica habitual en la cronología del pinzado del cordón umbilical.

8. Se recomienda el papel activo de las agencias legales (como Food and Drug Administration, Federal Trade Commission, y los equivalentes estatales de estas agencias federales) en la supervisión del programa de sangre de cordón. Todos los programas de banco de sangre de cordón deben cumplir las normas de acreditación de la FACT, o sus equivalentes.

9. Los médicos y demás profesionales que reclutan a mujeres embarazadas y a sus familias para los bancos de células progenitoras de sangre de cordón con ánimo de lucro deben desvelar a sus pacientes el interés financiero o cualquier otro conflicto de intereses que tengan en el procedimiento.

10. Los profesionales afiliados a instituciones u organizaciones que promuevan el banco de células progenitoras de sangre placentaria deben remitir anualmente un informe financiero y de los posibles conflictos de intereses al oportuno comité de ética con autoridad de supervisión.

11. Se debe dirigir el esfuerzo a reclutar a las minorías infraservidas (personas de raza negra, hispanoamericanos, nativos estadounidenses/de Alaska) para programas públicos de banco de sangre de cordón para hacerles partícipe de los posibles tratamientos ofrecidos a otros segmentos de la sociedad.

GRUPO DE REDACCIÓN

Mitchell S. Cairo, MD
Joanne Kurtzberg, MD
Bertram H. Lubin, MD*
William T. Shearer, MD, PhD

SECTION ON HEMATOLOGY/ONCOLOGY, 2005-2006

Stephen A. Feig, MD, Presidente
James J. Corrigán, MD
Alan S. Gamis, MD
Eric D. Kodish, MD
Peter A. Lane, MD
John J. Hutter, MD
Roger L. Brekow, MD, presidente inmediatamente anterior
Mitchell S. Cairo, MD, ex miembro del comité ejecutivo

COORDINADORES

Naomi L. Lubin, MD, American Association of Blood Banks
Edwin N. Forman, MD, Childhood Cancer Alliance

PERSONAL

Laura Laskosz, MPH

SECTION ON ALLERGY AND IMMUNOLOGY, 2005-2006

Paul V. Williams, MD, Presidente
Bradley E. Chipps, MD
Mary B. Fasano, MD
Mitchell R. Lester, MD
Scott H. Sicherer, MD
Frank S. Virant, MD
Sami L. Bahna, MD
Michael J. Welch, MD, presidente inmediatamente anterior

COORDINADORES

Gary S. Rachelefsky, MD, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
Todd A. Mahr, MD, American College of Allergy, Asthma and Immunology

PERSONAL

Pamela T. Kanda, MPH

*Autores principales

BIBLIOGRAFÍA

- Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, et al. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia*. 2005; 19:2101-16.
- Yumura-Yagi K, Inoue M, Sakata N, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for 100 pediatric patients: a single institute's experience. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:307-13.
- Anak S, Saribeyoglu ET, Bilgen H, et al. Allogeneic versus autologous versus peripheral stem cell transplantation in CR1 pediatric AML patients: a single center experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44:654-9.
- Kasamon YL, Jones RJ, Piantadosi S, et al. High-dose therapy and blood or marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma with central nervous system involvement. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:93-100.
- Korthof ET, Snijder PP, de Graaff AA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a single center experience of 23 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:455-61.
- Bunin N, Aplenc R, Iannone R, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with severe aplastic anemia: minimal GVHD and durable engraftment with partial T cell depletion. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:369-73.
- Ozkaynak MF, Sandoval C, Levendoglu-Tugal O, Jayabose S. A pilot trial of tandem autologous peripheral blood progenitor cell transplantation following high-dose thiopeta and carboplatin in children with poor-risk central nervous system tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21:635-45.
- Nagatoshi Y, Kawano Y, Okamura J. Comparison of the outcomes of allogeneic bone marrow transplantation from partially mismatched related donors, matched sibling donors, and matched unrelated donors in Japanese pediatric patients: a single center result. *Pediatr Transplant*. 2004;8:260-6.
- Maschan AA, Trakhtman PE, Balashov DN, et al. Fludarabine, low-dose busulfan and antithymocyte globulin as conditioning for Fanconi anemia patients receiving bone marrow transplantation from HLA-compatible related donors. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:305-7.
- Bielorai B, Trakhtenbrot L, Amariglio N, et al. Multilineage hematopoietic engraftment after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation without conditioning in SCID patients. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:317-20.
- Bunin N, Aplenc R, Leahey A, et al. Outcomes of transplantation with partial T-cell depletion of matched or mismatched unrelated or partially matched related donor bone marrow in children and adolescents with leukemias. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:151-8.
- Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histo-compatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2004;22:4872-80.
- Chandy M, Balasubramanian P, Ramachandran SV, et al. Randomized trial of two different conditioning regimens for bone marrow transplantation in thalassemia: the role of busulfan pharmacokinetics in determining outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:839-45.
- De Buys P, Khanna D, Furst DE. Hemopoietic stem cell transplantation in rheumatic diseases: an update. *Autoimmun Rev*. 2005;4:442-9.
- Entz-Werle N, Suciu S, van der Werff Ten Bosch J, et al. Results of 58872 and 58921 trials in acute myeloblastic leukaemia and relative value of chemotherapy vs allogeneic bone marrow transplantation in first complete remission: the EORTC Children Leukemia Group report. *Leukemia*. 2005;19:2072-81.
- Roy V, Perez WS, Eapen M, et al. Bone marrow transplantation for diamond-blackfan anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:600-8.
- Karanes C, Confer D, Walker T, Askren A, Keller C. Unrelated donor stem cell transplantation: the role of the National Marrow Donor Program. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17:1036-68, 1043-104, 1164-7.
- Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, et al. 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.
- Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med*. 1996;335:157-66.
- Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med*. 1998;339:1565-77.
- 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 si-

- bling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med*. 2000;342:1846-54.
22. 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;321:1174-8.
23. Migliaccio AR, Adamson JW, Stevens CE, Dobrila NL, Carrier CM, Rubinstein P. Cell dose and speed of engraftment in placental/umbilical cord blood transplantation: graft progenitor cell content is a better predictor than nucleated cell quantity. *Blood*. 2000;96:2717-22.
24. Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, Chen SH, Sun CF, Chow R. Rapid and complete donor chimerism after unrelated mismatched cord blood transplantation in 5 children with beta-thalassemia major. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:349-53.
25. Hall JG, Martin PL, Wood S, Kurtzberg J. Unrelated umbilical cord blood transplantation for an infant with beta-thalassemia major. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26:382-5.
26. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med*. 2005;352:2069-81.
27. Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med*. 2004;350:1960-9.
28. Myers LA, Herschfield MS, Neale WT, Escolar M, Kurtzberg J. Purine nucleoside phosphorylase deficiency (PNP-def) presenting with lymphopenia and developmental delay: successful correction with umbilical cord blood transplantation. *J Pediatr*. 2004;145:710-2.
29. Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood*. 2003;101:2137-43.
30. Krivit W, Shapiro EG, Peters C, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *N Engl J Med*. 1998;338:1119-26.
31. Kelly P, Kurtzberg J, Vichinsky E, Lubin B. Umbilical cord blood stem cells: application for the treatment of patients with hemoglobinopathies. *J Pediatr*. 1997;130:695-703.
32. 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.
33. Wall DA, Carter SL, Kernan NA, et al. Busulfan/melphalan/antithymocyte globulin followed by unrelated donor cord blood transplantation for treatment of infant leukemia and leukemia in young children: the Cord Blood Transplantation study (COBLT) experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:637-46.
34. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:2276-85.
35. Barker JN, Davies SM, DeFor T, Ramsay NK, Weisdorf DJ, Wagner JE. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis. *Blood*. 2001;97:2957-61.
36. 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.
37. Gluckman E, O'Reilly R, Wagner J, Rubinstein P. Patents versus transplants [carta]. *Nature*. 1996;382:108.
38. Chinen J, Puck JM. Successes and risks of gene therapy in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:595-603.
39. Cavazzana-Calvo M, Lagresle C, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A. Gene therapy for severe combined immunodeficiency. *Annu Rev Med*. 2005;56:585-602.
40. Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, et al. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:10119-22.
41. Wagner JE, Kurtzberg J. Banking and transplantation of unrelated donor umbilical cord blood: status of the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored trial. *Transfusion*. 1998;38:807-9.
42. Sugarman J, Reisner EG, Kurtzberg J. Ethical aspects of banking placental blood for transplantation. *JAMA*. 1995;274: 1783-5.
43. Sugarman J, Kurtzberg J, Box TL, Horner RD. Optimization of informed consent for umbilical cord blood banking. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:1642-6.
44. Steinbrook R. The cord-blood-bank controversies. *N Engl J Med*. 2004;351:2255-7.
45. Smith F, Kurtzberg J, Karson E, et al. Umbilical cord blood collection, storage and transplantation: issues and recommendations for expectant parents and patients. *Cancer Res Ther Control*. 1999;10:217-26.
46. Kurtzberg J, Cairo MS, Fraser JK, et al. Results of the cord blood transplantation (COBLT) study unrelated donor banking program. *Transfusion*. 2005;45:842-55.
47. Fraser JK, Cairo MS, Wagner EL, et al. Cord Blood Transplantation Study (COBLT): cord blood bank standard operating procedures. *J Hematother*. 1998;7:521-61.
48. Cairo MS, Wagner EL, Fraser J, et al. Characterization of banked umbilical cord blood hematopoietic progenitor cells and lymphocyte subsets and correlation with ethnicity, birth weight, sex, and type of delivery: a Cord Blood Transplantation (COBLT) Study report. *Transfusion*. 2005;45:856-66.
49. Ballen KK, Kurtzberg J, Lane TA, et al. Racial diversity with high nucleated cell counts and CD34 counts achieved in a national network of cord blood banks. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10:269-75.
50. Reed W, Smith R, Dekovic F, et al. Comprehensive banking of sibling donor cord blood for children with malignant and non-malignant disease. *Blood*. 2003;101:351-7.
51. Johnson FL. Placental blood transplantation and autologous banking: caveat emptor. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19:183-6.
52. Rowley JD. Backtracking leukemia to birth. *Nat Med*. 1998;4:150-1.
53. Lewis ID, Almeida-Porada G, Du J, et al. Umbilical cord blood cells capable of engrafting in primary, secondary, and tertiary xenogeneic hosts are preserved after ex vivo culture in a noncontact system. *Blood*. 2001;97:3441-9.
54. Kogler G, Sensken S, Airey JA, et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med*. 2004;200:123-35.
55. Takahashi S, Iseki T, Ooi J, et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2004;104:3813-20.
56. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood*. 2004;103:489-91.
57. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2003;101:4711-3.
58. Laughlin MJ, Rizzieri DA, Smith CA, et al. Hematologic engraftment and reconstitution of immune function post unrelated placental cord blood transplant in an adult with acute lymphocytic leukemia. *Leuk Res*. 1998;22:215-9.
59. 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.
60. Chao NJ, Koh LP, Long GD, et al. Adult recipients of umbilical cord blood transplants after nonmyeloablative preparative regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10:569-75.
61. 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 blood transplantation after reduced-intensity conditioning. *Blood*. 2003;102:1915-9.
62. 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.