

# پیوند خون بند ناف

دکتر فهیمه اسدی آملی، استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر هایده حائری، استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## Umbilical Cord Blood Transplantation (A Review of Atricles)

### ABSTRACT

Interest in umbilical cord blood as an alternative source of hematopoietic stem cells is growing rapidly. Umbilical cord blood offers the clinician a source of hematopoietic stem cells that are readily available and rarely contaminated by latent viruses.

Moreover, the collection of umbilical cord blood poses no risk to the donor. There is no need for general anesthesia or blood replacement and the procedure causes no discomfort.

Current clinical experience suggests that the incidence of GVHD in umbilical cord blood transplantation is low.

These results and associated laboratory findings pose intriguing possibilities for the future of umbilical cord blood stem cells in the setting of unrelated donor transplantation. There are other intriguing possibilities for example cord blood may be an optimal source of pluripotential stem cells for use in gene therapy.

**Key Words :** Umbilical cord; Blood; Transplantation; GVHD; Stem cell

## چکیده

واژه‌های کلیدی : بند ناف؛ خون؛ پیوند؛ GVHD؛ سلول ریشه‌ای

### مقدمه

در حال حاضر بطور معمول سلولهای پیش‌ساز و ریشه‌ای خونساز مورد نیاز جهت پیوند اتولوگ و آلوژن از مغز استخوان بالغین P.B.S.C تهیه می‌گردد (۱۰). معهذاً مدتی است که خون جفت و بند ناف که کاربردی نداشتند بعنوان منابع دیگر سلولهای پیش‌ساز خونی مورد توجه قرار گرفته‌اند (۱۷،۵).

بعلاوه در بررسی انجام شده مشخص شده است که میزان سلولهای پیش‌ساز CFU GM در خون بند ناف برابر و یا حتی بیش از مغز استخوان بالغین است (۱۰،۷،۴). به همین علت از سال ۱۹۸۰ میلادی خون بند ناف به عنوان منبع بالقوه سلولهای ریشه‌ای خونساز قابل پیوند در نظر گرفته شده و اولین پیوند موفقیت‌آمیز با

استفاده از خون بند ناف بعنوان یک منبع جایگزین سلولهای مغز استخوان در حال حاضر مطرح می‌باشد. خون بند ناف بعنوان منبع مناسب سلولهای ریشه‌ای خونساز که به آسانی در دسترسند و احتمال آلودگی آن به ویروس‌های نهفته بسیار نادر می‌باشد، در نظر گرفته شده است.

از طرف دیگر، جمع‌آوری خون بند ناف بدون عارضه و خطر برای فرد دهنده می‌باشد و احتیاجی به بیهوشی عمومی و یا تزریق خون ندارد. افزایش خطر بروز واکنش پیوند علیه میزبان در بیمارانی که خون بند ناف دریافت می‌نمایند، بسیار پائین است.

با توجه به نتایج بدست آمده در آینده به احتمال زیاد سلولهای ریشه‌ای خون بند ناف، جایگزین پیوند مغز استخوان دهنده خویشاوند خواهد شد و به غیر از آن، کاربردهای دیگری نیز برای آن پیش‌بینی می‌شود که از جمله آنها، استفاده از آن بعنوان منبع مناسب سلولهای ریشه‌ای چند ظرفیتی جهت ژن درمانی است.

بند ناف و در واقع تهیه آن بدون هیچ عارضه‌ای برای مادر و نوزاد می‌باشد.

۳) احتمال انتقال بسیار پائین عفونت‌های قابل انتقال توسط خون بند ناف و عناصر آن مانند ویروس سایتومگال و ایشیتین‌بار.

۴) در مورد استفاده از پیوند خون آلوژن بند ناف احتمال موفقیت بالا و بروز واکنش پیوند در مقابل میزبان (GVHD) بسیار پائین است و در بررسی‌های متعدد انجام شده، احتمال وقوع واکنش پیوند در مقابل میزبان (GVHD) چه در مواقع تشابه کامل آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی HLA و یا در مواردی با یک اختلاف آنتی‌ژنی و یا حتی بیشتر بدنبال پیوند خون بند ناف در مقایسه با پیوند مغز استخوان کمتر می‌باشد (۲۹،۱۰،۴).

علیرغم مطالب فوق در مورد فواید و مضرات استفاده از این منبع سلول‌های ریشه‌ای خونساز در عمل پیوند بحث‌های زیادی وجود دارد. در مورد پیوند خون بند ناف مانند هر روش جدیدی، پرسش‌های فراوان و متعددی مطرح می‌گردد (۳)، که رسیدن به پاسخ‌های آنها منجر به پیشرفت خواهد شد. از جمله این سؤالات مطرح شده این است که آیا سلول‌های اولیه به اندازه کافی از یک باز جمع‌آوری خون بند ناف جهت پیوند موفقیت‌آمیز کوتاه‌مدت یا بلندمدت بدست می‌آید؟

با بررسی‌های انجام شده مشخص شده است که  $2-40 \text{ CC}$  از خون بند ناف حاوی تعداد کافی از سلول‌های پیش‌ساز خونی اولیه، جهت موفقیت پیوند در افراد گیرنده با وزن کمتر از ۵۰ کیلوگرم می‌باشد.

بعلاوه Broxmeyer با ارائه مدارکی به این نکته اشاره نموده است (۴،۳) که تلقیح خون بند ناف برای موفقیت پیوند در یک فرد گیرنده بالغ کمک کننده است و بیشتر مطالعات حاکی از ارتباط کم تعداد سلول‌های هسته‌دار (CFU GM) موجود در خون بند ناف در مقایسه با عوامل میزبانی در موفقیت پیوند است. بطوری که در مواردی که پیوند موفق بوده ظاهراً ارتباط بیشتری با عوامل میزبانی از جمله کفایت سیستم سرکوب کننده ایمنی تا تعداد سلول‌های اولیه خونساز موجود در خون بند ناف داشته است.

در مطالعات انجام شده بر روی پنج مورد غیرموفق پیوند خون بند ناف، چهار مورد مبتلا به سندرم نارسایی مغز استخوان و یک مورد مبتلا به موکوپلی ساکاریدوز بوده‌اند که البته بطور کلی در این گروه بیماران، احتمال عدم موفقیت پیوند بدون توجه به منبع سلول پیش‌ساز بسیار بالا است.

طرح بهبود خونسازی پس از پیوند خون بند ناف مختصری

استفاده از سلول‌های منجمد با آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی (HLA) مشابه، توسط این روش در درمان کم‌خونی فانکونی و سرطان خون مزمن میلوئیدی جوانان (Juvenile CML) در همان سال انجام شد (۴). تا آوریل سال ۱۹۹۵ میلادی در ۷۸ بیمار مبتلا به بیماری‌های بدخیم و غیربدخیم از خون بند ناف بدست آمده از دهنده‌های خویشاوند و غیرخویشاوند جهت پیوند و تجدید خونسازی و درمان استفاده شد (۸). گزارش‌هایی از موارد پیوند موفقیت‌آمیز در بیماران مبتلا به پورفیری اریتروپوئیتیک مادرزادی Gunther's disease، بتاتالاسمی ماژور یا سابقه ترانسفوزیون‌های متعدد (۶) و بیمار مبتلا به کم‌خونی Diamond blackfan ارائه شده است.

## بحث

فواید استفاده از خون بند ناف دهنده خویشاوند در مقایسه با پیوند مغز استخوان عبارتند از:

۱) در دسترس بودن فوری، سهل و آسان این منبع سلول‌های خونساز با توجه به تمامی کوشش‌هایی که جهت به حداقل رساندن مدت زمان لازم جهت تهیه مغز استخوان مناسب از دهنده‌های غیرخویشاوند صورت پذیرفته است. معهذاً زمان متوسط مقدماتی تا مرحله‌هاروست مغز استخوان و PBSC حدود ۳ الی ۵ ماه طول می‌کشد، در حالی که با بررسی مقدماتی در بایگانی خون بند ناف منجمد شده جهت تهیه نمونه مناسب با آنتی‌ژن سازگاری بافتی (HLA) مشابه، تنها به دو هفته زمان جهت آزمایشات تأییدی نیاز می‌باشد؛ بنابراین در مورد برخی از انواع بیماری‌ها که درمان سریع حائز اهمیت می‌باشد مانند لوسمی حاد لنفوسیتیک، سندرم میلودیس پلاستیک، کم‌خونی آپلاستیک شدید، لوسمی حاد میلوئیدی ثانویه و کمبود ایمنی مختلط شدید استفاده از خون بند ناف به مغز استخوان ترجیح دارد (۱۱،۴).

برعکس در مواردی مانند لوسمی مزمن میلوئیدی، لوسمی حاد میلوئیدی اولیه و سندرم ویسکوت آدریج، بدلیل اینکه بیماری سریع ندارد و برای مدتی، حالت پایداری دارند و می‌توان در فرصت مناسب ۳ الی ۶ ماه، به جستجوی دهنده مناسب مغز استخوان پرداخت، استفاده از خون بند ناف توصیه نمی‌گردد مگر یافتن دهنده مناسب مغز استخوان در این موارد با شکست مواجه شود (۱۱،۴،۱).

۲) عدم وجود احتمال خطر و بروز عوارض برای دهنده خون

اولین و بزرگترین این بانکها در مرکز خون نیویورک در فوریه ۱۹۹۳ میلادی تأسیس و شروع بکار کرد در این مرکز بعد از تعیین آنتی ژنهای سازگاری نسجی (HLA) و بررسی و آزمایش از لحاظ وجود بیماریهای عفونی قابل انتقال ویروسی و باکتریایی، خونهای بند ناف بصورت منجمد جمع آوری و ذخیره گشتند، به نحوی که تا مارس ۱۹۹۵ میلادی در این مرکز بیش از ۴۳۰۰ خون بند ناف جمع آوری شد (۲۱).

اهداف نهایی از تأسیس این نوع بانکها بشرح ذیل می باشد:

۱- جمع آوری و تهیه سلولهای پیش ساز خونی جهت بیمارانی که فاقد دهنده خویشاوند سازگار مناسبی هستند.

۲- جمع آوری و ذخیره خون بند ناف افراد و ایجاد امکان دریافت سلولهای دقیقاً سازگار، در صورت نیاز به پیوند مغز استخوان در آینده.

۳- امکان دسترسی فوری به نوع خاص HLA مورد نیاز

با توجه به موارد فوق تأسیس این بانکها در حال حاضر در سرتاسر جهان مورد توجه قرار گرفته است و لازم به تذکر است که این مؤسسات بانک خون، احتیاج به سیستمهای کنترل کیفی دقیقی از نظر جمع آوری و ذخیره می بایست داشته باشند.

در ضمن با در نظر گرفتن احتمال کاربرد خون بند ناف بعنوان منبع مناسب سلولهای ریشه‌ای چندظرفیتی جهت ژن درمانی علاوه بر مراکز بزرگ بانک خون بند ناف، تأسیس بانکهای اختصاصی تر با تمرکز اختلالات ژنتیکی مورد توجه قرار گرفت (۴) و در این رابطه بانک خون بند ناف جهت بیماران مبتلا به کم خونی داسی شکل در دانشکده پزشکی ایندیانا تأسیس شد. این مؤسسه شروع به جمع آوری خون بند ناف از نوزادان سالمی که در فامیل خود بیمار مبتلا به کم خونی داسی شکل داشته‌اند، نمود تا در صورت سازگار بودن HLA استفاده گردد. در ضمن از ذخیره خون بند ناف یک نوزاد مبتلا به کم خونی داسی شکل می توان پس از دسترس بودن و فاکتورهای ویروسی مناسب و ژن تراپی جهت پیوند اتولوگ استفاده نمود (۳، ۱۰، ۱۶).

متفاوت از پیوند مغز استخوان می باشد و بطور کلی در این روش، تأخیر جزئی در بهبود خونسازی در مقایسه با پیوند مغز استخوان دیده می شود که علت آن را مربوط به نارس بودن سلولهای پیش ساز موجود در خون بند ناف و میزان بالای سلولهای ابتدایی در آن می دانند (۴، ۱۷).

اخیراً گروهی، روشهای مختلفی را در رابطه با نحوه تکثیر سلولهای پیش ساز خونی از جمله به کمک سیتوکین بطور Exvivo مطرح نموده اند که از یک روش، می توان در مواردی که نمونه منفرد خون بند ناف جهت پیوند فرد بالغ ناکافی است و یا نمونه خون بند ناف دارای آنتی ژنهای سازگاری بافتی نادری می باشد، جهت تکثیر سلولهای پیش ساز استفاده نمود (۳).

با توجه به نوپا بودن این روش، سوالات متعدد دیگری در این زمینه مطرح گشته است که در حال حاضر تحقیقات وسیعی در رابطه با آنها در دست انجام می باشد (۳).

اگرچه نتایج بالینی بدست آمده از پیوند خون بند ناف در همان تعداد کمی از بیماران که این عمل بر روی آنها صورت گرفت، نسبتاً موفقیت آمیز بوده و بنظر می رسد حداقل به خوبی روش پیوند مغز استخوان باشد معهداً به تعداد بیشتری بیمار و زمان طولانی تری برای دستیابی به نتایج نهایی نیاز است و تا آن زمان باید در صورت امکان جمع آوری خون بند ناف مادر حامله که دارای فرزند مبتلا به لوسمی، لنفوم (۱۹)، نوروبلاستوم، سندرم نارسایی مغز استخوان و وضعیتهای نقص ایمنی یا اختلالات متابولیسمی مادرزادی است مدنظر باشد.

در بسیاری از کشورها با توجه به موفقیتهای حاصل از پیوند خون بند ناف با استفاده از دهنده های خویشاوند، برنامه هایی در رابطه با بانک خون بند ناف و نحوه ذخیره آن طرح گشته است (۷، ۱۲، ۱۸).

در همین راستا بخش بهداشت ایالت نیویورک مبادرت به ارائه طرح ها و راه کارهای قانونی جهت راهنمایی های لازم در امر جمع آوری، پردازش و ذخیره سلولهای ریشه ای بند ناف نمود (۲۲).

## منابع

- 1- Bogdanic-V; Nemet-D: Umbilical cord blood transplantation in a patient with philadelphia chromosome - positive chronic myeloid leukemia. Transplantation, 1993 Aug; 56(2): 447-9.
- 2- Bonno - M; Azuma -E; successful hematopoietic reconstitution by transplantation of umbilical cord blood cells in a transfusion - dependent child with diamond - Blackfan anemia; Bone marrow - Transplant, 188 1997 Jan; 19(1); 83-5.
- 3- Broxmeyer - HE Questions to be answered regarding umbilical cord blood hematopoietic stem and progenitor cells and their use in transplantation. Transfusion 1995 Aug Vol 35 No 8; 694-702.
- 4- Broxmeyer - HE: Umbilical cord blood transplantation. Transfusion, 1995 Aug Vol 35 No 8: 619-621.
- 5- Broxmeyer - HE: Douglas - GW: Human umbilical cord blood as a

- potential source of Trans Proc - Nat - Acad - Sci USA: 1989 May; 86(10): 3828-32.
- 6- Chik-KW; Shing-mm: Autologous marrow recovery in a multitransfused beta-thalassemia major patient after umbilical cord blood transplantation (Letter): 1996 Jul 15; 88(2): 755.
  - 7- Gluckman -E; Wagner - J : Cord blood banking hematopoietic stem cell transplantation: An International cord blood transplant registry: Bone marrow - Transplant, 1993 Mar: 11(3); 199-200.
  - 8- John E. Wagner, Hal E/Broxmeyer: Transplantation of umbilical cord blood after myeloblastic Therapy; Analysis of engraftment; Blood, Vol 79 (April 1); 1992, P 1874-81.
  - 9- Linden - Ju; New York state guidelines for cord blood banking. Department of Health: J = Hematopher. 1997 Dec; 6(6); 535-41.
  - 10- Miniero - R, Ramenghi-U; Umbilical cord blood stem cell transplantation, Int-Y-Artif Organs; 1993 Dec; 16 suppl 5: 113-5.
  - 11- Rubinstein - P, Placental blood - Derived Hematopoietic stem cells for unrelated bone marrow reconstitution, J-Hematother, 1993 Summer; 2(2): 207-10.
  - 12- Rubinstein - P, Rosenfield - RE: Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution: Blood. 1993 Apr 1:81(7): 1679-90.
  - 13- Scaradavou-A: A murine model for human cord blood transplantation: Near-term fetal and neonatal peripheral blood cells can achieve long-term bone marrow engraftment in sublethally irradiated adult recipients: Blood, 1997 Feb; 1; 89(3): 1089-99.
  - 14- Stevens - K: Umbilical cord blood transplants: Treatment for selected hematologic and oncologic diseases, J-Perinaturs, 1997 Dec; 11(3): 19-29; quiz 98-9.
  - 15- Verstegen - MM; Ran - Hennik - PB: Transplantation of human umbilical cord blood cells in macrophage - Depleted SCID mice: Evidence for accessory cell involvement in expansion of immature CD34+ CD38-cells: Blood. 1998 Mar 15; 91(6): 1966-76.
  - 16- Wagner - JE jr: Umbilical cord blood stem cell transplantation: Current status and future prospects; J-Hematother, 1993 Summer; 2(2): 225-8.
  - 17- Wagner - JE jr: Umbilical cord and placental blood transplantation: Analysis of the clinical results: J-Hematother 1993 Summer; 2(2): 265-8.
  - 18- Wagner - JE, Booxmeyer - HE, Cooper-S: Umbilical cord and placental blood hematopoietic stem cells: Collection cryopreservation, and storage: J-Hematother 1992, Summer; 1(2): 167-73
  - 19- Wagner - JE, Allogenic umbilical cord blood transplantation: cancer - Treat - Res, 1997; 77; 187-216.
  - 20- Wagner JE; Rosenthal - J: 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 Aug 1; 88(3): 795-802.
  - 21- W-W. Feremans; G Bastin: Simplification of the blood stem cell transplantation (BSCT): Large volume apheresis and uncontrolled rate - Cryopreservation at - 80 C, Eur J Haematol 1997; 50: 278-82.
  - 22- Zix - Kieffer-1; Langer - B: Successful cord blood stem cell transplantation for congenital erythropoietic prophyria (Gunther's disease: Bone marrow transplant, 1996 Jul: 13(1): 217-20.