

Revisão / Review

Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas

Hematopoietic stem cells: uses and perspectives

Francisco C. da Silva Junior¹

Fatuma C. A. Odongo¹

Frederico L. Dullely²

As células-tronco hematopoéticas (CTH) são células que possuem a capacidade de se autorrenovar e se diferenciar em células especializadas do tecido sanguíneo e do sistema imune. Na medicina, sua importância pode ser evidenciada por seu uso rotineiro do tratamento de doenças onco-hematológicas e imunológicas. A dificuldade de se encontrarem doadores compatíveis de medula óssea tem estimulado a busca por fontes alternativas de CTH, notadamente o sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP) e o sangue periférico. O número de unidades de SCUP armazenadas no mundo tem sido crescente desde a década de 1990. Em 2004 foi criada a rede BrasilCord, estabelecendo uma rede nacional de bancos de SCUP com o objetivo de aumentar as chances de localização de doadores e ampliar o número de bancos de SCUP no país. A despeito do baixo volume coletado e do maior tempo necessário para regenerar o tecido hematopoético, as CTH de SCUP vêm em alta concentração sanguínea, sua utilização como fonte de CTH para transplante apresenta menor risco de causar doença enxerto versus hospedeiro e possuem maior facilidade de obtenção do que as CTH provenientes de medula óssea. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009;**31**(Supl. 1):53-58.

Palavras-chave: Células-tronco hematopoéticas; transplante de células-tronco de sangue do cordão umbilical; transplante de células.

Introdução

Célula-tronco é uma célula de origem embrionária, fetal ou do adulto, capaz de se dividir indefinidamente. Todas as células-tronco, independentemente de sua origem, possuem três características que as distinguem dos outros tipos celulares: a) são células indiferenciadas e não especializadas; b) são capazes de se dividir e se autorrenovar indefinidamente; c) são capazes de se diferenciar em células especializadas quando submetidas a certas condições fisiológicas ou experimentais.

As células-tronco podem ser classificadas, em função da sua origem ou da sua capacidade de diferenciação, em embrionárias e não-embrionárias e totipotentes, pluripotentes

e multipotentes, respectivamente. As células totipotentes resultam da divisão celular do óvulo fertilizado e podem dar origem a qualquer tipo de célula ou de tecido que compõe o embrião e que o sustenta durante seu desenvolvimento uterino. A divisão das células totipotentes resulta na formação das células pluripotentes, que são um pouco limitadas na sua diferenciação quando comparadas às células totipotentes. À medida que as células pluripotentes se especializam, passam a constituir tecidos específicos e o seu potencial passa a ser mais restrito, dizendo-se então multipotentes ou células-tronco adultas, cuja função é a reparação e manutenção tecidual.

Por sua vez, as células-tronco hematopoéticas (CTH) são células que possuem a capacidade de se autorrenovar e

¹Graduação em Medicina – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

²Professor Associado da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da FMUSP. Chefe do Transplante de Medula Óssea do HCFMUSP – São Paulo-SP.

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo-SP

Correspondência: Frederico Luiz Dullely

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 155 – 8º andar – setor 3 – Cerqueira César

05403-000 – São Paulo-SP – Brasil

Tel.: (55 11) 3061-5544 ramal 226 ou 227

E-mail: fdullely@usp.br

Doi: 10.1590/S1516-84842009005000032

se diferenciar em células especializadas do tecido sanguíneo e células do sistema imune. Elas constituem as células-tronco adultas mais bem caracterizadas até hoje. A sua obtenção é feita a partir da medula óssea (considerada a fonte clássica dessas células), do cordão umbilical ou do sangue periférico.

Alguns estudos têm revelado a possibilidade de existirem dois tipos de CTH: células-tronco hematopoéticas de longo prazo (CTH-LP) e células-tronco hematopoéticas de curto prazo (CTH-CP).¹ As LT-HSC proliferam-se ao longo da vida do organismo, podendo se autorrenovar em longo prazo e regenerar todos os tipos de células do sangue. As CTH-LP diferenciam-se das CTH-CP, cuja capacidade de se autorrenovar é limitada, levando-as a ter uma meia-vida de somente poucos meses. As CTH-CP, por sua vez, geram os progenitores multipotentes, que vão dar origem aos progenitores comuns das linhagens mielóide e linfóide. As células da linhagem mielóide são eritrócitos, plaquetas, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, e as da linhagem linfóide são os linfócitos B e T e células NK. As células dendríticas podem ser tanto da linhagem mielóide como da linfóide.

Em suma, células-tronco em diferentes estágios de desenvolvimento guardam peculiaridades quanto à capacidade de renovação e de diferenciação, sendo as células-tronco embrionárias consideradas as mais indiferenciadas e, portanto, potencialmente capazes de originar qualquer tipo de tecido. As CTH, por sua vez, dão origem a tipos celulares mais limitados e não retêm tanta capacidade de renovação quanto as suas precursoras.

Em termos de terapêutica, a terapia com CTH é uma das modalidades de terapia celular que mais tem conseguido eficácia ao longo dos anos no tratamento de doenças malignas e benignas em crianças e adultos. O transplante de medula óssea, por exemplo, é rotineiramente usado no tratamento de linfomas e leucemias e certas condições não-malignas, como imunodeficiências congênitas.² A Tabela 1 mostra uma lista das principais doenças tratadas com transplante de CTH.

O transplante de CTH pode ser singênico (as células recebidas são de um irmão gêmeo, geneticamente idênticas às do receptor) ou alogênico (as células transplantadas não são geneticamente idênticas às do receptor). Os transplantes autólogos são os realizados com células do próprio receptor.² Os transplantes alogênicos guardam o risco de desencadear uma reação enxerto *versus* hospedeiro, na qual linfócitos transplantados geram uma resposta imune contra os tecidos do receptor. Em certos casos, como no tratamento de neoplasias, essa reação aumenta a eficiência do tratamento na medida em que os linfócitos transplantados atacam as células neoplásicas remanescentes no receptor ("enxerto *versus* neoplasia").²

Tabela 1. Principais doenças atualmente tratadas com células-tronco hematopoéticas

Neoplasias	Outras doenças
Leucemia mieloide aguda	Algumas doenças auto-imunes (como esclerose múltipla, lúpus)
Leucemia linfoblástica aguda	Amiloidose
Leucemia mieloide crônica	Anemia aplásica grave
Síndromes mielodisplásticas	Hemoglobinúria paroxística noturna
Doenças mieloproliferativas	Anemia de Fanconi
Linfoma não Hodgkin	Anemia de Blackfan-Diamond
Linfoma Hodgkin	Talassemia maior
Leucemia linfocítica crônica	Anemia falciforme
Mieloma múltiplo	Imunodeficiência combinada grave (SCID)
Leucemia mieloide crônica juvenil	Erros inatos do metabolismo
Neuroblastoma	
Carcinoma renal	
Câncer de ovário	
Tumores de células germinativas	

Histórico das CTH

Na época da Segunda Guerra Mundial, o sangue placentário armazenado era usado como uma fonte de sangue para transfusão.³ Em 1959, Thomas foi o pioneiro em utilizar o transplante de medula óssea no tratamento de uma paciente com leucemia submetida à irradiação corporal total. Neste caso, tratava-se de um transplante singênico, em que as células eram provenientes da irmã gêmea da paciente.² Somente em 1963, entretanto, é que as CTH puderam ser mais bem caracterizadas por James Till, Ernest McCulloch e Lou Siminovitch, utilizando modelos animais.⁴ No início da década de 1960, com a identificação dos genes do complexo HLA (*Human leucocyte antigen*), o complexo principal de histocompatibilidade humano, o transplante alogênico de medula óssea tornou-se possível.²

As células-tronco de cordão umbilical, por sua vez, foram usadas terapêuticamente, pela primeira vez, por Eliane Gluckman, numa criança com anemia de Fanconi em 1988,^{5,6} a qual recebeu CTH de seu irmão HLA-compatível.⁶ A tipagem do HLA foi feita enquanto a mãe da criança ainda estava grávida.⁶ Desde então, o número de transplantes de CTH de cordão umbilical tem crescido rapidamente, a maioria envolvendo doadores com o HLA idêntico ao dos receptores ou parcialmente compatível.⁶ No Brasil, o primeiro transplante de CTH não aparentado, proveniente de cordão umbilical, foi fornecido em 2004 pela equipe do Centro de Transplante de Medula Óssea (Cemo) do Instituto Nacional de Câncer (Inca). Até maio de 2008, 58 unidades de sangue de cordão umbilical já haviam sido utilizadas para transplante de CTH e, até fevereiro de 2008, 4.321 unidades haviam sido criopreservadas.⁷

Atualmente existem 51 centros transplantadores de CTH no país, com aproximadamente 280 leitos. A maioria (85%) destes centros é pública. Até 2006 haviam sido realizados mais de 13.000 transplantes de CTH, uma média de 1.600 por ano. Até maio de 2008 havia 707.314 doadores voluntários registrados no Redome (Registro de Doadores

de Medula Óssea). A necessidade anual de transplantes de CTH é de aproximadamente 5.100 transplantes, embora o número de pacientes com doador aparentado seja da ordem de 30%.⁷ Esse cenário tem favorecido a expansão de fontes alternativas de CTH no Brasil, representadas sobretudo pela criação de novos bancos de sangue de cordão umbilical.

Peculiaridades das CTH de cordão umbilical

Os transplantes autólogos de CTH provenientes da medula óssea ou do sangue periférico atualmente são mais utilizados do que os transplantes alogênicos.² Entretanto, uma vez que as células-tronco autólogas não induzem reação enxerto *versus* hospedeiro, elas são menos eficientes que as alogênicas no tratamento de neoplasias. A tolerância à reação enxerto *versus* hospedeiro é menor nos idosos, e sua intensidade está diretamente relacionada ao grau de incompatibilidade entre o HLA do receptor e do doador.²

A procura por CTH alogênicas histocompatíveis é uma tarefa difícil e demorada. Isso confere grande importância à obtenção de células-tronco a partir do sangue de cordão umbilical e de placenta armazenados em bancos criopreservados.² No Brasil, a constituição étnica da população brasileira, por ser altamente miscigenada e ter uma grande diversidade genética, atua provavelmente como um fator contribuinte para a dificuldade na busca de doadores compatíveis.⁷

Embora o sangue de cordão umbilical e de placenta seja rico em CTH, estas são obtidas em pequenos volumes,^{2,8} o que tem limitado sua utilização a receptores jovens, na maioria dos casos.⁸ Apenas um terço dos transplantes envolvendo CTH de cordão umbilical é destinado a adultos.⁹ Além disso, como a reconstituição hematológica e imunológica é mais lenta nos transplantados com células de cordão umbilical,¹⁰ os pacientes ficam mais suscetíveis a infecções logo após o transplante.² Apesar dos problemas, a procura por um doador compatível é potencialmente mais rápida (nem sempre) do que nos outros casos, principalmente porque a compatibilidade de HLAs pode ser menos estridente do que no transplante de células-tronco a partir de outras fontes, uma vez que as células-tronco de cordão umbilical desencadeiam menos reação enxerto *versus* hospedeiro.^{2,10} Portanto, um aumento do número de doadores de CTH de sangue de cordão umbilical e de medula óssea é de grande importância para populações com haplótipos HLA raros.⁷

Gluckman⁶ enumera como possíveis causas das taxas reduzidas de doença enxerto *versus* hospedeiro a pouca idade dos doadores e dos receptores, a ausência de imunizações prévias ou ativação de células dos doadores por agentes infecciosos, o pequeno número de linfócitos presentes no sangue de cordão umbilical, o efeito imunossupressor de células maternas contaminantes ou a imaturidade do sistema imunológico ao nascimento. Sabe-se que o sangue de cordão umbilical é rico em linfócitos "naïve",

alguns dos quais podem apresentar um fenótipo imunossupressor.⁶

As CTH provenientes do sangue periférico, por sua vez, proporcionam um restabelecimento mais rápido de neutrófilos e plaquetas, apesar de haver uma maior incidência de doença enxerto *versus* hospedeiro.¹¹ Várias outras diferenças foram descritas em relação às CTH de diferentes fontes.^{11,12} As bases moleculares de tais diferenças traduzem-se por uma expressão gênica diferencial de fatores de transcrição, genes relacionados à regulação do ciclo celular, genes de controle da apoptose e genes envolvidos na adesão e no endereçamento de células-tronco.¹¹ CTH de medula óssea contêm mais progenitores mielóides do que as CTH de cordão umbilical, além de terem uma atividade mitótica mais intensa e um menor potencial apoptótico.¹¹ CTH de cordão umbilical, por sua vez, apresentam uma menor dependência de comunicação intercelular com o estroma, apresentam mais células quiescentes e têm um maior potencial de diferenciação celular.¹¹ Além disso, as CTH de cordão umbilical apresentam um maior potencial de migração do que as CTH de outras fontes, apesar de sua capacidade de adesão celular ser diminuída.¹²

Kolar *et al.*¹² verificaram que linfócitos oriundos de diversas fontes (fetais, de cordão umbilical e de adultos) retêm uma capacidade similar de geração de diversidade de imunoglobulinas, o que assegura, por exemplo, que transplantes de CTH de cordão umbilical não provoquem algum tipo de imunodeficiência nos pacientes receptores.

Alguns autores têm demonstrado que o sangue de cordão umbilical é enriquecido com células CD34+, a maioria pertencente a um compartimento mais imaturo CD38-.⁶ As colônias obtidas dessas populações específicas de CTH são maiores e têm um maior potencial de expansão a longo prazo em culturas de células.¹³ Isso enfatiza a idéia de que as diferenças entre a hematopoese adulta e fetal não são apenas quantitativas, havendo também um componente ontogenético relacionado a diferenças na sinalização celular e necessidade de receptores de fatores de crescimento.⁶

Vários estudos têm procurado realizar uma expansão *ex vivo* da população de CTH de cordão umbilical a fim de aumentar a oferta de células-tronco a serem transplantadas.¹⁴ Além disso, estuda-se a combinação de diferentes fontes de CTH a serem utilizadas num mesmo receptor.² A Tabela 2 mostra algumas estratégias que poderão ser usadas para aumentar a oferta de CTH de cordão umbilical, e a Tabela 3 sumariza os prós e os contras envolvidos na utilização terapêutica dessas CTH.

Coleta, processamento e armazenamento das CTH de cordão umbilical

Os protocolos de coleta e utilização das CTH de cordão umbilical variam entre as instituições. Todavia, certas

Tabela 2. Algumas estratégias para contornar os baixos volumes de células-tronco hematopoéticas de cordão umbilical

Conceito	Solução
Aumentar a população de CTH* a sofrer proliferação	Transplante duplo de CTH (pelo menos 2 unidades provenientes de cordão umbilical)
Utilizar células do hospedeiro para reforçar a proliferação	Regimes preparatórios não mieloablativos ou regimes mieloablativos de intensidade reduzida
Melhorar o direcionamento das CTH	Injeção direta de CTH na medula óssea ou outro local apropriado conforme a doença tratada
Aumentar o número de CTH	Expansão <i>ex vivo</i> da população de CTH
Modular a proliferação das CTH	Utilização de citocinas regulatórias, células T regulatórias ou CTH previamente submetidas à transfecção gênica

* CTH = células-tronco hematopoéticas

Tabela 3. Vantagens e desvantagens da utilização terapêutica de células-tronco hematopoéticas de cordão umbilical

Vantagens	Desvantagens
Não requer alta compatibilidade HLA	Pequeno volume disponível
Prontamente disponível	Mais demorado para regenerar o tecido hematopoético do receptor (maior risco de infecção)
Menos doença enxerto <i>versus</i> hospedeiro	Impossibilidade de usar outras CTH a partir da mesma coleção de sangue de cordão umbilical caso o primeiro transplante não seja bem sucedido
Alta concentração de CTH*	Resultados de longo prazo são pouco conhecidos
Maior possibilidade de utilização de um transplante autólogo se o sangue de cordão umbilical do próprio paciente tiver sido colhido ao nascimento	Como a história genética das CTH de cordão umbilical pode ser relativamente desconhecida, há algum risco de transmissão de doenças genéticas
Menos risco de contaminação por vírus	
Menos riscos e desconfortos para o doador	
Possibilidade de haver número elevado de doadores, aumentando a diversidade genética das unidades armazenadas	

* CTH = células-tronco hematopoéticas

premissas são bastante frequentes, quais sejam: (a) antes ou imediatamente após a coleta do sangue de cordão umbilical e da placenta, a mãe deve assinar um termo de consentimento livre e esclarecido; (b) o sangue placentário geralmente é colhido após o parto; (c) o sangue do cordão umbilical é colhido através da punção da veia umbilical e armazenado numa seringa ou numa bolsa apropriada; (d) o processamento geralmente é feito até 24 horas da coleta e envolve testes de controle de qualidade, remoção de plasma e de hemácias a fim de reduzir o volume da amostra; (e) as CTH são armazenadas em bolsas apropriadas e criopreservadas em nitrogênio líquido. A criopreservação das CTH de cordão umbilical é um fator crítico para a viabilidade da utilização de bancos de sangue de cordão umbilical. No Brasil, antes do processo de coleta, as gestantes que se dispõem a doar o sangue do cordão umbilical passam por uma triagem onde é feita avaliação da saúde de cada uma e exames complementares pré-natais. Outra exigência a ser cumprida é a realização de novos exames de sangue tanto da mãe e como do recém nasci-

do dois a seis meses após a coleta para garantir a qualidade do sangue que foi colhido.⁷

Bancos de sangue de cordão umbilical

Há basicamente dois tipos de bancos de sangue de cordão umbilical: os públicos, nos quais o sangue criopreservado fica disponível para pesquisa ou transplante, e os privados, gerenciados por empresas que cobram para armazenar o sangue de cordão umbilical de seus clientes para que possam ser usados no futuro, se necessário. Pouca atenção tem sido dada à criação e ao aprimoramento de bancos de sangue de cordão umbilical de irmãos, o que é especialmente útil quando há algum caso de uma doença tratável com CTH na família.

A alta concentração de CTH no sangue de cordão umbilical e de placenta, a baixa incidência de doença enxerto *versus* hospedeiro após esse tipo de transplante e as expectativas terapêuticas das CTH encorajam a criação de bancos

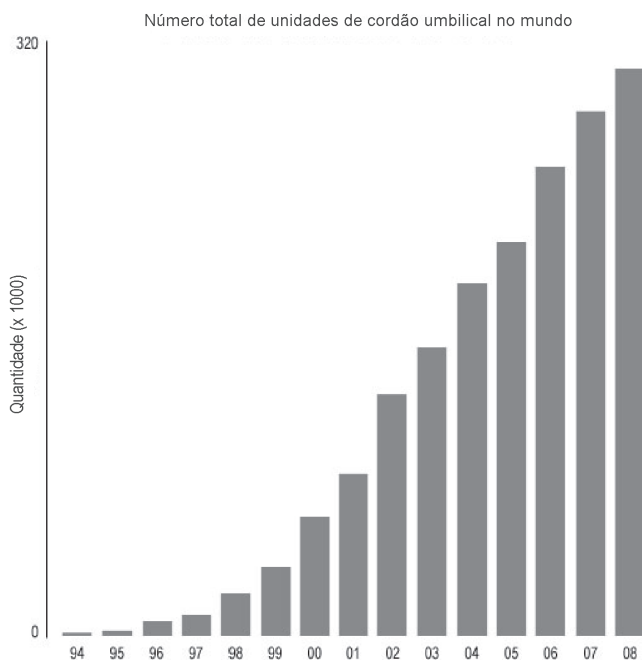


Figura 1. Número de unidades de cordão umbilical armazenadas em bancos de cordão umbilical no mundo, por ano. Fonte: Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW), 2008¹⁵

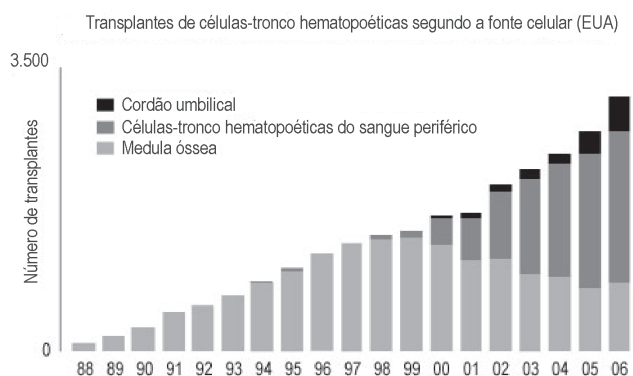


Figura 2. Transplantes de células-tronco hematopoéticas segundo a fonte celular, por ano (1988-2006), nos Estados Unidos. Fonte: National Marrow Donor Program (NMDR) (EUA)¹⁶

de cordão umbilical visando transplantes autólogos ou alogênicos ou mesmo pesquisas científicas na área.⁶

Atualmente, há mais de 260 mil unidades de sangue de cordão umbilical armazenadas em dezenas de bancos de sangue de cordão umbilical em vários países do mundo (Figura 1).¹⁵ A medula óssea continua sendo a principal fonte de CTH nos transplantes realizados no mundo, mas fontes alternativas de CTH (sangue periférico e de cordão umbilical) têm ganhado importância crescente nos últimos anos (Figura 2).¹⁵

Em 1990, o Brasil teve seu primeiro sangue de cordão umbilical criopreservado. Entre 2000 e 2001 foi criado o pri-

meiro banco de sangue de cordão umbilical e placentário (BSCUP) público brasileiro, do Inca. Em 2004, foi criada a rede BrasilCord, estabelecendo uma rede nacional de BSCUPs com o objetivo de aumentar as chances de localização de doadores para os pacientes que necessitam de transplante de medula óssea e ampliar o número de BSCUPs no País.

A rede BrasilCord encontra-se atualmente em expansão, visando aumentar o número de BSCUPs nos diversos estados brasileiros, aumentar a diversidade genética das unidades (o que é importante para as populações com haplótipos HLA raros) e promover o desenvolvimento tecnológico das regiões envolvidas com o projeto. Atualmente, o Brasil conta com 12 BSCUPs, a maioria em São Paulo. Além disso, encontra-se em desenvolvimento o Registro Nacional de Sangue de Cordão Umbilical, que facilitará o processo de expansão da rede BrasilCord.⁷

Perspectivas futuras

A utilização de CTH de cordão umbilical como alternativa terapêutica e na pesquisa científica tem sido algo bastante promissor. Dentre as possíveis aplicações científicas, pode-se citar os estudos sobre as particularidades da hematopoese fetal e neonatal, bem como sobre as propriedades das CTH na diferenciação tecidual. Há, ainda, uma crescente área de pesquisas voltadas à transferência de genes para as CTH visando a futuros estudos de terapia gênica.⁶

A utilização da terapia celular utilizando CTH de cordão umbilical no tratamento de doenças que requeiram a prévia destruição total ou parcial do sistema hematopoético dos indivíduos impele as pesquisas no sentido de desenvolver melhores regimes mieloablativos, menos tóxicos e mais eficientes. Outro campo de pesquisa em desenvolvimento relaciona-se à melhoria da prevenção da doença enxerto *versus* hospedeiro através do uso de citocinas imunomodulatórias, infusão de células T regulatórias ou mesmo terapia gênica.

Soma-se às perspectivas de futuros avanços científicos nessa área a utilização de células-tronco embrionárias como uma nova fonte de CTH e o desenvolvimento em larga escala dos bancos de cordão umbilical.

Somente através da compreensão dos mecanismos moleculares que governam o equilíbrio da divisão celular os pesquisadores poderão interferir de uma forma mais ordenada no estímulo à regeneração tecidual, no equilíbrio entre autorrenovação e diferenciação celular⁶ e na definição de diretrizes mais claras acerca da melhor maneira de se utilizar a terapia celular e gênica para a melhoria da qualidade de vida das pessoas.

Em conclusão, a utilização de CTH de cordão umbilical constitui uma alternativa terapêutica viável e em expansão no Brasil e no restante do mundo, apesar de suas limitações e da necessidade de ampliação das pesquisas nesta área.

Abstract

Hematopoietic stem cells (HSC) are cells capable of self-renewal and differentiation into specialized blood tissue and immune system cells. In medicine, their importance is evidenced by their routine use in the treatment of onco-hematological and immunologic diseases. The difficulty of finding compatible bone marrow donors has motivated the search for alternative sources of HSC, notably placental/umbilical cord blood (PUCB). The number of PUCB units stored worldwide has been increasing since 1990. In 2004, the BrasilCord network was created, establishing a national network of PUCB banks with the aim of increasing the chances of finding donors and expanding the number of PUCB banks in the country. Despite the small volume collected and the greater amount of time required for the regeneration of the hematopoietic tissue, the blood concentration of HSC in PUCB is higher; their use as a source for HSC for transplantation presents a lower risk of causing graft versus host disease and they are more easily obtained compared to HSC originating from the bone marrow. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(Supl. 1):53-58.

Key words: Hematopoietic stem cells; umbilical cord blood stem cell transplantation; cell transplantation.

13. Traycoff CM, Abboud MR, Laver J, Clapp DW, Srouf EF. Rapid exit from G0/G1 phases of cell cycle in response to stem cell factor confers on umbilical cord blood CD34+ cells an enhanced ex vivo expansion potential. *Exp Hematol.* 1994; 22(13):1264-72.
14. Chao NJ, Emerson SG, Weinberg KI. Stem cell transplantation (cord blood transplants). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:354-71.
15. Cord blood registries. In: Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW). Disponível em: <http://www.bmdw.org/index.php?id=statistics_cordblood>. Acesso em: 02 jun. 2008.
16. Umbilical cord blood donation, advanced. In: National Marrow Donor Program (NMDP). Disponível em: <http://www.marrow.org/DONOR/Donation_Transplant_Process/The_Donation_Procedure/CB_Donation/Advanced/index.html>. Acesso em: 02 jun. 2008.

Avaliação: O tema apresentado consta da pauta elaborada pelo editor, Professor Milton Artur Ruiz, e coeditores deste suplemento, Professores Sergio Paulo Bydlowski e Adriana Seber.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 29/08/2008
Aceito: 03/11/2008

Referências Bibliográficas

1. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell.* 2000;100(1):157-68.
2. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1813-26.
3. O'Brien TA, Tiedemann K, Vowels MR. No longer a biological waste product: umbilical cord blood. *Med J Aust.* 2006; 184 (8): 407-10.
4. Ho AD, Punzel M. Hematopoietic stem cells: can old cells learn new tricks? *J Leukoc Biol.* 2003;73(5):547-55.
5. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, 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(17):1174-8.
6. Gluckman E. Umbilical cord blood transplant in human. *Hematol Cell Ther.* 1996;38(5):393-7.
7. Bouzas LF. Comunicação pessoal.
8. Locateli F, Giorgiani G, Bergami E. Cord blood: a new source of hematopoietic stem cells. *Hematologica Reports* 2006;2:122-5.
9. Sanz MA. Cord-blood transplantation in patients with leukemia-a real alternative for adults. *N Engl J Med.* 2004; 351(22):2328-30.
10. Akimov SS, Ramezani A, Hawley TS, Hawley RG. Bypass of senescence, immortalization, and transformation of human hematopoietic progenitor cells. *Stem Cells.* 2005;23(9): 1423-33.
11. Ng YY, van Kessel B, Lokhorst HM, Baert MR, van den Burg CM, Bloem AC, et al. Gene-expression profiling of CD34+ cells from various hematopoietic stem-cell sources reveals functional differences in stem-cell activity. *J Leukoc Biol.* 2004; 75(2):314-23.
12. Lee YH, Lee YA, Noh KT, Kim KH, Han JY, Seo SY, et al. Homing-associated cell adhesion molecules and cell cycle status on the nucleated cells in the bone marrow, mobilized peripheral blood and cord blood. *J Korean Med Sci.* 2004;19(4):523-8.