

Βλαστικά κύτταρα από τον πλακούντα-ομφάλιο λώρο: νεότερα δεδομένα και αντιπαραθέσεις

Γεώργιος Γ. Κολιάκος

Αναπληρωτής Καθηγητής Βιοχημείας,
Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

Από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 είναι γνωστό ότι το αίμα του πλακούντα του νεογνού, που μετά τη γέννηση απορρίπτεται, περιέχει αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και για τον λόγο αυτό μπορεί να υποκαταστήσει τα μοσχεύματα του μυελού των οστών στις αιμοποιητικές μεταμοσχεύσεις^{1,2}. Οι αιμοποιητικές μεταμοσχεύσεις ομφαλοπλακουντιακού αίματος μετά από χιλιάδες επιτυχημένες εφαρμογές μέχρι σήμερα³ αποτελούν πλέον μια καθιερωμένη ιατρική πρακτική.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι το ομφαλοπλακουντιακό αίμα περιέχει εκτός από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και πολυδύναμα κύτταρα (βλαστοκύτταρα), τα οποία μπορούν να διαφοροποιηθούν προς οποιοδήποτε κύτταρο του ανθρώπινου οργανισμού^{4,5}. Τα κύτταρα αυτά προέρχονται από τον μυελό των οστών του νεογνού⁶. Είναι επίσης γνωστό ότι ορισμένα κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών των ενηλίκων μπορούν και αυτά να διαφοροποιηθούν σε μια μεγάλη ποικιλία κυττάρων του οργανισμού⁷⁻¹⁰. Από την άλλη πλευρά, όμως, έχει αναφερθεί ότι πολυδύναμα κύτταρα, που προέρχονται από κύτταρα μυελού των οστών ενός πάσχοντος και γερασμένου ενήλικα, είναι κατώτερα ποιοτικά από τα ίδια κύτταρα, που προέρχονται από τον μυελό των οστών ενός υγιούς νεαρού ατόμου, όπως, π.χ., ενός νεογνού¹¹⁻¹⁴.

Συνεπώς, το αίμα του νεογνού, που απορρίπτεται μαζί με τον πλακούντα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο ως αιμοποιητικό μόσχευμα, αλλά και ως πηγή υψηλής ποιότητας πολυδυνάμων κυττάρων, που θα είναι χρήσιμα σε εφαρμογές αναγεννητικής ιατρικής, όπου σήμερα χρησιμοποιούνται αυτόλογα κύτταρα από τον μυελό των οστών. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα ανοίγουν τον

δρόμο για πολλαπλές εφαρμογές στο μέλλον ακόμη και για δημιουργία μικρών οργάνων, όπως είναι, π.χ., οι καρδιακές βαλβίδες¹⁵⁻¹⁷.

Ένα πρώτο υπόδειγμα μεθόδου αναγεννητικής ιατρικής, που εφαρμόζεται σήμερα και στη χώρα μας, είναι η αναγέννηση και η επαναϊμάτωση του μυοκαρδίου μετά από έμφραγμα¹⁸. Όπως φαίνεται από πολλές δημοσιεύσεις ερευνητικών αποτελεσμάτων στον διεθνή επιστημονικό τύπο, τα κύτταρα που προέρχονται από το αίμα του ομφαλίου λώρου μπορεί να είναι όχι μόνο εφάμιλλα αλλά και καλύτερα για τη συγκεκριμένη εφαρμογή¹⁹⁻²³. Δυστυχώς, όμως, οι σημερινοί ασθενείς δεν διαθέτουν αυτόλογα μοσχεύματα από τον ομφάλιο λώρο μόνο και μόνο επειδή την εποχή της γέννησής τους ουδείς γνώριζε τις θεραπευτικές δυνατότητες, που θα μπορούσαν να προσφέρουν σήμερα τα βλαστοκύτταρα.

Παρ' όλα αυτά κάποιοι εστιάζουν τις προσπάθειές τους στο να στερήσουν από τους μελλοντικούς ασθενείς τη δυνατότητα να έχουν πρόσβαση σε υψηλής ποιότητας αυτόλογα βλαστοκύτταρα, όταν αυτοί τα χρειασθούν. Στερώντας από τους μελλοντικούς ασθενείς τη δυνατότητα να φυλάξουν βλαστοκύτταρα από το αίμα του ομφαλίου λώρου, στερούμε από την ιατρική του μέλλοντος και τη δυνατότητα να χρησιμοποιήσει έστω και δοκιμαστικά μια πρώτη ύλη, που τα σημερινά επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι είναι πολύτιμη.

Είναι γενικά παραδεκτό ότι τα αυτόλογα μοσχεύματα είναι προτιμότερα από τα ετερόλογα για εφαρμογές αναγεννητικής ιατρικής, όπως αυτή της επούλωσης του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή της θεραπείας της εγκεφαλικής παράλυσης. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας του κινδύνου της

οξείας ή της χρόνιας αντίδρασης του μοσχεύματος εναντίον του ξενιστή, που πάντα ελλοχεύει σε μια ετερόλογη μεταμόσχευση, ακόμη και με «ιστοσυμβατό» δότη²⁴.

Υπάρχουν χιλιάδες συνδυασμοί του συστήματος ιστοσυμβατότητας των αντιγόνων των λεμφοκυττάρων του ανθρώπου (HLA) και μοιραία η εργαστηριακή τυποποίηση των αντιγόνων αυτών είναι ακόμη ατελής²⁵. Παρ' όλο που σήμερα ελέγχονται τα κυριότερα αντιγόνα του συστήματος αυτού, ο έλεγχος κατά HLA δεν αποκλείει την αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή και έτσι 30% περίπου των ατόμων, που σύμφωνα με τα εργαστηριακά αποτελέσματα θεωρούνται μεταξύ τους συμβατά, είναι στην πράξη ασύμβατα²⁶⁻²⁸. Το ποσοστό της μη ανιχνεύσιμης εργαστηριακά ασυμβατότητας είναι πολύ μικρότερο, όταν πρόκειται για μεταμόσχευση μεταξύ αδελφών, όπου η πιθανότητα γενετικής συμβατότητας είναι μία στις τέσσερις²⁹, και αμελητέο σε μονογονεείς διδύμους που ταυτίζονται γενετικά.

Πρέπει να σημειώσουμε ότι ακόμη και μεταξύ εργαστηριακά ιστοσυμβατών αδελφών δεν αποκλείονται διαφορές σε ελάχιστα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, που, όμως, προκαλούν συνήθως χρόνια και όχι οξεία νόσο³⁰⁻³². Στην περίπτωση ιστοσυμβατών αδελφών το αίμα του ομφαλίου λώρου του αδελφού φαίνεται ότι είναι το ιδανικό μόσχευμα, με αμελητέα πλέον πιθανότητα ασυμβατότητας, δεδομένου ότι τα αιμοποιητικά μοσχεύματα από τον ομφάλιο λώρο παρουσιάζουν λόγω ανωριμότητας ελαττωμένη αντιγονικότητα³³⁻³⁵.

Το γεγονός αυτό δημιούργησε ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 την ανάγκη ίδρυσης οικογενειακών τραπεζών φύλαξης μοσχευμάτων από τον ομφάλιο λώρο, οι οποίες έχουν χορηγήσει μέχρι σήμερα σε αδελφια και άλλους συγγενείς εκατοντάδες μοσχεύματα. Στις τράπεζες αυτές η φύλαξη γίνεται με έξοδα της οικογένειας, η οποία είναι και ο μοναδικός δικαιούχος του μοσχεύματος.

Παράλληλα, δημιουργήθηκαν τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες όσο και στην Ευρώπη τράπεζες ετερόλογων μοσχευμάτων αίματος ομφαλίου λώρου («δημόσιες»), οι οποίες, όπως προαναφέρθηκε, έχουν χορηγήσει μέχρι σήμερα χιλιάδες μοσχεύματα σε ασθενείς. Οι τράπεζες αυτές, για να καλύψουν το κόστος τους, διαθέτουν τα μοσχεύματα έναντι αμοιβής³⁶, ενώ παράλληλα επιχορηγούνται από το δημόσιο ή από κοινω-

φελή ιδρύματα³⁶⁻³⁹.

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, όταν ακόμη δεν ήταν γνωστό ότι τα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα που βρίσκονται στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα είναι άριστη πρώτη ύλη για εφαρμογές αναγεννητικής ιατρικής, άρχισε μία αντιπαράθεση μεταξύ των υποστηρικτών της «δημόσιας» και της «οικογενειακής» φύλαξης⁴⁰.

Οι υποστηρικτές της «δημόσιας» φύλαξης, που τυχαίνει να είναι και οι ίδιοι που διαχειρίζονται τα αιμοποιητικά μοσχεύματα, διατείνονται ότι:

Η πιθανότητα χρήσης ενός αιμοποιητικού αυτομοσχεύματος είναι μικρή, άρα τα δείγματα που φυλάσσονται σε οικογενειακές τράπεζες μάλλον δεν θα χρησιμοποιηθούν ποτέ.

Τα δείγματα που συλλέγονται σε οικογενειακές τράπεζες δεν είναι κατάλληλα για αυτόλογη χρήση σε περίπτωση λευχαιμίας επειδή μεταφέρουν την προδιάθεση για λευχαιμία.

Τα αυτόλογα μοσχεύματα είναι έτσι κι αλλιώς ακατάλληλα για τη θεραπεία της λευχαιμίας, για την καταπολέμηση της οποίας απαιτείται ετερόλογη μεταμόσχευση.

Οι οικογενειακές τράπεζες αποσύρουν μοσχεύματα από την παγκόσμια δεξαμενή.

Πολλά από τα δείγματα που συλλέγονται στις οικογενειακές τράπεζες θα απορρίπτονταν από τις «δημόσιες».

Ο τρόπος φύλαξης στις «δημόσιες» τράπεζες ακολουθεί ασφαλέστερες προδιαγραφές από ό,τι στις οικογενειακές.

Όμως τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα δεν υποστηρίζουν πλέον τα πιο πάνω επιχειρήματα.

Η ετήσια συχνότητα εμφάνισης καρκίνου σε παιδιά υπολογίζεται 130 στο εκατομμύριο, άρα η πιθανότητα να αναπτύξει ένα παιδί καρκίνο ή λευχαιμία μέχρι την ηλικία των 16 ετών είναι 1 στα 500 και περίπου για ένα από τα τέσσερα παιδιά με καρκίνο απαιτείται για τη θεραπεία τους αιμοποιητική μεταμόσχευση⁴¹. Άρα η πιθανότητα να χρειασθεί το ίδιο το παιδί το αιμοποιητικό μόσχευμα μέχρι την ηλικία των 16 ετών είναι 1 στις 2000. Δηλαδή επί 110.000 περίπου ετησίων γεννήσεων στη χώρα μας (www.statistics.gr) περίπου 55 παιδιά από 0-16 ετών χρειάζονται κάθε έτος αιμοποιητική μεταμόσχευση. Η πιθανότητα χρήσης του μοσχεύματος διπλασιάζεται, αν υπολογίσει κανείς και τους εξ αίματος συγγενείς που μπορεί να κάνουν χρήση του μοσχεύματος. Αν υπολογίσει κανείς την ίδια πιθανότητα μέχρι και την ηλικία των

εβδομήντα ετών, αυτή φθάνει στο 1/200⁴². Πρέπει να σημειωθεί ότι η πιθανότητα αυτή περιλαμβάνει μόνο την περίπτωση του αιμοποιητικού μοσχεύματος και όχι τις εφαρμογές που τα σημερινά επιστημονικά δεδομένα δείχνουν ότι θα αποτελούν ρουτίνα στο μέλλον, όπως, π.χ., το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο ή ο σακχαρώδης διαβήτης⁴³. Αν συνυπολογίσει κανείς και τέτοιου είδους εφαρμογές, η χρησιμοποίηση των βλαστοκυττάρων από τον ομφάλιο λώρο σε κάποια στιγμή της ζωής του παιδιού πρέπει να θεωρείται σχεδόν βέβαια.

Η συχνότητα εμφάνισης προλευχαιμικών κλώνων στην κυκλοφορία του αίματος είναι 100 φορές μεγαλύτερη από αυτή της παιδικής λευχαιμίας⁴⁴. Αυτό σημαίνει ότι μόνο 1% των παιδιών με προλευχαιμικό κλώνο θα αναπτύξουν λευχαιμία. Επίσης, είναι άγνωστο αν όλα τα παιδιά με λευχαιμία είχαν τον προλευχαιμικό κλώνο στο αίμα του ομφαλίου λώρου. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι τα ετερόλογα μοσχεύματα δεν ελέγχονται για την πιθανότητα ύπαρξης γενετικής προδιάθεσης για λευχαιμία, ως θα όφειλε να γίνεται, εάν η πιθανότητα του 1% ήταν σημαντική. Πρόσφατα δημοσιεύθηκε επιτυχημένη αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων του ομφαλίου λώρου σε παιδί με λευχαιμία⁴⁵, ενώ επιτυχημένη αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων του ομφαλίου λώρου έχει γίνει και στο παρελθόν για τη θεραπεία του ρετινοβλαστώματος, που είναι καρκίνος με σαφή γενετική προδιάθεση⁴⁶.

Η αυτομεταμόσχευση μυελού των οστών αποτελεί σήμερα θεραπεία επιλογής σε αιματολογικά νοσήματα, όπως τα λεμφώματα^{47,48} και το πολλαπλούν μυέλωμα⁴⁹, ιδιαίτερα όταν δεν έχει καταληφθεί από τη νόσο ο μυελός των οστών. Επιπλέον η αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων χρησιμοποιείται και σε νοσήματα, όπως η κατά πλάκας σκλήρυνση⁵⁰. Αξίζει να αναφερθεί επίσης ότι η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών αποτελεί σήμερα συχνή θεραπεία και στις λευχαιμίες⁵¹⁻⁵³, όπου η αυτομεταμόσχευση γίνεται μετά από χημειοθεραπεία, που σκοπό έχει να απομακρύνει τα λευχαιμικά κύτταρα από τον μυελό των οστών⁵⁴. Το μεγαλύτερο πρόβλημα στην περίπτωση της λευχαιμίας είναι η αναζωπύρωση της νόσου, που μπορεί να αποδοθεί σε υπολειπόμενα λευχαιμικά κύτταρα στο αυτομόσχευμα, ενώ το μεγαλύτερο πρόβλημα στα ετερόλογα μοσχεύματα είναι η οξεία και η χρόνια αντίδραση του μο-

σχεύματος κατά του ξενιστή. Έτσι η συνολική επιβίωση μεταξύ αυτό- και ετερομεταμοσχευθέντων στη λευχαιμία δεν διαφέρει σημαντικά⁵⁵. Ποιο, λοιπόν, πρόβλημα δημιουργείται εάν ο ασθενής διαθέτει το δικό του αυτομόσχευμα ή έστω ένα ετερομόσχευμα από HLA συμβατό αδελφό, επειδή οι γονείς τους είχαν προνοήσει να φυλάξουν το αίμα του ομφαλίου λώρου; Γιατί αυτό το αυτομόσχευμα είναι ακατάλληλο και τα άλλα όχι; Η πιθανότητα της πειραματικής θεραπείας με μη συμβατά αλλομοσχεύματα που επικαλούνται ορισμένοι⁵⁶ δεν δικαιολογεί την άρνηση χορήγησης αυτομοσχεύματος, όταν αυτό υπάρχει. Ο γιατρός πρέπει πάντα να αποφασίζει προς όφελος του ασθενούς κατά περίπτωση και με βάση τα επιστημονικά δεδομένα.

Το επιχείρημα ότι οι οικογενειακές τράπεζες αποσύρουν μοσχεύματα από την παγκόσμια δεξαμενή, έχει αποδειχθεί έωλο, δεδομένου ότι το ποσοστό των γονέων, που αποφασίζουν να φυλάξουν τα βλαστοκύτταρα του παιδιού τους σε οικογενειακές τράπεζες, με τους πιο αισιόδοξους υπολογισμούς μόλις και ξεπερνά σήμερα το 10%. Οι «δημόσιες» τράπεζες θα μπορούσαν, αν ήθελαν, να συλλέγουν το υπόλοιπο 90%⁵⁷. Το ερώτημα είναι: γιατί δεν το κάνουν; Από την άλλη πλευρά, όμως, ορισμένες οικογενειακές τράπεζες διεθνώς προσφέρουν σήμερα και δημόσια φύλαξη, ενώ άλλες ορίζονται εξ αρχής ως υβριδικές, δηλαδή δίνουν τη δυνατότητα επιλογής μεταξύ δημόσιας και οικογενειακής χρήσης, εάν προκύψει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ένα συγκεκριμένο δείγμα. Με τον τρόπο αυτό η οικογενειακή φύλαξη όχι μόνο δεν μειώνει, αλλά πολλαπλασιάζει σημαντικά τα διαθέσιμα δημόσια δείγματα⁵⁸⁻⁶⁰. Στην Αγγλία γνωστός επιχειρηματίας, ιδιοκτήτης αεροπορικής εταιρείας, πρόσφατα ανακοίνωσε τη λειτουργία της πρώτης «υβριδικής τράπεζας ομφαλίου λώρου» και στην Ευρώπη⁶¹. Στη Γαλλία ήδη συζητείται να επιτραπεί η δημιουργία ιδιωτικών τραπεζών μια που αρκετοί Γάλλοι γονείς καταφεύγουν στο εξωτερικό, προκειμένου να επωφεληθούν από την ιδιωτική φύλαξη, ενώ η απαγόρευση ουδόλως ωφέλησε τη δημόσια φύλαξη. Αντίθετα, η Γαλλία από πρωτοπόρος στον τομέα των βλαστοκυττάρων από το αίμα του ομφαλίου λώρου κατά τη δεκαετία του 1980 σήμερα είναι ουραγός⁶². Στην Κύπρο, στην Αγγλία, τον Καναδά, την Αυστραλία, τη Νέα Ζηλανδία, τη Γερμανία, Ελβετία, Αυστρία, Ηνωμέ-

νες Πολιτείες, στο Ισραήλ, την Τουρκία, στις αναπτυσσόμενες χώρες της μέσης και άπω ανατολής, στην κεντρική και νότια Αμερική, τη νότια Αφρική, εταιρείες βιοτεχνολογίας φυλάσσουν βλαστοκύτταρα. Ο οποιοσδήποτε μπορεί να το διαπιστώσει ερευνώντας το διαδίκτυο. Στην Ιταλία πρόσφατα επετράπη εκ νέου η ιδιωτική φύλαξη βλαστοκυττάρων από τον ομφάλιο λώρο⁶³.

Το μέσο διεθνώς αποδεκτό ποσοστό απόρριψης σε δημόσιες τράπεζες είναι περίπου 20%⁶⁴⁻⁶⁶ αν και κάποιες από αυτές ομολογούν ότι το ποσοστό απόρριψής τους μπορεί να φθάνει και το 70% (Καθημερινή της Κυριακής, 27-5-2007). Οι οικογενειακές τράπεζες πληροφορούν τους γονείς για τα αποτελέσματα του ποιοτικού ελέγχου του δείγματος που έχουν συλλέξει. Ορισμένες μεγάλες οικογενειακές τράπεζες έχουν καθιερώσει τη δωρεάν φύλαξη σε περίπτωση «μικρού δείγματος» ή δείγματος με βακτηριολογικό φορτίο. Πρέπει ακόμη να σημειωθεί ότι η έννοια του «μικρού δείγματος» σε λίγα χρόνια θα είναι ξεπερασμένη, δεδομένου ότι ήδη δοκιμάζονται κλινικά πρωτόκολλα εξωσωματικού πολλαπλασιασμού των βλαστοκυττάρων⁶⁷, ενώ μοσχεύματα με βακτηριολογικό φορτίο μπορεί να χρησιμοποιηθούν μετά από κατεργασία με αντιβιοτικά⁶⁸. Τέλος, αξίζει να αναφέρουμε ότι με τη μέθοδο της έκπλυσης των αγγείων του πλακούντα δίνεται η δυνατότητα συλλογής ποσότητας βλαστοκυττάρων ικανής να καλύψει ακόμη και υπέρβαρα ενήλικα άτομα^{69,70}.

Είναι γεγονός ότι τα βλαστοκύτταρα μπορούν να διατηρηθούν για πολλά χρόνια κάτω από την επιφάνεια του υγρού αζώτου⁷¹⁻⁷³. Αν και μακροχρόνια κρυοσυντήρηση έχει αναφερθεί μόνο για φύλαξη σε κρυοσωληνάρια, είναι γενικά αποδεκτό ότι το σχήμα του δοχείου συντήρησης (ασκός ή σωληνάριο) δεν επηρεάζει τη βιωσιμότητα των κυττάρων⁷⁴. Η χρήση ασκών κρυοσυντήρησης είναι προτιμητέα στις δημόσιες και ορισμένες ιδιωτικές τράπεζες λόγω του ευκολότερου χειρισμού και της δυνατότητας αυτοματοποίησης, που προσφέρει εξοικονόμηση σε χρόνο εργασίας και σε έμπειρο προσωπικό. Από την άλλη πλευρά, όμως, είναι γνωστό ότι οι ασκοί συλλογής γίνονται εύθραυστοι σε χαμηλές θερμοκρασίες και μπορεί όχι μόνο να χάσουν το περιεχόμενό τους, αλλά και να μολύνουν τους γύρω ασκούς, που κι αυτοί μπορεί να παρουσιάζουν μικρές ρωγμές^{75,76}. Η λύση στο πρόβλημα αυτό είναι η συντήρηση των ασκών σε ατμούς υγρού

αζώτου τουλάχιστον μέχρι την ολοκλήρωση του ιολογικού και μικροβιολογικού ελέγχου. Όμως η θερμοκρασία των ατμών του υγρού αζώτου μπορεί να ποικίλει, μειώνοντας έτσι τη βιωσιμότητα των κυττάρων^{77,78}. Έτσι, οι δημόσιες τράπεζες που φυλάγουν τα βλαστοκύτταρα σε ασκούς έχουν να διαλέξουν ανάμεσα στην πιθανότητα μόλυνσης και την ελαττωμένη βιωσιμότητα. Η ελαττωμένη βιωσιμότητα αντιμετωπίζεται με την αποδοχή μόνο δειγμάτων με πολύ υψηλή συγκέντρωση βλαστοκυττάρων. Από την άλλη πλευρά δεν έχει αναφερθεί μόλυνση σε δείγματα, που φυλάσσονται σε κρυοσωληνάρια κάτω από το υγρό άζωτο⁷⁹⁻⁸¹, και μάλιστα η μόλυνση αποκλείεται, εάν αυτά είναι καλυμμένα με το ειδικό πλαστικό κάλυπτρο Cryosheath⁸².

Επειδή, λοιπόν, τα επιστημονικού τύπου επιχειρήματα εναντίον των οικογενειακών τραπεζών φύλαξης βλαστικών κυττάρων καταρρίπτονταν ένα-ένα, τα τελευταία χρόνια οι θιασώτες και διαχειριστές της «δημόσιας» φύλαξης έθεσαν θέμα «ηθικής φύσεως», αν δηλαδή είναι ηθικό να μην διαθέτουμε αλτρουιστικά προς την κοινωνία τα βλαστοκύτταρα των παιδιών μας, αλλά να τα διαφυλάττουμε ως «εγωιστική επένδυση» για τη μελλοντική τους υγεία⁴⁰.

Το ερώτημα «σε ποιον ανήκει το αίμα του ομφάλιου λώρου;» απαντήθηκε με ελαφριά καρδιά «στην κοινωνία»⁸³⁻⁸⁵. Η «κοινωνιστική» αυτή άποψη υιοθετήθηκε από την ευρωπαϊκή επιτροπή βιοηθικής και από κυβερνήσεις ευρωπαϊκών κρατών, με αποτέλεσμα να απαγορευθεί η οικογενειακή φύλαξη βλαστοκυττάρων στην Ιταλία και τη Γαλλία, ενώ στην Ισπανία να υποχρεωθούν οι οικογενειακές τράπεζες να διαθέτουν τα δείγματά τους και για δημόσια χρήση.

Είναι άραγε ηθικό να στερεί ή να δημεύει κανείς από ένα νεογέννητο παιδί, που δεν μπορεί να υπερασπιστεί τον εαυτό του, ένα υλικό πολύτιμο για το μέλλον του;⁸⁶ Τι θα πούμε σε αυτά τα παιδιά; Ότι θεωρήσαμε ότι η υγεία τους άξιζε λιγότερο από τα χρήματα που έπρεπε να διαθέσουμε; Ότι έπρεπε πρώτα να αξιολογήσουμε όλες τις πιθανές εφαρμογές ενός υλικού, που για να αξιολογηθεί θα έπρεπε πρώτα να είχε φυλαχθεί; Ότι τα ετερομοσχεύματα είναι καλύτερα από τα αυτομοσχεύματα; Ότι η ιδιωτική φύλαξη ήταν μόνο για πριγκίπισσες⁸⁷;

Μήπως τα παιδιά αυτά, όταν ενηλικιωθούν, θα μηνύσουν κάθε υπεύθυνο γι' αυτή την παρά-

ληψη, όπως αναφέρει η J. Gunning, καθηγήτρια της Νομικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Cardiff^{88,89}; Μήπως είναι ανήθικο να αποκρύπτουμε από τις μέλλουσες μητέρες ότι το παιδί τους έρχεται μαζί με ένα δώρο από τη φύση, «μια ασφάλεια ζωής», όπως ανέφερε ο καθηγητής R. Short στο ετήσιο συνέδριο της Ακαδημίας επιστημών της Αυστραλίας το 2005⁹⁰;

Η αντιπαράθεση αυτή τείνει σήμερα να καταλήξει στις εξής κοινές παραδοχές:

Τα βλαστικά κύτταρα από το αίμα του ομφαλίου λώρου είναι πολύτιμο βιολογικό υλικό, που δεν πρέπει να καταλήγει στα σκουπίδια.

Οι γονείς πρέπει, αφού, πληροφορηθούν για τις δυνατότητες που έχουν, να επιλέξουν ελεύθερα τον τρόπο φύλαξης των βλαστοκυττάρων που επιθυμούν.

Οι οικογενειακές τράπεζες βλαστικών κυττάρων είναι καλό να παρέχουν στους υποψήφιους γονείς και τη δυνατότητα της δημόσιας φύλαξης ή τη δυνατότητα να δωρίσουν το δείγμα, εάν αυτό χρειασθεί.

Όλες οι τράπεζες βλαστοκυττάρων, δημόσιες και οικογενειακές, πρέπει να ακολουθούν τις υψηλότερες προδιαγραφές ποιότητας, να ελέγχονται και να αδειοδοτούνται.

Οι παραδοχές αυτές οδήγησαν στην άρση της απαγόρευσης της οικογενειακής φύλαξης στην Ιταλία⁶³, στην έναρξη προγραμμάτων δημόσιας φύλαξης ή μεικτής φύλαξης από οικογενειακές τράπεζες βλαστοκυττάρων στην Αμερική και την Ευρώπη και την αναγγελία της ίδρυσης της πρώτης ευρωπαϊκής «υβριδικής» τράπεζας βλαστοκυττάρων⁶¹.

Η οικογενειακή φύλαξη βλαστοκυττάρων στη χώρα μας ξεκίνησε μόλις το 2005, ενώ μέχρι τότε οι Έλληνες γονείς, που αποφάσιζαν να φυλάξουν τα βλαστοκύτταρα του παιδιού τους, εξυπηρετούνταν από τους εμπορικούς αντιπροσώπους δεκάδων ξένων εταιρειών, οι οποίες από το 2000 δραστηριοποιούνταν ανεμπόδιστα στην ελληνική αγορά. Η εμφάνιση των ελληνικών εταιρειών φαίνεται ότι για κάποιο λόγο ενόχλησε τόσο τους εμπορικούς αυτούς μεσάζοντες, όσο και κάποιους από τους διαχειριστές των αιμοποιητικών μοσχευμάτων, οι οποίοι και συμπαρατάχθηκαν εναντίων των ελληνικών εταιρειών βιοτεχνολογίας, επαναλαμβάνοντας όψιμα μια συζήτηση που στον διεθνή χώρο φαίνεται ότι βαίνει προς τη λήξη της.

Βιβλιογραφικές παραπομπές

1. Gluckman E, Rocha V. History of the clinical use of umbilical cord blood hematopoietic cells. *Cytotherapy*. 2005;7(3):219-27.
2. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, Army M, Thomas L, Boyse EA. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 May;86(10):3828-32.
3. Hwang WY, Samuel M, Tan D, Koh LP, Lim W, Linn YC. A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Apr;13(4):444-53.
4. Muschen M, Feldhahn N, Liedtke S, Sorg RV, Fischer J, Rosenbaum C, Greschat S, Knipper A, Bender J, Degistirici O, Gao J, Caplan AI, Colletti EJ, Almeida-Porada G, Muller HW, Zanjani E, Wernet P. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med*. 2004 Jul 19;200(2):123-35.
5. Lee OK, Kuo TK, Chen WM, Lee KD, Hsieh SL, et al. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood*. 2004;103:1669-1675.
6. Katayama Y, Battista M, Kao WM, Hidalgo A, Peired AJ, Thomas SA, Frenette PS. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. *Cell*. 2006 Jan 27;124(2):407-21.
7. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell*. 2001;105:369-377.
8. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med*. 2000;6:1229-1234.
9. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410:701-705.
10. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284:143-147.
11. Morrison SJ, Wandycz AM, Akashi K, Globerson A, Weissman IL. The aging of hematopoietic stem cells. *Nat Med*. 1996; 2:1011-1016.
12. Goldberg JL, Laughlin MJ, Pompili VJ. Umbilical cord blood stem cells: Implications for cardiovascular regenerative medicine. *J Mol Cell Cardiol*. 2007 May;42(5):912-20.
13. Sanchez-Ramos J. Stem cells from umbilical cord blood. *Semin Reprod Med*. 2006 Nov;24(5):358-69.
14. Baron F, Storer B, Maris MB, Storek J, Piette F, Metcalf M, White K, Sandmaier BM, Maloney DG, Storb R, Boeckh M. Unrelated donor status and high donor age independently affect immunologic recovery after nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Nov;12(11):1176-87.
15. Perry TE, Roth SJ. Cardiovascular tissue engineering: constructing living tissue cardiac valves and blood vessels using bone marrow, umbilical cord blood, and peripheral blood cells. *J Cardiovasc Nurs*. 2003 Jan-Mar;18(1):30-7.
16. Fang NT, Xie SZ, Wang SM, Gao HY, Wu CG, Pan LF. Construction of tissue-engineered heart valves by using decellularized scaffolds and endothelial progenitor cells. *Chin Med J (Engl)*. 2007 Apr 20;120(8):696-702.
17. Cetrulo CL Jr. Cord-blood mesenchymal stem cells and tissue engineering. *Stem Cell Rev*. 2006;2(2):163-8.
18. Manginas A, Goussetis E, Koutelou M, Karatasakis G, Peristeri I, Theodorakos A, Leontiadis E, Plessas N, Theodosaki M, Graphakos S, Cokkinos DV. Pilot study to evaluate the safety and feasibility of intracoronary CD133(+) and CD133(-)

- CD34(+) cell therapy in patients with nonviable anterior myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 May 1;69(6):773-81
19. Nishiyama N, Miyoshi S, Hida N, Miss, Uyama T, Okamoto K, Ikegami Y, Miyado K, Segawa K, Terai M, Sakamoto M, Ogawa S, Umezawa A The Significant Cardiomyogenic Potential of Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells in Vitro. *Stem Cells.* 2007 May 10; [Epub ahead of print].
 20. Finney MR, Greco NJ, Haynesworth SE, Martin JM, Hedrick DP, Swan JZ, Winter DG, Kadereit S, Joseph ME, Fu P, Pompili VJ, Laughlin MJ. Direct comparison of umbilical cord blood versus bone marrow-derived endothelial precursor cells in mediating neovascularization in response to vascular ischemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006 May;12(5):585-93.
 21. Tondreau T, Meuleman N, Delforge A, Dejefneffe M, Leroy R, Massy M, Mortier C, Bron D, Lagneaux L. Mesenchymal stem cells derived from CD133-positive cells in mobilized peripheral blood and cord blood: proliferation, Oct4 expression, and plasticity. *Stem Cells.* 2005 Sep;23(8):1105-12.
 22. Aoki M, Yasutake M, Murohara T. Derivation of functional endothelial progenitor cells from human umbilical cord blood mononuclear cells isolated by a novel cell filtration device. *Stem Cells* 2004; 22(6):994-1002.
 23. Eggermann J, Kliche S, Jarmy G, Hoffmann K, Mayr-Beyrle U, Debatin KM, Waltenberger J, Beltinger C. Endothelial progenitor cell culture and differentiation in vitro: a methodological comparison using human umbilical cord blood. *Cardiovasc Res.* 2003 May 1;58(2):478-86.
 24. Charron DJ. HLA matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Curr Opin Hematol.* 1996 Nov;3(6):416-22
 25. Hurley CK. HLA diversity: detection and impact on unrelated hematopoietic stem cell donor characterization and selection. *Int J Hematol.* 2002 Aug;76 Suppl 2:152-4.
 26. Petersdorf E, Anasetti C, Servida P, Martin P, Hansen J. Effect of HLA matching on outcome of related and unrelated donor transplantation therapy for chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998 Feb;12(1):107-21.
 27. Hurley CK, Fernandez Vina M, Setterholm M. Maximizing optimal hematopoietic stem cell donor selection from registries of unrelated adult volunteers. *Tissue Antigens.* 2003 Jun; 61(6):415-24.
 28. Hurley CK, Maiers M, Marsh SG, Oudshoorn M. Overview of registries, HLA typing and diversity, and search algorithms. *Tissue Antigens.* 2007 Apr;69 Suppl 1:3-5.
 29. Hows JM, Passweg JR, Tichelli A, Locasciulli A, Szydlo R, Bacigalupo A, Jacobson N, Ljungman P, Cornish J, Nunn A, Bradley B, Socie G; Comparison of long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Dec;38(12):799-805.
 30. Kikuchi T, Naruse TK, Onizuka M, Li S, Kimura T, Oka A, Morishima Y, Kulski JK, Ichimiya S, Sato N, Inoko H. Mapping of susceptibility and protective loci for acute GVHD in unrelated HLA-matched bone marrow transplantation donors and recipients using 155 microsatellite markers on chromosome 22. *Immunogenetics.* 2007 Feb;59(2):99-108.
 31. Tamouza R, Busson M, Rocha V, Fortier C, Haddad Y, Brun M, Boukouaci W, Bleux H, Socie G, Krishnamoorthy R, Toubert A, Gluckman E, Charron D. Homozygous status for HLA-E*0103 confers protection from acute graft-versus-host disease and transplant-related mortality in HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2006 Dec 15;82(11):1436-40.
 32. Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, Klein JP, Zhang MJ, Horowitz MM, Gluckman E. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med.* 2000 Jun 22;342(25):1846-54.
 33. O'Brien TA, Tiedemann K, Vowels MR. No longer a biological waste product: umbilical cord blood. *Med J Aust.* 2006 Apr 17;184(8):407-10.
 34. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, Ortega J, Souillet G, Ferreira E, Laporte JP, Fernandez M, Chastang C. 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 Aug 7;337(6):373-81.
 35. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E. Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet.* 1995 Jul 22;346(8969):214-9.
 36. Kurtzberg J, Lyerly AD, Sugarman J. Untying the Gordian knot: policies, practices, and ethical issues related to banking of umbilical cord blood. *J Clin Invest.* 2005 Oct;115(10):2592-7.
 37. Chapman JR, Atkinson K, Lapsley H. Costs of bone marrow transplants using unrelated donors. *Blood Rev.* 1991 Jun;5(2):112-6.
 38. van Agthoven M, Groot MT, Verdonck LF, Lowenberg B, Schattenberg AV, Oudshoorn M, Hagenbeek A, Cornelissen JJ, Uyl-de Groot CA, Willemze R. Cost analysis of HLA-identical sibling and voluntary unrelated allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adults with acute myelocytic leukaemia or acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Aug;30(4):243-51.
 39. Sirchia G, Rebutta P, Tibaldi S, Lecchi L. Cost of umbilical cord blood units released for transplantation. *Transfusion.* 1999 Jun;39(6):645-50.
 40. Waldby C. 2006 Umbilical cord blood from social gift to venture capital. *Biosciences* 1 55-70.
 41. Smith Ma, Gloeckler Ries LA. Childhood cancer: incidence survival and mortality. In Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 4th edition Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins : 2002.
 42. Marcelo C. Pasquini, MD¹, Brent R. Logan, PhD^{1,*}, Frances Verter, PhD^{2,*}, Mary M. Horowitz, MD, MS¹ and J.J. Niefeld, PhD^{3,*} The Likelihood of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HCT) in the United States: Implications for Umbilical Cord Blood Storage. *Blood* 2005 106: Abstract 1330.
 43. Madlambayan G, Rogers I. Umbilical cord-derived stem cells for tissue therapy: current and future uses. *Regen Med.* 2006 Nov;1(6):777-87.
 44. Mori H, Colman SM, Xiao Z, et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99 :8242-8247.
 45. Hayani A, Lampeter E, Viswanatha D, Morgan D, Salvi SN. First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia. *Pediatrics.* 2007 Jan; 119(1):e296-300.
 46. Ferreira E, Pasternak J, Bacal N, de Campos Guerra JC, Mitie Watanabe F. Autologous cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Nov;24(9):1041.
 47. Murphy F, Sirohi B, Cunningham D. Stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007 Mar;7(3):297-306.
 48. Villanueva ML, Vose JM. The role of hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2006 Jul;4(7):521-30.
 49. Harousseau JL, Moreau P. Role of bone marrow transplantation in the disease pathway of myeloma. *J Natl Compr Canc*

- Netw. 2007 Feb;5(2):163-9.
50. Ni XS, Ouyang J, Zhu WH, Wang C, Chen B. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: report of efficacy and safety at three year of follow up in 21patients. *Clin Transplant*. 2006 Jul-Aug; 20(4):485-9.
 51. Linker C. The role of autologous transplantation for acute myeloid leukemia in first and second remission. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007 Mar;20(1):77-84.
 52. Mizuta S, Kohno A, Morishita Y, Atsuta Y, Sao H, Miyamura K, Sakamaki H, Ueda R, Morishima Y. Long-term follow-up of 14 patients with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia following autologous bone marrow transplantation in first complete remission. *Int J Hematol*. 2007 Feb;85(2):140-5.
 53. Brugiattelli M, Bandini G, Barosi G, Lauria F, Liso V, Marchetti M, Mauro FR, Meloni G, Zinzani PL, Tura S; Italian Society of Hematology; Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2006 Dec;91(12): 1662-73.
 54. Tallman MS. Treatment of relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007 Mar;20(1):57-65.
 55. Loh YS, Koh LP, Tai BC, Hwang WY, Linn YC, Goh YT, Tan PH. Long-term follow-up of Asian patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia in first complete remission: comparison of allogeneic vs. autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jan;48(1):72-9.
 56. Petersen SL. Alloreactivity as therapeutic principle in the treatment of hematologic malignancies. Studies of clinical and immunologic aspects of allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Dan Med Bull*. 2007 May;54(2):112-39.
 57. Rebutta P. Cord blood banking 2002: 112,010 of 7,914,773 chances. *Transfusion*. 2002 Oct;42(10):1246-8.
 58. <http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=189674>
 59. http://www.ehaweb.org/ehaweb/news/press_activities/press_activities_12th_congress/private_blood_banking
 60. <http://www.corethics.org/index2.php?d=press&item=12>
 61. <http://www.guardian.co.uk/science/story/0,2004364,00.html>
 62. Katz-Benichou G Umbilical cord blood banking: economic and therapeutic challenges *International Journal of Healthcare Technology and Management (IJHTM), Vol. 8, No. 5, 2007*
 63. <http://www.osidea.it/index.php?lingua=ita&nodo=news&id=19>
 64. Fraser JK, Cairo MS, Wagner EL, et al. Cord Blood Transplantation Study (COBLT): cord blood bank standard operating procedures. *J Hematother*. 1998;7:521-561.
 65. Kurzberg J, Cairo MS, Fraser JK et al. Results of the cord blood transplantation (COBLT) study unrelated donor banking program. *Transfusion* 2005;45:842-855.
 66. Yang H, Acker JP, Abley D, et al. High-efficiency volume reduction of cord blood using pentastarch. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:457-461.
 67. Goldstein G, Toren A, Nagler A. Transplantation and other uses of human umbilical cord blood and stem cells. *Curr Pharm Des*. 2007;13(13):1363-73.
 68. Kamble R, Pant S, Selby GB, Kharfan-Dabaja MA, Sethi S, Kratochvil K, Kohrt N, Ozer H. Microbial contamination of hematopoietic progenitor cell grafts-incidence, clinical outcome, and cost-effectiveness: an analysis of 735 grafts. *Transfusion*. 2005 Jun;45(6):874-8.
 69. Bornstein R, Flores A, Montalban A et al. A modified cord blood collection Method achieves sufficient levels for transplantation in most adults patients. *Stemcells* 2005;23:34324-334.
 70. Tsagias N, Kouzi-Koliakos K, Karagiannis V, Kostidou E, Koliakos G. Cell recovery sufficient for adult transplantation by additional cord blood collection from placenta. *Tranpl. Proc*. Dec 2007 accepted.
 71. Spurr EE, Wiggins NE, Marsden KA, Lowenthal RM, Ragg SJ. Cryopreserved human haematopoietic stem cells retain engraftment potential after extended (5-14 years) cryostorage. *Cryobiology*. 2002 Jun;44(3):210-7.
 72. Kobylka P, Ivanyi P, Breur-Vriesendorp BS. Preservation of immunological and colony-forming capacities of long-term (15 years) cryopreserved cord blood cells. *Transplantation*. 1998 May 15;65(9):1275-8.
 73. Broxmeyer HE, Srour EF, Hangoc G, Cooper S, Anderson SA, Bodine DM. High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2003 Jan 21;100(2):645-50.
 74. Solves P, Planelles D, Mirabet V, Blasco I, Carbonell-Uberos F, Soler MA, Roig RJ. Utility of bag segment and cryovial samples for quality control and confirmatory HLA typing in umbilical cord blood banking. *Clin Lab Haematol*. 2004 Dec; 26(6):413-8.
 75. Saylor DM, McDermott MK, Fuller ER Jr. Analytical model for residual stresses in polymeric containers during cryogenic storage of hematopoietic stem cells. *Acta Biomater*. 2006 Sep;2(5):537-46.
 76. Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH, Hawkins AE, Fielding A, Briggs EM, Irwin D, Blair S, Gorman AM, Patterson KG. Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. *Lancet*. 1995 Jul 15;346(8968):137-40.
 77. Rowley S. and D. Byrne. 1992. Low-temperature storage of bone marrow in nitrogen vapor-phase refrigerators: Decreased temperature gradients with an aluminum racking system. *Transfusion* 32: 750-754.
 78. Wolfenbarger L. 1998. The basics of laboratory-scale mammalian cell cryopreservation. *BioPharm* October 1998: 35-39.
 79. Bielanski A, Nadin-Davis S, Sapp T, Lutze-Wallace C. Viral contamination of embryos cryopreserved in liquid nitrogen. *Cryobiology*. 2000 Mar;40(2):110-6.
 80. Bielanski A, Bergeron H, Lau PC, Devenish J. Microbial contamination of embryos and semen during long term banking in liquid nitrogen. *Cryobiology*. 2003 Apr;46(2):146-52.
 81. Kyuwa S, Nishikawa T, Kaneko T, Nakashima T, Kawano K, Nakamura N, Noguchi K, Urano T, Itoh T, Nakagata N. Experimental evaluation of cross-contamination between cryotubes containing mouse 2-cell embryos and murine pathogens in liquid nitrogen tanks. *Exp. Anim*. 2003 Jan;52(1):67-70.
 82. Chen HI, Tsai CD, Wang HT, Hwang SM. Cryovial with partial membrane sealing can prevent liquid nitrogen penetration in submerged storage. *Cryobiology*. 2006 Oct;53(2):283-7.
 83. Sazama K. Cord blood stem cells belong to the infant, not to the mother. *Transfusion*. 1995 Nov-Dec;35(11):967-8.
 84. Sugarman J, Reisner EG, Kurtzberg J. Ethical aspects of banking placental blood for transplantation. *JAMA*. 1995 Dec 13;274(22):1783-5.
 85. Kline RM. Whose blood is it, anyway? *Sci Am*. 2001 Apr; 284(4):42-9.
 86. Terry LM, Campbell A. Protecting the interests of the child bone marrow donor. *Med Law*. 2004;23(4):805-19.
 87. http://en.wikipedia.org/wiki/Infanta_Leonor_of_Spain
 88. Gunning J. Umbilical cord cell banking-implications for the future. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 Sep 1;207(2 Suppl):538-43.
 89. Gunning J. Umbilical cord blood: banking and clinical application. *Law Hum Genome Rev*. 2004 Jan-Jun;(20):217-25.
 90. <http://www.science.org.au/sats2005/kogler.htm>