



İntrauterin Fetal Kök Hücre Transplantasyonu*

Helmut PSCHERA

Karolinska Institute, Stockholm, İsveç

Çeviren: Yrd. Doç. Dr. Fatih Güçer

Abstract

Intrauterine Fetal Stem Cell Therapy

In utero fetal stem cell transplantation represents a new and experimental therapeutic strategy for diseases related to the hematopoietic system. To date, 11 cases have been published in the literature: 6 cases with hemoglobinopathies, 3 cases with severe immunodeficiencies and 2 cases with metabolic disorders. Success has been limited to cases with immunodeficiency diseases and one case with β -thalassemia. In this review special reference given to immunological and strategical considerations as well to ethical implications based on the use of fetal cells. Future challenges will have to focus on appropriate prerequisites for broad and safe application. Clearly, this includes the establishment of central tissue banks, development of strategies to enhance engraftment but also identification of recipients who most likely will benefit from this new approach.

Key words: fetal stem cells, fetal transplantation, fetal therapy

Özet

İntrauterin fetal kök hücre transplantasyonu (stem cell transplantation), hemopoetik sistemle bağlantılı olan hastalıklar için yeni ve halen deneysel aşamada olan bir tedavi olanağıdır. Bu derlemede, literatürde yayımlanmış olguların immünolojik ve stratejik yönü incelenirken, fetal tedaviyle bağlantılı etik problemlerin de altı çizilmektedir. Gelecek için önemli olan, bu metodun geniş ve güvenli kullanımı için gerekli şartların oluşturulmasıdır. Hücre banka merkezlerinin kurulması ve verici hücrelerinin daha iyi gelişmesi için uygun olan stratejilerin oluşturulmasının yanında, böyle bir tedaviden fayda görecektir olan hastaların seçimi de öncelikli önem taşımaktadır. Kök hücre transplantasyonunun karmaşık bir olay olması, tıbbın farklı disiplinlerinin birlikte uyum içinde çalışmasını gerektirmektedir.

Anahtar sözcükler: fetal kök hücreler, fetal transplantasyon, fetal terapi

Giriş

Hemopoetik sistemin konjenital hastalıklarının tedavisinde, prenatal kök hücre transplantasyonu (stem cell transplantation) teorik olarak büyük bir potansiyel oluşturmaktadır. Hatalı veya kusurlu hücrelerin, normal hemoglobin içeren, normal enzim prodüksiyonuna sahip ve immünolojik yönden sağlam olan, verici hemopoetik hücreleri ile değiştirilmesi metodu (bu hücreler alıcı tarafından immünolojik açıdan uygun kabul edildiği takdirde) konjenital hemopoetik sistem hastalıklarının tedavisinde kullanılabilir. Fetal hücreler ve fetal dokular, taşıdıkları özellikler nedeniyle, özellikle transplantasyon amaçlı kullanım için çok uygundur (1-3). Fetal hücre ve dokuların, diferansiye olabilme, matürasyon, gelişme ve proliferasyon özelliklerinin yanı sıra, düşük

antijenik yapıya sahip olma gibi bir avantajları da vardır. Özellikle son 20 yıl içinde, prenatal tanıdaki ilerlemeler ve fetusun, bir hasta gibi, intrauterin ortamda daha iyi değerlendirilmesi ve incelenmesi olanakları, yeni bir bakış açısı getirmiştir (4-6). Bu çalışma, bugüne kadar elde edilen sonuçlarla, intrauterin fetal kök hücre transplantasyonunun tedavi açısından önemini vurgularken, tedavinin olanaklarını ve sınırlarını da belirtmektedir.

Tedaviye Yönelik Düşünceler

Hemopoetik sistem ile bağlantılı olan hastalıkların, örneğin hemoglobinopatiler, lizozomal depo hastalıkları ve kalıtsal immün yetmezliklerin postnatal tedavisinin iki önemli dezavantajı vardır. Bunlar, tedaviyi kısıtlayan immünolojik komplikasyonlar ve hastalığın neden olduğu ağır hasarın transplantasyonu gerekli kılmasıdır (7-9). Bu nedenle, *in utero* fetal hemopoetik kök hücre transplantasyonu, kemik iliği transplantasyonuna karşı yeni bir alternatif oluşturmaktadır. Burada fetal kan yapımının iyi bir şekilde kontrol edilmesi, vericinin ve alıcının immünolojik olarak tam gelişmemiş olması, pluripotent kök hücrelerin her hücre yönünde diferansiye olabilme yeteneği ve hızlı gelişebilme kapasitesi önem taşımaktadır (10). Bu nedenle, fetal kök hücrelerin hemato-

* 3. Uluslararası Türk-Alman Obstetrik ve Jinekoloji Kongresi'nde (20 Mayıs 1999, Antalya) bir bölümü sunulmuştur. Bu yazı Sayın Dr. Seydi Kandemir Hanım'a ithaf edilmiştir.



Tablo 1. Kemik iliği transplantasyonu ile tedavi edilebilen ve intrauterin kök hücre transplantasyonunun yapılabileceği doğumsal hemopoetik sistem hastalıkları

Hemoglobinopatiler	
	α-Talasemi
	β-Talasemi
	Orak Hücreli Anemi
	Fanconi Anemisi
	Blackfan-Diamond Anemisi
İmmün Sistem Hastalıkları	
	Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID)
	Ağır İmmünite Eksikliği Sendromu (BLS)
	Wiskott-Aldrich Sendromu
	Chediak-Higashi Sendromu
	Kostmann Sendromu
	Septik Granülomatoz
	DiGeorge Sendromu
Lizozomal Depo Hastalıkları	
	Gaucher Sendromu
	Maroteaux-Lamy Sendromu
	Krabbe Sendromu
	Hurler-Pfaundler Sendromu
	Hunter Sendromu
	Adrenolökodistrofi
	Niemann-Pick Sendromu

pozi yeniden yapılandırma yeteneği vardır. Fetal karaciğer postkonsepsiyonel 7. haftadan 18./19. haftaya kadar fetal kan yapımının asıl organıdır ve karaciğer fonksiyonlarının %60'ını kan hücrelerinin yapımı oluşturmaktadır. On dokuzuncu haftadan sonra primitif kök hücreleri kemik iliğine yerleşir (11). Alıcının kemik iliği, 4. ayda halen kendisine ait olan kök hücreler ile tamamen kaplanmamış olduğundan, yabancı ön hücreler/kök hücreler kemik iliğini tahrip etmeden buraya yerleşebilir. Diferansiyasyon aşamasında, hücrelerin kendi kendilerini yenileme yeteneği adım adım kaybolmaktadır. Yüzey antijeni CD34+ olan hücreler, en primitif ve dolayısıyla transplantasyon bakımından en değerli hücrelerdir (11,12).

Genel prensip olarak, gebelik esnasında erken tanı ve kemik iliği transplantasyonu ile tedavi edilebilen her hastalık, intrauterin hücre transplantasyonu ile tedavi edilebilir. Burada kullanılan hücreler, fetal karaciğer, erişkin kemik iliği veya göbek kordonu kanından elde edilmektedir. Fetal hücreler kullanıldığında, transplantasyonun başarısı, erişkin kemik iliği kullanımına göre daha yüksek görünmektedir (7). Erişkin kemik iliği daha kolay elde edilebilmesine rağmen, transplantla alıcı arasındaki reaksiyondan kaçınmak için T hücrelerinin transplanttan uzaklaştırılması zorunluluğu, tedavinin başarı şansını azaltmaktadır (13,14). Fetal hücrelerin güvenli ve rahat kullanımı için bakteri ve virüsleri içine alan geniş bir tarama programı ve kromozom incelemeleri uygulanmalıdır (15). Diğer taraftan, göbek kordonu kanı ve kemik iliğini transplant olarak kullanmanın da pratik ve etik kolaylıkları vardır.

Tablo 2. Günümüze kadar yapılmış fetal intrauterin kök hücre transplantasyonu sonuçları

Endikasyon	Hafta	Doku	Başarı	Yorum	Kaynak
Hemoglobinopatiler					
α-Talasemi	15 + 31	Karaciğer* i.p. + i.v.	-	Transfüzyon bağımlı	(27)
β-Talasemi	14	Karaciğer i.p.	+	%30 HbA, DNA-PCR	(28)
β-Talasemi	19	Karaciğer+Timus i.v.	?	Intrauterin ölüm	(28)
β-Talasemi	14	Karaciğer i.p.	?	<24 saat septik abortus	(7)
β-Talasemi	18	Karaciğer* i.v.	-	Transfüzyon bağımlı	(27)
β-Talasemi	13	Karaciğer* i.p.	-	Transfüzyon bağımlı	(27)
Orak hücreli anemi	13	Karaciğer* i.p.	-	Transfüzyon bağımlı	(27)
İmmün yetmezlikler					
BLS	30	Karaciğer+Timus i.v.	+	% 10-26 Chimarismus HLA grubu I	(28)
SCID	28	Karaciğer+Timus i.v.	+	DNA-PCR	(28)
Depo Hastalıkları					
Hurler-Pfaundler Sendromu	14	Karaciğer i.p.	-	Transplantasyondan 1 yıl sonra enzim aktivitesi yok	(7)
Niemann-Pick Sendromu	14+16	Karaciğer i.p.	?	Transplantasyon başarılı değil, çocuk yaşıyor	(29)
Kronik Granülomatoz	17+21	Karaciğer i.p.+i.v.	?	Intrauterin ölüm	(29)

i.p.= intraperitoneal; i.v.= intravasküler; *= birden fazla, her iki cinsiyete ait embriyolardan elde edilen hücre kültürü havuzunun dondurulmuş hücreleri.



Bugüne kadar postnatal kemik iliği transplantasyonu ile tedavi edilebilen ve intrauterin kök hücre transplantasyonunun uygulanabileceği hastalıkların listesi Tablo 1’de görülmektedir (16).

İmmünolojik Bileşen

Preimmünolojik fetal dokular, immünolojik açıdan ideal birer transplant oluşturur. Transplantasyon antijenleri, birinci trimestrin bitiminden önce tam oluşmadığından ve yabancı antijenler 18. haftanın sonuna kadar tolere edilebildiğinden, transplantlar yerleşip gelişebilir (1,17). Erken transplantasyonda fetusun immün toleransı kullanılmakta ve transplantasyondan sonra alıcı fetus genetik olarak iki farklı hücre tipini (Chimarismus) barındırmaktadır. Diğer bir deyişle, alıcı fetus kan hücreleri yönünden iki farklı genetik yapıda hücreye (kan chimarismus’u) sahip olmuştur. Deneysel hayvan çalışmalarında, fetustan fetusa kök hücre transplantasyonu ile kalıcı iki farklı genetik yapıyı taşıyan kan hücreleri elde edilmiştir (18,19). Feto-plasental damar anastomozu olan dizigotik sıgır ikizlerinde de iki farklı genetik yapıyı taşıyan kan hücreleri gözlenmiştir (20). İntrauterin kan transfüzyonu yapılan fetusların %10’unda, verici hücrelerinin bir yıl sonra halen bulunabilmesi, bu yöndeki diğer bir kanıtıdır (21).

Hastalığa karşı bir etki elde edebilmek için ne derecede bir *chimarismus*’un gerekli olduğu, söz konusu hastalığa bağlıdır. İmmün yetmezliklerde, alıcının immün sistem hücreleri fonksiyonel olmadığından, vericinin hücreleri rahatlıkla yerleşecek ve muhtemelen çok az miktarda hücrenin transplantasyonu gerekli olacaktır. Lizozomal depo hastalıklarında da durum benzer şekilde olmalıdır çünkü enzim kusurlarının derecesi doza bağımlıdır. Gaucher sendromunda, sadece %30’u vericiden kaynaklı kan hücre nakliyle kemik iliği transplantasyonu başarıyla gerçekleşmiştir (22). Bunlardan çıkan sonuca göre, hemoglobinopatilerde, kan tablosunun kısmen de olsa düzeltilmesi, klinik semptomların iyileşmesi veya düzelmesi için yeterlidir. (23).

İmmünolojik olarak olgunlaşmamış olmak, verici ve alıcı arasındaki immünolojik benzerlik zorunluluğunu ortadan kaldırmaktadır ve prensipte, her sağlıklı embriyo verici olarak kullanılabilir. Kemik iliği transplantasyonu gereken hastaların sadece %30’u immünolojik olarak (HLA antijenleri bakımından) tam uyumlu bir vericiye sahiptir (7,24). HLA antijenlerinin ekspresyonundan önce yapılacak olan bir transplantasyonda, immünoşüpresyon gerekli değildir (25). Ayrıca, fetusun, temelde yatan hastalığın semptomları ortaya çıkmadan tedavi edilmesi de başka bir avantajdır. Bu durum özellikle doğumsal metabolizma hastalıklarında büyük anlam taşımaktadır ve bu hastalıklarda erken kemik iliği transplantasyonu çok etkilidir.

Günümüze Kadar Elde Edilen Sonuçlar

Günümüze kadar 11 olguda intrauterin fetal hücre transplantasyonu uygulanmıştır. Bunlardan 6 olguda hemoglobinopatiler (α veya β -talasemi), 2 olguda ağır immün yetmezlik ve

3 olguda da depo hastalıkları vardı (Tablo 2). Bugünkü şartlarda, yapılan transplantasyon sayısının azlığı, temelde yatan farklı hastalıkların tedavi edilmiş ve farklı transplantasyon protokollerinin kullanılmış olması nedeniyle, intrauterin transplantasyonların başarısını belirlemek mümkün değildir. Fakat en azından, bu tür bir transplantasyonun yapılabilirliğinin yanı sıra, işlemin genel anlamda güvenli olduğu da gösterilmiştir. Transplantasyonun başarısının sadece taze karaciğer hücreleri kullanıldığında gözlenmesi dikkat çekicidir. İki farklı genetik yapıdaki kan hücrelerinin gösterilmesi için çok duyarlı metotlardan (PCR tekniği) faydalanılmasına rağmen, dondurulmuş ve yeniden çözdürülmüş olarak kullanılan hücrelerden bir başarı elde edilememiştir (27). Bu sonuçlar, sıvılaştırılmış nitrojen içerisinde fetal hücrelerin saklanması için CD34+ altpopülasyonu ve kök hücrelerinin canlı kalma yeteneğini (ki bu yetenek hücrelerin koloni yapmaları ile ölçülmektedir ve koloni yapma hemopoetik hücre fonksiyonunu en iyi gösteren *in vitro* testtir) etkilemediğini öne süren görüş ile çelişmektedir (30).

İmmünolojik bozukluklarda, gebeliğin geç döneminde de transplantasyon uygulanması, hastanın iyileşme şansını artırmaktadır. Touraine, 28. ve 30. gebelik haftalarında transplantasyon yaptığı olgularda bunu göstermiştir (28,31). Birinci olguda, fetusun HLA antijenlerini oluşturmadığı ve yenidoğanın doğumdan kısa süre sonra ağır immün yetmezliğe (bare lymphocyte syndrome) bağlı fırsatçı enfeksiyon hastalıklarından öldüğü anlaşılmıştır. Doğumdan sonra, bu olguda transplantasyonun başarılı olduğu ve yenidoğanın anne ve babada olmayan HLA antijenlerini üretmiş olduğu gözlenmiştir. Araştırmacının ikinci olgusunda ağır kombine immün yetmezlik (SCID) mevcuttu ve 28. gebelik haftasında transplantasyon yapılmıştı. Doğumdan sonra DNA teknolojisi ile verici hücreleri tespit edilmesine rağmen, hastalığın bulguları izlenmişti.

Hemoglobinopatiler içerisinde, tek kesin başarı sadece β -talasemide elde edilmiştir (28). Bu olguda, doğumdan sonra iyilik hali söz konusu olduğu halde, kan tablosu tamamen normale dönmemiştir. Talasemi hastalarında şu andaki standart tedavi, erken çocukluk yaşlarından itibaren devamlı kan transfüzyonu olup, hastalığın hemodinamik ve kardiyak bulgularını önlemeye ve hemoglobin düzeyinin 9g/dL civarında tutulmasına yöneliktir. Bu hemoglobin düzeyi deneysel olarak ulaşılan düzeyin üzerinde olmasına rağmen (Touraine’in olgusunda maksimum %30), bu hücrelerin önemli bir yaşama avantajı mevcuttur, çünkü alıcının kendi hücreleri kemik iliğini terk edemediğinden diğer hücrelerin periferik yaşam süresi kısalmıştır (3).

Depo hastalıklarında, örneğin Hurler sendromunda, erken dönemde yapılan kemik iliği transplantasyonu enzim kusurunun etkisini azaltmakta ve buna bağlı olarak zihinsel özürllü çocuk gelişme sıklığı düşmektedir. Bu olgularda, nörolojik hasar doğumdan önce başlamış olabileceğinden, mevcut nörolojik hasarlar ortadan kaldırılamaz. Doğum sonrası dönemde kan-beyin bariyerinin olgunlaşması ve gelişmesi, transplante edilen hücrelerin santral sinir sistemine geçişini zor-



laştırmaktadır. Bu durum prenatal tedavinin iyileşme açısından önemini artırmaktadır. Bunun için, kök hücreleri tarafından sunulan mikrogial elementlerin santral sinir sistemine geçmesi ve kan-beyin bariyerinin içerisinde gerekli olan metabolik düzenlemeleri yapmaları şarttır. Bu ilişkilerin karmaşık olması, bu hastalıkların tedavisi için fetal transplantasyonun pek başarılı olamayacağını göstermektedir (3).

Gerekli Olan Şartlar ve Uygulanabilirlik Sınırları

Transplantasyon programının hayata geçirilebilmesi için uygun olan vericilerin bulunması, fetal dokunun diseksiyonu, hemopoetik kök hücrelerin izolasyonu, hücrelerin kriyoprezervasyonu, canlı kalma yeteneğinin incelenebileceği çalışma tekniklerinin sağlanması, iyi bir fetal tanı ve tedavi ekibinin ve transplantasyonun uygulandığı fetusları inceleyebilecek hekimlerin varlığı gereklidir. En önemli temel şart, bir hücre bankasının kurulması ve bu bankada sağlıklı fetal kök hücrelerin dondurma yöntemi ile saklanabilmesidir (32).

Bir kök hücre transplantasyonunun başarı şansını artırmada birçok sitokinin faydalı olabileceği bulunmuştur. Sadece CD34+ hücrelerinin sayısını artırmak çok büyük bir anlam taşımamaktadır, çünkü CD34 (-) hücre fraksiyonu da koloni yapma yeteneğine sahiptir (33). Hücreleri ayırıştırma girişimi kaçınılmaz olarak hücre kaybına neden olmaktadır ve ayırıştırmanın, hücre özellikleri üzerinde *in vivo* olarak uzun dönemde etkileri olabilmektedir. Kök hücre havuzunun proliferasyon ve diferansiyasyon ile aşırı faaliyet göstermesine ve tükenmesine neden olabileceklerinden, sitokinlerin kullanılması dezavantaj da oluşturabilir. Bazı yazarlar, aynı anda sitokinle hem uyarılmış hem de uyarılmamış hücrelerin transplantasyon amacıyla kullanılmasını tavsiye etmektedirler (36).

Fetal transplantasyonda, intravasküler transplantasyon intraperitoneal transplantasyondan daha avantajlı görünmektedir. Radyoaktif olarak işaretli kök hücrelerin intravasküler transplantasyonunda, kök hücrelerin kan yapan organlarda (örn. karaciğer, dalak ve timusta) yüksek oranda bulunması bunu göstermektedir.

DeneySEL ve klinik çalışmalarda, fetal dokunun kullanılması etik ve yasal sorunlar doğurmaktadır. Burada kullanılan hücreler gebelik sonlandırılması (kürtaj) sonucu elde edilmektedir. Fetal dokuların bu tip çalışmalar için kullanımı ile ilgili koşullar, DSÖ gibi kurumlar tarafından belirtilmiştir. ABD'de Stanford Üniversitesi etik komitesi, provoke edilmiş gebelik sonlandırmaları dışında olan düşüklerden elde edilen küretaj materyallerinin kullanımına izin vermiştir (37). Bu durum, enfeksiyon ve kromozom aberasyonlarının sık rastlanan düşük nedenlerinden olması ve bu tip hücrelerin hastalıkların tedavisinde kullanılmasının uygun olmaması nedeniyle tıbbi açıdan bir takım sorunlar oluşturmaktadır (38). Etik sorunlarla sadece düşük yapmakta olan kadın değil, anne ve baba olacak çift de karşılaşmaktadır. Annenin fetal dokuların kullanımı için izin vermesi, gebeliğin sonlandırılması için kesin karar verildikten sonra geçerlidir. Anne

ve baba olacak çift için düşünülebilecek üç alternatif vardır: gebeliği sonlandırma, başarısı kesin olmayan fetal transplantasyon ve doğumdan sonra transplantasyon. Fetal transplantasyon, eğer aile gebeliğin devam etmesini kesin olarak istiyorsa bir alternatif olarak sunulmalıdır. Gebeliğin sonlandırılmasına neden olan fetal hastalıklar, *in utero* transplantasyon gibi yeni bir metotla, öncelikle bu yöntemin geliştirilmesi ve prenatal tanıda yeni bir mesafe kat edilmesi halinde tedavi edilebilecektir. Böylece fetal bir hastalığın tanısıyla gebeliğin sonlandırılması gerekmeyecek, sürdürülmesi mümkün olabilecektir.

Geleceğe Yönelik Düşünceler

Hemopoetik sistemle ilgili birçok hastalıkta, fetal kök hücre transplantasyonu, doğum sonrası yapılacak girişimlere göre çok sayıda avantaj sağlamaktadır. Transplantasyon periyodu, fetal gelişim esnasında çok kısa bir dönemle sınırlı kalmaktadır. Bu dönem genetik muayenenin tamamlanmasından sonra, fakat kök hücrelerin kemik iliğine göç etmelerinden ve kemik iliğinin kan yapım yeri haline dönmesinden önce olmalıdır. Bu ontogenik açıdan uygun olan periyot 12-14. gebelik haftalarıdır. Bu periyottan sonra, fetal timusta lenfositlerin immünojik bileşenleri oluşmakta, olgun T lenfositleri periferik kanda belirlemekte ve immünojik olgunlaşma gerçekleşirken, fetus, transplantı reddedebilme yeteneğini kazanmaktadır.

Bu metodun gelecekte sık ve güvenli kullanımı için gerekli şartların oluşturulması mutlakdır. Bununla birlikte, yanıtlanmamış birçok soru da bulunmaktadır. Özellikle verici hücrelerinin daha iyi implante olabilmesi için alınması gereken stratejik önlemler, alıcı ve verici arasında yaş olarak uyumun önemi, CD34+ hücrelerin konsantrasyonu bu belirsizlikler içinde sayılabilir. Klinikte önemli noktalardan biri böyle bir tedavi metodundan fayda görecektir olan hastaların seçimi, bir diğeri de bu yeni tedavi metodu için etik ve yasal düzenlemelerin yeniden gözden geçirilmesidir. Bu yeni tedavi metodu için klinik potansiyel yüksektir. Ağır hemoglobinopatilerle doğan çok sayıda çocuk (Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, tahmini olarak yılda 250 000'den fazla) tıbbi ve sosyoekonomik yönden büyük bir sorun oluşturmaktadır. İntrauterin kök hücre transplantasyonu, yaşam boyu kan transfüzyonuna veya konvansiyonel olarak çocukluk çağında yapılan kemik iliği transplantasyonuna bir alternatif oluşturabilir (39). Fetal kan kök hücrelerinin biyolojisinin daha iyi anlaşılması, bu hücrelerin gelecekte gen transferi işlemlerinde de kullanılmasını sağlayabilir. Günümüzde, kök hücre transplantasyonu dışında, bilim adamlarının uğraştığı ve tıpta devrim yaratacak nitelikte çok az konu bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Crombleholme TM, Langer JC, Harrison MR, Zanjani ED: Transplantation of fetal cells. *Am J Obstet Gynecol* 164 (1991) 218-230.
2. Flake AW, Harrison MR, Zanjani ED: In utero stem cell transplantation. *Exp Hematol* 19 (1991) 1061-1064.
3. Flake AW, Zanjani ED: Cellular therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 24 (1997) 159-177.
4. Chitty LS, Bobrow M: Techniques in current use in prenatal diagnosis. *Int J Technol Assess Health Care* 10 (1994) 604-627.



5. Connor JM: Compendium of prenatally diagnosable diseases. In *Diseases of the Fetus and Newborn*. Eds.: Reed GB, Claireaux AE, Cockburn F. London: Chapman & Hall 1995, 1197-1236.
6. Golbus MS: Fetal diagnosis and therapy: an update. *Birth Defects* 26 (1990) 19-23.
7. Cowan MJ, Golbus M: In utero hematopoietic stem cell transplants for inherited diseases. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 16 (1994) 35-42.
8. Crombleholme TM, Bianchi DW: In utero hematopoietic stem cell transplantation and gene therapy. *Semin Perinatol* 18 (1994) 376-384.
9. Diukman R, Golbus MS: In utero stem cell therapy. *J Reprod Med* 37 (1992) 515-520.
10. Tavassoli M: Embryonic and fetal hematopoiesis: An overview. *Blood Cells* 1 (1991) 269-281.
11. Spangrude GJ: Biological and clinical aspects of hematopoietic stem cells. *Ann Rev Med* 45 (1994) 93-104.
12. DiGiusto D, Chen S, Combs I, Webb S, Namikawa R, Tsukamoto A, Chen BP, Galy AH: Human fetal bone marrow early progenitors for T, B, and myeloid cells are found exclusively in the population expressing high levels of CD34. *Blood* 84 (1994) 421-432.
13. Lynch DC, Rodeck CH, Jones HM, Brent L: Attempted bone-marrow transplantation in a 17-week fetus. *Lancet* ii (1986) 1453.
14. Touraine JL, Raudrant D, Royo C, Rebaud A, Barbier F, Roncarolo MG, Touraine F, Laplace S, Gebuhrer L, Betuel H, Frappaz D, Freycon F, Vullo C: In utero transplantation of hematopoietic stem cells in humans. *Transplant Proc* 23 (1991) 1706-1708.
15. Ek S, Westgren M, Pschem H, Seiger A, Sundström E, Bui TH, Ringdén O: Screening of fetal stem cells for infection and cytogenetic abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 9 (1994) 357-361.
16. Flake AW: In utero hematopoietic stem cell transplantation. In: *Diseases of the Fetus and Newborn*. Eds.: Reed GB, Claireaux AE, Cockburn F. London: Chapman & Hall 1995, 1331-1336.
17. Gabbianelli M, Boccoli G, Cianetti L, Russo G, Testa U, Peschle C: HLA expression in hemopoietic development. Class I and H antigens are induced in the definitive erythroid lineage and differentially modulated by fetal liver cytokines. *J Immunol* 144 (1990) 3354-3360.
18. Harrison MR, Slotnick RN, Crombleholme TM, Golbus MS, Tarantal AF, Zanjani ED: In utero transplantation of fetal liver haemopoietic stem cells in monkeys. *Lancet* ii (1989) 1425-1427.
19. Pearce RD, Kiehm D, Armstrong DT, Little PB, Callahan 1W, Klunder LR, Clarke JTR: Induction of hemopoietic chimerism in the caprine fetus by intraperitoneal injection of fetal liver cells. *Experientia* 45 (1989) 307-308.
20. Owen RD: Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science* 102 (1945) 400-401.
21. Turner JH, Hutchinson DL, Petricciani JC: Chimerism following fetal transfusion. Report of leucocyte hybridization and infant with acute lymphocytic anemia. *Scand J Haematol* 10 (1973) 358-366.
22. Ringden O, Groth CG, Erikson A, Granqvist S, Mansson JE, Sparrelid E: Ten year's experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplant* 59 (1995) 864-870.
23. Flake AW, Harrison MR, Adzick NS, Zanjani ED: Transplantation of fetal hematopoietic stem cells in utero: the creation of hematopoietic chimeras. *Science* 233 (1986) 776-778.
24. Tabbara IA: Allogenic bone marrow transplantation. *South Med J* 89 (1996) 857-868.
25. Ek S, Ringden O, Markling L, Westgren M: Immunological capacity of human fetal liver cells. *Bone Marrow Transpl* 14 (1994) 9-14.
26. Hugh-Jones K, Hobbs JR, Vellodi A, Hancock M, Sheldon J, Jones S: Long-term follow-up of children with Hurler's disease treated with bone marrow transplantation. In: *Correction of certain genetic diseases by transplantation*. Ed.: Hobbs JR. London: Cogent 1989, 103-111.
27. Westgren M, Ringden O, Eik-Nes S, Ek S, Anvret M, Brubakk AM, Bui TH, Giambona A, Kiserud T, Kjaeldgaard A, Maggio A, Markling L, Seiger A, Orlandi F: Lack of evidence of permanent engraftment after in utero fetal stem cell transplantation in congenital hemoglobinopathies. *Transplant* 61 (1996) 1176-1179.
28. Touraine JL, Roncarolo MG, Bacchetta R, Raudrant D, Rebaud A, Laplace S, Cesbron P, Gebuhrer L, Zabot MI, Touraine F: Fetal liver transplantation: biology and clinical results. *Bone Marrow Transpl* 11 (1993) 119-122.
29. Touraine JL: In utero transplantation of fetal liver stem cells into human fetuses for immunodeficiency and thalassemia treatment. In: *Ontogeny of hematopoiesis. Aplastic anemia*. Eds.: Gluckman E, Coulombel L. Paris: Colloque INSERM/John Libbey Eurotext 1995, 169-176.
30. Ek S, Ringden O, Markling L, Dahlberg N, Pschera H, Seiger A, Sundström E, Westgren M: Effects of cyro-preservation on subsets of fetal liver cells. *Bone Marrow Transpl* 11 (1993) 395-398.
31. Touraine JL, Raudrant D, Royo C, Rebaud A, Roncarolo MG, Souillet G, Philippe N, Touraine F, Betuel H: In utero transplantation of stem cells in bare lymphocyte syndrome. *Lancet* i (1989) 1382.
32. Westgren M, Ek S, Bui TH, Hagenfeldt L, Markling L, Pschera H, Seiger A, Sundström E, Ringden O: Establishment of a tissue bank for fetal stem cell transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73 (1994) 385-388.
33. Ek S, Westgren M, Markling L, Kjaeldgaard A, Ringdén O: Cytokine stimulation of human fetal hematopoietic cells. *Fetal Diagn Ther* 11 (1996) 318-325.
34. Egeland T, Tjonnfjord G, Steen R, Gaudernack G, Thorsby E: Positive selection of bone marrow-derived CD-34 positive cells for possible stem cell transplantation. *Transplant Proc* 25 (1993) 1261-1263.
35. Srouf EF, Zanjani ED, Brandt JE, Leemhuis T, Briddel RA, Heerema NA, Hoffman R: Sustained human hematopoiesis in sheep transplanted in utero during early gestation with fractionated adult human bone marrow cells. *Blood* 79 (1992) 1404-1412.
36. Westgren M, Ek S, Bui TH, Jansson B, Kjaeldgaard A, Markling L, Nennesmo I, Seiger A, Sarby B, Thornstrom S, Ringden O: Tissue distribution of transplanted fetal liver cells in the human fetal recipient. *Am J Obstet Gynecol* 176 (1997) 49-53.
37. Greely HT, Hamm T, Johnson R, Price CR, Weingarten R, Raffin T: The ethical use of human fetal tissue in medicine. *N Eng J Med* 16 (1989) 1093-1096.
38. Branch DW, Ducat L, Fantel A, Low WC, Zhou FC, Dayton DH, Gill TJ: Suitability of fetal tissues from spontaneous abortions and from ectopic pregnancies for transplantation. *JAMA* 273 (1995) 66-68.
39. Weatherall DJ: Prenatal diagnosis of haematological disorders. In: *Fetal and Neonatal Hematology*. Eds.: Hann IM, Gibson BES, Letsky EA. London: Bailliere Tindall 1991, 285-314.