

## ZAŁĄCZNIK NR 3

### Informacje dla pacjenta

*(pojęcia użyte w niniejszym załączniku mają charakter ogólny i nie są tożsame z definicjami wskazanymi w pkt 1 OWU)*

#### 1. Czym są komórki macierzyste? Jakie są ich możliwości?

Komórki macierzyste (ang. stem cells) to pierwotne i niewyspecjalizowane komórki ludzkiego organizmu. Według aktualnej wiedzy medycznej wyróżnia je nieograniczona lub prawie nieograniczona zdolność podziału w zakresie danego rodzaju komórek oraz posiadanie zdolności do odbudowy komórek krwi lub potencjalnie także innych tkanek. W organizmie nieustannie zachodzi proces apoptozy, polegający na obumieraniu komórek. Tym, co pozwala na odbudowę tkanek, są komórki macierzyste. Początkowo uniwersalne, dopiero w trakcie kolejnych podziałów specjalizują się, tworząc zróżnicowane rodzaje komórek. Niezwykłe właściwości komórek macierzystych stanowią o ich ogromnym potencjale. Już dzisiaj przeszczepienie komórek macierzystych z krwi pępowinowej ma zastosowanie w leczeniu wielu chorób. Trwają liczne i różnorodne badania kliniczne nad użyciem tych komórek w tzw. medycynie regeneracyjnej – u dzieci chorych na autyzm, z porażeniem mózgowym, u pacjentów po udarach mózgu, urazach i oparzeniach. Wciąż nie wiadomo, gdzie kończą się ich możliwości, co sprawia, że są niewątpliwie dużą nadzieją dla medycyny.

#### 2. Dlaczego warto pozyskać komórki macierzyste z krwi pępowinowej?

W przeciwieństwie do komórek macierzystych szpiku kostnego, krwi obwodowej oraz tkanki tłuszczowej, te pochodzące z krwi pępowinowej pozyskuje się nieinwazyjnie, po odpępnieniu dziecka. Wbrew powszechnym opiniom, krew pępowinowa nie jest zabierana dziecku – w przypadku braku pozyskania, stałaby się odpadem medycznym. Pozyskanie krwi pępowinowej to zabieg szybki, bezbolesny, niewymagający znieczulenia. Krwiotwórcze komórki macierzyste z krwi pępowinowej właściwościami najbardziej przypominają macierzyste komórki krwiotwórcze pochodzące ze szpiku kostnego. Mają one jednak większy potencjał proliferacyjny, dłuższe telomery, większą zdolność produkcji niektórych cytokin.

Podstawowym celem pozyskania komórek macierzystych oraz następczego gromadzenia, przetwarzania, przechowywania, dopuszczenia do obiegu, dystrybucji jest możliwość docelowego wykorzystania leczniczego przez uprawnionego lekarza w uprawnionym podmiocie leczniczym, tj. do przeszczepienia u biorcy w celu odtworzenia u niego układu krwiotwórczego w układzie autologicznym lub allogenicznym w ramach terapii o udowodnionej skuteczności w oparciu o kryteria EBM (medycynie opartej na dowodach naukowych).

Dodatkowo celem jest również wykorzystanie określonego rodzaju produktu terapii zaawansowanej (ATMP) wytworzonego w uprawnionej wytworni farmaceutycznej w ramach eksperymentu leczniczego w przypadku produktu leczniczego terapii zaawansowanej wyjątku szpitalnego (HE-ATMP) na całkowitą odpowiedzialność lekarza oraz jako badany ATMP w ramach badania klinicznego z którego wytwarzany jest produkt leczniczej terapii zaawansowanej (ATIMP).

Komórki z krwi pępowinowej mogą być zastosowane w przeszczepieniach autologicznych (dawca jest biorcą), jak i allogenicznych (dla innego biorcy). W przypadku przeszczepień allogenicznych konieczny jest odpowiedni dobór dawcy i biorcy pod względem zgodności antygenów HLA (ang. Human Leukocyte Antigen). Niezgodność tkankowa pomiędzy dawcą a biorcą może spowodować reakcję odrzucenia przeszczepionych komórek albo chorobę przeszczep przeciw biorcy (GvHD – ang. graft-versus-host disease). Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest mniejsze w przypadku zastosowania komórek pochodzących z krwi pępowinowej, ponieważ limfocyty krwi pępowinowej są mniej dojrzałe i mniej kompetentne immunologicznie. Dlatego w allogenicznych transplantacjach komórek macierzystych z krwi pępowinowej akceptowana jest mniejsza zgodność w zakresie HLA, a zatem znalezienie dawcy jest łatwiejsze.

### 3. Dlaczego warto pozyskać również krew łożyskową?

Liczba komórek macierzystych, jaką się uzyskuje z krwi pępowinowej, jest ograniczona. Szansą na zwiększenie tej ilości a zarazem pełne wykorzystanie dostępnego materiału, jest dodatkowe pozyskanie krwi z łożyska, bezpośrednio po jego urodzeniu. Pozwala to na pozyskanie dodatkowej porcji komórek macierzystych. Pozyskanie krwi łożyskowej podobnie jak pozyskanie krwi pępowinowej to zabieg bezpieczny i nieinwazyjny. Komórki pozyskane z łożyska zostają zamrożone oddzielnie od komórek pobranych z krwi pępowinowej, można je wykorzystać bez naruszenia podstawowego depozytu. Skład i zastosowanie krwi pępowinowej oraz krwi pozyskanej z łożyska są identyczne. Odzysk komórek z łożyska to szansa na zwiększenie możliwości wykorzystania przechowywanych komórek oraz elastyczność w dysponowaniu zamrożonym depozytem.

### 4. Do leczenia jakich chorób wykorzystuje się komórki macierzyste z krwi pępowinowej?

Transplantacja komórek macierzystych z krwi pępowinowej już od 1988 r. znalazła zastosowanie w leczeniu wielu chorób układu krwiotwórczego, zarówno nowotworowych (m.in. białaczki, chłoniaki), jak i związanych z niewydolnością szpiku kostnego (niedokrwistość aplastyczna) czy zaburzeniami odporności. Należy podkreślić, że w przypadku chorób nowotworowych oraz chorób o znanym podłożu genetycznym zdecydowanie częściej wykorzystuje się przeszczepienia allogeniczne, kiedy to biorca otrzymuje komórki od innego dawcy (np. rodzeństwo pacjenta). Leczenie przy użyciu komórek z krwi pępowinowej znajduje zastosowanie również w chorobach takich jak cukrzyca typu 1 czy udary niedokrwienne. W ostatnich latach prowadzone są intensywne badania nad zastosowaniem komórek macierzystych z krwi pępowinowej w tzw. medycynie regeneracyjnej, z wykorzystaniem własnych (autologicznych) komórek pacjenta. Najwięcej badań dotyczy chorób układu nerwowego takich jak autyzm, porażenie mózgowe, urazy mózgu i rdzenia kręgowego. Podanie komórek macierzystych z krwi pępowinowej może prowadzić do zahamowania patologicznego procesu zapalnego, ma działanie immunomodulujące, hamujące apoptozę (rodzaj śmierci komórek), indukuje migrację, proliferację i różnicowanie komórek, a także stymuluje angiogenezę (tworzenie nowych naczyń krwionośnych).

Listę chorób, w leczeniu których zastosowanie mogą mieć komórki macierzyste znajdą Państwo na stronie internetowej nOvum: [www.novumbank.com](http://www.novumbank.com)

Poniżej przedstawiamy listę szczególnie interesujących i aktualnych publikacji naukowych:

#### Autyzm:

- Simhal AK, Carpenter KLH, Kurtzberg J, Song A, Tannenbaum A, Zhang L, Sapiro G, Dawson G. *Changes in the geometry and robustness of diffusion tensor imaging networks: Secondary analysis from a randomized controlled trial of young autistic children receiving an umbilical cord blood infusion*. Front Psychiatry. 2022 Oct 20;13:1026279. doi: 10.3389/fpsy.2022.1026279. eCollection 2022.
- *White Matter Tract Changes Associated with Clinical Improvement in an Open-Label Trial Assessing Autologous Umbilical Cord Blood for Treatment of Young Children with Autism*. Carpenter KLH, Major S, Tallman C, Chen LW, Franz L, Sun J, Kurtzberg J, Song A, Dawson G. Stem Cells Transl Med. 2019 Feb;8(2):138-147. doi: 10.1002/sctm.18-0251. Epub 2019 Jan 8.
- *Safety and Observations from a Placebo-Controlled, Crossover Study to Assess Use of Autologous Umbilical Cord Blood Stem Cells to Improve Symptoms in Children with Autism*; Michael Chez, Christopher Lepage, Carol Parise, Ashley Dang-Chu, Andrea Hankins, Michael Carroll; Stem Cells Translational Medicine, Volume 7, Issue 4, April 2018, Pages 333–341, <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0042>.
- Dawson G, Sun JM, Davlantis KS et al. *Autologous cord blood infusions are safe and feasible in young children with autism spectrum disorder: Results of a single-center phase I open-label trial*. STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE 2017;6:1332–1339.

#### Bezpieczeństwo podania:

- *Intrabone infusion for allogeneic umbilical cord blood transplantation in children.* Stephanie Vairy, Isabelle Louis, Marie-France Vachon, Johanne Richer, Pierre Teira, Sonia Cellot, Edith Villeneuve, Elie Haddad, Michel Duval & Henrique Bittencourt; Bone Marrow Transplantation volume 56, pages 1937–1943 (**2021**).

#### Chłoniak Hodgkina:

- Double umbilical cord blood transplant is effective therapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Philip A Thompson, Travis Perera, David Marin, Betul Oran, Uday Popat, Muzaffar Qazilbash, Nina Shah, Simrit Parmar, Katayoun Rezvani, Amanda Olson, Partow Kebriaei, Paolo Anderlini, Gabriela Rondon, Amin Alousi, Stefan Ciurea, Richard E Champlin, Ashish Bajel, Jeffrey Szer, Elizabeth J Shpall, David Ritchie, Chitra M Hosing; Leuk Lymphoma; 2016 Jul;57(7):1607-15. doi: 10.3109/10428194.2015.1105370. Epub **2015** Dec 23.

#### Cukrzyca:

- *Transplantation of stem cells from umbilical cord blood as therapy for type I diabetes.* Rachel Stiner, Michael Alexander, Guangyang Liu, Wenbin Liao, Yongjun Liu, Jingxia Yu, Egest J Pone, Weian Zhao, Jonathan R T Lakey; Cell Tissue Res. 2019 Nov;378(2):155-162. doi: 10.1007/s00441-019-03046-2. Epub **2019** Jun 17.
- *The efficacy of platelet gel derived from umbilical cord blood on diabetic foot ulcers: A double-blind randomized clinical trial.* Seyedeh Esmat Hosseini, Behnam Molavi, Alireza Goodarzi, Ahad Alizadeh, Alireza Yousefzadeh, Niloofer Sodeifi, Leila Arab, Nasser Aghdami; Wound Medicine, Volume 28, March **2020**, 100178.

#### HIV:

- Hsu J., Van Besien K., Glesby M., et al. CROI; **2022**. *HIV-1 Remission with CCR5Δ32Δ32 Haplo-Cord Transplant in a US Woman*: IMPAACT P1107, CROI, Boston.

#### Immunoterapia:

- *Cord-Blood Natural Killer Cell-Based Immunotherapy for Cancer.* Xiaoyan Zhao, Li Cai, Yu Hu, Huafang Wang; Front Immunol; 2020 Oct 22;11:584099. doi: 10.3389/fimmu.2020.584099. eCollection **2020**.

#### Medycyna regeneracyjna:

- Cartilage Regeneration Using Human Umbilical Cord Blood Derived Mesenchymal Stem Cells: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dong Hwan Lee, Seon Ae Kim, Jun-Seob Song, Asode Ananthram Shetty, Bo-Hyoung Kim and Seok Jung Kim; Medicina **2022**, 58(12), 1801; <https://doi.org/10.3390/medicina58121801>.
- Jeyaraman, M.; Muthu, S.; Ganie, P.A. *Does the source of mesenchymal stem cell have an effect in the management of osteoarthritis of the knee? Meta-analysis of randomized controlled trials.* Cartilage **2021**, 13, 1532S–1547S.
- Lim, H.C.; Park, Y.B.; Ha, C.W.; Cole, B.J.; Lee, B.K.; Jeong, H.J.; Kim, M.K.; Bin, S.I.; Choi, C.H.; Choi, C.H.; et al. *Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cell Implantation Versus Microfracture for Large, Full-Thickness Cartilage Defects in Older Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial and Extended 5-Year Clinical Follow-up.* Orthop. J. Sport. Med. **2021**, 9, 2325967120973052.
- Moon, S.W.; Park, S.; Oh, M.; Wang, J.H. *Outcomes of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in enhancing tendon-graft healing in anterior cruciate ligament reconstruction: An exploratory study.* Knee Surg. Relat. Res. **2021**, 33, 32.
- Song, J.S.; Hong, K.T.; Kong, C.G.; Kim, N.M.; Jung, J.Y.; Park, H.S.; Kim, Y.J.; Chang, K.B.; Kim, S.J. *High tibial osteotomy with human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells implantation for knee cartilage regeneration.* World J. Stem Cells **2020**, 12, 514–526.
- Yang, H.Y.; Song, E.K.; Kang, S.J.; Kwak, W.K.; Kang, J.K.; Seon, J.K. *Allogenic umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cell implantation was superior to bone marrow aspirate concentrate augmentation for cartilage regeneration despite similar clinical outcomes.* Knee Surg. Sport. Traumatol Arthrosc. **2022**, 30, 208–218.

#### Mózgowe porażenie:

- *Potentiation of cord blood cell therapy with erythropoietin for children with CP: a 2 × 2 factorial randomized placebo-controlled trial.* Kyunghoon Min, Mi Ri Suh, Kye Hee Cho, Wookyung Park, Myung Seo Kang, Su Jin Jang, Sang Heum

Kim, Seonkyeong Rhie, Jee In Choi, Hyun-Jin Kim, Kwang Yul Cha, MinYoung Kim; Stem Cell Res Ther. **2020** Nov 27;11(1):509. doi: 10.1186/s13287-020-02020-y.

- A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Human Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cell Infusion for Children With Cerebral Palsy. Li Huang, Che Zhang, Jiaowei Gu, Wei Wu, Zhujun Shen, Xihui Zhou, Haixia Lu; Cell Transplant. **2018** Feb;27(2):325-334. doi: 10.1177/0963689717729379.
- *Motor function and safety after allogeneic cord blood and cord tissue-derived mesenchymal stromal cells in cerebral palsy: An open-label, randomized trial.* Jessica M Sun, Laura E Case, Colleen McLaughlin, Alicia Burgess, Natalie Skergan, Sydney Crane, Joan M Jasien, Mohamad A Mikati, Jesse Troy, Joanne Kurtzberg; Dev Med. Child Neurol. 2022 Dec;64(12):1477-1486. doi: 10.1111/dmcn.15325. Epub **2022** Jul 10.
- *Umbilical cord blood CD34+ cells administration improved neurobehavioral status and alleviated brain injury in a mouse model of cerebral palsy.* Yanqun Chang, Shouheng Lin, Yongsheng Li, Song Liu, Tianbao Ma, Wei; Child Nerv Syst. 2021 Jul;37(7):2197-2205. doi: 10.1007/s00381-021-05068-0. Epub **2021** Feb 9.

#### Namnazanie:

- *Cord blood expansion has arrived.* Elizabeth J Shpall, Katayoun Rezvani; Blood. **2021** Oct 21;138(16):1381-1382. doi: 10.1182/blood.2021012725.
- *Effects of glucose on the proliferation of human umbilical cord blood hematopoietic stem cells.* Mina Dadkhah, Mohammadreza Sharifi, Mohammad Jafar Sharifi, Rana Moradian Tehrani; Cell Tissue Bank. **2022** Nov 25. doi: 10.1007/s10561-022-10048-y. Online ahead of print.
- *The monoculture of cord-blood-derived CD34+ cells by an automated, membrane-based dynamic perfusion system with a novel cytokine cocktail.* Mark Jones, Annie Cunningham, Nathan Frank, Dalip Sethi. Stem Cell Reports. **2022** Dec 13;17(12):2585-2594. doi: 10.1016/j.stemcr.2022.10.006. Epub 2022 Nov 3.

#### Nowotwory hematologiczne:

- *Decreased Mortality in 1-Year Survivors of Umbilical Cord Blood Transplant vs. Matched Related or Matched Unrelated Donor Transplant in Patients with Hematologic Malignancies.* Lauren Bohannon, Helen Tang, Kristin Page, Yi Ren, Sin-Ho Jung, Alexandra Artica, Anne Britt, Prioty Islam, Sharareh Siamakpour-Reihani, Vinay Giri, Meagan Lew, Matthew Kelly, Taewoong Choi, Cristina Gasparetto, Gwynn Long, Richard Lopez, David Rizzieri, Stefanie Sarantopoulos, Nelson Chao, Mitchell Horwitz, Anthony Sung; Transplant Cell Ther. 2021 Aug;27(8):669.e1-669.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2021.05.002. Epub **2021** May 12.

#### Stwardnienie rozsiane:

- *Optimizing the Production of a Human Umbilical Cord Blood-Derived Cell Therapy Product, DUOC-01.* Li Xu, Roberta Parrott, Madison French, Joanne Kurtzberg and Anthony Filiano; Stem Cells Transl Med. **2021** Sep; 10(Suppl 1): S4. Published online 2021 Sep 18. doi: 10.1002/sct3.13006.
- *DTI Tract-Based Quantitative Susceptibility Mapping: An Initial Feasibility Study to Investigate the Potential Role of Myelination in Brain Connectivity Change in Cerebral Palsy Patients During Autologous Cord Blood Cell Therapy Using a Rotationally-Invariant Quantitative Measure.* Lijia Zhang, BS, Susan Ellor, MD, PhD, Jessica M. Sun, MD, Chunlei Liu, PhD, Joanne Kurtzberg, MD, and Allen W. Song, PhD; J Magn Reson Imaging. **2021** Jan; 53(1): 251–258.
- *Gene products promoting remyelination are up-regulated in a cell therapy product manufactured from banked human cord blood.* Paula Scotland, Susan Buntz, Pamela Noeldner, Arjun Saha, Tracy Gentry, Joanne Kurtzberg, Andrew E Balber; Cytotherapy. 2017 Jun;19(6):771-782. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.03.004. Epub **2017** Apr 5.

#### Udar mózgu:

- *Allogeneic Umbilical Cord Blood Infusion for Adults with Ischemic Stroke: Clinical Outcomes from a Phase I Safety Study.* Daniel T Laskowitz, Ellen R Bennett, Rebecca J Durham, John J Volpi, Jonathan R Wiese, Michael Frankel, Elizabeth Shpall, Jeffrey M Wilson, Jesse Troy, Joanne Kurtzberg; Stem Cells Transl. Med. **2018** Jul;7(7):521-529. doi: 10.1002/sctm.18-0008. Epub 2018 May 12.
- *Complete Restoration of Motor Function in Acute Cerebral Stroke Treated with Allogeneic Human Umbilical Cord Blood Monocytes: Preliminary Results of a phase I Clinical Trial.* Tian-Kuo Lee, Cheng-You Lu, Sheng-Tzung Tsai, Pao-Hui Tseng, Yu-Chen Lin, Shinn-Zong Lin, Jonas C Wang, Chih-Yang Huang, Tsung-Lang Chiu; Cell Transplant. **2021** Jan-Dec;30:9636897211067447. doi: 10.1177/09636897211067447.