



Matične celice

IZ POPKOVNIČNE KRVI

Matične celice iz popkovnične krvi vse od njihovega odkritja predstavljajo velik potencial za uporabo v medicini. Popkovnična kri se že uporablja za zdravljenje več kot 80 bolezni (Therapies with cord blood, b.d.), med drugim veliko vrst rakavih obolenj, genskih in krvnih bolezni.

KAZALO VSEBINE

1. MATIČNE CELICE	4
2. AVTOLOGNO IN ALOGENSKO ZDRAVLJENJE	5
3. ZAKAJ MATIČNE CELICE IZ POPKOVNIČNE KRVI?	5
4. KATERE BOLEZNI LAHKO ZDRAVIMO Z MATIČNIMI CELICAMI IZ POPKOVNIČNE KRVI?	6
5. NEKATERI PRIMERI KLINIČNE UPORABE MATIČNIH CELIC IZ POPKOVNIČNE KRVI	10
5.1 <i>Diabetes tipa 1</i>	10
5.2 <i>Cerebralna paraliza</i>	10
5.3 <i>Avtizem</i>	10
5.4 <i>Poškodba hrbtenjače</i>	11
5.5 <i>Anemija srpastih celic</i>	11
5.6 <i>Ciroza jeter</i>	12
6. OBETI: RAZISKAVE IN UPORABA MATIČNIH CELIC IZ POPKOVNIČNE KRVI IN POPKOVNICE V REGENERATIVNI MEDICINI	13
7. SHRANJEVANJE POPKOVNIČNE KRVI: DRUŽINSKE IN JAVNE BANKE	16
7.1 <i>Družinske biobanke</i>	17
7.2 <i>Javne biobanke</i>	17
8. KJE LAHKO SHRANIMO MATIČNE CELICE V SLOVENIJI?	19
9. KAJ PA SHRANJEVANJE POPKOVNIČNE KRVI V TUJINI?	19
10. ZMOTE O MATIČNIH CELICAH IZ POPKOVNIČNE KRVI V MEDIJIH	20
11. ZAKLJUČEK	22
12. LITERATURA IN VIRI	24
12.1 <i>Internetni viri</i>	26

KAZALO SLIK

1. SKUPEK MATIČNIH CELIC	5
2. POPKOVNICA	12
3. MOŽNOSTI DIFERENCIACIJE MEZENHEMSKIH MATIČNIH CELIC V RAZLIČNE VRSTE CELIC	14
4. MATIČNE CELICE IZ POPKOVNIČNE KRVI V LABORATORIJU	16

KAZALO GRAFOV

1. ŠTEVILO OPRAVLJENIH TRANSPLANTACIJ GLEDE NA VIR HEMATOPOETSКИH MATIČNIH CELIC DO LETA 2010	7
--	----------

KAZALO TABEL

1. POSLEDICE IN UČINKOVITOST TRANSPLANTACIJ OPRAVLJENIH Z ENOJNIM VIROM ALI ZDRUŽENIM DVOJNIM HLA-IDENTIČNIM VIROM POPKOVNIČNE KRVI	7
2. IZBOR KLINIČNIH ŠTUDIJ ZDRAVLJENJ NERAKAVIH OBOLENJ Z MATIČNIMI CELICAMI POPKOVNIČNE KRVI	15
3. PRIMERJAVA ZNAČILNOSTI SHRANJEVANJA POPKOVNIČNE KRVI V DRUŽINSKIH IN JAVNIH BIOBANKAH	18

1. Matične celice

Matične celice so edinstvene, saj vodijo naravno zdravljenje in celjenje našega telesa skozi celotno življenje. Vsakič, ko se urežemo, zlomimo kost ali zbolimo, so matične celice tiste, ki vodijo celjenje in obnavljanje tkiva. Obenem nadomeščajo celice, ki so bile med procesom staranja uničene, in s tem skrbijo za nemoteno delovanje naših organov. Od ostalih celic se razlikujejo po tem, da so obdržale sposobnost diferenciacije, kar pomeni, da so se sposobne razviti v veliko število raznovrstnih celic in jih nadomestiti. V telesu imamo več kot 200 različnih vrst celic, ki se obnavljajo z različnimi asimetričnimi delitvami.

Odrasle ali somatske matične celice predstavljajo maloštevilno populacijo dolgoživih matičnih celic, ki prebivajo v nediferenciranem stanju v vseh diferenciranih odraslih tkivih in katerih funkcija je ključnega pomena za ohranitev homeostaze tkiva in za ustrezno rast ter regeneracijo po poškodbi ali bolezni. Iz tega izhaja domneva, da je staranje organizma v veliki meri neposredna posledica izgube funkcije matičnih celic. (Rando, 2006) Matične celice se ohranjajo v človeških tkivih vse življenje in nadomeščajo celice, ki propadajo zaradi normalne obnove tkiv, poškodb ali bolezni. Vendar funkcija matičnih celic v tkivih kot so kri, možgani, skeletne mišice, koža itd. upada s starostjo; število matičnih celic v tkivih se manjša. (Signer in Morrison, 2013)

Glede na dejstvo, da se število matičnih celic v telesu s starostjo zmanjšuje, biobančništvo ponuja možnost shranjevanja lastnih matičnih celic, s čimer jih ohranimo za potencialno zdravljenje. Shraniti je mogoče matične celice iz različnih tkiv. Viri različnih vrst matičnih celic, ki jih lahko shranimo in/ali uporabimo za zdravljenje, so predvsem kostni mozeg, maščobno tkivo, stimulirana periferna kri, popkovnična kri in popkavnica, zobna pulpa idr. V odrasli dobi lahko matične celice v večjem številu (zadostnem za potencialno zdravljenje) pridobimo predvsem iz kostnega mozga in maščobnega tkiva. Zaradi lažje dostopnosti maščobnega tkiva se uveljavlja tudi biobančništvo matičnih celic maščobnega tkiva. (Kregar Velikonja, Leskovic in Starc, 2016)

Popkovnična kri je med najpogosteje uporabljenimi viri matičnih celic za zdravljenje. Ob porodu se z matičnimi celicami bogato popkovnično kri in popkavnico običajno zavrže, vendar celične banke omogočajo, da ta tkiva shranimo za morebitno zdravljenje v prihodnosti. V zadnjih dveh desetletjih se je predvsem uveljavilo shranjevanje matičnih celic iz popkovnične krvi, ki je bogata zlasti s krvotvornimi celicami in se že uspešno uporablja za zdravljenje. Popkovnična kri vsebuje malo mezenhimske matične celice, ki se uporabljajo za obnovo strukturnih tkiv. Le te so v večjem številu prisotne v popkavnici, ki je enako kot popkovnična kri zelo lahko dostopno tkivo za biobančništvo, saj ga dobimo ob porodu z neinvazivnim postopkom.

2. *Autologno in alogensko zdravljenje*

Poznamo dve vrsti zdravljenja z matičnimi celicami. Zdravljenje z **lastnimi matičnimi celicami** (*avtologno*) in zdravljenje z **darovanimi matičnimi celicami** (*alogensko*).

Čeprav se za zdravljenje danes uporabljajo pretežno alogenske matične celice popkovnične krvi, se možnosti uporabe širijo in dajejo obete tudi za avtologno uporabo pri številnih indikacijah. (Therapies with cord blood, b.d.)



Slika 1: Skupek matičnih celic.

Vir: <http://www.nhs.uk/news/2014/01January/Pages/Breakthrough-in-stem-cell-creation-using-acid-bath.aspx>

3. *Zakaj matične celice iz popkovnične krvi?*

Popkovnična kri je bogat vir predvsem hematopoetskih matičnih celic, vsebuje pa tudi druge tipe matičnih celic in progenitornih matičnih celic, kot so : epitelijske (Berger, Adams in Tigges, 2006) in endotelijske progenitorne celice (Ingram idr., 2004), mezenhimske in somatske matične celice (Kogler idr., 2004) ter neuralne progenitorne celice (Chen idr., 2005).

Našteti je nekaj prednosti popkovnične krvi glede na ostale vire matičnih celic, npr. kostni mozeg ali maščobno tkivo:

- postopek pridobivanja je neinvaziven in neboleč tako za novorojenčka kot za mamo,
- matične celice popkovnične krvi lahko uporabijo tudi bližnji sorodniki darovalca, saj je tveganje za bolezen presadka proti gostitelju nižja kot pri ostalih virih matičnih celic,
- celice so stare komaj 9 mesecev in so tako najmlajši možen vir matičnih celic,
- nimajo še okoljsko pogojenih nakopičenih mutacij, ki jih dobimo med življenjem in epigenetskih sprememb povezanih s staranjem,
- matične celice iz popkovnične krvi manj pogosto povzročijo GvHD – akutno in kronično bolezen presadka proti gostitelju. (Swijnenburg idr., 2005)

Kaj pa slabosti?

Volumen popkovnične krvi in število matičnih celic v njej je omejeno, vendar postopke za njihovo pomnoževanje uspešno razvijajo (Chaurasia idr., 2014), zaradi nižjega števila matičnih/progenitornih celic je pri transplantaciji popkovnične krvi počasnejša regeneracija krvnih celic, cena enote popkovnične krvi, ki je primerna za klinično uporabo, je visoka.

Zaradi naštetih prednosti in hitrega razvoja ter izboljšav uporabe matičnih celic iz popkovnične krvi je shranjevanje tega tipa matičnih celic v visokem porastu. Prva javna biobanka je bila ustanovljena leta 1993 v New Yorku.

4. Katere bolezni lahko zdravimo z matičnimi celicami iz popkovnične krvi?

Zdravljenje z matičnimi celicami iz popkovnične krvi še vedno zajema predvsem transplantacije za zdravljenje v onkologiji, zdravljenje imunskih bolezni in hematoloških obolenj. Ključnega pomena za terapevtsko uporabo matičnih celic popkovnične krvi je varnost njihove uporabe pri avtologni intravenski transplantaciji (Bužańska, Jurga, Stachowiak, E. Stachowiak, M. in Domańska-Janik, 2006). Prva transplatnacija z matičnimi celicami popkovnične krvi je bila opravljena leta 1988 pri pacientu - dečku obolelem za Falconijevo anemijo. Dr. Gluckmann in dr. Kurzberg sta se takrat odločila za alternativen vir krvotvornih matičnih celic in sta namesto kostnega mozga uporabila HLA-skladno popkovnično kri novorojene sestrice (Gluckman idr., 1989). Po rojstvu sestrice so kri s postopkom krioperverzacije shranili do dneva operacije.

Uspešna transplantacija (pacient je živ še danes), je odgovorila na dve ključni vprašanji:

- da je celice možno zamrzniti s postopkom krioperverzacije in jih nato čez čas uspešno odmrzniti in uporabiti
- da zgolj en vir - novorojenec darovalec, lahko vsebuje zadostno koncentracijo krvotvornih matičnih celic potrebnih za uspešno zdravljenje (Gluckman, 2009).

Ta aplikacija je tako odprla vrata novi obliki zdravljenja in množičnemu shranjevanju matičnih celic iz popkovnične krvi.

Po spodbudnih rezultatih transplantacij tkivno skladne popkovnične krvi sorojencem (Gluckman idr., 1989), so začeli pri otrocih in odraslih transplantirati tudi tkivno neskladno popkovnično kri (Wagner in sod, 1996). Pri transplantacijah, pri odraslih bolnikih zaradi potreb po višjih odmerkih krvotvornih matičnih celic, vse pogosteje uporabljajo združene dvojne vzorce popkovnične krvi (Barker idr., 2002; Kurtzberg idr., 1996).

Študija opravljena leta 2012, ki je vključevala 224 otrok s hematološkimi malignimi obolenji, je primerjala posledice in učinkovitost transplantacij opravljenih z enojnim virom ali združenim dvojnimi HLA-skladnim virom popkovnične krvi. (Wagner idr., 2012)

Tabela 1: Posledice in učinkovitost transplantacij opravljenih z enojnim virom ali združenim dvojnimi HLA-identičnim virom popkovnične krvi.

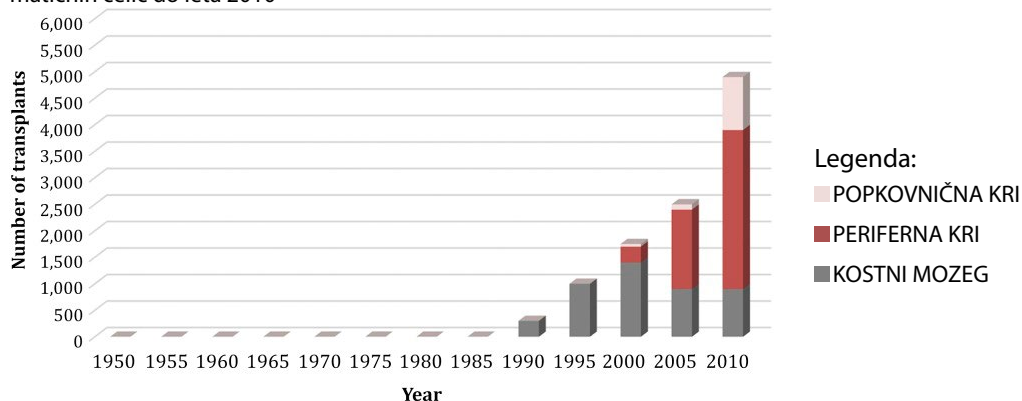
	ENOJNI VIR (stopnja preživelosti)	ZDRUŽEN DVOJNI VIR (stopnja preživelosti)
Uspešnost transplantacije - odstotek regeneracije (engrafment)	89%	86%
Kronična GVDH	28%	31%
Ponoven pojav bolezni po 1 letu (risk of relapse at 1 year)	12%	14%
Ozdravitev (disease-free survival; obdobje spremljanja 1 leto)	68%	64%

Vir: Wagner, E. J., Eapen, M., Carter, L. S., Haut, R. P., Peres, E., Schultz, R. K., Thompson, J., Wall A. D. in Kurtzberg, J. (2012). No survival advantage after double umbilical cord blood (UCB) compared to single UCB transplant in children with hematological malignancy: Results of the blood and marrow transplant clinical trials network (BMT CTN 0501) randomized trial. *Blood*, 2012(120).

Zaradi naštetih prednosti se število zdravljenj s hematopoetskimi matičnimi celicami iz popkovnične krvi iz leta v leto večja in število opravljenih transplantacij je bilo do leta 2014 več kot 35.000 (Munoz idr. 2014).

Uporaba popkovnične krvi kot vira krvotvornih matičnih celic za transplantacijo se večja tudi glede na druge vire krvotvornih matičnih celic.

Graf 1: Število opravljenih transplantacij glede na vir hematopoetskih matičnih celic do leta 2010



Vir: Munoz, J., Shah, N., Rezvani, K., Hosing, C., Bollard, C., Oran, B., idr. (2014). Concise Review: Umbilical Cord Blood Transplantation: Past, Present, and Future. *STEM CELLS Translational Medicine*, 2014(3), 1435-1443.

Hematopoetske matične celice iz popkovnične krvi danes uporabljajo za zdravljenje predvsem:

- **Različnih oblik levkemij** (maligne bolezni krvi in krvotvornih organov, nenadzorovano razraščanje in kopičenje nenormalnih belih krvničk povzroči izrivanje zdravih krvnih celic iz kostnega mozga).
 - akutna in kronična limfoblastna levkemija,
 - akutna in kronična mieloična levkemija,
 - akutna bifenotipksa levkemija,...
- **Mielodisplastičnih sindromov** (heterogena skupina bolezni krvotvornih matičnih celic)
 - Refraktarna anemija
 - Refraktarna anemija s prstanastimi sideroblasti (Sideroblastična anemija)
 - Refraktarna anemija s presežkom blastov
- **Limfomov** (rak celic limfatičnega tkiva - nekontrolirano razraščanje limfocitov T ali B)
 - Hodgkinov limfom
 - Ne-Hodgkinov limfom (Burkittov limfom)
- **Ostalih bolezni krvnodeličnih proliferacij in prirojenih motenj imunskega sistema** (ki se povečini zdravijo alogensko, nekaterih primerih pa tudi alogensko- označeno)
 - Anemije:
 - *Aplastična anemija (tudi avtologno)*
 - *Fanconijeva anemija*
 - *Prirojena diseritropoetična anemija*
 - Dedne anomalije rdečih krvnih krničk
 - *Anemija srpastih celic*
 - *Beta talasemija (znana tudi kot Cooley-eva anemija)*
 - Dedne anomalije krvnih ploščic (trombocitov- celice, ki mašijo rane na organizmu)
 - *Kongenitalna trombocitopenija*
 - *Glanzmann trombastenija*
 - Dedne bolezni imunskega sistema- Huda kombinirana imunska pomanjkljivost (SCID)
 - *SCID z pomankanjem adenzin deaminaz (ADA-SCID)*
 - *SCID s pomankanjem B in T limfocitov*
 - Dedne bolezni imunskega sistema: Nevtropenije- nenormalno znižanje števila nevtrofilcev (vrste belih krvničk)
 - *Težka kongenitalna nevtropenija (Kostmannov sindrom)*

- Ostale dedne bolezni imunskega sistema:
 - *DiGeorge sindrom*
 - *Wiskott-Aldrich sindrom*
- Mieloproliferativne bolezni:
 - *Akutna mielofibroza*
 - *Mielofibroza*
- Bolezni fagocitnih celic, ki so zmožne fagocitoze, s čimer pogoltnejo, prebavijo in uničijo tuje delce v organizmu, na primer mikroorganizme, propadle telesne celice (ločimo makrofage in mikrofage)
 - *Chédiak-higashijev sindrom*
 - *Kronična granulomatozne bolezni*
- druge krvne klonske bolezni :
 - *Multipli mielom (tudi avtologno)*
 - *Plazmacelična levkemija (tudi avtologno)*
 - *Waldenstromovo makroglobulinemijo (tudi avtologno)*
- **Dednih metabolnih obolenj:**
 - Hulerjev sindrom
 - Krabbova bolezen
 - Osteoporoza
 - Hunterjev sindrom

Celoten seznam bolezni z navedbo, ali se za zdravljenje uporabljajo pretežno avtologne oz. alogenske matične celice iz popkovnične krvi, je dostopen na povezavi:
<https://parentsguidecordblood.org/en/diseases> (Therapies with cord blood, b.d.).

5. Nekateri primeri klinične uporabe matičnih celic iz popkovnične krvi

5.1 DIABETES TIPA 1

Laboratorijske študije z matičnimi celicami iz popkovnične krvi opravljene na temo diabetesa tipa 1 so nakazovale obetajoče rezultate. Klinične študije, opravljene na pacientih vendar brez kontrolnih skupin so dokazale, da so transplantacije avtolognih celic varne, vendar niso dokazale sprememb na metabolnem ali imunskem nivoju. Leta 2012 je bila izvedena prva študija v Nemčiji, ki je vsebovala tudi naravno kontrolno skupino. Študija je tako vključevala 7 otrok, ki so jih zdravili z matičnimi celicami in 10 otrok, ki so predstavljali kontrolno skupino. Po enkratni transplantaciji avtolognih matičnih celic iz popkovnične krvi so obe skupini spremljali dve leti ter izvajali različne imunološke in morfološke teste. Na infuzijo z matičnimi celicami ni bilo akutnih odzivov, nihče ni razvil hipo- ali hipertenzije ali kakršnih koli drugih neželenih učinkov. Študija je ponovno potrdila varnost uporabe infuzije avtolognih matičnih celic, niso pa zaznali pozitivnih učinkov same infuzije. V primerjavi s kontrolno skupino se je bolezen enako razvijala. Avtorji predlagajo večjo ali večkratno transplantacijo in uporabo imunomodulatorjev za doseg kliničnih učinkov zdravljenja. (Giannopoulou idr., 2013)

5.2 CEREBRALNA PARALIZA

Na podlagi obetajočih eksperimentalnih poskusov sta Jensen in Hammelmann (2013) poskusili z novo obliko zdravljenja cerebralne paralize. Pacient (fantek) je v 2,5 letu starosti doživel srčni zastoj, posledično hujše poškodbe možganov in je po nesreči ostal v vegetativnem stanju. Na fantkovo srečo so se ob rojstvu njegovi starši odločili za shranjevanje popkovnične krvi, zato so raziskovalci lahko opravili avtologo obliko zdravljenja z matičnimi celicami. Devet tednov po zastoj srca so fantku vbrizgali intravenozno njegove lastne celice. Po posegu je bil deležen dnevne fizioterapije in ergoterapije. Rezultate so spremljali 2, 4, 12, 24, 30 in 40 mesecev po posegu. Že po prvih testiranjih, po dveh mesecih so opazili napredek v motorični kontroli, zmanjšanje spastične paralize in izboljšavo vida. Ob igri se je bil sposoben smejeti, se samostojno uvesti in sposoben izgovorjave enostavnih besed. Po 40 mesecih je bil deček sposoben plazenja, hoje s pomočjo hojice in samostojnega prehranjevanja. Očitni napredek so opazili tudi v sposobnosti sporazumevanja - tako govora kot dožemanja. Rezultati študije nakazujejo, da je bila transplantacija matičnih celic ključna pri izjemni fantkovi funkcionalni regeneraciji. (Jensen in Hamelmann, 2013)

5.3 AVTIZEM

Študija opravljena na Kitajskem je vključevala 14 otrok z avtizmom, ki so jih zdravili z avtolognimi matičnimi celicami popkovnične krvi. Pacienti so prejeli štiri infuzije celic v 7-dnevnem razmaku. Prvič z intravenozno infuzijo alogenskih vzorcev in nato trikrat s transfuzijo preko intratekalne injekcije (v hrbtenični kanal) popkovnične krvi. Spremembe so ocenjevali na podlagi izražanja faktorja rasti živčnih celic (nerve growth factor), faktorja rasti fibroblastov (fibroblast growth factor) in faktorja rasti žilnega endotelija (vascular

endothelial growth factor). Po opravljenih transplantacijah so zaznali visok porast faktorja rasti živčnih celic v cerebrospinalni tekočini. Poleg tega niso ugotovili nikakršnih zavrnitvenih reakcij. Študija se je tako izkazala za varno in hkrati nakazuje potencial zdravljenja avtizma z matičnimi celicami. (Lv idr., 2013)

Tudi v študiji opravljeni na Duke Hospital so želeli dokazati varnost uporabe avtolognih vzorcev popkovnične krvi za zdravljenje avtizma. Vključenih je bilo 25 otrok starih med 2 in 5 let. Zdravili so jih z enkratno intravenozno infuzijo z avtolognimi enotami popkovnične krvi. Njihovo stanje so nato spremljali po 3, 6, 9 in 12 mesecih. Vsi pacienti so transplantacijo uspešno prestali in niso kazali resnejših neželenih reakcij (adverse events). Zaznali so zgolj nekaj pojavov povečanega vznemirjenja pri pacientih in sprememb na koži. Z različnimi testi vedenjskih vzorcev so pokazali opaznejše pozitivne spremembe po šestih mesecih od transplantacije. Vendar, ker vzporedno ni bila opravljena študija s kontrolno skupino, ni mogoče dejanskega napredka, ki se je pokazal pri vključenih pacientih, predpisati enkratni infuziji popkovnične krvi. Študija se je izkazala za varno in predstavlja temelj za nadaljnje klinične poskuse zdravljenja avtizma in drugih nevrodegenerativnih bolezni z avtolognimi vzorci popkovnične krvi. (Dawson idr., 2017)

5.4 POŠKODBA HRBTENJAČE

Kang idr. (2005) opisujejo primer zdravljenja 37-letne pacientke, ki si je pri 17 letih po hujšem padcu poškodovala hrbtenjačo in postala paraplegik. Po skoraj dvajsetih letih od njene nesreče so se v Chosun univerzitetni bolnišnici v Koreji odločili, da poskusijo zdravljenje z matičnimi celicami iz popkovnične krvi, saj so rezultati nekaterih študij pokazali možnost diferenciacije matičnih celic iz popkovnične krvi v neuronalne celice.

Pacientki so direktno na mesto poškodbe transplantirali HLA ujemajoče matične celice iz popkovnične krvi. Zavrnitvenih reakcij ni bilo in že po 15 dneh od posega je pacientka lahko premaknila boke in stopala. Po 25 dnevih se je odzivala na stimulacije povzročene na njenih stopalih in je bila sposobna krčenja stegnskih mišic. Z magnetno resonanco in računalniško tomografijo so pokazali regeneracijo hrbtenjače na mestu poškodbe. V prihodnje si lahko obetamo zdravljenje poškodb hrbtenjače z transplantacijo matičnih celic iz popkovnične krvi. (Kang idr., 2005)

5.5 ANEMIJA SRPASTIH CELIC

Anemija srpastih celic je najpogostejša dedna motnja v nastajanju hemoglobina. Povzročajo jo sinteza abnormalnega proteina, kar vodi do poškodb rdečih krvnih celic, zadolženih za prenos kisika do organov. Poškodovane celice v obliki srpa lahko blokirajo pretok krvi in preprečujejo kisiku in hranilnim snovem, da dosežejo vitalne organe, vključno z možgani. Bolezen se lahko zdravi tudi s hematopoetskimi matičnimi celicami. Ta oblika zdravljenja je edini znani način vzročnega zdravljenja te dedne motnje do sedaj, ki se je hkrati izkazala za zelo uspešno, saj 90% bolnikov ozdravi (Gluckman idr., 2016). Za zdravljenje anemije srpastih celic z matičnimi celicami je v bazi ClinicalTrials.gov evidentiranih že 79 študij (ClinicalTrials.gov, pridobljeno 20. 6. 2017; iskalnik:<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=stem+cell+anemia&Search=Search>), od tega 16 z matičnimi celicami iz popkovnične krvi (ClinicalTrials.gov, pridobljeno 20. 6. 2017; iskalnik:<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Sickle+Cell+Disease&term=cord+blood+stem+cells&cntry1=&state1=&SearchAll=Search+all+studies&recrs>).

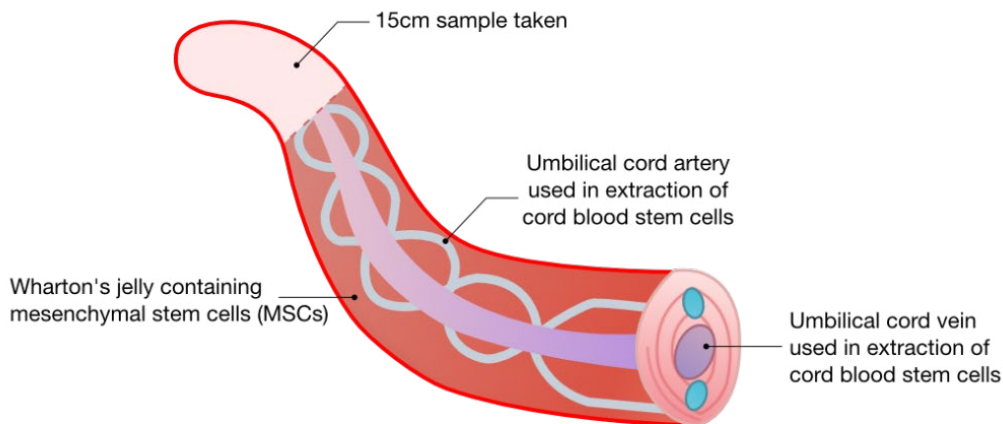
5.6 CIROZA JETER

Pacienti z diagnosticirano dekompenzirano jetrno cirozo običajno živijo od nekaj mesecev do dveh let razen v primeru presaditve jeter. Vendar zaradi vesplošnega primankljaja darovanih organov večina pacientov ne dočaka transplantacije organa. Zdravniki in znanstveniki si že dlje časa prizadevajo za alternativne oblike zdravljenja te bolezni in ena izmed njih je uporaba matičnih celic. Fu Sheng Wang in sodelavci so opravili študijo uporabe mezenhimskih matičnih celic iz popkovnične krvi na 45 pacientih s kroničnim hepatitisom B. Od tega je 30 pacientov prejelo intravenozno infuzijo gojenih matičnih celic, 15 pacientov pa je bilo določenih za kontrolno skupino in so prejeli fiziološko raztopino. Vsak pacient tako iz testne kot iz kontrolne skupine je prejel 3 odmerke infuzije v obdobju 4 mesecev. Stanje pacientov so spremljali nadaljnjih 10 mesecev z različnimi testi funkcionalnosti jeter (koncentracija serumskih albuminov, bilirubinov), markerjev ledvične funkcije (sečnina, sečna kislina in kreatinin), trombina ter krvne slike (koncentracij belih krvnih celic, hemoglobina in trombocitov). Pri pacientih, ki so prejeli infuzijo mezenhimskih matičnih celic so v primerjavi s kontrolno skupino opazili številne izboljšave:

- močno zmanjšan volumen proste tekočine v trebuhu (ascites),
- izboljšana funkcija jeter na podlagi primerjave koncentracij markerjev jetrne fibroze in citokinov.

Transfuzija matičnih celic popkovnične krvi se je izkazala za varen način zdravljenja te kronične bolezni, poleg tega rezultati kažejo na regeneracijo in močno izboljšano funkcijo jeter. (Zhang idr., 2012)

Slika 2: Popkovnica (od leve proti desni): 15 cm odvzetega vzorca, Whartonova žolca z mezenhimskimi celicami, popkovnična arterija iz katere se odvzame matične celice popkovnične krvi, popkovnična vena iz katere se odvzame matične celice popkovnične krvi



Vir: <https://mycord.com/wp-content/uploads/2016/09/UCB-Stem-cells-1024x512.png>

6. Obeti: raziskave in uporaba matičnih celic iz popkovnične krvi in popkovnice v regenerativni medicini

Regenerativna medicina je veja medicine, ki se ukvarja z obnovo fizioloških funkcij organov in tkiv in pri tem lahko uporablja tudi/in vitro gojene celice, metode tkivnega inženirstva, različne naravne rastne dejavnike in druge biotehnoške metode. Regenerativna medicina je odvisna od poznavanja razvojnih poti vseh celic v organizmu, ter od tehnoloških rešitev, ki jih ponuja biotehnologija. Za razliko od drugih vrst zdravljenja, ki ponavadi ne odstranijo vzroka bolezni (zdravljenje z farmacevtskimi preparati in kirurgija), naj bi regenerativna medicina v prihodnje omogočila odpravljanje vzrokov bolezni. (Rožman in Jež, 2010). Poleg popkovnične krvi so matične celice različnih tipov prisotne tudi v membranah krvnih žil popkovnice, Warthonovi žolci in amnijski membrani (Ding, Chang, Shyu in Lin, 2017). Zaradi visokih koncentracij mezenhimskih in progenitornih tipov matičnih celic številni ponudniki biobančništva ponujajo poleg shranjevanja popkovnične krvi, od leta 2008 naprej, tudi shranjevanje popkovnice (Peberdy, Young in Kearney, 2016).

Mezenhimske matične celice so multipotentne matične celice, ki so prisotne tudi v različnih tkivih odraslega človeka, ob zaznavi signala potujejo do mesta poškodbe in opravijo delo regeneracije. Mezenhimske matične celice imajo sposobnost samoobnove in diferenciacije v več različnih celičnih tipov: adipocite (maščobne celice), osteoblaste (kostne celice) in hondrocite (celice hrustanca), po nekaterih virih pa tudi v nevrone (živčne celice) in hepatocite (jetrne parenhimske celice). Na splošno mezenhimske matične celice zmanjšujejo vnetne procese, promovirajo celično rast in z imunomodulacijo in imunosupresijo pospešujejo obnovo tkiva (Zomer, Vidane, Gonçalves in Ambrósio, 2015).

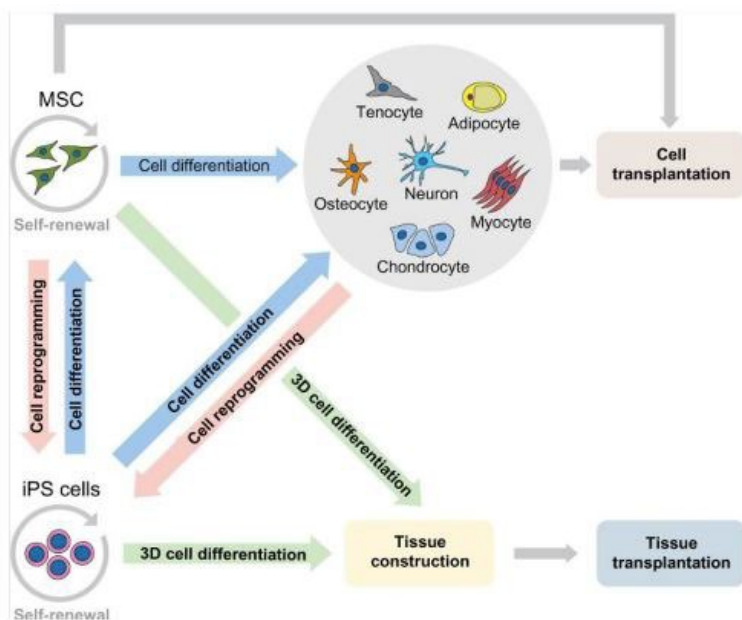
Mezenhimske matične celice iz popkovnične krvi in popkovnice imajo nekaj prednosti pred ostalimi viri mezenhimskih matičnih celic, ki jih izoliramo iz različnih tkiv odraslega človeka (npr. do sedaj najbolj poznan in najpogosteje uporabljen kostni mozeg):

- neivazivno pridobivanje celic
- manjša verjetnosti infekcij
- nizka verjetnost tvorbe teratomov
- multipotentnost (multipotentna celica lahko tvori različne tipe celic, ki pa vsi pripadajo istemu kličnemu listu. Večina tkivno specifičnih matičnih celic iz odraslih tkiv je multipotentnih).
- plastičnost (sposobnost tkivnih matičnih celic (MC odraslega), da se spremenijo v celico drugega kličnega lista ali da se spremenijo v odrasle celice drugega tkiva, kamor jih pred tem prenesemo.)
- nizka imunogenost z dobro sposobnostjo imunosupresije

(Nagamura-Inoue, 2014)

Zaradi naštetih lastnosti so mezenhimske matične celice najpogostejši tip matičnih celic v predkliničnih in kliničnih študijah, saj predstavljajo najbolj obetaven celični tip za uporabo v regenerativni medicini (Zomer idr., 2015). Raziskave, v katerih proučujejo regenerativni potencial matičnih celic iz popkovnične krvi in popkovnice, se osredotočajo na zdravljenje različnih bolezni kot so npr.: regeneracija kosti (Todeschi idr., 2015), spinocerebralna ataksija (Dongmei idr., 2011), poškodbe hrbtenjače, multipla skleroza, avtizem in glaukom (Ng, Fortino, Pelaez in Cheung, 2014).

Slika 3: Možnosti diferenciacije mezenhmskih matičnih celic v različne vrste celic, ki se lahko uporabijo pri zdravljenju s transplantacijo celic.



Vir: Zomer, H. D., Vidane, A. S., Gonçalves, N. N., in Ambrósio, C. E. (2015). Mesenchymal and induced pluripotent stem cells: general insights and clinical perspectives. *Stem Cells Cloning*, 2015(8), 125-134.

Število kliničnih študij z uporabo matičnih celic, ki so prijavljene v letu 2017 na spletnem portalu www.clinicaltrials.gov je 6134, od tega približno 234 študij z uporabo matičnih celic izključno iz popkovnične krvi. Študije se razlikujejo glede na način zdravljenja, vrsto bolezni in stopnji klinične faze. Rezultate uspešno zaključenih študij se uporabi kot možen način zdravljenja, tiste, ki so predčasno ustavljene, pa za boljše razumevanje matičnih celic in njihovega potenciala.

Tabela 2: Izbor kliničnih študij zdravljenj nerakavih obolenj z matičnimi celicami popkovnične krvi. Seznam vsebuje študije z odprtim statusom in ne vsebuje študij z neznanim statusom. (dostopne na clinicaltrials.gov, 1.7.2017)

IDENTIFIKACIJSKA ŠTEVILKA	IME ŠTUDIJE	VRSTA BOLENJA
NCT01988584	Safety and Effectiveness of Banked Cord Blood or Bone Marrow Stem Cells in Children With Cerebral Palsy (CP). (ACT for CP	<i>Cerebralna paraliza</i>
NCT01638819	Autologous Cord Blood Stem Cells for Autism	<i>Avtizem</i>
NCT01415726	Stem Cell Educator Therapy in Type 2 Diabete	<i>Diabetes tipa 2</i>
NCT00186810	Stem Cell Transplantation With Identical Donors for Patients With Sickle Cell Disease	<i>Anemija srpastih celic</i>
NCT00408447	Stem Cell Transplant in Sickle Cell Disease and Thalassemia	<i>Anemija srpastih celic in različne oblike talasemije</i>
NCT01297218	The Safety and The Efficacy Evaluation of NEUROSTEM®-AD in Patients With Alzheimer’s Disease	<i>Alzheimerjeva bolezen</i>
NCT03004976	Study of Allogeneic Umbilical Cord Blood Infusion for Adults With Ischemic Stroke (CoBIS 2)	<i>Ishemična možganska kap</i>
NCT02444455	Human Umbilical-Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Acute Lung Injury	<i>Akutna poškodba pljuč (Acute Lung Injury)</i>
NCT02038972	Safety of Autologous Stem Cell Infusion for Children With Acquired Hearing Loss	<i>Izguba sluha (acquired hearing loss)</i>
NCT02304562	Umbilical Cord Blood-derived Mesenchymal Stem Cells in Regeneration of Sweat Glands and Body Repair	<i>Regeneracija žlez znojnic</i>
NCT01041001	Study to Compare Efficacy and Safety of Cartistem and Microfracture in Patients With Knee Articular Cartilage Injury	<i>Regeneracija artikularnega hrustanca v kolenu</i>

7. Shranjevanje popkovnične krvi: družinske in javne banke

Od ustanovitve prve javne biobanke leta 1993 v New Yorku, se je shranjevanje popkovnične krvi uveljavilo v številnih državah. Kot navaja Peberdy idr. (2016) je bilo v letu 2016 je bilo v svetovnem registru registriranih 158 javnih biobank, iz 36 držav, s 731.000 shranjenimi zamrznjenimi vzorci popkovnične krvi. Mednje spada tudi slovenski Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino. Zaradi omejenih možnosti shranjevanja popkovnične krvi v javnih bankah in na drugi strani velikega zanimanja trga in prebivalstva se je pojavila potreba po ustanovitvi zasebnih biobank.

Popkovnično kri lahko shranimo v javni ali v družinski banki. Javna banka je namenjena shranjevanju altruistično darovanih vzorcev popkovnične krvi, kar pomeni, da so te enote namenjene za nesorodne transplantacije (alogeno uporabo). V družinski banki starši shranijo popkovnično kri za morebitno zdravljenje otroka ali ožjega družinskega člana. V nekaterih družinskih bankah je možno shraniti tudi druga tkiva, npr. popkovnico, ki je prav tako bogata z matičnimi celicami.

Glavna razlika med javnimi in družinskimi bankami celic je, da ima v družinski banki dostop do matičnih celic popkovnične krvi le njihov lastnik, pri darovanju matičnih celic javni banki pa so te dostopne vsem pacientom, ki ustrezajo kriteriju tkivne skladnosti. (Martin idr., 2011)

V Sloveniji področje biobančništva ureja Zakon o kakovosti in varnosti človeških tkiv in celic, namenjenih za zdravljenje (Uradni list RS, št. 61/07, 2007). Vsaka ustanova, ki se ukvarja s shranjevanjem celic, namenjenih za zdravljenje, mora pridobiti soglasje Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke.

Slika 4: Matične celice iz popkovnične krvi v laboratoriju.



Vir: <https://www.cryo-cell.com/CryoCell/media/CryoCell/Client-Images/cryo-cell-lab-technician.png>

7.1 DRUŽINSKE BIOBANKE

Družinske ali zasebne biobanke so samoplačniške in so namenjene družinski uporabi. Lastnik teh celic je otrok, starši pa so zakoniti zastopniki za te celice do dopolnjenega 18. leta starosti, potem oseba sama odločajo nadaljnjem shranjevanju. Celice, ki se hranijo v družinskih biobankah, so namenjene predvsem zdravljenju v regenerativni medicini in tkivnem inženirstvu, torej boleznim, za katere so zdravljenja še v razvoju (Martin idr., 2011). Družinske banke shranjujejo matične celice za lastno ali sorodstveno uporabo. V primeru lastne uporabe so celice 100 % tkivno skladne in ni možnosti zavrnitvene reakcije ali boleznih presadka proti gostitelju in zato tudi ni potrebno jemanje zdravil za preprečevanje teh imunsko pogojenih pojavov. Celice lahko ustrezajo tudi drugim družinskim članom – s 25 % verjetnostjo bodo celice tkivno skladne bratom in sestram darovalca.

V Sloveniji imamo 3 ponudnike, 2 sta le posrednika tujih bank; ena je biobanka z lastnim GMP laboratorijem, ki zagotavlja vse postopke shranjevanja celic.

7.2 JAVNE BIOBANKE

Javna banka je zelo pomembna za ljudi, ki zbolijo danes, saj včasih ni bilo možno shranjevati lastnih matičnih celic, nihče od nas nima shranjene popkovnične krvi niti popkovnice. Nekateri bolezni še vedno ne moremo zdraviti z lastnimi matičnimi celicami. Kri, ki je shranjena v javni banki, je namenjena predvsem zdravljenju hematoloških bolezni, torej različnim levkemij, limfomom in podobno. Potrebno je iskanje ustreznega darovalca celic glede na tkivno skladnost. Po vsaki presaditvi z darovanimi celicami je potrebno jemanje zdravil proti zavrnitveni reakciji. Javna banka shranjuje matične celice za vse ljudi in je zato tudi brezplačna. (Shranjevanje matičnih celic iz popkovnične krvi - Vodnik za starše, 2.izdaja, 2016)

Javna banka shrani le tiste vzorce, ki ustrezajo kriterijem banke. Wang idr. (2014) navaja, da je takih vzorcev le 42%, ostale pa zavržejo zaradi premajhnega volumna vzorca, premajhnega števila celic ali iz drugih razlogov.

Do razlik pride predvsem, ker javna banka shranjuje darovane vzorce za namen zdravljenja drugih oseb (alogenška transplantacija), kjer je potrebnih več celic za uspešno transplantacijo. Pri shranjevanju v zasebne namene pa je prvobitni namen shranjevanje za lastne namene darovalca oz. otroka (avtologna transplantacija), kjer je potrebno manj celic, saj sta darovalec in prejemnik ista oseba in tako ni možnosti zavrnitve celic niti boleznih presadka proti gostitelju. Vzorce, ki ne dosegajo kriterijev za shranjevanje v javni banki, vendar so še dovolj dobri, da bodo ob morebitni možnosti namnožitve celic lahko uporabni, v družinskih biobankah shranijo, če starši otroka to želijo. Trenutno potekajo številne študije na temo namnožitve matičnih celic, kjer se kažejo prvi pozitivni izsledki teh študij.

Tabela 3: Primerjava značilnosti shranjevanja popkovnične krvi v družinskih in javnih biobankah

DRUŽINSKA BANKA	JAVNA BANKA
<p><i>Namen shranjevanja:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Shranjevanje popkovnične krvi za potencialno zdravljenje darovalca ali družinskih članov. <p><i>Kdo lahko shrani:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Starši, ki se lahko odločijo za shranjevanje popkovnične krvi (ali popkovnice), pridobijo set za odvzem od podjetja, s katerim se dogovorijo za shranjevanje. V porodnišnici bodo odvzem izvedli vedno, ko bo potek poroda to dovoljeval. <p><i>Uporaba</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Bolnik prejme lastne celice - ujemanje je v primeru avtologne uporabe zagotovljeno.• V primeru uporabe pri družinskih članih je potrebno preveriti tkivno skladnost, da ne pride do bolezni presadka proti gostitelju (t.i. GVHD). <p><i>Pogoji shranjevanja</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Čas shranjevanja je določen v pogodbi o shranjevanju - potencialno je rok shranjevanja neomejen.• Plačljiva storitev.	<p><i>Namen shranjevanja:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Altruistično darovanje popkovnične krvi za potrebe javnega zdravstva. <p><i>Kdo lahko shrani:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Starši se lahko za darovanje odločijo, ko javna banka objavi potrebo po novih vzorcih. Darovalka mora ustrezati kriterijem javne banke. Izmed darovanih vzorcev shranijo tiste, ki ustrezajo kriterijem. V porodnišnici bodo odvzem izvedli vedno, ko bo potek poroda to dovoljeval. <p><i>Uporaba</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Pri prejemanju darovanih- alogenskih matičnih celicah, je potrebno poiskati primernega darovalca.• Obstaja tveganje za razvoj bolezni presadka proti gostitelju (t.i. GVHD), čeprav je manjše kot pri odraslem darovalcu krvotvornih matičnih celic <p><i>Pogoji shranjevanja</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Vzorce popkovnične krvi za zdaj hranijo od 10 do 15 let.• Stroški shranjevanja ne bremenijo darovalca.

Vir: Matične celice iz popkovnične krvi. Dctis.si (2017). Pridobljeno 1. 7. 2017, s http://www.dctis.si/wp-content/uploads/2014/09/BIOBANKA_zlozenka-za-tisk.pdf.

8. Kje lahko shranimo matične celice v Sloveniji?

JAVNA BANKA:

- **Javna banka popkovnične krvi**, Zavod RS za transfuzijsko medicino (trenutno ne sprejema novih vzorcev popkovnične krvi) (<http://www.ztm.si/register-darovalcev/javna-banka-popkovnicne-krvi/>, pridobljeno 20. 6. 2017)

DRUŽINSKE BANKE:

- **Biobanka d.o.o.** (<https://www.biobanka.si/>, pridobljeno 30. 6. 2017); shranjevanje vzorcev popkovnične krvi v lastnem laboratoriju v Sloveniji
- **Izborna celica d.o.o.**, del skupine Vita34 (<http://www.izborna-celica.si/vita-34/>, pridobljeno 20. 6. 2017); posredovanje vzorcev popkovnične krvi v shranjevanje v celično banko v Nemčiji (<https://www.vita34.com/>, pridobljeno 20. 6. 2017)
- **FH-S, celice prihodnosti d.o.o.**, del skupine Future Health Biobank (<https://futurehealthbiobank.com/sl/>, pridobljeno 20. 6. 2017); posredovanje vzorcev popkovnične krvi v shranjevanje banki celic v Veliki Britaniji (<https://futurehealthbiobank.com/>, pridobljeno 20. 6. 2017)

9. Kaj pa shranjevanje popkovnične krvi v tujini?

V javnih bankah naj bi bilo do leta 2017 shranjenih preko 700 000 enot matičnih celic iz popkovnične krvi. V Evropi, Severni Ameriki, Južni Ameriki, Aziji, Avstraliji in na sredjem vzhodu popkovnično kri za alogensko uporabo zbirajo v preko 100 javnih biobankah (Ballen, 2017)

V letu 2016 je bilo registriranih 207 privatnih biobank, ustanovljenih v 54 državah. Nekatere izmed njih svoje storitve nudijo v dodatnih 35 državah v katerih shranjevanje matičnih celic ni mogoče. Kurtzberg (2017) navaja, da je bilo v zasebnih biobankah do leta 2017 shranjenih že preko 5 milijonov vzorcev.

Na spletni strani, kjer je predstavljenih 10 največjih bank popkovnične krvi, <https://www.bioinformant.com/top-ten-most-influential-cord-blood-banks-worldwide/> so predstavljeni tudi okvirni podatki o doslej shranjenih vzorcih popkovnične krvi in popkovnice (Top 10 Cord Blood Banks Worldwide, pridobljeno 20. 6. 2017).

10. *Zmote o matičnih celicah iz popkovnične krvi v medijih*

a) Odvzem popkovnične krvi in popkovnice z zgodnjim klemanjem je lahko razlog za anemijo, saj se s tem novorojenčka prikrajša za 50 – 160 ml krvi.

Dejstvo: Odvzem popkovnične krvi je enostaven postopek in ne predstavlja tveganja niti za mamo niti za otroka (Martin idr., 2011), tako meni večina porodničarjev in babic, ki odvzeme izvajajo (Peberdy idr., 2016). Odvzem popkovnične krvi se v vseh centrih izvede na podoben način. Popkovnično kri je mogoče odvzeti po vaginalnem porodu ali carskem rezu. S sterilno tehniko se v popkovnično veno vstavi igla, ki je povezana z zbiralno vrečko. Zbiranje traja povprečno 10 minut in v tem času izteče v povprečju 110 ml krvi (Peberdy idr., 2016). Po porodu se v skladu z WHO priporočili počaka, da popkovnica preneha utripati in to je znak, da je otrok postal samostojen, neodvisen od matere, kar pomeni, da tudi popkovnice in krvi, ki je v njej, ne potrebuje več in takrat jo prerežejo (Optimal timing of cord clamping for the prevention of iron deficiency anaemia in infant, 20. 6. 2017).

b) Uporaba matičnih celic iz popkovnične krvi in popkovnice v prihodnosti je omejena.

Dejstvo: Uporaba matičnih celic iz popkovnične krvi pri zdravljenju tekom let strmo narašča. Poleg že ustaljenih praks, kjer zdravijo z matičnimi celicami, po svetu poteka kar veliko število kliničnih študij iz tega področja. V bazi clinicaltrials.gov je evidentiranih preko 6000 študij na temo zdravljenj z uporabo matičnih celic, od tega 2000 z uporabo lastnih matičnih celic. Zaradi svojega velikega potenciala so matične celice iz popkovnične krvi v zadnjih letih ena izmed osrednjih usmeritev znanstvenih raziskav in razvoja in evidentiranih je kar 1400 študij z uporabo popkovnične krvi, od tega 77 študij z uporabo lastne popkovnične krvi. (ClinicalTrials.gov, pridobljeno 20. 6. 2017)

c) Verjetnost, da bo otrok kdaj potreboval shranjeno popkovnično kri ali popkovnico, je tako majhna, da se je ne splača shranjevati.

Dejstvo: Drži, verjetnost, da bo otrok v zgodnjem otroštvu zbolel za boleznijo, pri kateri za zdravljenje lahko uporabijo popkovnično kri, je zelo majhna, vendar ta možnost ni nikoli povsem izključena. Verjetnost, da lahko kasneje v mladosti ali starejših letih zbolijo za degenerativnimi boleznimi ali avtoimunimi pa je zelo velika. Matične celice iz popkovnične krvi imajo velik potencial za zdravljenje različnih vrst bolezni, nekatere (predvsem krvne) pa že danes uspešno zdravimo. Znanost napreduje neverjetno hitro in na področju matičnih celic se dobesedno vsak dan odkrije kaj novega. Zato je shranjevanje popkovnice in popkovnične krvi neprecenljiva naložba za prihodnost. (Jež in Dobravc, 2013)

d) Če se otrok rodi pred rokom ali po njem, popkovnična kri in popkavnica ni uporabna.

Dejstvo: Raziskava Cho idr. (1999) je pokazala, da imajo celice popkovnične krvi donošenih otrok v primerjavi z matičnimi celicami zbranimi iz odraslega (periferna kri ali kostni mozeg), večjo sposobnost tvorjenja kolonij celic, ki lahko obnovijo krvni sistem.

Druga študija je pokazala, da popkovnična kri prezgodaj rojenih otrok, katerih gestacijska starost je vsaj 34 tednov, vsebuje dovolj krvotvornih matičnih celic za nesorodno darovanje (ustrezajo kriterijem za shranjevanje v javnih bankah matičnih celic) - vsebuje celo več krvotvornih matičnih celic kot popkovnična kri donošenih otrok. Popkovnična kri nedonošenčkov z gestacijsko starostjo manj kot 33. tednov pa običajno ne ustreza kriterijem za nesorodno darovanje. (Solves idr., 2009).

Študij, ki bi posebej obravnavale kvaliteto popkovnične krvi pri porodih po predvidenem roku, ni. Glede na razpoložljive podatke ni argumentov, da popkovnična kri ne bi bila uporabna, če se otrok rodi pred ali po roku.

e) Matične celice iz popkovnične krvi se uporabljajo za zdravljenje samo določenih bolezni.

Dejstvo: Matične celice iz popkovnične krvi se uporabljajo za zdravljenje različnih vrst raka, bolezni kostnega mozga, prirojene motnje v nastajanju hemoglobina, prirojene motnje metabolizma, prirojene oblike imunske pomanjkljivosti in nekaterih oblik dednih bolezni. Teh bolezni je že preko 80 (Therapies with cord blood, b.d.). Vendar pa se matične celice iz popkovnične krvi in zlasti popkavnice lahko uporabljajo tudi na področju regenerativne medicine. Klinične študije kažejo številne potencialne aplikacije na tem področju (ClinicalTrials.gov, pridobljeno 20. 6. 2017).

f) Strokovne smernice odsvetujejo shranjevanje popkovnične krvi v zasebnih bankah

Dejstvo: Drži, smernice strokovnih združenj za uporabo popkovnične krvi ne priporočajo shranjevanja popkovnične krvi v zasebnih bankah za neznano potencialno uporabo v prihodnosti. Strokovna združenja spodbujajo darovanje v javne banke popkovnične krvi. (Martin idr., 2011)

Vendar je dejstvo tudi, da številne države nimajo organiziranega javnega shranjevanja popkovnične krvi. V večini držav darovanje v javne banke sploh ni možno oz. je omejeno. Tako večina bodočih staršev ne izbira med javno in zasebno banko, ampak med tem, ali bodo popkovnično kri shranili v zasebni banki ali jo zavrgli. (Armitage, 2015)

11. Zaključek

Matične celice iz popkovnične krvi so zelo dragocene celice, ki so vam na voljo samo enkrat v življenju, in to je ob porodu.

Gradivo, ki je nastalo v okviru projekta **BIOBANKA** 'Biobančništvo matičnih celic iz popkovnične krvi: oza-veščenost strokovne in laične javnosti', sofinanciranega v okviru razpisa 'Po kreativni poti do znanja' (Javni študentski, razvojni, invalidski in preživitveni sklad Republike Slovenije, št. pogodbe:11081-19/2016), je objavljeno na spletnih straneh Društva za celično in tkivno inženirstvo (http://www.dctis.si/wp-content/uploads/2014/09/BIOBANKA_zlozenka-za-tisk.pdf, pridobljeno 20. 6. 2017), in Fakultete za zdravstvene vede Novo mesto (http://fzv.vs-nm.si/sl/raziskovanje/programi_in_projekti/pkp_2016_2017/projekt_biobanka/, pridobljeno 20. 6. 2017) v želji, da bi zbrane informacije prispevale k seznanjenosti laične in strokovne javnosti z dejstvi o shranjevanju in uporabi matičnih celic iz popkovnične krvi.

Uporabne povezave o shranjevanju popkovnične krvi in matičnih celicah:

- <https://parentsguidecordblood.org/en/diseases>
- http://www.slovenija-transplant.si/fileadmin/NoviceDokumenti/SLV_Umbilical_cord_blood_banking_-_A_guide_for_parents-2_web.pdf
- <http://www.nationalstemcellfoundation.org/cord-blood-stem-cells/>
- <https://clinicaltrials.gov/>

Društvu za celično in tkivno inženirstvo Slovenije se zahvaljujemo za izdajo zloženke 'Matične celice iz popkovnične krvi' v natisnjeni verziji.



FAKULTETA ZA
ZDRAVSTVENE VEDE
NOVO MESTO

 **BIOBANKA**



Javni štipendijski, razvojni,
invalidski in preživninski
sklad Republike Slovenije



REPUBLIKA SLOVENIJA
**MINISTRSTVO ZA IZOBRAŽEVANJE,
ZNANOST IN ŠPORT**



EVROPSKA UNIJA
EVROPSKI
SOCIALNI SKLAD
NALOŽBA V VAŠO PRIHODNOST

Projekt **“Biobanka – Biobančništvo matičnih celic iz popkovnične krvi: ozaveščenost strokovne in laične javnosti”**
sofinancirata Republika Slovenija in Evropska unija iz
Evropskega socialnega sklada.

Člani projektne skupine:

Tina Koprivc¹, Matic Vovk¹, Marija Seničar¹, Meradije Hoxha¹, Tina Rus¹,
Tihomir Anžur², Tamara Žarn³, Romano Pravdič³

Mentorji:

doc. dr. Nevenka Kregar Velikonja¹, prof. dr. Karmen Erjavec¹,
doc. dr. Miomir Knežević⁴, Primož Poženel, dr. med.⁵

Recenzenta:

doc.dr. Nevenka Kregar Velikonja
Primož Poženel, dr. med.

¹Fakulteta za zdravstvene vede Novo mesto, Na Loko 2, 8000 Novo mesto, Slovenija

²Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, 1000 Ljubljana

³Gea College d.d., Dunajska cesta 156, 1000 Ljubljana

⁴Biobanka d.o.o., Prevale 9, 1236 Trzin

⁵Zavod RS za transfuzijsko medicino, Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

12. *Literatura in viri*

1. Armitage, S. (2015). Cord Blood Banking Standards: Autologous Versus Altruistic. *Frontiers in Medicine*, 2015(2), 94.
2. Ballen, K. (2017). Umbilical Cord Blood Transplantation: Challenges and Future Directions. *Stem Cells Translational Medicine*, 2017(6), 1312–1315.
3. Barker, J. N., Krepski, T. P., DeFor, T. E., Davies, S. M., Wagner, J. E. in Weisdorf, D. J. (2002). Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: Availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002(8), 257–260.
4. Berger, M. J., Adams, S. D., Tigges, B. M., Sprague, S. L., Wang, X. J., Collins, D. P., idr. (2006). Differentiation of umbilical cord blood-derived multilineage progenitor cells into respiratory epithelial cells. *Cytotherapy*, 2006(8), 480-487.
5. Broxmeyer, H. E., Douglas, G.W., Hangoc, G. Cooper, S., Bard, J., English, D. (1989). Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989(86), 3828–3832.
6. Bużańska, L., Jurga, M., Stachowiak, E., Stachowiak, M. in Domańska-Janik, K. (2006). Neural Stem-like Cell Line Derived from a Nonhematopoietic Population of Human Umbilical Cord Blood. *Stem Cells and Development*, 2006(15), 391-406.
7. Chaurasia, P., Gajzer, D. C., Schaniel, C., D'Souza, S. in Hoffman, R. (2014). Epigenetic reprogramming induces the expansion of cord blood stem cells. *J Clin Invest*, 2014(124), 2378–2395.
8. Chen, N., Hudson, J. E., Walczak, P., Misiuta, I., Garbuzova, D. S., Jiang L, idr. (2005). Human umbilical cord blood progenitors: The potential of these hematopoietic cells to become neural. *Stem Cells*, 2005(23), 1560-1570.
9. Cho, S. H., Chung, I. J., Lee, J. J., Park, M. L., & Kim, H. J. (1999). Comparison of CD34+ subsets and clonogenicity in human bone marrow, granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood, and cord blood. *Journal of Korean Medical Science*, 14(5), 520–525.
10. Dawson, G., Sun, J., Davlantis, K., Murias, M., Franz, L., Troy, J., idr. (2017). 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.
11. Ding, D., Chang, Y., Shyu, W. in Lin, S. (2017). Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells: A New Era for Stem Cell Therapy. *Cell Transplant*, 2015(24), 339-347.
12. Dongmei, H., Jing, L., Mei, X., Ling, Z., Hongmin, Y., Zhidong, W., idr. (2011). Clinical analysis of the treatment of spinocerebellar ataxia and multiple system atrophy-cerebellar type with umbilical cord mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*, 2011(13), 913-917.
13. Gerard, M., Rocha, V., Chevret, S., Arcese, W., Chan, K. W., Filipovich, A., idr. (2003). Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia: a Eurocord Group analysis. *Blood*, 2003(102), 4290-4297.
14. Giannopoulou, E., Puff, R., Beyerlein, A., von Luettichau, I., Boerschmann, H., Schatz, D., idr. (2013). Effect of a single autologous cord blood infusion on beta-cell and immune function in children with new onset type 1 diabetes: a non-randomized, controlled trial. *Pediatric Diabetes*, 2013(15), 100-109.
15. Gluckman, E. (2009). History of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 2009(44), 621-626.
16. Gluckman, E., Broxmeyer, H., Auerbach, A., Friedman, H., Douglas, G., Devergie, A., idr. (1989). Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *New England Journal of Medicine*, 1989(321), 1174-1178.
17. Gluckman, E., Cappelli, B., Bernaudin, F., Labopin, M., Volt, F., Carreras, J., idr. (2016). Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2016(129), 1548-1556.
18. Ingram, D. A., Mead, L. E., Tanaka, H., Meade, V., Fenoglio, A., Mortell, K., idr. (2004). Identification of a novel hierarchy of endothelial progenitor cells using human peripheral and umbilical cord blood. *Blood*, 2004(104), 2752-2760.
19. Jensen, A. and Hamelmann, E. (2013). First Autologous Cell Therapy of Cerebral Palsy Caused by Hypoxic-Ischemic Brain

- Damage in a Child after Cardiac Arrest—Individual Treatment with Cord Blood. *Case Reports in Transplantation*, 2013, 1-6.
20. Kang, K., Kim, S., Oh, Y., Yu, J., Kim, K., Park, idr. (2005). A 37-year-old spinal cord-injured female patient, transplanted of multipotent stem cells from human UC blood, with improved sensory perception and mobility, both functionally and morphologically: a case study. *Cytotherapy*, 2005(7), 368-373.
 21. Kögler, G., Sensken, S., Airey, J. A., Trapp, T., Müschen, M., Feldhahn, N., idr. (2004). A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *The Journal of Experimental Medicine*, 2004(200), 123-135.
 22. Kregar Velikonja, N., Leskovic, L. in Starc, J. (2016). Celostna obravnava pacienta: starostnik v zdravstvenem in socialnem varstvu. Novo mesto: Fakulteta za zdravstvene vede Novo Mesto.
 23. Kurtzberg, J. (2017). A History of Cord Blood Banking and Transplantation. *STEM CELLS Translational Medicine*, 2017(6), 1309-1311.
 24. Kurtzberg, J., Carter, S., Mendizabal, A., Wall, D., Schultz, K., Kernan, N., idr. (2013). Superior Survival After Single Unit Umbilical Cord Blood Transplantation (UCBT) in Children with Hematological Malignancies Treated on Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) 0501 Relative to the Cord Blood Transplantation (COBLT). *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2013(19), p.S121.
 25. Kurtzberg, J., Laughlin, M., Graham, M. L., Smith, C., Olson, J. F., Halperin, E. C., idr. (1996). Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med*, 1996 (335), 157–166.
 26. Lv, Y. T., Zhang, Y., Liu, M., Qiuwaxi, J. N., Ashwood, P., Cho, S. C., idr. (2013). Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism. *J Transl Med*, 2013(11), 196.
 27. Martin, P. L., Kurtzberg, J. in Hesse, B. (2011). Umbilical Cord Blood: A Guide for Primary Care Physicians. *Am Fam Physician*, 2011(84), 661-666.
 28. Munoz, J., Shah, N., Rezvani, K., Hosing, C., Bollard, C., Oran, B., idr. (2014). Concise Review: Umbilical Cord Blood Transplantation: Past, Present, and Future. *STEM CELLS Translational Medicine*, 2014(3), 1435-1443.
 29. Nagamura-Inoue, T. (2014). Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility. *World Journal of Stem Cells*, 2014(6), 195.
 30. Ng, T. K., Fortino, V. R., Pelaez, D., in Cheung, H. S. (2014). Progress of mesenchymal stem cell therapy for neural and retinal diseases. *World Journal of Stem Cells*, 2014(6), 111–119.
 31. Peberdy, L., Young, J. in Kearney, L. (2016). Health care professionals' knowledge, attitudes and practices relating to umbilical cord blood banking and donation: an integrative review. *Velika Britanija: BMC Pregnancy and Childbirth*. Pridobljeno 20. 6. 2017 s <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12884-016-0863-6?site=bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com>.
 32. Rando, T. A. (2006). Stem cells, ageing and the quest for immortality. *Nature - International Weekly Journal of Science*, 2006(441), 1080-1086.
 33. Rožman, P. in Jež, M. (2010). Matične celice in napredno zdravljenje (zdravljenje s celicami, gensko zdravljenje in tkivno inženirstvo) - Pojmovnik. Ljubljana: Društvo za celično in tkivno inženirstvo Slovenije Ljubljana. Pridobljeno 20. 6. 2017, s http://www.dctis.si/wp-content/uploads/2014/02/SC_slovarcek_SLO20.pdf.
 34. Rudnicki J., Kawa, M. P., Kotowski, M., Michalczyk, B., Ustianowski, P., Czajka, R., idr. (2015).. Clinical Evaluation of the Safety and Feasibility of Whole Autologous Cord Blood Transplant as a Source of Stem and Progenitor Cells for Extremely Premature Neonates: Preliminary Report. *Experimental and Clinical Transplantation*, 2015 (13), 563-572.
 35. Signer, R. A. J and Morrison, S. J. (2013). Mechanisms that Regulate Stem Cell Aging and Life Span. *Cell Stem Cell*, 2013(12), 152–165.
 36. Solves, P., López, M., Mirabet, V., Blanquer, A., Roig, R., Perales, A. (2009). Characteristics of umbilical cord blood units collected from preterm deliveries. *Gynecol Obstet Invest*, 2009(68), 181-185.

37. Swijnenburg, R. J., Tanaka, M., Vogel, H., Baker, J., Kofidis, T., Gunawan, F., idr. (2005). Embryonic stem cell immunogenicity increases upon differentiation after transplantation into ischemic myocardium. *Circulation*, 2005(112), 1166-1172.
38. Todeschi, M., El Backly, R., Capelli, C., Daga, A., Patrone, E., Introna, M., idr. (2015). Transplanted Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Modify the In Vivo Microenvironment Enhancing Angiogenesis and Leading to Bone Regeneration. *Stem Cells and Development*, 2015(24), 1570-1581.
39. Wagner, E. J., Eapen, M., Carter, L. S., Haut, R. P., Peres, E., Schultz, R. K., Thompson, J., Wall A. D. in Kurtzberg, J. (2012). No survival advantage after double umbilical cord blood (UCB) compared to single UCB transplant in children with hematological malignancy: Results of the blood and marrow transplant clinical trials network (BMT CTN 0501) randomized trial. *Blood*, 2012(120).
40. Wagner, J. E., Rosenthal, J., Sweetman, R. Shu, X. O., Davies, S. M., Ramsay, N. K., idr. (1996). Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: Analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1996(88), 795–802.
41. Wang T. F., Wen S. H., Yang K. L., Yang S. H., Yang Y. F., Chang C. Y., idr. (2013). Reasons for exclusion of 6820 umbilical cord blood donations in a public cord blood bank. *Transfusion*, 2014 (54), 231-237.
42. Zakon o kakovosti in varnosti človeških tkiv in celic, namenjenih za zdravljenje (ZKVČTC). (2007). Uradni list RS, št. 3297 (10. 7. 2007). Pridobljeno 20. 6. 2017, s <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/81229>.
43. Zhang, Z., Lin, H., Shi, M., Xu, R., Fu, J., Lv, J., idr. (2012). Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2012(27), 112-120.
44. Zomer, H. D., Vidane, A. S., Gonçalves, N. N., in Ambrósio, C. E. (2015). Mesenchymal and induced pluripotent stem cells: general insights and clinical perspectives. *Stem Cells Cloning*, 2015(8), 125-134.

12.1 INTERNETNI VIRI

1. Dr. Jež, M., in Dobravn, J.. Rtvlo.si (2013). Uporaba matičnih celic iz popkovnične krvi narašča. Pridobljeno 20. 6. 2017, s <https://www.rtvlo.si/znanost-in-tehnologija/uporaba-maticnih-celic-iz-popkovnicne-krvi-narasca/318045>.
2. Matične celice iz popkovnične krvi. Dctis.si (2017). Pridobljeno 1. 7. 2017, s http://www.dctis.si/wp-content/uploads/2014/09/BIOBANKA_zlozenka-za-tisk.pdf.
3. Nationalstemcellfoundation.org (b.d.). Pridobljeno 1. 7. 2017, s <http://www.nationalstemcellfoundation.org/cord-blood-stem-cells/>.
4. Optimal timing of cord clamping for the prevention of iron deficiency anaemia in infant. WHO (2017). Pridobljeno 20.6.2017, s http://www.who.int/elena/titles/cord_clamping/en/.
5. Projekt Biobanka. Fzv.vs-nm.si (2017). Pridobljeno 1. 7. 2017, s http://fzv.vs-nm.si/sl/raziskovanje/programi_in_projekti/pkp_2016_2017/projekt_biobanka/
6. Shranjevanje matičnih celic popkovnične krvi - vodnik za starše. Slovenija-transplant.si (2016). Pridobljeno 1. 7. 2017, s http://www.slovenija-transplant.si/fileadmin/NoviceDokumenti/SLV_Umbilical_cord_blood_banking_-_A_guide_for_parents-2_web.pdf.
7. Stem Cell Anemia. Clinicaltrials.gov. (2017). Pridobljeno 20. 6. 2017, s <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=stem+cell+anemia&Search=Search>
8. Therapies with cord blood. Parentsguidecordblood.org. (2017). Pridobljeno 1. 7. 2017, s <https://parentsguidecordblood.org/en/diseases>.
9. Top 10 Cord Blood Banks Worldwide. BioInformant.com. Pridobljeno 20. 6. 2017, s <https://www.bioinformant.com/top-ten-most-influential-cord-blood-banks-worldwide/>.
10. Umbilical Cord Blood and Stem Cells. Clinicaltrials.gov. (2017). Pridobljeno 20. 6. 2017, s https://clinicaltrials.gov/ct2/results/browse?intr=%27umbilical+cord+blood%27+AND+%27stem+cell%27&brwse=cond_alpha_all.