

SVE ŠTO RODITELJI TREBA DA ZNAJU O PRIMENI MATIČNIH ĆELIJA U TERAPIJI AUTIZMA

*Sanja Stupar, Jovana Maslak, Jelena Vasić, Sanja Leštarević, Roberto Grujičić, Milica Pejović
Milovančević*

Adaptirano prema: <https://parentsguidecordblood.org/>

Primena matičnih ćelija u terapiji autizma je stalna tema istraživanja i medicinska zajednica je još uvek smara eksperimentalnom. Roditelji širom sveta mogu naići na klinike koje promovisu lečenje autizma matičnim ćelijama, međutim, mnoge od ovih klinika to rade bez odobrenja zvaničnih ustanova kao što je američka FDA (eng. *Food and Drug Administration*). Svaka od klinika koje nude ovaj vid tretmana promovise sopstveni protocol i pristup lečenju, što kod roditelja može stvoriti konfuziju i otežati im upoređivanje efikasnosti tretmana.

Svrha ovog članka je da na jasan način objasni odlike korišćenja matičnih ćelija u lečenju autizma, bilo da se koriste mononuklearne ćelije iz krvi pupčane vrpce ili mezenhimalne stromalne ćelije tkiva pupčanika. Fokusiraćemo se na ove dve vrste ćelija i detaljnije ih opisati iz razloga što se roditelji dece sa autizmom najčešće odlučuju za tretmane u kojima se one primenjuju.

Kako je započelo korišćenje matičnih ćelija u tretmanu neuroloških poremećaja?

U periodu od 1995. do 2007. godine tim koji je saradivao sa dr Joanne Kurtzberg na Duke Univerzitetu u SAD izvršio je preko 100 transplantacija krvi pupčanika kod dece sa retkim metaboličkim poremećajima. Ukoliko se ne leče, ovi poremećaji dovode do pogoršanja kognitivnog i somatskog funkcionisanja, i u nekim slučajevima do smrti. Rezultati ovih istraživanja su objavljeni i pokazali su da transplantacija ćelija pupčanika može spasiti život ovih pacijenata. Osim što je prečio dalje opadanje kognitivnih veština, ovaj tretman je doveo do njihovog poboljšanja.

Poboljšanje kognitivnih funkcija kod dece sa metaboličkim poremećajima dovelo je do pretpostavke da slični tretmani matičnim ćelijama mogu biti od koristi kod dece sa neurorazvojnim poremećajima, kao što su cerebralna paraliza i autizam. Tretman se sastoji od intravenske infuzije mononuklearnih ćelija iz krvi pupčane vrpce, komponente krvi koja sadrži matične ćelije. Bitna je razlika to što su deca sa metaboličkim sindromima pre tretmana primala hemioterapiju pre primanja transplanta matičnih ćelija, dok se kod neurorazvojnih poremećaja ne daje hemioterapija. Deca dobijaju i premedikaciju kako bi se izbegle alergijske reakcije na hemijske materije u kojima se matične ćelije čuvaju.

Počevši od 2005. godine na Duke univerzitetu se sprovode mnoge studije u kojima se daju mononuklearne ćelije iz pupčane krvi deci sa cerebralnom paralizom. Najpre su korišćene njihove autologe ćelije iz krvi pupčane vrpce, a potom iz krvi njihove braće ili sestara. Postoje i

[Everything parents should know about stem cell therapy for Autism \(May 2019\)](#)

[Parent's Guide to Cord Blood Foundation](#)

druge kliničke studije u kojima je ispitivan efekat matičnih ćelija pupčane krvi ili porekla drugih tkiva kod cerebralne paralize. Iako je većina istraživanja u toku, objavljeno je nekoliko radova u kojima je pokazano značajno poboljšanje u grupi dece sa cerebralnom paralizom koja je primila tretman matičnim ćelijama u odnosu na kontrolnu grupu.

Kako se autizam uklapa?

Uspeh u lečenju cerebralne paralize matičnim ćelijama inspirisao je razmišljanja o upotrebi matičnih ćelija u lečenju mnogo učestalijeg stanja - autizma. Iako oba stanja spadaju u neurorazvojne bolesti, postoje značajne razlike između cerebralne paralize i autizma.

Cerebralna paraliza nastaje usled povrede mozga tokom ili neposredno nakon rođenja, usled moždanog krvarenja ili nedostatka kiseonika. Javlja se kod oko 2/1000 terminskih porođaja, a 10 puta češće kod prevremenih porođaja. Prosečno 1 od 323 školske dece boluje od cerebralne paralize. Obično se dijagnostikuje u prvoj godini života, kada motoričke sposobnosti bebe nisu u skladu sa normalnim razvojnim miljokazima.

Poremećaji iz spektra autizma (PSA) obično se dijagnostikuju kasnije, na osnovu teškoća u jezičkim, socijalnim veštinama, rigidnog i repetitivnog ponašanja. Procenat dece sa autizmom pokazuje porast u razvijenim zemljama; tokom jedne decenije u SAD učestalost autizma se, prema poslednjim statističkim istraživanjima, sa 1/125 povećala na 1/59. Sada gotovo svako ko ima malo dete poznaje nekoga ko ima dete sa PSA.

Za PSA poznati su brojni faktori rizika i načini nastanka, zbog čega ih neurolozi nazivaju “heterogenim” poremećajima.

Kod neke dece postoji genetska predispozicija za autizam, a u prilog tome govore sledeći dokazi:

- preko 1000 gena je povezano sa autizmom
- autizam pokazuje veću učestalost u nekim porodicama
- blizanci i braća/sestre dece sa autizmom imaju veću verovatnoću da razviju autizam

Brojni faktori okruženja se takođe povezuju sa PSA, uključujući starost roditelja, zdravstveno stanje majke tokom trudnoće, izloženost teškim metalima u ranom detinjstvu i mnogi drugi.

Teorija da “vaccine izazivaju autizam” je nedvosmisleno opovrgnuta. Međutim, poznato je da imunski sistem dece sa PSA često pokazuje pojačanu aktivnost, a mozak znake neuroinflamacije.

U praksi se kaže: “onaj ko upozna jednu osobu sa autizmom, upoznao je jednu osobu sa autizmom”, jer ne postoje dva identična slučaja autizma.

Kakva istraživanja o matičnim ćelijama u autizmu postoje?

S obzirom da postoje dokazi da neke vrste matičnih ćelija, primenjene intravenski, mogu da poprave regulaciju imunskog sistema (kao i veze između neurona u mozgu), autizam se smatra kao dobar kandidat za ovakvu vrstu tretmana. Ipak, klinička istraživanja u sferi PSA zaostaju za

[Everything parents should know about stem cell therapy for Autism \(May 2019\)](#)

[Parent's Guide to Cord Blood Foundation](#)

istraživanjima o cerebralnoj paralizi. Između 2011. i 2018. godine, širom sveta urađeno je 70 kliničkih studija o upotrebi matičnih ćelija u lečenju cerebralne paralize i sličnih stanja, nasuprot studijama o upotrebi matičnih ćelija u terapiji autizma, kojih je bilo samo 14.

Tim doktora Kurtzberga na univerzitetu Duke započeo je svoju prvu kliničku studiju o autizmu 2014. godine, koja je podrazumevala lečenje dece upotrebom njihove sopstvene krvi pupčanika (NCT02176317). Iako u ovom istraživanju nije postojala kontrolna grupa, objavljeni rezultati su pokazali značajno poboljšanje na “*Vineland Adaptive Behavior*” skali (VABS) i drugim kliničkim skalama. Poboljšanje je bilo izraženije kod dece koja su na početku terapije imala neverbalni IQ veći ili jednak 70. Slično istraživanje organizacije *Sutter Health* iz Kalifornije (NCT01638819), u kojem su korišćene male doze ćelija, nije rezultovalo značanim poboljšanjem.

U narednom periodu su i univerzitet Duke i Institut matičnih ćelija Panama sproveli klinička istraživanja u kojima je autizam tretiran ćelijama iz drugog izvora - mezenhimalnim stromalnim ćelijama (MSC) iz tkiva pupčanika (detaljnije opisano u sledećem pasusu). Panama je sprovela istraživanje 2015, a rezultati su publikovani u junu 2019, dok je Duke svoje istraživanje sproveo 2017, a dobijeni podaci još uvek nisu publikovani.

Tabela u nastavku rezimira dosadašnja klinička istraživanja o matičnim ćelijama u autizmu, obuhvatajući samo istraživanja u Severnoj Americi u kojima se koriste ili MNC iz krvi pupčanika (skraćeno CB-MNC - *cord blood mononuclear cells*) ili MSC iz tkiva pupčanika (skraćeno UC-MS - *umbilical cord mesenchymal stromal cells*).

ID istraživanja o autizmu	Početak istraživanja i mesto	Da li je istraživanje završeno?	Tip i izvor ćelija	Broj pacijenata	Doza ćelija (u milionima)
NCT01638819	Jul 2012, Sutter	Da	Sopstvene CB-MNC	29	16 M/kg
NCT02176317	Jun 2014, Duke	Da	Sopstvene CB-MNC	25	26 M/kg
NCT02192749	Jul 2014, Panama	Da	Donorske UC-MS	47	0,5-1 M/kg
NCT02847182	Jul 2016, Duke	Da	Sopstvene CB-MNC u odnosu na mečovane donorske UC-	165	>25 M/kg

[Everything parents should know about stem cell therapy for Autism \(May 2019\)](#)

[Parent's Guide to Cord Blood Foundation](#)

			MSC		
NCT03099239	April 2017, Duke	Da	Donorske UC-MSC	12	2-6 M/kg
NCT03327467	Oktobar 2017, Duke	Ne	CB-MNC braće/sestara	/	/
NCT04089579	Septembar 2019, Duke	Ne	Donorske UC-MSC	164	6 M/kg
NCT04294290	Mart 2020, Duke	Ne	Donorske UC-MSC	12	? M/kg

Zašto lečiti autizam mezenhimalnim stromalnim matičnim ćelijama (MSC)?

Na osnovu laboratorijskih i kliničkih istraživanja, MSC predstavljaju prednjačeći tip ćelija u lečenju autoimunskih poremećaja i zapaljenja. Glavni izvor MSC u kliničkim istraživanjima su kostna srž, masno tkivo i tkivo pupčanika.

MSC su napopularnije ćelije u regenerativnoj medicini jer se, pored svog potencijala da leče sve vrste zapaljenja, one smatraju “imunoprivilegovanim”. Imunoprivilegovanost znači da ih imunski sistem pacijenta ne prepoznaje kao strane ćelije. Kada se donorske MSC daju pacijentu, nije neophodno poklapanje (*mečovanje*) donora i pacijenta. Činjenica da klinika može da uzorkuje MSC od nesrodnih donora i da ih koristi u lečenju svih svojih pacijenata ima ogroman praktični značaj.

Najnovija imunološka istraživanja o MSC pokazuju da one ipak nisu 100% imunoprivilegovane, već bi bilo preciznije označiti ih kao “imunoizbegavajuće”. Pažljivo testiranje pokazuje da po dobijanju donorskih MSC, mnogi pacijenti stvore antitela protiv donorskih ćelija. Srećom, ta antitela postoje u veoma niskoj koncentraciji, u kojoj ne izazivaju simptome, a još uvek je nepoznato koliko dugo opstaju u cirkulaciji. U zaključku, MSC su veoma bezbedne, i u protekloj deceniji desetine hiljada pacijenata primilo je MSC od nesrodnih donora, ne razvijajući reakciju “kalem protiv domaćina” usled injekcija ili infuzija MSC.

Razlika u terapiji matičnim ćelijama iz krvi pupčanika CB-MNC i iz tkiva pupčanika UC-MSC?

Do danas, nema dokaza koja je od terapija matičnim ćelijama efikasnija za pacijente sa PSA. Pre nekoliko godina, sprovedena je studija o PSA u Kini kada je zaključeno da je kombinacija CB-

[Everything parents should know about stem cell therapy for Autism \(May 2019\)](#)

[Parent's Guide to Cord Blood Foundation](#)

MNC-a i UC-MSC efikasnija od same CB-MNC. Aktuelno, Univerzitet Duke sprovodi kliničko ispitivanje (NCT03473301) u kome se testira CB-MNC naspram UC-MSC-a za dijagnostiku cerebralne paralize. Ovo je prvi test u svetu regenerativne medicine s CB-MNC naspram UC-MSC-a za bilo koji neurološki poremećaj, ali rezultati još nisu dostupni. Postoji nekoliko praktičnih problema koje bi roditelji trebalo da razmotre pri upoređivanju terapije s dve vrste matičnih ćelija. U tabeli ispod teksta nalazi se sažetak o ovoj temi. Prema dosadašnjim istraživanjima, matične ćelije krvi iz pupčanika zahtevaju određeno HLA podudaranje. Međutim, i dalje se raspravlja o nivou odgovarajućeg podudaranja. Studija objavljena 2018. godine utvrdila je da kada se bolesnicima s cerebrovaskularnim insultom ordinirala infuzija s potpuno neusklađenom krvlju iz pupčanika, nije bilo zabeleženih neželjenih reakcija. Doza ćelija je viša iz CB-MNC u odnosu na UC-MSC. Razlog je delom to što su UC-MSC izolovane i kultivisane kako bi se stvorila koncentrisana ćelijska populacija, dok su matične ćelije samo komponenta u tragovima u CB-MNC. Takođe, jedan od razloga je i to što su CB-MNC prirodni sastojak krvi, dok se UC-MSC ne nalaze u krvi, pa je iz tog razloga neophodan oprez pri njihovom intravenskom apiliciranju. Najveća razlika koju bi roditelji trebalo imati u vidu je da se količina obrade koja je potrebna za pripremu terapije drastično razlikuje između CB-MNC i UC-MSC. Procesna obrada krvi iz pupčanika sastoji se pre svega od centrifugiranja krvi kako bi se odvojila komponenta mononuklearnih ćelija, a za to je potrebno svega nekoliko sati. Nasuprot tome, priprema MSC-a za terapiju obično zahteva nekoliko faza rasta ćelija u laboratorijskim uslovima, a ovo može potrajati i mesec dana kako bi se postigla terapijska doza. Doslovno, nijedna laboratorija ne proizvodi potpuno isti proizvod MSC-a iz tkiva pupčane vrpce, jer postoji mnogo postupaka u procesu, uključujući način obrade i korišćenje hemikalija koji se mogu razlikovati u laboratorijama. Dakle, 40 miliona UC-MSC-a iz jedne laboratorija nije isto što i 40 miliona UC-MSC-a iz druge. Navešćemo jedan primer, Panamski Institut za matične ćelije kultiviše UC-MSC kroz 5 faza, dok se na Univerzitetu “Duke” kultivisanje UC-MSC završava nakon dve faze. Ukoliko želite da saznate više o bankama matičnih ćelija, posetite sledeći link - Vodič za roditelje <https://parentsguidecordblood.org/en/news/everything-parents-should-know-about-stem-cell-therapy-autism>

Karakteristike	Tipovi ćelija	
	Matične ćelije iz krvi pupčanika MNC	Matične ćelije iz tkiva pupčanika MSC
Donor-pacijent podudaranje	Parcijalno HLA podudaranje	Bez podudaranja
Tipična doza ćelija	25 miliona/kg	2 miliona/kg

[Everything parents should know about stem cell therapy for Autism \(May 2019\)](#)

[Parent's Guide to Cord Blood Foundation](#)

Potrebno vreme za kultivaciju	Nije potrebno vreme	4 nedelje
--------------------------------------	----------------------------	------------------

Gde roditelji mogu potražiti ovakvu terapiju PSA?

U Sjedinjenim Američkim Državama, FDA dopušta ovaj vid terapije isključivo kao deo registrovanih kliničkih ispitivanja. Sva ispitivanja u SAD-u možete pronaći putem web stranice ClinicalTrials.gov ili možete pretražiti putem web stranice Parents Guide to Cord Blood. U trenutku objavljivanja ovog članka, klinička ispitivanja o PSA na celokupnom području Severne Amerike sprovedena su samo na Univerzitetu Duke. Na tom Univerzitetu sprovedeno je ispitivanje terapije PSA s CB-MNC i sa UC-MS, ali se njihovi kapaciteti za klinička ispitivanja brzo popunjavaju. Roditelji koji imaju skladištene matične ćelije iz krvi pupčanika za njihovo dete s poremećajem iz spektra autizma ili za rođenog brata/sestru, mogu se prijaviti na terapiju „Expanded Access“ sa CB-MNC. Roditelji se mogu susresti sa tvrdnjama da „Krv iz pupčanika skladištena u porodičnim bankama nije adekvatna“. Ove tvrdnje su opovrgnute od strane grupe naučnika na čelu sa dr Kurtzbergom, kada su započeli s lečenjem neurorazvojnih poremećaja pomoću krvi iz pupčanika iz porodičnih banaka krvi: od 507 pacijenata koji su razmotreni za uključivanje u studiju, samo 13% njih bilo je isključeno jer je broj ćelija iz krvi pupčanika po jedinici krvi bio prenizak. Od 184 dece koja su lečena, ustanovljeno je da samo 7% krvi iz pupčanika po jedinici krvi ima bakterijsku kontaminaciju. Mnogi roditelji u Severnoj Americi odlaze u Institut za matične ćelije u Panami, a njihov program opisan je u intervjuu s dr Neilom Riordanom. Panamski Institut za matične ćelije isključivo leči bolesnike s MSC-om iz tkiva pupčane vrpce, koje proizvode u sopstvenoj laboratoriji. Brzina kojom ova dva centra za lečenje primaju pacijente je 100 mesečno na Univerzitetu Duke i 200 pacijenata mesečno u Panamskom Institutu za matične ćelije, na osnovu brojčanih podataka navedenih tokom prezentacije. Da biste saznali više o skladištenju krvi iz pupčanika, posetite Vodič za roditelje na <https://parentsguidecordblood.org/hr/news/everything-parents-should-know-about-stem-cell-therapy-autism>

Pitanja koja bi roditelji trebali postaviti klinikama koje nude terapiju autizma matičnim ćelijama:

Bilo koja klinika u SAD koja nudi terapiju autizma bez registrovanog kliničkog ispitivanja deluje izvan zakona, što izaziva ozbiljnu zabrinutost i pitanje zbog čega bi lekar bio motivisan da preuzima takve rizike i koji je kvalitet terapije 39,40. Za one roditelje koji ipak probaju nezvanične protokole terapije autizma matičnim ćelijama, evo nekoliko pitanja koja treba da postavite:

[Everything parents should know about stem cell therapy for Autism \(May 2019\)](#)

[Parent's Guide to Cord Blood Foundation](#)

- Pitajte da li je osoba koja daje infuziju obučena da se izbori sa neželjenim reakcijama na transfuziju. Ovo je osnovno pitanje bezbednosti.
- Saznajte kakvu vrstu „matičnih ćelija“ ćete primiti. Pogledajte gore gde smo diskutovali o tome da li je potrebno podudaranje davalac-pacijent za različite vrste matičnih ćelija i koja je mogućnost da će pacijent razviti antitela prema donoru.
- Otkrijte dozu matičnih ćelija. Pogledajte gornju tabelu gde prikazujemo uobičajene doze koje se koriste u kliničkim ispitivanjima. Ako je doza koju vaše dete primi znatno niža od preporučene probne doze, onda to možda neće biti dovoljno za postizanje vidljivih rezultata.
- Zahtevajte da vam otkriju identitet laboratorije koja obezbeđuje matične ćelije.
- Zatim direktno kontaktirajte laboratoriju i zatražite nezavisna testiranja njihovog proizvoda. Ne bi trebalo da plaćate hiljade dolara za „matične ćelije“ bez potvrde da dobijate matične ćelije koje su održive. Svaka laboratorija koja ima poverenja u svoj proizvod ne treba se ustručavati da dostavi izveštaj o testiranju treće strane.
- Pitajte kako će ćelije biti isporučene u kliniku i na koji način će biti zbrinute pre terapije. Žive matične ćelije moraju se čuvati pod kriogenim uslovima, i izvaditi neposredno pre nego što budu isporučene pacijentu.
- Proučite nezavisne izvore informacija o predloženoj terapiji. Ne oslanjajte se samo na izjave, video snimke i knjige izdate od strane klinika koje žele da kupite njihove usluge. Međunarodno društvo za istraživanje matičnih ćelija (ISSCR) ima veb stranicu za pacijente pomoću koje pruža smernice o tome „Šta treba pitati“.
- Pažljivo pročitajte i pregledajte bilo koji ugovor. Mnogi klinički ugovori imaju klauzule koje zabranjuju diskusiju o rezultatima i ishodima. Upoznajte se sa svojim pravima i razmislite da li se neka klauzula čini neprijateljskom.
- Budite oprezni ako vaše dete sada prima terapiju za profit klinike, to bi kasnije moglo da diskvalifikuje vaše dete da učestvuje u kliničkom ispitivanju.

Napomene i upozorenja

Terapija matičnim ćelijama za autizam još uvek je eksperimentalni tretman koji je pod istraživanjem. Kada vam klinika obeća da ćete videti dobitak i/ili tvrdi da ista terapija matičnim ćelijama može sve izlečiti, bežite! U stvarnoj medicini rezultati nisu zagarantovani i ne postoje lekovi koji leče sve. Budite oprezni kada vas savetuju ljudi koji su „uradili svoje istraživanje“ gledajući YouTube video zapise. Prava istraživanja objavljuju se u recenziranim časopisima, a časopise možete pretraživati putem PubMed-a ili Google Scholar. Imajte na umu da veb

[Everything parents should know about stem cell therapy for Autism \(May 2019\)](#)

[Parent's Guide to Cord Blood Foundation](#)

stranica Parent's Guide to Cord Blood Foundation nije zamena za medicinski savet lekara. Da biste saznali više o bankarstvu krvi iz pupčane vrpce, posetite sajt fondacije na adresi <https://parentsguidecordblood.org/en/news/everything-parents-should-know-about-stem-cell-therapy-autism>

Everything parents should know about stem cell therapy for Autism (May 2019)

Parent's Guide to Cord Blood Foundation