

Izabela Zdolińska-Malinowska

Polski Bank Komórek Macierzystych, FamiCord Group

# Eksperymentalne terapie komórkowe – bezpieczeństwo i kwestie etyczne

## Streszczenie

W kwietniu 2020 r. komisja ds. terapii zaawansowanych Europejskiej Agencji Leków opublikowała stanowisko w sprawie eksperymentalnych terapii komórkowych, podsumowując je zachętą kierowaną do pacjentów i członków ich rodzin, by zasięgaliby opinii lekarzy przed poddaniem się terapiom komórkowym. Aby móc udzielić pacjentowi wyczerpujących informacji w tej sprawie, lekarz powinien być świadomy argumentów przemawiających za i przeciwko takiej eksperymentalnej terapii. W artykule przedstawiono obecny status terapii komórkowych w Polsce i na świecie, omówiono aspekty związane z bezpieczeństwem terapii niezarejestrowanej oraz warunki etyczne dopuszczalności jej stosowania ze szczególnym uwzględnieniem kwestii, na które powinien zwrócić uwagę lekarz podstawowej opieki zdrowotnej poproszony przez pacjenta o radę.

## Słowa kluczowe

terapię komórkowe, terapię eksperymentalne, komórki macierzyste

## Wstęp

W związku z postępującą globalizacją i coraz łatwiejszym dostępem do informacji pacjenci znajdują się w obszarze oddziaływania reklamowego podmiotów świadczących usługi w różnych systemach prawnych, również poza regulacjami polskimi czy nawet europejskimi. Jest to niekontrolowany rynek produktów komórkowych niepodlegających żadnemu nadzorowi urzędów regulacyjnych, opierający się na marketingu bezpośrednim, najczęściej internetowym, kierowanym do końcowego odbiorcy (pacjenta), często w sposób agresywny i przez media społecznościowe (59%

Facebook, 56% Twitter, 51% YouTube, 38% blogi, 26% Google+, 12% LinkedIn) [1]. Badanie przeprowadzone w 2019 r. i opublikowane w JAMA [2] wykazało, że w co trzeciej spośród 608 klinik działających na terenie kraju pierwszego świata, jakim są USA, terapia komórkowa była podawana przez osobę niebędącą lekarzem, a w zaledwie 19% klinik podania ze wskazań innych niż ortopedyczne były wykonywane przez lekarza o specjalności odpowiadającej leczonej chorobie [3]. Analogicznych badań nie przeprowadzono w krajach będących mekką turystyki medycznej – takich jak Ukraina, Indie czy Tajlandia. Unia Europejska ani państwa

członkowskie nie mają narzędzi, by zapobiegać wyjazdom pacjentów pozbawionych możliwości leczenia w kraju ojczystym do krajów, w których nie ma żadnego nadzoru regulacyjnego nad terapiami komórkowymi. Zagrożeń dla zdrowia pacjenta jest wówczas wiele – od bariery językowej przez brak europejskich standardów wytwarzania produktu, brak odległej obserwacji i odpowiedzialności za leczenie ewentualnych powikłań aż po różnice w standardach kształcenia lekarzy (np. w Indiach indywidualną praktykę lekarską może podjąć osoba po czteroletnich studiach licencjackich) [4]. W przypadku pacjentów decydujących się na terapię za granicą nie ma zatem nawet gwarancji, że osoba podająca komórki będzie lekarzem.

Terapie komórkowe w Europie mają status produktu medycznego terapii zaawansowanej (*advanced therapy medicinal product* – ATMP) i są podawane bez wymogu uzyskania rejestracji centralnej, w ramach zwolnienia szpitalnego (*hospital exemption* – HE), uregulowanego rozporządzeniem (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady [5]. Podanie ich pacjentowi musi być poprzedzone uzyskaniem zgody komisji bioetycznej, której przedstawiany jest przegląd literatury naukowej opisujący aktualny stan wiedzy w danym obszarze terapeutycznym, a przystąpienie do eksperymentu jest możliwe tylko dla pacjentów, w przypadku których wyczerpane zostały potwierdzone opcje terapeutyczne. Podobnie jak wszystkie inne produkty lecznicze, ATMP-HE muszą być wytwarzane w rygorze GMP (*Good Manufacturing Practice*), pod nadzorem odpowiedniej agencji (w Polsce Główny Inspektor Farmaceutyczny – GIF), do której zgłaszane są również ciężkie działania niepożądane. Każdorazowe wystąpienie ciężkiego działania niepożądanego skutkuje wszczęciem kontroli przez GIF, która ma na celu ustalenie, czy było ono związane z produktem. Z tego względu terapie komórkowe podawane w ramach ATMP-HE nie są zaliczane do terapii niepotwierdzonych (*unproven therapies*) [6].

Mianem „terapii komórkami macierzystymi” może być określone stosowanie komórek o różnorodnych właściwościach biologicznych, uzyskiwanych z różnych tkanek (m.in. krwi obwodowej, szpiku, tkanki tłuszczowej, pępowiny, łożyska, wód i błon płodowych, krwi miesiączkowej, miazgi zębowej), komercjalizowanych w postaci produktu o różnym stopniu czystości, wytwarzanego w rygorze GMP albo poza takim rygorem. Na przykład preparat zawierający komórki pozyskane z tkanki tłuszczowej może być produktem, w który znajdują się wy-

łącznie komórki MSC namnażane w laboratorium przez wiele tygodni i kontrolowane pod względem jakości (żywołności, immunofenotypu, stabilności genetycznej) oraz czystości preparatu (mikrobiologicznej, toksykologicznej), albo wyprodukowaną przyłózkowo na zasadzie ekstrakcji i odwirowania mieszaniną różnego rodzaju komórek (*stromal vascular fraction* – SVF), podawaną bez jakichkolwiek badań jakości produktu. Tkanka tłuszczowa wydaje się dominującym źródłem komórek do pozahematologicznych terapii komórkowych. Spośród 76 klinik oferujących terapie komórkowe w 2019 r. w Wielkiej Brytanii 20 oferowało komórki uzyskiwane z tłuszczu, 13 ze szpiku, 8 z krwi, 4 „roślinne komórki macierzyste”, 2 z popłodu, 1 z rogówki, 25 nie podawało pochodzenia komórek, a 12 podawało wyłącznie nazwę technologii (np. Lipogems, FAMI) [7]. Osocze bogatopłytkowe (*platelet-rich plasma*), również podawane w niektórych klinikach medycyny regeneracyjnej i reklamowane jako analogiczne do terapii komórkowych, nie jest terapią komórkową. Jego potencjał regeneracyjny jest ograniczony i słabiej udokumentowany, a technologia produkcji rodzi te same problemy co SVF [8].

Pod względem właściwości regeneracyjnych terapiami komórkowymi mogą być komórki hematopoetyczne albo niehematopoetyczne komórki mezenchymalne (*mesenchymal stem/stromal/signalling cells* – MSC). Komórki hematopoetyczne ze wskazań hematologicznych są terapiami standardowymi. Ze wskazań pozahematologicznych (niehomologicznych) bywają podawane w postaci krwi pępowinowej z sukcesami klinicznymi odnotowywanymi w badaniach klinicznych (np. w mózgowym porażeniu dziecięcym) [9], jednak w tym przypadku czynnikiem terapeutycznym są raczej pozakomórkowe związki aktywne biologicznie zawarte w egzosomach i rozpuszczone w osoczu, takie jak czynniki wzrostu czy miRNA. To właśnie te związki, a nie zdolność do różnicowania w tkanki, odpowiadają za regeneracyjne działanie komórek MSC. Komórki MSC nie są skończonym produktem, ponieważ jako byty żywe odbierają bodźce ze środowiska i odpowiadają na nie w zależności od sytuacji. Liczba opisanych dotychczas związków wydzielanych przez komórki MSC zbliża się do 1000 [10], co jest zaskakująco zgodne z liczbą obecnie prowadzonych badań klinicznych. Ponadto wykazują one także inne mechanizmy działania: wchodzi w bezpośrednie interakcje komórka – komórka i przekazują innym komórkom duże struktury, takie jak miRNA czy mitochondria. Oznacza to, że MSC są

nie tyle lekiem, co fabryką leków, personalizującą się w zależności od potrzeb *in situ*, dlatego nie można ich zastosowania we wszystkich wskazaniach uważać za podanie tego samego produktu. Szczegółowe mechanizmy działania zostały omówione w licznych artykułach [11–22].

Ze względu na zdolności różnicowania się komórki macierzyste mogą być totipotencjalne, pluripotencjalne, multipotencjalne lub unipotencjalne. Totipotencjalne i pluripotencjalne są komórki embrionalne oraz iPSC, których pluripotencja jest indukowana *in vitro*. Nie są one dostępne w Polsce do zastosowań terapeutycznych, ponieważ nadmierna zdolność do różnicowania zagraża rozwojem nowotworu, a wykorzystanie komórek zarodkowych budzi wątpliwości etyczne. W Polsce w ramach ATMP-HE wykorzystuje się mezenchymalne komórki multipotencjalne, jednak istnieją również kliniki podające SVF.

### Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa komórek MSC jest oceniany od 25 lat. W tym czasie w 950 badaniach klinicznych zarejestrowanych pod legislacją amerykańską preparaty zawierające MSC podano 10 000 pacjentów w 188 badaniach fazy pierwszej lub drugiej, a dzieśięć z tych badań przeszło do fazy trzeciej [23]. Jest to liczba porównywalna z liczbą pacjentów, którzy otrzymali szpik kostny lub wyizolowane z niego krwiotwórcze komórki macierzyste przez 25 lat stosowania tej uznanej dziś metody leczenia [24]. Metaanaliza 93 publikacji dotyczących MSC zamieszczonych w recenzowanych czasopismach do sierpnia 2017 r., przeprowadzona na łącznej liczbie 2001 pacjentów z 53 chorobami, wykazała brak trwałych działań niepożądanych, w szczególności nowotworów i odrzucenia komórek MSC izolowanych z galarety Whartona [25]. Podanie innych typów komórek wiązało się z incydentalnym występowaniem powikłań. Dotychczas opublikowano jeden artykuł przeglądowy opisujący zdarzenia niepożądane odnotowane po podaniu różnych typów komórek [26]. W skrócie, na hasło „unproven”, „unauthorized”, „stem cell”, „interventions”, „tourism”, „clinic” oraz „complication”, „death”, „neoplasm”, „tumor”, „infection”, „inflammation” (odpowiednio: „niepotwierdzone”, „nieautoryzowane”, „komórki macierzyste”, „interwencje”, „turystyka”, „klinika”, „powikłania”, „śmierć”, „nowotwór”, „guz”, „zakażenie”, „zapalenie”) autorzy znaleźli doniesienia o wystąpieniu poważnych działań niepożądanych (SAE) u 19 pacjentów w literaturze i 16 doniesień w wiadomościach

prasowych. Ponadto w 2010 r. odnotowano jeden zgon 18-miesięcznego dziecka po podaniu komórek ze szpiku „domózwowo” z powodu krwotoku wewnętrznego [27]. W żadnym przypadku nie były to komórki z galarety Whartona, co jest zgodne z wynikami przytoczonej metaanalizy. Trzy przypadki utraty wzroku opisane w powyższym artykule były skorelowane. Nastąpiły one w odstępie kilkudniowym, po podaniu w tej samej klinice produktu SVF (czyli mieszaniny komórek, a nie leku ATMP).

Zdarzenia niepożądane są nieodłącznie związane z każdą interwencją medyczną. Zarejestrowane i dopuszczone do obrotu leki były powodem blisko 2,2 mln zgłoszeń zdarzeń niepożądanych, z czego 1,16 mln stanowiły SAE inne niż zgon, a 174 tys. zgony [28]. Standardowe terapie komórkowe także bywają przyczyną SAE, również zagrażających życiu [29–34], a częstość występowania powikłań rzędu 3 na 886 (0,34%) [35] czy 3 na 1125 (0,27%) [36] podań homologicznych jest porównywalna z częstością notowaną po podaniach produktów wytworzonych przez Polski Bank Komórek Macierzystych w zastosowaniach niehomologicznych (szczegóły niżej). W teście  $\chi^2$  nie jest to różnica istotna statystycznie ( $p = 0,61$  i  $p = 0,38$ ). Ilość ta jest porównywalna również z odsetkiem SAE wśród 2408 dawców szpiku i krwi obwodowej [37]. Odrębną kwestią jest jednak to, czy zdarzenia niepożądane związane z terapiami komórkowymi są właściwie raportowane. Spośród 351 podmiotów oferujących terapie komórkowe w USA w 2015 r. do wiosny 2019 r. z rynku zniknęły 52 firmy (15%), a kolejnych 36 (10%) przestało oferować terapie komórkowe, częściowo w związku z krokami podjętymi przez *Food and Drug Administration* (FDA) w celu ukrócenia nielegalnych praktyk, co jest zjawiskiem pozytywnym, ale może utrudniać monitorowanie zdarzeń niepożądanych [38].

W uzupełnieniu powyższego przeglądu należy wspomnieć o doniesieniach newsowych. 21 grudnia 2018 r. FDA wydała komunikat o zakażeniu bakterią kałową u 12 pacjentów, którzy otrzymali preparaty komórkowe wyprodukowane przez Genetech i sprzedawane przez Liveyon [39]. Wskazuje to na skażenie partii produktu spowodowane prawdopodobnie naruszeniem GMP, ale w raporcie podkreślono, że preparaty podawane w warunkach ambulatoryjnych stwarzają zagrożenie dla pacjenta związane z brakiem odpowiedniej premedykacji i procedur szpitalnych dotyczących kontroli zakażeń. Z tego względu FDA zaleca unikanie podań poza badaniami klinicznymi, w których zagwarantowany jest odpowiedni nadzór nad wytwarza-

niem produktu oraz raportowanie zdarzeń niepożądanych. We wrześniu 2019 r. FDA poinformowała o licznych (nie sprecyzowano ilu) SAE odnotowanych po podaniu bezkomórkowych produktów komórkopochodnych zawierających egzozomy [40]. Wszystkie pochodziły z jednego stanu. FDA przypominała, że produkty zawierające egzozomy również są produktami biologicznymi i muszą spełniać analogiczne wymagania dotyczące warunków wytwarzania i podania jak terapie pełnokomórkowe. Warto zauważyć, że wymagania FDA są spełnione, jeżeli preparat ma status ATMP-HE.

W lipcu 2020 r. ukazały się wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 1150 neurologów praktykujących w USA [41]. Spośród 204, którzy odesłali ankiety, 64% miało przynajmniej jednego pacjenta, który poddał się terapiom komórkowym, a blisko 1/3 rozmawiała na ten temat z więcej niż 15 pacjentami rocznie. Ankietowani neurologzy przypisali terapiom komórkowym 4 zgony, 12 infekcji i 3 nowotwory. Łączna liczba pacjentów, którzy poddali się terapiom komórkowym, nie została podana. Tylko 28% podań miało miejsce w USA, 21% za granicą (w Niemczech, na Bahamach, w Meksyku, krajach Ameryki Środkowej, Rosji), 39% zarówno w USA, jak i za granicą, a 12% lekarzy nie miało informacji na temat kraju. Podsumowując – pomimo ogromnej skali podań niehomologicznych w artykułach naukowych i w mediach są zaledwie pojedyncze doniesienia o SAE.

Po podaniach produktów wytworzonych przez Polski Bank Komórek Macierzystych doszło do 7 ciężkich zdarzeń niepożądanych na 1451 pacjentów (5499 podań), co daje odsetek 0,48% na pacjenta i 0,13% na podanie, przy czym 3 z nich (odwarstwienie siatkówki) wystąpiły w chorobach, które same z siebie grożą takim zdarzeniem. Każdorazowo kontrola GIF wykazała, że nie miały one związku z wadą produktu. Leki będące alternatywą dla terapii komórkowych – jeśli istnieją – również nie są wolne od działań niepożądanych. W badaniach klinicznych z wykorzystaniem terapii komórkowych co piąte zdarzenie niepożądane było związane nie z zastosowaniem leku badanego, ale aktywnej kontroli, i był to najwyższy odsetek wśród wszystkich klas leków, co wskazuje, jak trudną materią są choroby leczone tymi metodami [42].

### Terapie komórkowe w badaniach klinicznych

Nie ulega wątpliwości, że randomizowane i zaślepione badania kliniczne stanowią dowód wysokiej

jakości, który przewyższają jedynie metaanalizy takich badań oraz badania rejestrowe. Około 1000 badań klinicznych oceniających terapie komórkowe wciąż się toczy, ale opublikowane wyniki dotyczą mniejszości. Rejestracja każdej terapii eksperymentalnej jako badania klinicznego nie jest możliwa, ponieważ zdecydowana większość wskazań, w jakich znajdują zastosowanie terapie komórkowe, to choroby niszowe albo niejednorodne klinicznie, takie jak autyzm czy mózgowo-porażenie dziecięce, co komplikuje opracowanie kryteriów włączenia. Zainteresowanie światowego przemysłu biotechnologicznego i farmaceutycznego skupia się ze względów ekonomicznych na chorobach, które dotyczą dużej liczby pacjentów lub wymagają leczenia przez lata, ponieważ inwestycja rzędu 1 mld euro musi się zwrócić [43]. Odsetek leków, które z fazy badań klinicznych przechodzą do komercjalizacji wynosi 5–10%. Z czternastu leków komórkowych dopuszczonych do obrotu dwóch wytwórców wycofało się ich z produkcji po dopuszczeniu na rynek (ChondoCelect i MACI) z powodów ekonomicznych. W związku z brakiem zainteresowania dużych koncernów farmaceutycznych, wytwarzaniem ATMP w ramach HE zajmują się małe i średnie przedsiębiorstwa, które nie mogą sobie pozwolić na uruchamianie badania klinicznego w każdym wskazaniu. Randomizowane badania kliniczne nie są jednak jedynym rodzajem dowodu naukowego znajdującym się w piramidzie *evidence-based medicine* (EBM). Jak zauważyli Wootton i wsp. [44], większość solidnie ugruntowanych postępowań w medycynie nigdy nie została oceniona w randomizowanych badaniach klinicznych, co stwarza nieuzasadnioną sytuację podwójnych standardów w opiece zdrowotnej. Tymczasem już w 1977 r. Eisenberg zwrócił uwagę, że zaniechanie działania rodzi nie mniejsze konsekwencje etyczne niż jego podjęcie [16]. Podobnego zdania byli Kass i wsp. [45], którzy podkreślili, że rozróżnienie pomiędzy badaniami a praktyką nie jest tym, co powinno znajdować się w centrum rozterek moralnych w medycynie. Rozróżnienie pomiędzy medycznym eksperymentem leczniczym a badaniami klinicznymi popiera również Insoo Hyun [46] – profesor bioetyki i filozofii specjalizujący się w terapiach komórkowych. Podejście takie znajduje potwierdzenie także w pozaeuropejskich systemach prawnych. W 30 stanach USA obowiązuje *right to try* (prawo do spróbowania) na podstawie przepisów stanowych, niezależnie od trybu *extended access* (poszerzonego dostępu) [47]. Indywidualny dostęp na zasadach tożsamych ze zwolnieniem szpitalnym

jest możliwy również w Kanadzie [48], Australii [49], Korei Południowej [50] i Japonii, gdzie ponadto 70% kosztów takiej terapii jest refundowane, a 30% płaci pacjent [11]. W niektórych krajach dostęp indywidualny do terapii eksperymentalnej jest uznawany za badanie kliniczne fazy 0 [51]. Przykładem państwa aktywnie szukającego złotego środka między ochroną zdrowia publicznego a wspieraniem sektora terapii innowacyjnych jest Japonia. W tym kraju pod kątem terapii komórkowych zmieniono prawo farmaceutyczne. W celu szybszego umożliwienia pacjentom dostępu do terapii komórkowych ten rodzaj produktów leczniczych dopuszcza się do obrotu na 7 lat po wykazaniu bezpieczeństwa na grupie zaledwie 10 pacjentów [52]. W tym czasie wytwórca powinien zebrać dowody na jego skuteczność, aby uzyskać trwałą rejestrację. Pytania o to, czy EBM ma służyć pacjentowi, czy pacjent rozwijaniu EBM, pojawiają się wszędzie tam, gdzie zagrożone jest ludzkie życie, np. w związku z leczeniem COVID-19 [53]. Włoskie badanie ankietowe wykazało, że 3/4 pacjentów jest dobrze zorientowanych w temacie badań klinicznych i terapii eksperymentalnych i co drugi oczekuje prawa do samostanowienia w tym zakresie [54]. Z kolei według badania przeprowadzonego wśród studentów w Malezji gotowość do płacenia za terapię komórkową jest pozytywnie skorelowana z wiedzą na ten temat i największa wśród osób studiujących kierunki medyczne [55]. Duże emocje budzi również kwestia odpłatności terapii, których skuteczność nie została w pełni potwierdzona. W literaturze bioetycznej jest ona jednak ukierunkowana nie na stosunek korzyści do kosztów, lecz na kwestię dostępności terapii eksperymentalnych dla osób, których nie stać na pokrycie tych kosztów. Problem ten został wyczerpująco przeanalizowany przez Moore, którą rozważania tej kwestii doprowadziły do konkluzji, że nierówność w dostępie do tego rodzaju terapii jest moralnie usprawiedliwiona pod dwoma warunkami: pierwszym jest szansa, że taka terapia przyczyni się do zwiększenia wiedzy, która zaowocuje wyrównaniem dostępu pacjentów w przyszłości, a drugim przeprowadzenie tego w sposób chroniący dobrostan pacjentów, którzy na płatną terapię nie mogą sobie pozwolić [56].

### Kwestie etyczne

Ocena stosunku potencjalnych korzyści z leczenia do związanego z nim ryzyka leży w zakresie odpowiedzialności zawodowej lekarza prowadzącego eksperyment oraz wolnej decyzji pacjenta, który

– o ile nie jest ubezwłasnowolniony – ma etyczne i stanowane innymi regulacjami prawo do samodzielnego podejmowania decyzji w zakresie zarządzania własnym majątkiem w celu podjęcia działań dających szansę na wydłużenie życia i poprawę jego jakości. Lekarz poproszony o dodatkowe zaopiniowanie udziału w eksperymentalnej terapii komórkowej powinien rzetelnie i wyczerpująco przedstawić aktualny stan wiedzy w danym obszarze, z uwzględnieniem najnowszych publikacji naukowych. Terapie komórkowe rozwijają się dynamicznie, a najnowsze doniesienia opisujące ich podstawy molekularne, efekty kliniczne i zdarzenia związane z bezpieczeństwem pojawiają się w bazie PubMed codziennie. Ponadto lekarz powinien się upewnić:

- czy produkt, który ma zostać podany pacjentowi, będzie wyprodukowany w rygorze GMP, pod nadzorem organu regulacyjnego (w Polsce GIF),
- czy choroba pacjenta jest poważna i nieuleczalna i czy zostały wyczerpane wszystkie dostępne opcje terapeutyczne potwierdzone w badaniach klinicznych,
- czy pacjentowi w rzetelny sposób przedstawiono naturalny przebieg choroby i rokowanie,
- czy pacjent rozumie, że terapia komórkami macierzystymi, mimo że odpłatna, jest terapią eksperymentalną, o której zastosowaniu u ludzi decydują przesłanki z badań przedklinicznych, wobec czego uzyskanie korzyści klinicznej nie jest gwarantowane,
- czy pacjentowi został przedstawiony formularz świadomej zgody, zawierający informacje o możliwych zdarzeniach niepożądanych,
- czy pacjent miał dość czasu, aby zapoznać się z zawartymi w nim informacjami, zweryfikować je i wyjaśnić ewentualne wątpliwości z osobą zaufaną inną niż przedstawiciel kliniki,
- czy pacjent jest w stanie kognitywnym i emocjonalnym umożliwiającym zrozumienie przedstawianych mu informacji i wyrażenie świadomej zgody,
- czy w danej chorobie toczą się badania kliniczne, w których pacjent mógłby wziąć udział, czy zna różnicę pomiędzy badaniem klinicznym (darmowe, ale bez gwarancji otrzymania badanego leczenia) a eksperymentem medycznym (leczenie badane gwarantowane, ale udział jest odpłatny),
- czy podanie preparatu odbędzie się w warunkach szpitalnych,

- czy pacjent będzie monitorowany po podaniu pod kątem zdarzeń niepożądanych,
- czy sposób pozyskania środków na terapię jest bezpieczny (oszczędności, pomoc rodziny, zbiórki publiczne), czy też stwarza poważne ryzyko ekonomiczne dla pacjenta i jego rodziny (wysokooprocentowana pożyczka w firmie parabankowej).

### Podsumowanie

W warunkach globalizacji terapie komórkowe są opcją, z którą polscy pacjenci będą mieli styczność w sposób nieunikniony. Ich zasadność, skuteczność i bezpieczeństwo są różnicowane w zależności od wskazania, drogi podania, pochodzenia i właściwości komórek, technologii, standardów GMP oraz nadzoru organu regulacyjnego. Wyłącznie terapiom komórkowym poświęconych jest wiele recenzowanych czasopism naukowych z IF indeksowanych w bazie PubMed. Liczne artykuły są publikowane w otwartym dostępie, a abstrakty wszystkich są dostępne za darmo. Udzielenie rzetelnej informacji pacjentowi pytającemu o radę w tym zakresie wymaga zapoznania się z najnowszą literaturą oraz oceny kwestii etycznych związanych ze świadomą zgodą na udział w eksperymencie. Terapie spełniające warunki dotyczące jakości i nadzoru regulacyjnego są opcją, którą można rozważyć w przypadku wyczerpania zarejestrowanych terapii.

### Piśmiennictwo

1. Connolly R, O'Brien T, Flaherty G. Stem cell tourism – a web-based analysis of clinical services available to international travellers. *Trav Med Inf Dis* 2014; 12: 695-701.
2. Sipp D, Caulfield T, Kaye J i wsp. Marketing of unproven stem cell-based interventions: a call to action. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaag0426.
3. Fu W, Smith C, Turner L i wsp. Characteristics and scope of training of clinicians participating in the US Direct-to-Consumer Marketplace for Unproven Stem Cell Interventions. *JAMA* 2019; 321: 2463-2464.
4. <https://www.educationafter12th.com/how-to-become-a-doctor-after-12th-science>.
5. Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004.
6. Cossu G, Birchall M, Brown T i wsp. Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine. *Lancet* 2018; 391: 883-910.
7. Erikainen S, Couturier A, Chan S. Marketing experimental stem cell therapies in the UK: biomedical lifestyle products and the promise of regenerative medicine in the digital era. *Sci Cul* 2020; 29: 219-244.
8. Ramaswamy Reddy SH, Reddy R, Babu NC, Ashok GN. Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: a review on pros and cons of the technologies. *J Oral Maxillofac Pathol* 2018; 22: 367-374.
9. Aziz J, Liao G, Adams Z i wsp. Systematic review of controlled clinical studies using umbilical cord blood for regenerative therapy: Identifying barriers to assessing efficacy. *Cytotherapy* 2019; 21: 1112-1121.
10. [www.exocarta.org](http://www.exocarta.org)
11. Nitzsche F, Müller C, Lukomska B i wsp. Concise review: MSC adhesion cascade-insights into homing and transendothelial migration. *Stem Cells* 2017; 35: 1446-1460.
12. Ullah M, Liu DD, Thakor AS i wsp. Mesenchymal stromal cell homing: mechanisms and strategies for improvement. *iScience* 2019; 15: 421-438.
13. Koniusz S, Andrzejewska A, Muraca M i wsp. Extracellular vesicles in physiology, pathology, and therapy of the immune and central nervous system, with focus on extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells as therapeutic tools. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 109.
14. Marote A, Teixeira FG, Mendes-Pinheiro B, Salgado AJ. MSCs-derived exosomes: cell-secreted nanovesicles with regenerative potential. *Front Pharmacol* 2016; 7: 231.
15. Xin H, Li Y, Chopp M. Exosomes/miRNAs as mediating cell-based therapy of stroke. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 377.
16. Xie M, Xiong W, She Z i wsp. Immunoregulatory effects of stem cell-derived extracellular vesicles on immune cells. *Front Immunol* 2020; 11: 13.
17. Scheibe F, Klein O, Klose J, Priller J. Mesenchymal stromal cells rescue cortical neurons from apoptotic cell death in an in vitro model of cerebral ischemia. *Cell Mol Neurobiol* 2012; 32: 567-576.
18. Zhao K, Hao H, Liu J i wsp. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic high glucose-induced beta-cell injury through modulation of autophagy. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1885.
19. Zilka N, Zilkova M, Kazmerova Z i wsp. Mesenchymal stem cells rescue the Alzheimer's disease cell model from cell death induced by misfolded truncated tau. *Neuroscience* 2011; 193: 330-337.
20. Wang J, Ren H, Yuan X i wsp. Interleukin-10 secreted by mesenchymal stem cells attenuates acute liver failure through inhibiting pyroptosis. *Hepatology* 2018; 48: E194-E202.
21. Kong D, Zhu J, Liu Q i wsp. Mesenchymal stem cells protect neurons against hypoxic-ischemic injury via inhibiting parthanatos, necroptosis, and apoptosis, but not autophagy. *Cell Mol Neurobiol* 2017; 37: 303-313.
22. Zhao L, Hu C, Zhang P i wsp. Mesenchymal stem cell therapy targeting mitochondrial dysfunction in acute kidney injury. *J Transl Med* 2019; 17: 142.
23. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz <https://celltrials.org/public-cells-data/msc-trials-2011-2018/65>.
24. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M i wsp. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol* 2015; 2:e91-e100.
25. Can A, Celikkan FT, Cinar O. Umbilical cord mesenchymal stromal cell transplantations: A systemic analysis of clinical trials. *Cytotherapy* 2017; 19: 1351-1382.
26. Bauer G, Elsallab M, Abou-El-Enein M. Concise review: A comprehensive analysis of reported adverse events in patients receiving unproven stem cell-based interventions. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7: 676-685.
27. [https://www.bionews.org.uk/page\\_92986](https://www.bionews.org.uk/page_92986).

28. FDAReportingSystemPublicDashboard.<https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>.
29. Rapoport AP, Rowe JM, Packman CH, Ginsberg SJ. Cardiac arrest after autologous marrow infusion. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 401-403.
30. Zenhausem R, Tobler A, Leoncini L i wsp. Fatal cardiac arrhythmia after infusion of dimethyl sulfoxide cryopreserved hematopoietic stem cells in a patient with a severe primary cardiac amyloidosis and end stage renal failure. *Ann Hematol* 2000; 79: 523-526.
31. Hoyt R, Szer J, Grigg A. Neurological events associated with the infusion of cryopreserved bone marrow and/or peripheral blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1285-1287.
32. Dhodapkar M, Goldberg SL, Tefferi A, Gertz MA. Reversible encephalopathy after cryopreserved peripheral blood stem cell infusion. *Am J Hematol* 1994; 45: 187-188.
33. Benekli M, Anderson B, Wentling D i wsp. Severe respiratory depression after dimethyl sulfoxide-containing autologous stem cell infusion in a patient with AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1299-1301.
34. Smith DM, Weisenburger DD, Bierman P i wsp. Acute renal failure associated with autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2: 195-201.
35. Fois E, Desmartin M, Benhamida S i wsp. Recovery, viability and clinical toxicity of thawed and washed haematopoietic progenitor cells: analysis of 952 autologous peripheral blood stem cell transplantations. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 831-835.
36. Ikeda K, Ohto H, Okuyama Y i wsp. Adverse events associated with infusion of hematopoietic stem cell products: a prospective and multicenter surveillance study. *Transfus Med Rev* 2018; 32: 186-194.
37. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP i wsp. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood* 2009; 113: 3604-3611.
38. Knoepfler PS. Rapid change of a cohort of 570 unproven stem cell clinics in the USA over 3 years. *Regen Med* 2019; 14: 735-740.
39. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6750a5.htm>
40. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/public-safety-alert-due-marketing-unapproved-stem-cell-and-exosome-products>
41. Julian K, Yuhasz N, Rai W i wsp. Complications from "Stem Cell Tourism" in neurology. *Ann Neurol* 2020; 88: 661-668.
42. Olivier P, Gimbert A, Colin AL i wsp. Serious adverse drug events related to non-investigational drugs in academic clinical trials: another source of safety data for risk assessment? *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 1069-1075.
43. Alliance for Advanced Therapies. Focus hospital exemption on developing innovative and safe treatments for patients. *Regen Med* 2013; 8: 121-123.
44. Wootton SH, Evans PW, Tyson JE. Unproven therapies in clinical research and practice: the necessity to change the regulatory paradigm. *Pediatrics* 2013; 132: 599-601.
45. Kass NE, Faden RR, Goodman SN i wsp. The research-treatment distinction: a problematic approach for determining which activities should have ethical oversight. *Hastings Cent Rep* 2013; (spec no): S4-S15.
46. Hyun I. *Bioethics and the Future of Stem Cell Research*. Cambridge University Press 2013.
47. Chen X-D (red). *A Roadmap to Nonhematopoietic Stem Cell-Based Therapeutics – From the Bench to the Clinic*. Elsevier 2019.
48. Government of Canada. *Guidance for Industry and Practitioners: Special Access Programme for Drugs*. 2013: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/special-access/drugs/guidance-industry-practitioners-special-access-programme-drugs-health-canada-2008.html>.
49. <https://www.tga.gov.au/form/special-access-scheme>.
50. Peiman H, Viswanathan S (red.). *Mesenchymal stromal cells. Translational Pathways to Clinical Adoption*. Academic Press 2016; 258.
51. Pham PV, Rosemann A (red). *Safety, Ethics and Regulations*. Springer 2017.
52. Salter B, Zhou Y, Datta S. Health consumers and stem cell therapy innovation: markets, models and regulation. *Regen Med* 2014; 9: 353-366.
53. Keane M. COVID-19: time to rethink the randomized controlled trial and consider more efficient and ethical ways of gaining clinical knowledge. *SSRN* 2020. <https://ssrn.com/abstract=3619876>.
54. Riva L, Campanozzi L, Vitali M i wsp. Unproven stem cell therapies: is it my right to try? *Ann Ist Super Sanita* 2019; 55: 179-185.
55. Ramachandren K, Ess T, Tan CK i wsp. Knowledge, awareness, and perception of Malaysian University Students on regenerative medicine and willingness to accept and pay for regenerative medicine therapies. *Indian J Public Health* 2019; 10: 1098-1103.
56. Moore B. Ethically permissible inequity in access to experimental therapies. *Clinical Ethics* 2019; 14: 1-8.

#### Adres do korespondencji:

Izabela Zdolińska-Malinowska  
 al. Jana Pawła II 29  
 00-867 Warszawa  
 Polski Bank Komórek Macierzystych  
 FamiCord Group  
 e-mail: Izabela.Zdolinska-Malinowska@pbkm.pl