

Zastosowanie autologicznej krwi pępowinowej u pacjentki z mózgowym porażeniem dziecięcym – opis przypadku

Magdalena Chrościńska-Krawczyk (ADBEF)

Klinika Neurologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie

WKŁAD AUTORÓW: (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Mózgowe porażenie dziecięce (MPD) jest szerokim terminem opisującym grupę niepostępujących zaburzeń rozwojowych ruchu i postawy, które powstały na skutek uszkodzenia rozwijającego się mózgu płodu lub noworodka.

W pracy przedstawiano przypadek pacjentki z mózgowym porażeniem dziecięcym, która otrzymała autologiczną krew pępowinową w dwukrotnej infuzji w ramach prowadzonego eksperymentu medycznego po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej. Krew pępowinowa wykorzystana do medycznego eksperymentu leczniczego pochodziła z Polskiego Banku Komórek Macierzystych S.A. i spełniała standardy pozyskania, preparatyki oraz przechowywania akredytowane przez American Association of Blood Banks oraz Ministerstwo Zdrowia.

Zastosowanie komórek macierzystych krwi pępowinowej stanowi potencjalną możliwość w terapii osób z mózgowym porażeniem dziecięcym. Obiecujące wyniki badań eksperymentalnych oraz prób klinicznych powinny stać się podstawą do kolejnych etapów badań nad potencjałem komórek macierzystych krwi pępowinowej w chorobach układu nerwowego, zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Słowa kluczowe: mózgowe porażenie dziecięce; krew pępowinowa; infuzja

Adres do korespondencji:

Dr hab.n.med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk
Klinika Neurologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy
w Lublinie,
Ul. prof. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin
e-mail:neurologia@uszd.lublin.pl

Liczba słów: 2342 Tabele: 0 Ryciny: 0 Piśmiennictwo: 10

Received: 03.03.2021

Accepted: 17.03.2021

Published: 31.03.2021

WSTĘP

Mózgowe porażenie dziecięce (MPD) stanowi najczęściej występujące zaburzenie funkcji motorycznych u dzieci. Jest heterogenną grupą zaburzeń ruchu i postawy, spowodowanych niepostępującym uszkodzeniem rozwijającego się mózgu płodu lub niemowlęcia. Częstość występowania tego zaburzenia wynosi 2-3/1000 żywych urodzeń. Do rozwoju MPD mogą doprowadzić czynniki przedporodowe, okołoporodowe oraz poporodowe. Do czynników przedporodowych zaliczamy m.in.: choroby somatyczne matki, zakażenia wewnątrzmaciczne, łożysko przodujące, wewnątrzmaciczne zahamowanie rozwoju płodu czy wady wrodzone płodu. Do najczęstszych przyczyn okołoporodowych rozwoju MPD należą: wcześniactwo oraz niedotlenienie okołoporodowe, natomiast wśród przyczyn poporodowych wyróżnia się zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Istnieje kilka różnych klasyfikacji MPD. Do najczęściej stosowanej należy klasyfikacja wg. Ingrama:

- Obustronne porażenie kurczowe (diplegia) – niedowład w kończynach dolnych przeważa nad niedowładem w kończynach górnych. Ta postać często występuje u wcześniaków.
- Porażenie kurczowe połowicze (hemiplegia) – niedowład dotyczy jednej połowy ciała, z przewagą kończyny górnej lub dolnej.
- Obustronne porażenie połowicze (hemiplegia bilateralis) – niedowład w kończynach górnych jest większy niż w dolnych. Ta postać MPD jest najcięższa, z licznymi zaburzeniami towarzyszącymi.
- Postać mózdkowa – przebiega z obniżonym napięciem mięśniowym i towarzyszącymi zaburzeniami koordynacji wzrokowo-ruchowej.
- Postać pozapiramidowa – z towarzyszącymi zaburzeniami o charakterze dystonii
- Postacie mieszane, np. mózdkowo-pozapiramidowa.

Do najistotniejszych zaburzeń towarzyszących mózgowemu porażeniu dziecięcemu na-

leżą: upośledzenie umysłowe, padaczka, zaburzenia wzroku i słuchu, nieprawidłowości w rozwoju mowy (1,2). Jak dotychczas najpowszechniejszą metodą leczenia MPD jest intensywna rehabilitacja i usprawnianie oraz leczenie zaburzeń towarzyszących, np. padaczki. W leczeniu spastyczności związanej z mózgowym porażeniem dziecięcym stosowana jest również farmakoterapia. Ponadto od niedawna u dzieci powyżej 2 roku życia stosuje się toksynę botulinową, która zmniejsza spastyczność na około 3 miesiące, po czym wymagane jest kolejne podanie preparatu. Poszukiwanie nowych metod leczenia i usprawniania dzieci z MPD stanowi niezwykle ważne wyzwanie. Jedną z potencjalnych metod, mogących mieć zastosowanie w terapii dzieci z MPD jest zastosowanie autologicznej krwi pępowinowej. Krew pępowinowa (CB) jest unikalnym materiałem biologicznym, który może zostać pozyskany tylko w dniu porodu w sposób nieinwazyjny dla matki i dziecka, nie wpływający na przebieg porodu. Zawiera ona komórki progenitorowe mogące dać początek wielu różnym liniom komórkowym, a także cytokiny przeciwzapalne (m.in. antagonistę receptora IL-1, który może zmniejszać stan zapalny w tkankach np. po udarze mózgu oraz działającą przeciwzapalnie IL-10) i w mniejszym stopniu prozapalne takie jak INF- γ czy IL-2, które są związane z silną odpowiedzią immunologiczną. Komórki CB wydzielają także czynniki immunomodulacyjne i neurotropowe, które mogą przyczynić się do procesów naprawy ośrodkowego układu nerwowego (CNS). CB zawiera również komórki podobne do embryonalnych (very small embryonic-like stem cell, VSEL), mezenchymalne komórki macierzyste, endotelialne komórki progenitorowe i nieukierunkowane somatyczne komórki macierzyste. Poza tym, dzięki niedojrzałości immunologicznej komórek, dopuszczalna jest mniejsza zgodność w układzie HLA i występuje mniejsze ryzyko choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi niż w przypadku transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) z mobilizowanej krwi obwodowej bądź szpiku kostnego. Skuteczność CB w leczeniu CP została wielokrotnie sprawdzona na modelach zwierzęcych oraz w prowadzonych, licznych badaniach klinicznych.

Celem pracy jest przedstawienie przypadku pacjentki z mózgowym porażeniem dziecięcym, która otrzymała autologiczną krew pępowinową w dwukrotnej infuzji w ramach prowadzonego eksperymentu medycznego po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej. Krew pępowinowa, która

została wykorzystana do medycznego eksperymentu leczniczego pochodziła z Polskiego Banku Komórek Macierzystych S.A. i spełniała standardy pozyskania, preparatyki oraz przechowywania akredytowane przez Amerykańską Association of Blood Banks oraz Ministerstwo Zdrowia. CB została pozyskana przez wykwalifikowany personel medyczny poprzez nakłucie naczyń pępowiny po odpięciu noworodka do pojemnika kolekcyjnego zawierającego CPD (środek zapobiegający krzepnięciu krwi zawierający cytrynian, fosforan i dekstrozę). Transport CB po pobraniu odbywał się w temperaturze 18-24°C, następnie krew ta była przetwarzana poprzez sedymentację w obecności 6% roztworu hydroksyetylowanej skrobi celem eliminacji erytrocytów oraz wirowana celem eliminacji osocza i redukcji objętości. Tak przygotowany produkt został zamrożony w kontrolowany sposób do temperatury -80°C w obecności środka kriochronnego dimetylosulfotlenku (DMSO), a następnie umieszczony w parach ciekłego azotu w temperaturze -196°C. Aby CB mogła zostać wykorzystana, kwestionariusz medyczny matki nie mógł budzić wątpliwości, a pobrany w dniu porodu materiał do badania w kierunku zakażeń bakteryjnych i wirusowych musiał być negatywny (HBs-Ag, anty-HBc, anty-HCV, anty-HIV 1, 2, testu kiłowego, anty-CMV IgM, HBV DNA, HCV RNA, HIV RNA). Dopuszczalne były jedynie wykrywalne przeciwciała przeciwko CMV w klasie IgG. Również CB wykorzystywana do terapii musiała mieć negatywne badania wirusologiczne oraz bakteriologiczne i zawierać minimum 1×10^7 TNC/kg masy ciała.

OPIS PRZYPADKU

Dziewczynka J.C. w chwili pierwszej iniekcji 2 lata, 2 m-ce. Dziecko urodzone w terminie, siłami natury, z nieobciążonego wywiadu okołoporodowego, masa ciała urodzeniowa 3600 g, długość ciała 57 cm, dziecko otrzymało 9 pkt w skali APGAR. W pierwszych miesiącach życia rodzice zaobserwowali opóźnienie rozwoju u dziewczynki. Dziecko nie osiągało kamieni milowych. Stwierdzono wzmoczone napięcie w zakresie kończyn dolnych z wygórowanymi odruchami ścięgnistymi. Wykonane badanie MRI głowy ujawniło cechy leukomalacji okołokomorowej oraz drobne, rozsiane ogniska niedotlenieniowo-niedokrwienne. Rozwój emocjonalno-poznawczy również pozostawał opóźniony. W chwili pierwszej wizyty kwalifikującej do podania autologicznej krwi pępowinowej (listo-

pad 2019 r.), dziewczynka miała ukończone 2 lata. W badaniu neurologicznym stwierdzono: dziewczynka siada samodzielnie, przekręca się z brzucha na plecy i z pleców na brzuch, nie raczkuje, nie przyjmuje pozycji czworaczaj, wzmożone napięcie mięśniowe w kończynach dolnych, słaba siła mięśniowa, wygórowane odruchy ścięgniste, przykurcze w ścięgnach Achillesa, dodatni objaw Babińskiego, zez zbieżny obu oczu. Mowa słabo rozwinięta - dziewczynka wypowiada pojedyncze wyrazy, spełnia proste polecenia.

Na podstawie całokształtu obrazu klinicznego dziecko zakwalifikowano do terapii podania komórek macierzystych autologicznej krwi pępowinowej. Iniekcję wykonano dwukrotnie, w dawce 1×10^6 / kg m.c. Pierwsze podanie odbyło się w styczniu 16.01.2020 roku, kolejne po pięciu miesiącach – 18.06.2020. W badaniu neurologicznym poprzedzającym drugie podanie stwierdzono: dziewczynka raczkuje, napięcie mięśniowe w kończynach dolnych nadal wzmożone, odruchy ścięgniste wygórowane, dodatni objaw Babińskiego, przykurcze w ścięgnach Achillesa o mniejszym nasileniu, siła mięśniowa znacznie większa niż w badaniu poprzednim. Stwierdzono poprawę funkcji mowy – dziewczynka łączy dwa wyrazy, lepiej skupia się na wykonywanym zadaniu, wskazuje części ciała.

Należy dodać, iż dziewczynka w okresie między pierwszym i drugim podaniem krwi pępowinowej miała prowadzoną intensywną rehabilitację o charakterze i natężeniu takim, jak przed pierwszym podaniem CB.

Dziewczynka na wizytę kontrolną zgłosiła się pięć miesięcy po drugiej iniekcji, w listopadzie 2020, w wieku 3 lat. W tym czasie prowadzono nadal intensywną rehabilitację metodą NDT-BOBATH, hipoterapię, terapię krzyżowo-czaszkową, wczesne wspomaganie rozwoju (zajęcia z pedagogiem i psychologiem), zajęcia z logopedą. W kontrolnej ocenie neurologicznej stwierdzono: dziewczynka nawiązuje dialog, mówi pełnymi zdaniami, nabyła trening czystości, poprawa koordynacji oko-ręka (sprawnie układa klocki, puzzle), napięcie mięśniowe w kończynach dolnych uległo obniżeniu, siła mięśniowa dalszemu wzmocnieniu. Dziecko wstaje samodzielnie z siadu, stoi bez pomocy, chodzi w ortezach, utrzymując prawidłową równowagę ciała. Znacznie poprawiły się również funkcje społeczne – dziewczynka chętnie współpracuje z terapeutami podczas zajęć, łatwo wchodzi w interakcje z innymi dziećmi.

DYSKUSJA

Mózgowe porażenie dziecięce (MPD) jest szerokim terminem opisującym grupę niepostępujących zaburzeń rozwojowych ruchu i postawy, które powstały na skutek uszkodzenia rozwijającego się mózgu płodu lub noworodka. Definicja mózgowego porażenia dziecięcego została opublikowana 2007 roku i brzmi następująco: „Mózgowe porażenie dziecięce opisuje grupę trwałych zaburzeń rozwojowych w zakresie ruchu i postawy ciała, powodujących ograniczenia aktywności, które są przypisane do niepostępujących zaburzeń, pojawiających się w rozwijającym się w okresie płodowym lub noworodkowym mózgu. Zaburzeniom motorycznym często towarzyszą zaburzenia czucia, percepcji, postrzegania, komunikacji i zachowania; epilepsja i wtórne problemy mięśniowo-szkieletowe”. Termin ten opisuje istotną klinicznie, heterogenną grupę/ populację pacjentów pod względem etiologii i epidemiologii z niepełnosprawnością neurorozwojową, która wpływa na układ ruchu i postawę ciała. Cechą charakterystyczną zaburzenia, jakim jest MPD, jest zmiana obrazu klinicznego w miarę wzrostu pacjenta. Dotychczas głównym sposobem terapii pacjentów z MPD było stosowanie intensywnej rehabilitacji oraz leczenie zaburzeń współistniejących, takich jak padaczka czy nasiloną spastyczność (Steinborn i wsp., 2017, Dunin-Wąsowicz i wsp., 2020). Nowe możliwości terapeutyczne pacjentów z MPD otwiera zastosowanie autologicznej krwi pępowinowej. Stanowi ona unikalny materiał biologiczny, który pobierany jest podczas porodu w sposób nieinwazyjny, zarówno dla matki, jak i dziecka. Zawiera ona liczne komórki – progenitorowe, mezenchymalne komórki macierzyste, endotelialne komórki progenitorowe i nieukierunkowane somatyczne komórki macierzyste. Poza tym, dzięki niedojrzałości immunologicznej komórek, dopuszczalna jest mniejsza zgodność w układzie HLA i występuje mniejsze ryzyko choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi niż w przypadku transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) z mobilizowanej krwi obwodowej bądź szpiku kostnego.

Krew pępowinowa po raz pierwsza została użyta w 1988 roku do rekonstrukcji układu krwiotwórczego u pacjenta z anemią Fanconiego (3). Od tego czasu CB została wykorzystana jako źródło komórek hematopoetycznych w ponad 40 000 HSCT. Obecnie CB dzięki swoim unikalnym właściwościom uznawana jest za najlepsze źródło komórek krwiotwórczych do

transplantacji w chorobach metabolicznych, szczególnie w przypadku zespołu Hurlera czy choroby Krabbe'go. Profesor Kurtzberg dowiódł, że komórki dawcy migrują do CNS i indukują remielinizację poprawiając funkcje neurologiczne. Obecnie trwają badania nad wykorzystaniem krwi pępowinowej w leczeniu cukrzycy, encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej, autyzmu, wrodzonego wodogłowia czy też ataksji. Na całym świecie prowadzone są badania eksperymentalne oraz próby kliniczne z zastosowaniem autologicznej krwi pępowinowej w terapii MPD. W 2006 roku Meier i wsp. dotrzewnowo podali komórki mononuklearne z CB szczirom poddanym wcześniej niedokrwieniu poprzez ligację tętnicy szyjnej i mającym objawy przeciwstronnego porażenia spastycznego. U badanych zwierząt doszło do złagodzenia objawów neurologicznych (4). W innym badaniu dożylnie podane komórki z krwi CB przejściowo zwiększyły aktywność mikrogleju w prążkowie i działały protekcyjnie na dojrzałe neurony nowej kory, co znacząco poprawiło wyniki testów motorycznych grupy badanej. Uzyskane wyniki utrzymywały się po 3 tygodniach od infuzji, choć w większości przypadków nie wykrywano obecności podanych komórek w CNS (5). Parakryny mechanizm oddziaływania potwierdza badanie przedkliniczne przeprowadzone przez Drobyshevsky i wsp., w którym dożylnie podanie dużej dawki komórek z CB zmieniło naturalny przebieg uszkodzenia niedotlenieniowo-niedokrwiennego CNS badanych zwierząt. Badanie obecności w CNS znakowanych komórek za pomocą MRI wykazało niewielką ich penetrację, co przemawia za oddziaływaniami parakrynnymi (6). W 2011 roku Papadopoulos i wsp. opublikowali doniesienie o obiecujących efektach klinicznych i bezpieczeństwie podaży autologicznej CP wraz z iniekcjami małych dawek czynnika wzrostu granulocytów u dwójki dzieci z rozpoznaniem mózgowego porażenia dziecięcego (7). Badanie Lee i wsp. objęło już większą liczbę dzieci, autologiczną krew pępowinową podawano dożylnie 20 pacjentom z rozpoznaniem CP w wieku od 2 do 10 lat (średnia wieku: 55 miesięcy). Podano średnio 5.5 ± 3.8 (od 0.6 do 15.65) $\times 10^7$ TNC/kg masy ciała. Infuzja nie była poprzedzona premedykacją, u 3 pacjentów obserwowano przejściowe nudności i hemoglobinurię, u kolejnych dwóch odpowiednio hemoglobinurię i pokrzywkę, która ustąpiła po leczeniu przeciwhistaminowym i nawodnieniu dożylnym. Stan kliniczny pacjentów ewaluowano po 6 miesiącach za pomocą narzędzi oceniających

motorykę i funkcje poznawcze. Oceniono, że u 14 z 20 pacjentów nastąpiło polepszenie, natomiast u 5 była to poprawa znacząco większa, niż można by oczekiwać po standardowej opiece nad pacjentami z CP. Pacjenci z kwadriplegią najsłabiej odpowiedzieli na leczenie. Wykonano także badanie MRI-TDI oraz tomografię emisyjną pojedynczych fotonów (SPECT), których wyniki w części zdawały się korelować z poprawą kliniczną (8).

Zespół prof. Kurtzberg z Duke University podał do wiadomości pierwsze wyniki leczenia CP autologiczną CB uzyskane z randomizowanego badania klinicznego w układzie naprzemiennym z podwójnie ślepą próbą. W badaniu wzięło udział 63 pacjentów z medianą wieku wynoszącą 2 lata (od 1 do 6 lat). Wykluczono dzieci, u których stwierdzono zaburzenia genetyczne, napady o nieznannej etiologii, hipsarytmię, atetotyczne porażenie mózgowie, ciężką mikrocefalię, autyzm bez niepełnosprawności ruchowej, postępujące choroby neurologiczne lub stan, który może wymagać w przyszłości zastosowania alogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, aktywne zakażenie(-a), upośledzenie czynności nerek, wątroby lub funkcji oddechowych, lub uprzednie stosowanie terapii komórkowej.

Pacjenci byli przydzieleni do dwóch ramion eksperymentalnych. Pierwsza grupa otrzymywała infuzję CB, a druga placebo w momencie rozpoczęcia procedury badawczej. Po roku pacjenci z grupy pierwszej otrzymywali placebo, a z drugiej infuzję CB. Dawka dożylna była zależna od dostępnej liczby komórek w porcji i masy pacjenta, wahała się w granicach 1.5×10^7 /kg. Stan motoryki pacjentów był oceniany na początku badania, a także po roku i 2 latach przy pomocy testów GMFCS, PDMS-2, GMFM-66. W tych samych punktach czasowych wykonywano też obrazowanie MRI. Po infuzji pacjenci byli monitorowani przez 2 do 4 godzin. U jednego pacjenta wystąpiła pokrzywka i niewielkiego stopnia gorączka – zwiększono dawkę leków przeciwhistaminowych. Jedna jednostka CB okazała się mieć dodatni wynik posiewu w kierunku zakażenia paciorkowcem β -hemolizującym po odpłukaniu (wcześniej – ujemne wyniki bakteriologiczne). Pacjent nie prezentował jakichkolwiek objawów klinicznych. Ocena motoryczna pacjentów w rok po podaniu nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a placebo, natomiast istotną różnicę wychwycono pomiędzy grupą, która otrzymywała jednostki z TNC $> 2.5 \times 10^7$ /kg i grupą otrzymującą mniejsze

dawki. Poprawę motoryki zanotowano w grupie leczonej większą dawką komórek (8). Wyniki badań potwierdziły skuteczność terapii u pacjentów, którzy otrzymali autologiczną krew pępowinową w porównaniu do grupy kontrolnej. W badaniu opublikowanym w 2013 roku Min i wsp. opisali randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą i grupą placebo. W badaniu tym określano skuteczność terapii przy użyciu m.in. narzędzi do oceny motoryki dużej (Gross Motor Performance Measure – GMPM oraz Gross Motor Function Measure – GMFM) oraz rozwoju dziecka (skala Bayley – BSID-II). W grupie otrzymującej krew pępowinową w porównaniu do pozostałych grup, zanotowano istotnie statystycznie lepsze wyniki w wykonywanych skalach oceniających różne aspekty CP po 6 miesiącach obserwacji, co dotyczyło szczególnie dzieci młodszych (<36 miesiąca życia) (9). Feng i wsp. w 2015 roku opublikowali pracę dotyczącą bezpieczeństwa wykorzystania komórek macierzystych pochodzących z CB u osób z CP. Badanie było retrospektywne. Włączono do niego 47 osób, w średnim wieku 5.85 ± 6.12 lat (od 1 do 29 lat). Analizowano podania komórek w latach 2009-2012. Pacjenci otrzymywali średnio 20-30 mln komórek. Pierwsze podanie wykonywano dożylnie, pozostałe zaś dokanałowo. Ilość podań była uzależniona od wystąpienia lub nie zdarzeń niepożądanych. Minimalnie wynosiła 4,

zaś maksymalnie 8. Odstęp pomiędzy kolejnymi infuzjami wynosił od 3-5 dni w przypadku braku działań niepożądanych. Zauważono, iż nie było poważnych zdarzeń niepożądanych, choć łagodne występowały dość często (u 26 pacjentów) tj. 55% - była to najczęściej gorączka (42,6%), wymioty (21,2%). Zauważono także znamiennej statystycznie korelację występowania zdarzeń niepożądanych u dzieci poniżej 10 roku życia, u których podawano komórki dokanałowo. Może być to związane z relatywnie dużą dawką komórek w stosunku do wagi. Wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły po zastosowaniu leczenia objawowego. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Zastosowane leczenie było bezpieczne, mimo iż nie stosowano tutaj leczenia immunosupresyjnego, ani też pełnego dopasowania biorcy i dawcy w HLA. W badaniu tym oceniano jedynie bezpieczeństwo, nie oceniano zaś skuteczności (10).

Jak przedstawiono na podstawie powyższych doniesień zastosowanie komórek macierzystych krwi pępowinowej stanowi potencjalną możliwość w terapii osób z mózgowym porażeniem dziecięcym. Obiecujące wyniki badań eksperymentalnych oraz prób klinicznych powinny stać się podstawą do kolejnych etapów badań nad potencjałem komórek macierzystych krwi pępowinowej w chorobach układu nerwowego, zarówno u dzieci, jak i dorosłych.

1. Steinborn B., „Neurologia wieku rozwojowego” Wydawnictwo PZWL, 2017
2. Dunin-Wasowicz D, Rowecka-Trzebicka K, Milewska-Bobula B, Kassur-Siemieńska B, Bauer A, Idzik M, Lipka B, Marciński P. Risk factors for cerebral palsy in very low-birthweight infants in the 1980s and 1990s. *J Child Neurol.* 2000 Jun;15(6):417-20.
3. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med.* 1989 Oct 26;321(17):1174-8.
4. Meier C, Middelani J, Wasielewski B, Neuhooff S, Roth-Haerer A, Gantert M, Dinse HR, Dermietzel R, Jensen A. Spastic paresis after perinatal brain damage in rats is reduced by human cord blood mononuclear cells. *Pediatr Res.* 2006 Feb;59(2):244-9.
5. Bae SH, Lee HS, Kang MS, Strupp BJ, Chopp M, Moon J. The levels of pro-inflammatory factors are significantly decreased in cerebral palsy patients following an allogeneic umbilical cord blood cell transplant. *Int J Stem Cells.* 2012 May;5(1):31-8.
6. Drobyshevsky A, Cotten CM, Shi Z, Luo K, Jiang R, Derrick M, Tracy ET, Gentry T, Goldberg RN, Kurtzberg J, Tan S. Human Umbilical Cord Blood Cells Ameliorate Motor Deficits in Rabbits in a Cerebral Palsy Model. *Dev Neurosci.* 2015;37(4-5):349-62. doi: 10.1159/000374107.
7. Papadopoulos KI, Low SS, Aw TC, Chantarojanasiri T. Safety and feasibility of autologous umbilical cord blood transfusion in 2 toddlers with cerebral palsy and the role of low dose granulocyte-colony stimulating factor injections. *Restor Neurol Neurosci.* 2011;29(1):17-22. doi: 10.3233/RNN-2011-0572.
8. Sun JM, Song AW, Case LE, Mikati MA, Gustafson KE, Simmons R, Goldstein R, Petry J, McLaughlin C, Water-Pick B, Chen LW, Wease S, Blackwell B, Worley G, Troy J, Kurtzberg J. Effect of Autologous Cord Blood on Motor Function and Brain Connectivity in Young Children with Cerebral Palsy: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2017 10.1002/sctm.17-0102
9. Min K, Song J, Kang JY, Ko J, Ryu JS, Kang MS, Jang SJ, Kim SH, Oh D, Kim MK, Kim SS, Kim M. Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Stem Cells.* 2013 Mar;31(3):581-91. doi: 10.1002/stem.1304.
10. Feng M, Lu A, Gao H, Qian C, Zhang J, Lin T, Zhao Y. Safety of Allogeneic Umbilical Cord Blood Stem Cells Therapy in Patients with Severe Cerebral Palsy: A Retrospective Study. *Stem Cells Int.* 2015;2015:325652. doi: 10.1155/2015/325652.