

## Souhrn

Disertační práce je zaměřena na uplatnění kryokonzervačních metod při opatrování, resp. zpracování základní suroviny pro výrobu léčivých přípravků moderní terapie (LPMT) při jejich vlastní výrobě a při jejich dočasném skladování v kryokonzervačním skladu zdravotnického zařízení před jejich použitím. Všechny výsledky uvedené v této práci byly dosaženy za přísných podmínek stanovených pro výše uvedené činnosti předpisy Evropské unie a harmonizovanými právními normami ČR.

První část je věnována validaci odběru a kryokonzervace výchozí suroviny – mononukleárních buněk periferní krve pro výrobu registrovaných LPMT pomocí chimérických antigenních receptorů T-lymfocytů (CAR-T). Praktickým výstupem z tohoto bylo získání povolení opatrování, zpracování a distribuce mononukleárních buněk pro výrobu LPMT a také získání vývozní licence do země místa výroby geneticky manipulovaného LPMT.

V druhé části jsou prezentovány a vyhodnoceny výsledky odběru výchozí suroviny, kostní dřeně, pro výrobu hodnoceného LPMT na bázi lidských mezenchymálních stromálních buněk (hMSCs) a vývoje kryokonzervačního protokolu pro hodnocený léčivý přípravek moderní terapie za podmínek správné výrobní praxe (SVP) jako experimentální část klinické studie EUDRA CT č. 2016-000926-21. Protokol byl s úspěchem použit u všech hodnocených přípravků vyrobených pro 6 pacientů zapojených do studie a je možné ho využít v navazujícím klinickém hodnocení.

Třetí část se zabývá toxicitou kryoprotektiva dimethylsulfoxidu (DMSO), který se v současnosti používá jak při kryokonzervaci výchozích surovin pro výrobu LPMT, tak při kryokonzervaci finálních produktů. Jedná se o retrospektivní studii provedenou na souboru 13 pacientů, u kterých hematolog bezprostředně před podáním indikoval promytí DMSO z rozmražené suspenze mobilizovaných autologních kryokonzervovaných periferních progenitorových buněk. Tato studie ukazuje, že odstranění DMSO má za následek významně sníženou životaschopnost buněk, což naznačuje, že tento proces by měl být prováděn pouze u vysoce rizikových pacientů.

V poslední části práce navrhuji a v praxi ověřuji řešení skladování výchozích surovin pro výrobu geneticky modifikovaných přípravků moderní terapie a jejich transportu k výrobcí, dočasného skladování hotových geneticky modifikovaných přípravků dodávaných výrobcem v kryokonzervovaném stavu v podmínkách zdravotnického zařízení a transportu

těchto přípravků na klinické pracoviště. Naše řešení plně obstálo při certifikačním auditu, což byla jedna z podmínek pro zahájení programu CAR-T terapie ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (FN HK).

**Klíčová slova:** Léčivé přípravky moderní terapie

Geneticky manipulované léčivé přípravky moderní terapie

Kryokonzervace

Kryoprotektiva

Lidské mezenchymové stromální buňky

Dimethylsulfoxid

Správná výrobní praxe