

# **PRZESZCZEPIANIE KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH**

**SEMINARIUM VI ROK**

**DR HAB. MED. JAN STYCZYŃSKI**

## **Transplantacja szpiku kostnego**

**= zabieg polegający na wprowadzeniu zdrowego szpiku w miejsce przekształconego nowotworowo (białaczki) lub wadliwie funkcjonującego (aplazje, wrodzone niedobory odporności, zaburzenia metaboliczne)**

# Przeszczep narządu litego - przeszczep szpiku

## Narząd lity

- niewielka liczba komórek czynnych immunologicznie
- konieczna wysoka sprawność manualna operatora

## Przeszczep szpiku

- ogromna ilość komórek progenitorowych i układu immunologicznego skierowanych przeciwko gospodarzowi i zdolnych do wywołania groźnej dla niego choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GVHD)
- technicznie: przetoczenie szpiku przez cewnik centralny

# Rodzaje przeszczepów



## **Źródła komórek krwiotwórczych**

- 1. szpik kostny (dużo) (Komórki hematopoetyczne i mezenchymalne) BMT**
- 2. krew obwodowa (można, ale trzeba je zmobilizować, czyli przemieścić z BM) PBSCT**
- 3. krew pępowinowa (mało) CBT**
- 4. wątroba płodowa (trudno dostępny materiał)**

## **Określenia**

- **Transplantacja szpiku kostnego (TSK, BMT)**
- **Transplantacja hematopoetycznych komórek krwiotwórczych (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)**

# Historia przeszczepiania komórek krwiotwórczych

1938 – Jan Stefan Raszek i Franciszek Groer (Lwów)

1939 - Osgood, Riddle i Mathews  
pierwsze dożylnie przetoczenie szpiku

1963–1970 - pierwsze przeszczepy allogeniczne u ludzi

Osgood E.E., Riddle M.C., Mathews T.J.: Aplastic anaemia treated with daily transfusions and intravenous marrow. *Ann. Int. Med.*, 1939, 13, 357.

Raszek-Rozenbusch J.S.: Technika i wskazania leczniczego śródszpikowego przetaczania szpiku kostnego u dzieci. *Przegl. Lek.*, 1948, 4, 4, 109.

## Historia przeszczepiania komórek krwiotwórczych w Polsce

1983 – U.Radwańska (Poznań) – pierwsze przeszczepienie syngeniczne u dziecka z anemią aplastyczną

1984 – W.W.Jędrzejczak – pierwsze przeszczepienie allogeniczne

1985 – W.W.Jędrzejczak – pierwsze przeszczepienie autologiczne

1996 – J.Hołowiecki (Katowice) - pierwsze przeszczepienie od dawcy niespokrewnionego

1998 – A.Lange (Wrocław) – pierwsze przeszczepienie komórek krwi pępowinowej

## **Stan aktualny w Polsce**

**Wskaźnik częstości przeszczepów 20/milion mieszk.**

**11 ośrodków dla dorosłych**

**5 ośrodków dziecięcych**

**W latach 1989-2003 wykonano 788 przeszczepienia u dzieci (136 w roku 2004)**

**Obecnie: 30 stanowisk transplantacyjnych**

## **Dawcy komórek krwiotwórczych (szpiku)**

- 1. Dawca rodzinny, zgodny w układzie HLA  
(25% szans)**
- 2. Rejestr niespokrewnionych dawców szpiku  
(9,3 mln dawców) (szansa: 65% z pozostałych),  
rejestr BMDW – Bone Marrow Donor Worldwide**
- 3. Banki krwi pępowinowej (130 tys. jednostek)  
Netcord, Eurocord**

## **Zabieg przeszczepiania szpiku jest zabiegiem z zakresu inżynierii komórkowej**

**Przeszczepione komórki mają utworzyć narząd, jakim jest szpik kostny.**

**Największą trudnością jest przeprowadzenie biorcy przez okres aplazji szpiku (czyli okres, w którym w organizmie biorcy nie ma leukocytów, a także płytek krwi).**

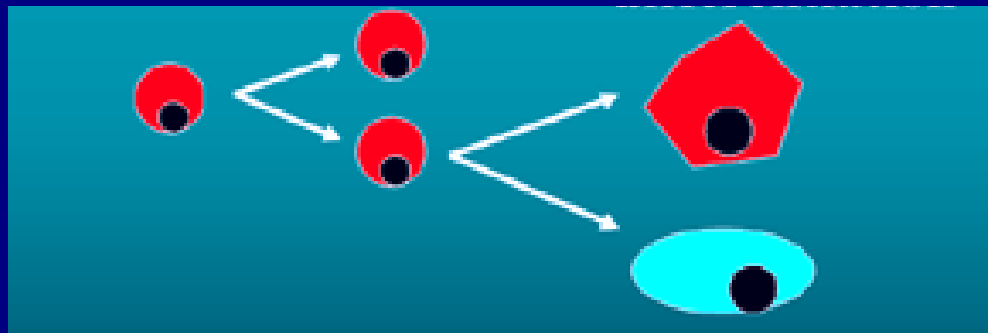
## **Czynniki warunkujące przyjęcie przeszczepu**

- 1. wystarczająca liczba komórek macierzystych**
- 2. dostępność „gniazd” dla komórek macierzystych**
- 3. zgodność tkankowa (HLA) dawcy i biorcy**  
**(GVHD vs odrzucenie)**

## Komórki macierzyste

to populacja komórek niezróżnicowanych, które są zdolne do podziału przez czas nieokreślony, do samoodnawiania i do generowania funkcjonalnych progenitorów wysoko wyspecjalizowanych komórek.

Ta definicja obejmuje komórki mające fizycznie różne lokalizacje, i które mają różne właściwości proliferacyjne i różne funkcje.

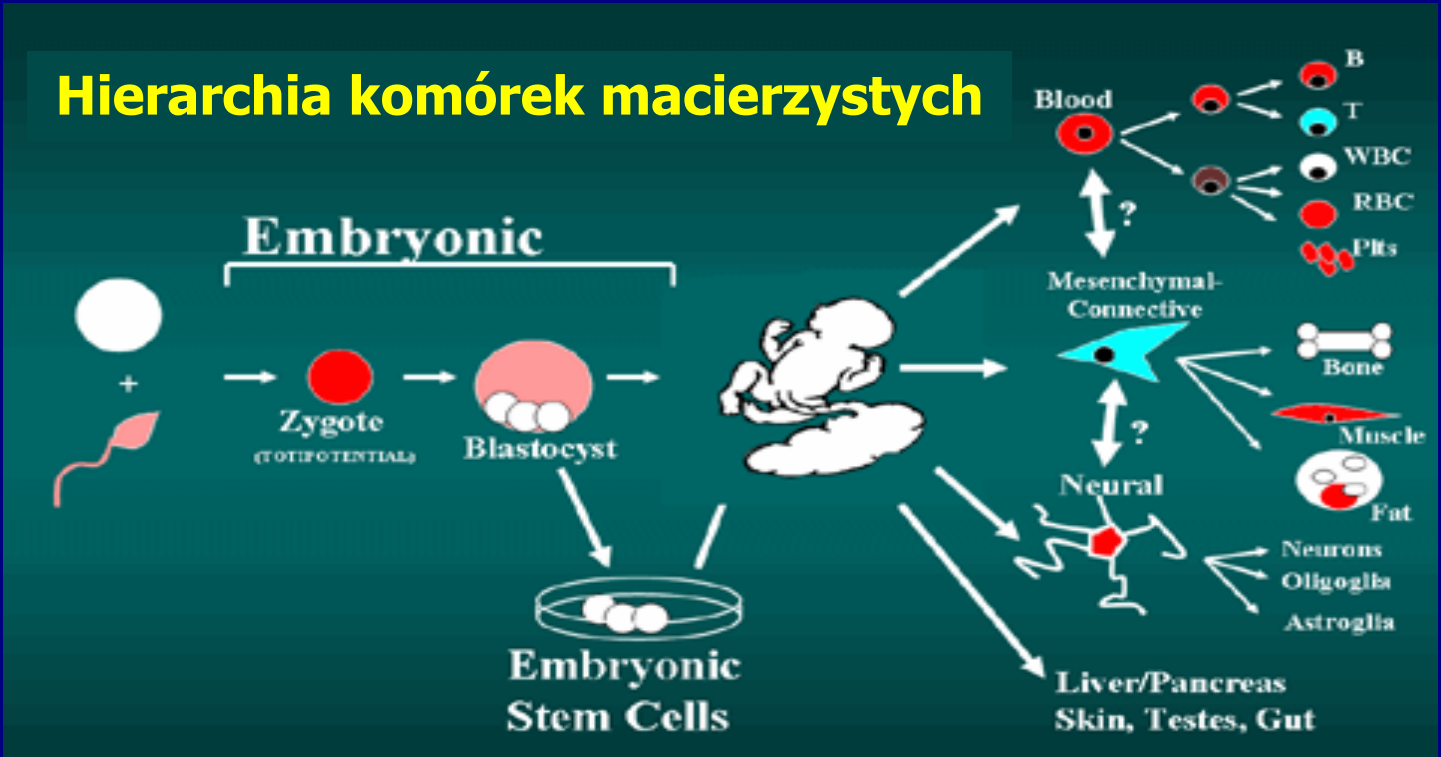


## Cechy komórki macierzystej

3. Zdolność do samoodnawiania, czyli zdolność do wytwarzania następnych komórek macierzystych
4. Zdolność do różnicowania się we wszystkie rodzaje komórek, dla których jest ona macierzysta (np. w szpiku kostnym znajduje się 11 głównych komórek, a w wątrobie tylko 1 rodzaj komórek macierzystych)
5. Zdolność do dojrzewania
6. Zdolność do rozmnażania się tj. do wytwarzania wystarczającej liczby komórek, aby pokryć zużycie

# Hierarchia komórek macierzystych = Rodzaje komórek macierzystych

- 2. Pełnopotencjalne (totipotencjalne), np. zygota
- 3. Wielopotencjalne (pluripotencjalne), np. komórki embrionalne
- 4. Organiczne (multipotencjalne, somatyczne, adult), np. krwiotwórcze



Najbardziej plastyczne → Najmniej plastyczne

**Krwiotwórcze komórki macierzyste** – są to somatyczne komórki macierzyste, zdolne wytworzyć wszystkie komórki krwi. Występują w ilości 1 / 25 tys. - 100 tys. komórek szpiku. Ich przeszczepienie jest istotą wszystkich zabiegów przeszczepiania komórek krwiotwórczych.

Charakterystyka:

- CD34
- CD133
- Lin<sup>-</sup>
- C-kit
- BCRP

## Wskazania do przeszczepiania komórek krwiotwórczych:

1. Hematologiczne choroby nowotworowe: ostre i przewlekłe białaczki, chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze, zespoły mielodysplastyczne, szpiczak mnogi
2. Hematologiczne choroby nie-nowotworowe: anemie aplastyczne (wrodzone i nabyte), hemoglobinopatie i talasemie, wrodzone niedobory immunologiczne
3. Nie-hematologiczne choroby nowotworowe: neuroblastoma, mięsak Ewinga, glioma, guzy tkanek miękkich, guzy germinalne, nowotwory narządowe (rak sutka, rak nerki, rak płuc, rak jajnika, rak okrężnicy, czerniak złośliwy i inne)
4. Choroby o podłożu autoimmunologicznym:
  - A. Neurologiczne: Multiple sclerosis, Myasthenia, Neuropathy, Amyotrophic lateral sclerosis, Guillain-Barré syndrome i inne,
  - B. Reumatologiczne: Systemic sclerosis, Systemic lupus erythematosus, Rheumatoid arthritis, Psoriatic arthritis, Juvenile idiopathic arthritis, Ankylosing spondylitis, Sjögren Syndrome, Vasculitis, Dermatomyositis, Mixed connective tissue disease, Cryoglobulinemia, Behçet's syndrome, Wegener's, Polychondritis i inne.
  - C. Hematological: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Autoimmune hemolytic anemia, Pure red cell aplasia, Pure white cell aplasia, Evans syndrome, Thrombotic thrombocytopenic purpura,
  - D. Inflammatory bowel disease
5. Wrodzone zespoły metaboliczne: adrenoleukodystrofia, osteopetroza, gangliozydoza typ I

# **Proces przeszczepiania komórek krwiotwórczych**

- A. pobranie komórek krwiotwórczych od dawcy**
- B. preparatyka komórek poza organizmem**
- C. odpowiednie przygotowanie biorcy**
- D. podanie komórek do organizmu biorcy**

**„przeszczepienie” – to zabieg**

**„przeszczep” – to materiał tkankowy**

# Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych

**A**



DONOR usually HLA-matched sibling



c 750ml bone marrow aspirated from iliac crest

± T cell depletion by monoclonal antibodies

**B**

bone marrow graft: donor marrow infused intravenously

**C**

high-dose chemotherapy ± total body irradiation

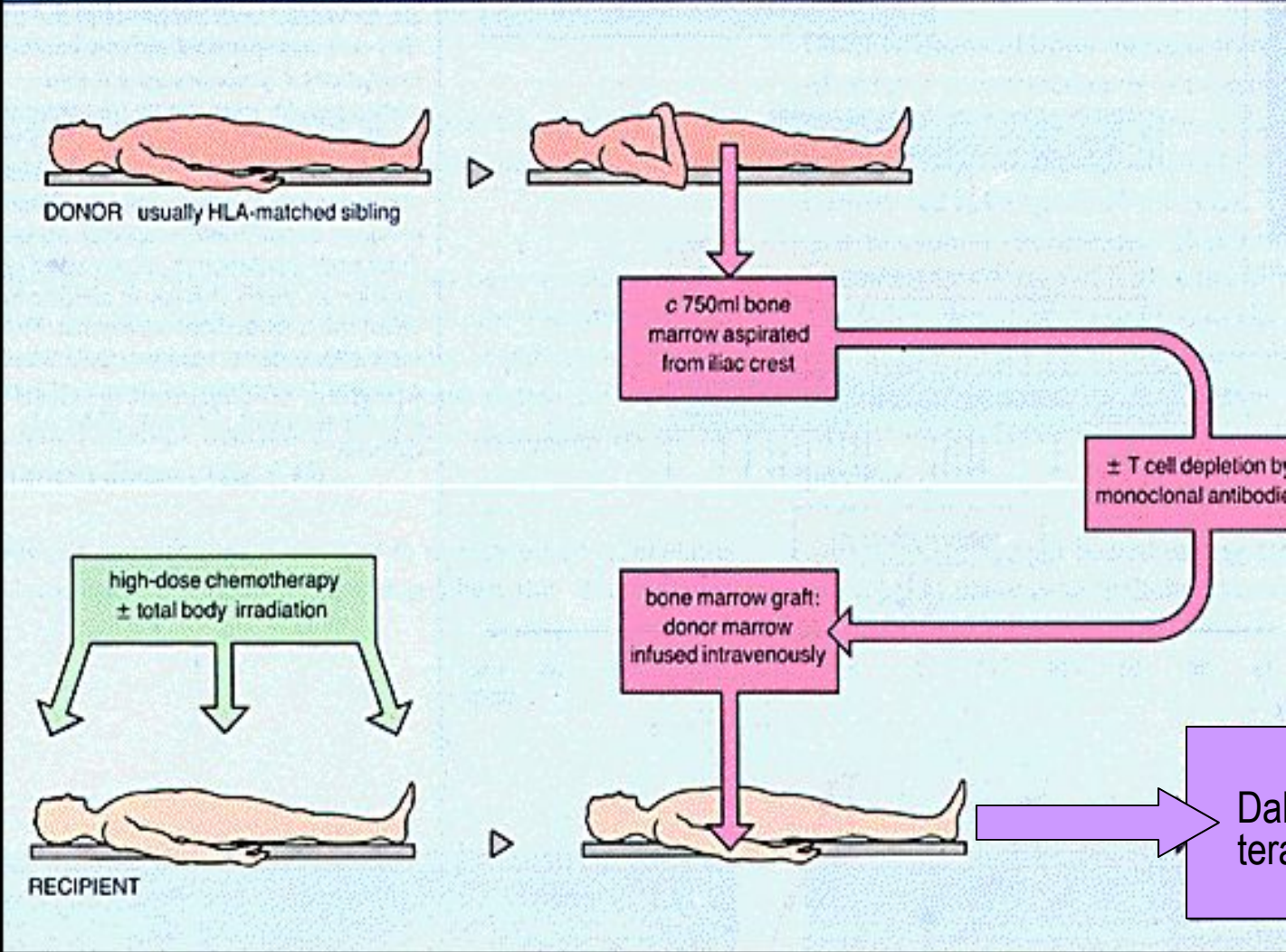


RECIPIENT

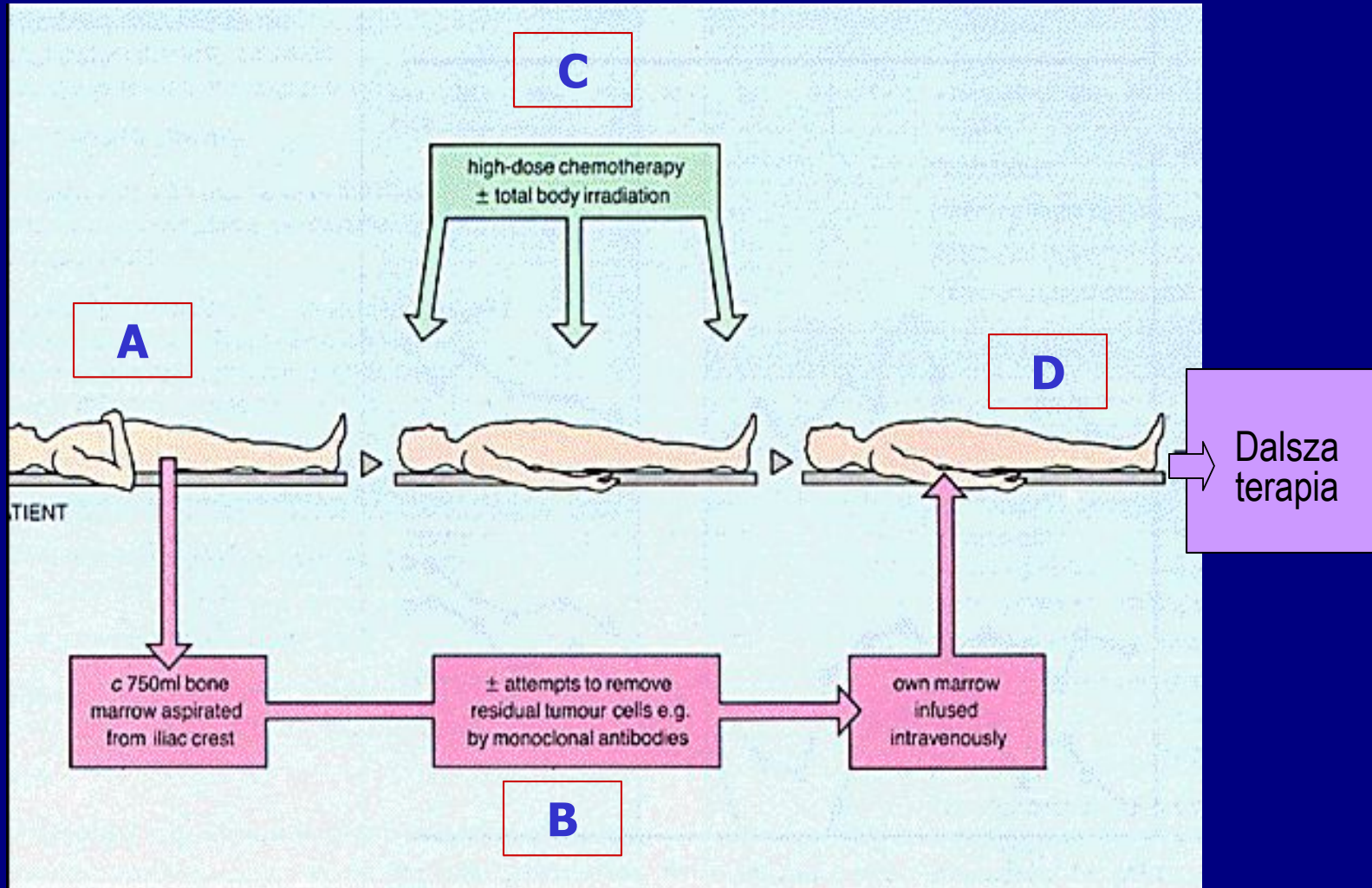


Dalsza terapia

**D**



# Autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych



# **Kliniczne etapy przeszczepienia komórek krwiotwórczych**

- 1. Okres przedprzeszczepowy (kondycjonowanie)**
- 2. Przeszczepienie komórek macierzystych**
- 3. Okres poprzyszczepowy**
  - a. Okres neutropenii: do około +30 dnia**
  - b. Wczesny okres poprzyszczepowy: do około +100 dnia**
  - c. Późny okres poprzyszczepowy: po dniu +100**

# **Pobranie komórek krwiotwórczych**

**Ze szpiku**

**Separacja z krwi obwodowej**

## **Inżynieria komórkowa i preparatyka**

- **usuwanie erytrocytów i osocza**
- **usuwanie limfocytów T**
- **selekcja pozytywna komórek hematopoetycznych CD34+ /CD133+**
- **selekcja negatywna komórek o fenotypie nowotworu np. CD20+**

## **Okres po przeszczepieniu**

**Przeprowadzenie chorego przez okres:**

- mieloablacji (4-8 tygodni)**
- immunosupresji (12 miesięcy i dłużej)**

## **Powikłania po przeszczepieniu**

- **Zakażenia**
- **Toksyczne w wyniku postępowania mieloablacyjnego**
- **Immunologiczne (GVHD i odrzucanie przeszczepu)**

## **Powikłania infekcyjne**

- **Bakteryjne**
- **Wirusowe**
- **Grzybicze**
- **Pierwotniakowe**

## **Choroba przeszczep-przeciwno-gospodarzowi (GVHD)**

**= stan występujący po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, w którym immunokompetentne komórki dawcy zapoczątkowują reakcje immunologiczne przeciwko tkankom biorcy i atakują jego narządy**

# **Niepowodzenia po transplantacji komórek krwiotwórczych**

**Powikłania toksyczne**

**Zakażenia**

**Wznowy**

**GVHD**

# **Wyleczalność po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych**

<b>Ostra białaczka limfoblastyczna I remisja</b>	<b>76%-94%</b>
<b>Ostra białaczka limfoblastyczna II remisja</b>	<b>42%-61%</b>
<b>Ostra białaczka mieloblastyczna</b>	<b>40%-66%</b>
<b>Przewlekła białaczka szpikowa</b>	<b>49%-71%</b>
<b>Chłoniaki nieziarnicze</b>	<b>ok. 61%</b>
<b>Wrodzone i nabyte anemie aplastyczne</b>	<b>ok. 90%</b>
<b>Wrodzone niedobory odporności</b>	<b>ok. 65%</b>
<b>Guzy lite</b>	<b>ok. 40%</b>

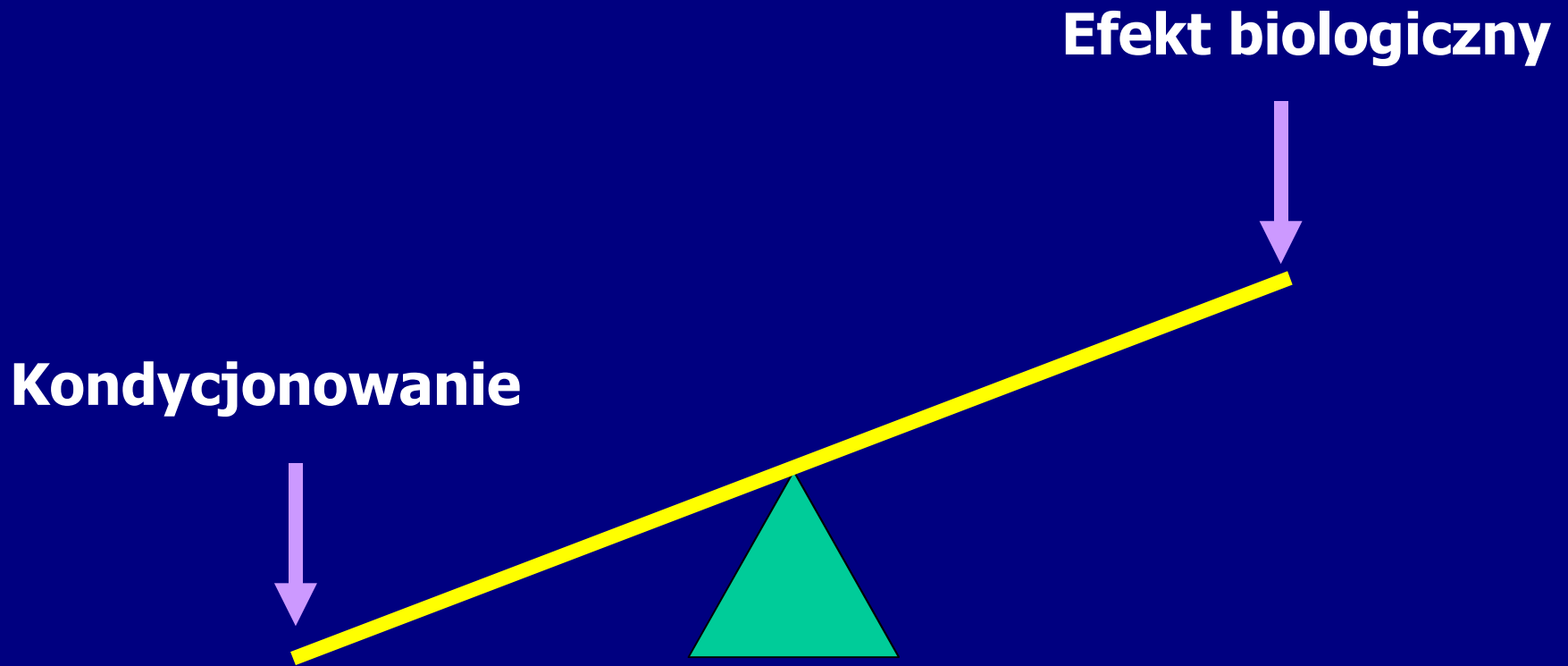
# **Przyszłość przeszczepiania komórek krwiotwórczych**

- 1. Udoskonalanie aktualnie stosowanych metod**
- 2. Zastosowanie nowych leków (Glivec, przeciwciała monoklonalne)**
- 3. Rozszerzenie zastosowania terapii komórkowej w hematologii i onkologii**
- 4. Rozszerzenie wskazań poza hematologię i onkologię (np. choroby z autoimmunizacji)**

# Możliwości rozwiązywania problemów w transplantologii komórek krwiotwórczych

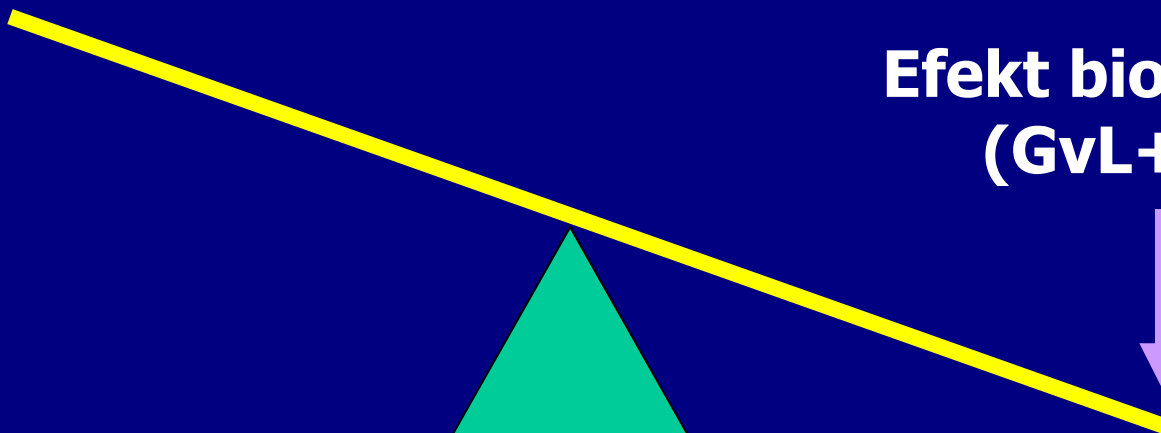
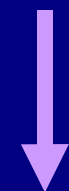
<b>Wznowa</b>	- graft-versus-tumor
<b>GVHD</b>	- deplecja komórek T
<b>Infekcja</b>	- ↑ rekonstytucja
<b>Odrzucenie</b>	- megadawki CD34
<b>Brak dawców</b>	- krew pępowinowa
<b>Mała ilość komórek</b>	- ekspansja ex vivo
<b>Toksyczność</b>	- mini-transplantacja

# Istota klasycznego zabiegu przeszczepiania komórek krwiotwórczych



# Istota zabiegu przeszczepiania komórek krwiotwórczych o zredukowanej intensywności

**Kondycjonowanie = RIC**



**Efekt biologiczny  
(GvL+DLI)**



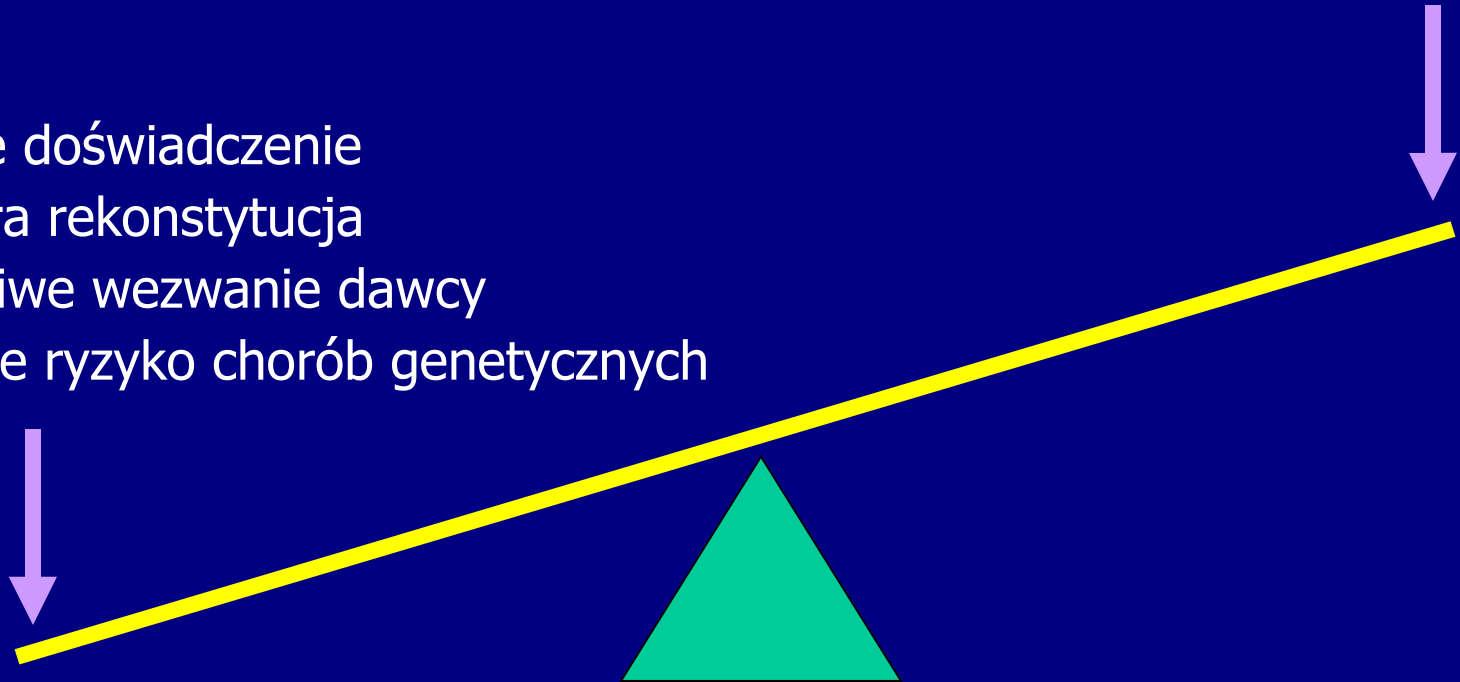
RIC – kondycjonowanie o zredukowanej toksyczności  
GvL – reakcja przeszczepu przeciwko chorobie  
DLI – infuzja limfocytów dawcy

## Krew pępowinowa

- Małe doświadczenie
- Gorsza rekonstytucja
- Niemożliwe wezwanie dawcy
- Wyższe ryzyko chorób genetycznych

## Szpik

- Duże doświadczenie
- Dobra rekonstytucja
- Możliwe wezwanie dawcy
- Niskie ryzyko chorób genetycznych

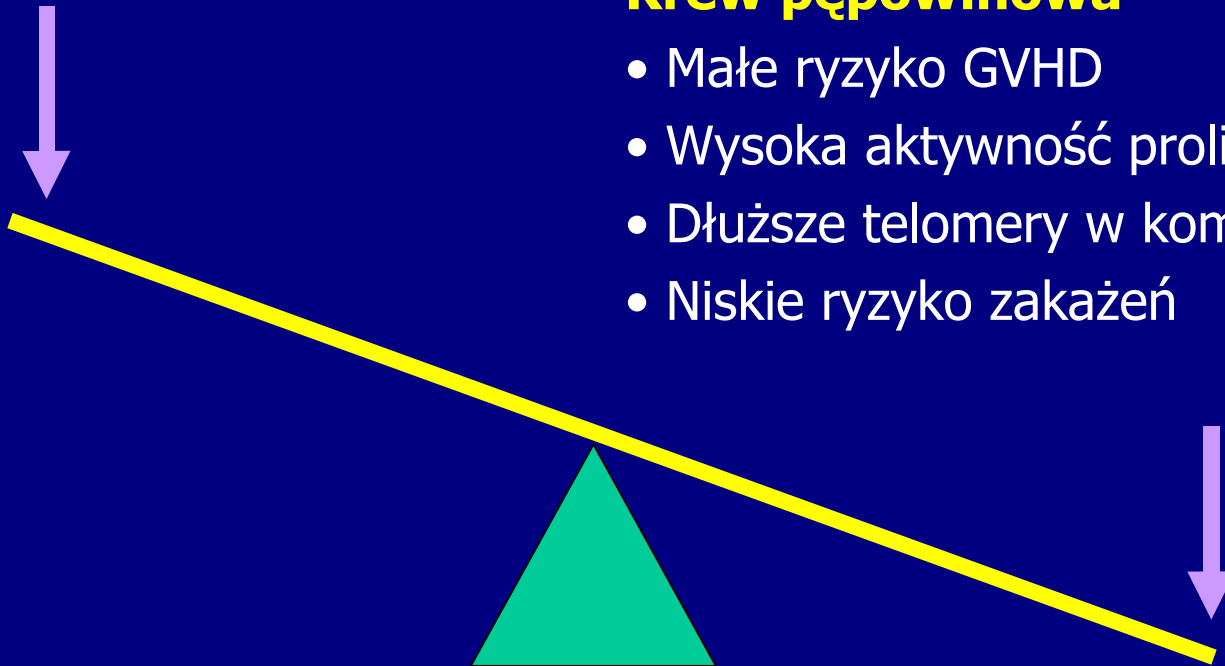


## Szpik

- Duże ryzyko GVHD
- Mniejsza aktywność proliferacyjna
- Krótsze telomery
- Większe ryzyko zakażeń

## Krew pępowinowa

- Małe ryzyko GVHD
- Wysoka aktywność proliferacyjna
- Dłuższe telomery w komórkach
- Niskie ryzyko zakażeń



**Plastyczność i przeróżnicowywanie komórek  
macierzystych: potencjalne możliwości  
terapii regeneracyjnej w innych działach  
medycyny**