

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).

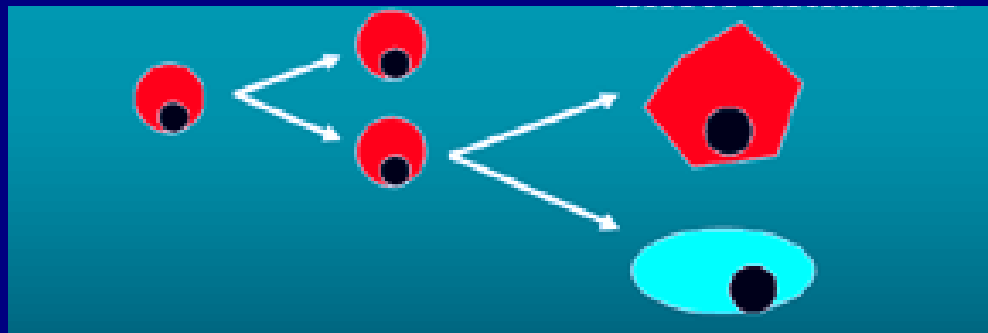
Czynniki warunkujące przyjęcie przeszczepu

- 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.

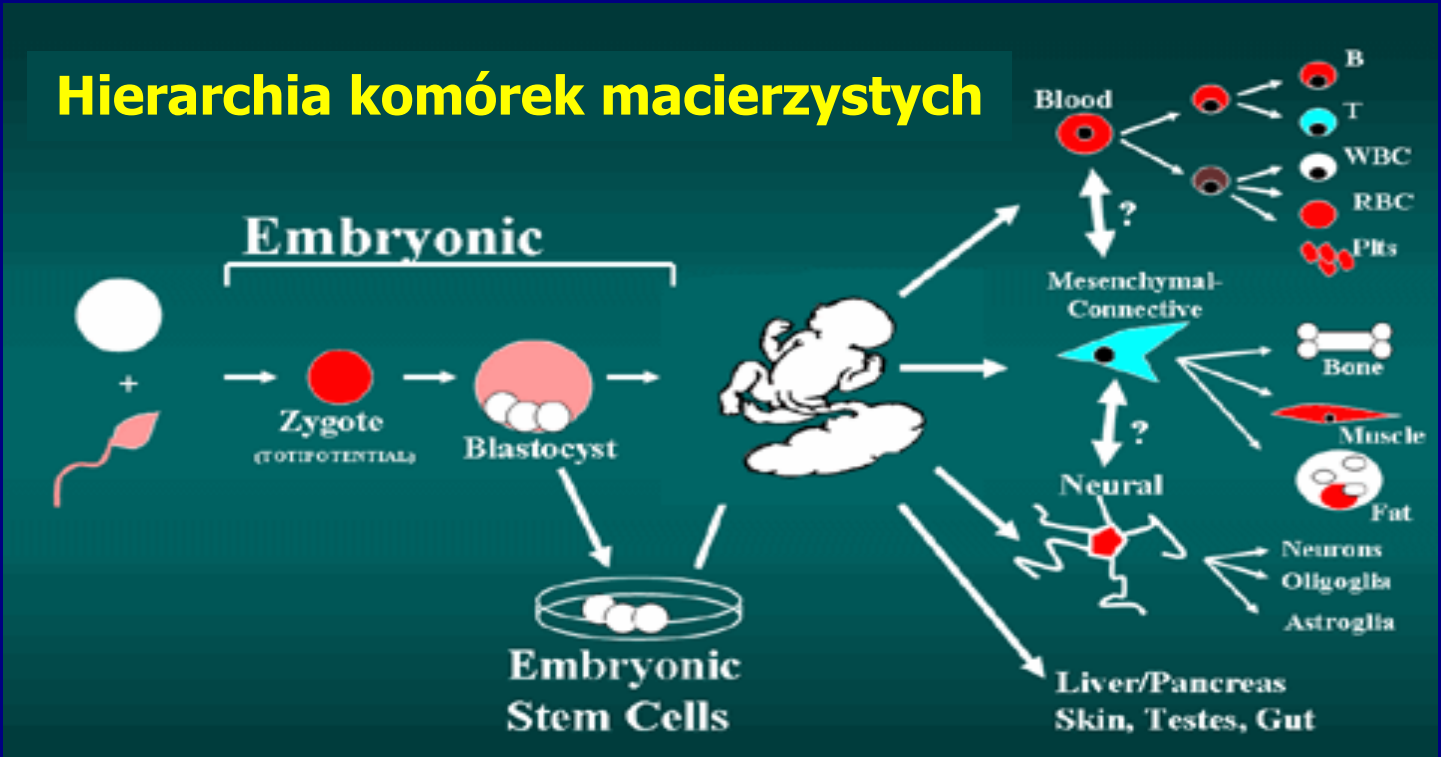


Cechy komórki macierzystej

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⁻
- 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

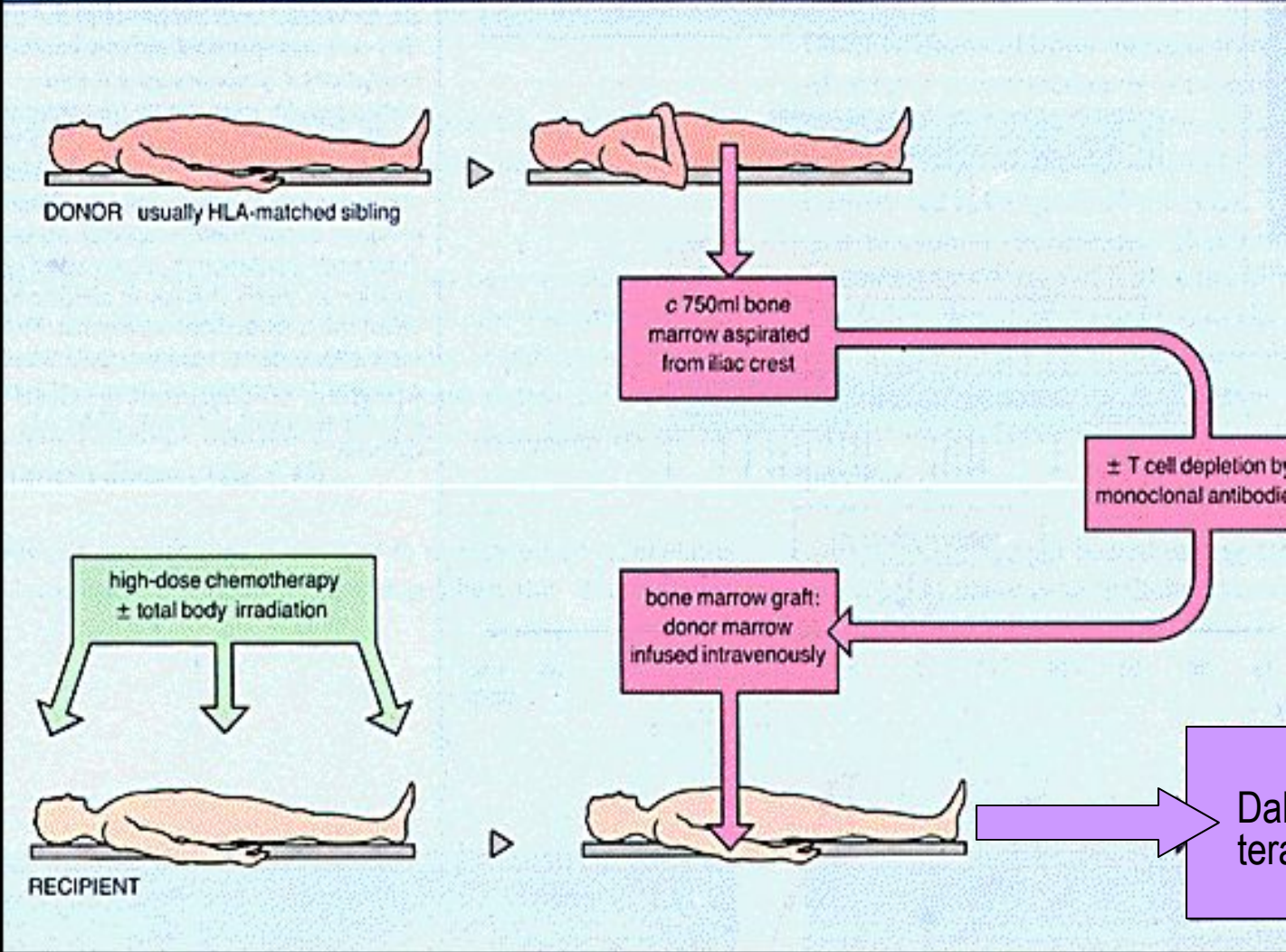


RECIPIENT

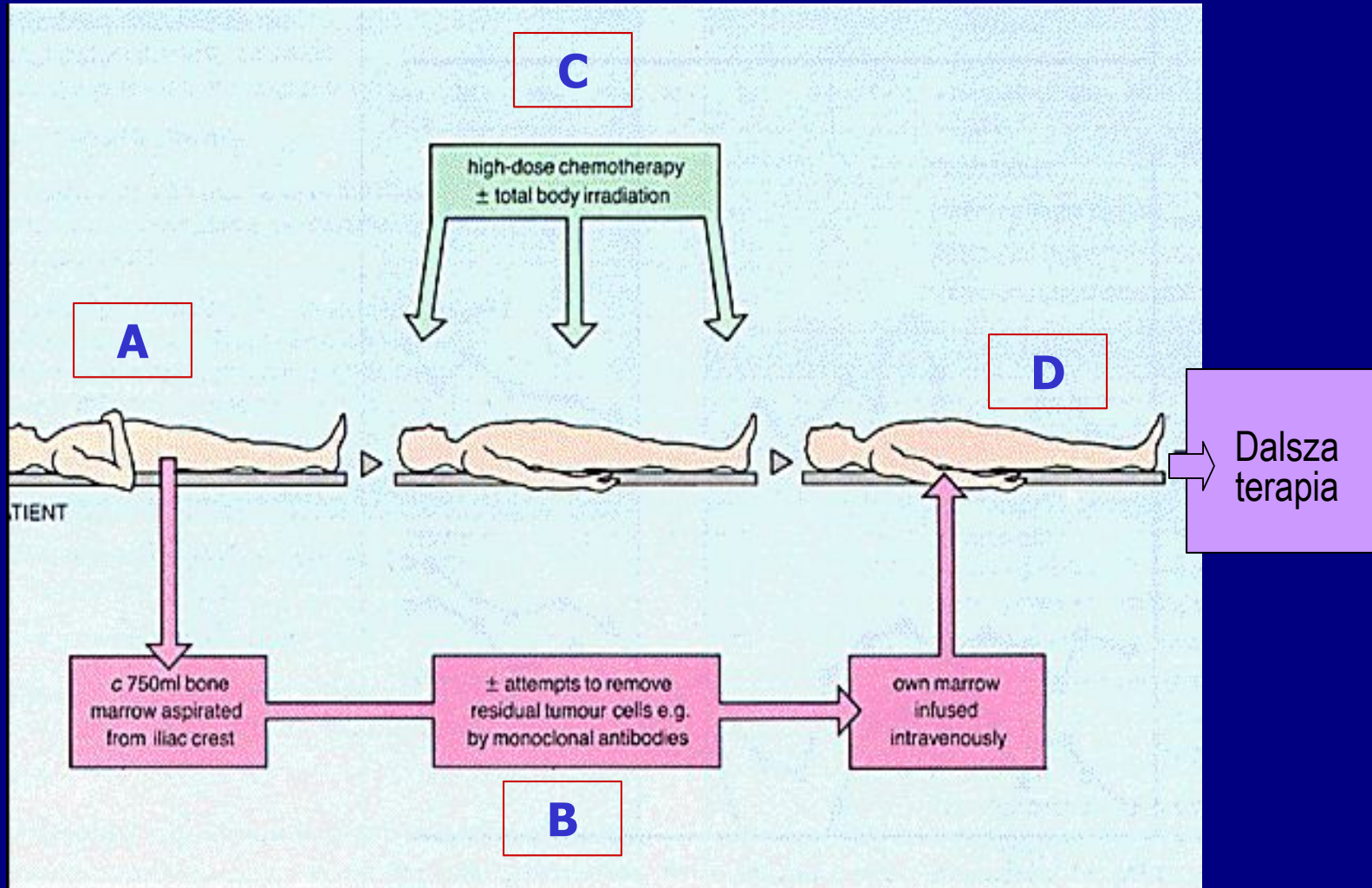


Dalsza terapia

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

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

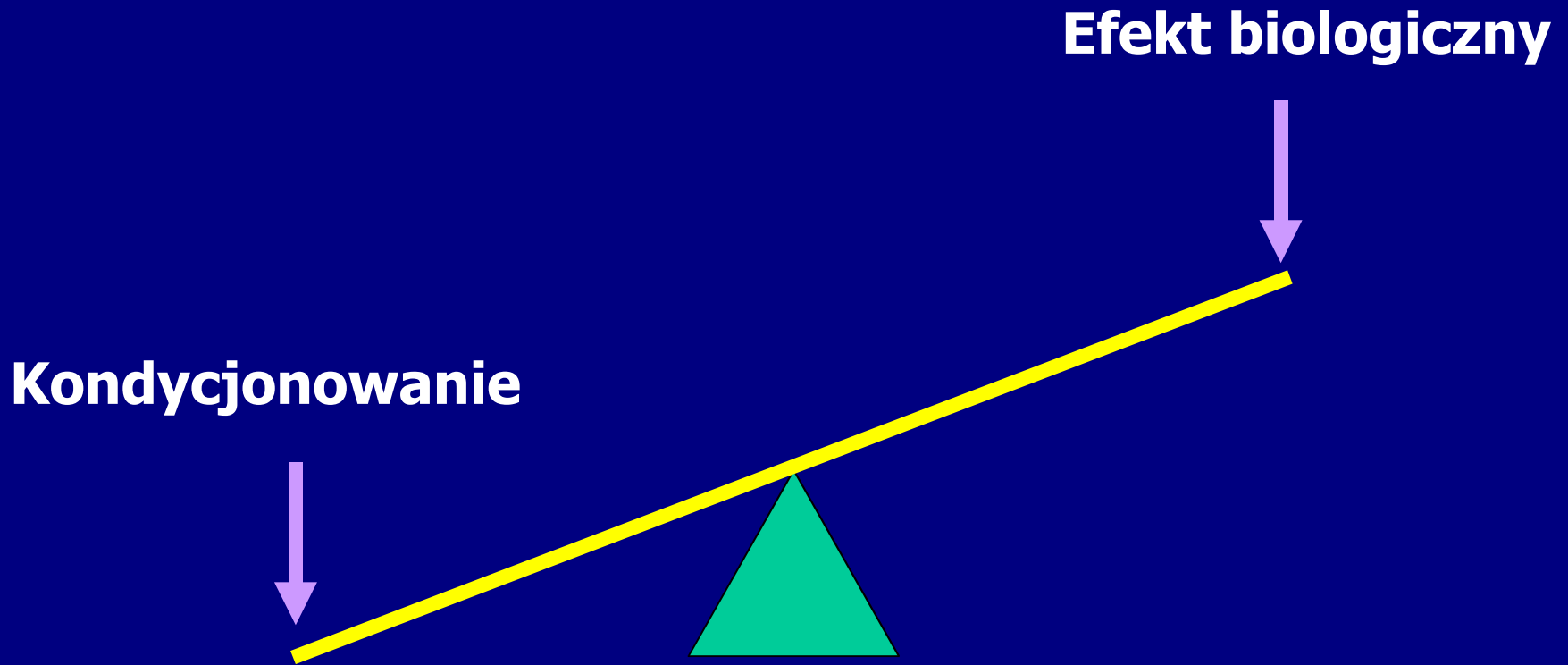
Przyszłość przeszczepiania komórek krwiotwórczych

- 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

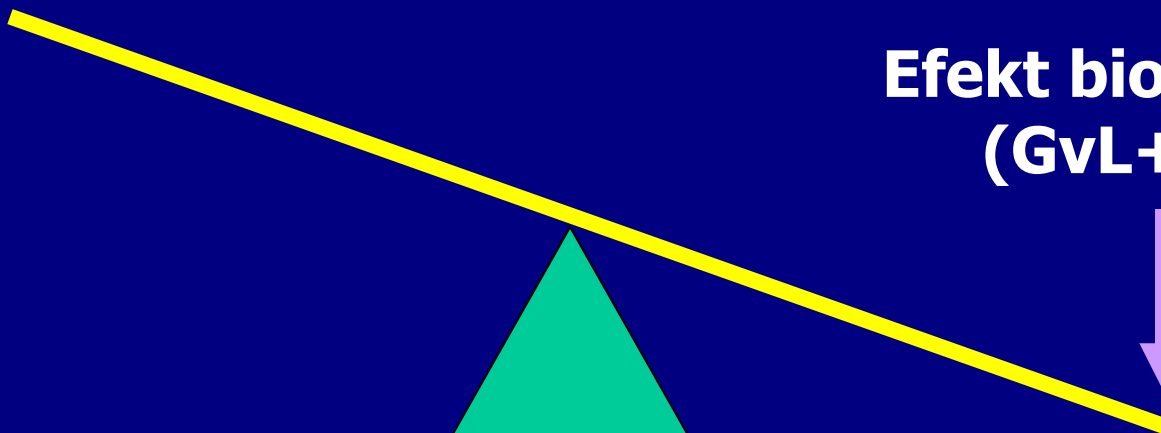
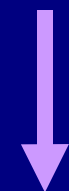
Wznowa	- graft-versus-tumor
GVHD	- deplecja komórek T
Infekcja	- ↑ rekonstytucja
Odrzucenie	- megadawki CD34
Brak dawców	- krew pępowinowa
Mała ilość komórek	- ekspansja ex vivo
Toksyczność	- mini-transplantacja

Istota klasycznego zabiegu przeszczepiania komórek krwiotwórczych



Istota zabiegu przeszczepiania komórek krwiotwórczych o zredukowanej intensywności

Kondycjonowanie = RIC



**Efekt biologiczny
(GvL+DLI)**



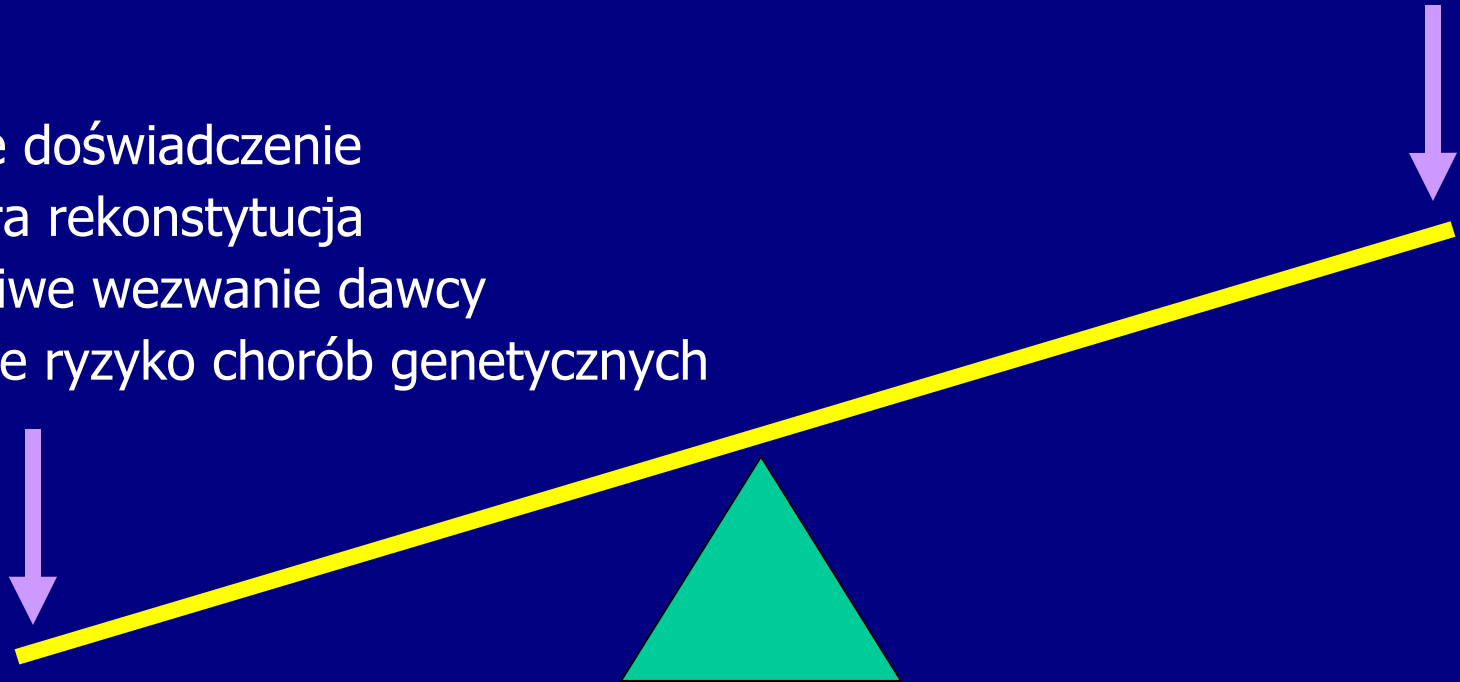
RIC – kondycjonowanie o zredukowanej toksyczności
GvL – reakcja przeszczepu przeciwko chorobie
DLI – infuzja limfocytów dawcy

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

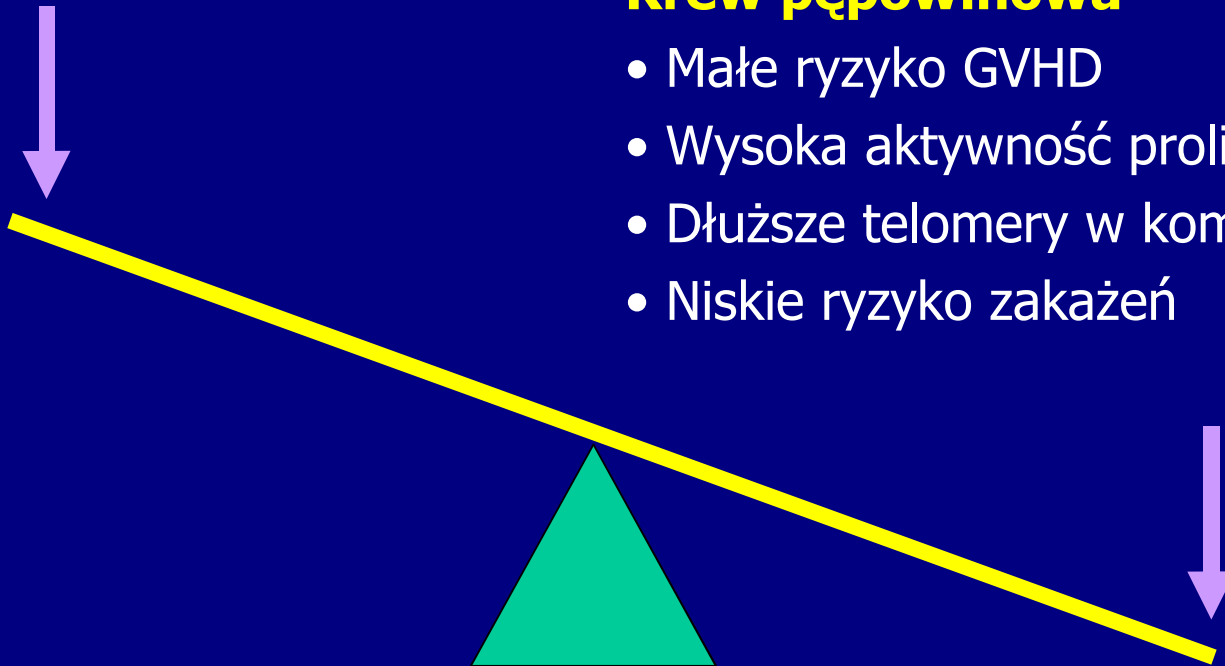


Szpik

- 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**