

Przeszczepianie krwi pępowinowej

Autor: **prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński**

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. Jurasza w Bydgoszczy

Kierownik Katedry: prof. dr hab. Mariusz Wysocki

Słowa kluczowe: komórki macierzyste, komórki krwiotwórcze, krew pępowinowa, przeszczepianie, bankowanie krwi pępowinowej

Krew pępowinowa od dawców niespokrewnionych jest ważnym źródłem allogenicznych komórek krwiotwórczych w terapii chorób nowotworowych i nienowotworowych. Krew pępowinowa zawiera wystarczającą liczbę komórek krwiotwórczych do przeszczepienia u dzieci. Dzięki postępowi biotechnologicznemu przeszczepienie krwi pępowinowej jest możliwe również u pacjentów dorosłych, jednak z licznymi ograniczeniami. Krew pępowinowa zawiera komórki macierzyste możliwe do zastosowania w potencjalnej terapii regeneracyjnej. Należy promować publiczne bankowanie krwi pępowinowej. Wyjątkiem jest sytuacja, gdy może skorzystać z tego członek rodziny. Ze względu na strategię doboru dawców komórek krwiotwórczych oraz homogenność etniczną, w populacji polskiej bardzo rzadko istnieją wskazania do przeszczepienia krwi pępowinowej.

Krew pępowinowa to krew znajdująca się w łożysku i pępowinie. Komórki i substancje znajdujące się w krwi pępowinowej przyczyniają się do rozwoju nowego organizmu w okresie życia płodowego. Krew pępowinowa jest bogatym źródłem komórek macierzystych (w tym: komórek krwiotwórczych i mezenchymalnych), które mają istotny udział w szybkim rozwoju płodu [1–3]. Objętość krwi pępowinowej dostępnej po porodzie zazwyczaj waha się w granicach 60–80 ml, chociaż wyjątkowo może sięgać do 120 ml.

RODZAJE KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Komórki macierzyste to niezróżnicowane komórki, które są zdolne do samoodnawiania, do podziału przez czas nieokreślony i do generowania funkcjonalnie aktywnych komórek prekursorowych (progenitorowych) dla wysoko wyspecjalizowanych komórek, charakterystycznych dla poszczególnych typów tkanek.

Istnieje hierarchia komórek macierzystych, różne rodzaje o różnym stopniu możliwości rozwojowych [4]: (1) potępotencjalne (totipotencjalne), które mogą zapoczątkować rozwój nowego życia; w praktyce taką właściwość posiada tylko zapłodniona komórka jajowa (zygota); (2) wielopotencjalne (pluripotencjalne), które mogą zapoczątkować rozwój wszystkich tkanek; takimi komórkami są np. komórki embrionalne; (3) organiczne (multipotencjalne, somatyczne, typu dorosłego), z których może rozwinąć się jeden rodzaj tkanki; takie komórki to np. komórki krwiotwórcze, które są podstawą wszystkich zabiegów przeszczepiania komórek krwiotwórczych. Prawdopodobnie dla każdego rodzaju tkanki istnieją jej komórki macierzyste, z których rozwijają się wszystkie komórki tej tkanki. Dla większości tkanek wykazano istnienie takich komórek macierzystych typu dorosłego. Określenie „typu dorosłego” oznacza odróżnienie tych komórek od komórek embrionalnych. Komórki typu dorosłego występują zarówno u osób dorosłych, jak i noworodków oraz w rozwijającym się płodzie.

ŹRÓDŁA KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Krwiotwórcze komórki macierzyste (KKM) należą do komórek macierzystych somatycznych, czyli typu dorosłego, o charakterze multipotencjalnym, zdolne wytworzyć wszystkie komórki krwi. Komórki krwiotwórcze występują w organizmie dorosłym w szpiku kostnym (BM, *bone marrow*), w ilości jedna na 25–100 tys. komórek szpiku [5]. Ze względu jednak na bogatą komórkowość szpiku kostnego pobranie wymaganej liczby KKM ze szpiku dawcy do przeszczepienia ich biorcy zazwyczaj nie stanowi większego problemu, pod warunkiem porównywalnej masy ciała dawcy i biorcy. Przeszczepienie KKM jest istotą wszystkich zabiegów przeszczepiania komórek krwiotwórczych. Komórki krwiotwórcze mają swoje markery fenotypowe, spośród których w praktyce klinicznej najważniejsze to: CD34, CD133 i C-kit. Posiadają też białka oporności wielolekowej BCRP, które ułatwiają ich przeżycie.

Źródłami komórek krwiotwórczych oprócz szpiku kostnego są krew obwodowa (PBSC, *peripheral blood stem cells*) i krew pępowinowa (CB, *cord blood*). W warunkach fizjologicznych we krwi obwodowej KKM występują w ilościach niewykrywalnych, natomiast po kilkudniowej stymulacji szpiku kostnego czynnikami wzrostu hematopoezy, KKM powstają w tak dużych ilościach, że przechodzą do krwi obwodowej i mogą być z niej zebrane dzięki użyciu separatorów komórkowych podczas zabiegu aferezy (separacji) komórkowej. Takie postępowanie jest rutynowo wykorzystywane przed zabiegami przeszczepienia KKM z krwi obwodowej (PB SCT).

PRZESZCZEPIANIE KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych to zabieg polegający na wprowadzeniu zdrowych komórek krwiotwórczych w miejsce przekształconych nowotworowo (np. w przebiegu białaczek) lub wadliwie funkcjonujących (np. w przebiegu wrodzonych lub nabytych zespołów niewydolności szpiku, wrodzonych niedoborów odporności, wrodzonych defektów metabolicznych) [6, 7].

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych prowadzi w efekcie do wymiany w organizmie biorcy wszystkich komórek układu krwiotwórczego. Oznacza to, że w organizmie biorcy erytrocyty, płytki krwi i leukocyty będą miały pochodzenie od dawcy. Pacjent po przeszczepie będzie miał więc grupę krwi dawcy, a jego leukocyty będą miały DNA dawcy. W praktyce oznacza to wymianę układu chłonnego i całego układu odpornościowego u biorcy przeszczepu na układ odpornościowy dawcy. Również wszystkie enzymy, które są obecne w leukocytach, erytrocytach i płytkach krwi będą miały swoje pochodzenie od dawcy. Ma to ogromne znaczenie praktyczne ze względu na możliwość korekcji różnych wrodzonych zaburzeń metabolicznych [6].

DAWCY KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Dawcami KKM mogą być (a) dawca rodzinny, zgodny w układzie antygenów zgodności tkankowej HLA (istnieje około 25% szans, że każde rodzeństwo ma takie same antygeny HLA jak pacjent); (b) niespokrewnionych dawców szpiku (obecnie ponad 29,2 mln zarejestrowanych dawców), znajdujących się w ogólnoświatowym rejestrze dawców BMDW (*Bone Marrow Donor Worldwide*); (c) banki krwi pępowinowej (Netcord, Eurocord) (obecnie ponad 720 tys. jednostek krwi pępowinowej, których dane również znajdują się w rejestrze BMDW; www.bmdw.org).

Przeszczepianie KKM jest uznaną metodą terapeutyczną w hematologii, onkologii i immunologii i odbywa się w ramach międzynarodowej współpracy związanej z pobieraniem komórek krwiotwórczych i opartej na wzajemnym zaufaniu oraz dobrej woli dawców. Po zabiegu przeszczepienia KKM w organizmie biorcy rozwija się układ krwiotwórczy i układ odpornościowy dawcy, czego efektem jest zmiana grupy krwi, chimeryzm DNA leukocytów oraz reakcje przeszczep-przeciwko-gospodarzowi i przeszczep-przeciwko-chorobie. W chwili obecnej, spośród wszystkich metod terapeutycznych stosowanych w medycynie, przeszczepianie KKM jest metodą najbardziej ingerującą w układ odpornościowy człowieka.

ZALETY KRWI PĘPOWINOWEJ JAKO ŹRÓDŁA KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Pod względem biologii komórkowej, w porównaniu z komórkami krwiotwórczymi osób dorosłych, komórki krwiotwórcze krwi pępowinowej mają wyższe zdolności proliferacyjne, wyższe zdolności tworzenia kolonii *ex vivo*, wyższą aktywność cyklu komórkowego, autokrynną możliwość produkcji czynników wzrostu i dłuższe telomery [4].

Kliniczne zalety krwi pępowinowej stosowanej do transplantacji to jej szybka dostępność, bardzo krótki czas poszukiwania (praktycznie od razu, w momencie przeszukiwania rejestru), niskie ryzyko transmisji chorób infekcyjnych, zredukowana reaktywność immunologiczna, a tym samym niskie ryzyko odrzucenia przeszczepu, niskie ryzyko ostrej i przewlekłej choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GVHD), zredukowana alloreaktywność dająca możliwość przeszczepienia przy niezgodności HLA pomiędzy biorcą i dawcą. Takich możliwości praktycznie nie dają komórki pobrane od dawcy częściowo niezgodnego w HLA, gdyż komórki osoby dorosłej wykazują małą tolerancję odpornościową, a tym samym duże ryzyko rozwoju GVHD [8].

Ponieważ antygeny HLA są charakterystyczne dla każdej populacji etnicznej, dobieranie krwi pępowinowej częściowo niezgodnej w HLA ma duże znaczenie w przypadku różnorodności etnicznej pacjenta związanej z mieszaniami ras etnicznych, gdyż w takiej populacji trudno

znaleźć geny charakterystyczne. Ponieważ populacja polska jest bardzo homogenna pod względem etnicznym i dla pacjenta polskiego łatwo dobrać dawcę niespokrewnionego wśród polskich dawców, w naszym kraju zapotrzebowanie na przeszczepianie krwi pępowinowej jest rzadkością, gdyż rzadko nie udaje się dobrać dawcy zgodnego w co najmniej 9/10 głównych HLA.

WADY KRWI PĘPOWINOWEJ JAKO ŹRÓDŁA KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Wadami krwi pępowinowej stosowanej do transplantacji są mniejsza niż w przypadku przeszczepiania szpiku lub komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej liczba komórek krwiotwórczych skutkująca opóźnioną odnową hematologiczną w szpiku biorcy i w efekcie wzrostem ryzyka poważnych powikłań infekcyjnych. Istnieje też minimalne ryzyko przeniesienia nierozpoznanej choroby genetycznie uwarunkowanej.

Liczba komórek krwiotwórczych w krwi pępowinowej jest więc ograniczeniem możliwości przeszczepowych. Jedna jednostka krwi pępowinowej zawiera z reguły liczbę komórek krwiotwórczych zapewniających bezpieczne wykonanie przeszczepienia u pacjenta ważącego do około 30 kg, co w praktyce oznacza dzieci do około 12. r.ż. Wykazano jednak, że istnieją możliwości pokonania tej bariery, poprzez: przetoczenie 2 jednostek krwi pępowinowej zbliżonej pod względem charakterystyki antygenów HLA; podanie krwi pępowinowej bezpośrednio do szpiku kostnego biorcy lub namnożenie (ekspansja) *ex vivo* w warunkach laboratoryjnych komórek krwi pępowinowej. Należy jednak podkreślić, że wszystkie te metody mają charakter badań naukowych i powinny być traktowane jako eksperyment leczniczy.

PRZESZCZEPIANIE KRWI PĘPOWINOWEJ

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych krwi pępowinowej (CBT, *cord blood transplantation*) jest uznaną metodą terapeutyczną, wykonywaną od roku 1988 [1]. Pierwsze przeszczepienie krwi pępowinowej wykonała w Paryżu Eliane Gluckman we współpracy z Halem Broxmeyerem z banku krwi w Nowym Jorku w roku 1988 u 5-letniego chłopca z wrodzoną niedokrwistością typu Fanconiego. Komórki krwiotwórcze pochodziły od jego siostry. Natomiast pierwsze przeszczepienie krwi pępowinowej od dawcy niespokrewnionego, a także pierwsze przeszczepienie krwi pępowinowej od dawcy haploidentycznego (tj. zgodnego w HLA w 50%) wykonała Joanne Kurtzberg w Durham (Karolina Północna, USA) w 1993 r.

Pierwszego przeszczepienia izolowanej krwi pępowinowej w Polsce dokonał 12 października 2000 r. w Poznaniu zespół prof. Jacka Wachowiaka. Pierwsza krew pępowinowa pocho-

dziła z Banku Krwi Pępowinowej w Warszawie kierowanego przez prof. Bożenę Mariańską. Wcześniej zabieg przeszczepienia krwi pępowinowej, ale w połączeniu z przeszczepieniem szpiku, wykonano w Dolnośląskim Centrum Transplantacji Komórkowych we Wrocławiu. Zabiegi takie wykonano również w następnych latach w klinikach hematologii i onkologii dziecięcej we Wrocławiu, Bydgoszczy i Lublinie [9], a także u pacjentów dorosłych w Klinice Hematologii w Warszawie.

Według danych New York Blood Center ocenia się, że do chwili obecnej na świecie wykonano około 40 tys. CBT. W ośrodkach zrzeszonych w sieci EuroCord (www.eurocord.org) przeszczepienie wykonano u ponad 11 tys. pacjentów, w tym pojedynczej jednostki krwi pępowinowej wykonywano w 64%, dwóch jednostek w 20%, a w pozostałych przypadkach CBT wykorzystano w inny sposób (np. mieszany przeszczep, doszpikowy, po ekspansji komórkowej *ex vivo*).

Przyjmuje się zazwyczaj, że minimalna liczba komórek krwi pępowinowej zapewniająca bezpieczeństwo pacjentowi to: całkowita liczba komórek $> 3 \times 10^7/\text{kg}$ cc biorcy, liczba komórek krwiotwórczych CD34 $> 2 \times 10^5/\text{kg}$, a liczba limfocytów T o fenotypie CD3 $> 4 \times 10^6/\text{kg}$. Są to wymogi około 10-krotnie niższe niż w przypadku przeszczepiania komórek krwiotwórczych pochodzących z innych źródeł (PBSCT/BMT).

WSKAZANIA DO PRZESZCZEPIANIA KRWI PĘPOWINOWEJ

Znaczenie krwi pępowinowej jako źródła komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego jest duże i w praktyce klinicznej w transplantologii, i takie przeszczepianie może być z powodzeniem stosowane jako alternatywne źródło komórek hematopoetycznych dla pacjentów z chorobami nowotworowymi hematologicznymi i niehematologicznymi, w zespołach niewydolności szpiku kostnego, w hemoglobinopatiach, we wrodzonych zespołach zaburzeń odporności i wrodzonych chorobach metabolicznych. Najczęstsze wskazania do CBT to choroby nowotworowe (ALL, AML, MDS, przewlekłe białaczki i NHL) oraz nienowotworowe (zespoły niewydolności szpiku, wrodzone niedobory odporności, choroby metaboliczne i hemoglobinopatie) [6].

PRZEBIEG I SKUTECZNOŚĆ PRZESZCZEPIANIA KRWI PĘPOWINOWEJ

CBT jest aktualnie uważane za równie efektywne jak PBSCT/BMT u dzieci oraz dorosłych, u których zawiodły dotychczas stosowane metody terapii. Wszystkie wskazania do przeszczepienia komórek krwiotwórczych PBSCT/BMT są również aktualne do przeszczepiania krwi pępowinowej. Również wszystkie techniki i metody terapeutyczne obej-

mujące kondycjonowanie, stosowane leki, terapię immunosupresyjną, metody deplecji komórkowej celem profilaktyki GVHD stosowane podczas przeszczepiania PBSCT/BMT są wykorzystywane w CBT.

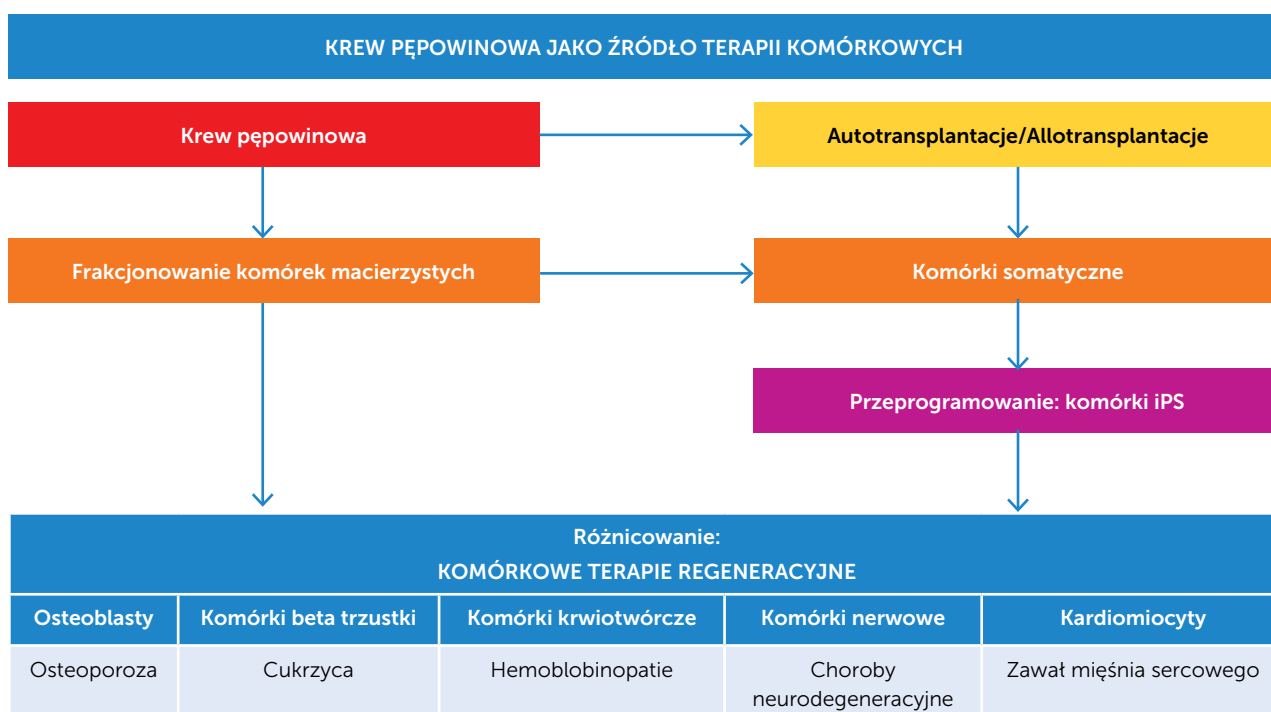
Według aktualnych danych EuroCord, długotrwałe wyleczenie z ostrej białaczki uzyskuje około 50% dzieci leczonych tą metodą, przy czym wyniki przeszczepień w ostatnich latach są znacznie lepsze niż wykonywanych w poprzednich latach. Jednocześnie wyniki przeszczepień wykonywanych u pacjentów dorosłych są około 5–10% gorsze, zresztą podobnie jak przy innych źródłach komórek krwiotwórczych. Biorąc pod uwagę wszystkie CBT u dzieci, lepsze wyniki uzyskano w chorobach nienowotworowych niż nowotworowych (odpowiednio 56% i 39%) [10].

W metaanalizie porównującej wyniki CBT i BMT od dawców niespokrewnionych wykazano, że po CBT ryzyko nieprzyjęcia przeszczepu było 4-krotnie wyższe, ryzyko zgonu związanego z procedurą przeszczepową było o 27% wyższe, ryzyko ostrej i przewlekłej choroby GVHD było niższe odpowiednio o 29% i 31%, ryzyko nawrotu białaczki było identyczne w obydwu metodach przeszczepiania, prawdopodobieństwo długoletniego przeżycia wolnego od choroby i długoletniego przeżycia było niższe odpowiednio o 14% i 31% – jednak w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej, najczęstszego nowotworu dziecięcego, szanse na przeżycie były takie same po CBT i po BMT od dawcy niespokrewnionego [11].

KREW PĘPOWINOWA JAKO ŹRÓDŁO TERAPII KOMÓRKOWYCH

Krew pępowinowa jest źródłem komórek macierzystych, tym samym potencjalnym źródłem do terapii komórkowych [12]. Rutynowo stosowaną na świecie terapią komórkową jest wykonywanie allogenicznych przeszczepień krwi pępowinowej. Wyjątkowo rzadko wykonywane są przeszczepienia autologicznej krwi pępowinowej: według danych EBMT w Europie jest to kilka przeszczepień rocznie, co stanowi mniej niż 1% wszystkich przeszczepień krwi pępowinowej (np. 6/758 w roku 2012) [13]. Komórki macierzyste krwi pępowinowej można poddawać frakcjonowaniu, przeprogramowaniu, różnicowaniu (ryc. 1), otrzymując w ten sposób indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPS, *inducient pluripotent stem cells*), których możliwości zastosowania znacznie się poszerzają, chociaż nadal nie do standardowego wykorzystania. Komórki macierzyste zarówno poddawane różnicowaniu, jak i niepoddawane procesom biotechnologicznym wykorzystywano w eksperymentalnych terapiach w zawale mięśnia sercowego, cukrzycy, osteoporozie, chorobach neurodegeneracyjnych, hemoglobinopatiach i innych rzadkich sytuacjach. Wykorzystanie komórek w terapiach regeneracyjnych dotyczyło nie tylko komórek krwi pępowinowej, ale również komórek szpiku kostnego oraz wyseparowanych komórek krwiotwórczych krwi obwodowej.

Ryc. 1. Krew pępowinowa jako źródło terapii komórkowych



MOŻLIWOŚCI WYKORZYSTANIA KRWI PĘPOWINOWEJ: BANKOWANIE PUBLICZNE I PRYWATNE

Jeszcze na początku lat dziewięćdziesiątych XX w., krew pępowinowa standardowo podlegała kasacji (ryc. 2). Przeprowadzenie pierwszych udanych przeszczepień krwi pępowinowej, zarówno od dawców rodzinnych, jak i niespokrewnionych, spowodowało, że zaczęto magazynować krew pępowinową na cele przeszczepiania allogenicznych komórek krwiotwórczych, głównie od dawców niespokrewnionych, czyli na tzw. cele publiczne.

BANKOWANIE PUBLICZNE

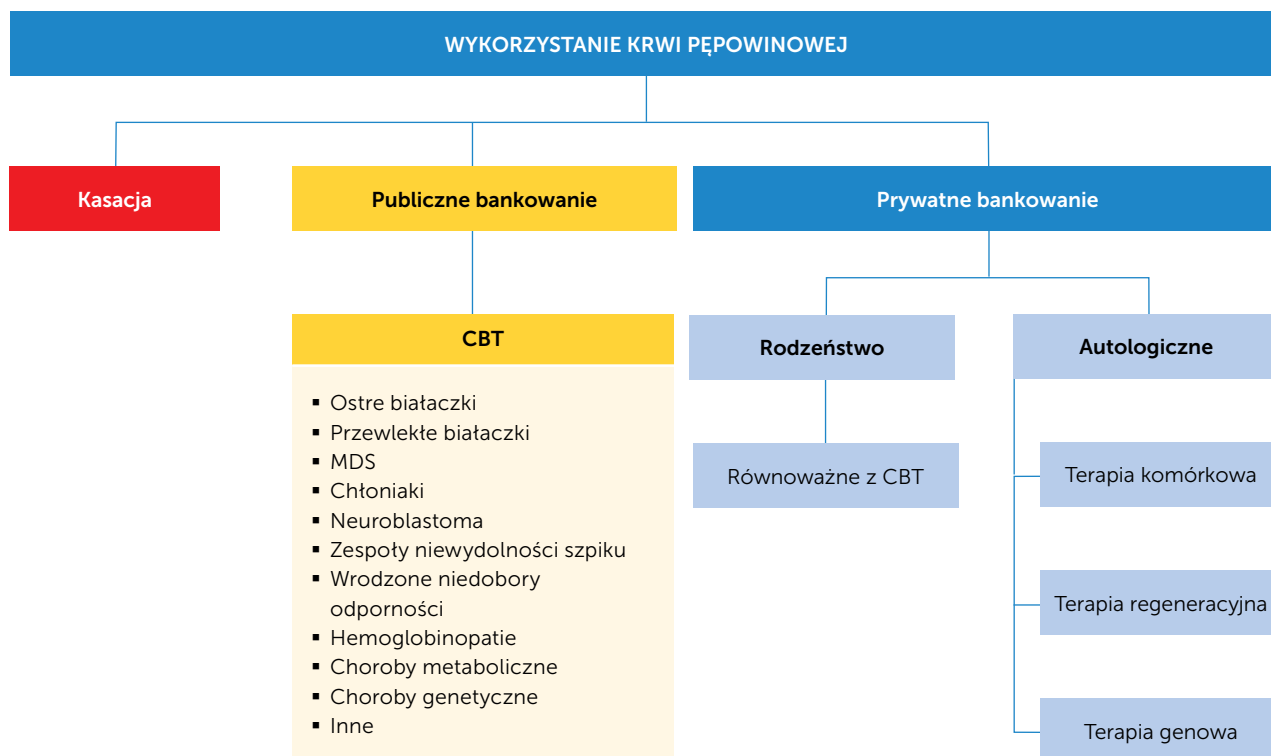
Krew pępowinową pobraną podczas porodu dziecka poddawano badaniom antygenów HLA, grupy krwi i mikrobiologicznym, a następnie po zagęszczeniu poddawano krioprezwacji, tj. bankowaniu w temperaturze około -180°C (w ciekłym azocie). Pobranie, badanie i bankowanie krwi odbywa się na koszt publicznego banku w publicznym Rejestrze Krwi Pępowinowej. Właścicielem tej krwi jest ten publiczny Rejestr Krwi Pępowinowej. Dane o tej krwi pępowinowej są umieszczone w rejestrze ogólnosiwiatowym BMDW, a sama krew może być wykorzystana przez wszystkie ośrodki przeszczepowe na całym świecie, przy czym ośrodek przeszczepowy, chcąc wykorzystać krew pępo-

winową, musi zapłacić bankowi krwi pępowinowej opłatę, która pokrywa różne koszty banku związane z posiadaniem krwi pępowinowej. Koszt ten jest zróżnicowany w różnych krajach, np. w USA sięga 30 tys. dolarów. Na początku 2017 r. całkowite zasoby krioprezwowanej publicznej krwi pępowinowej wynoszą ponad 720 tys. jednostek.

BANKOWANIE PRYWATNE (KOMERCYJNE)

Wraz z rozwojem wiedzy na temat unikatowych właściwości biologicznych oraz potencjalnych możliwości zastosowania klinicznego krwi pępowinowej pojawiła się koncepcja bankowania prywatnego krwi pępowinowej, z myślą o ewentualnym wykorzystaniu tej krwi dla dziecka, od którego pobrano tę krew lub dla członka jego rodziny, w przypadku zachorowania na chorobę wymagającą przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Inaczej mówiąc, takie bankowanie ma charakter polisy ubezpieczeniowej, zakładającej wykorzystanie krwi pępowinowej „w razie nieszczęścia”. Dodatkowym argumentem za prywatnym bankowaniem krwi pępowinowej jest potencjalna możliwość wykorzystania komórek macierzystych w terapii regeneracyjnej w przypadku rozwoju możliwości i postępu naukowego medycyny. Na dzień dzisiejszy jednak nie osiągnięto jeszcze takiego postępu, który zapewni standardowe prowadzenie terapii regeneracyjnej.

Ryc. 2. Wykorzystanie krwi pępowinowej



Prywatne bankowanie krwi pępowinowej, poprzedzone jej pobraniem i preparatyką, odbywa się całkowicie na koszt rodziny dziecka, od którego pobrano krew. Z tego powodu określa się tę formę jako „bankowanie komercyjne”. Właścicielami i dysponentami tej krwi są rodzice, którzy ponoszą wszelkie opłaty. W tab. 1 przedstawiono różnice i podobieństwa w działalności publicznych i prywatnych banków krwi pępowinowej (wg [14]).

KONTROWERSJE BANKOWANIA PRYWATNEGO

Uzasadnieniem do bankowania autologicznej krwi pępowinowej w systemie bankowania prywatnego jest więc prywatny lub ukierunkowany dawca, lub potencjał regeneracyjny. Ukierunkowanie dawcy oznacza, że krew jest pobrana i magazynowana ze względu na duże prawdopodobieństwo wykorzystania tej krwi dla rodzeństwa chorego na chorobę, która ma wskazania do przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Należy jednak podkreślić,

że dotyczy to niemalże wyłącznie wskazań do przeszczepienia komórek allogenicznych, czyli pochodzących od innego dawcy. W takiej sytuacji nie ma znaczenia kto jest dawcą, pod warunkiem że dawca jest zgodny w HLA, a to w populacjach o wysokiej homogenności etnicznej (tak jak w Polsce) zazwyczaj nie jest trudne. Natomiast w odniesieniu do przeszczepienia autologicznego, w absolutnej większości przypadków nie jest to korzystne rozwiązanie dla dziecka z chorobą nowotworową. Znacznie korzystniejsze pod względem medycznym jest wówczas przeszczepienie komórek allogenicznych ze względu na duże prawdopodobieństwo wystąpienia ważnej pod względem biologicznym i klinicznym reakcji przeszczep-przeciwko-chorobie (np. przeszczep-przeciwko-białaczce), która nie wystąpi nigdy w przypadku przeszczepienia komórek autologicznych.

Począwszy od rekomendacji wydanych przez amerykańskie towarzystwa naukowe w ubiegłej dekadzie [14], według stanu wiedzy na początek 2017 r., żadne towarzystwo naukowe nadal nie rekomendują prywatnego bankowania krwi pępowinowej.

Tab. 1. Różnice i podobieństwa w działalności publicznych i prywatnych banków krwi pępowinowej

Charakterystyka	Bank publiczny	Bank prywatny
własność krwi	państwo lub publiczny bank krwi pępowinowej	rodzina dziecka
koszty usługi	państwo lub publiczny bank krwi pępowinowej	rodzina dziecka
przeznaczenie krwi	do przeszczepu dla osoby niespokrewnionej	do przeszczepu dla dziecka, jego rodzeństwa lub innych członków rodziny
koszt wykorzystania przez klinikę dokonującą przeszczepu	standardowy koszt transplantacji od dawcy niespokrewnionego	brak konieczności ponoszenia dodatkowych kosztów
wykorzystanie w Polsce	kilkadziesiąt transplantacji	13 transplantacji (według PBKM*)
zgodność genetyczna	konieczne oznaczenie antygenów transplantacyjnych (HLA) po pobraniu	zgodność dla dziecka 100%; w przypadku rodzeństwa konieczność oznaczenia HLA przed przeszczepieniem; prawdopodobieństwo zgodności: 25%
prawdopodobieństwo wykorzystania krwi dla dziecka, od którego zostały pobrane	nie wykorzystuje się	około 1:20 000 (*)
prawdopodobieństwo wykorzystania krwi dla rodzeństwa dziecka, od którego zostały pobrane	nie stosuje się	około 1:4000 (*)
prawdopodobieństwo wykorzystania krwi dla osoby niespokrewnionej	około 1:22 (35 tys./755 tys.)	nie stosuje się
wykorzystanie komórek mezenchymalnych w terapii	nie stosuje się	bardzo szybkie (w PBKM*)

(*) Dane wyjściowe użyte ze strony Polskiego Banku Komórek Macierzystych (www.pbkm.pl)

Tab. 2. Praktyka doboru dawców w Polsce

Dawca	Dawca rodzinny	Dawca niespokrewniony	Krew pępowinowa
kolejność wyboru	1	2	3
1	zgodny (6/6 HLA)	–	zgodna rodzinna
2	–	10/10 lub 9/10	10/10 lub 9/10
3	haploidentyczny	8/10	≤ 8/10

PRAKTYKA DOBORU DAWCÓW KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Aktualnie w Polsce obowiązuje następująca praktyka w hierarchii doboru dawców komórek krwiotwórczych do przeszczepienia (tab. 2): w pierwszej kolejności zgodni dawcy rodzinni, w drugiej kolejności zgodni dawcy niespokrewnieni (kolejno: z Polski, z Europy, pozaeuropejscy), w trzeciej kolejności dawcy częściowo zgodni w antygenach HLA. Zawsze obowiązuje zasada, że komórki krwiotwórcze od dawcy z krwi obwodowej lub szpiku kostnego mają priorytet przed komórkami krwi pępowinowej (ponieważ komórek krwi pępowinowej jest mniej). Zgodni dawcy rodzinni to w praktyce rodzeństwo pacjenta. Zgodny dawca niespokrewniony jest obecnie definiowany nie tylko poprzez zgodność 10/10 antygenów HLA, ale ze względu na bardzo wysoką jakość typowania doboru, w większości ośrodków w większości przypadków dawca dobrany w 9/10 antygenów HLA jest traktowany jako dawca zgodny. W kategorii dawca częściowo zgodny, w ostatnich latach wraz z rozwojem technologii transplantacyjnych, najwięcej przeszczepień wykonuje się od dawców haploidentycznych rodzinnych (czyli zgodnych tylko w 5/10 antygenów HLA).

W Polsce praktycznie nie wykonuje się przeszczepień od dawcy niespokrewnionego ze zgodnością < 8/10, a przeszczepienia od dawcy niespokrewnionego częściowo zgodnego 8/10 też są rzadkością.

W Polsce przeszczepienia krwi pępowinowej są wykonywane bardzo rzadko. Wynika to z powyższych zasad doboru dawcy: ze względu na bardzo dużą homogenność etniczną populacji polskiej, prawie w 100% przypadków można znaleźć dla pacjenta polskiego dawcę w rejestrach polskich lub europejskich (zwłaszcza w niemieckim). Jest to konsekwencją bardzo dużego zaangażowania społeczeństwa polskiego w deklarowaniu chęci bycia dawcą komórek krwiotwórczych: w kwietniu 2016 r. liczba polskich dawców przekroczyła 1 mln i liczba ta nadal szybko rośnie. Jednocześnie liczba zarejestrowanych dawców w Niemczech wynosi około 7 mln, a z tego kraju rekrutuje się wielu zgodnych dawców dla polskich pacjentów. W efekcie nie ma w Polsce zapotrzebowania na przeszczepianie krwi pępowinowej, zwłaszcza od dawcy częściowo zgodnego.

Zgodnie ze strategią doboru, ośrodki przeszczepowe w praktyce nie dochodzą do etapu krwi pępowinowej, w związku z czym nie ma takiego zapotrzebowania w Polsce, gdyż ogólne zapotrzebowanie na przeszczepy z niezgodnościami jest stosunkowo niewielkie. Na dodatek całkowity koszt CBT jest wyższy niż przeszczepu od dawcy niespokrewnionego. Z tego powodu w Polsce praktycznie nie bankuje się krwi pępowinowej na cele publiczne. W programie finansowanym przez państwo dotychczas poddano bankowaniu kilka tysięcy jednostek krwi pępowinowej, jednak zasoby te nie są wykorzystywane.

Nowe możliwości wykonywania przeszczepień haploidentycznych praktycznie zrewolucjonizowały dotychczasowy sposób myślenia, gdyż obecnie praktycznie dla każdego pacjenta dawca jest dostępny: jest to członek rodziny zgodny w 5/10 antygenów HLA.

PODSUMOWANIE

Krew pępowinowa od dawców niespokrewnionych jest ważnym źródłem allogenicznych komórek krwiotwórczych w terapii chorób nowotworowych i nienowotworowych. Krew pępowinowa zawiera wystarczającą liczbę komórek krwiotwórczych do przeszczepienia u dzieci. Dzięki postępowi biotechnologicznemu przeszczepienie krwi pępowinowej jest możliwe również u pacjentów dorosłych, jednak z licznymi ograniczeniami. Krew pępowinowa zawiera komórki macierzyste możliwe do zastosowania w potencjalnej terapii regeneracyjnej. Należy promować publiczne bankowanie krwi pępowinowej. Wyjątkiem jest sytuacja, gdy może skorzystać z tego członek rodziny. Ze względu na strategię doboru dawców komórek krwiotwórczych oraz homogenność etniczną, w populacji polskiej bardzo rzadko istnieją wskazania do przeszczepienia krwi pępowinowej.

Piśmiennictwo załączone do artykułu dostępne w redakcji.

prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński