

SEED Hematologia



Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych – część 1

Dokument ten dostarcza informacje o komórkach macierzystych, ich powstawaniu oraz miejscu występowania, jak również zarys informacji dotyczący transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT).

Hematopoetyczne komórki macierzyste

Hematopoetyczne komórki macierzyste znajdują się w szpiku kostnym, głównie kościach miednicy, mostku oraz kości udowej, z częstością około 1 na 10 000 komórek prekursorowych. Z jeszcze niższą częstością (1 na 100 000) mogą być obecne w krwi obwodowej. Dwoma najważniejszymi właściwościami definiującymi komórki macierzyste są zdolność do samoodnowy oraz pluripotencja. Samoodnowa jest rozumiana jako zdolność komórek macierzystych do asymetrycznych podziałów, w wyniku których powstaje hematopoetyczna komórka progenitorowa o ograniczonym potencjale regeneracyjnym oraz hematopoetyczna komórka macierzysta. Umożliwia to utrzymanie odpowiedniej puli hematopoetycznych komórek macierzystych przez całe życie. Pluripotentia natomiast, oznacza możliwość różnicowania się w dowolną komórkę krwi: erytrocyt, leukocyt czy trombocyt.

Na podstawie morfologii, krwiotwórcze komórki macierzyste nie są możliwe do rozróżnienia z innymi komórkami prekursorowymi lub z blastami białaczkowymi. Charakteryzują się jednak ekspresją

powierzchniowej glikoproteiny CD34, która zanika podczas różnicowania, dlatego antygen CD34 jest używany jako marker krwiotwórczych komórek macierzystych.

Transplantacja hematopoetycznych komórek macierzystych

Transplantacja hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) to procedura medyczna polegającym na zniszczeniu układu krwiotwórczego u pacjenta za pomocą chemioterapii lub radioterapii, a następnie zastąpienie go hematopoetycznymi komórkami macierzystymi wcześniej pobranymi od tego samego pacjenta lub komórkami dawcy. HSCT umożliwia intensyfikację leczenia u pacjentów z opornymi postaciami schorzeń hematologicznych.

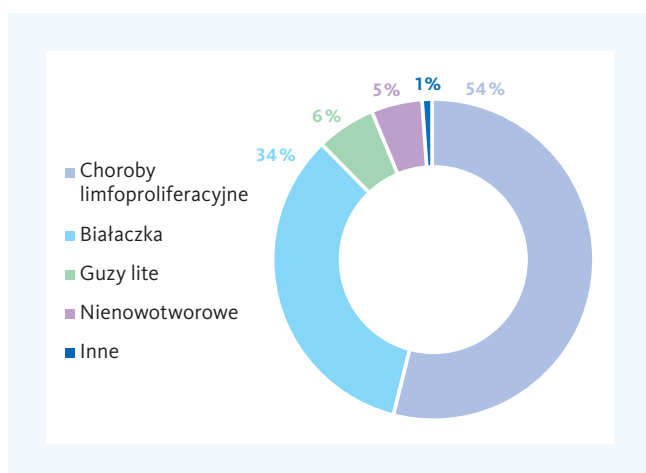
Wyróżnia się trzy typy przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych: autologiczny, allogeniczny oraz syngeniczny. W przypadku przeszczepu autologicznego, hematopoetyczne komórki macierzyste są pobierane od pacjenta przed włączeniem intensywnego leczenia przeciwnowotworowego niszczącego szpik kostny, a następnie są ponownie wprowadzane do organizmu poprzez infuzję. W przeszczepie allogenicznym, krwiotwórcze komórki macierzyste są pobierane od innej osoby, spokrewnionej lub nie z pacjentem. Natomiast w typie syngenicznym przeszczepu, dawcą komórek jest bliźniak jednojajowy pacjenta.

Przed przeszczepem pacjenci przechodzą procedurę nazywaną kondycjonowaniem. Polega ona na zniszczeniu za pomocą chemioterapii komórek nowotworowych, jak również komórek hematopoetycznych czy komórek układu odpornościowego, co umożliwia przygotowanie szpiku do wszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Po infuzji komórek macierzystych do organizmu biorcy, dzięki chemotaksji migrują one do niszy szpikowej. Proces migracji komórek oraz ich implementacji określany jest jako „homing”. Z upływem czasu przeszczepione hematopoetyczne komórki macierzyste różniąc się, odbudowują zniszczony układ krwiotwórczy pacjenta.

W przeszczepie autologicznym pacjenci poddawani są dwukrotnie chemioterapii – przed pobraniem komórek macierzystych oraz po pobraniu. Podczas pierwszego, zazwyczaj mniej agresywnego, cyklu chemioterapii, większość komórek nowotworowych ulega zniszczeniu, a krwiotwórcze komórki macierzyste są stymulowane w kierunku proliferacji. Druga chemioterapia poprzedza przeszczep. W trakcie tego cyklu niszczone są pozostałe komórki szpiku – zarówno nowotworowe jak i nienowotworowe – co umożliwia przygotowanie szpiku na przyjęcie wszczepu komórek macierzystych.

Zaburzenia, w których wskazana jest HSCT, to złośliwe nowotwory takie jak białaczki, chłoniaki, szpiczak plazmocytowy, nowotwory mieloproliferacyjne i guzy łite, a także zaburzenia nierozrostowe jak talasemia, anemia aplastyczna oraz wiele innych dziedzicznych i nabytych schorzeń układu krwiotwórczego (ryc. 1).

U dorosłych pacjentów wykonuje się znacznie więcej autologicznych niż allogenicznych przeszczepów. Jednym z najczęstszych wskazań do przeszczepu autologicznego jest szpiczak plazmocytowy, natomiast do allogenicznego – ostra białaczka szpikowa. Jednak u dzieci częściej wykonywane są przeszczepy allogeniczne – do czego wskazaniami są ostre białaczki, a także choroby nienowotworowe takie jak hemoglobinopatie czy pierwotny niedobór odporności. Przeszczep autologiczny u dzieci najczęściej ma zastosowanie w leczeniu chłoniaków i guzów łitych.



Ryc. 1 Główne wskazania do HSCT u dorosłych

Źródła hematopoetycznych komórek macierzystych

Obecnie zastosowanie znajdują trzy źródła komórek macierzystych: szpik kostny, mobilizowana krew obwodowa oraz krew pępowinowa.

Klasycznym źródłem krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepu jest szpik kostny, gdzie około 3% komórek wykazuje ekspresję markera CD34, charakterystycznego dla krwiotwórczych komórek macierzystych. Szpik kostny pozyskiwany jest w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym z kości miednicy, a europejskie wytyczne ograniczają pobranie do 15 ml/kg masy ciała dawcy. Następnie szpik jest filtrowany w celu usunięcia skrzepów i tłuszczu. W przeszczepie allogenicznym, w przypadku braku zgodności w układzie ABO pomiędzy biorcą i dawcą, można zniszczyć także erytrocyty. W przypadku przeszczepu autologicznego, pobrany szpik jest poddany procedurze usuwania ewentualnych komórek nowotworowych z aspirowanego szpiku kostnego. Taki szpik może być wykorzystany później, w tym celu stosuje się kriokonserwację.

Obecnie krwiotwórcze komórki macierzyste do przeszczepu pobierane są głównie z krwi obwodowej, co niesie ze sobą wiele korzyści. Pobranie krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej jest procedurą mniej inwazyjną, mniej bolesną oraz niewymagającą znieczulenia. W porównaniu z pobraniem szpiku kostnego, po mobilizacji, z obwodowej krwi od jednego dawcy można pobrać dwukrotnie więcej krwiotwórczych komórek macierzystych. Kolejną korzyścią jest szybsza procedura przeszczepienia komórek macierzystych.

Krew płodowa jest stosunkowo bogata w niedojrzałe komórki. Dlatego hematopoetyczne komórki krwiotwórcze mogą być pobierane z krwi pępowinowej, uzyskanej z łożyska po urodzeniu. Można pobrać 40–70 ml krwi pępowinowej, a sama procedura jest prosta i nieinwazyjna. Dużą zaletą krwi pępowinowej jest obecność niedojrzałych komórek układu immunologicznego, co oznacza, że nie jest wymagana już tak restrykcyjna zgodność antygenowa pomiędzy dawcą i biorcą. Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, uzyskanych z krwi pępowinowej, jest wykonywany gdy nie można znaleźć odpowiedniego dawcy. Jednak liczba komórek macierzystych pobranych z krwi pępowinowej jest mniejsza niż w przypadku mobilizowanej krwi obwodowej lub szpiku. Mniejsza liczba hematopoetycznych komórek macierzystych, które zostaną przeszczepione wydłuża czas powrotu do zdrowia, a to z kolei zwiększa ryzyko infekcji po przeszczepie. Dlatego ze względu na masę ciała biorcy, a co za tym idzie ilość komórek macierzystych wymaganych do przeszczepu, krew pępowinowa zazwyczaj wykorzystywana jest w transplantologii dziecięcej.

Immunologia HSCT

Chemioterapia stosowana w leczeniu nowotworów złośliwych wpływa głównie na proliferujące komórki. Nowotworowe komórki macierzyste, podobnie jak fizjologiczne komórki macierzyste, znajdują się w stanie spoczynku i rzadko się dzielą, co zmniejsza ich wrażliwość na ten typ leczenia.

Trudności w zniszczeniu wszystkich nowotworowych komórek macierzystych jest częstą przyczyną nawrotów choroby.

Transplantacja hematopoetycznych komórek krwi umożliwia zastosowanie wyższych dawek radioterapii lub chemioterapii, które z powodu trwałego uszkodzenia szpiku kostnego byłyby dla pacjenta poddawanego leczeniu śmiertelne. Jednakże, w przypadku przeszczepów autologicznych, allogenicznych czy syngenicznych, odnotowuje się pewien odsetek wznów, ponieważ nowotworowe komórki macierzyste, albo unikają cytotoksycznego działania terapii, albo są ponownie wprowadzane do organizmu podczas przeszczepu.

Odkrycie i typowanie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA) umożliwiło wykonywanie allogenicznych przeszczepów. W porównaniu z typem autologicznym, którego celem jest przywrócenie hematopoetyzy po inwazyjnej terapii, przeszczep allogeniczny dodatkowo umożliwia uzyskanie efektu leczniczego z powodu immunologicznych oddziaływań pomiędzy komórkami dawcy a komórkami gospodarza.

Geny HLA kodują białka powierzchniowe głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC, które prezentują antygeny limfocytom T. Ekspresja cząsteczek MHC klasy I zachodzi na wszystkich jądrzastych komórkach organizmu. Odpowiadają one za prezentację endogennych peptydów limfocytom cytotoksycznym CD8+, umożliwiając rozpoznanie własnych komórek oraz tkanek przez układ odpornościowy.

MHC klasy II ulegają ekspresji na komórkach układu odpornościowego i umożliwiają prezentację antygenów limfocytom pomocniczym CD4+, umożliwiając tym samym uzyskanie odporności na patogeny.

Istotne jest aby dopasować zgodność antygenową HLA pomiędzy dawcą i biorcą przeszczepu, ponieważ w przeciwnym razie może dojść do jego odrzucenia. Jeśli dopasowanie jest niepełne, po transplantacji stosowana będzie silniejsza immunosupresja.

Oprócz antygenów MHC, w różnicowaniu komórek gospodarza i dawcy biorą udział poboczne antygeny zgodności tkankowej (mHA). Peptydy mHA pochodzą ze zdegradowanych białek danego osobnika i zwykle różnią się między biorcą a dawcą. Prezentowane są przez cząsteczki MHC klasy I. Antygeny te mogą wywołać zjawisko nazywane jak przeszczep przeciwko białaczce (GvL), gdy limfocyty T dawcy rozpoznają i niszczą białaczkowe komórki biorcy. Oznacza to, że skuteczniejszym rozwiązaniem jest przeszczep allogeniczny, a także wyjaśnia niższe wskaźniki nawrotów choroby w porównaniu z autologicznymi i syngenicznymi HSCT. Ponieważ komórki nowotworowe mogą pozostać w organizmie po chemioterapii, w przypadku przeszczepu allogenicznego są one później niszczone przez komórki układu odpornościowego dawcy. Jednak gdy limfocyty dawcy atakują zdrowe komórki biorcy dochodzi do pojawienia się choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), skutkującej ostrym stanem zapalnym wielu narządów. Wzmocniona produkcja cytokin, związana z kondycjonowaniem, sprzyja rozwojowi GvHD.

Przyszłość HSCT

Rocznie wykonywanych jest ponad 25 000 przeszczepów hematopoetycznych komórek macierzystych. Obecnie 20 mln osób jest zarejestrowanych jako potencjalni dawcy, co zwiększa szanse na znalezienie zgodnego genetycznie dawcy dla osób wymagających przeszczepu szpiku kostnego. Śmiertelność oraz powikłania wynikające z przeprowadzonej transplantacji uległy znaczącemu zmniejszeniu dzięki ulepszonym procedurom kondycjonowania oraz typowania HLA, zwiększonej opiece oraz skuteczniejszemu zapobieganiu infekcjom. Liczba pacjentów kwalifikowanych do HSCT zwiększyła się na przestrzeni lat, a przeszczep jest teraz coraz skuteczniejszym sposobem leczenia bardziej zaawansowanego stadium choroby. Prognozuje się, że liczba ta będzie się nadal zwiększać, dzięki wykorzystaniu komórek pochodzących z mobilizowanej krwi obwodowej, jak również z krwi pępowinowej.

Źródła

- [1] **Barnett D et al. (1999):** Guideline for the flow cytometric enumeration of CD34+ haematopoietic stem cells. *Clin Lab Haem.* 21:301–308.
- [2] **Copelan E. (2006):** Haematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 354(17):1813–1826.
- [3] **Gratwohl A et al. (2010):** Hematopoietic stem cell transplantation: A global perspective. *J Amer Med Assoc.* 303(16):1617–1624.
- [4] **Hoffbrand AV, Moss P.A.H. (2011):** *Essential Haematology.* 6th Edition. Oxford West Sussex Hoboken, NJ Wiley-Blackwell.
- [5] **Hatzimichael E et al. (2010):** Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications.* 3:105–117.
- [6] **O'Meara A et al. (2014):** Forty years of haematopoietic stem cell transplantation: A review of the Basel experience. *Swiss Med Wkly.* 144:w13928.
- [7] **Takami A. (2010):** *Approaches to hematopoietic stem cell transplantation.* Sysmex Corporation, Scientific Affairs

Opracowała: Dr. Alexandra Maroz

Przydatne linki

www.ebmt.org

The European Group for Blood and Marrow Transplantation

www.cibmtr.org

Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)

www.asbmt.org

American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASMBT)