

Opinia Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **w sprawie pobierania i deponowania komórek macierzystych krwi pępowinowej**

Opinia została przygotowana przez Zespół Ekspertów, który obradował dnia 27 czerwca i 17 września 2010 roku w składzie:

Przewodniczący

- **prof. Ryszard Poręba** – Tychy
- **prof. Ryszard Czajka** – Szczecin
- **prof. Krzysztof Czajkowski** – Warszawa
- **prof. Krzysztof Drews** – Poznań
- **prof. Jan Oleszczuk** – Lublin
- **prof. Mirosław Wielgoś** – Warszawa
- **prof. Jan Wilczyński** – Łódź

Polski Bank Komórek Macierzystych (PBKM) zwrócił się do Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z prośbą o wydanie opinii na temat pobierania krwi pępowinowej w celach medycznych.

PTG powołało zespół w/w Ekspertów, który opracował niżej wymienioną opinię. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) wspiera ideę pobierania krwi pępowinowej i deponowania komórek macierzystych w wyspecjalizowanych bankach.

PTG widzi potrzebę edukacji lekarzy w zakresie wiedzy na temat komórek macierzystych i sposobu informowania kobiet ciężarnych, do których powinien należeć wybór, czy i gdzie zdeponować krew pępowinową.

Znaczenie komórek macierzystych

Komórki macierzyste (KM) to samoodnawiające się linie komórek występujące w wielu tkankach i narządach. Namnażając i różnicując się komórki te stanowią stałe źródło nowych, młodych komórek wszędzie tam, gdzie pojawiły się ich niedobory spowodowane naturalnymi procesami starzenia i obumierania. Dobrym przykładem obrazującym znaczenie KM są krwiotwórcze komórki macierzyste (KKM), które różnicują się na krwinki czerwone, białe oraz płytki krwi.

Wykazano również w badaniach doświadczalnych, że KKM mogą różnicować się m.in. na komórki układu nerwowego i mięśniowego.

Próby leczniczego przeszczepiania KKM szpiku podejmowano już w latach trzydziestych ubiegłego wieku, ale szerokie stosowanie tej metody rozpoczęło się w latach siedemdziesiątych.

Celem przeszczepiania KKM jest zastąpienie uszkodzonego układu krwiotwórczego i odpornościowego. Źródła KKM to szpik, krew obwodowa i krew pępowinowa (KP). KKM mogą pochodzić od pacjenta (przeszczepienie autologiczne) oraz dawcy (przeszczepienie allogeniczne) spokrewnionego lub niespokrewnionego.

Pierwsze dwa raporty Europejskiej Grupy d/s Transplantacji Szpiku i Krwi (*European Bone Marrow and Blood Transplantation Group* – EBMT) zawierały opisy rodzajów transplantacji oraz wskazania do transplantacji KKM bez podziału na rodzaje źródeł [1, 2].

EBMT jest stowarzyszeniem non-profit reprezentującym 527 naukowych ośrodków z całego świata zajmujących się transplantacją komórek i terapią komórkową. W trzecim raporcie EBMT (2002) został zamieszczony oficjalny podział źródeł KKM na trzy rodzaje używanych do transplantacji (szpik, mobilizowana krew obwodowa, krew pępowinowa). Po raz pierwszy zamieszczono skrócony opis warunków, koniecznych do spełnienia przed transplantacją KKM z krwi pępowinowej [3]. W przedostatnim [4] oraz w ostatnim [5] raporcie EBMT, które opublikowano w 2006 i 2010r., potwierdzono po raz kolejny, że wskazania do transplantacji KKM z krwi pępowinowej są takie same, jak w przypadku szpiku lub mobilizowanej krwi obwodowej.

Pobieranie krwi pępowinowej

Pobranie krwi, która pozostaje po porodzie w łożysku i w pępowinie, jest prostym i bezpiecznym zabiegiem. Polega na nakłuciu naczynia krwionośnego pępowiny (po uprzednim odpepnieniu noworodka) i pobraniu pozostawionej w popłdnie krwi do odpowiedniego zestawu. Uzyskane dotychczas informacje wskazują, że pobrane komórki z krwi pępowinowej, tak jak komórki ze szpiku i z krwi obwodowej po dodaniu środka kriochronnego można przechowywać w ciekłym azocie.

Dzisiaj wiadomo, że przechowywane przez 15 lat, po rozmrożeniu spełniają swoje zadania. Potwierdzono to praktycznie m.in. w Australii [6] oraz w USA [7], gdzie w ośrodkach uniwersyteckich w Indianapolis i Bethesda kontynuuje się badania dotyczące liczby i funkcji komórek krwi pępowinowej przed mrożeniem oraz po 5 i 10 letnim okresie przechowywania w ciekłym azocie. Doświadczenia z przechowywania zamrożonych tkanek sięgają obecnie 24 lat [23].

Wykorzystanie komórek macierzystych krwi pępowinowej

Według EBMT transplantacje KKM przeprowadza się już od wielu lat w określonych chorobach nowotworowych [8, 9] i nienowotworowych w sposób standardowy – co oznacza, że sposób przeprowadzenia procedury transplantacji został dobrze poznany, a jej wyniki zostały zdefiniowane i są statystycznie lepsze od leczenia prowadzonego bez udziału transplantacji. Współczesna medycyna wykorzystuje autologiczne KM uzyskane od pacjenta równolegle do prowadzonego leczenia. Zabezpieczenie ich podczas porodu, umożliwi w razie konieczności transplantacji szybsze zebranie potrzebnego materiału biologicznego, potrzebnego do leczenia pacjenta. Przeszczep autologiczny KM znajduje również zastosowanie w leczeniu niektórych chorób nowotworowych. Potwierdzają to również polscy autorzy w opracowaniu [10], z którego wynika, że od 1985 do 2004 roku w 19 krajach Europy wykonano u dzieci 2342 transplantacje KKM. Transplantacje autologiczne wykonano w 1053, a w 1289 przypadkach transplantacje allogeniczne.

Wykorzystanie KKM do przeszczepień definiuje raport EBMT5. Decyzja jest podejmowana przez transplantologa w oparciu o rozpoznanie i stadium zaawansowania choroby. W przypadku przeszczepień allogenicznych podstawowe znaczenie ma dodatkowo zgodność w obrębie układu HLA.

Wymagania, co do zgodności tkankowej dla KM z krwi pępowinowej są znacznie mniejsze niż dla KM pozyskanych ze szpiku, czy krwi obwodowej. KM do przeszczepień mogą pochodzić z banków publicznych lub komercyjnych.

Ograniczenia w pobieraniu i wykorzystaniu krwi pępowinowej

Pobranie krwi pępowinowej jest zabiegiem bezpiecznym. Istnieją jednak do niego przeciwwskazania. Wyróżnia się przeciwwskazania ze względu na stan zdrowia matki (nowotwory, zakażenia, choroba matki w ciąży leczona w sposób niekorzystny dla krwi płodu) oraz dziecka (choroby nowotworowe, wady płodu, zakażenia). Przeciwwskazaniem do przechowywania krwi pępowinowej jest potwierdzenie aktywnego zakażenia (np. wirusem zapalenia wątroby).

Uzyskanie odpowiedniej ilości krwi pępowinowej może być utrudnione w przypadku krótkiej pępowiny. Ostatecznym parametrem warunkującym przechowywanie pobranych komórek jest ich ilość (mierzona ilością krwinek białych w mililitrze) oraz żywotność (określana jako odsetek komórek żywych).

Możliwość wykorzystania krwi pępowinowej dla konkretnego biorcy jest ograniczona ilością krwinek białych zawartych

w przechowywanej krwi (minimalna liczba leukocytów = 2x 10⁷/kg ciała chorego biorcy) lub ograniczona ilością komórek macierzystych (minimalna liczba = 2x 10⁵/kg ciała chorego biorcy).

Biorąc pod uwagę przeciętną ilość przechowywanej krwi, wystarczająca jest ona do przeszczepienia dla biorcy o masie ciała do 40kg. W ostatnich latach ukazały się doniesienia pokazujące inne możliwości pokonania tego ograniczenia poprzez równoczesne podawanie więcej niż jednej jednostki krwi pępowinowej lub dodatkowo przetaczanie komórek mezenchymalnych [11], KM krwi pępowinowej hodowanych w medium zawierającym komórki ze szpiku [12], a nawet namnażanie KM13.

Stanowisko American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) na temat deponowania krwi pępowinowej

W lutym 2008 dwie komisje ACOG – Komisja Praktyki Położniczej oraz Komisja Genetyki – wydały opinię rewidującą dotychczasowe stanowisko ACOG odnośnie zalecanego sposobu informowania pacjentek przez amerykańskich ginekologów, co do deponowania krwi pępowinowej [14].

Aktualne stanowisko podkreśla rolę krwi pępowinowej, jako źródła komórek macierzystych do przyszłych terapii. Pacjentki powinny zostać poinformowane o możliwości zdeponowania krwi pępowinowej w banku, a informacja ta powinna być wyważona. W niektórych stanach USA prawo nakazuje ginekologom informowanie o możliwości zdeponowania krwi pępowinowej.

Opinia Zespołu Ekspertów PTG

Po zapoznaniu się z aktualnym stanem wiedzy na temat przydatności deponowania komórek macierzystych krwi pępowinowej w praktyce medycznej Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego opiniuje pozytywnie pobieranie i deponowanie krwi pępowinowej.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół Ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Piśmiennictwo

- Schmitz N, Gratwohl A, Goldman J. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1996 and proposals for an operational classification. *Bone Marrow Transplant.* 1996, 17, 471-477.
- Goldman J, Schmitz N, Niethammer D, [et al.]. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders. Current practice in Europe in 1998. *Bone Marrow Transplant.* 1998, 21, 1-7.
- Urbano-Ispizua A, Schmitz N, de Witte T, [et al.]. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions, current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2002, 29, 639-646.
- Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzano-Calvo M, [et al.]. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definition and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2006, 37, 439-449.
- Ljungman P, Bregni M, Brune M, [et al.]. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* 2010, 45, 219-234.

6. Spurr E, Wiggins N, Marsden K, [et al.]. Cryopreserved human haematopoietic stem cells retain engraftment potential after extended (5-14 years) cryostorage. *Cryobiology*. 2002, 44, 210-217.
7. Broxmeyer H, Strour E, Hangoc G, [et al.]. High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord cryopreserved for 15 years. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003, 100, 645-650.
8. Boruckowski D, Malicki J, Pieczonka A, [i wsp.]. Allogeniczna transplantacja szpiku kostnego poprzedzona frakcjonowanym napromienianiem całego ciała u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. *Współ Onkol*. 1999, 3, 209-211.
9. Wachowiak J, Boruckowski D, Chybicka A, [i wsp.]. Allogeniczna transplantacja szpiku u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną – raport Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. *Ped Prakt*. 2002, 10, 23-26.
10. Wachowiak J, Labopin M, Miano M, [i wsp.]. Haematopoietic stem cell transplantation in children in eastern European countries 1985 – 2004: development, recent activity and role of the EBMT / ESH Outreach Programme. *Bone Marrow Transplant*. 2008, 41, S112-S117.
11. Bernardo M, [et al.]. Co-transplantation of parental mesenchymal stem cells to improve outcome of cord blood transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. 2007, 39(S1), S52.
12. Chivu M, Diaconu C, Bleotu C, [et al.]. The comparison of different protocols for expansion of umbilical-cord blood hematopoietic stem cells. *J Cell Mol Med*. 2004, 8, 223-231.
13. Jaroscak J, Goltry X, Smith A, [et al.]. Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo-expanded UCB cells: results of a phase 1 trial using the AastromReplicell System. *Blood*. 2003, 101, 5061-5067.
14. ACOG Committee Opinion No. 399: February 2008: Umbilical Cord Blood Banking, *Obstet Gynecol*. 2008, 111, 475-477.
15. Pieczonka A, Wachowiak J, Mariańska B, [i wsp.]. Allogeniczna transplantacja krwi pępowinowej poprzedzona przygotowaniem chemicznym o zmniejszonej toksyczności u dziecka z HR-AML w I CR – opis przypadku. *Ped Prakt*. 2002, 10, 284.
16. <http://www.aabb.org/sa/facilities/celltherapy/Pages/CordBloodAccrFac.aspx>
17. Boruckowski D, Katwak K, Chybicka A. The first cord blood transplantation from commercial cord blood bank in Poland. In: International Conference "Stem cell and cell therapy". *Abstracts and Presentation*. Latvia: Riga. 2007, 2 Nov.
18. Boruckowski D, Sabliński J, Oldak T, [i wsp.]. Pierwsze w Polsce transplantacje krwi pępowinowej z komercyjnego banku – opis dwóch przypadków. *Onkologia Polska*. 2008, 11, supl. 1, 74.
19. Jozwiak S, Habich A, Kotulska K, [et al.]. Intracerebroventricular transplantation of cord blood-derived neural progenitors in a child with severe global brain ischemic injury. *Cell Transplantation*. In press.
20. Boruckowski D, Sabliński J, Oldak T, [i wsp.]. Wykorzystanie komórek macierzystych pochodzących z prywatnego banku krwi pępowinowej. *Onkologia Polska*. 2010, 13, supl. 2, 38.
21. www.kcbkik.pl
22. <http://cordbloodeurope.org/>, www.eafcb.com, www.famicord.eu, www.pbkm.pl
23. Broxmeyer H. Cord blood hematopoietic stem cell transplantation. (May 26, 2010). StemBook, ed. The Stem Cell Research Community, StemBook, doi/10.3824/stembook.1.52.1, www.stembook.org

Wydrukowano w:

Ginekol Pol. 2010, 81, 874-877