

Krew pępowinowa od lat ratuje zdrowie i życie ludzi

W 1988 roku krew pępowinowa wraz z obecnymi w niej komórkami krwiotwórczymi uratowała życie pierwszego pacjenta. Od tego czasu stała się źródłem komórek macierzystych stosowanych w leczeniu wielu poważnych chorób krwi oraz genetycznych chorób metabolicznych. Trwają również badania nad jej zastosowaniem w medycynie regeneracyjnej, m.in. w leczeniu mózgowego porażenia dziecięcego i autyzmu.

Krew pępowinowa została po raz pierwszy zastosowana jako źródło komórek macierzystych do zrekonstruowania układu krwiotwórczego u pacjenta w 1988 r.^{[1][2]} Był nim 5-letni wówczas Matthew Farrow, który urodził się niedokrwistością Fanconiego. Jest to choroba genetyczna, która charakteryzuje się wadami wrodzonymi, niewydolnością szpiku w młodym wieku oraz zwiększoną predyspozycją do nowotworów^[3]. Zbyt późne rozpoznanie i nieleczenie choroby skutkują wysoką śmiertelnością pacjentów.

6 października 1988 r. Matthew przeszedł pierwszą na świecie transplantację macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych) pobranych z krwi pępowinowej zebranej podczas narodzin jego siostry, która nie ma niedokrwistości Fanconiego^[1]. Był to efekt międzynarodowej współpracy amerykańskiego naukowca dr. Hala Broxmeyera, który krew pępowinową przygotował w swoim laboratorium, oraz dr Eliane Gluckman, która wykonała przeszczepienie we francuskim Hospital Saint-Louis w Paryżu^[1].

Od tego czasu krew pępowinowa stała się – obok szpiku i krwi obwodowej – źródłem komórek krwiotwórczych do transplantacji^[2] u pacjentów z nowotworami krwi oraz preferowanym źródłem komórek macierzystych w leczeniu genetycznie uwarunkowanych chorób metabolicznych^[4].

ŹRÓDŁO LECZNICZYCH KOMÓREK DLA PACJENTÓW Z CHOROBYMI KRWI

Krew pępowinowa, obecna w pępowinie i łożysku po urodzeniu dziecka, jest pozyskiwana wyłącznie w dniu porodu dziecka, w sposób nieinwazyjny dla mamy i malucha. Jest ona przede wszystkim bogatym źródłem komórek macierzystych mających zdolność przekształcania się w komórki innych tkanek^[5].

Od kiedy obecne w niej komórki krwiotwórcze zostały zastosowane do transplantacji u pierwszego pacjenta, zaczęto je z powodzeniem stosować do ratowania zdrowia i życia osób z chorobami krwi – zarówno nowotworowymi, jak chłoniak i białaczki, ale też nienowotworowymi, jak aplazja szpiku czy niedobory odporności^[2]. Początkowo krew pępowinową traktowano jako alternatywne (względem szpiku i krwi obwodowej po mobilizacji

farmakologicznej) źródłem krwiotwórczych komórek macierzystych, przede wszystkim u pacjentów, dla których nie udało się znaleźć dawcy rodzinnego czy niespokrewnionego^[2].

W 2006 r. European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT) zrównała komórki krwiotwórcze z krwi pępowinowej z komórkami krwiotwórczymi ze szpiku kostnego i z krwi obwodowej^{[2][6]}. Od tego czasu wskazania do użycia krwiotwórczych komórek macierzystych do transplantacji są takie same, niezależnie od źródła ich pochodzenia^[2].

Do zalet krwi pępowinowej, jako źródła komórek krwiotwórczych, zalicza się m.in.: łatwiejszy i szybszy dostęp, większe szanse na znalezienie odpowiedniego dawcy (konieczna jest zgodność mniejszej liczby antygenów zgodności tkankowej – HLA), mniejsze ryzyko wystąpienia poważnego powikłania, jakim jest reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft-versus-host disease – GVHD), jak również silniejszy efekt przeciwbiałaczkowy^{[4][7]}.

Z raportów European Group for Bone Marrow Transplantation wynika, że wśród wszystkich raportowanych przeszczepień komórek krwiotwórczych w Europie w 2019 r. (tj. 48 512 transplantacji) przeszczepienia krwi pępowinowej stanowiły ok. 1 proc. W 15 proc. były to przeszczepienia autologiczne, a w 85 proc. allogeniczne^[2].

Badania opublikowane w ostatnich latach pokazują, że przeszczepianie krwi pępowinowej może dawać lepsze wyniki niż od szpiku pochodzącego od niespokrewnionych dawców, u pacjentów z nowotworami krwi, u których ryzyko nawrotu choroby jest wysokie ze względu na obecność minimalnej choroby resztkowej przed przeszczepieniem^[4]. Korzyści przewyższają ewentualne ryzyko związane z transplantacją, ponieważ jest mniej wznów choroby nowotworowej, a pacjenci żyją dłużej^[4].

Przeciwbiałaczkowe działanie krwi pępowinowej jest widoczne zarówno u dzieci, jak i pacjentów dorosłych. Prawdopodobieństwo nawrotu białaczki czy chłoniaka może być nawet dwa razy mniejsze po transplantacji komórek hematopoetycznych z krwi pępowinowej w porównaniu z przeszczepieniem od dawcy rodzinnego czy zgodnego dawcy z rejestru^[2].

Badania wskazują, że lepsza kontrola nowotworu i mniejsze ryzyko jego nawrotu mogą mieć związek m.in. z tym, że limfocyty T obecne w krwi pępowinowej mają lepsze właściwości przeciwnowotworowe^[12].

Ponadto, do praktyki klinicznej wprowadzono pierwszą zaaprobowaną przez FDA (Federal Drug Administration w USA) metodę namnażania komórek krwi pępowinowej w laboratorium. Aktualnie liczbę komórek hematopoetycznych z krwi pępowinowej można zwiększyć średnio około 50-krotnie. Umożliwia to wykorzystanie do przeszczepień jednostek z małą liczbą komórek krwiotwórczych^[2].

RATUNEK DLA DZIECI Z WRODZONYMI CHOROBYMI METABOLICZNYMI

Krew pępowinowa uznawana jest obecnie za najlepsze źródło komórek krwiotwórczych do transplantacji w chorobach metabolicznych, takich jak zespół Hurlera czy choroba Krabbego^[5].

Wiąże się to m.in. z faktem, że w przypadku tych rzadkich, genetycznie uwarunkowanych schorzeń bardzo ważny jest czas od rozpoznania do wykonania allogenicznych (od dawcy) transplantacji komórek krwiotwórczych^[4].

Zarówno zespół Hurlera, jak i choroba Krabbego – w przypadku nieleczenia lub zbyt późno włączonego leczenia – prowadzą do wystąpienia upośledzenia w rozwoju umysłowym, somatycznym (np. karłowatość w zespole Hurlera) a także do szybkiej śmierci dziecka. Jak najszybsze przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy nieobciążonego genetycznym ryzykiem choroby zwiększa szansę na to, by zminimalizować neurologiczne i somatyczne jej skutki u pacjenta, wpływa też na przedłużenie jego życia^[4].

Zaletą krwi pępowinowej w tym wypadku jest fakt, że jest dostępna od ręki, a jej przeszczepienie wymaga mniejszej zgodności antygenów HLA między biorcą a dawcą^[4]. Co więcej, po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych z krwi pępowinowej uzyskuje się większy poziom enzymu, którego brakuje w danej genetycznie uwarunkowanej chorobie metabolicznej. Jest to efekt tego, że w przypadku przeszczepienia krwi pępowinowej komórki dawcy częściej zastępują komórki dawcy w szpiku w 100 proc. (częściej uzyskiwany jest pełny chimeryzm po przeszczepieniu)^[4].

KREW PĘPOWINOWA W MEDYCYNIE REGENERACYJNEJ I JAKO ŹRÓDŁO TERAPII KOMÓRKOWYCH

Wciąż trwają badania nad wykorzystaniem krwi pępowinowej w medycynie regeneracyjnej^[2]. Z bazy badań klinicznych (clinicaltrials.gov) wynika, iż obecnie toczy się lub wkrótce się rozpocznie aż 30 badań klinicznych fazy III, które mają sprawdzić efekty zastosowania nie tylko krwiotwórczych, lecz także niekrwiotwórczych komórek macierzystych z krwi pępowinowej w medycynie regeneracyjnej^[2]. Ponad połowa z obecnie prowadzonych badań klinicznych dotyczy leczenia chorób hematologicznych lub neurologicznych (w tym mózgowego porażenia dziecięcego i zaburzeń ze spektrum autyzmu)^[2]. Badane są też możliwości zastosowania krwi pępowinowej w leczeniu cukrzycy, encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej, autyzmu, wrodzonego wodogłowia, ataksji i mózgowego porażenia dziecięcego^[4].

Krew pępowinowa może pomóc w terapii tych schorzeń, ponieważ zawiera tzw. komórki progenitorowe, które są w stanie dać początek wielu różnym liniom komórkowym, komórki podobne do embrionalnych (very small embryonic-like stem cell, VSEL), mezenchymalne

komórki macierzyste, endotelialne komórki progenitorowe i nieukierunkowane somatyczne komórki macierzyste^[4]. Obecne w niej są również cytokiny przeciwzapalne (które mogą zmniejszać stan zapalny w tkankach np. po udarze mózgu), a w mniejszym stopniu również prozapalne, które sprzyjają silnej reakcji układu immunologicznego. Komórki krwi pępowinowej wydzielają ponadto czynniki immunomodulacyjne i neurotropowe, mogące wspomagać procesy naprawy ośrodkowego układu nerwowego^[4]. Są to aktualnie bardzo obiecujące eksperymentalne zastosowania komórek tego typu.

Najbardziej zaawansowane są badania z krwią pępowinową w terapii pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym, udarem niedokrwinnym oraz ze spektrum autyzmu są prowadzone w Duke Center for Autism and Brain Development (II i III faza) pod kierunkiem prof. Joanne Kurtzberg^[2].

W jednym z badań zespół prof. Joanne Kurtzberg wykazał, że dzięki zastosowaniu autologicznej (własnej pacjenta) krwi pępowinowej w dużej dawce doszło do istotnej – statystycznie i klinicznie – poprawy motoryki dzieci z porażeniem mózgowym w porównaniu z grupą kontrolną^[8]. W badaniach obrazowych odnotowano, że korelowało to ze wzrostem liczby połączeń nerwowych w mózgu^[8].

Metaanaliza badań, którą opublikowano na łamach czasopisma „Expert Review of Neurotherapeutics”, potwierdziła, że terapia z użyciem komórek z krwi pępowinowej u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym jest bezpieczna, a w połączeniu z rehabilitacją pozwala ona uzyskać większy postęp w zakresie tzw. motoryki dużej niż sama rehabilitacja^[9].

W październiku 2023 r. ruszył w Polsce program leczenia dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym własną krwią pępowinową. Jest to wspólna inicjatywa specjalistów z Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie, Mazowieckiego Centrum Neuropsychiatrii w Zagórzcu oraz Polskiego Banku Komórek Macierzystych. Program ten jest realizowany w ramach procedury medycznego eksperymentu leczniczego, na który naukowcy pozyskali zgodę komisji bioetycznej.

W badaniu prowadzonym u dzieci z autyzmem prof. Kurtzberg i jej zespół zaobserwowali poprawę zdolności komunikacyjnych u dzieci bez niepełnosprawności intelektualnej, którym podawano allogeniczną (od dawcy) krew pępowinową. Dzieci te miały również większą chęć do eksploracji otoczenia^[10]. Badania w tym kierunku wciąż trwają.

Innym ważnym zastosowaniem komórek krwi pępowinowej może być też wytwarzanie z nich produktów terapii genowej. Zalicza się tu m.in. stosowane obecnie w hematoonkologii komórki CAR-T (własne komórki pacjenta zmodyfikowane genetycznie, by lepiej rozpoznawały komórki nowotworowe) oraz komórki CAR NK – „naturalnych zabójców” z dodanym receptorem, który umożliwia im niszczenie komórek białaczkowych^[2]. Aktualnie stosowane metody uzyskiwania tych komórek w laboratorium są bardzo kosztowne (koszt

leczenia pacjenta może sięgać 1–2 mln złotych), a wykorzystanie krwi pępowinowej pozwoliłoby obniżyć te koszty^[2].

BANKOWANIE KRWI PĘPOWINOWEJ

Komórki macierzyste z krwi pępowinowej po pobraniu są przechowywane w specjalistycznym banku, który może mieć charakter:

- rodzinny, gdy to rodzice pokrywają wszystkie koszty związane z pobraniem, preparowaniem i przechowywaniem komórek,
- publiczny, kiedy to państwo (lub sponsor) pokrywa wszystkie koszty oraz koszty dodatkowych badań laboratoryjnych, dzięki którym krew może być wykorzystana do transplantacji u osób niespokrewnionych,
- hybrydowy, tj. rodzinno-publiczny, z rozwiązaniami, które ograniczają koszty ponoszone przez płatnika prywatnego^[2].

Za optymalną liczbę jednostek krwi pępowinowej przechowywanych w banku populacyjnym uważa się 9 jednostek na 100 000 mieszkańców. Jednak w Polsce wskaźnik ten jest znacznie niższy i wynosi 0,01^[2].

W Polsce działają rodzinne banki krwi pępowinowej. Największym z nich jest Polski Bank Komórek Macierzystych (PBKM), który działa także w innych krajach Europy jako FamiCord. W Polsce PBKM ponadto prowadzi bank publiczny, współpracuje w zakresie wydawania przeszczepów ze szpiku. Rozważane jest także wprowadzenie bankowania hybrydowego. Jest to ważna inicjatywa, ponieważ z doświadczeń krajów, w których bankowanie niespokrewnionej krwi pępowinowej jest finansowane ze środków publicznych, wynika, iż dostępność jednostek krwi pępowinowej do zastosowania w przeszczepieniach wpływa na wzrost liczby procedur oraz skrócenie okresu oczekiwania na zabieg transplantacji^[2].

W artykule opublikowanym w b.r. na łamach Przeglądu Pediatrycznego zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej zaapelował, aby do standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej powróciła informacja o możliwości rodzinnego (komercyjnego, prywatnego) zabezpieczenia krwi pępowinowej podczas porodu, jak również by informowano o aktualnych możliwościach wykorzystania jej w terapii, zgodnych ze współczesną wiedzą medyczną opartą na dowodach naukowych^[2].

Do dnia 11 listopada 2023 r. łącznie PBKM w ramach stworzonej przez siebie międzynarodowej grupy FamiCord wydał łącznie ponad 210 razy krew pępowinową do przeszczepień ze wskazań hematologicznych lub onkologicznych oraz do zastosowań ze wskazań eksperymentalnych w obszarze medycyny regeneracyjnej^[11].

Referencje:

1. GLUCKMAN Eliane i in., *Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling*, „New England Journal of Medicine” 321(17)/1989, s. 1174–1178. Dostępny online: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198910263211707> [dostęp: 11.11.2023].
2. SZCZEPAŃSKI Tomasz i in., *Krwiotwórcze komórki macierzyste krwi pępowinowej – stan wiedzy w 2023 roku (Cord blood hematopoietic stem cells – state of the art 2023)*, dokument zespołu ekspertów PTOiHD, 16 czerwca 2023 r., publikacja: „Przegląd Pediatryczny” 3/2023, nr. 52, s. 65–69.
3. REPCZYŃSKA Anna, HAUS Olga, *Genetyczne podłoże i diagnostyka anemii Fanconiego*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” (online) 74/2020, s. 589–600. Dostępny online: <https://phmd.pl/api/files/view/1798281.pdf> [dostęp: 11.11.2023].
4. WYNN Rob i in., *Strategies for Success With Umbilical Cord Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Children With Malignant and Non-Malignant Disease Indications*, „Frontiers in Cell and Developmental Biology” 10/2022. Dostępny online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9020792/> [dostęp: 11.11.2023].
5. CHROŚCIŃSKA-KRAWCZYK Magdalena, *Zastosowanie autologicznej krwi pępowinowej u pacjentki z mózgowym porażeniem dziecięcym – opis przypadku*, „Ginekologia i Położnictwo” 1(59)/2021, s. 56–60. Dostępny online: www.ginekologiaipoloznictwo.com/articles/zastosowanie-autologicznej-krwi-ppowinowej-u-pacjentki-z-mzgowym-poraeniem-dziecicym--opis-przypadku.pdf [dostęp: 11.11.2023].
6. LJUNGMAN Per i in; *European Group for Blood and Marrow; Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe*, „Bone Marrow Transplant” 37(5)/2006, s. 439–449. Dostępny online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16444286/> [dostęp: 11.11.2023].
7. ADMIRAAL Rick i in., *Excellent T-cell reconstitution and survival depend on low ATG exposure after pediatric cord blood transplantation*, „Blood” 128(23)/2016, s. 2734–2741. Dostępny online: ashpublications.org/blood/article/128/23/2734/35654/Excellent-T-cell-reconstitution-and-survival [dostęp: 11.11.2023].
8. SUN J.M. i in., *Effect of Autologous Cord Blood on Motor Function and Brain Connectivity in Young Children with Cerebral Palsy: A Randomized, Placebo-Controlled Trial*, „Stem Cells Translational Medicine” 10/2017, s. 2071–2078. Dostępny online: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080265/ [dostęp: 11.11.2023].
9. NOVAK I. i in., *The potential of cell therapies for cerebral palsy: where are we today?*, „Expert Review of Neurotherapeutics” 23(8)/2023, s. 673–675. Dostępny online: www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2023.2234642 [dostęp: 06.11.2023].
10. DAWSON Geraldine i in., *A Phase II Randomized Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Intravenous Umbilical Cord Blood Infusion for Treatment of Children with Autism Spectrum Disorder*, „Journal of Pediatrics” 222/2020, s. 164–173. Dostępny online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444220/> [dostęp: 11.11.2023].
11. *Zestawienie leczonych pacjentów – Tabela 10.2023*, Polski Bank Komórek Macierzystych, brak daty. Publikacja online: www.pbkm.pl/baza-wiedzy/zestawienie-leczonych-pacjentow?fbclid=IwAR0CId46w2OtHQIPjSFuImkyFcwGAFiFI99CkY-YqzT5rSIMP6tHkt95GQ [dostęp: 11.11.2023].
12. HIWARKAR Prashant i in., *Cord blood T cells mediate enhanced antitumor effects compared with adult peripheral blood T cells*, „Blood” 126(26)/2015, s. 2882–2891. Dostępny online: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26450984/ [dostęp: 11.11.2023].