

# **PRESAJANJE KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC**

Dr. Dragoslav Domanovič, dr.med.

ZTM - LJ

# Zgodovina presajanja krvotvornih matičnih celic (KMC) v svetu

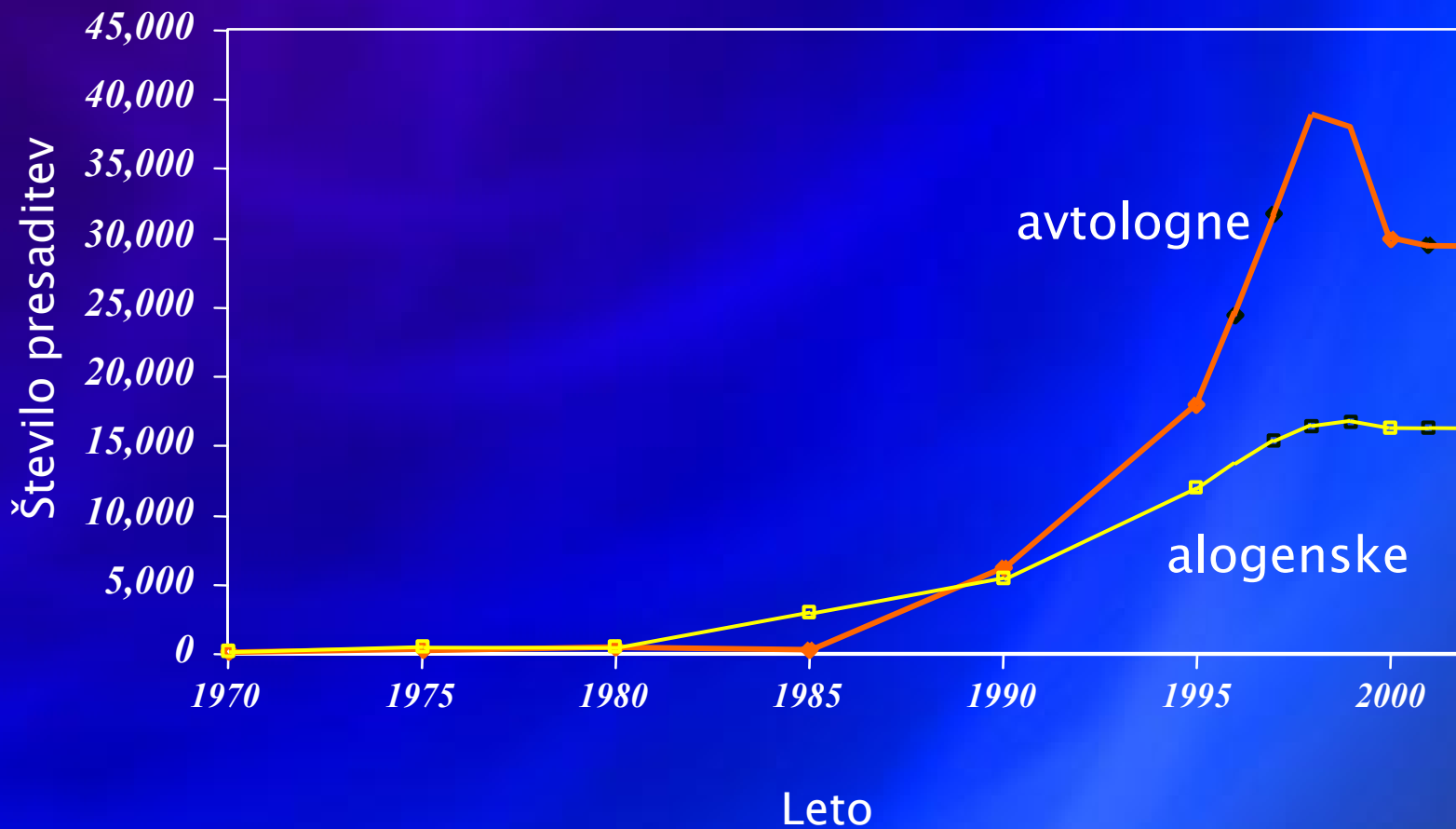
## Poskusi na miših

- 1949 - zaščitni učinek zastiranja vranice
- 1951 - zaščitni učinek infuzije vranice ali kostnega mozga
- 1956 - citogenetski dokazano delovanje presajenega kostnega mozga

## Prve presaditve pri človeku

- 1959 - prva presaditev kostnega mozga med dvojčkoma
- 1968 - prva uspešna alogenska presaditev kostnega mozga
- 1977 - prva uspešna avtologna presaditev kostnega mozga
- 1980 - prva presaditev KMC iz periferne venske krvi
- 1988 - prva presaditev KMC iz popkovnične krvi

# Letno število avtolognih in alogenskih presaditev KMC 1970 – 2002 v svetu



# Zgodovina presajanja KMC v Sloveniji

## Prvi poskusi

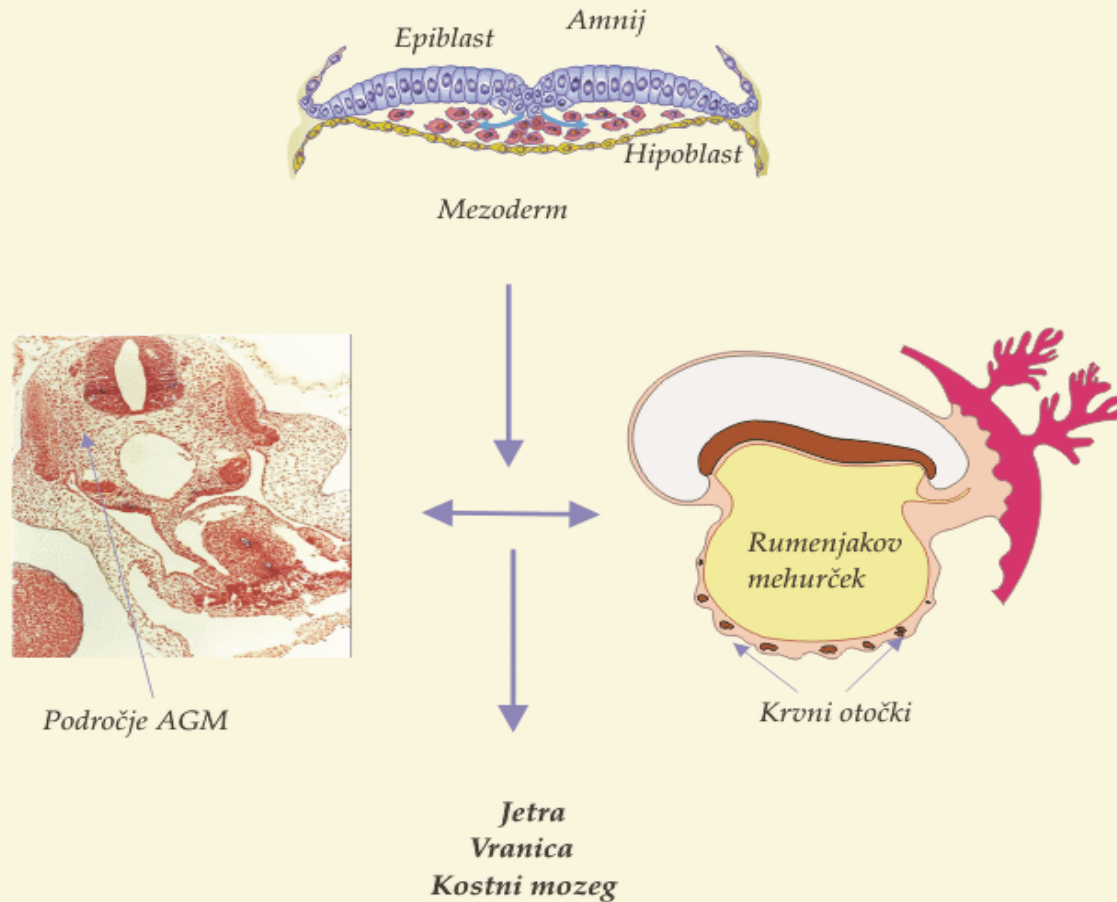
- **1962** – Maribor, Jesenice, Brežice

## Mejniki v zgodovini hematološke klinične prakse

- **1989** – Ljubljana – Hematološka klinika, ZTM, Onkološki inštitut - prva presaditev avtolognega kostnega mozga
- **1991** – Pediatrična klinika Ljubljana – avtologna presaditev pri otroku
- **1994** - ZTM – odvzem KMC iz periferne venske krvi
- **1995** – stimulacija s krvotvornimi citokini
- **1999** – ZTM – zbiranje popkovnične krvi
- **2002** – prva nesorodna alogenska presaditev
- **2004** – prva presaditev alogenske popkovnične krvi

# Embrionalni razvoj krvnega tkiva

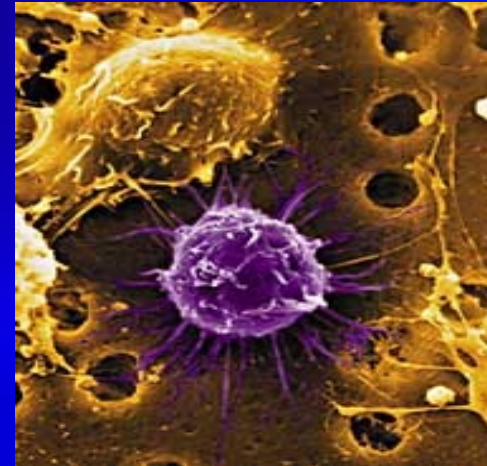
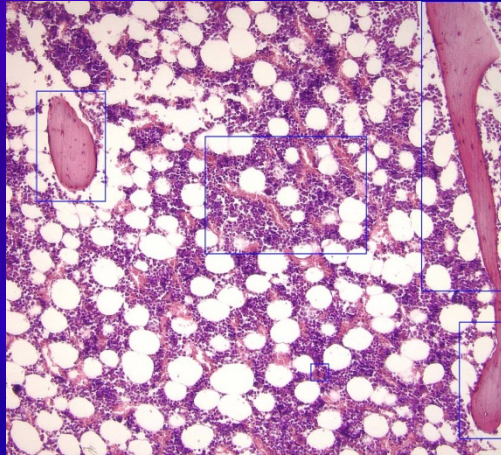
Slika 2. Embrionalni razvoj krvotvornega tkiva.



# Kostni mozeg in KMC

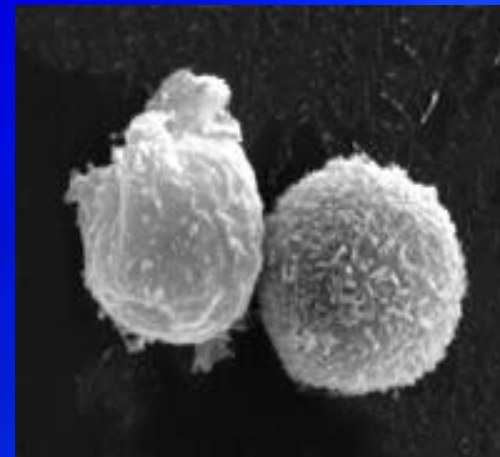
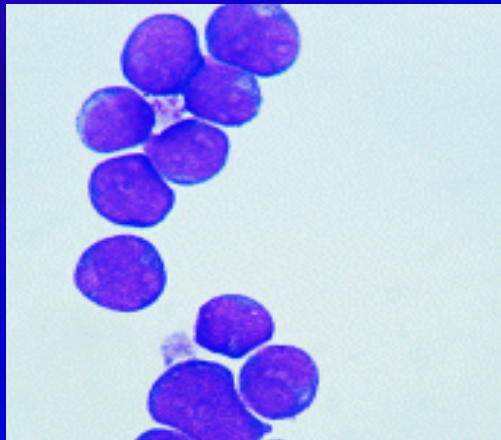
Rdeči kostni kozeg

Histološka  
slika  
kostnega  
mozga



Elektronsko –  
mikroskopska  
slika  
kostnega mozga

Mikroskopska  
slika KMC



Elektronsko –  
mikroskopska  
slika KMC

Morfološko neznačilna oblika KMC

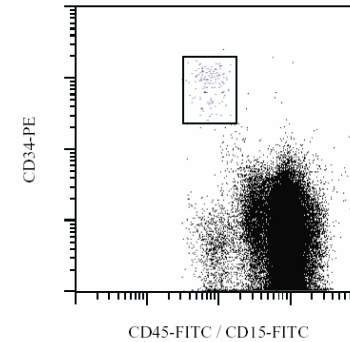
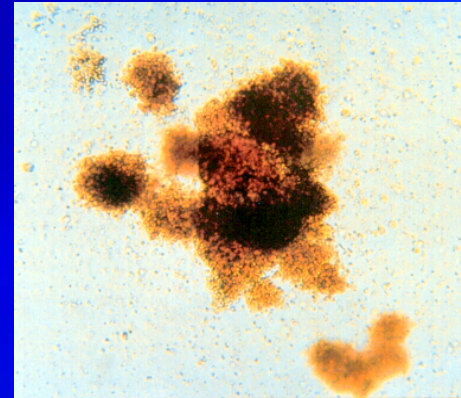


# Značilnosti KMC

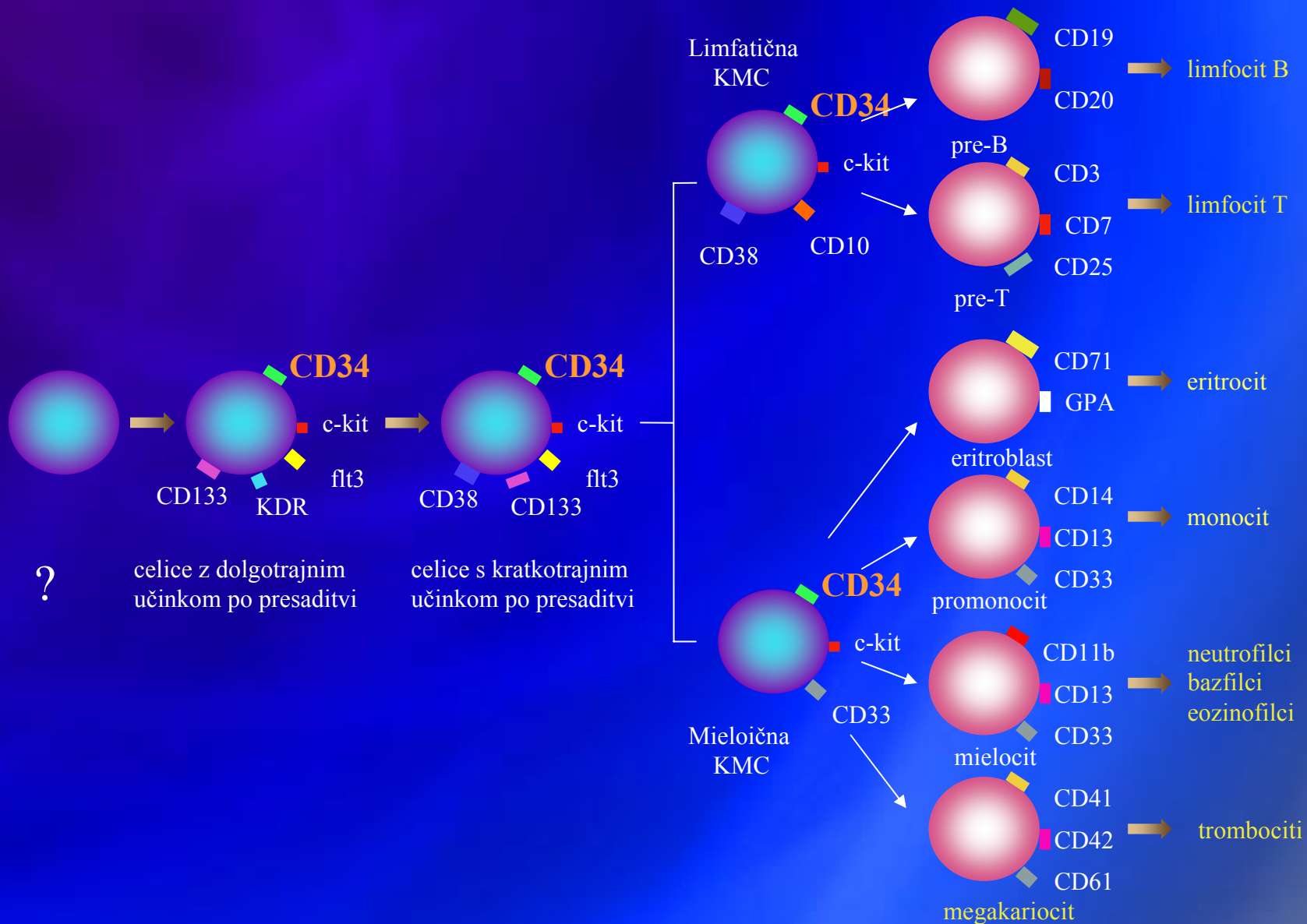
Tvorba kolonij v poltrdih gojiščih  
(LTC-IC; CFU)

Značilne molekule na membrani

Infuzija v NOD/SCID miške



# Imunofenotipske značilnosti KMC





# Biološke lastnosti KMC - osnova za presajanje

- Samoobnavljanje
- Multipotentnost
- Plastičnost
- Naselitev v kostnem mozgu po presaditvi
- Uspešno zamrzovanje

# Viri KMC in delež CD34+ celic v njih

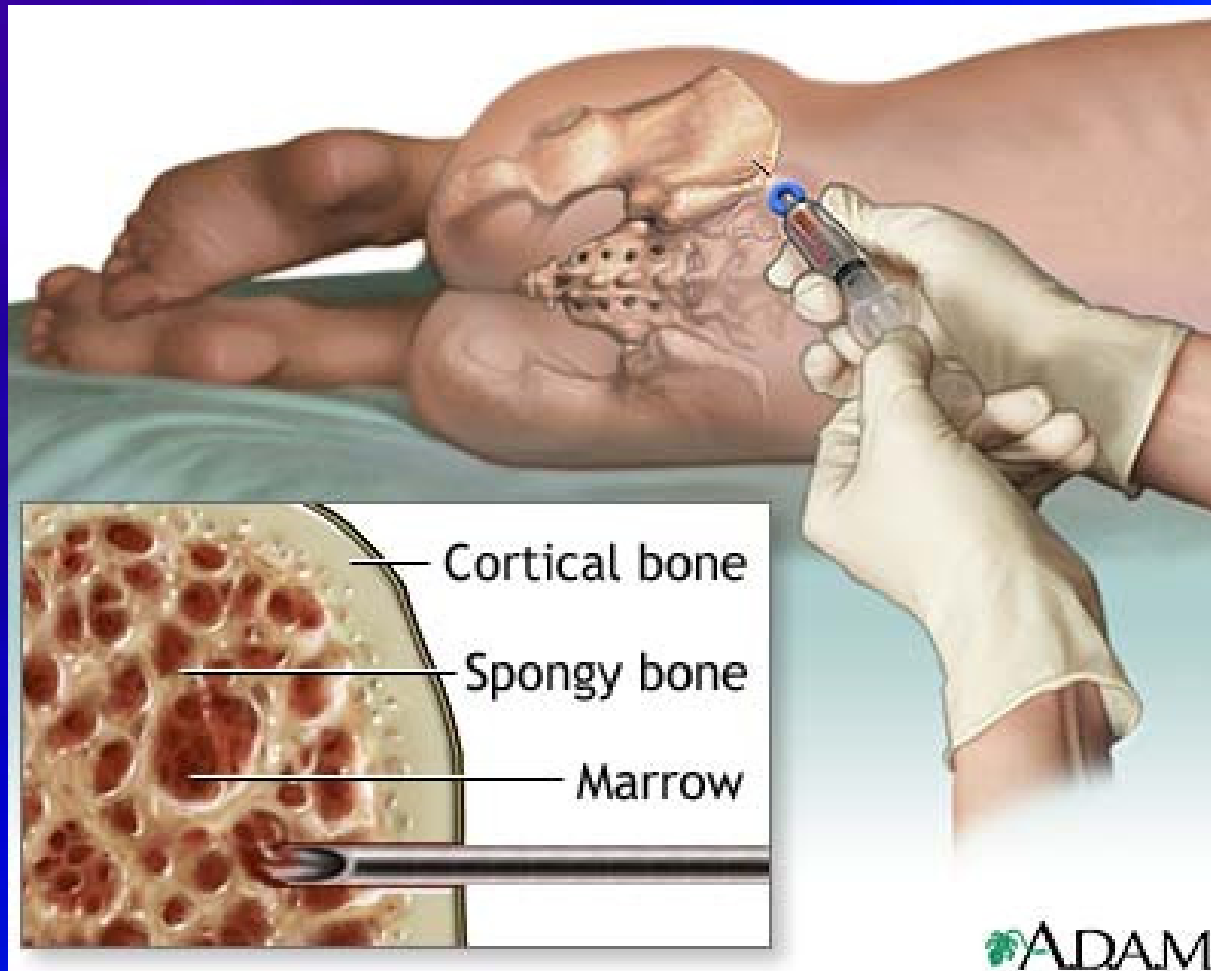
Vir KMC	% celic CD34+
Kostni mozeg <sup>a</sup>	1 – 3 %
Periferna venska kri <sup>b</sup>	0,01 – 0,1 %
Popkovnična kri <sup>c</sup>	1 %
Raziskovalni viri	–

a - Sutherland DR, Keeting A. J Hematotherapy 1992;1: 115-29.

b - Sutherland DR, Andreson L, Keeney M, Nayar R, Chin-Yee I. J Hematotherapy 1996; 5: 213-26.

c - Bender J, Unverzagt K, Walker D et al. Blood 2001;77:2591-6.

# Zbiranje kostnega mozga



# Zbiranje s celičnim ločevalcem



# Zbiranje popkovnične krvi



# Mobilizacija KMC iz kostnega mozga v periferno kri

- Citostatiki
- Krvotvorni citokini
- Kombinacija citostatikov in krvotvornih citokinov
- Antagonisti adhezijskih molekul



# Rastni dejavniki, ki se uporabljajo za mobilizacijo

**G-CSF** (rastni dejavnik, ki spodbuja tvorbo granulocitnih kolonij v gojišču)

- Filgrastim (r-metHuG-CSF) Neupogen<sup>®</sup>
- Lenograstim (glikolizirani rHuG-CSF) Granocyte<sup>®</sup>
- Pegfilgrastim (pegilirani rHuG-CSF) Neulasta<sup>®</sup>

**GM-CSF** (rastni dejavnik, ki spodbuja tvorbo granulocitnih in monocitnih kolonij v gojišču)

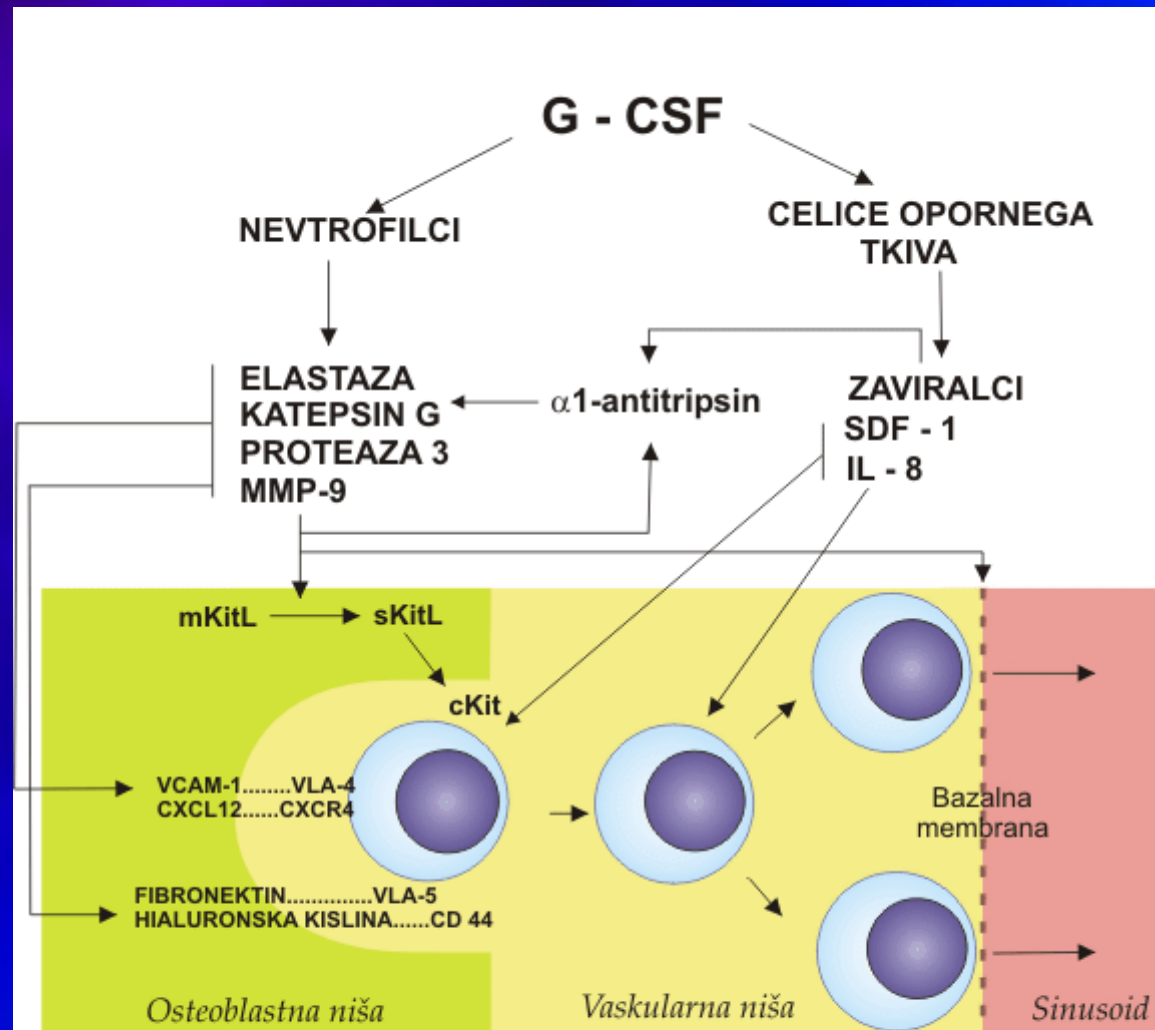
- Molgramostim (rHuGM-CSF) Leukomax<sup>®</sup>

# Neželeni učinki dajanja G-CSF

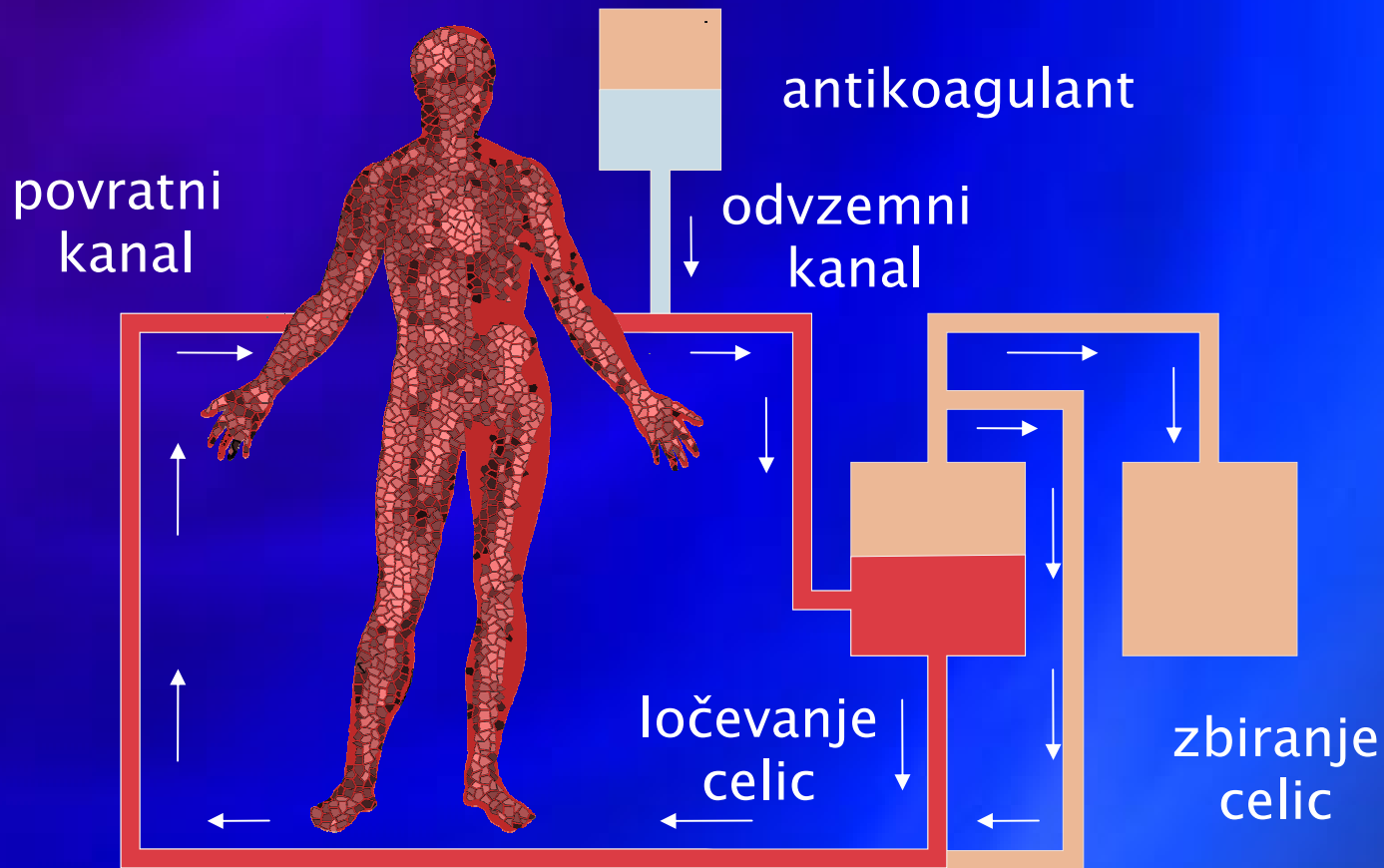
Odstotek dajalcev KMC s posameznim znakom

Neželeni učinek	5 µg/kg/dan ( N=19)	10 µg/kg/dan ( N=21)
Bolečine v kosteh	52,6	76,2
Glavobol	73,7	66,7
Bolečine v mišicah	31,6	66,7
Utrujenost	36,8	42,9
Nespečnost	15,8	23,8
Parestezije	15,8	38,1
Driska	10,5	4,8
Slabost (navzea)	15,8	23,8
Bolečine v sklepih	10,5	0,0
Bolečine v križu	15,8	0,0
Prizadet. zgor. dihal	15,8	23,8
Okorelost	5,3	14,3
Osip	10,5	4,8

# Model mehanizma mobilizacije KMC z dajanjem G-CSF



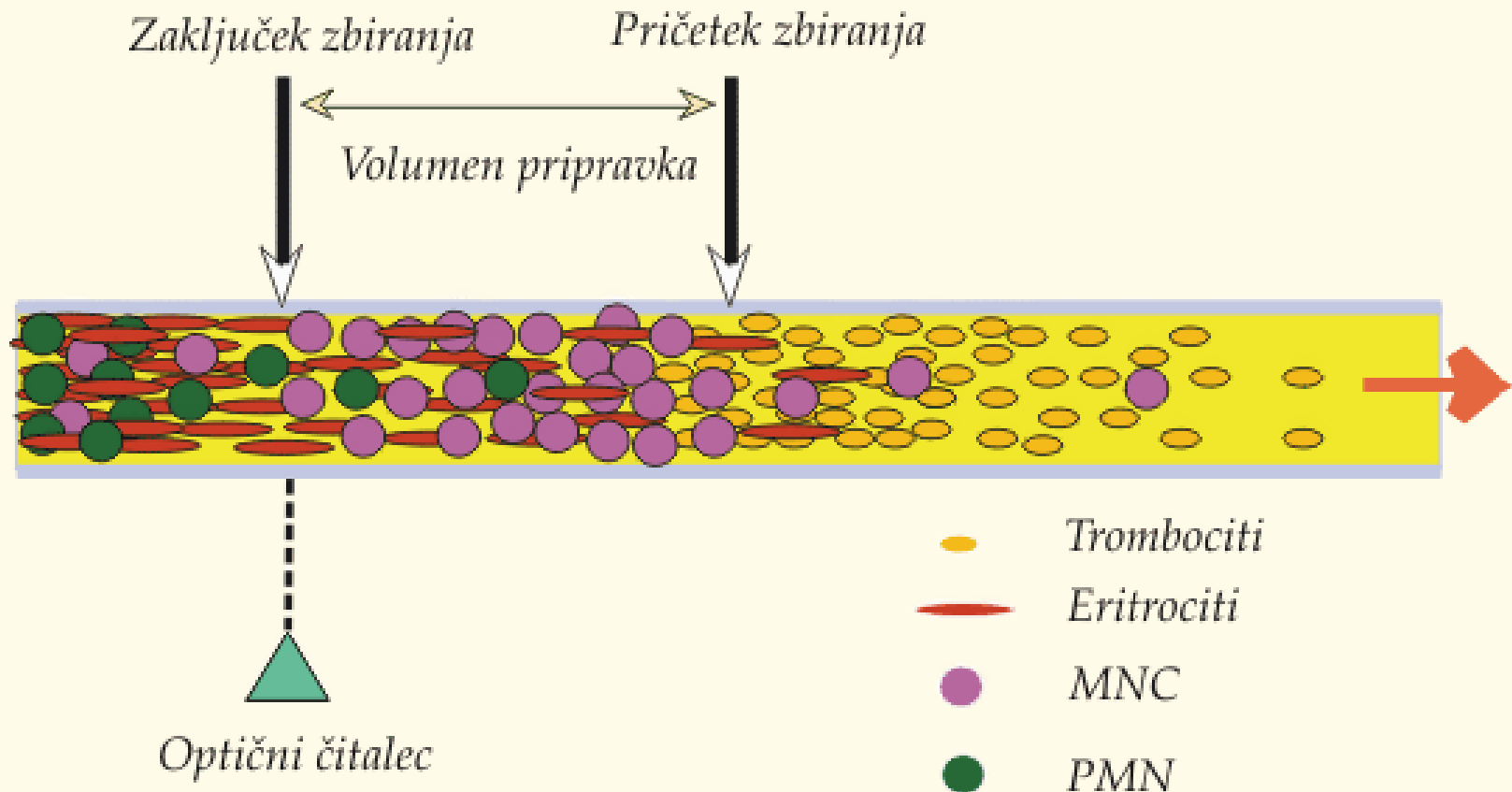
# Odvzem KMC s celičnim ločevalcem



Odvzem celic – citaferenza

Odvzem levkocitov – levkocitaferenza

# Načelo ločevanja KMC



# Levkocitafereze

- LSV

- Levkocitafereze standardnega volumna
- Priprava KMC iz 2 – 3 celokupnih volumnov krvi darovalca oz. < 15 l krvi
- Trajanje ~ 4 h

- LVV

- Levkocitafereze velikega volumna
- Priprava KMC iz > 3 celokupnih volumnov krvi darovalca oz. > 15 l krvi
- Trajanje > 4 h



# Odmerek KMC, potreben za uspešno in varno presaditev

- Število celic CD 34+ v presadku
  - »  **$1 - 5 \times 10^6 / \text{kg TM}$**
- Število CFU-GM v presadku
  - »  **$1 - 5 \times 10^5 / \text{kg TM}$**

# Uspešnost zbiranja KMC

## Število celic CD34+ v krvi darovalca pred zbiranjem

- Mobilizacija KMC
  - Mobilizacijski protokol
  - Vrsta mobilizacijske snovi
  - Starost darovalca
  - Prejšnje zdravljenje
  - Spol?
- Zbiranje KMC
  - Učinkovitost zbiranja
  - Število levkocitov, trombocitov
  - Volumen obdelane krvi (LSV, LVV)
  - Izvajanje postopka (venski pristop, pretok krvi, kateter...)