

## Przewodnik po najczęstszych pytaniach medycznych dotyczących bankowania komórek macierzystych krwi pępowinowej.

Materiał dla lekarzy przygotowany przez specjalistów Polskiego Banku Komórek Macierzystych (PBKM)

### 1. POBIERANIE

#### 1.1. Ile krwi pobiera się statystycznie od jednego pacjenta i „na ile to starcza”?

*Mediana objętości pozyskiwanej krwi pępowinowej to ok. 75 mililitrów krwi pępowinowej. Jednak to nie objętość jest najważniejsza, a ilość komórek, która w niej się znajduje. Średnio jest to pomiędzy 800 milionów, a miliardem komórek w porcji. Ilość komórek ma znaczenie w przypadku przeszczepień we wskazaniach standardowych (w hematologii), gdzie przyjętą dawką jest 20-25 mln komórek na kilogram masy ciała biorcy. Stąd przeciętna porcja „wystarcza” dla 40-50 kg biorcy. Może się zdarzyć w części sytuacji, że w porcji, którą dysponujemy do przeszczepienia jest mniej komórek niż potrzeba. Wówczas stosuje się tzw. przeszczepienie łączone (ko-transplantację), czyli do porcji komórek z krwi pępowinowej dobiera się porcję z innego źródła (ze szpiku lub sznura pępowiny). Innym sposobem jest zwielokrotnienie posiadanych komórek przy użyciu technologii namnażania. Te technologie są w fazie zaawansowanych badań klinicznych a ich pierwsze wyniki są pozytywne. Można również zastosować jednocześnie z małą porcją krwi pępowinowej inną porcję tzw. haploidentyczne, czyli w połowie zgodne z dawką.*

#### 1.2. Czy można pobrać komórki macierzyste w późniejszych fazach życia?

*Komórki teoretycznie można pobrać z innych tkanek przez całe życie. Najlepszym przykładem takiej tkanki jest szpik i krew obwodowa. Komórki można także znaleźć m.in. w tkance tłuszczowej i skórze. Jak na razie, spośród komórek pobieranych od osób dorosłych, tylko komórki ze szpiku i krwi obwodowej mają zastosowanie praktyczne w standardowych procedurach medycznych. Pozostałe źródła komórek pozostają domeną badaczy i nie są wykorzystywane na szerszą skalę, jednak znajdują swoje miejsce w zabiegach w ortopedii czy medycynie estetycznej. Przewagą komórek z krwi pępowinowej będzie ich wiek (nie niosą w sobie „historii” chorób i mutacji) – komórki z krwi pępowinowej zawsze będą najmłodszymi komórkami, które można pozyskać do terapii.*

#### 1.3. Czy od każdego noworodka można pobrać krew pępowinową?

*W zasadzie tak. Wyjątkiem są sytuacje, gdy życie noworodka lub matki jest zagrożone, czy rzadkie sytuacje słabego unaczynienia pępowiny.*

#### 1.4. Czy zabieg pobierania krwi jest skomplikowany?

*Nie. Trwa kilka minut i wykwalifikowana położna może go przeprowadzić na podstawie załączonej instrukcji nawet jeśli wcześniej nie przeszła szkolenia.*

#### 1.5. Jaki udział lekarzy / położnych w Polsce jest wykwalifikowany do pobierania krwi pępowinowej?

*PBKM w Polsce przeszkolił ponad 4000 położnych i lekarzy z technik pobierania krwi pępowinowej. Praktycznie w każdym szpitalu z oddziałem położniczym jest kilka osób, które potrafią wykonać pozyskanie krwi pępowinowej.*

1.6. Czy pobieranie krwi jest bezpieczne dla matki/dziecka?

Tak

1.7. Czy istnieje ryzyko zakażenia krwi przy pobraniu? Co się dzieje z taką próbką?

*Z uwagi na specyfikę porodu, w wyniku zetknięcia się fizjologicznych płynów ustrojowych z pępowiną może dojść do zakażenia pobranego materiału bakterią – najczęściej będącą elementem flory fizjologicznej skóry bądź przewodu pokarmowego. W skali działalności PBKM takie sytuacje zdarzają się średnio w kilku procentach pobrań krwi. Komórki wyizolowane z zakażonej krwi nadal mają wartość terapeutyczną i mogą być przeszczepiane, choć wymaga to zachowania odpowiednich środków (osłona antybiotykowa) przy przeszczepieniu. PBKM w przypadku zakażenia pobranej krwi daje rodzicom prawo do ostatecznej decyzji co do przechowywania. W szczególności rodzice mają prawo odstąpić od umowy. Materiał zakażony przechowywany w PBKM był historycznie z powodzeniem użyty do przeszczepienia.*

1.8. Czy PBKM pobiera materiał z donacji? Jak to się odbywa? *Na potrzeby bankowania publicznego, badań naukowych, oraz wytwarzania produktów ATMP-PBKM pozyskuje materiał biologiczny (krew pępowinowa, łożysko, sznur pępowiny lub inne tkanki płodowe) od dobrowolnych, honorowych dawców, którzy nie są zainteresowani pozyskaniem go dla celów rodzinnych. Możliwość taka jest dostępna w niektórych szpitalach i polega na podpisaniu świadomej zgody na pozyskanie tego materiału przez PBKM i zrzeczenie się do niego praw. Materiał taki jest poddawany w zależności od celu jego pozyskania odpowiedniej kwalifikacji.*

## 2. PREPARATYKA / PRZECHOWYWANIE

2.1. Jak wygląda procedura/kroki od pobrania do zamrożenia próbki?

*Po pobraniu krew jest transportowana do laboratorium. Tam mierzone są parametry krwi i komórek, następuje preparatyka, czyli usunięcie wszystkich niepotrzebnych składników, próbka jest badana na obecność wirusów, bakterii i grzybów. Komórki są umieszczane w standardowym worku mrozeniowym, dodawane są środki chroniące komórki w niskiej temperaturze i w kontrolowany sposób próbka jest zamrażana do temperatury -190°C.*

2.2. Jak długo można przechowywać krew?

*W teorii nie ma ograniczeń do przechowywania komórek. W praktyce potwierdzono, że najstarsze komórki (zamrożone w połowie lat osiemdziesiątych) odmrożone po blisko 24 latach zachowywały się identycznie jak przed zamrożeniem.*

2.3. Gdzie są laboratoria PBKM i jaka jest ich funkcja?

*PBKM świadczy swoje usługi przez sieć laboratoriów zlokalizowanych w Polsce i za granicą. Na każdym z istotnych rynków (Polska, Hiszpania, Turcja, Węgry, Rumunia) PBKM posiada własne laboratoria służące preparatyce, testowaniu i zamrażaniu krwi pępowinowej. Laboratoria te również przechowują zamrożone próbki (poza laboratorium w Hiszpanii). Ponadto Grupa współpracuje z laboratoriami partnerskimi w Stanach Zjednoczonych, Szwajcarii i Niemczech, które spełniają te same funkcje co laboratoria własne (USA, Szwajcaria – preparatyka i przechowywanie, Niemcy – tylko przechowywanie), jednakże znakomita większość pozyskiwanych próbek (>95%) trafia do laboratoriów własnych. Specjalnym rynkiem jest Polska, gdzie PBKM i spółki zależne posiada 3 laboratoria własne (Warszawa, Kraków, Szczecin) i jedno partnerskie (Poznań).*

2.4. Czy można sekwencjonować genom takich komórek?

*Można za zgodą rodziców lub dziecka po osiągnięciu pełnoletności.*

2.5. Czy jest ryzyko pomylenia próbek?

*Praktycznie nie. Próbki mają 3 niezależne oznaczenia: unikalny numer na kasecie, bar-code na worku z materiałem i opis ręczny.*

2.6. Czy komórki macierzyste z krwi pępowinowej się namnaża? Czy PBKM posiada taki know-how?

*Jak najbardziej. Na świecie jest przynajmniej 5 technologii, które są w fazie testów klinicznych. PBKM nie ma swojego know-how w tym zakresie. Sądzymy, że technologie te upowszechnią się i wówczas zniknie ograniczenie ilościowe dla materiału.*

2.7. Czy to prawda, że przy pobraniu krwi od noworodka trzeba zdecydować czy więcej krwi zostanie w noworodku czy próbka będzie odpowiednio duża?

*Nie trzeba. Najważniejsze jest właściwe odpępnienie dziecka. Krew pozyskuje się zawsze po tym fakcie, w maksymalnej ilości która jeszcze pozostała w naczyniach pępowiny. Nawet po tzw. późnym odpępnieniu w łożysku i naczyniach pozostaje jeszcze krew, która można pozyskać.*

### 3. LECZENIE

3.1. Jak wygląda procedura wykorzystywania/przygotowania komórek do leczenia w PBKM?

*Po informacji od rodziców o potrzebie przeszczepiania specjaliści z banku kontaktują się klinika transplantologiczną w celu ustalenia sposobu dostarczenia komórek i niezbędnej dokumentacji potwierdzającej parametry próbki. Lokalizacja próbki wyszukiwana jest w systemie komputerowym. W banku potwierdza się zgodność dokumentów i unikatowych numerów na próbce, aby wyeliminować ryzyko pomyłki. Komórki przy użyciu specjalnego transportu są transportowane do kliniki jak preparat zamrożony. Zanim dojdzie do przeszczepienia potwierdza się zgodność transplantacyjną. Bezpośrednio przed podaniem w klinice rozmraża się próbkę i dożylnie podaje się komórki po tzw. odpłukaniu substancji kriochronnych.*

3.2. Jaki procent społeczeństwa cierpi na choroby leczone przy wykorzystaniu komórek macierzystych

*Aktualnie komórki macierzyste wykorzystuje się przede wszystkim w terapii chorób układu krwiotwórczego i chłonnego (m.in. białaczki, chłoniaki). Współczynnik zachorowań wynosił w 2010 roku w Polsce 16,8/100 tys. mieszkańców (wzrost dwukrotny od 1990 roku). Ryzyko zachorowania rośnie wraz z wiekiem – u dzieci wynosi ok. 6/100 tys.. Drugim obszarem zastosowań komórek macierzystych jest medycyna regeneracyjna, gdzie w ramach terapii eksperymentalnych i badań klinicznych leczeni są pacjenci cierpiący na różne inne nieuleczalne choroby, głównie z obszaru neurologii. Choroby te występują znacznie częściej: mózgowo porażenie dziecięce –ok. 2% dzieci, autyzm ok.1,5% (dane z USA); stwardnienie rozsiane-ok.25 tys. pacjentów, stwardnienie zanikowe boczne – 2 tys. pacjentów.*

3.3. Czy komórki macierzyste mogą być wykorzystane tylko przez dawcę?

*Nie, komórki mogą być wykorzystane dla dowolnej osoby zgodnej z dawcą. W szczególności najczęściej jest to rodzeństwo dawcy. Warto nadmienić, że dla krwi pępowinowej pojęcie „dawcy” jest niejednoznaczne, bowiem krew pępowinowa pochodzi z płodu, czyli nie jest krwią dziecka sensu stricto.*

3.4. Czy komórki macierzyste można wykorzystywać wyłącznie w zakresie zastosowań autologicznych?

*Nie, komórki macierzyste wykorzystuje zarówno we wskazaniach autologicznych (dla samego dawcy) jak i allogenicznych (dawca inny niż biorca)*

3.5. Które ze stosowanych terapii są już standardowe?

*Standardowo leczone przeszczepieniem komórek macierzystych (krwiotwórczych) są choroby układu krwiotwórczego i chłonnego, niektóre choroby metaboliczne i nowotworowe. W sumie jest to ok. 80*

*różnych chorób. W tych schorzeniach wykorzystuje się komórki, których źródłem jest krew pępowinowa, szpik lub mobilizowana krew obwodowa.*

- 3.6. Czym różnią się zabiegi standardowe od terapii eksperymentalnych? Z jakiego materiału się wtedy korzysta?

*Terapie standardowe i eksperymentalne dla zastosowania komórek macierzystych różnią się poziomem dowodów dla danej terapii. Terapie standardowe odbywają się we wskazaniach, w których jest wiele dowodów z różnych ośrodków, że komórki macierzyste podane w określony sposób pomogą pacjentowi. Terapie eksperymentalne stosowane są w sytuacjach gdzie brak jest innej, skutecznej terapii standardowej, a są doniesienia, że komórki mogą pomóc pacjentowi. Materiał, z którego pochodzą komórki może być taki sam, tj. komórki mogą być w obu własne lub od dawcy.*

- 3.7. Kto płaci i ile kosztują terapie eksperymentalne ?

*Terapie eksperymentalne nie są objęte standardową refundacją w Polsce. W niektórych przypadkach (leczenie GvHD) mogą być jednak sfinansowane przez szpital. W innych przypadkach koszty pokrywa sam pacjent lub fundacja.*

- 3.8. Jakie są główne kierunki rozwoju badań klinicznych?

*Terapie wirusowe, terapie komórkami macierzystymi, terapie genowe i przeciwciała monoklonalne.*

- 3.9. Jaki procent próbek był historycznie wykorzystany w PBKM?

*Do końca 2015 roku leczono 20 pacjentów preparatami komórek macierzystych z krwi pępowinowej (najczęściej było to rodzeństwo dawcy) i 118 pacjentów preparatami komórek ze sznura pępowiny. Na koniec tego okresu przechowywaliśmy ok 120 tysięcy próbek.*

- 3.10. Jakie są statystyki przeszczepień ?

*W przypadku chorób hematologicznych 5-letnia przeżywalność pacjentów waha się od ok. 35% do 90% w zależności od rodzaju choroby i stopnia jej zaawansowania. Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów w danych chorobach można szacować ją średnio na 70%-80%*

- 3.11. Jak jest prawdopodobieństwo wykorzystania próbki ?

*Szacuje się, że ryzyko zaistnienia sytuacji choroby wymagającej przeszczepienia komórek macierzystych w ciągu życia (70 lat) wynosi od 1% do 0,25%. To prawdopodobieństwo zostało oszacowane w oparciu o wskazania do przeszczepienia, które istniały w roku 2006 w USA, zważywszy, że coraz więcej jest chorób, które można leczyć komórkami macierzystymi – ten odsetek będzie rósł, choć już teraz jest znacznie większy niż niektórych schorzeń na które się szczepimy.*

*Wraz z wydłużaniem czasu funkcjonowania banków rosnąć będzie odsetek porcji wykorzystanych w terapii. Najstarsze banki w USA wykorzystują 1 na każdy 1000 próbek przechowywanych.*

#### **4. INNE TERAPIE Z UŻYCIEM KOMÓREK MACIERZYSTYCH**

- 4.1. Jakie są inne źródła komórek macierzystych?

*Poza kwią pępowinową komórki macierzyste można znaleźć na przykład w szpiku, krwi obwodowej, skórze, tłuszczu, wątrobie, łożysku, zębach, mieszkach włosowych. Jednak tylko komórki z krwi pępowinowej, szpiku i krwi obwodowej są standardowo wykorzystywane w medycynie. Pozostałe źródła dostarczają komórek, których przydatność kliniczna jest w trakcie weryfikacji w ramach trwających prób klinicznych.*

- 4.2. Różnice/zalety/wady w stosunku np. do terapii z wykorzystaniem szpiku?  
*Krew pępowinowa jest alternatywnym źródłem komórek w stosunku do szpiku. Przewagi tych komórek obejmują łatwiejsze pozyskanie, większy potencjał do namnażania, uproszczoną procedurę przed przeszczepieniem, mniejszą ilość ciężkich powikłań oraz łatwiejszy dobór pomiędzy biorcą a dawcą. Wady obejmują ograniczoną ilość, możliwość pobrania tylko raz w życiu i nieco dłuższy okres odbudowy układu krwiotwórczego po przeszczepieniu. Skuteczność zabiegów uważana jest za porównywalną.*
- 4.3. Czy pobieranie ad hoc (np. tłuszczu, szpiku) może wyprzeć pobieranie krwi od noworodków?  
*Od kilku lat w USA krew pępowinowa zrównała się ze szpikiem jeśli chodzi o ilość jej zastosowań w standardowych terapiach. Wydaje się więc, że krew pępowinowa znalazła swoje miejsce w medycynie, z którego z racji na potencjał pozyskiwanych z niej komórek i pozostałe zalety trudno będzie ją zastąpić. W szczególności komórki z tłuszczu, chociaż stanowią interesujący obszar dla badań to w chwili obecnej nie posiadają wskazań do użycia we wskazaniach standardowych (hematoonkologicznych). Są ciekawe w kontekście zastosowań w medycynie regeneracyjnej, ale tylko u dorosłych (trudno wyobrazić sobie pobieranie tłuszczu od dziecka), jednakże zawsze będą miały ograniczenie w stosunku do komórek pobieranych z krwi pępowinowej/sznura wynikające z momentu pobrania – zawsze będą „starsze”.*
- 4.4. Co jest największym zagrożeniem technologicznym / rozwojowym, które mogłoby sprawić, że klienci przestaną potrzebować komórek macierzystych?  
*Z pewnością stworzenie i pełna dostępność skutecznych terapii na choroby hematoonkologiczne i inne nieuleczalne obecnie choroby zmniejszyłoby zainteresowanie bankowaniem komórek macierzystych.*
- 4.5. Czy można używać własnej krwi (przeszczepy autologiczne) zamiast krwi pępowinowej?  
*Tak, istnieje wiele chorób standardowo leczonych własnymi komórkami macierzystymi (np. chłoniaki). Należy jednak nadmienić, że choroby te częściej występują w starszym wieku, więc pacjenci zazwyczaj nie mają własnych komórek z krwi pępowinowej w banku i dlatego najczęściej otrzymują własne komórki ze szpiku.*

## 5. POZOSTAŁE

- 5.1. Jakie są zalety banku prywatnego w stosunku do publicznego?  
*Ogółem na świecie 60% transplantacji to transplantacje autologiczne (własne komórki), 20% transplantacji to transplantacje wśród osób spokrewnionych, a 20% transplantacje osób niespokrewnionych. W ok. 30% przypadków nie udaje się znaleźć dawcy do przeszczepienia. Bankowanie prywatne adresuje potrzeby własne i rodziny/rodzeństwa i minimalizuje ryzyko braku zgodnego dawcy. Nie jest ono również w żadnym stopniu konkurencją do bankowania publicznego, a jedynie uzupełnieniem jego oferty. Każdy człowiek ma teoretyczny dostęp do porcji zgromadzonych w banku publicznym, działają one bowiem na zasadzie międzynarodowych rejestrów (tak samo jak rejestry dawców szpiku). W praktyce dostęp zależy do zdolności kliniki przeszczepieniowej do „kupienia” takiej porcji, która kosztuje ok 20-30 tys. Euro. Bankowanie prywatne zwiększa dostępność do komórek, bo w razie potrzeby zastosowania komórek w rodzinie – można je przekazać klinice bez dodatkowych kosztów – co znacznie ułatwia decyzje o transplantacji, a czasami jest jedyną szansą na leczenie pacjenta (jeśli brak jest innego dawcy).*
- 5.2. Czy na świecie istnieją publiczne banki krwi? Dlaczego publiczne banki krwi nie wypychają banków prywatnych z rynku?  
*Tak, na świecie istnieje ok. 160 banków publicznych, które przechowują ok. 730 tys. porcji. Te porcje są skatalogowane w rejestrach (razem z dawcami szpiku) i mogą być użyte dla każdego pacjenta na świecie. Stanowią one element publicznych systemów ochrony zdrowia i są finansowane przez*



państwa, lub innych fundatorów. Mimo tego nie da się zaspokoić 100% potrzeb każdego pacjenta, mimo ogromnych środków na działalność banków dla ok. 30% pacjentów potrzebujących standardowych przeszczepień nie udaje się znaleźć odpowiedniego dawcy. Ponadto banki publiczne nie dostarczają komórek do terapii eksperymentalnych i terapii autologicznych. Należy nadmienić, że o ile banki rodzinne pozyskują krew przy kilku procentach porodów, a banki publiczne w mniej niż jednym procencie porodów to znakomita większość krwi jest bezpowrotnie niszczone. Stąd rosnący trend współpracy pomiędzy bankami rodzinnymi a instytucjami prowadzącymi banki publiczne.

Możliwy cel użycia komórek z banku	Banki publiczne	Banki rodzinne (prywatne)
Przeszczepienia autologiczne (dla dawcy)	Nie	Tak
Przeszczepienia w rodzinie	Niektóre banki	Tak
Przeszczepienia dla osób niespokrewnionych	Tak	Nie
Terapie eksperymentalne	Nie	Tak
Terapie z komórkami sznura pępowiny	Nie	Tak

### 5.3. Na co zwrócić uwagę wybierając bank krwi pępowinowej?

Usługa banku rodzinnego to usługa, o której wartości przekonamy się najwcześniej za kilka lat od skorzystania z niej. Należy więc starannie przeanalizować ofertę banków i wybrać odpowiedniego dostawcę tej usługi. Najważniejsze pytania, które należy zadać bankowi to:

- Skala działania – im większa tym większe doświadczenie, tym lepiej bank jest przygotowany na obsługę spływających o różnych porach porcjach krwi do spreparowania i zamrożenia.
- Doświadczenie transplantacyjne – im większe (a część banków nie ma żadnego) tym lepiej, taki bank ma dowody, że potrafi dobrze przygotować krew, której kliniki transplantologiczne nie będą obawiały się użyć.
- Standardy jakości – im więcej specjalistycznych certyfikatów dla bankowania krwi pępowinowej certyfikatów tym lepiej. Pozwolenie Ministra Zdrowia jest warunkiem niezbędnym do funkcjonowania banku i poświadcza podstawowy standard banku. Ponadto jednak banki mogą się poddać akredytacji międzynarodowych organizacji takich AABB, Netcord, ISO, GMP.
- Transparentność – banki powinny przedstawiać wszystkie dokumenty klientowi przed podpisaniem, aby uniknąć nieporozumień. Decyzja o bankowaniu jest decyzją na wiele lat.
- Solidne podstawy organizacyjne – powierzając krew do banku wiążemy się na wiele lat z podmiotem i należy się upewnić, że ma on podstawy do długiej obecności na rynku. Część banków to bardzo małe firmy, często bez własnych laboratoriów, które nie mają długoletnich planów działania (niekiedy nazywa się je parabankami). Klienci takich banków narażeni są niepotrzebny stres i trudności formalne w przypadku kłopotów takiej firmy, co miało miejsce w przeszłości w wielu krajach, także w Polsce.

### 5.4. Czy PBKM może wykorzystywać pobrane komórki na własne potrzeby?

Tak, jeśli uzyska stosowną, pisemną zgodę od dawcy/rodzica dawcy.

### 5.5. Dlaczego zdarzają się negatywne opinie o prywatnych bankach krwi w środowisku medycznym?

Wiele z negatywnych wypowiedzi wynika z przeszłości, gdzie z rezerwą podchodzono do roli banków prywatnych/rodzinnych. Jednoznacznie wspierano oddawanie krwi na potrzeby publiczne jako altruistyczny odruch. Niepotrzebnie w niektórych krajach stworzono wrażenie konkurencji pomiędzy tymi typami banków. W rzeczywistości tej konkurencji nie ma, bo ponad 95% krwi jest niszczone i nie

*trafia do żadnego banku. Banki publiczne mogłyby pozyskiwać krew bez problemu ze strony dawców, jednak barierą są koszty, których żaden kraj nie był w stanie ponieść (do paradoksalnej sytuacji doszło we Francji, gdzie w większości szpitali w praktyce uniemożliwia się działalność banków rodzinnych nie pobierając krwi do banków publicznych). Banki rodzinne są elementem prywatnej ochrony zdrowia i tych problemów nie mają, jednakże działając w obszarze wolności gospodarczej niekiedy wyolbrzymiały zalety swoich usług, co powodowało reakcje środowisk medycznych. W szczególności Europa była/jest obszarem takiego postrzegania banków rodzinnych, w USA wygląda to nieco inaczej. Jednak od kilku lat zauważa się, zmianę poglądów wyrażona w Rezolucji Parlamentu Europejskiego z 2012 roku, gdzie daje się prawo rodzicom do informacji i wyboru co zrobić z krwią pępowinową. Ponadto coraz więcej specjalistów pozytywnie wypowiada się na temat roli banków rodzinnych (np. prof. Mariusz Ratajczak, prof. Krzysztof Kałwak, prof. Marcin Majka, prof. Bogusław Machaliński).*