

Transplantace krevetvorných buněk

Krevní buňky představují několik z asi tří set specializovaných buněčných typů v lidském těle. Jsou snadno přístupné, poměrně jednoduše se pěstují, a proto byly již před mnoha desítkami let vybrány jako optimální model pro studium transplantační medicíny.

Vzhledem k tomu, že většina krevetvorných buněk má v organismu pouze krátkou životnost, bylo brzy jasné, že v místech krevetvorby, což je u dospělých savců kostní dřev, musí být přítomny méně specializované buňky, které se starají o její neustálou obnovu. Těmto buňkám se začalo říkat buňky kmenové.

Na rozdíl od zralějších buněčných typů je studium kmenových buněk dosti obtížné. Nemůžeme je jednoduše identifikovat (příjemnějším můžeme určit frakci buněk, v níž se kmenové buňky nalézají) a jednu z mála možností jejich studia představují transplantační experimenty na zvířatech. Při nich bylo zjištěno, že jedna jediná správně vybraná buňka dokáže obnovit krevetvorbu u smrtelně ozářeného zvířete.

Kmenové buňky se vyskytují v kostní dřevě ve speciálním mikroprostředí, kterému se říká niche. Niche je tvořena kostními buňkami (osteoblasty), cévami a dle některých výzkumníků i jinými buněčnými typy (např. nervovými buňkami). Na rozdíl od zralějších buněk, které se poměrně rychle množí, jsou opravdové kmenové buňky po většinu svého života v klidu. Co přesně doká-

značná úskalí. Bezproblémově probíhaly pouze transplantace od jednovaječných dvojčat, u transplantací od jiných dárců docházelo buď k tomu, že se u příjemce štěp neuchytil, nebo k tomu, že darované buňky začaly poškozovat zdravé tkáně příjemce. Postupně byla prokázána existence tzv. transplantačních (nebo tkáňových) antigenů HLA skupiny (human leukocyte antigens), které se musí u dárce i u příjemce shodovat, aby bylo možno transplantaci od zdravého dárce bezpečně provést.

Historicky se k transplantacím používala tzv. kostní krev odebraná z lopaty kosti kyčelní, která byla očištěna od kostních částí speciálními filtry. Nyní se častěji používají krevetvorné buňky získané z krve, kam se vyplaví po přípravě růstovými faktory. Pak je možné krevetvorné buňky získat na přístroji zvaném separátor, který postupně zpracuje veškerou pacientovu krev a vybere z ní buňky, které jsou potřeba k transplantaci.

V poslední době se zejména u dětí využívá ještě jeden zdroj – pupečnicková krev. Jedná se o krev, která zůstane po porodu v placentě a která obsahuje hodně krevetvorných buněk. Problém je

v tom, že celkové množství této krve – a tudíž i krevetvorných buněk – je poměrně malé a často nestačí pro dospělé pacienty.

V současnosti se alogenní transplantace užívají nejen v léčbě leukemií a při selhání kostní dřevě, ale i při léčbě některých poruch imunity či při léčbě některých metabolických onemocnění, kde darované buňky přinášejí do těla pacienta enzymy, jež si pacient sám nedokáže vytvořit (mukopolysacharidózy, sfingolipidózy).

Alogenní transplantace byly od začátku velmi náročným výkonem s nezanedbatelnou úmrtností, která u některých skupin pacientů přesahovala i 50 procent. V současné době je úmrtnost na transplantace nižší, ale stále nezanedbatelná (10–20 %).

Hlavním rizikem při alogenní transplantaci je již zmíněné poškozování zdravých tkání dárcovskými krvinkami, tzv. nemoc štěpu proti hostiteli (graft versus host disease, GVHD). Proti této

komplikaci je nutné alespoň po nějakou dobu po transplantaci podávat léky, které potlačují imunitu (například Cyklosporin A). Tyto léky mají jednak samy o sobě celou řadu nežádoucích účinků (poškození ledvin, jater a jiné), jednak potlačením imunity vzrůstá riziko infekcí. Někdy tak může vzniknout začarovaný kruh, kdy pacient trpí jednak nemocí štěpu proti hostiteli, jednak infekčními komplikacemi, a tento kruh se ne vždy podaří úspěšně rozetnout.

Ničení buněk příjemce dárcovskými buňkami ale má i dobrou stránku – dárcovské krvinky ničí zbytky nádorového onemocnění, které po přípravě k transplantaci u pacienta ještě zůstane, a tím snižují riziko návratu onemocnění. Výzkumníci se nyní snaží tento příznivý efekt (reakci štěpu proti leukemii či obecně proti nádoru) oddělit od GVHD, ale dosud se to zcela nepodařilo.

Návrat onemocnění je bohužel možný i po transplantaci. Pak je většinou velmi obtížné takového pacienta léčit, protože bývá dosti oslaben předchozí terapií. K transplantaci se proto indikují jen ti nemocní, kteří nemají šanci na vyléčení či na významné prodloužení života jiným, méně toxickým léčebným postupem.

Autologní transplantace

Současně s rozvojem alogenních transplantací začali někteří výzkumníci uvažovat jiným směrem. Některá nádorová onemocnění jsou totiž citlivá na chemoterapii, ale jen do určité míry. Dávky chemoterapie, které by zcela zničily nádor, by s největší pravděpodobností zahubily i pacienta právě zničením krevetvorby. Z tohoto důvodu se začaly odebírat krevetvorné buňky přímo od pacientů a po vysokodávkované chemoterapii jim byly vráceny zpět. Zrodily se takzvané autologní transplantace. Při nich jde pouze o to, aby došlo k obnově krevetvorby poškozené vysokodávkovanou chemoterapií, která představuje vlastní léčbu.

Transplantace vlastních pacientových buněk – na rozdíl od transplantací alogenních – rakovinu neléčí, jedná se pouze o léčbu podpůrnou. Přesto se ukázalo, že takto provedená léčba může zachránit život pacientům s některými nádory mízních uzlin (lymfomy), s některými dalšími nádory (Ewingův sarkom, neuroblastom) i s autoimunními chorobami, kde vlastní buňky pacienta poškozují jeho zdravé tkáně (roztroušená skleróza, sklerodermie). Autologní transplantace s sebou nenesou riziko nemoci štěpu proti hostiteli, na druhou stranu však riziko návratu onemocnění bývá vyšší než u transplantací alogenních.

V posledních zhruba patnácti letech výzkumníci zjistili, že buňky získané z kostní dřevě se dají použít i pro jiné účely než obnovu krevetvorby. Na pokusných zvířatech je možné infuzí krevetvorných kmenových buněk léčit srdeční infarkty, poruchy prokrvení končetin, kostní defekty i poškození mozku a míchy. Zrodila se buněčná terapie. Zatím není zcela jasné, kolik z těchto experimentálních poznatků bude možno použít i v léčbě lidských onemocnění, je však pravděpodobné, že příroda pro nás v této oblasti skrývá ještě nejedno překvapení. ■

Každá metoda má své silné stránky i možná rizika

že kmenové buňky přimět k tomu, aby se rozdělily, a tím neustále dodávaly nové „palivo“ pro krevetvorbu, není v současnosti jasné.

Jak již bylo výše řečeno, transplantační pokusy začaly nejprve na zvířatech, konkrétně na myších. Po zvládnutí myšího modelu byly prováděny pokusy na větších savcích – většinou na psech – a odtud už byl jen malý krok k prvním pokusným transplantacím krevetvorných buněk u člověka.

Alogenní transplantace

Transplantace krevetvorných buněk zpočátku počítaly s použitím krevetvorných buněk od zdravého dárce, ať už pro pacienty se selháním kostní dřevě, nebo pro pacienty, kteří mají kostní dřev postiženou nádorovým onemocněním (tzv. alogenní transplantace). Zjistilo se ale, že tento způsob transplantace má poměrně



Ilustrace: Wikimedia Commons