ΑΡΧΕΓΟΝΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

ΜΠΑΤΣΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-Μ.Μ.Μ.Ο
ΝΟΣ. «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΑΥΤΟΛΟΓΗ

ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ

ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

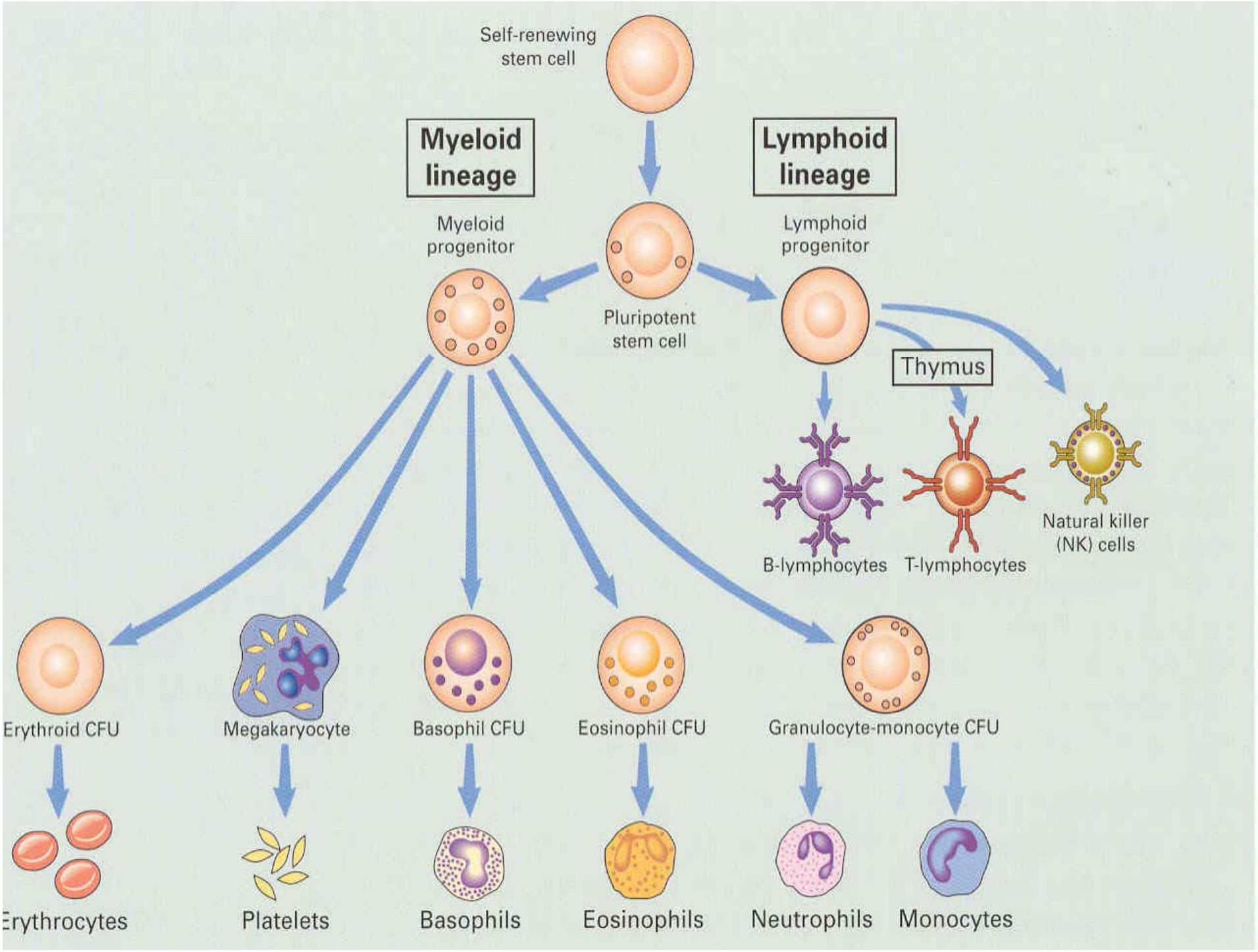
- **ΕΦΑΡΜΟΓΗ: ΑΙΜΑΤΟΓΙΚΕΣ Ή ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ**
- **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ: ΜΕΓΑΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΣΩΣΗ ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΥΤΟΛΟΓΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ**
- **ΣΤΟΧΟΣ: ΕΠΙΤΕΥΞΗ Ή ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ ΥΦΕΣΗΣ**

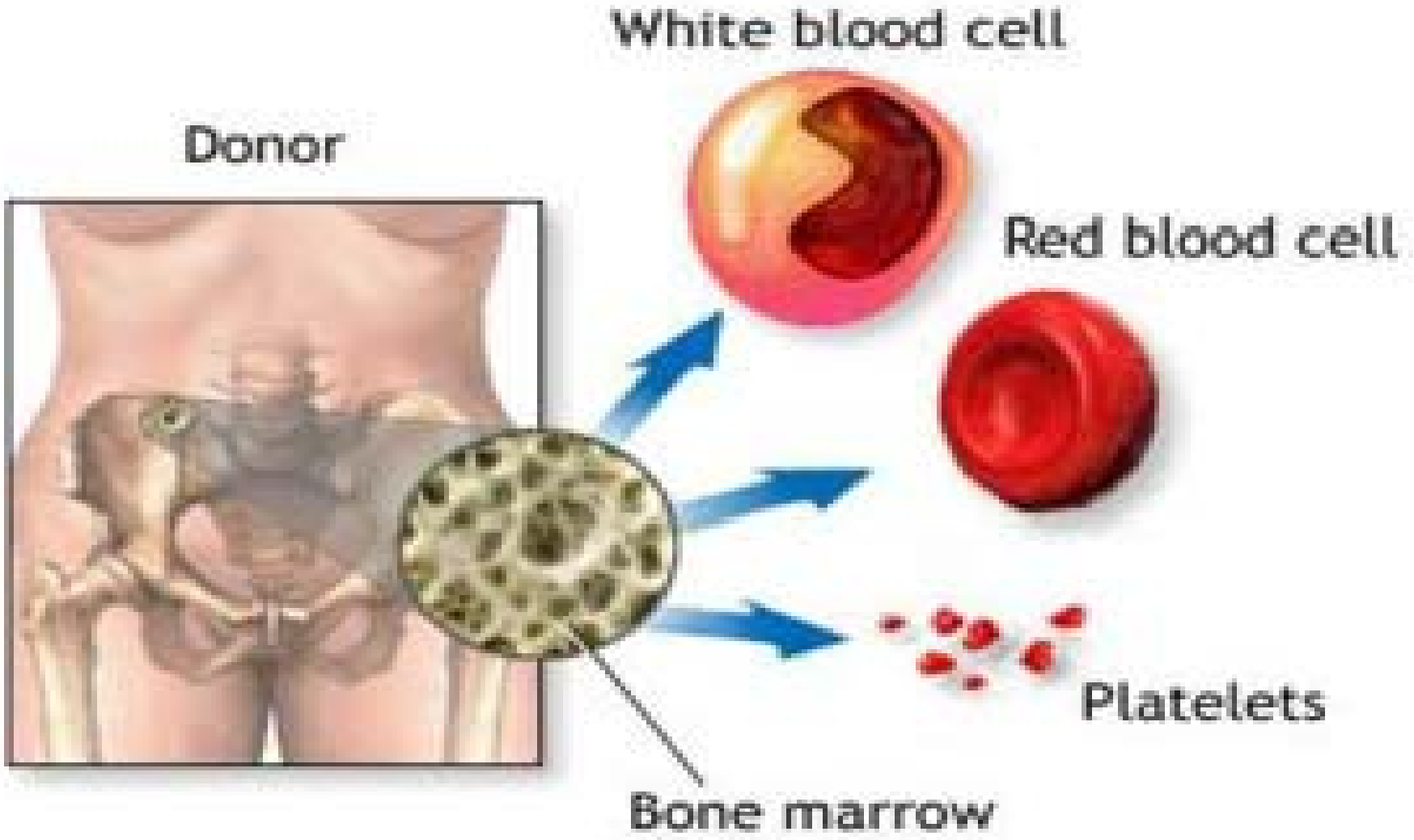
ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

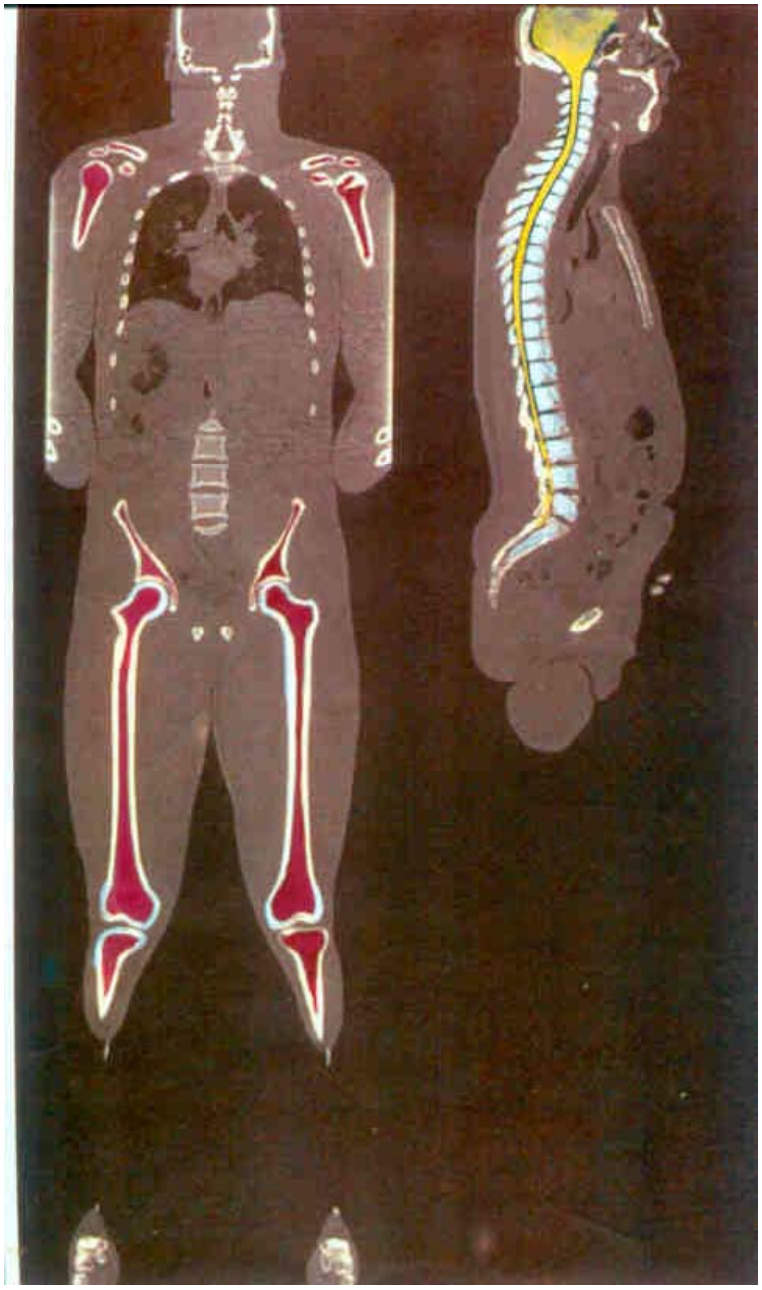
- **ΕΦΑΡΜΟΓΗ: ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ**
- **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ: ΧΗΜΕΙΟ±ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΑΛΛΟΓΕΝΟΥΣ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ**
- **ΣΤΟΧΟΣ: ΙΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ**

ΠΡΟΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

ΜΟΣΧΕΥΜΑ


Self-renewing stem cell
Myeloid lineage
Lymphoid lineage
Myeloid progenitor
Pluripotent stem cell
Lymphoid progenitor
Thymus
B-lymphocytes
T-lymphocytes
Natural killer (NK) cells
Erythroid CFU
Megakaryocyte
Basophil CFU
Eosinophil CFU
Granulocyte-monocyte CFU
Erythrocytes
Platelets
Basophils
Eosinophils
Neutrophils
Monocytes


White blood cell
Donor
Red blood cell
Platelets
Bone marrow



ΕΙΔΗ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

- **ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ (BM)**
- **ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΑ ΑΡΧΕΓΟΝΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (PBSC)**
- **ΟΜΦΑΛΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΚΟ ΑΙΜΑ (CB)**

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΛΗΨΗΣ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

ΜΥΕΛΙΚΟ

- Συλλογή 500-1000ml (2-5% συνόλου μυελού)
- Διάρκεια λήψης 1-2 ώρες
- Ανάκαμψη μυελού του δότη 4-6 εβδομάδες
- Προβλήματα :αναισθησία, πόνος, ήπια αναιμία

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ

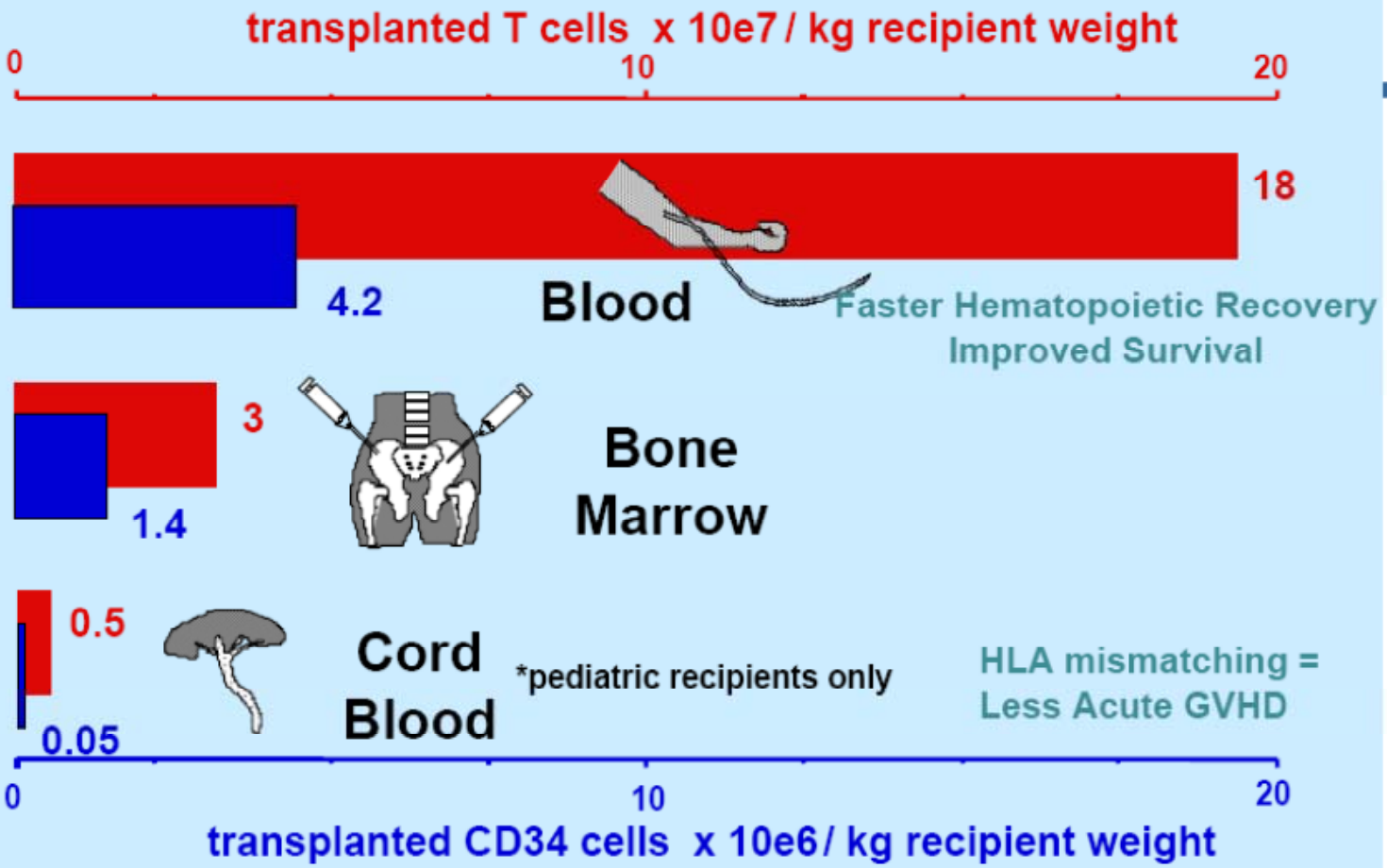
- Χορήγηση αυξητικού παράγοντα
- Διάρκεια λήψης 1-3 ημέρες (3- 4 ώρες/ημέρα)
- Προβλήματα: μυαλγία, κεφαλαλγία, κόπωση (1-2 ημ.)

ΣΟΒΑΡΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ : 0.027%

ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΟΤΗ

- Πλήρης αιματολογικός & βιοχημικός
- Πηκτικός
- Ιολογικός (HBV,HCV,EBV,HSV,VZV,HIV 1,2,RPR)
- Ανοσολογικός
- Καθορισμός ομάδας αίματος
- Απεικονιστικός
- Καρδιολογικός
- Μυελόγραμμα (σε πλήρως συμβατά αδέλφια)
- Επανάληψη του ελέγχου 1 έτος μετά την λήψη

HEMATOPOIETIC STEM CELL SOURCE



Μυελικό vs Αιματικό Μόσχευμα

Περιφερικά αιμοποιητικά:

Αλλογενής μεταμόσχευση

- Ταχύτερη αιματολογική αποκατάσταση (σημαντικά μεγαλύτερες δόσεις προγονικών κυττάρων)

- Πιθανή βελτίωση της ολικής και ελεύθερης νόσου επιβίωσης σε ασθενείς με κακούς προγνωστικούς παράγοντες/προχωρημένη νόσο (Besinger et al. N Engl J Med. 2001;344(3):175-181)

Αλλά…

- Σχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο εκτεταμένης χρόνιας νόσου του μοσχεύματος κατά ξενιστή

Μυελικό vs Αιματικό Μόσχευμα

Περιφερικά αιμοποιητικά:

Αυτόλογη μεταμόσχευση

- higher cell doses (>5 x 10^6 cells/kg) improve engraftment and patient survival, and impact economic outcomes:
  - Higher CD34+ cell dose correlates with faster neutrophil and platelet recovery[1-3]
  - Transplant doses of ≥ 5 x 10^6 CD34+ cells/kg are associated with longer disease-free survival, and overall survival than lower transplant doses[4,5]
  - CD34+ cell dose >5 x 10^6 cells/kg is associated with significantly shorter length of hospitalization and decreased number of blood transfusions in NHL patients[6]

[1]Sola C, et al. *Hematol*. 1999; 4:195. [2]Duggan PR, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26:1299. [3]Siena S, et al. J Clin Oncol. 2000;18:1360. [4]Toor AA, et al. *Br. J. Hem*. 2004; 124:769. [5]Blystad AK, et al. *Br J Haematol*. 2004; 125:605. [6]Limat S, et al. *Eur J Cancer.* 2000; 36:2360.

EBMT Activity survey on HSCT in 2008: donor type and source of stem cells

	Source			
Donor	BM	PBSC	Cord	Total
Allogeneic total	2445	7631	706	10782
HLA-id	1279	3598	46	4923
HLA-nid	123	398	2	523
Twin	14	30	0	44
Unrelated	1029	3605	658	5292
Autologous	200	15828	0	16028

2008: final data

Cells collected and infused: the concept of cell dose

Stem Cells for Transplant	Success Rate	Risk Factors Associated with Number of cells transplanted
> $5x10^6$ /kg	>90%	None Caveat: Allogeneic
> $2x10^6$ /kg	80-90%	Delayed engraftment Increased risk of infection Prolonged thrombopenia
< $2x10^6$/kg	60-80%	Ineligible for transplant ? Additional mobilizations Failure to re-mobilise

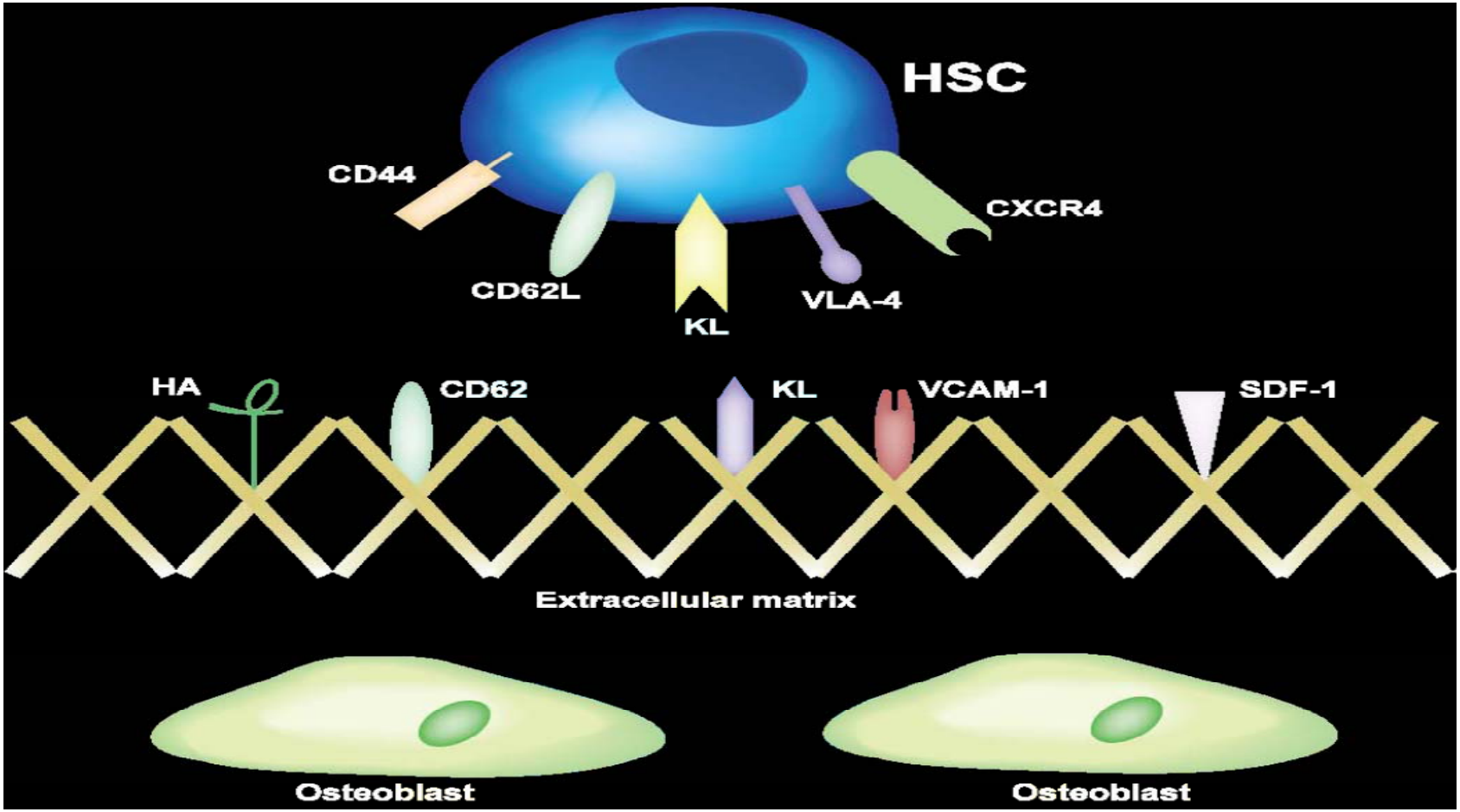
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

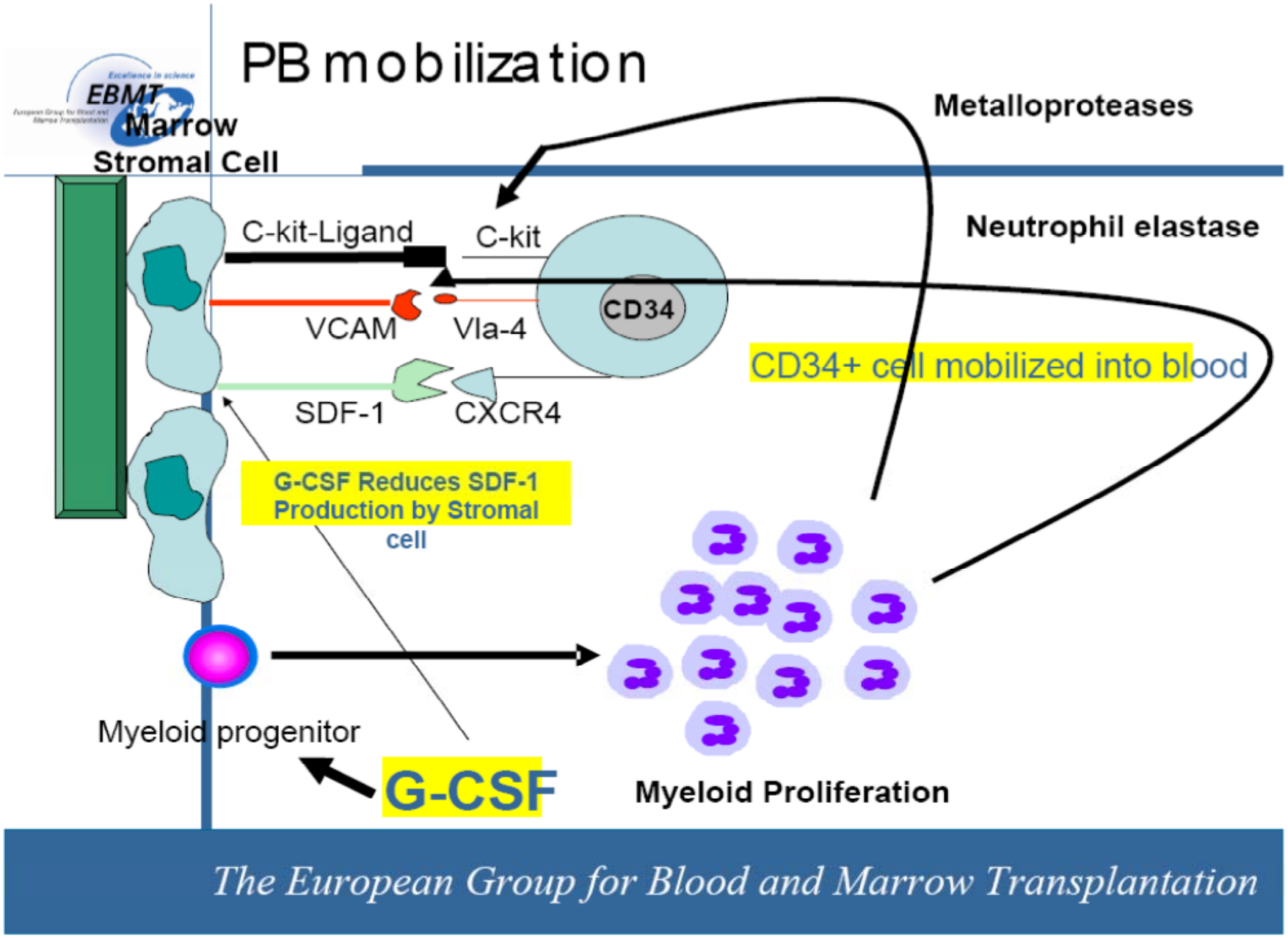
Μέθοδοι κινητοποίησης στη κλινική πράξη

- Αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες
  - G-CSF, filgrastim
  - G-CSF, lenograstim

- Αυξητικοί παράγοντες + Χημειοθεραπεία
  - Σχήματα διάσωσης
  - Σχήματα κινητοποίησης

Normal Bone Marrow Microenvironment




PB mobilization
EBMT
Marrow
Stromal Cell
Metalloproteases
Neutrophil elastase
C-kit-Ligand
C-kit
CD34
VCAM
Vla-4
SDF-1
CXCR4
CD34+ cell mobilized into blood
G-CSF Reduces SDF-1
Production by Stromal
cell
Myeloid progenitor
G-CSF
Myeloid Proliferation
The European Group for Blood and Marrow Transplantation

Κινητοποίηση με κυτταροκίνες (1)

G-CSF

- **Κινητοποίηση δοτών**

- **Κινητοποίηση ασθενών με προοπτική αυτόλογης μεταμόσχευσης**

Κινητοποίηση με κυτταροκίνες (2)

G-CSF

- **Συνήθως 10μg/kg/ημέρα sc**
- **Peak CD34+ 4η - 5η ημέρα χορήγησης**
- **Μη επιτυχής κινητοποίηση σε μικρό ποσοστό ασθενών**
- **Γενικά καλή ανοχή**
  Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί
  (οστκά άλγη, πυρέτιο, κυνάγχη, υπασβεστιαιμία)

Κινητοποίηση με κυτταροκίνες

Υψηλές δόσεις G-CSF

- **Σε μη επαρκή κινητοποίηση**
- **16-32μg/kg/ημέρα**
- **Αντικρουόμενα στοιχεία για την υπεροχή έναντι της συνήθους δόσης**

Χημειοθεραπεία + GCSF

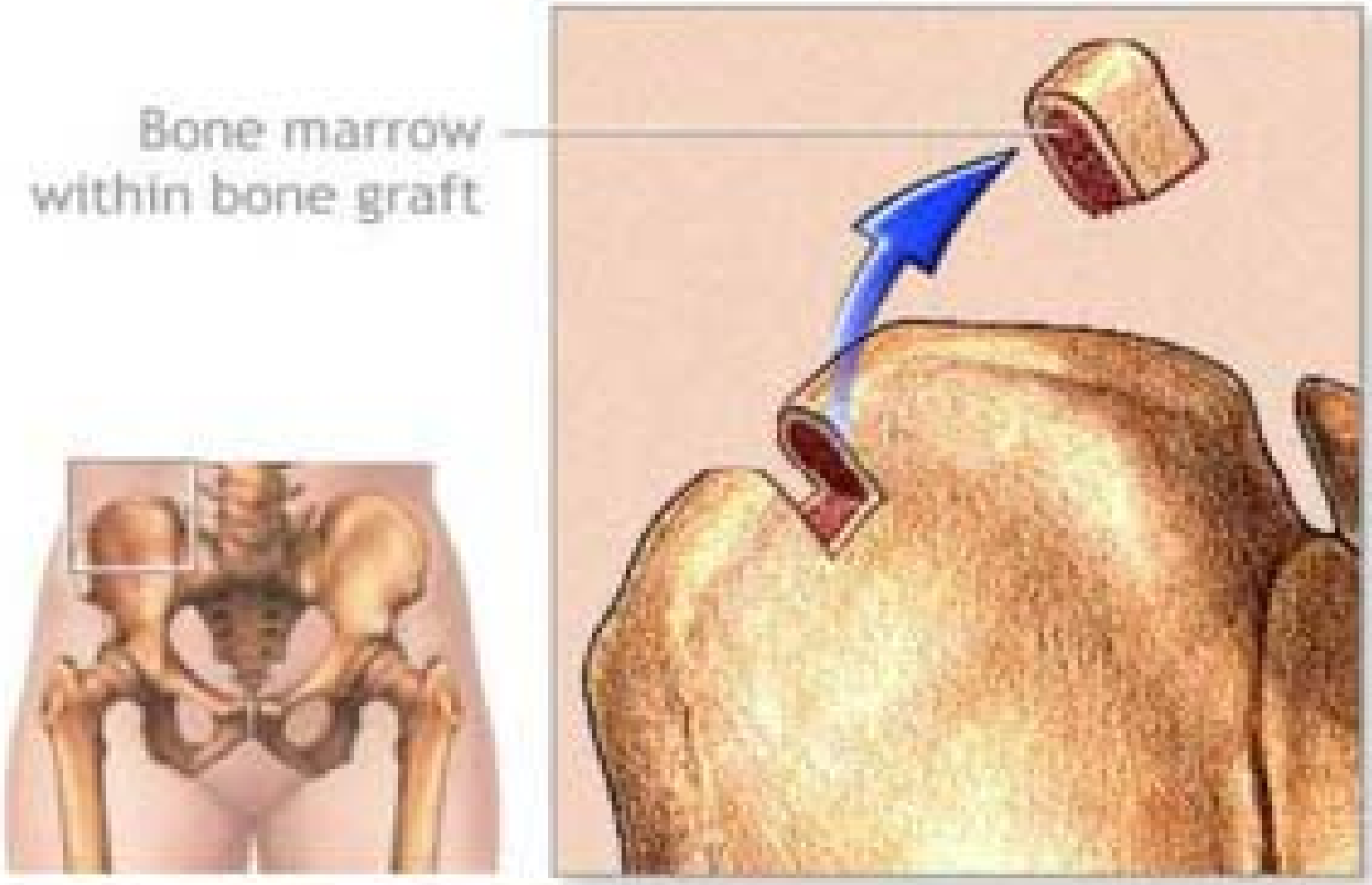
- Επιλογή του θεραπευτικού σχήματος ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα
- Σχετικά > δόσεις CD34+
- Λιγότερες μέρες κυτταφαίρεσης
- Μικρότερο ποσοστό tumor contamination μοσχεύματος

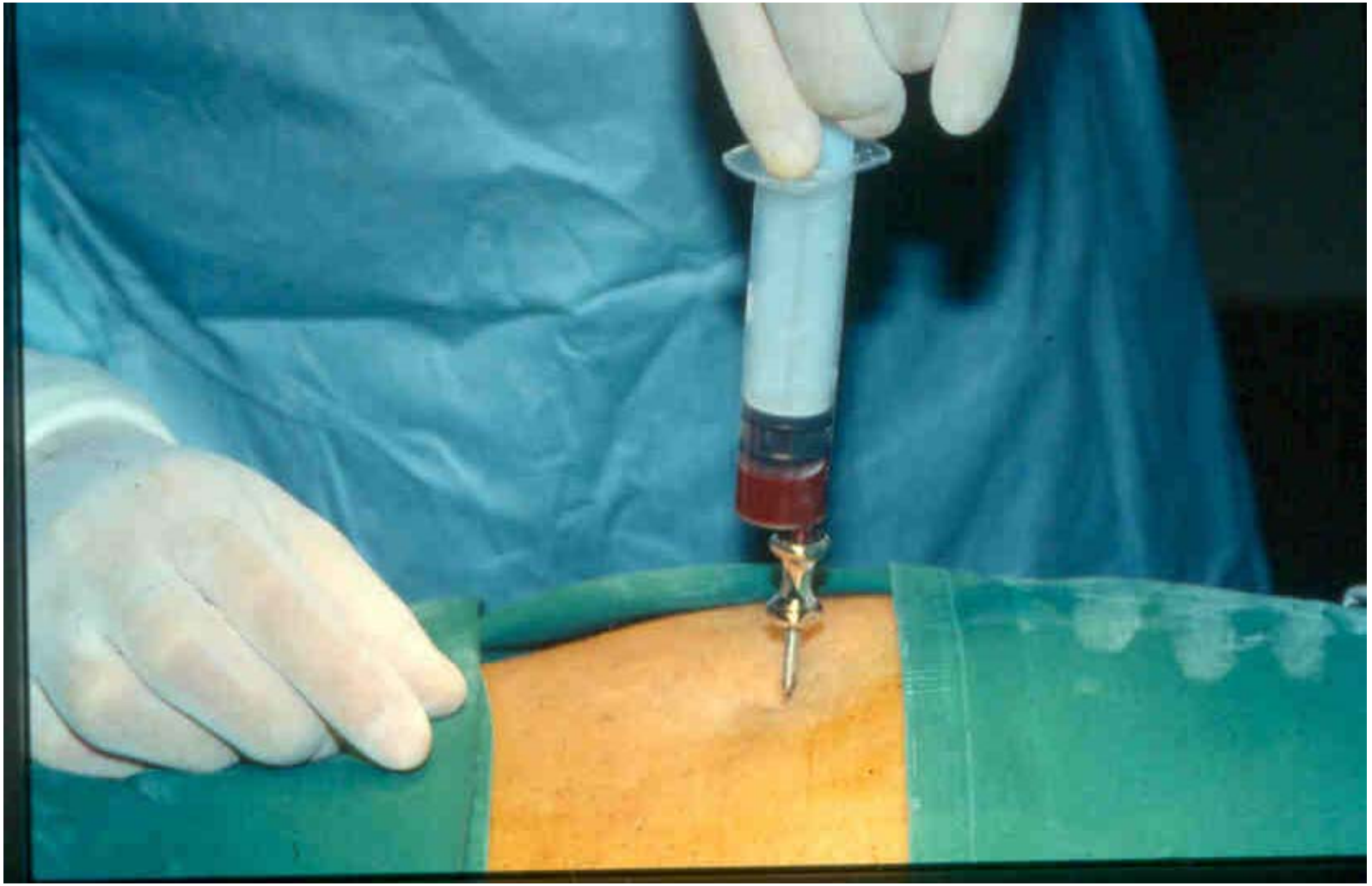
Χημειοθεραπεία + GCSF

Αλλά,

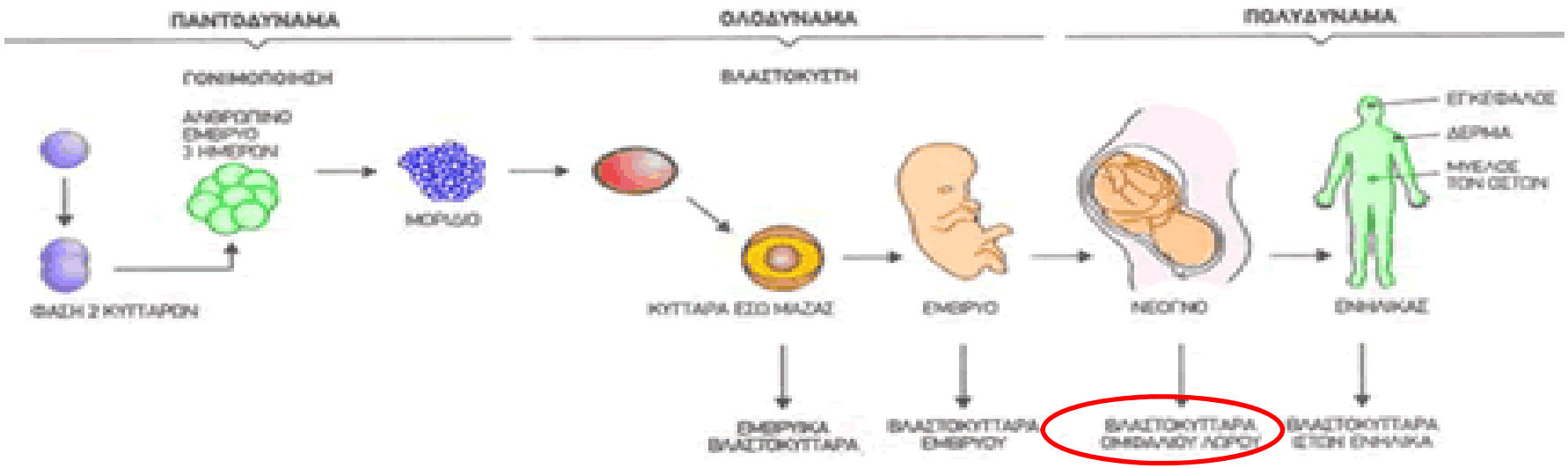
- **Σημαντική νοσηρότητα**
- **Αδυναμία πρόβλεψης ημέρας κυτταφαίρεσης**

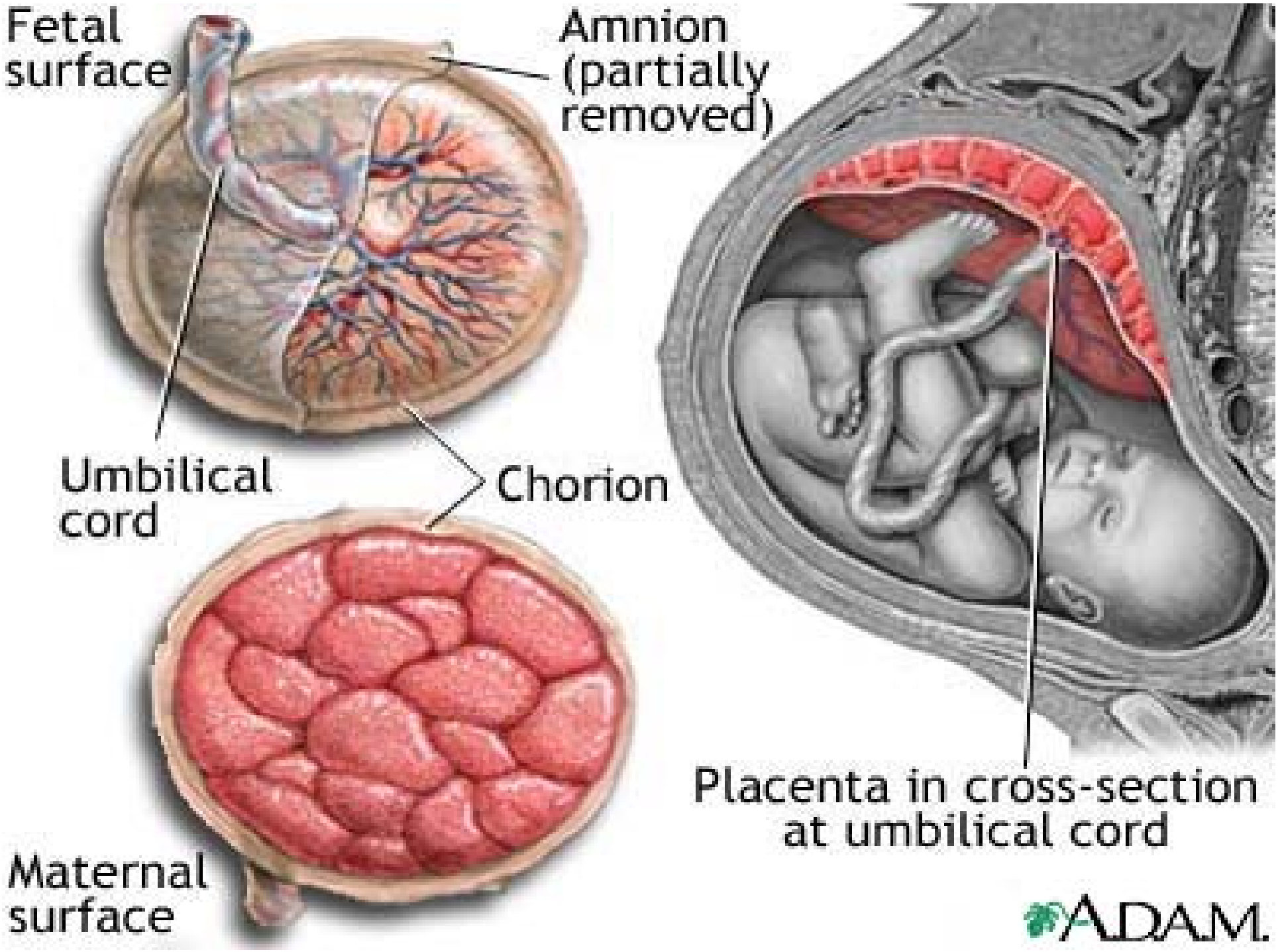
ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

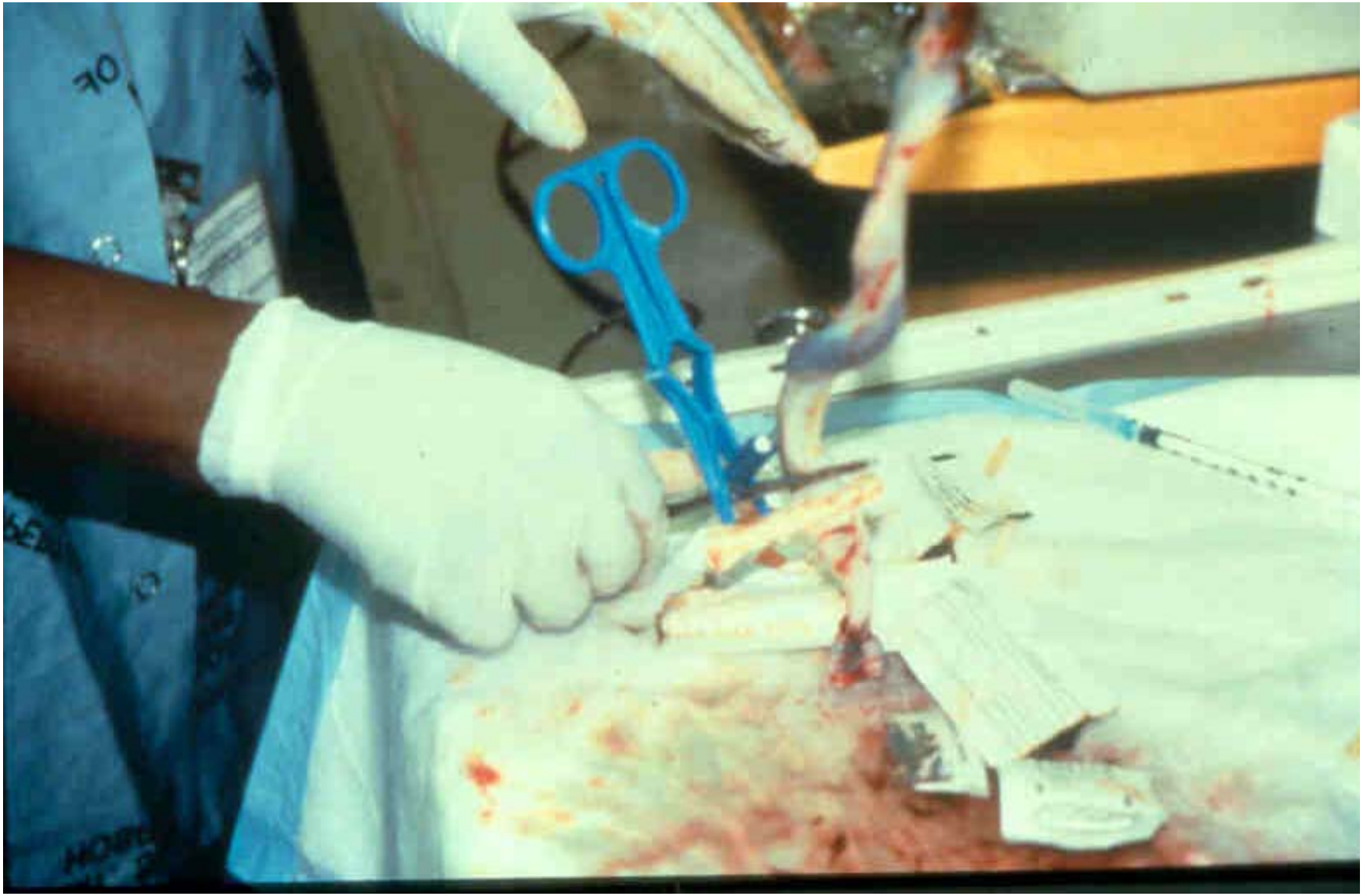

Bone marrow
within bone graft



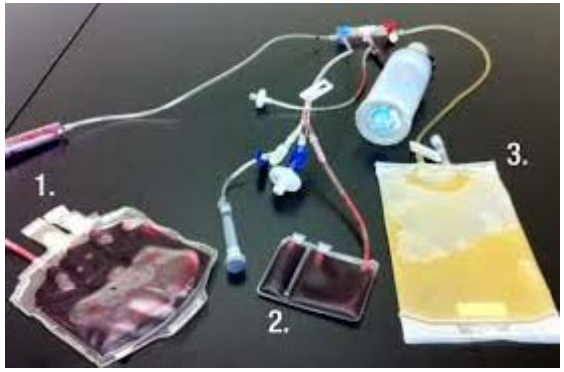
ΟΜΦΑΛΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΚΟ ΑΙΜΑ


ΠΑΝΤΟΔΥΝΑΜΑ
ΟΛΟΔΥΝΑΜΑ
ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΑ
ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ
ΒΛΑΣΤΟΚΥΣΤΗ
ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΕΜΒΡΥΟ 3 ΗΜΕΡΩΝ
ΜΟΡΙΟ
ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ
ΔΕΡΜΑ
ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ
ΦΑΣΗ 2 ΚΥΤΤΑΡΩΝ
ΚΥΤΤΑΡΑ ΕΣΩ ΜΑΖΑΣ
ΕΜΒΡΥΟ
ΝΕΟΓΝΟ
ΕΝΗΛΙΚΑΣ
ΕΜΒΡΥΙΚΑ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ
ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΕΜΒΡΥΟΥ
ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΟΜΦΑΛΙΟΥ ΛΩΡΟΥ
ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΙΣΤΩΝ ΕΝΗΛΙΚΑ


Fetal surface
Amnion (partially removed)
Umbilical cord
Chorion
Maternal surface
Placenta in cross-section at umbilical cord
A.D.A.M.



Απομάκρυνση ερυθροκυττάρων & Μείωση όγκου



Ελεγχόμενη κρυοκατάψυξη

Κρυοσυντήρηση

ΤΡΑΠΕΖΕΣ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

ΔΗΜΟΣΙΕΣ

unique source

NETCORD

for stem cells

ΙΔΙΩΤΙΚΕΣ

EBMT Activity survey on HSCT in 2008: donor type and source of stem cells

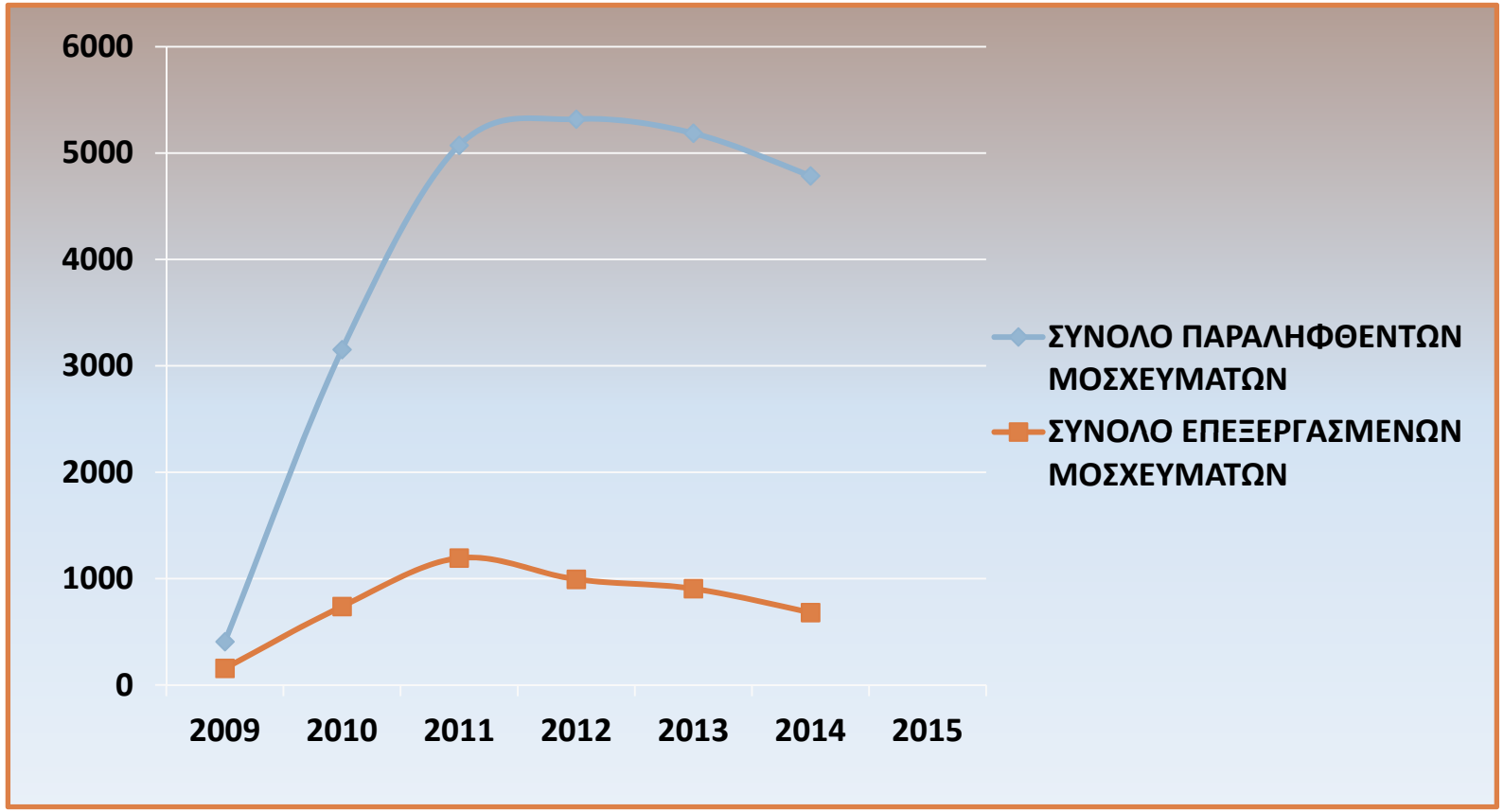
	Source			
Donor	BM	PBSC	Cord	Total
Allogeneic total	2445	7631	706	10782
HLA-id	1279	3598	46	4923
HLA-nid	123	398	2	523
Twin	14	30	0	44
Unrelated	1029	3605	658	5292
Autologous	200	15828	0	16028

2008: final data

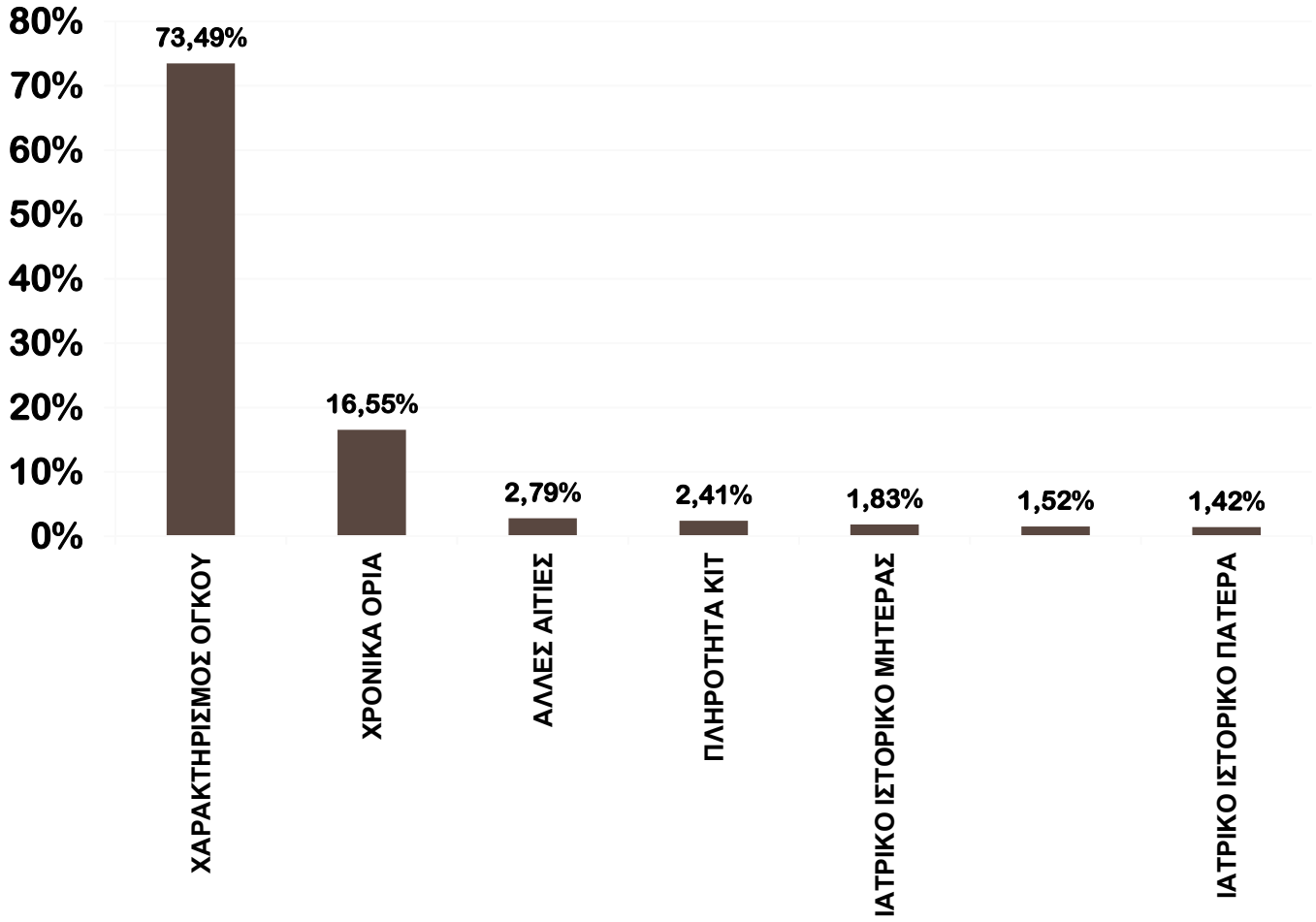
ΔΗΜΟΣΙΑ ΤΡΑΠΕΖΑ ΟΜΦΑΛΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

- **Λειτουργεί από τις 4/7/2009**
- **Τα μοσχεύματα προέρχονται από δημόσια και ιδιωτικά μαιευτήρια**
- **Η επεξεργασία και η φύλαξη τους γίνεται εντελώς δωρεάν**

ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΜΕΝΩΝ *VS*. ΠΑΡΑΛΗΦΘΕΝΤΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ



ΑΙΤΙΕΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ



ΟΜΦΑΛΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΚΟ ΜΟΣΧΕΥΜΑ

Πλεονεκτήματα :

- εύκολη διαδικασία λήψης
- ασφαλής διαδικασία για τον δότη
- μειωμένος κίνδυνος μετάδοσης λοιμώξεων
- άμεσα διαθέσιμη πηγή μοσχεύματος
- αποδεκτό το μερικώς συμβατό μόσχευμα

Μειονεκτήματα :

- περιορισμένος αριθμός αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (μεταμοσχεύσιμα >$2X10^7$κύτταρα/kg)
- αδυναμία μετα-μεταμοσχευτικών χειρισμών (DLIs)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η αλλογενής μεταμόσχευση θεραπεύει ανίατες παθήσεις
- Η συλλογή αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί ασφαλή και εύκολη διαδικασία για τον δότη
- Ο εθελοντισμός σώζει ζωές
- Ομφαλοπλακουντικό μόσχευμα: **ΔΗΜΟΣΙΑ ΠΡΟΣΦΟΡΑ**