

השתלות תאי אב מתורם בילדים

חידושים בגישה לטיפול במחלות חסר חיסוני מולד ומחלות ממאירות ושימוש בתורמים אלטרנטיביים

ד"ר בלה בילורי¹, פרופ' רונית אלחסיד²

¹המחלקה להמטואונקולוגיה והשתלת מח עצם בילדים, בי"ח ע"ש אדמונד ולילי ספרא לילדים, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר
²המחלקה להמטואונקולוגיה והשתלת מח עצם בילדים, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

מבוא

השתלת תאי אב המטופויטיים מהווה אמצעי טיפולי בילדים הסובלים ממגוון מחלות ממאירות ולא ממאירות. בניגוד להשתלת תאי אב במבוגרים, שבהן הסיבה להשתלה היא בדרך כלל ממאירות המטולוגית, קבוצת גיל זו מתאפיינת במספר מחלות ייחודיות, כגון תסמונות של כישלון מח עצם על רקע פגם גנטי, מחלות מטבוליות שונות ותסמונות של כישלון מערכת החיסון, המהוות חלק נכבד מההתוויות להשתלות בילדים. המכשולים העיקריים להצלחת ההשתלה הם דחיית השתל, מחלת השתל נגד המאכסן (GVHD) וסיבוכים זיהומיים כתוצאה מפגיעה במערכת החיסון.

במהלך העשורים האחרונים הסתמן שיפור ניכר בתוצאות ההשתלות, הנובע ממספר היבטים חשובים של תהליך ההשתלה:

- **מציאת תורם מתאים** - השלב הראשון בתהליך ההשתלה. בהיעדר תורם מתאים מהמשפחה, איתור תורם זר התאפשר הודות למאגרים העולמיים, הכוללים גם תורמים זרים וגם מנות דם מחבל טבור שנאספו והוקפאו. בנוסף, בעשור האחרון גבר השימוש בתורם בן משפחה שאינו בהתאמה מלאה (הפלואידנטי, haploidentical donor) המאפשר תרומה פוטנציאלית זמינה לרוב החולים, כך שניתן יהיה לבצע את ההשתלה בתוך זמן קצר במיוחד במצבים בהם זמן ממושך לחיפוש התורם מסכן את חיי החולה.

פרוטוקול הכנה בעוצמה מופחתת - היבט

נוסף המאפשר גם לילדים עם מחלות רקע, בעיקר ילדים שפיתחו סיבוכים זיהומיים על רקע מחלתם הבסיסית, לעבור את ההשתלה בצורה בטוחה, הוא השימוש בפרוטוקול הכנה בעוצמה מופחתת (reduced intensity conditioning).

- **טיפול בסיבוכי ההשתלה** - טיפול טוב יותר בסיבוכי ההשתלה, דוגמת מחלת השתל נגד המאכסן הגורמת לתחלואה גבוהה ופגיעה באיכות החיים, מתאפשר הודות להכנסתן לשימוש של תרופות חדשות, הן במצב אקוטי והן במצב כרוני. מרכיב חשוב נוסף הוא מניעה וטיפול בסיבוכים זיהומיים על ידי שימוש בתרופות חדשות לטיפול בזיהומים נגיפיים ופטרייתיים.

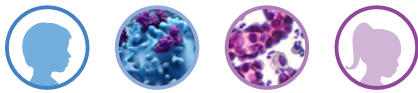
בסקירה זו נתרכז בהתקדמות שחלה בהשתלות בילדים עם מחלות חסר חיסוני המהוות חלק נכבד מהשתלות בילדים, ובנוסף נסקור את החידושים שחלו בהשתלות במחלות ממאירות ובעיקר בלוקמיות. בהמשך נדון בהרחבת האפשרויות למציאת תורם, כשהמטרה היא להגיע למצב שלכל ילד הנזקק להשתלה - יהיה תורם.

השתלות בילדים עם פגם במערכת החיסון

בעשור האחרון חלה התקדמות רבה באיתור פגמים במערכת החיסון. תהליך זה התאפשר בזכות הכנסתן לשימוש של שיטות מתקדמות

לאיתור מוטציות בגנים בעלי תפקיד חשוב במערכת החיסון, ועלייה משמעותית במספר התסמונות (monogenic inborn errors of immunity). יותר מ-400 הפרעות שונות נכללו ב-2019 ב-International Union of Immunological Societies (IUIS) classification. שיטת סיווג זו מהווה הגדרה נרחבת יותר של מחלות מערכת החיסון, וכוללת לא רק מחלות חסר חיסוני ראשוני, אלא גם תסמונות אוטואינפלמטוריות (autoinflammation), אוטואימוניות (autoimmunity), אלרגיה ונטייה לפתח ממאירויות על רקע הפגם במערכת החיסון [1]. הפגם הגנטי בתסמונות אלה מתווה את הגישה הטיפולית המתאימה. מטיפול סימפטומטי (מתן אימונוגלובולינים, טיפול אנטימיקרוביאלי ואנטיאינפלמטורי) ועד טיפול מרפא, שמבוסס על החלפת מערכת החיסון הפגומה על ידי השתלת מח עצם או תיקון גנטי של הפגם. התאמת הפרוטוקול המכין להשתלה, שיפור באיתור תורם מתאים וטיפול תומך, הביאו לשיפור משמעותי בהישרדות החולים, והיא מגיעה לכ-80%. הניסיון שנאסף במהלך השנים הוכיח שיש יתרון גדול בביצוע ההשתלה מוקדם ככל האפשר, לפני התפתחות סיבוכים זיהומיים ופגיעה באיברי מטרה.

הכנסתה לשימוש של שיטת הסקר לילדים, שינתה משמעותית את היכולת לאתר תינוקות הלוקים בתסמונות של חסר חיסוני משולב חמור (SCID) על ידי מדידה כמותית של



(בוסולופקס® - Busulfex®)*, ציקלופוספמיד - cyclophosphamide (ציטוקסן® - Cytoxan®)* ומלפלן - melphalan (אלקרן® - Alkeran®)* [9]. בהמשך, במטרה להפחית רעילות טיפול, נבדק משלב תרופות אחר הכולל בוסולפן ופלודרבין - fludarabine (פלודרה® - Fludara®)* [10], שהראה רעילות וחזרת מחלה דומים, או טראוסולפן - treosulfan כתחליף לבוסולפן [11] שהדגים גם הוא תוצאות דומות.

AML שונה מהותית מ-ALL במובן של הצורך והחשיבות של היעלמות מחלה מינימלית שאריתית (MRD) לפני התחלת פרוטוקול ההשתלה. היעלמות MRD היא חיונית ב-ALL אך פחות משמעותית ב-AML להצלחת ההשתלה, מה שמרמז על החשיבות של פעילות השתל נגד הלוקמיה במקרה האחרון [12].

קבוצת הילדים הסובלים ממחלות של פגיעה במערכת החיסון, נזקקת להשתלה בהקדם האפשרי על מנת למנוע סיבוכים. בדומה לכך יש צורך במציאת תורם בהקדם האפשרי לחולים עם לוקמיה בסיכון גבוה. בחלק הבא נראה כי על ידי הרחבת מאגר התורמים, ניתן יהיה לעמוד באתגר זה ולהבטיח מציאת תורם לכל ילד הנזקק להשתלה ובזמן.

הרחבת מאגר התורמים

מציאת תורם מתאים הוא השלב הראשון בתהליך ההשתלה. מידת ההתאמה של התורם למקבל נקבעת על פי סיווג הרקמות (HLA-typing), והיא אחד הגורמים החשובים להצלחת ההשתלה. אי-התאמה בסיווג הרקמות מעלה את הסיכון להתפתחות מחלת השתל נגד המאכסן ולעלייה בשיעור התחלואה והתמותה. התורם האידיאלי הוא אח או אחות. אולם רק ל-30% מהחולים הנזקקים להשתלה נמצא תורם מתאים במשפחה. בהיעדר תורם מתאים, יש צורך לחפש תורם חלופי: תורם זר המתאים בסיווג

[7]. בפרק זה נתמקד בחידושים בהשתלות בלוקמיות בילדות.

למרות השיפור הניכר שחל בתוצאות הטיפול בילדים עם לוקמיה לימפובלסטית חריפה (ALL) במחצית המאה האחרונה, ילדים המצויים בקבוצת הסיכון הגבוהה ביותר וחלק מאלה עם הישנות מחלתם עדיין זקוקים להשתלת מח עצם מתורם על מנת להבריא ממחלתם. רבות נכתב על פרוטוקול ההכנה לפני השתלה במחלה זו ועל הצורך במתן קרינה כלל-גופית, תוך דיון בתופעות הלוואי שלה, כגון פגיעה בגדילה, בפוריות, בתפקוד הקוגניטיבי והנטייה לממאירויות משניות. לאחרונה פורסם מחקר אקראי, בינלאומי, רב-מרכזי, שהשווה בין מתן טיפול מכין כימותרפי לעומת מתן קרינה כלל גופית וכימותרפיה [8]. שיפור בחיות הכללית וירידה בסיכון להישנות אחרי מתן קרינה כלל-גופית לעומת כימותרפיה בלבד שמו קץ לוויכוח: קרינה כלל גופית משולבת עם כימותרפיה היא טיפול הבחירה. למרות זאת, יש להניח שהתוצאות הקליניות המרשימות שמושגות כיום בעזרת טיפולים אימונולוגיים, דוגמת נוגדנים ספציפיים וטיפול תאי מכוון לתאי הלוקמיה (CAR T), ישנו בעתיד את מקום השתלות מח עצם בטיפול ב-ALL בילדות.

למרות שיפור בתוצאות הטיפול בלוקמיה מיאלובלסטית חריפה (AML) בשנים האחרונות, עם שרידות של כ-70%, עדיין כ-25%-30 מהילדים חווים הישנות. במקביל לשיפור בתוצאות הטיפול, האינדיקציות להשתלת מח עצם ב-AML בילדות פחתו במשך השנים. כיום מקובל להציע השתלת מח עצם בקבוצת הסיכון הגבוהה (הכוללת שינויים גנטיים ספציפיים בתאי הלוקמיה ותגובה לא מספקת לטיפול) או בהישנות מחלה. גם כאן נבדקה החשיבות של מתן קרינה כלל-גופית כחלק מפרוטוקול ההכנה בילדים בהפוגה ראשונה, אך במקרה זה נמצא שמתן כימותרפיה עדיף, ובעיקר השילוב של בוסולפן - busulfan

ה-T-cell receptor excision circles המשקפים את התפתחות תאי ה-T, בבדיקת דם מיד לאחר הלידה. שיטה זו נכנסה לשימוש נרחב באירופה וארה"ב, וקיימת גם בישראל [2-4]. ממחקרים שונים עולה שביצוע ההשתלה לפני גיל 3.5 חודשים ולפני התפתחות זיהומים משפרת מאוד את סיכויי ההישרדות של תינוקות אלה.

למרות שבחולי SCID ניתן לבצע השתלה גם ללא הכנה, השתלה זו אינה משקמת באופן מוחלט את מערכת החיסון. על מנת להבטיח שיקום מלא, יש צורך במתן טיפול כימי, כדי לאפשר קליטת תאי אב שבהמשך יתמיינו לכל שורות הדם, כולל לימפוציטים מסוג B-T. עם זאת, טיפול כימי בתינוקות קטנים עלול לגרום לסיבוכים לטווח ארוך, בייחוד בתינוקות הסובלים מ-radiosensitive SCID, דוגמת Artemis או DNA ligase IV deficiency, בהם הבעיה בתיקון נזקי דנ"א קיימת גם ברקמות הלא-המטופיטיות.

אפשרות טיפולית נוספת היא שימוש בתיקון גנטי על ידי החדרת גן תקין לתאי המערכת ההמטופיטית של החולה. שיטה זו נוסתה במספר מחלות חסר חיסוני, דוגמת x-linked SCID, ADA-deficiency, CGD. טיפול זה מונע את סיבוכי ההשתלה, כגון מחלת השתל נגד המאכסן, ואף הביא לתיקון הפגם הגנטי וליתרון קליני [5]. אולם במספר מקרים, בשל חדירת הגן למיקום של אונקוגן, נגרמה פרוליפרציה של התאים והתפתחות לוקמיה [6]. בעידן הנוכחי, השתלת תאי אב עדיין מהווה את האפשרות הטיפולית הזמינה לילדים הסובלים מחסר חיסוני.

השתלות בילדים עם מחלות ממאירות

בשנים האחרונות חל שיפור בשרידות הכללית לאחר השתלת מח עצם מתורם באוכלוסיית הילדים. במאמר רטרופספקטיבי שסקר את השינוי הנ"ל נמצא שהגורם הוא השיפור במתן טיפול תומך, וכן ההתקדמות של הטיפול במחלת השתל נגד המאכסן

* או תרופות המכילות חומר פעיל זהה בעלות שמות מסחריים אחרים.

הרקמות, מנת דם טבורי או תורם בן משפחה שאינו בהתאמה מלאה (mismatched haploidentical donor).

מציאת תורם זר או מנת דם טבורי התאפשרה על ידי הקמת מאגרים בינלאומיים, ומספר תורמי האב הפוטנציאליים הלך ועלה בהדרגה מסוף שנות ה-90 ועד היום. מספר תורמי תאי אב ומנות הדם הטבורי עומד היום על כ-39 מיליון, עפ"י נתוני World Marrow - WDMA Donor Association. שימוש בטכנולוגיות מתקדמות הביא לשיפור ניכר בבדיקת סיווג הרקמות ובעקבות כך לדיוק במציאת תורם וגם לאיתור permissive mismatch - אי-התאמות שלמרות קיומן אינן משפיעות על תוצאות ההשתלה.

למרות זאת, הסיכוי למצוא תורם זר בהתאמה מלאה תלוי בשכיחות סיווג הרקמות של החולה הנזקק להשתלה בקרב האוכלוסייה ולמוצאו האתני. הרוב המכריע של התורמים במאגרים הוא ממוצא מערב אירופי, והסיכוי למצוא תורם מתאים לחולה ממוצא זה גבוה יותר ביחס לחולים ממוצאים אחרים שאינם מיוצגים במאגרים. במדינות אירופיות קיים סיכוי של 45%-65 למציאת תורם מתאים בהתאמה של 10/10 ול-20%-30 יהיה תורם בהתאמה של 9/10 [13].

מגבלה נוספת היא משך הזמן הנדרש מתחילת החיפוש ועד ההשתלה עצמה, שנמשך כארבעה חודשים ובמהלכו תיתכן התקדמות של המחלה או התפתחות סיבוכים. שימוש בדם חבל טבור נותן מענה לבעיית משך הזמן, שכן המנות זמינות, וניתן לבצע השתלה גם ממנה שאינה בהתאמה מלאה ללא עלייה בשיעור הסיבוכים. מספר התאים במנה הוא אחד הגורמים החשובים להצלחת ההשתלה, ודווקא בילדים קטנים שמשקלם אינו גבוה, דם טבורי מהווה מקור חשוב. הבעייתיות בשימוש בדם חבל טבור כמקור השתל נובעת מהתקופה הארוכה עד לקליטת השתל, החושפת את החולה לסיבוכים זיהומיים בשל הניטורפניה הממושכת. בנוסף,

במחלות מסוימות המאפיינות את גיל הילדות, כגון מחלות חסר חיסוני מסוימות, מקור זה אינו מהווה פתרון טוב בשל הנטייה הגבוהה לדחיית שתל. כמו כן, כמות התאים במנה מוגבלת, ואם השתל לא נקלט או שיש צורך במתן תאים לאחר ההשתלה, יש צורך באיתור מנה נוספת.

השתלות הפלואידנטיות

אפשרות נוספת היא שימוש בתורם בן משפחה שאינו בהתאמה מלאה, ויתרונה בזמינות מיידית של התורם. לכל ילד יש הורים או אחאים המתאימים לו במחצית סיווג הרקמות. בני המשפחה נמצאים בסביבתו המיידית, ומתוקף הקרבה המשפחתית גם יראו נכונות גבוהה לתורם. בעשורים האחרונים גבר השימוש בתורם בן משפחה שאינו בהתאמה מלאה. על פי דיווח של הארגון האירופי להשתלות מח עצם (EBMT), בשנת 2015 חלה עלייה מרשימה - בשיעור של 29% - בשימוש התורמים שאינם בהתאמה מלאה בהשוואה לשנת 2005 [14]. השיפור בתוצאות השתלות אלו נבע משימוש בטכנולוגיות מורכבות להפרדת התאים וליצירת שתל בעל הרכב התאים הנכון - המאפשר קליטה של השתל ללא עלייה בשיעורי מחלת השתל נגד המאכסן. המרכיב העיקרי בהשתלה שאינה בהתאמה מלאה הוא הרחקת הלימפוציטים מסוג T, שהם הגורמים העיקריים להתפתחות מחלת השתל נגד המאכסן. קיימות שתי שיטות עיקריות להרחקת תאי ה-T: הרחקת in-vivo (שימוש בנוגדנים כלפי תאי T, דוגמת ATG או post transplant cyclophosphamide) והרחקת ex-vivo על ידי הפרדה על קולונות. במהלך השנים חלה התפתחות בשיטות אלה: החל ב-CD34-selection, בהמשך על ידי הרחקת תאי CD3, ולאחרונה באמצעות הרחקת $\alpha\beta$ + T cells ו-CD19+ B cells. הרכב השתל כולל גם $\delta\gamma$ cells שבניגוד ל- $\alpha\beta$ + T cells אינם מתווכים מחלת השתל נגד המאכסן ומשפרים את ההתאוששות

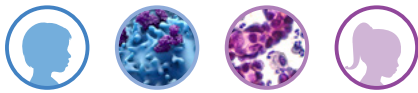
החיסונית. השתל כולל גם NK cells שתורמים לשיפור הקליטה אולם לא גורמים למחלת השתל נגד המאכסן [15]. שיטת הפרדה זו פותחה במרכז להשתלות ילדים בטובינגן, כללה שימוש בפרוטוקולים של השתלה ברעילות מופחתת (reduced-toxicity) או בעצימות מופחתת (reduced intensity) והביאה לשיפור ניכר בהתאוששות החיסונית, עם שיעורים נמוכים של מחלת השתל נגד המאכסן [16].

השתלות הפלואידנטיות במחלות ממאירות

מרכזים שונים להשתלות ילדים באירופה השתמשו בשיטה זו בתחילה למחלות ממאירות, בעיקר ללוקמיה. תוצאות השתלה זו בילדים עם לוקמיה הראו שיעורי קליטה גבוהים ושיעורים נמוכים של מחלת השתל נגד המאכסן מדרגה II-I וכמעט ללא מחלה זו בצורתה הכרונית. תוצאות אלה לא נפלו מתוצאות השתלות מתורמים בני משפחה או תורמים זרים בהתאמה מלאה [17]. שיטת השתלה זו קיימת גם במרכזים בארץ ומהווה פתרון זמין לחולים הנזקקים להשתלה אולם ללא תורם מתאים [18].

השתלות הפלואידנטיות במחלות לא-ממאירות - שיטת $\alpha\beta$ + T cells/ CD19+ B-cells depletion

שיטת ה- $\alpha\beta$ + T cells depletion יושמה גם במחלות לא ממאירות. בשנת 2014 פורסמה סדרה של 25 ילדים עם מחלות לא ממאירות, שכללו חולים עם חסר חיסוני, תסמונות של כישלון מח עצם ועוד, שעברו השתלות הפלואידנטיות על ידי הרחקת $\alpha\beta$ + T cells ו-CD19+ B cells. תוצאות ההשתלות הדגימו שיעורי קליטה גבוהים, שיעור נמוך של מחלת השתל נגד המאכסן בדרגות נמוכות וללא המחלה בדרגות גבוהות או מחלה כרונית, וזאת ללא מתן טיפול לדיכוי מערכת החיסון (אימונוסופרסיבי) למעט הרחקת תאי



פתרון מבטיח לטיפול במחלות החסר החיסוני המולד, כיום השתלת תאי אב היא עדיין הפתרון הזמין והיחיד במחלות אלה. ב-ALL לעומת זאת, אנחנו עדים לתוצאות קליניות מרשימות בעזרת טיפולים אימונולוגיים ותאיים, שאולי ישנו בעתיד את מקום השתלות מח העצם בטיפול במחלה זו.

שנמצא מתאים בבדיקת סיווג הרקמות, מנת דם טבורי או תורם בן משפחה שאינו בהתאמה מלאה. בעזרת שימוש בטכניקות שתוארו בסקירה, ניתן להתאים כל חלופה להשתלה. בנוסף חל שיפור ביכולתנו לטפל בתרופות חדשות במחלת השתל נגד המאכסן ובזיהומים שונים. למרות שריפוי גנטי מהווה

ה-T [19]. סדרה נוספת של השתלה מסוג זה בילדים עם מחלות חסר חיסוני מסוגים שונים, מבני משפחה ללא התאמה מלאה או מתורמים זרים בהתאמה לא מלאה, אף היא הראתה שיעורי הישרדות גבוהים - 84% בשלוש שנים. גם במאמר זה היו שיעורי מחלת השתל נגד המאכסן נמוכים, כולם בדרגה נמוכה וללא הופעה כרונית [20]. נתונים אלה משקפים את הבטיחות שבשימוש בשיטה זו בילדים עם חסר חיסוני, שעבורם מציאת תורם בזמן קצר מהווה את המפתח להצלחת ההשתלה.

רשימת ספרות

1. Buccioli G, Meyts I. Recent advances in primary immunodeficiency: from molecular diagnosis to treatment. F1000Res. 2020 Mar 19;9(F1000 Faculty Rev):194.
2. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. Immunol Rev. 2019 Jan;287(1):241-52.
3. King JR, Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice. J Clin Immunol. 2018 Jan;38(1):56-66. Epub 2017 Nov 8.
4. Rechavi E, Lev A, Simon AJ, et al. First year of Israeli newborn screening for severe combined immunodeficiency: clinical achievements and insights. Front Immunol. 2017 Nov 6;8:1448.
5. Booth C, Romano R, Roncarolo MG, et al. Gene therapy for primary immunodeficiency. Hum Mol Genet. 2019 Oct 1;28(R1):R15-23.
6. Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. J Clin Invest. 2008 Sep;118(9):3132-42.
7. Brissot E, Rialland F, Cahu X, et al. Improvement of overall survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children and adolescents: a three-decade experience of a single institution. Bone Marrow Transplant. 2016 Feb;51(2):267-72. Epub 2015 Dec 7.
8. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. J Clin Oncol. 2020 Feb 1;39(4):295-307. Epub 2020 Dec 17.
9. Lucchini G, Labopin M, Beohou E, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for children with acute myeloid leukemia undergoing transplantation in first complete remission. An analysis on behalf of the pediatric disease working party of the European group for blood and marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Mar;23(3):467-74. Epub 2016 Dec 1.
10. Harris AC, Boelens JJ, Ahn KW, et al. Comparison of pediatric allogeneic transplant outcomes using myeloablative busulfan with cyclophosphamide or fludarabine. Blood advances. 2018 Jun 12;2(11):1198-206.
11. Kalvak K, Mielcarek M, Patrick K, et al. Treosulfan-fludarabine-thiotepa-based conditioning treatment before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with hematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 2020 Oct;55(10):1996-2007. Epub 2020 Mar 20.
12. Leung W, Pui CH, Coustan-Smith E, et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. Blood. 2012 Jul 12;120(2):468-72. Epub Apr 19.
13. Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic cells? Haematologica. 2016 Jun;101(6):680-7. Epub 2016 May 31.
14. Passweg JR, Baldomerol H, Bader P, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Bone Marrow Transplant. 2017 Jun;52(6):811-7. Epub 2017 Mar 13.
15. Im HJ, Koh KN, Seo JJ. Recent advances in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using ex vivo T cell-depleted graft in children and adolescents. Blood Res. 2016 Mar;51(1):8-16. Epub 2016 Mar 25.
16. Lang P, Feuchtinger T, Telschik HM, et al. Improved immune recovery after transplantation of TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. Bone Marrow Transplant. 2015 Jun;50 Suppl2:S6-10.
17. Locatelli F, Merli P, Pagliara D, et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after $\alpha\beta$ T-cell and B-cell depletion. Blood. 2017 Aug 3;130(5):677-85. Epub 2017 Jun 6.
18. Jacoby E, Varda-Bloom N, Goldstein G, et al. Comparison of two cytoreductive regimens for $\alpha\beta$ T-cell-depleted haploidentical HSCT in pediatric malignancies: improved engraftment and outcome with TBI-based regimen. Pediatr Blood Cancer. 2018 Feb;65(2). Epub 2017 Oct 8.
19. Bertina A, Merli P, Rutella S, et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta$ T and B cells in children with non-malignant disorders. Blood. 2014 Jul 31;124(5):822-6. Epub 2014 May 28.
20. Shah RM, ElFeky R, Nademi Z, et al. T-cell receptor $\alpha\beta$ + and CD19+ cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2018 Apr;141(4):1417-26. Epub 2017 Aug 3.
21. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, post transplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2008 Jun;14(6):641-50.
22. Dezern AE, Zahurak ML, Symons HJ, et al. Haploidentical BMT for severe aplastic anemia with intensive GVHD prophylaxis including post transplant cyclophosphamide. Blood Adv. 2020 Apr 28;4(8):1770-9.
23. Klein OR, Bapty S, Lederman HM, et al. Reduced intensity bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide for pediatric inherited immune deficiencies and bone marrow failure syndromes. J Clin Immunol. 2020 Nov 6;1-13.

שיטת Post Transplant (PTCy) Cyclophosphamide

שיטה שפיתחו בעשור האחרון חוקרים מאוניברסיטת ג'ונס הופקינס במרילנד, ארצות הברית, והביאה לשימוש נרחב בתורמים בהתאמה לא מלאה. השיטה מבוססת על in-vivo T-cell depletion וביסודה מתן השתל ללא כל הפרדה לאחר פרוטוקול בעוצמה נמוכה, ורק מספר ימים לאחר מתן השתל ניתן ציקלופוספמיד במשך יומיים. שיטה זו מאפשרת לתאי ה-T שבשתל להיחשף לתאי המקבל, לעבור פרוליפרציה ובהמשך להיכחד על ידי הציקלופוספמיד. לעומת הלימפוציטים, תאי האב אינם רגישים לתרופה ולכן לא ייפגעו. ההשתלות בוצעו בחולי לוקמיה והראו שיעורי קליטה גבוהים ללא שיעורים גבוהים של מחלת השתל נגד המאכסן [21]. יישום שיטה זו במחלות לא ממאירות פורסם לאחרונה כחלופה בחולי אנמיה אפלסטית [22] ובחולי מחלות חסר חיסוני באמצעות שימוש בפרוטוקול בעל עוצמה נמוכה. התוצאות הדגימו שיעורי קליטה גבוהים, ושיעורים נמוכים הן של מחלת השתל נגד המאכסן והן של תמותה. שיטה זו היא חלופה טיפולית טובה לחולים אלה [23].

סיכום

כיום אנחנו בעידן בו כמעט לכל חולה ניתן למצוא תורם - אם זה בן משפחה, תורם זר