

פרופ' מנחם שלזינגר

השתלת דם טבורי

ראשי פרקים:

- א. השתלת תאי אב ממח עצם
- ב. בעיות הדורשות פתרון
- ג. הדם הטבורי
- ד. יתרונות השימוש בדם טבורי
- ה. יישומים קיימים
- ו. מגבלות השימוש בדם טבורי
- ז. בעיות אתיות
- ח. אפשרויות השימור
- ט. בעיות אתיות של בנק פרטי
- י. אפילוג

א. השתלת תאי אב ממח עצם

בשנים האחרונות חלה התפתחות רפואית רבה בנושא השתלת תאי אב ובראש וראשונה השתלה של מח עצם, המהווה שיטת טיפול אפשרית במצבי מחלה רבים בהם יש חסר מולד או נרכש של תאי דם שונים. כיום השימוש בשיטה זאת התרחב ליותר מ-100 מחלות, כולל סרטן, אנמיה אפלסטית קשה (חוסר תאי דם), תלסמיה, מצבי חסר-חיסוני קשה, מחלות גנטיות שונות ועוד. בדרך זו ניתן להחזיר לחולה תאים שיחליפו את התאים שחסרים לו מלידה או כאלה שהיה צורך להרוס בהקרנה או בכימוטרפיה כחלק של טפול בסרטן שאינו מגיב לטפולים מקובלים. השתלת מח-העצם עשויה להיות במקרים אלו הדרך היעילה ביותר להגדלת סיכויי הריפוי של החולה ממחלתו.

ב. בעיות הדורשות פתרון

למרות ההצלחה שבטיפולים הללו, ישנן עדיין בעיות רבות שמצפות לפיתרון ונזכיר כאן רק אחדות מהן.

1. מח עצם של התורם מכיל תאים וחלבונים שמהווים "גוף זר" עבור הנתרם והמנגנון החיסוני שלו עלול לדחותו. ככל שהמרחק הגנטי גדול יותר כך תהיה הדחייה קשה וחריפה יותר, וכדי למנוע דחייה כזאת יש צורך בטפולים מדכאי חיסון. טפולים אלו אמנם מפחיתים את השכיחות של הדחייה אך לא מונעים אותה לחלוטין. בנוסף לכך, הטפולים מדכאי החיסון

מפחיתים את החסינות של הנתרם ומעמידים אותו בסכנה של זיהומים חוזרים, בחלקם קשים ומסכני חיים¹.

2. מחלת השתל כנגד המאחסן (GVHD) – מח העצם מכיל בין היתר תאים פעילים של מערכת החיסון, כמו לימפוציטים מסוג B ו-T, שבעצמם מסוגלים לגרום לדחייה של רקמות המאחסן. ישנם 2 מצבים של GVHD הצורה החריפה שמופיעה יחסית מוקדם אחרי ההשתלה והצורה הכרונית שמופיעה מאוחר יותר ויכולה לגרום לסבל רב, נטייה לזיהומים ואם לא תטופל יכולה להביא בסופו של דבר למות החולה. גם סבוכים אלו יהיו קשים יותר ככל שהמרחק הגנטי בין התורם והמאחסן גדול יותר. כדי למנוע או לפחות להקל על סבוכים אלו יש לטפל בתאי התורם בשיטות מיוחדות עוד לפני הזרקתם למאחסן, כך שחלק ניכר של התאים החיסוניים יסולקו, ובהמשך לטפל בחומרים מדכאי חיסון עם כל הקשור לכך¹.

3. כדי להתגבר על סבוכים אלו, הן החולה והן התאים המושתלים צריכים לעבור טיפולים אשר יגרמו להרס ולחוסר פעילות של תאי דם למיניהם, ויעבור זמן עד אשר מח העצם או כל שתל דומה יתחיל לייצר את כל התאים הללו בכמות מספיקה. תקופה זאת היא מסוכנת לחולה ויש לדאוג למנוע ממנו מחלות זיהומיות ע"י שמירה במקום יחסית סטרילי ומתן נוגדנים (אימונוגלובולינים) ולעתים גם עירווי דם וכמובן לטפל מיידית ברגע שיש לחולה זיהום.

מכל האמור ברור שככל שימצא מח עצם מתורם בעל קרבה גנטית גדולה יותר הסיכוי להצלחת ההשתלה ילך ויגדל. אבל ברוב העבודות נמצא שרק ל-30%-40% מהחולים שזקוקים להשתלה ניתן למצוא תורם מתאים מקרב קרובי משפחתו (RD, related donor).

שליש נוסף של החולים יוכלו להשתמש במח עצם שמתאים מבחינה גנטית אך נלקח מאדם שאינו קרוב משפחה (URD, unrelated donor) ואילו לשליש מכל החולים לא ימצא אפילו תורם כזה ואלו יהיו זקוקים לתרומה מתורם שאינו מתאים כלל². מכאן נובע הצורך למצוא מקור אלטרנטיבי של

1. Julie M. Vose and Steven Z. Pavletic. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. In *Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed.*; chapter 184 (Saunders, An Imprint of Elsevier, 2007).
2. Claudio G. Brunstein, Daniela C. Setubal, John E. Wagner. Expanding the role of umbilical cord blood transplantation. *British Journal of Haematology*. 2007; 137: 20-35.

תאי אב המטופויטיים, שיהיו מתאימים להשתלה ומאידך גם זמינים יותר כדוגמת דם טבורי.

ג. הדם הטבורי

הדם הטבורי הוא דם של הילוד שזורם בחבל הטבור שלו במשך ההריון ואחראי להובלת מזון, חמצן וחומרים חשובים אחרים, כמו ברזל וחלבונים אחרים מהאם לילוד דרך השליה. בטכניקות שונות ניתן להראות, שבנוסף לתאי דם רגילים, הוא מכיל אחוז גבוה של תאי דם צעירים בדרגות בשלות שונות, כולל תאי אב שנמצאים בשלבים מוקדמים ביותר של התפתחות וכל תא כזה יכול להתפתח לתאים המטולוגיים מהשורות השונות של תאי הדם.⁴³ מבחינה זאת יש לדם הטבורי דמיון מסוים למח עצם, שגם בו יש תאים צעירים בדרגות בשלות שונה. אבל עם הזמן ניתן היה להראות, שבנוסף, יש בדם הטבורי גם תאים בעלי מאפיינים שונים מאלו שנמצאים במח עצם.⁶⁵ לאחרונה הצליחו להראות, שבנוסף לתאים צעירים שמתפתחים לשורות השונות של המערכת ההמטופויטית יש שם כנראה גם תאי גזע שיכולים להתפתח לתאים ולרקמות אחרים, כמו עצבים, לב, תאים אפיליליים, תאי כבד וכו'.⁷ ניסיונות מוקדמים הראו גם שקצב צמיחת תאי אב בתרבויות מדם טבורי גדולה פי כמה מזו של תאי אב ממח עצם ומדם פריפרי.⁹⁸ הריכוז הגבוה יחסית של תאי אב

3. Vidal JB. Nature and Characterization of Granulocyte-Macrophage Precursors in Cord Blood [thesis], University of Valencia School of Medicine, 1985.
4. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, *et al.* Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:3828-3832.
5. Traycoff CM, Abboud MR, Lever J, *et al.* Evaluation of the in-vitro behaviour of phenotypically defined populations of umbilical cord blood hematopoietic progenitor cells. *Exp Hematol* 1994; 22:225-222.
6. Cardoso AA, Li ML, Batard P, *et al.* Release from quiescence of CD34+CD38-human umbilical cord blood cells reveals their potentiality to engraft adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:8707-8711.
7. van de Ven C, Collins D, Bradley MB, Morris E, Cairo MS. The potential of umbilical cord blood multipotent stem cells for non-hematopoietic tissue and cell regeneration. *Exp Hematol*. 2007; 35:1753-1765.
8. Carow CE, Hangoc G, Broxmeyer HE. Human multipotential progenitor cells (CFU-GEMM) have extensive replacing capacity for secondary CFU-GEMM: An effect enhanced by cord blood plasma. *Blood* 1993; 81:942-949.

צעירים בדם הטבורי והכושר שלהם להתחלק במהירות עושים אותם לבעלי פוטנציאל להשתלה ובעיקר להשתלה של תאים המטופויטיים^{11,10}.

אחד היתרונות הגדולים של שימוש בדם הטבורי קשור לעובדה, שברוב חדרי הלידה מקובל כיום לחתוך את חבל הטבור בשלב מוקדם של הלידה ואת שארית הדם העוברי של היילוד לזרוק יחד עם השליה. את הדם הזה ניתן לאסוף בתנאים מיוחדים ולהכינו לשימוש בעתיד ובדרך זאת ניתן לאסוף חומר חשוב זה ללא סכנה או אי נוחות לילד ולאם. אמנם יש לציין, שבניגוד למה שמקובל כיום, יש הבדקים את האפשרות של ניתוק מאוחר של חבל הטבור והחזרת חלק מהדם שבשליה ליילוד. בדרך זאת הם מקווים, שניתן יהיה להעשיר את היילוד בהמוגלובין, אימונוגלובולינים וחומרים אחרים שעשויים להיות לו לתועלת. אין עדיין נתונים מספיקים כדי לשנות את השיטה שמקובלת כיום, אך אם יוכח שאכן קשירה מאוחרת עדיפה על הקשירה המוקדמת, הדבר יוסיף עוד שיקול שיהיה צורך להתחשב בו בזמן החלטה על תרומת דם טבורי*.

הרעיון להשתמש בדם טבורי כמקור לתאי אב המטופויטיים התחיל לקרום עור וגידים כבר לפני 1970 וה"השתלה" הראשונה של דם טבורי שפורסמה בספרות הרפואית נעשתה בנער בן 16 שסבל מלויקמיה אך התגובה הייתה חלקית מאד וקצרה. בשנים הבאות שיטות האיסוף, השימור ובעיקר הטפול בתאים אלו השתכללו וההצלחה הראשונה בהשתלת דם טבורי נרשמה באוקטובר 1988 בילד עם אנמיה ע"ש פנקוני¹². השתלה זאת

9. Lewis I, Verfaillie CM: Multi-lineage expansion potential of primitive hematopoietic progenitors: Superiority of umbilical cord blood compared with mobilized peripheral blood. *Exp Haematol* 2000; 28:1087-1095.
10. Broxmeyer HE. Phenotypic and proliferative characteristics of cord blood hematopoietic stem and progenitor cells and gene transfer. In: Broxmeyer HE, ed. *Cellular characteristic of Cord Blood and Cord Blood Transplant*, Bethesda: AABB press: 1998: 11-30.
11. Juliet N. Barker, John E. Wagner: Umbilical cord blood transplantation. In: *Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice*, 4th ed.; chapter 98 (Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier, 2005).

* המערכת מתכוונת לקיים בגליונות הבאים דיון מיוחד בשאלת היתרונות בחיתוך מאוחר של חבל הטבור ליילוד ובשאלות האתיות וההלכתיות הנובעות מכך. -- העורך.

הביאה לקליטה מלאה וממושכת של תאים מהשורה הלבנה ומהשורה הלימפוציטרית, דבר שהוכיח שאכן יש בדם טבורי תאי אב שמסוגלים להתפתח לשורות שונות של תאים בשלים.

הצלחה זאת הביאה בעקבותיה להרחבת הטפול בהשתלה של דם טבורי במחלות רבות נוספות ובמקביל אף הוקם ב-1993 בניו-יורק בנק של דם טבורי. עם הניסיון שהצטבר וההצלחה בטפול, הוקמו בנקים נוספים, כולל בישראל, בחלקם על בסיס צבורי, בדומה למה שקיים בבנק הדם המרכזי ובחלקם בבנקים שמנוהלים ע"י חברות פרטיות. איסוף ושמירה של דם טבורי, מהווה בעיה בפני עצמה ובעיקר מניעת הזדהמות של הדם, אך בשנים אחרונות יש התקדמות גם בשטחים אלו וכיום ניתן לאסוף את הדם הטבורי בתנאים טובים ולהקפיא אותו בדגימות קטנות יחסית ובדרך זאת לשמור אותו לתקופות ארוכות עם אחוזים נמוכים של מנות מזוהמות. כמובן, שדבר זה דורש השקעה ואחת הבעיות עדיין היא המחיר הגבוה של תהליך זה, ובעיקר כשהדבר נעשה במסגרת פרטית.

במקביל להתקדמות בשיטות האיסוף והשימור הלך והצטבר ניסיון וידע ופותחו שיטות ביולוגיות ופיסיקליות כדי ליעל את ההצלחה בקליטת השתל, בקיצור משך הזמן עד להתעוררות של שורות התאים השונות ובמניעת הסבוכים השונים של השתלה, כמו זיהומים חיידקיים ווירליים, GVH ועוד. וכיום, הטפול בהשתלת דם טבורי שוב אינו נחשב לטפול ניסיוני אלא כאלטרנטיבה סבירה להשתלת מח עצם.

עם זאת, עדיין הניסיון בהשתלת דם טבורי אינו כה רב כמו בשיטות הקלאסיות כדוגמת השתלת מח עצם וכפי שנראה בהמשך ישנן עדיין שאלות רפואיות ואתיות שיש להתחשב בהן. בעיה מיוחדת הייתה קיימת בחולים מבוגרים, שמטבע הדברים זקוקים למנות גדולות יותר מזה שניתן לאסוף מדם טבורי של ילוד בודד ובהם הצטבר עוד פחות ניסיון מאשר בילדים. עם זאת, כיום הולכות ומתפתחות שיטות חדשות שמאפשרות הצלחה גם במבוגרים², והרושם הוא שבעתיד הקרוב טפול זה יהיה זמין למבוגרים כמו לילדים.

אין באפשרותנו בסקירה זאת להיכנס באופן פרטני לידע שהצטבר על השימוש בדם טבורי במחלות הרבות בהם הדבר נוסה. לכן נשתדל לסכם את היתרונות והחסרונות של השיטה באופן כללי, להביא רק בקצרה את הניסיון

12. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, *et al.* Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321:1174-1178.

שהצטבר במחלות מסוימות, וכן לבחון את הבעיות הרפואיות והאתיות שעדיין קיימות.

ד. יתרונות השימוש בדם טבורי

היתרונות העיקריים של השתלת דם טבורי הינם:

- א. בניגוד להשתלת מח עצם, שגורמת לאי נוחות רבה לתורם, הרי שלקחת דם טבורי מהילוד לפי העקרונות המקובלים כיום אינה אמורה להיות קשורה באי נוחות כלשהי ובוודאי שאינה גורמת לסכנה לאם או לתינוק שאינו פג.
- ב. שיטות האיסוף והשימור השתכללו מאוד וכיום אפשר לשמר דם טבורי עם הרבה פחות זיהומים של השתל ובעיקר פחות זיהומים וירליים¹³.
- ג. ספירת כמות התאים, החופשיות מזיהומים וקביעת HLA של הדם הטבורי נעשה סמוך לאיסוף ולהקפאה ובכך נוצר מאגר זמין למקרה שיהיה בו צורך דחוף. יתרון זה בולט בעיקר לנוכח העובדה שכיום, הזמן הממוצע שלוקח למצוא תורם (אפילו ללא התאמה מלאה) של מח עצם עומד על כ- 34 חודשים, כאשר 1/3 מהם אינם זמינים בזמן שיש בהם צורך².
- ד. תגובת השתל כנגד המאחסן (GVH) הוא אחד מהסבוכים של השתלת מח עצם, שבין השאר מגביר את הצריכה בטפול נוגד-חיסון ויכול לגרום לזיהומים חוזרים ולעליה בחולי ואף למוות. בגלל האופי המיוחד של התאים בדם הטבורי הסיכון לפתח GVH הוא נמוך יחסית גם במקרים של חסר התאמת HLA^{14,15}. דבר זה מקל מאוד על מציאת תורם, ובעיקר לחולים שיש להם סוג רקמות לא שכיח, וכמובן גם מפחית את הסבוכים של ההשתלה.
- ה. ישנם מחקרים שהראו קיום של תאי גזע בדם הטבורי^{16,7}. לכן, יתכן ובעתיד יהיה אפשר להשתמש בדם זה לא רק להשתלה של תאים

13. Berz D, McCormack EM, Winer ES, Colvin GA, Quesenberry PJ. Cryopreservation of hematopoietic stem cells. *Am J Hematol.* 2007; 82:463-472.
14. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C, Olson JF, Halperin EC, Ciocci G, Carrier C, Stevens CE, Rubinstein P. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med.* 1996 ;335:157-66.
15. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, Ortega J, Souillet G, Ferreira E, Laporte JP, Fernandez M, Chastang C. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med.* 1997; 337:373-81.
16. Mimeault M, Hauke R, Batra SK. Stem cells: a revolution in therapeutics -- recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications

המטופויטיים, אלא גם ליצור מתאי הגזע רקמות אחרות, כמו תאי שריר, כבד ועוד. סביר מאד, שכאשר דבר זה יהיה אפשרי, המאגר של תאים כאלה, שניתנים להשגה בקלות יחסית יהיה בעל חשיבות רבה ביותר.

ה. יישומים קיימים

כאמור, עד היום נעשו ניסיונות בטפול ע"י השתלת דם טבורי במגוון של מחלות. אך כמצופה, עיקר הניסיון שהצטבר עד כה היה בעיקר בילדים ובשלש קבוצות של מחלות. א. מחלות ממאירות של השורה ההמטופויטית. ב. פגמים מולדים ג. חסר חיסוני קשה מלידה.

לויקמיה חריפה

לויקמיה הוא גידול ממאיר של תאי דם לבנים, שמקורם במח עצם. זהו גידול יחסית שכיח ובעיקר בילדים. רוב הילדים עם לויקמיה חריפה, ובעיקר ALL (לויקמיה לימפוציטרית חריפה) מגיבים היטב לטפול ציטוטוקסי מקובל. מאידך, באותם מקרים שבהם אין תגובה טובה, ניתן לטפל ע"י הקרנה שהורסת את התאים הממאירים והשתלה של מח עצם, אם כי כמובן עם סיכוי קטן יותר להחלמה מלאה.

השתלה עם דם טבורי במקרים אלו, הייתה כרוכה בקליטה מאוחרת יותר ומאידך בפחות תגובה של שתל כנגד מאחסן (GVH). באופן כללי אפשר לומר, שהתוצאות של השתלת דם טבורי בילדים מתורם שאינו קרוב היו דומות להשתלה של מח עצם מתורם בעל HLA תואם^{18,17,2}. למרות

in regenerative medicine and cancer therapies. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82:252-64.

17. Kernan NA, Carter SL, Wagner JE, Baxter-Lowe LA, Wall D, Kapoor N, Guinan E, Wagner E, Geller N, Kurtzberg J. Umbilical cord blood transplantation in pediatric patients: result of a prospective, multi-institutional cord blood transplantation study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 12, 14.
18. Jacobsohn DA, Hewlett B, Morgan E, Tse W, Duerst RE, Kletzel M. Favorable outcome for infant acute lymphoblastic leukemia after hematopoietic stem cell transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11:999-1005.
19. Majhail NS, Weisdorf DJ, Wagner JE, Defor TE, Brunstein CG, Burns LJ. Comparable results of umbilical cord blood and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity preparative regimen for advanced Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006 1;107:3804-7.

התוצאות המעודדות, מדובר בקבוצה קטנה יחסית בעלת פרוגנוזה גרועה ויש צורך במעקב נוסף כדי לקבוע בוודאות את היעילות והסיכונים לטווח ארוך של הטפול הזה. יש גם לציין, שכיום קיימות שיטות שמאפשרות להשתיל מח עצם גם מתורמים עם התאמה חלקית בלבד, עם זאת השתלה של דם טבורי הינה אלטרנטיבה טובה מאד להשתלת מח עצם לילדים עם לויקמיה ובעיקר לאותם מקרים שקשה למצוא להם תורמים תואמים או אפילו תורמים שאינם תואמים.

לימפומה

לימפומה הוא שם כללי לגידול ממאיר שמקורו בתא הלימפטי. בדומה ללויקמיה חריפה, רבים מהחולים עם גידולים אלו מגיבים היטב לטפול ציטוטוקסי, אבל בחולים שאינם מגיבים לטפול הפרוגנוזה פחות טובה ובהם יש צורך בטיפולים מיוחדים. אחת מהאפשרויות במקרים אלו היא הרס התאים הממאירים ע"י הקרנה של כל הגוף או בשיטה אחרת, והחזרה של תאי אב המטופויטים, אשר יחליפו את תאי הדם הבוגרים שנהרסו. מדובר במקרים קשים עם סיכוי נמוך יחסית להחלמה מלאה והניסיון בהשתלת דם טבורי לחולים אלו אינו גדול. עם זאת, באותם חולים שהדבר נבדק נמצא שעד כה תוחלת החיים אחרי טפול זה הייתה דומה בחולים שהושתלו עם דם טבורי לזו של חולים שהושתלו עם תאי אב ממקור אחר⁹. עדיין יש צורך ביותר ניסיון, אך ההתרשמות עד כה היא שהשתלת דם טבורי בחולי לימפומה קשים יכולה להוות תחליף סביר להשתלת מח עצם, ובעיקר לאותם חולים שקשה למצוא להם תורם מתאים.

מחלות לא ממאירות

בנוסף לטפול במחלות ממאירות ישנם עוד מצבים לא ממאירים, שבהם יש הגיון בטפול של השתלת דם טבורי. הפוטנציאל של טפול כזה על פניו נראה גדול ומתאים לחולים בתחומים שונים, אך מפאת הניסיון המצומצם שקיים, נזכיר רק את העיקריים שבהם.

א. חולים עם פגם מולד במטבוליזם: מדובר בקבוצת מחלות שבהם יש חסר מלידה של חומרים, ובעיקר אנזימים חיוניים שאחראים לבניית רקמות או לפעילות מטבולית תקינה של מערכות חיוניות בגוף. חסר מולד של אנזים כזה יכול לגרום לפעילות חסרה של התאים בהם הוא נצרך או לגרום למחלות אגירה בגלל הצטברות של חומרים רעילים שאינם יכולים

להמשיך ולהתפרק במסלול המטבולי הרגיל. הנזק לאדם נקבע בהתאם לרקמות ולאברים שבהם מצטברים חומרים רעילים אלו. מדובר בד"כ במחלות קשות מאד עם נזקים באברים פנימיים חיוניים, שיכולים במקרים רבים להביא לנכות גופנית ומוחית קשה ולמוות.

כמובן שהשתלת תאים שמפרישים אנזימים אלו יכולה לרפא את המחלה, אלא שברוב המקרים יש צורך בהשתלה מוקדמת מאד לפני שהנזק נגרם. בעבר היו הצלחות מסוימות בטפול בחולים אלו ע"י השתלה של תאים שמפרישים את האנזים החסר²⁰. בגלל החשיבות של השתלה מוקדמת יש יתרון להשתלה של דם טבורי על פני השתלת מח עצם בעיקר בגלל הזמינות היותר גדולה שלו. ואכן, חוקר בשם סטבה הראה תוצאות יחסית טובות, בהשתלת דם טבורי לחולים במחלת Hurler, שהיא מחלה קשה מאד שבה יש אגירה של "מוקופוליסקרידים", בעיקר אם נעשו בשלב מוקדם של המחלה²¹. אך, במקרים אחרים של מחלות אלו, כמו למשל מחלת Krabbe, שגורמת לפגם נוירולוגי קשה, יש סיכוי להצליח רק אם ההשתלה תיעשה סמוך ללידה, או אפילו לפני²².

זהו שטח גדול וחשוב שאולי ייתן פתרון בעתיד למגוון רחב של מחלות מטבוליות, אך עד כה הניסיון בשיטה הזאת קטן ויש צורך במחקרים נוספים כדי למצוא את סוג התאים שיכולים להפריש את החומרים החסרים, לטפל בהם בשיטות מיוחדות ולהשתיל אותם מספיק מוקדם לפני שנגרם נזק.

ב. "המוגלובינופתייה" הינה קבוצה של מחלות בהם יש פגם מולד בחלבוני ההמוגלובין שהוא המרכיב האחראי להעברת החמצן בתאי הדם האדומים. בנוכחות פגם כזה נוצר המוגלובין בלתי תקין בכדוריות האדומות והן מתפקדות פחות טוב ומתפרקות במהירות, מצב שיכול במקרים

20. Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Springer Semin Immunopathol.* 2004; 26:119-32.
21. Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P, Allison-Thacker J, Wood S, Wenger DA, Rubinstein P, Hopwood JJ, Krivit W, Kurtzberg J. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 350:1960-1969.
22. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S, Wenger DA, Pietryga D, Wall D, Champagne M, Morse R, Krivit W, Kurtzberg J. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med.* 2005; 352:2069-2081.

מסוימים לגרום לאנמיה קשה, שדורשת עירויי דם לכל החיים עם הצטברות ברזל ונוק לרקמות שונות.

היות והפגם הוא בחלבון של כדורית הדם יש הגיון בהשתלה של תאי דם תקינים. ואכן, גם בעבר נעשו טפולים ע"י השתלת מח עצם ובשנים האחרונות יש תוצאות מעודדות בהשתלה של דם טבורי^{23,24,25} אך כדי להסיק מסקנות יותר חד-משמעיות יהיה צורך בניסיון עם מספר רב יותר של חולים כאלה.

ג. מחלות מולדות של מערכת החיסון היא קבוצה אחרת שהטפול בהשתלת דם טבורי נראה מבטיח בה. חולים אלו נוטים לסבול מזיהומים כבר מימי חייהם הראשונים ובסוגים הקשים של חסר חיסוני רק השתלת מח עצם יכולה למנוע מוות בגיל מוקדם.

היות ורוב רובם של התאים הפועלים במערכת החיסון מקורם בתאי דם, מובן מדוע השתלת מח עצם הייתה בעבר טפול הבחירה לחולים רבים עם מחלות חסר חיסוני מולד.

עד כה ניסיונות טפול בהשתלת דם טבורי לחולים עם חסר חיסוני מולד הראו הצלחה מלאה ב-70%-80 של החולים². תוצאות אלו מעודדות, בעיקר במקרים בהם יש קושי למצוא תורם מתאים. עם זאת כדאי לזכור, שבחולים עם פגם חיסוני קשה, היו תוצאות טובות גם בהשתלה של מח עצם בגלל שהם חסרים תאים של מערכת החיסון, שיכולים לדחות את השתל.

23. Miniero R, Rocha V, Saracco P, Locatelli F, Brichard B, Nagler A, Roberts I, Yaniv I, Beksac M, Bernaudin F, Gluckman E. Cord blood transplantation (CBT) in hemoglobinopathies. Eurocord. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Jul;22 Suppl 1:S78-9.
24. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S, Brichard B, Li X, Nagler A, Giorgiani G, Haut PR, Brochstein JA, Nugent DJ, Blatt J, Woodard P, Kurtzberg J, Rubin CM, Miniero R, Lutz P, Raja T, Roberts I, Will AM, Yaniv I, Vermeylen C, Tannoia N, Garnier F, Ionescu I, Walters MC, Lubin BH, Gluckman E; Eurocord Transplant Group. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood.* 2003;101:2137-43.
25. Adamkiewicz TV, Szabolcs P, Haight A, Baker KS, Staba S, Kedar A, Chiang KY, Krishnamurti L, Boyer MW, Kurtzberg J, Wagner JE, Wingard JR, Yeager AM. Unrelated cord blood transplantation in children with sickle cell disease: review of four-center experience. *Pediatr Transplant.* 2007; 11:641-644.

לסיכום, השתלת דם טבורי הינה שיטה חדשה יחסית בעלת פוטנציאל גדול לשימוש במצבים רפואיים קשים, כמו מחלות ממאירות שונות שלא מגיבות לטיפול התרופתי, מחלות אוטואימוניות קשות במיוחד, מחלות עם חסר מולד של מערכת החיסון ומחלות עם פגם מטבולי קשה.

מחלות אלו טופלו בעבר בעזרת השתלת מח עצם, אך במקרים רבים הדבר לא היה אפשרי בגלל הקושי להשיג תרומה של מח עצם, ובעיקר מח עצם עם התאמה גנטית טובה.

מבחינה זאת היתרון העצום של השתלת דם טבורי הוא הפשטות להשיג אותו, לטפל בו בדרכים פסיקליות וביולוגיות חדישות ולהשתמש בו עבור קרובי משפחה ואנשים שזקוקים לו מידידת והן לשמור אותו בבנק של דם טבורי לשימוש בעתיד.

1. מגבלות השימוש בדם טבורי

עם זאת, למרות הפוטנציאל המבטיח שיש בשיטה זאת, ואולי דווקא בגלל ההתלהבות שהשיטה גורמת לנו אסור לשכוח שבשלב זה עדיין קיימות מגבלות ובעיות אתיות שדורשות התייחסות, ונזכיר אחדות מהן:

א. הכמות המוגבלת של תאים בדם טבורי. כפי שכבר נאמר בתחילה, כמות הדם שניתן לקבל מיילוד אחד היא מוגבלת, והכמות יכולה להיות מגבלה מסוימת בעיקר באנשים מבוגרים או כבדים שזקוקים לכמות גדולה יותר. אמנם יש כיום שיטות להתגבר על קושי זה, כמו למשל שימוש בשתי מנות עבור אדם אחד אך דרוש ניסיון רב יותר כדי לראות האם הצלחנו לחלוטין להתגבר על מגבלה זאת.

ב. הקליטה המאוחרת. ההצלחה של קליטת השתל וקצב התפתחות של תאי הדם אחרי ההשתלה תלויים בין השאר גם בכמות התאים הראשונית ובתכונות בסיסיות של אותם תאים. ואכן, בעבודות רבות נצפתה קליטת שתל מאוחרת ועליה מאוחרת יותר במספר כדוריות לבנות בהשתלת דם טבור לעומת השתלת תאי אב מתורם של מח עצם^{27,26}.

26. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, Jacobsen N, Ruutu T, de Lima M, Finke J, Frassoni F, Gluckman E. Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group; Eurocord-Netcord Registry. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med.* 2004; 25;351:2276-85.

27. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, Stevens C, Barker JN, Gale RP, Lazarus HM, Marks DI, van Rood JJ, Scaradavou A, Horowitz MM. Outcomes after transplantation of cord blood or

ג. הנסיון המועט. הנסיון הכללי שהצטבר בינתיים, ובעיקר במבוגרים, קטן עדיין בהרבה מזה שקיים בהשתלה של מח עצם. ולמרות שהתוצאות עד כה מעודדות מאד, עדיין צריך לבדוק את ההצלחה והבעיות של ההשתלה באופן פרטני במחלות השונות.

ד. העדר במעקב ארוך שנים. מדובר בשיטה שמישמת רק בשנים אחרונות ואי אפשר לדעת בוודאות כיצד התאים הללו, שהינם תאים צעירים במיוחד יתנהגו אחרי זמן רב בגוף המאחסן, אם כי עד כה לא נראו שינויים ממאירים או פתולוגים דומים אחרים.

ז. בעיות אתיות

נוסף לשאלות הללו, שעדיין ממתונות לפתרון הסופי, קיימות גם בעיות אתיות שיש להתחשב בהן ולתכנן לפיהן את הפעולות.

אמנם האם היא האפוטרופסית הטבעית של היילוד ורשאית לתרום גם דבר ששייך לו, אך זאת בתנאי שיש לילוד תועלת מכך, או לכל הפחות אין לו נזק. היום, הדם הטבורי נזרק, ולכן כנראה שמבחינה זאת* אין בעיה אתית או הלכתית. עם זאת, יש צורך להקפיד על כללי אתיקה נוקשים, ונזכיר רק אחדים מהם.

א. הסבר מקיף ליולדת על היתרונות והחסרונות האפשריים והחתמתה על הסכמה מדעת זמן מספיק לפני הלידה כדי שהחלטה תהיה שקולה ולא מושפעת מלחצים נפשיים או חששות מהצוות הרפואי או מכל גורם חיצוני אחר.

ב. האם קיימת בעיה הלכתית של לקיחת תרומה מהיילוד, שבעצמו אינו חייב מצוות? או במילים אחרות, האם הדם הטבורי שייך ליילוד?

ג. להמנע מלקחת דם טבורי מתינוקות במשקל נמוך או בגיל הריון צעיר. אין כמעט ניסיון במקרים אלו ואין לדעת לא את מידת ההצלחה של השתלה כזאת ולא את הסיכונים לעתיד, כמו גם הסבירות שדווקא פגים זקוקים יותר לדם הטבורי שלהם.

ד. לא לעשות שום מניפולציות שיכולות להקשות או לסכן במידה כלשהי את היילוד או את האם בלידה כדי לקבל דם טבורי.

bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med.* 2004 25; 351:2265-2275.

* המערכת מתכוונת לקיים בגליונות הבאים דיון מיוחד בשאלת היתרונות בחיתוך מאוחר של חבל הטבור ליילוד ובשאלות האתיות וההלכתיות הנובעות מכך. -- העורך.

ה. אם בעתיד יתברר שיש יתרון בקשירה מאוחרת של חבל הטבור והחזרת שארית הדם לילוד, תתעורר שאלה, האם יתרון זה עולה על החיסרון של אי שמירת הדם הטבורי*.

ו. בגלל קיום של תאי גזע צעירים בדם הטבורי, יש חשש שבעתיד ניתן יהיה להשתמש בו למדע גנטי, מניפולציות ביולוגיות וכו' אשר לעיתים כרוכות בבעיות אתיות מהותיות. יש אולי צורך כבר היום להבטיח ע"י חתימה או אפילו בחקיקה למנוע אפשרות מעין זאת.

על ההבדלים בין בנק דם פרטי לבנק ציבורי ראה להלן.

ח. אפשרויות השימור

ככלל, השימוש בדם הטבורי יכול להיעשות בדרכים שונות. ראשית, ניתן להשתמש בדם הטבורי להשתלה לאחד מבני המשפחה שזקוק לכך מיידית. במקרה כזה יש לשקול את התועלת מול האפשרויות האחרות, כפי שכבר ציינו, אך הבעיה האתית פשוטה יותר והחולה יקבל את הדם שלו עצמו.

במקרים אחרים יש צורך להקפיא ולשמור על הדם לעתיד, כגון כשיש חולה שזקוק להשתלה אך מסבות כלשהן לא ניתן לעשותה מיד, או שכרגע לא זקוקים לכך אך קיים ספור משפחתי אשר מעלה את הסיכוי שבעתיד יזדקקו לשימוש בדם טבורי. גם במקרים אלו הבעיה העיקרית היא רפואית עם השיקולים הרלבנטיים אך כאן יש כבר להתחשב גם במחיר היקר יחסית של הקפאת הדם ושימורו, כשכלל לא בטוח שיצטרכו את הדם בעתיד.

טפול ושימור הדם מצריך שימוש בבנק מיוחד. בעיקרון ישנם בנקים ציבוריים בדומה לבנק הדם, וישנם בנקים פרטיים, שעושים זאת תמורת תשלום. בגלל המחיר הגבוה, הבנקים הציבוריים אינם יכולים לספק את כל הדרישות של הקפאה לזמן ממושך ורוב האנשים האלה יזדקקו לשירותים של בנקים פרטיים. המחיר הגבוה אינו שווה לכל נפש ויהיו רבים אשר לא יוכלו לעמוד בכך²⁸.

בעיה אחרת היא הקפאת דם טבור ושימורו עבור אדם ללא כל גורם סיכון, למקרה הנדיר שאולי יהיה בכך צורך בעתיד. ברור לחלוטין, של משפחה ממוצעת יהיה קשה לעמוד בתשלום כזה רק על סמך ספק רחוק שיזדקק לדם טבורי בעתיד ורק משפחות עם אמצעים כספיים יוכלו לאפשר זאת לעצמם.

* ראה הערת העורך בעמ' 8 לעיל.
28. לפי הצעת אחת החברות הפרטיות, עלות הטיפול בדם הטבורי בשנת 2008 הינה כ-7,650 ש"ח (הטיפול כולל: בדיקות מקיפות של הדם, שימורו במאגר בבי"ח שלישוני ציבורי, ביטוח לילד).

ט. בעיות אתיות של בנק פרטי

השימוש בבנקים פרטיים תמורת תשלום גבוה מעלה בעיות אתיות רבות^{29,30,31} ונזכיר רק את העיקריות.

ראשית, מדובר בטפול מסובך בחולים קשים מאד, שדורש בחירה מדוקדקת של החולים והתורמים המתאימים, הכנה דייקנית ויקרה של הדם הטבורי לשם השתלה ובעיקר לשימור לתקופות ארוכות.

רק הקפדה מירבית על כל התנאים האלה תעלה את הסיכוי שטפול כזה יוכל להצליח. סביר להניח, שבתאי חולים ובנקים ציבוריים של דם טבורי (בדומה לבנק הדם), שאצלם הנושא הרווחי אינו העיקר, יוכלו לפקח יותר על קיומם של כל הפרטים הטכניים, ולו גם במחיר עלות גבוהה יותר. אמנם, הבנקים הפרטיים העיקריים של דם טבורי שקיימים בארץ הם תחת פקוח של בתי חולים, אבל עדיין לא ניתן להתעלם מהעובדה שהם נשלטים ע"י חברות מסחריות.

בעיה כללית נוספת שמשותפת גם להשתלות אחרות, תלויה בדילמה האם לאנשים בעלי אמצעים מגיע טפול טוב יותר מאנשים שאין להם אמצעים אלו? והדילמה קשה הרבה יותר כשמדובר בטפולים שקשורים לפקוח נפש מידי.

כיום תרומה לבנק דם טבורי ציבורי, בדומה לתרומת דם, אינה עולה כסף. הבנק משתמש בדם לפי צרכים רפואיים ונותן ביטוח מסוים לתורם ולמשפחתו במקרה שהוא יזדקק לדם טבורי בעתיד. מאידך, בנק דם טבורי פרטי גובה בד"כ סכום גבוה עבור השימור וספק רב אם רוב האוכלוסייה יכולה לעמוד בכך, בעיקר כשמדובר בתשלום עבור דבר שרוב הסיכויים שלעולם לא יזדקקו לו.

ישנן חברות שדורשות תשלום שנתי במקום תשלום חד פעמי גדול מאד ובמקרה מעין זה עולה השאלה האם חברה תוכל להשתמש בדם במקרה שהתורם לא יוכל לעמוד בהמשך התשלומים, ואם כן, אלו שימושים תוכל לעשות בו.

29. Sugarman J, Kaalund V, Kodish E, Marshall MF, Reisner EG, Wilfond BS, Wolpe PR. Ethical issues in umbilical cord blood banking. Working Group on Ethical Issue in Umbilical Cord Blood Banking. *JAMA* 1977; 278:938-943.

30. Kuehn BM. Pediatrics group recommends public cord blood banking. *JAMA*. 2007; 297: 576.

31. Genning J. Umbilical cord cell banking: an issue of self-interest versus altruism. *Med Law* 2007; 26:769-780.

העובדה שמדובר בשיטה בעלת פוטנציאל רב בטפול במצבים רבים בעתיד והקלות היחסית להשיג תרומה כזאת ולשמר אותה לעתיד, גרמה לעליה מהירה מאד בשימוש בה, אך גם בשימור הדם הטבורי לשימוש ספקולטיבי אפשרי וזאת כאשר אין מספיק נתונים על הסכוכים האפשריים בעתיד. ההתלהבות הזאת והמסחור של השימור של תאים אלו דורשת הקפדה יתרה על פרטים רבים בתהליך השימור וההשתלה והקפדה איתנה על עקרונות אתיים. מסיבה זאת התחילו ארגונים רפואיים שונים בארצות רבות להושיב קבוצות עבודה עם מומחים בתחומים שונים, כמו רפואה, אתיקה, חוק וכו' ולפתח ניירות עמדה עם הנחיות רפואיות, טכניות ואתיות מדוקדקות ונזכיר כאן רק אחדים מהם.

כך למשל, כבר ב-1977 פורסם ניר עמדה של היחידה לרפואה פנימית של אוניברסיטת Duke בארה"ב²⁸. ב-2005 פרסם איגוד המיילדים והגניקולוגים של קנדה הוראות מדוקדקות ומפורטות ביותר על השימוש בדם טבורי³². פרסום זה התבסס בין השאר על סקירה של מאמרים חשובים בנושא החל מ-1970 ועד 2003. לאחרונה, היחידה להמטולוגיה/אונקולוגיה והיחידה לאלרגיה/אימונולוגיה של איגוד רופאי הילדים של ארה"ב פרסמה אף היא הנחיות מפורטות בנושא³³.

גם בישראל יש ויכוח ציבורי בנושאים אלו בתקשורת ובפורומים שונים אחרים, ובמקביל נכנסו לעובי הקורה גם הכנסת ומשרד הבריאות שהחל לדון במכלול הבעיות החוקיות והאתיות השונות שקשורות לדם הטבורי בתקווה להוציא תקנות מחייבות להסדרת שוק הדם הטבורי בארץ.

י. אפילוג

מדובר בנושא חדש ו"בוער" שכבר בזמן הקרוב יהיה יותר ויותר רלוונטי. נראה לי, שכדאי מאד שפוסקי ההלכה יהיו מודעים להתפתחות החשובה הזאת על מנת שיוכלו להורות גם בנושא זה את "דבר ה' – זו הלכה".

32. Armson BA. Maternal/Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Umbilical cord blood banking: implications for perinatal care providers. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005 Jul;27(7):673.

33. American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology; Ican Academy of Pediatrics Section on Allergy/Immunology, Lubin BH, Shearer WT. Cord blood banking for potential future transplantation. *Pediatrics.* 2007;119:165-70.