

Őssejttranszplantáció

Dr. Marton Imelda
Szegedi Tudományegyetem, II. sz.
Belgyógyászati Klinika
Haematológia Osztály

Az őssejttranszplantáció lényege

- Bizonyos rosszindulatú vérképzőszervi betegségekben a standard dózisú kemoterápia nem elegendő, szükséges a nagy dózisú, intenzifikált kezelés- de a **terápia toxicitása dózis növelésének határt szab**

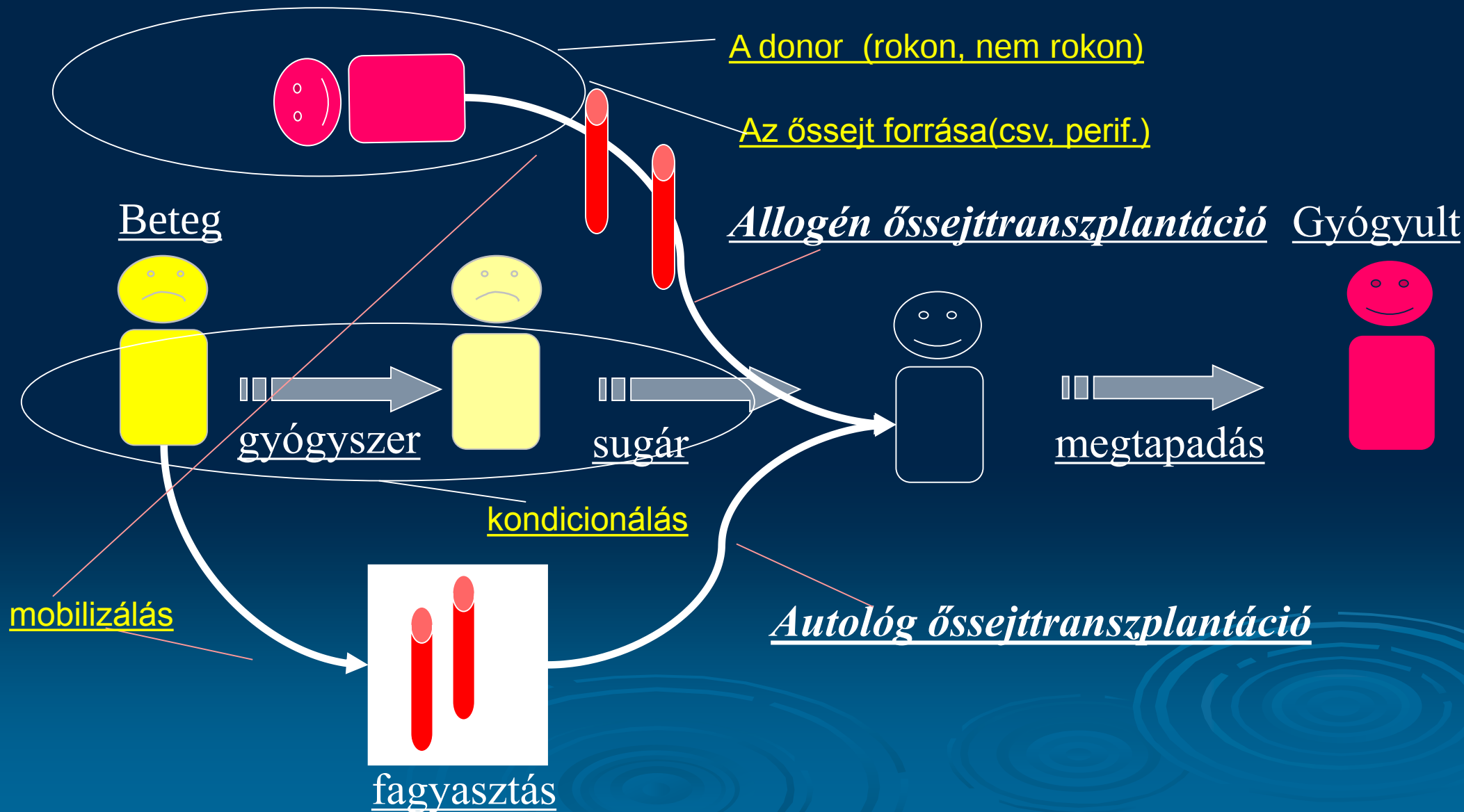
- A sugár- ill. kemoterápia **dózisnövelése** ↑

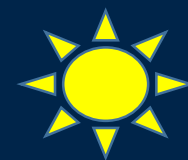
daganatsejt-pusztító hatás ↑ + toxicitás (csontvelő) ↑



- Egészséges donor, vagy a beteg saját, **ép őssejtjeinek beadása**
- Visszaáll a vérképző- és immunrendszer működése

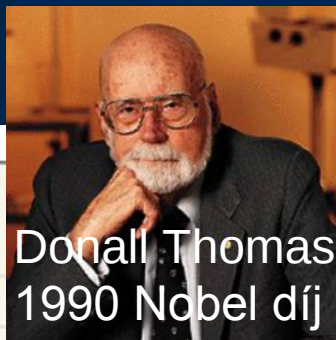
Az őssejtátültetés folyamata



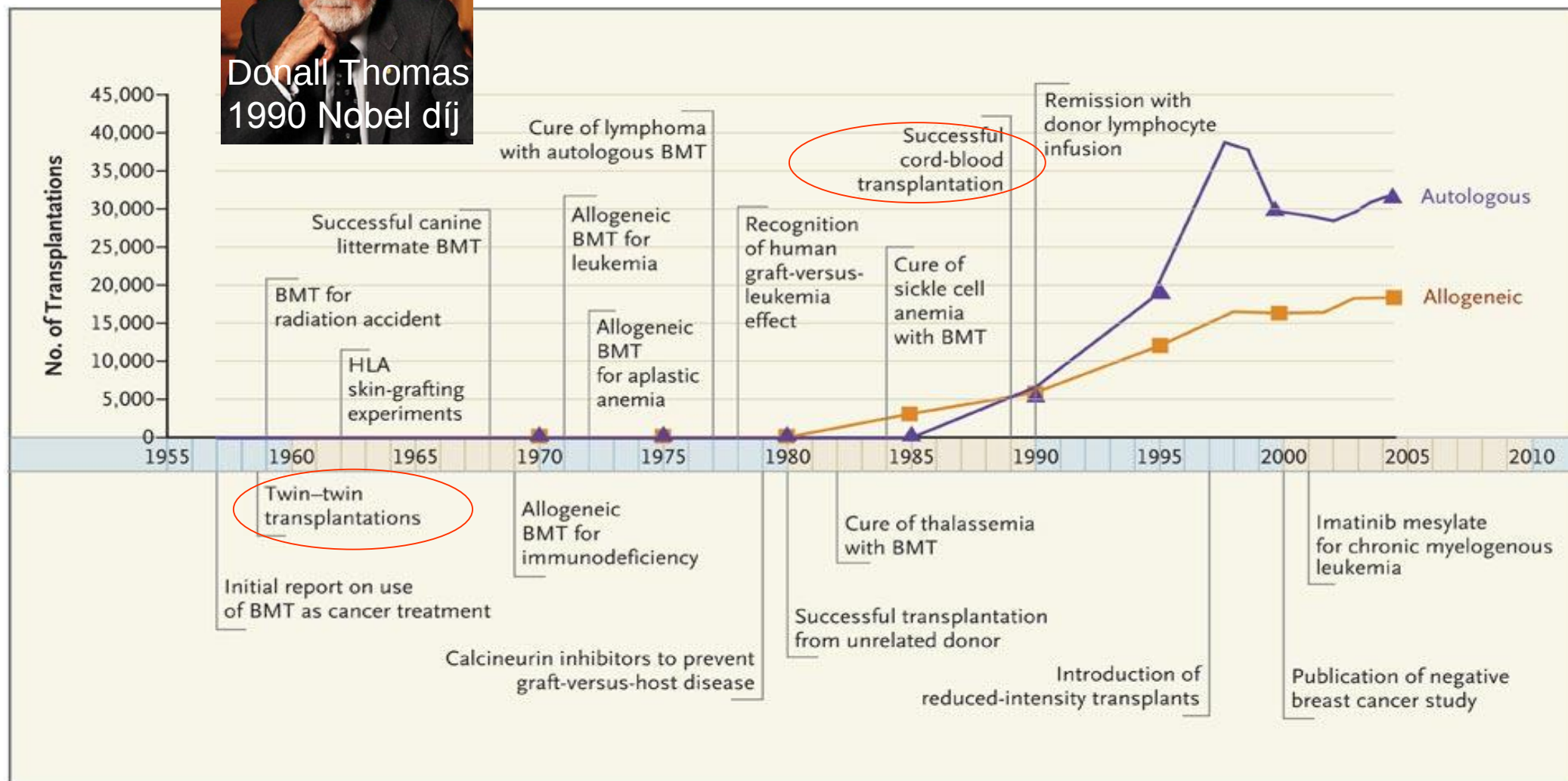


Az őssejttranszplantáció típusai

- **Allogén:** HLA identikus testvér
HLA identikus rokon
HLA identikus nem rokon
- **Szingén:** egypetējű iker
- **Autológ:** saját perifériás vér
saját csontvelő

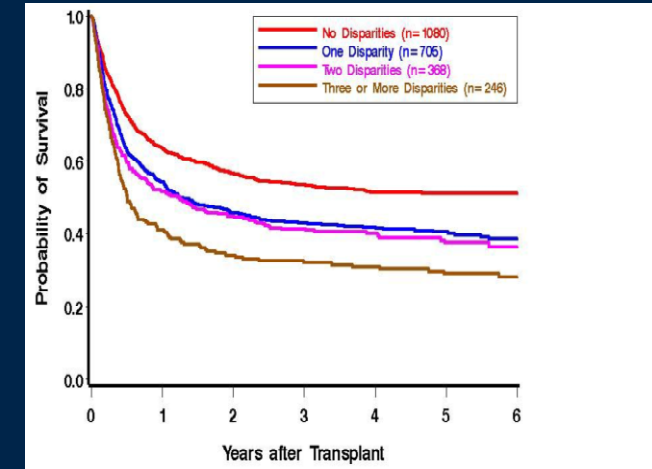
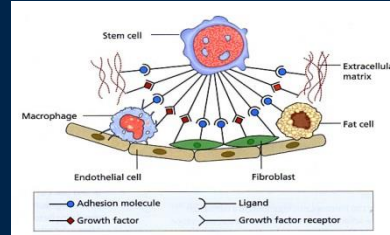


Donall Thomas
1990 Nobel díj

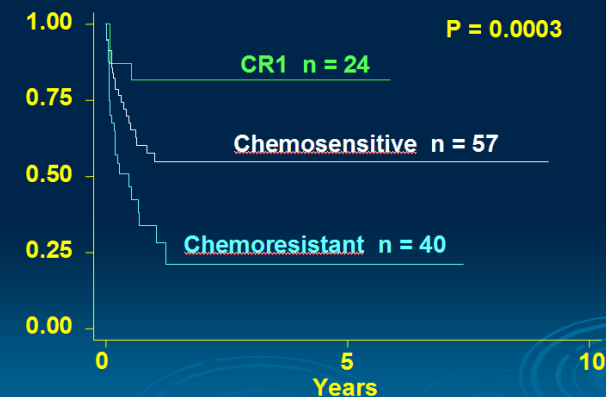


Az őssejttranszplantáció eredményességét meghatározó tényezők

- Megfelelő mennyiségű és minőségű őssejt
- Allogén átültetésnél hisztokompatibilitási viszonyok
- A beteg életkora
- A betegség stádiuma
- A diagnózistól a transzplantációig eltelt idő hossza



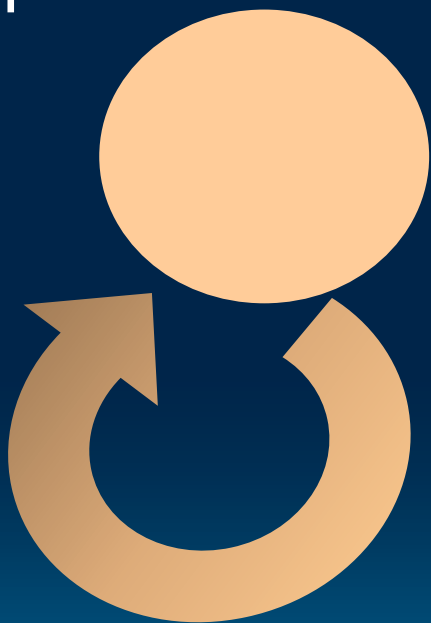
**Overall survival
for mantle cell by status at transplant**



Őssejtek definíciója-mit tud az őssejt?



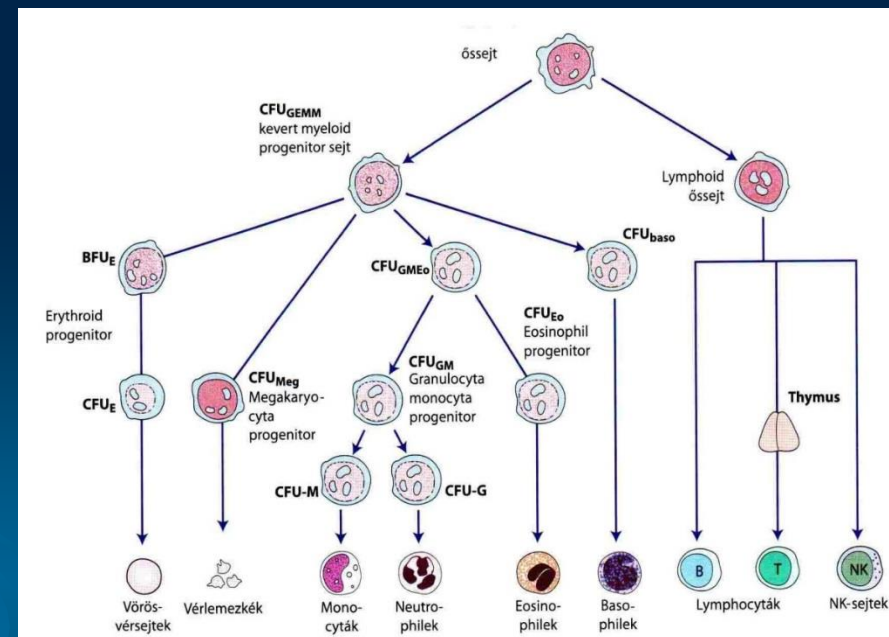
- differenciálatlan sejt
- spec. osztódási képesség (aszimmetrikus osztódás):



önmegújítás

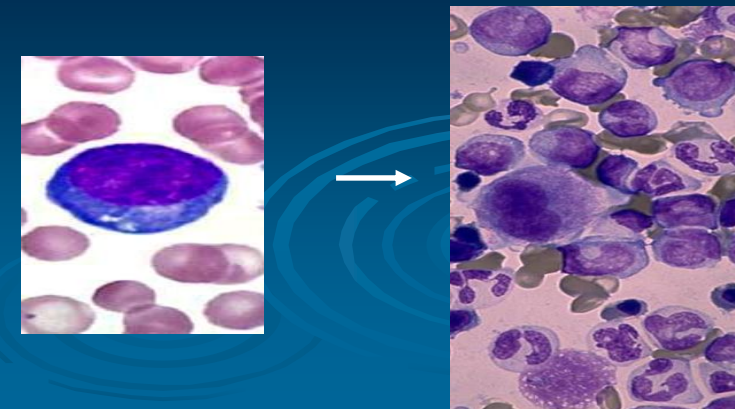
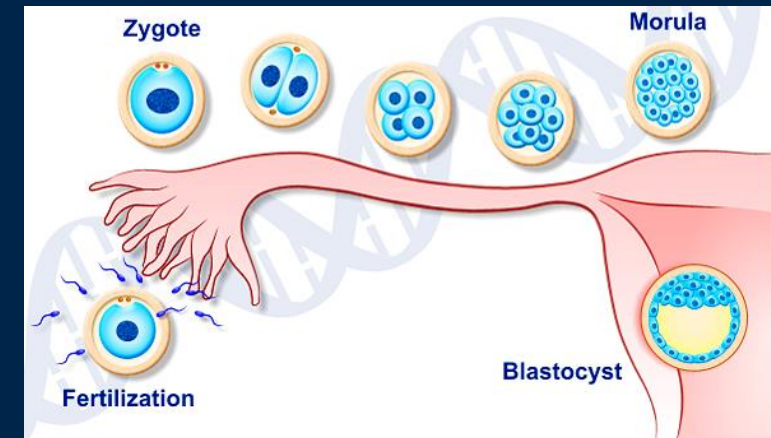


differenciálódás



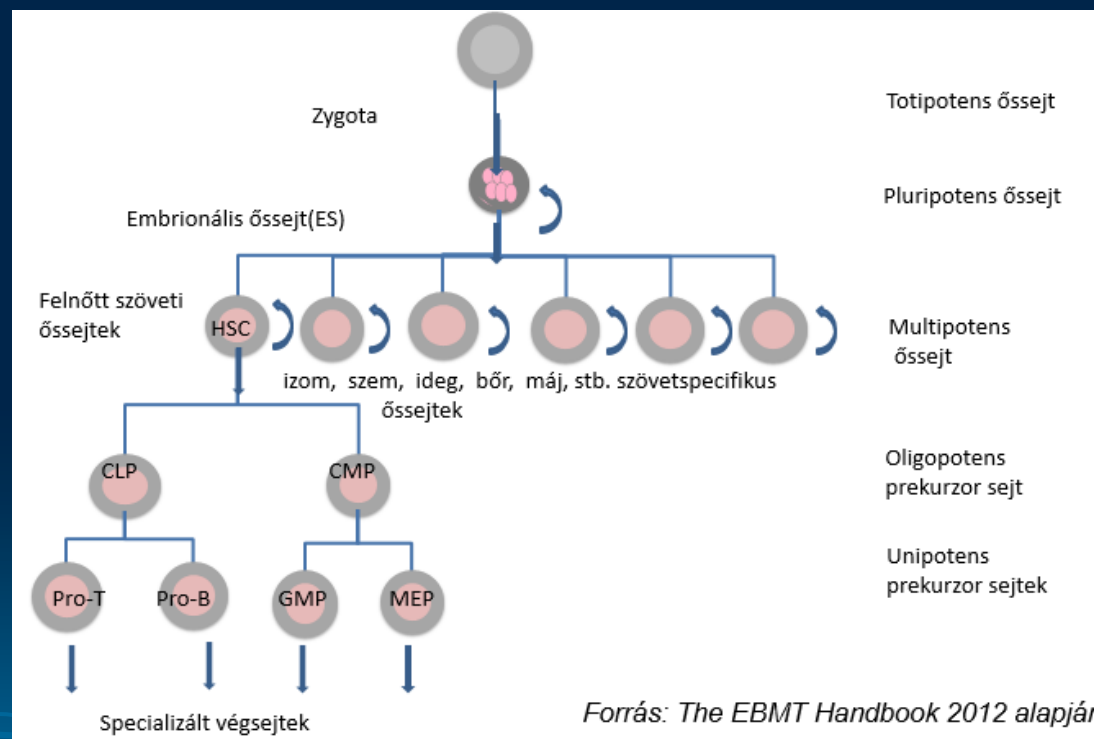
Össejttípusok

<u>Össejttípus</u>	<u>Jellemzők</u>
● Megtermékenyített petesejt (zygota)	● Totipotens ● Korlátlan diff.képesség
● Embrionalis össejt (blastocysta belső sejtcsoportja)	● Pluripotens ● Számos spec. szövet, sejtípus (mind 3 csíravonal)
● Szöveti össejt (pl.vérképző össejt, mesenchymalis össejt)	● Multipotens ● Egy meghatározott szövettípus sejtjei (elkötelezett sejtek)

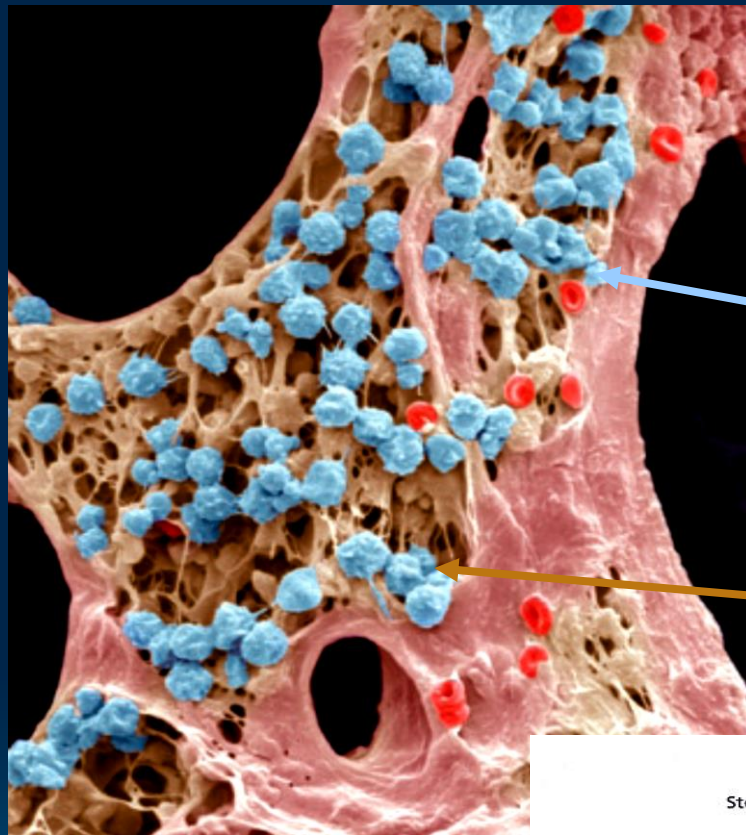


Szöveti őssejtek

- feladata: egy adott szövet sejtutánpótlásának biztosítása egész életünkön át
- más csíralemezből származó sejt nem alakulhat ki belőle
- differenciálódás: kül.típusú sejtek millióit kell termelniük (turnover eltérő pl. idegi és a bélhám őssejtjei között)

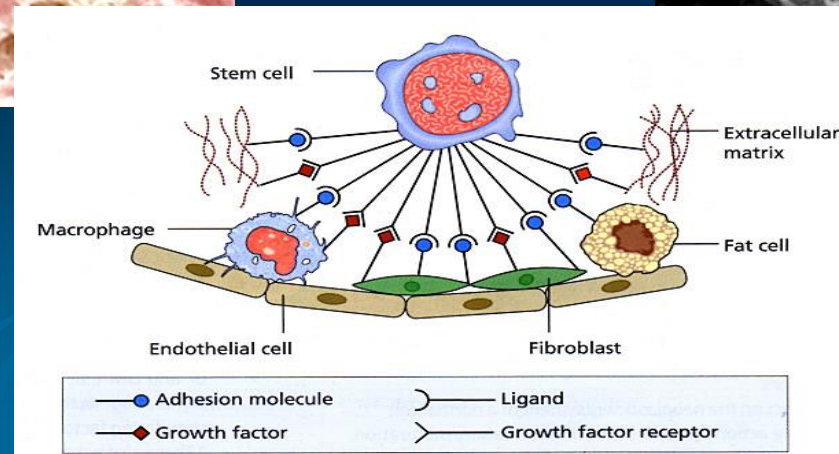
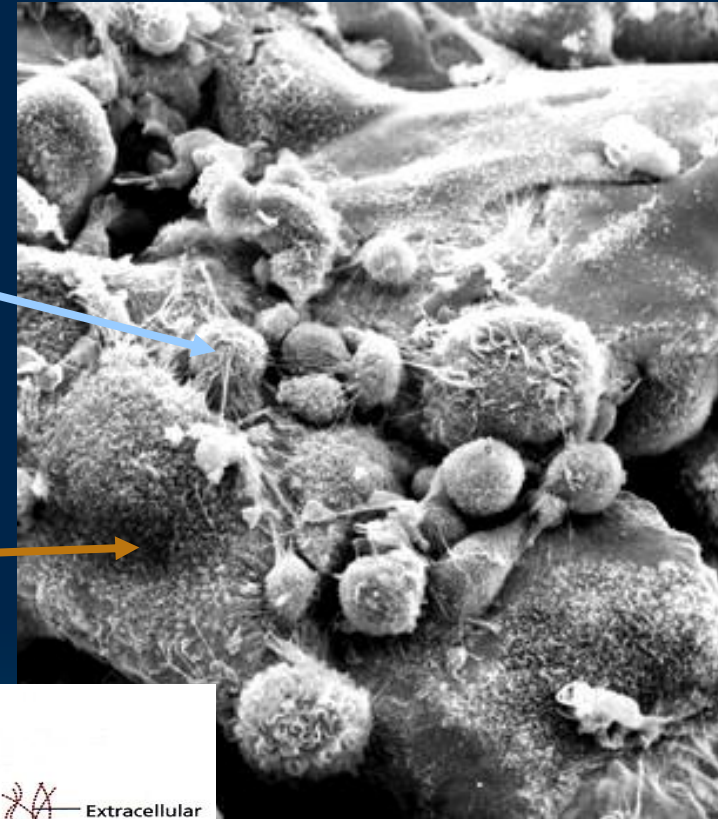


A csontvelői őssejt és mikrokönyezete



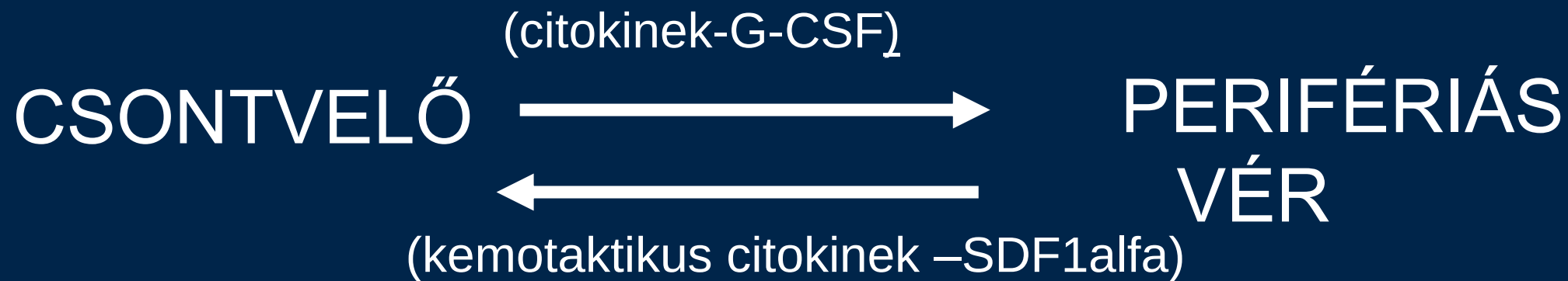
HSC

MSC



A vérképző őssejt vándorlása

mobilizálás



homing

Honnan nyerhető összejt? - Haemopoetikus őssejtek forrásai

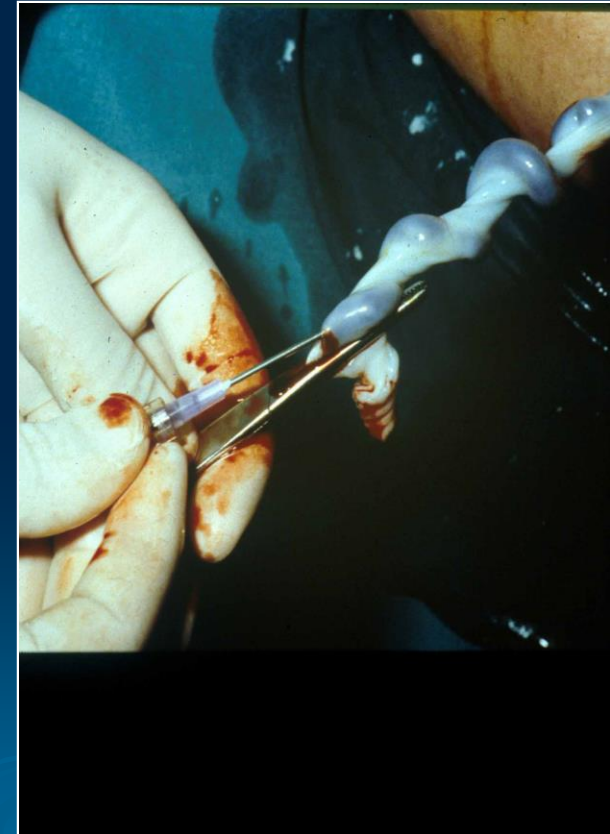
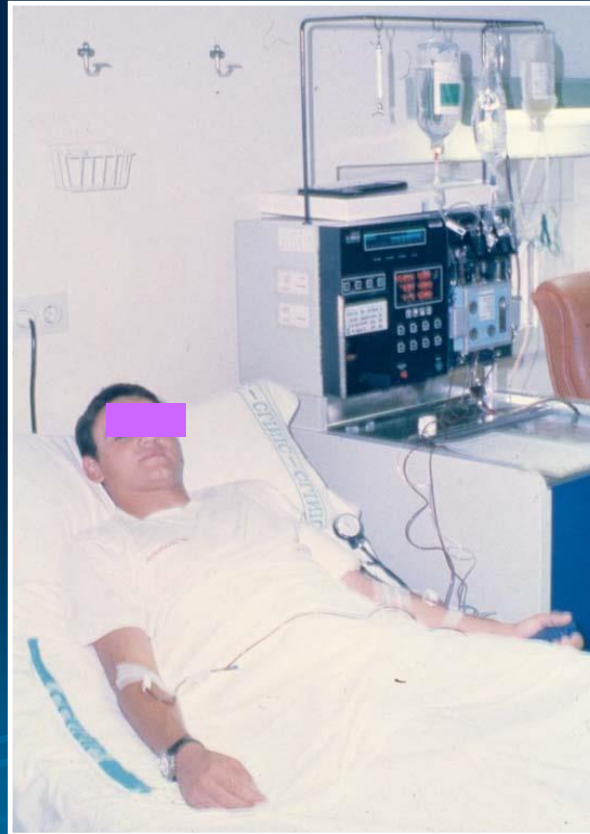
Csontvelő



Mobilizált vér



Köldökvér



TOVÁBBKÉPZÉS • AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

Mennyit ér egy köldökzsínórvérbank-betét?

Vegyünk telket a Holdon?

Masszi Tamás

- Lege Artis Medicinae (LAM) archívum
- 2002;12(5)
- http://elitmed.hu/kiadvanyaink/lam_lege_artis_medicin/mennyit_er_egy_koldokzsinorverbank_betet-2575/

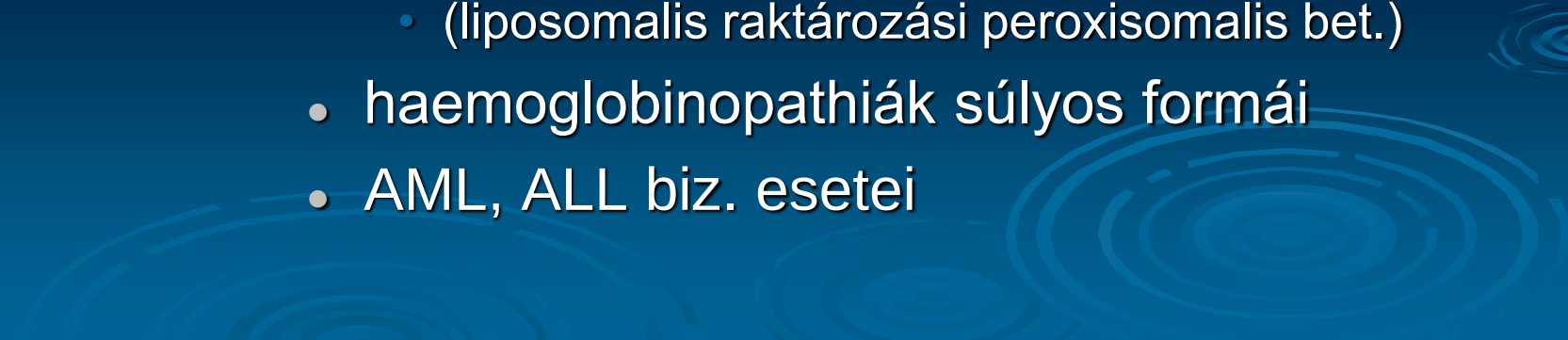
Őssejttranszplantáció indikáció gyermekkorban



➤ Autológ (saját)

- neuroblastoma
- csírasejtes tumorok
- Ewing sarcoma

➤ Allogén (más egyéntől származó)

- Súlyos komb.immundefektusok (SCID)
 - velesz. csv.elégtelenséggel járó bet.
 - (Fanconi anaemia, Dyskeratosis cong., Seckel sy, Schwachman-Diamond, Kostmann, Blackfan-Diamond sy)
 - velesz. anyagcserebetegségek
 - (liposomal is raktározási peroxisomal is bet.)
 - haemoglobinopathiák súlyos formái
 - AML, ALL biz. esetei
- 

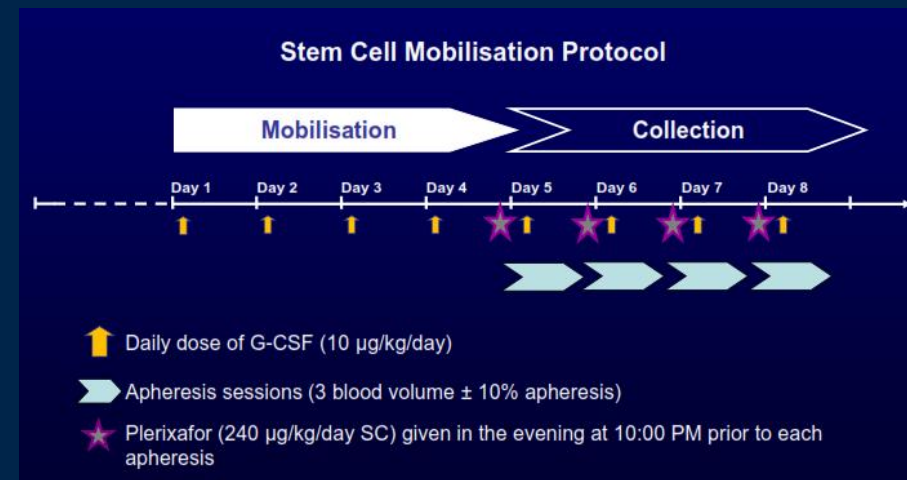
Össejtmobilizálás



Őssejtmobilizálás formái

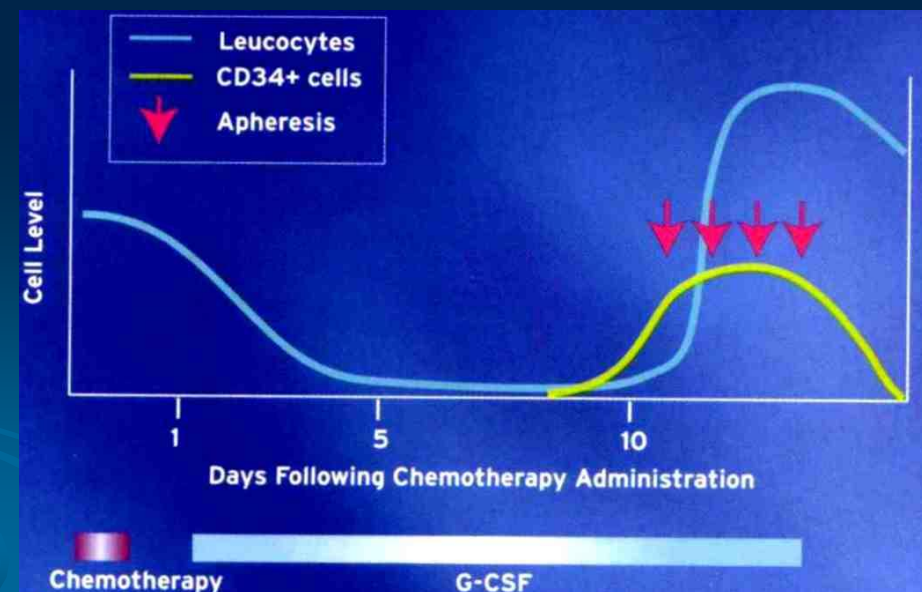
➤ G-CSF önmagában

- ált gyakorlat USA-ban
- hypocellular csv
- ha az alapbetegség már remisszióba került, és nem kell aktualisan kemoth
- nadir nincs
- programozott gyűjtés az 5. naptól

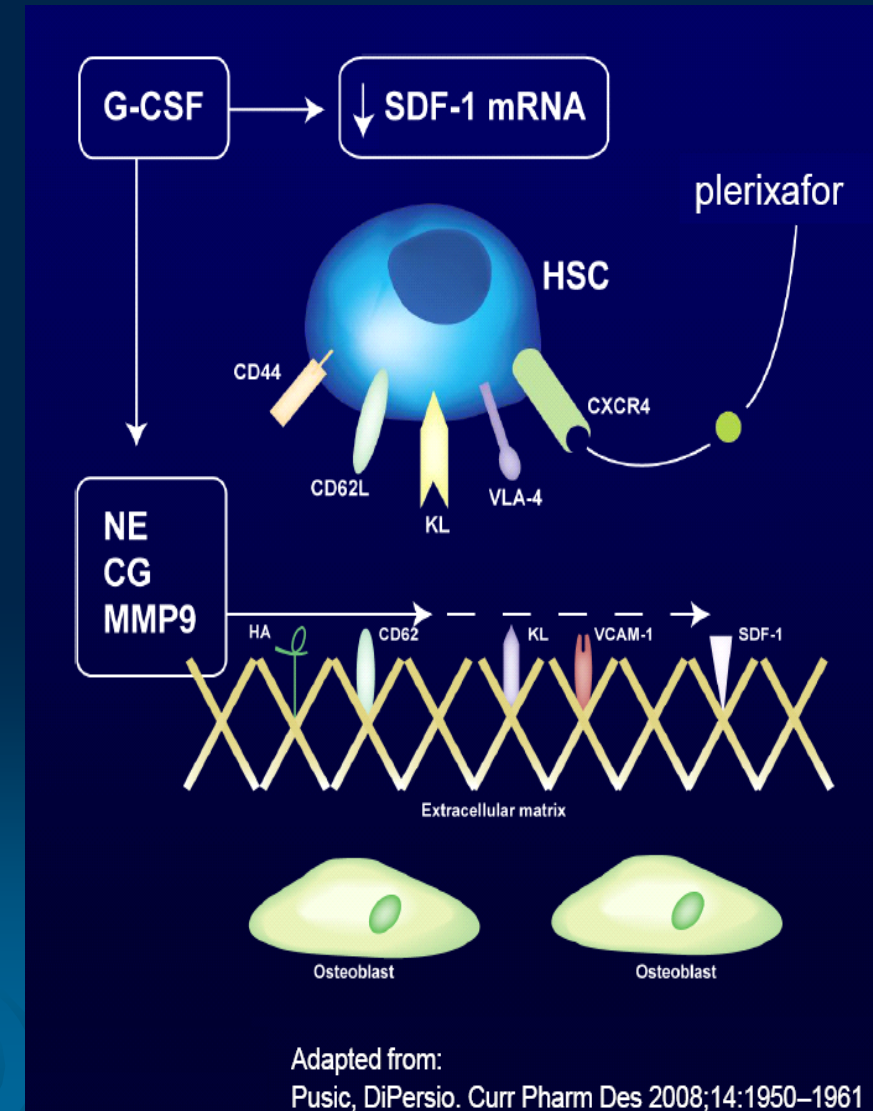
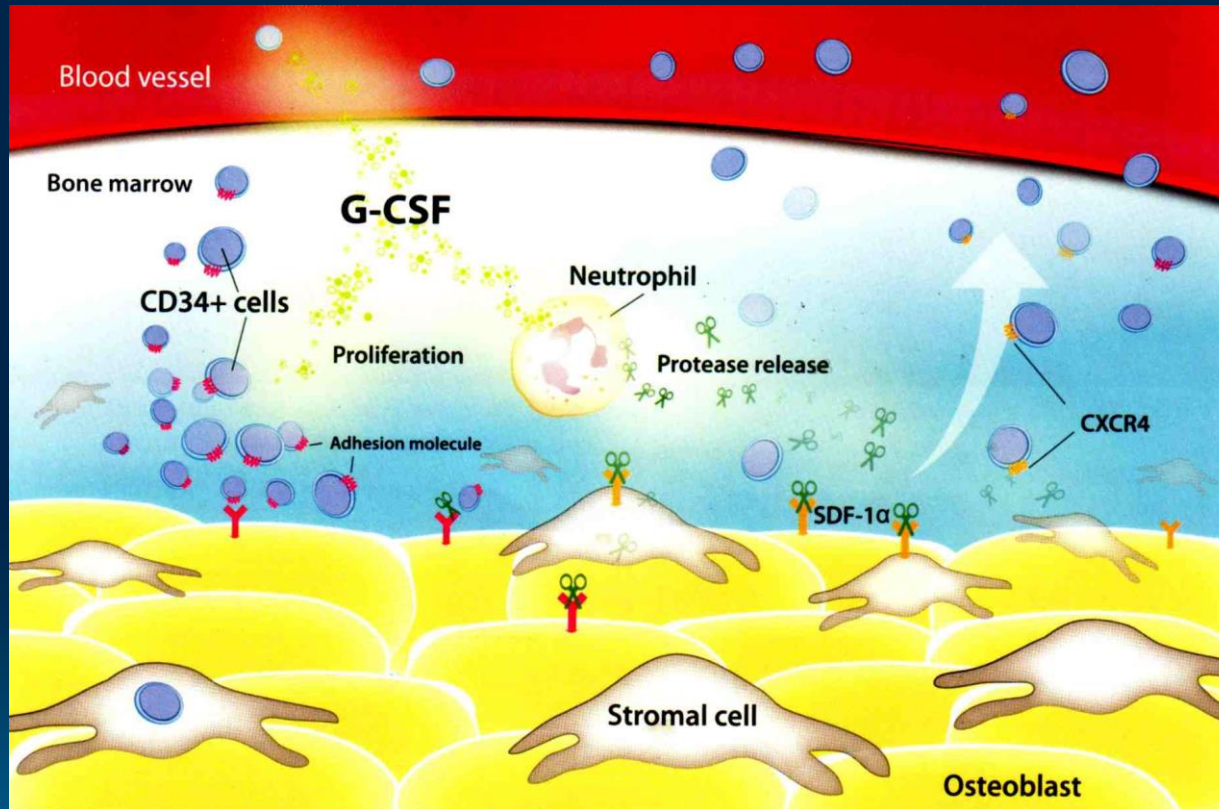


➤ Kemoterápia +G-CSF = kemomobilizáció

- effektívebb (több CD 34 sejt)
- kemoth. után indul a G-CSF
- fvs nadír pontosan nem tervezhető (th típusától függő)
- ált.8-14 nap a kemo befejezése után várható a fvs szám emelkedés (recovery)
- napi CD 34 mérés flow citometriával
- CD34 szám >20 db/ul , apheresis indul



G-CSF és a Plerixafor hatása



Autológ (saját) őssejttranszplantáció



Autológ őssejttranszplantáció indikációi



Malignus haematológiai betegségek,

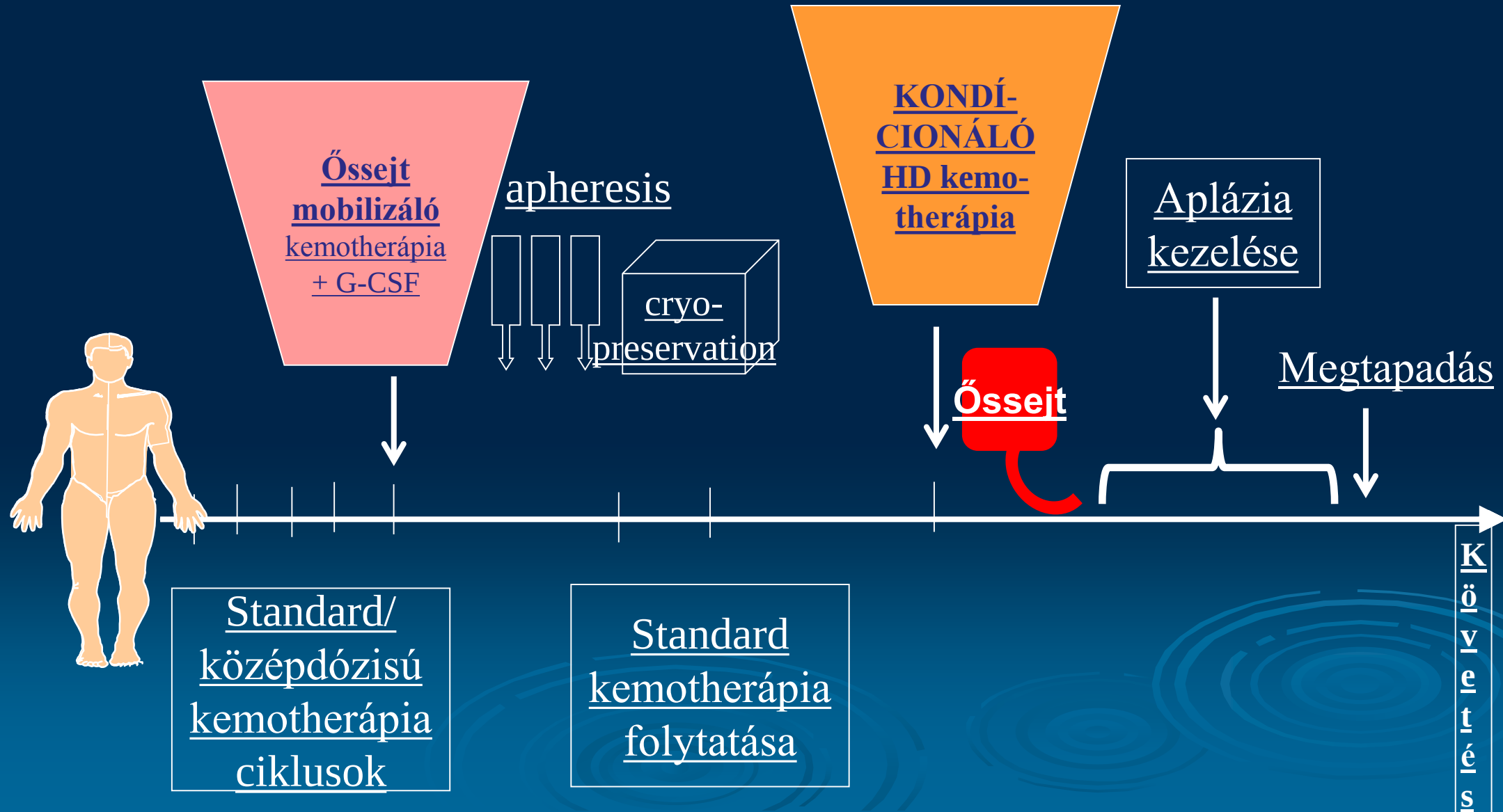
döntően lymphoproliferatív
kórképekben:

- **Myeloma multiplex** (*nem kuratív eljárás*)
- **Non-Hodgkin Lymphoma**
 - DLBCL kemoszenz. relapsusa
 - Köpenysejtes lymphoma 1. remisszióban
 - T-sejtes ALK negatív ly 1. remisszióban
- **Hodgkin lymphoma relapsus**

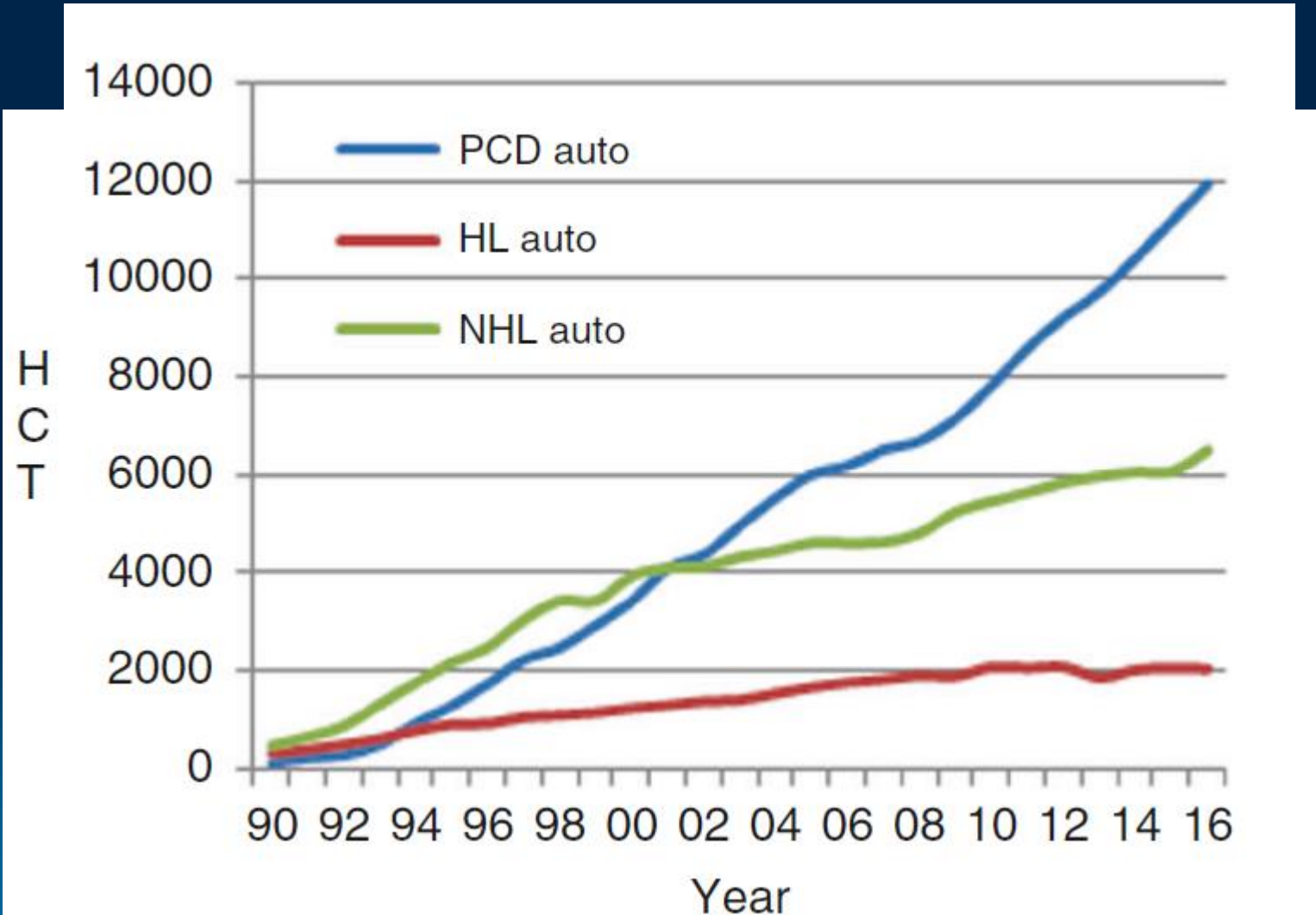
Nem haematológiai indikációk

- Neuroblastoma
- Csírasejtes tumorok
- Ewing sarcoma
- Autoimmun betegségek

Autológ őssejttranszplantáció folyamata



Trendek 1990-2016: autológ őssejttranszplantáció



Allogén őssejtdonor kiválasztása





Allogén őssejt-transzplantáció indikációi

Malignus betegségek

➤ Akut leukémiák

AML:

- rossz progn. cytogenetikai. eltéréssel
- intermedier (normal karyotípus) kedvezőtlen molekularis eltéréssel

ALL:

- **Ph poz.**
- **T-ALL**
- Myelodysplasia
- Krónikus Myeloid Leukémia
- Myelofibrosis
- NHL, CLLHodgkin lymphoma, Myeloma Multiplex

Egyéb kórképek

➤ Aplasztikus anémia

➤ Velesz. anyagcserebetegségek

- (liposomalis raktározási peroxisomalis bet.)

➤ Veleszületett csv.elégtelenséggel járó kórképek:

- *Fanconi anémia, Blackfan-Diamond anaemia*

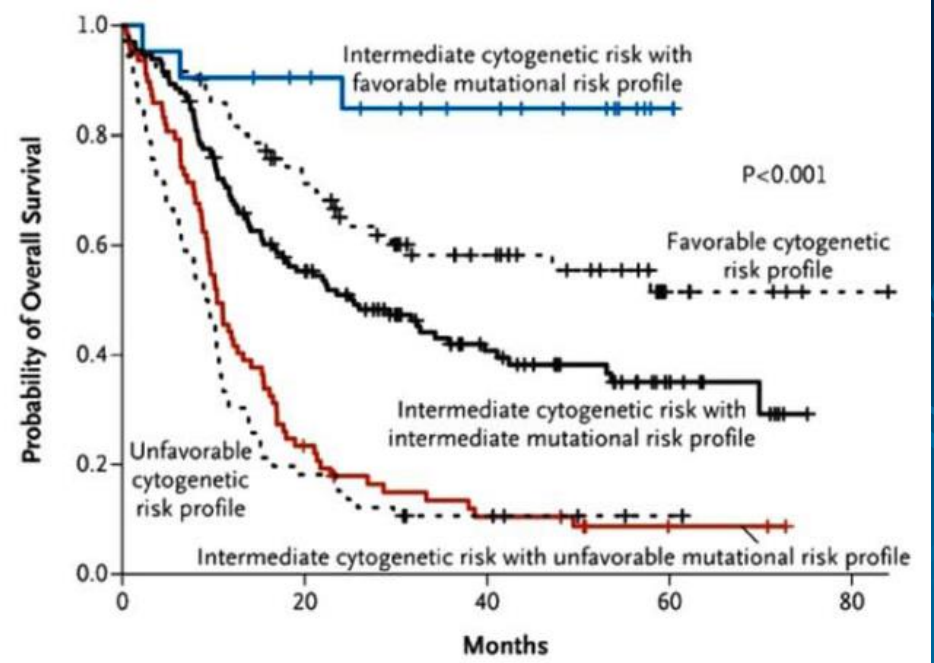
➤ Veleszül. immundeficienciák:

- SCID
- Wiskott-Aldrich

➤ Thalassemia

AML

Cytogenetic Classification	Mutations		Overall Risk Profile
Favorable	Any		Favorable
Normal karyotype or intermediate-risk cytogenetic lesions	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Mutant <i>NPM1</i> and <i>IDH1</i> or <i>IDH2</i>	Intermediate
	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Wild-type <i>ASXL1</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>PHF6</i> , and <i>TET2</i>	
	<i>FLT3</i> -ITD-negative or positive	Mutant <i>CEBPA</i>	
	<i>FLT3</i> -ITD-positive	Wild-type <i>MLL</i> -PTD, <i>TET2</i> , and <i>DNMT3A</i> and trisomy 8–negative	Unfavorable
	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Mutant <i>TET2</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>ASXL1</i> , or <i>PHF6</i>	
Unfavorable	Any		Unfavorable
	Any		Unfavorable

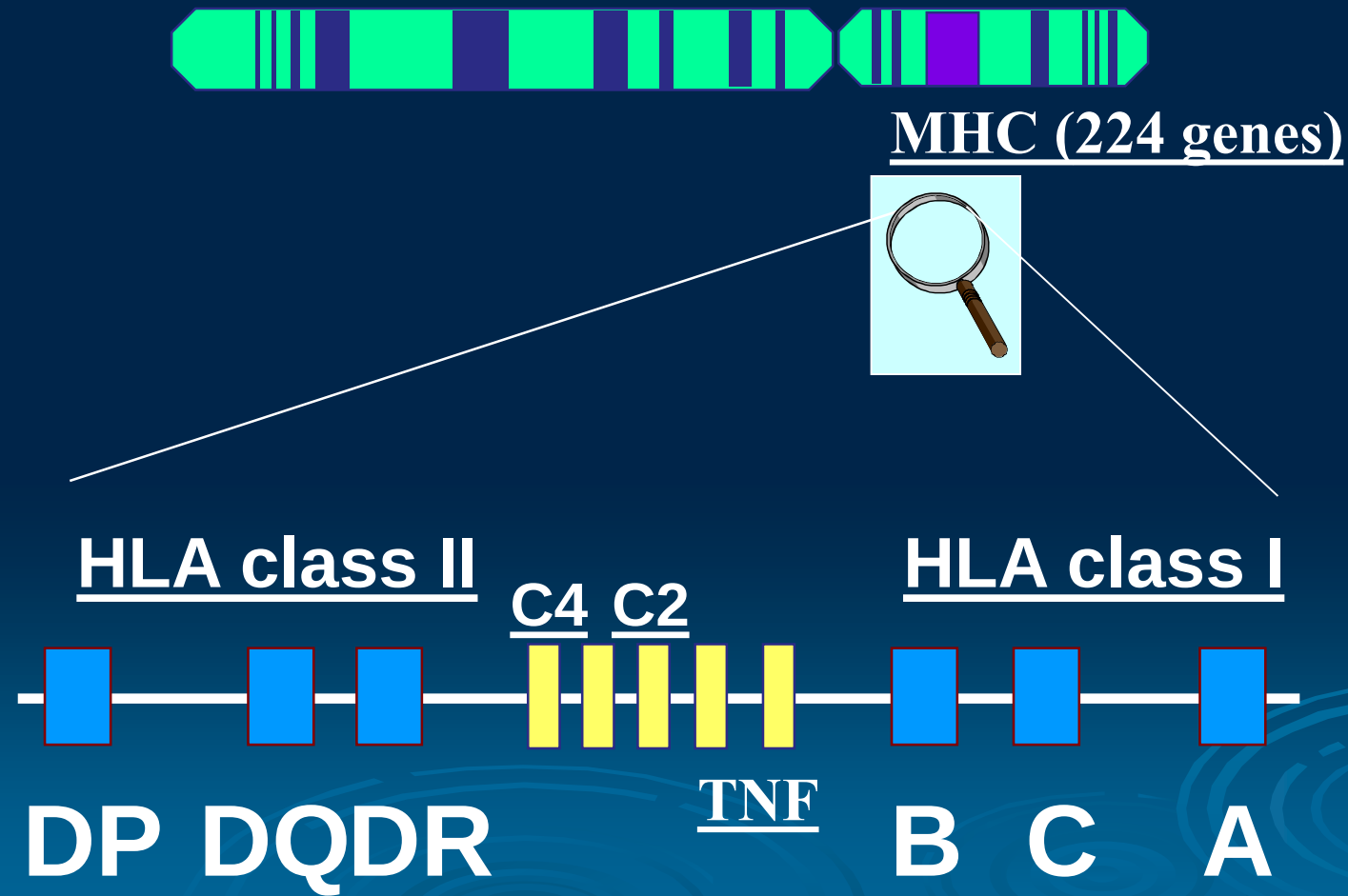


Estey ;AJH ,Vol.89 No.11 november 2014

Allogén őssejttranszplantáció kulcskérdései / forró pontjai

- Donorválasztás - ki lehet ősejtdonor?
- Szövődmények kezelése:
 - GVHD megelőzés és kezelés
 - Infekciók kezelése

Human Major Histocompatibility Complex on chromosome 6



The HLA Family

<u>A1</u>	<u>A2</u>
<u>Cw7</u>	<u>Cw5</u>
<u>B8</u>	<u>B44</u>



<u>A3</u>	<u>A26</u>
<u>Cw7</u>	<u>Cw8</u>
<u>B7</u>	<u>B14</u>

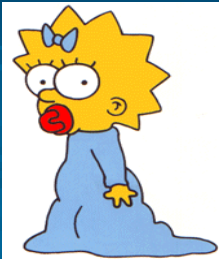
<u>A1</u>	<u>A3</u>
<u>Cw7</u>	<u>Cw7</u>
<u>B8</u>	<u>B7</u>



<u>A1</u>	<u>A26</u>
<u>Cw7</u>	<u>Cw8</u>
<u>B8</u>	<u>B14</u>



<u>A2</u>	<u>A3</u>
<u>Cw5</u>	<u>Cw7</u>
<u>B44</u>	<u>B7</u>



<u>A2</u>	<u>A26</u>
<u>Cw5</u>	<u>Cw8</u>
<u>B44</u>	<u>B14</u>



<u>A1</u>	<u>A3</u>
<u>Cw7</u>	<u>Cw7</u>
<u>B8</u>	<u>B7</u>



The HLA Family

A1	A2
Cw7	Cw5
B8	B44



A3	A26
Cw7	Cw8
B7	B14

A1	A3
Cw7	Cw7
B8	B7



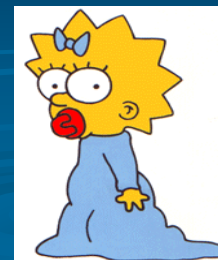
A1	A3
Cw7	Cw7
B8	B7



A1	A26
Cw7	Cw8
B8	B14



A2	A3
Cw5	Cw7
B44	B7



A2	A26
Cw5	Cw8
B44	B14



WMDA

Egyetlen virtuális nemzetközi regiszter:

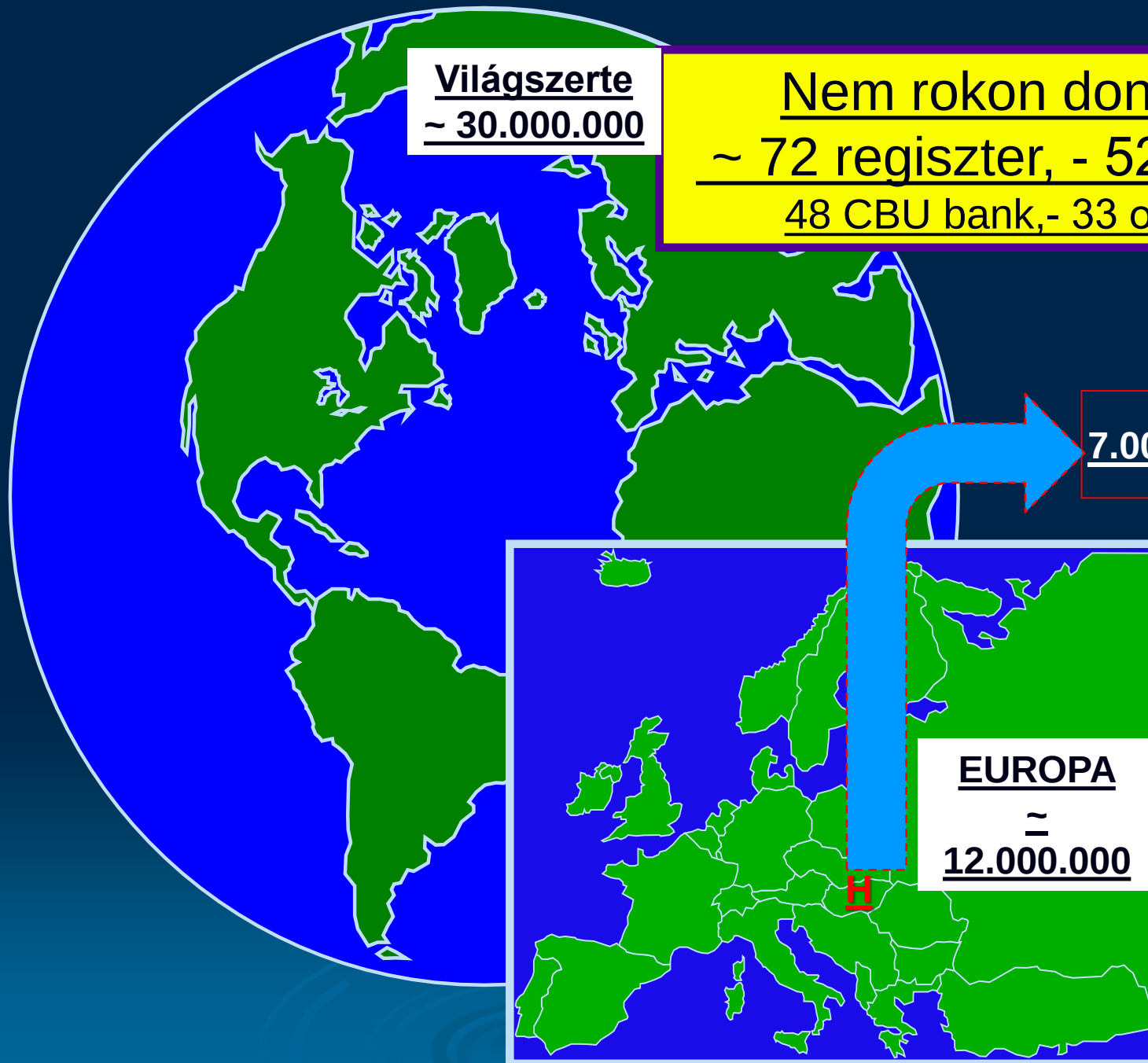
80 regiszter 56 országban

55 CBU bank 36 országban

~ 30.000.000 önkéntes donor

~ 12.000.000 donor Európában





Világszerte
~ 30.000.000

Nem rokon donorok
~ 72 regiszter, - 52 ország
48 CBU bank,- 33 ország

7.000 - Magyarország

EUROPA
~
12.000.000

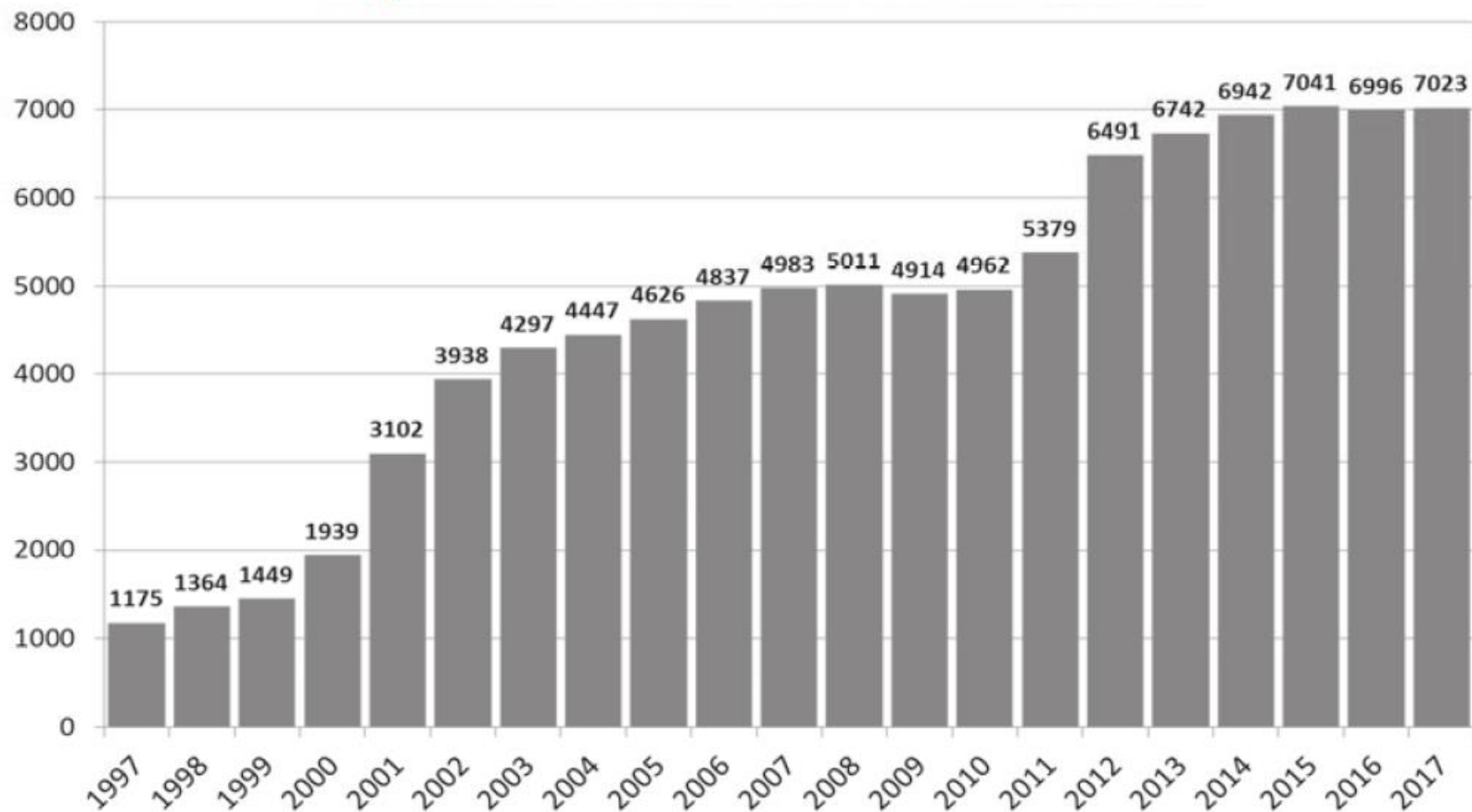
Magyar Össejtdonor regiszter



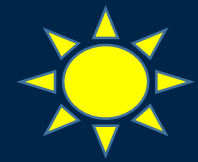
- OVSZ kezeli
- Önkéntes össejtdonor : aki véradásra alkalmas, lehet össejtdonor is- legalább egyszer jelentkezzen be véradásra az OVSZ-ben ,és a kivizsgáló orvosnak jelezze, hogy össejtdonor szeretne lenni – HLA vizsgálat is történik, és annak eredményét felviszik a regiszterbe



A Magyar Óssejtdonor Regiszterben nyilvántartott donorok száma



Ha több mint egy donorunk van

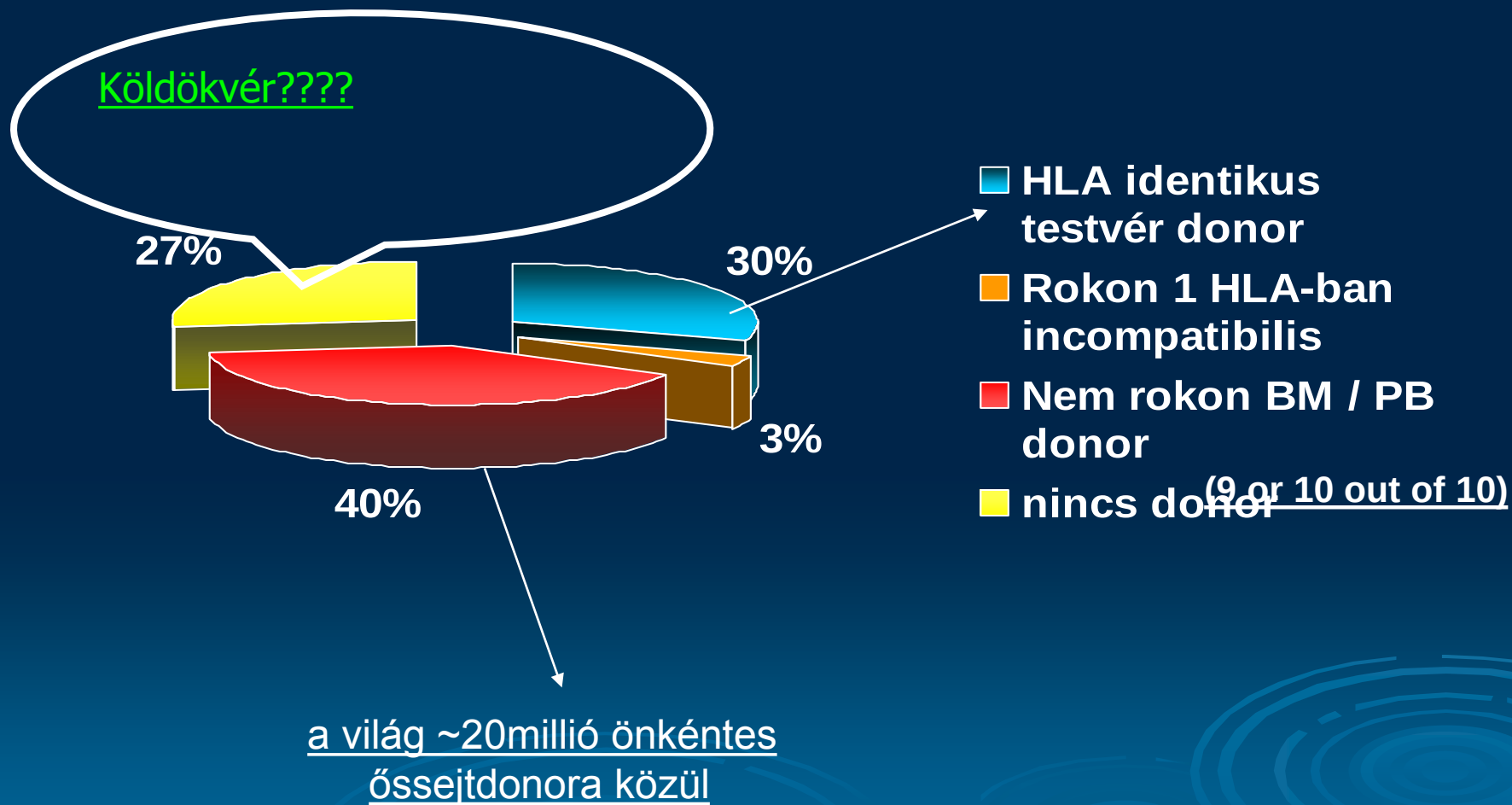
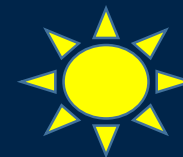


Melyik a legjobb?

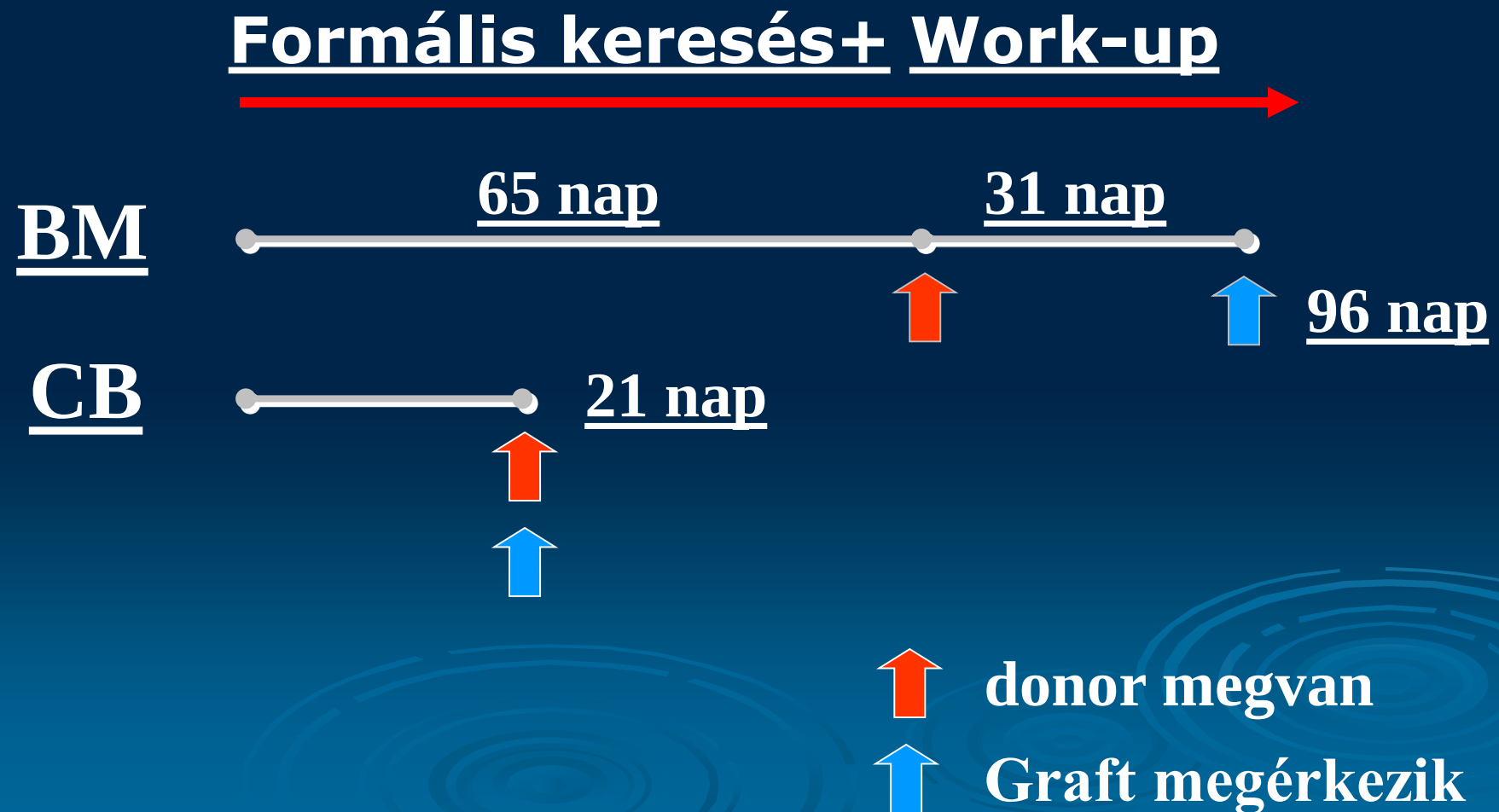
- Donor életkor (fiatal)
- CMV (-) a CMV(-) betegnek
- Nem(férfi)
- Terhesség (soha nem volt terhes)
- ABO (compatibilis)
- Testtömeg (nagy)



Össejtdonor találásának esélye



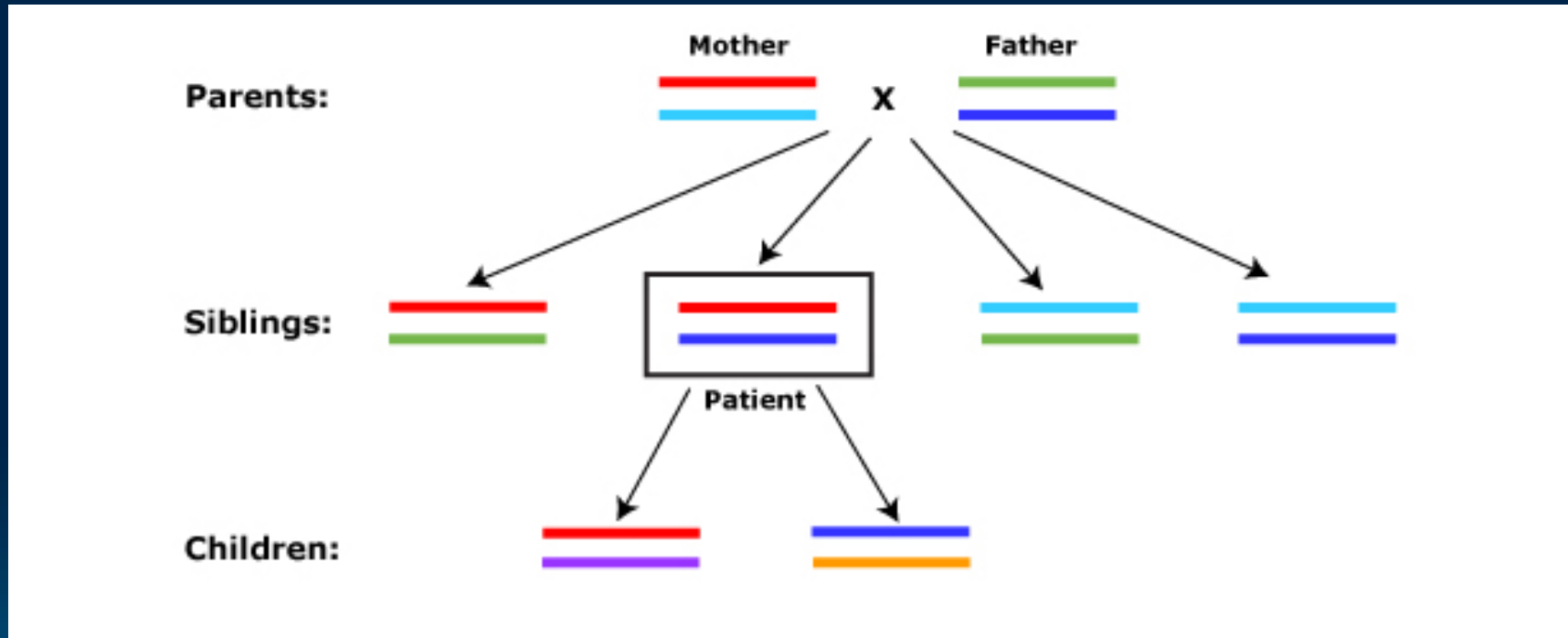
A keresés ideje idegen donor esetén a rendelkezésre álló graftig



Új trend :
Haploidentikus transzplantáció-
Posttx Cyclophosphamid

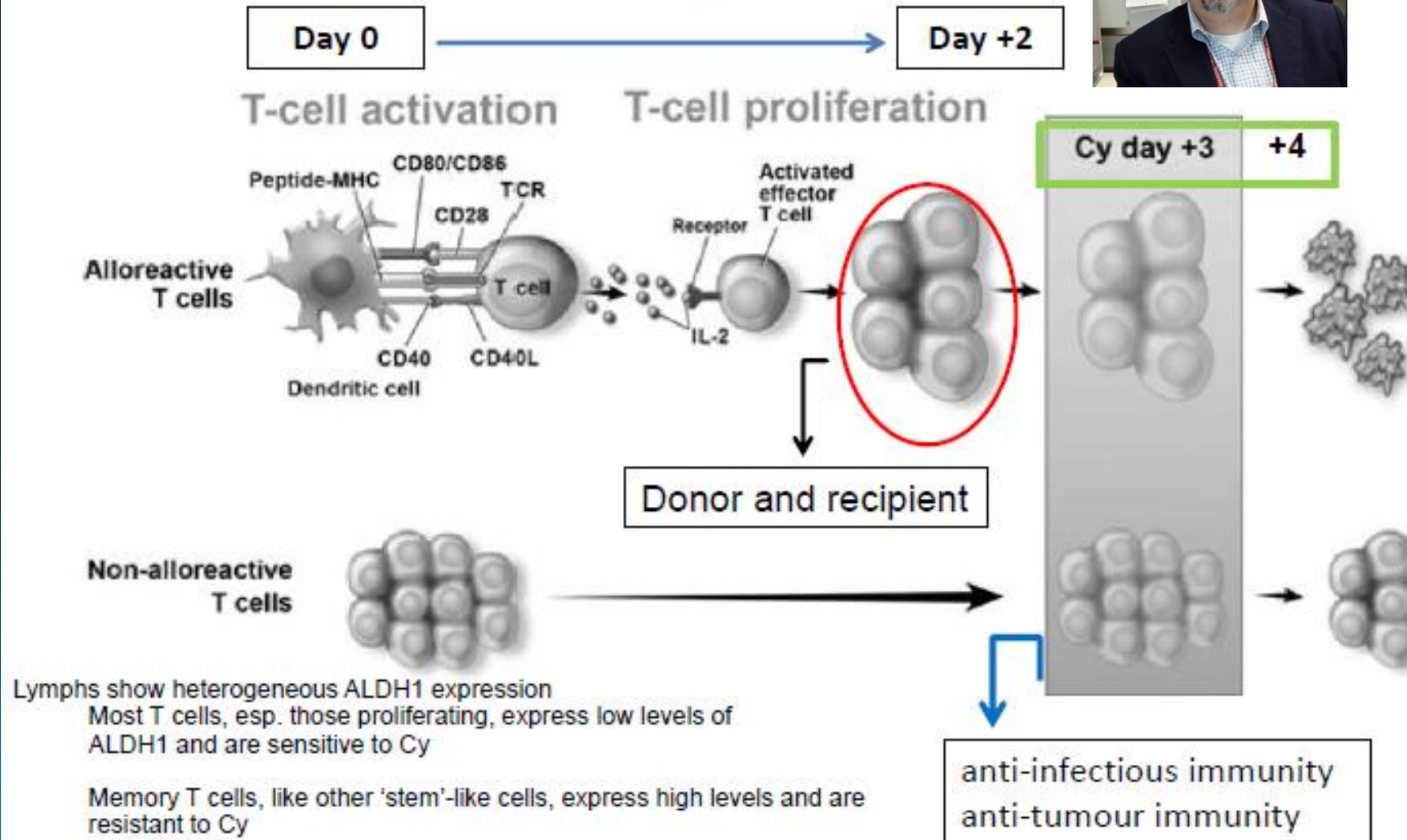
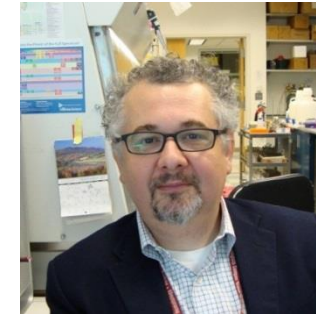


Haploidentikus donorok a családban



Post transplant cyclophosphamide allodepletion of haplo BM

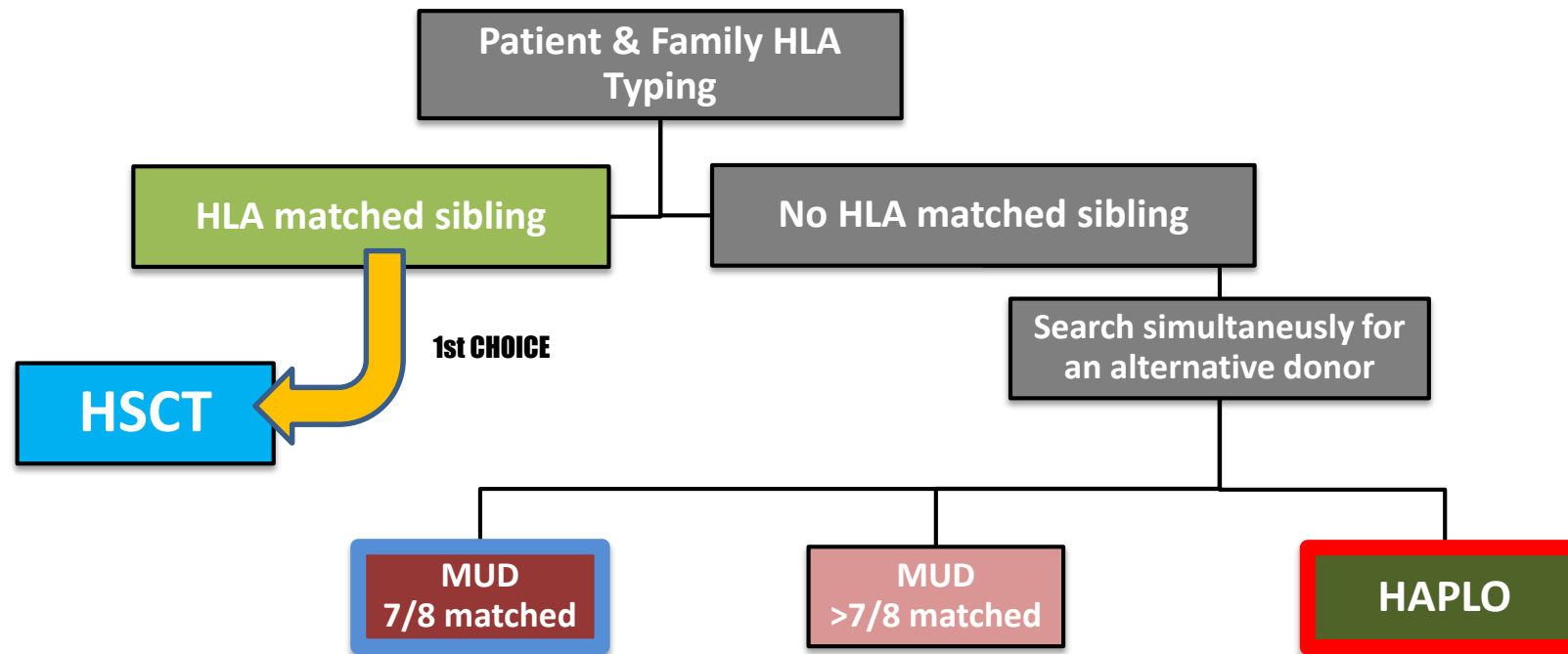
Luznik et al 2010



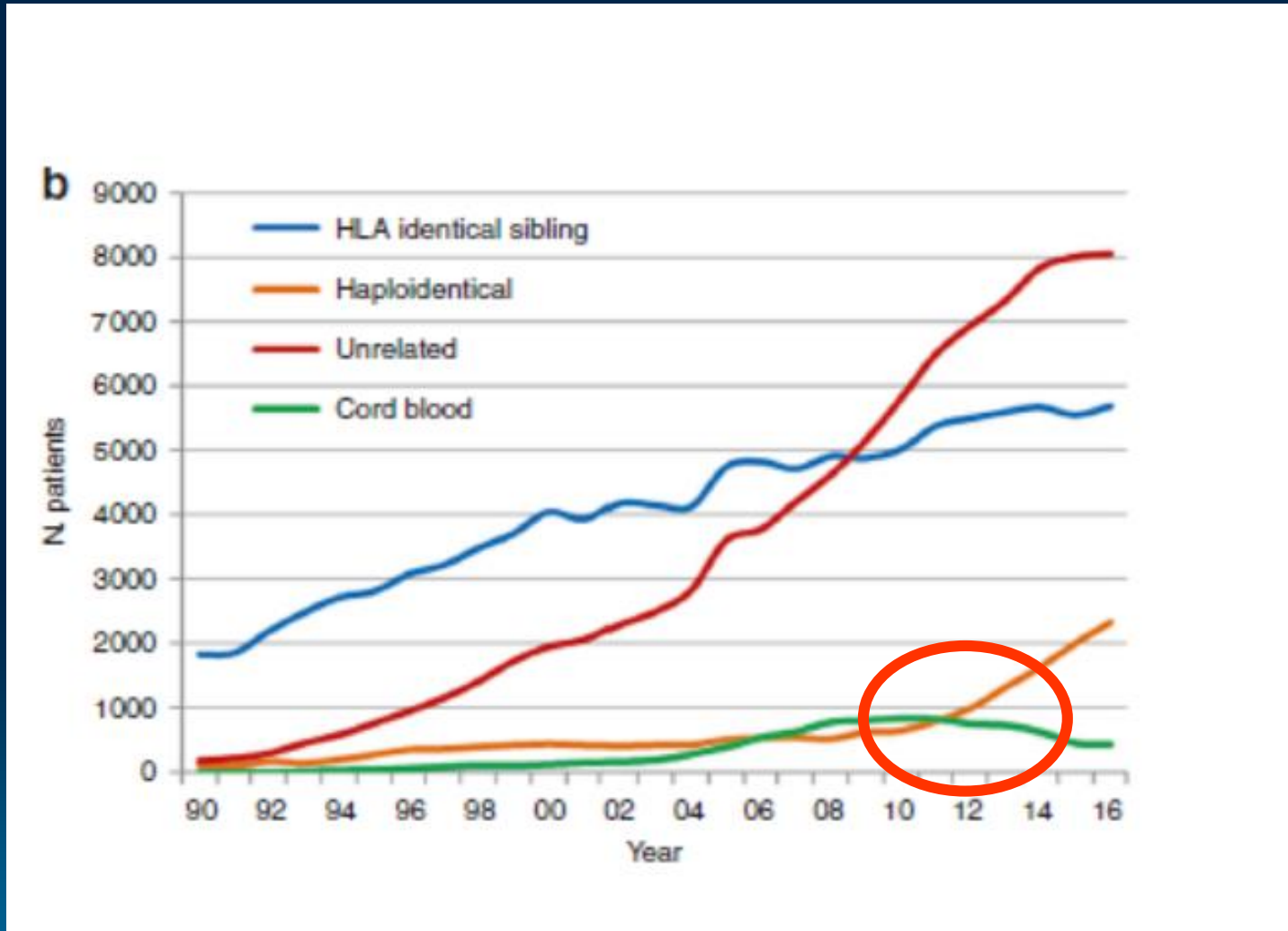
Új irány- tolerancia indukció

- RIC+haploidentikus donor+post transplant a +3 és a +4(5) napon 50 mg/tskg Cyclophosphamid iv.
- Mi történik a 3. napig?
- Az őssejtek megtették útjukat a keringésben és éppen megtalálták a csontvelői fészkeket és nyugvó állapotban vannak
- A T sejtek felismerik idegen környezetüket és a cytokin gazdag környezetben blasztos transzformációra készülnek
- A CY nem éri el a nyugvó őssejt állományt így a megtapadás létrejön.
- Az osztódó és az acut GVHD-t létrehozó T sejteket-szenzitivitásuk révén-effektíven megöli. A nyugvó T sejteket nem érinti, így a T sejt hiányos időszak átmeneti lesz, GVHD/rejekció azonban ritkán jön létre.

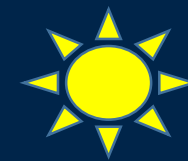
Donor keresés



Allogén őssejtátültetés Európában 1990-2016



Korhatárok



- | ➤ Össejt-átültetés | KOR(év) |
|------------------------------|----------------------|
| ➤ Autológ | 60-70 |
| ➤ Allogén (testvér donor) | 50-60 |
| ➤ Allogén (donor bankból) | 40-50 |
| ➤ allogén enyhe (RIC) | 70 fölött is! |

Allogén őssejtátültetés menete

1. Indikáció megállapítása/egyéb terápiás lehetőségek
2. Beteg eredetű rizikó faktorok mérlegelése (életkor, társbetegségek, alapbetegség státusa)
3. A donor megkeresése (HLA, nemzetközi donor bank)
4. Az alapbetegség kezelése (CR elérése)
5. Transzplantáció előtti kivizsgálás (góckutatás)
6. Kondicionáló kezelés szervezése (TBI stb) a beteg részére – ezzel egyidőben a donornál őssejtgyűjtés

Őssejttranszplantáció folyamata

➤ Őssejt mobilizálás

- egészséges donornál: G-CSF
- betegtől (autológ tx): kemoterápia+G-CSF

➤ Kondícináló kezelés + őssejtpótlás (tx)

- nagy dózisú kemoterápia +őssejtek be/visszaadása
- allogén tr-nál immunszuppresszió

➤ Apláziás időszak kezelése (fertőzések, GVHD profilaxis)

➤ Megtapadás

A múlt - allogén box



Délpesti Centrumkórház (Szt. László Kh.)

Steril box

A részleg folyosója



Kórtermi zsilip



Az őssejttranszplantáció szövődményei

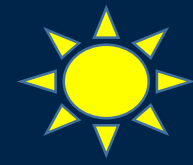
Korai szövődmények:

- a transzplantátum kilöködik vagy nem tapad meg
- venoocclusiv májbetegség (VOLD)
- akut GVH-betegség
- infekciók

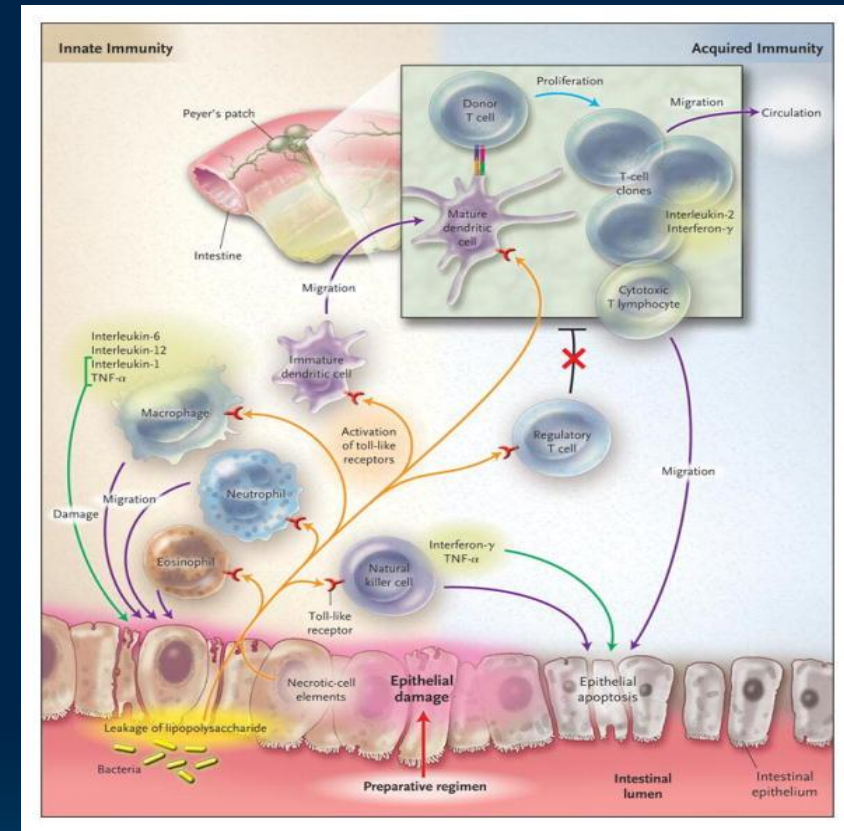
Késői szövődmény:

- krónikus graft versus host betegség
- infekciók

Akut GVHD patogenezeise



- A recipiens kellően immunkompromitált volta (polikemoterápia után, AIDS, SAA, T sejt immunodeficienciák, BMT után)
- A beadott sejtek (csontvelő, perifériás őssejt, vérkészítmény) kellő számú, egészséges T sejt tartalma, ami a kondicionálás miatt citokin gazdag környezetbe kerül



- Antigén prezentáció, majd blastos transzformáció
 - ⇒ effektor T sejt válasz
 - ⇒ generalizált gyulladást idéz elő -láz mellett - elsősorban a bőrben, bélben, és a máj epeútjaiban.
- A tünetek: a bőr maculo-papulosus kiütése, hasmenés (ileus), icterus.

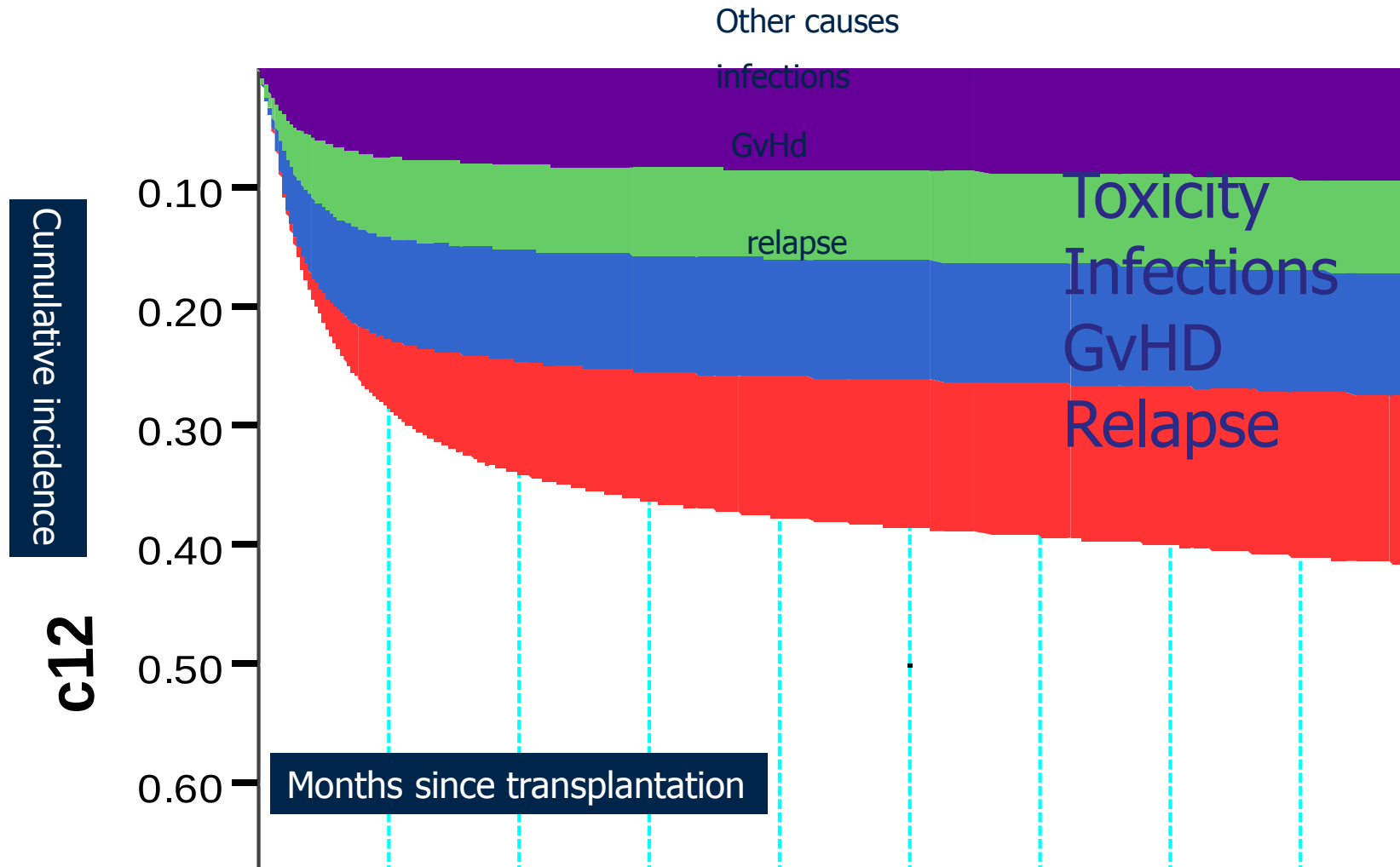
GVHD-bőrtünetek



Acut GVHD rizikó tényezői

- HLA különbözőség (related/unrelated/haplo)
- Idős kor
- Alloimmunizáció/A donorban zajló fertőzés (aktív immunrendszer)
- Többször szült nő donor
- Nő donor/férfi recipiens
- Perifériás őssejt graft (Chr. GVHD)
- Kondicionáló kezelés (ablatív versus mini)

Survival after HSCT





➤ Nemzeti Csontvelő-transzplantációs

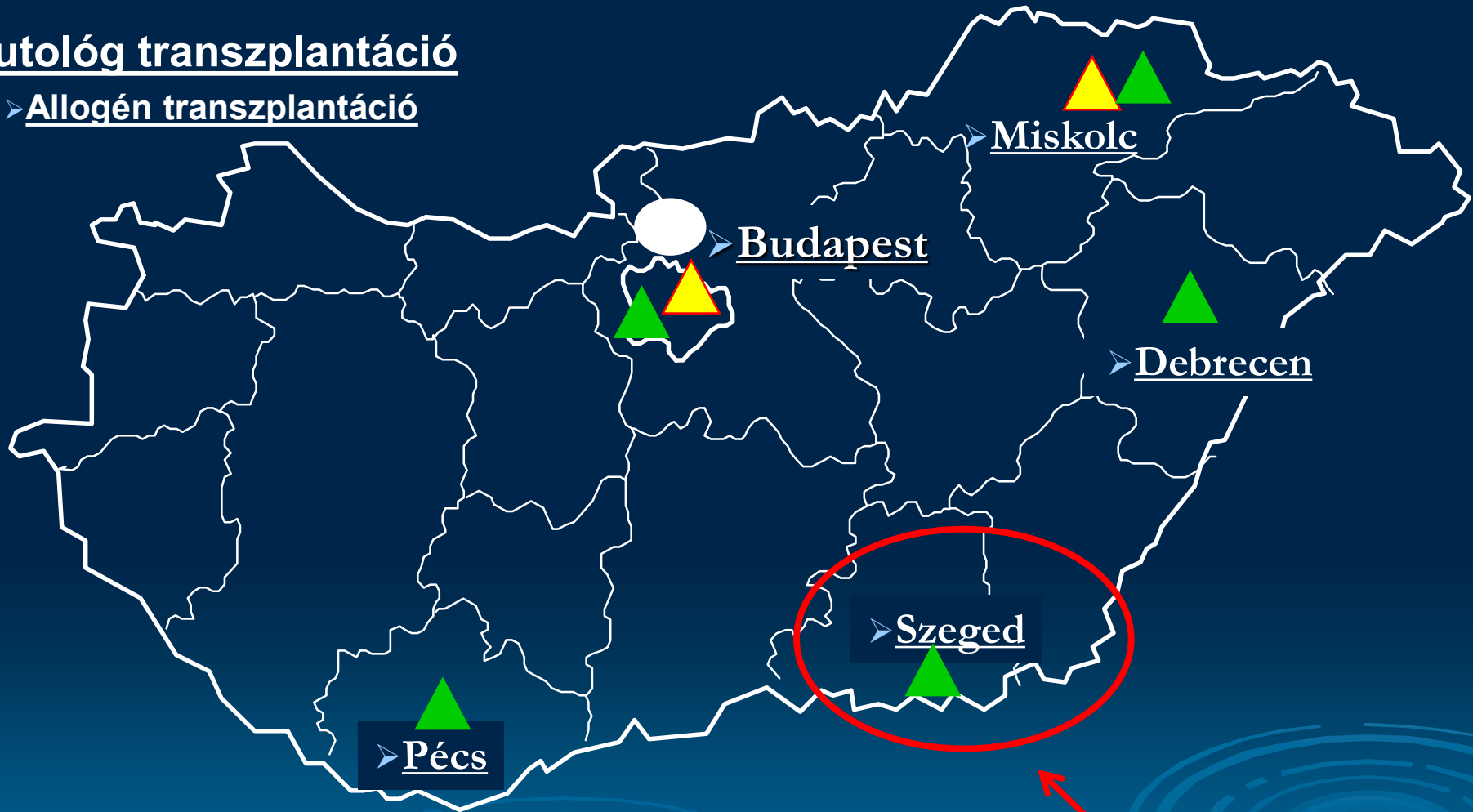
➤ Várakozási Lista



➤ Autológ transzplantáció



➤ Allogén transzplantáció



2009. május 5.

A microscopic view of numerous red blood cells (erythrocytes) in a blood smear. The cells are biconcave discs, appearing as reddish-orange structures with a lighter center. They are scattered across the field of view, with some overlapping. The background is a dark, mottled greenish-brown color.

Köszönöm a figyelmet!