

Össejtterápiás lehetőségek vérképzőszervi betegségekben

Dr. Marton Imelda PhD
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**

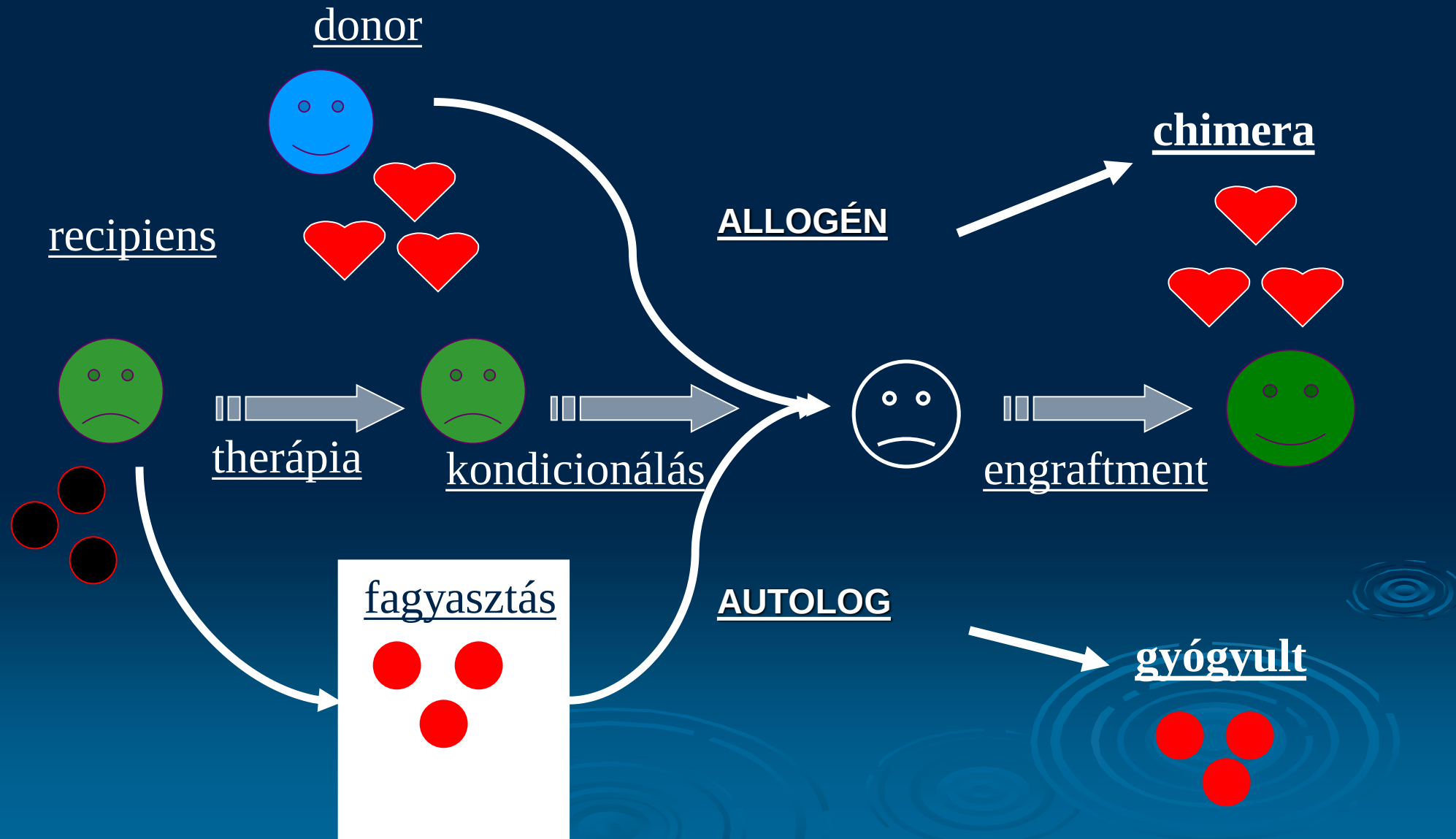
- A sugár- ill. kemoterápia **dózisnövelése** ↑

daganatsejt-pusztító hatás ↑ + toxicitás (csontvelő) ↑



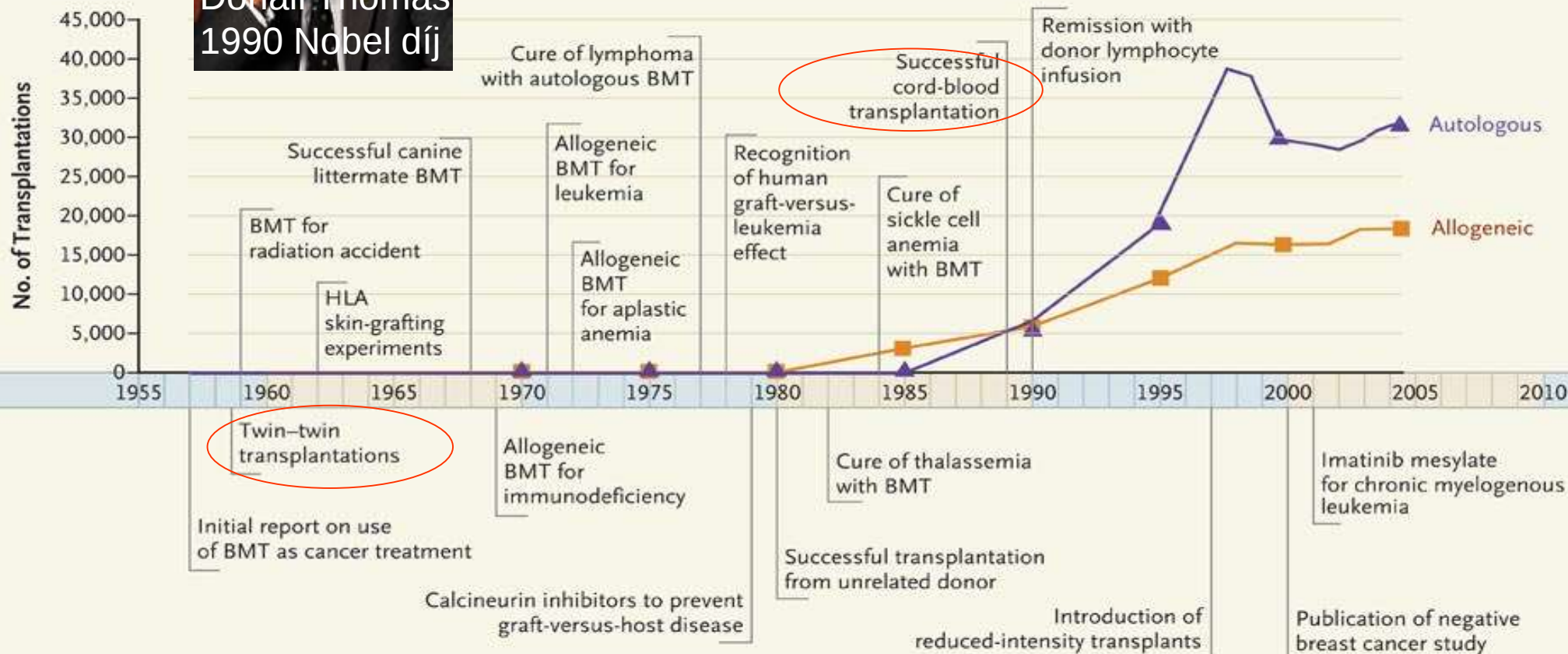
- Egészséges donor, vagy a beteg saját, **ép őssejtjeinek beadása**
- Visszaáll a vérképző- és immunrendszer működése

Az őssejtátültetés folyamata



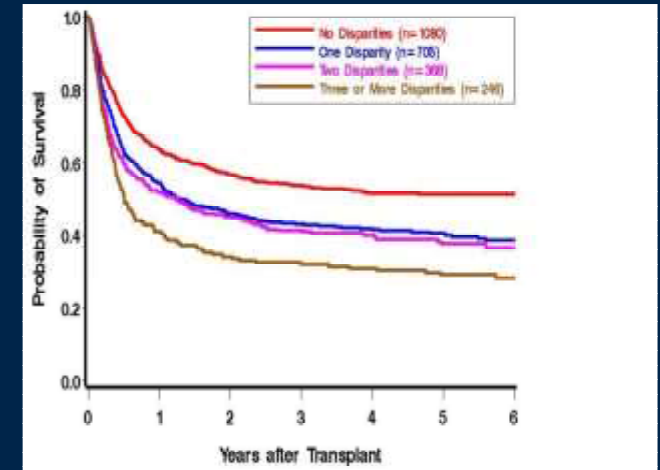
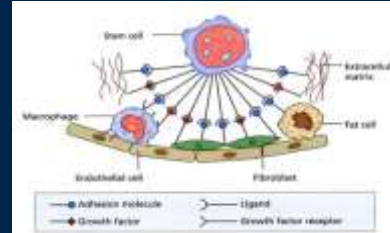


Donall Thomas
1990 Nobel díj

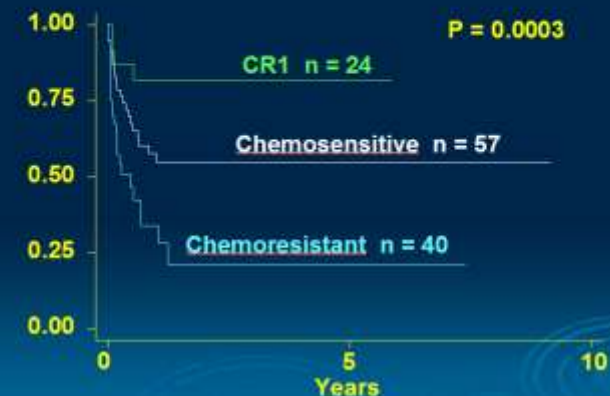


Az őssejttranszplantáció eredményességét meghatározó tényezők

- Megfelelő mennyiségű és minőségű őssejt
- Allogén átültetésnél hisztokompatibilitási viszonyok
- A beteg életkora
- A betegség stádiuma (kemoszenzitív betegség, lehetőleg komplett remisszió)
- A diagnózistól a transzplantációig eltelt idő hossza



Overall survival for mantle cell by status at transplant

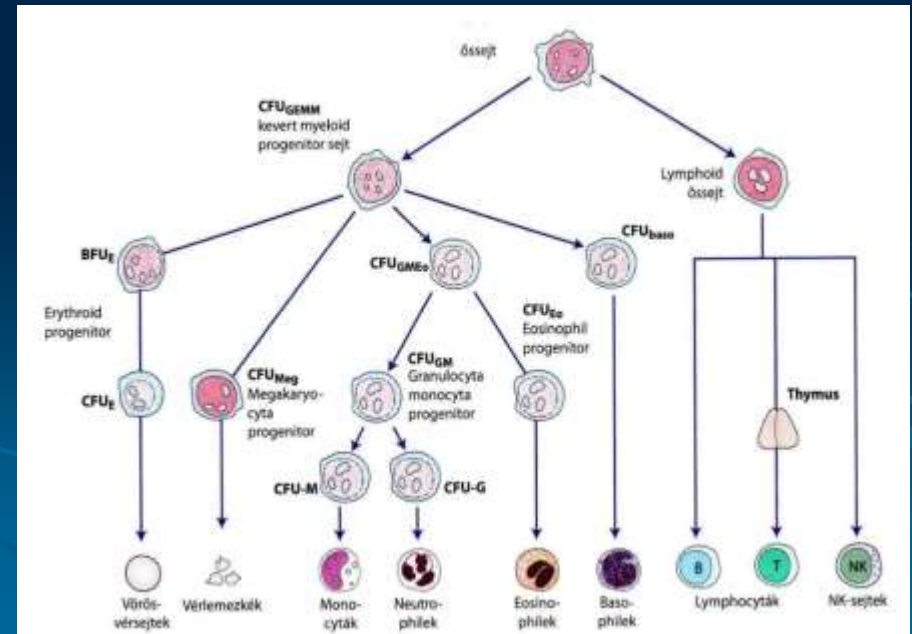


Őssejtek definíciója-mit tud az őssejt?

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

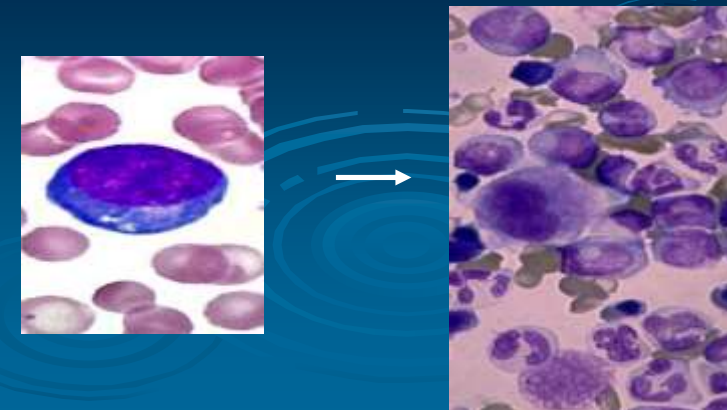
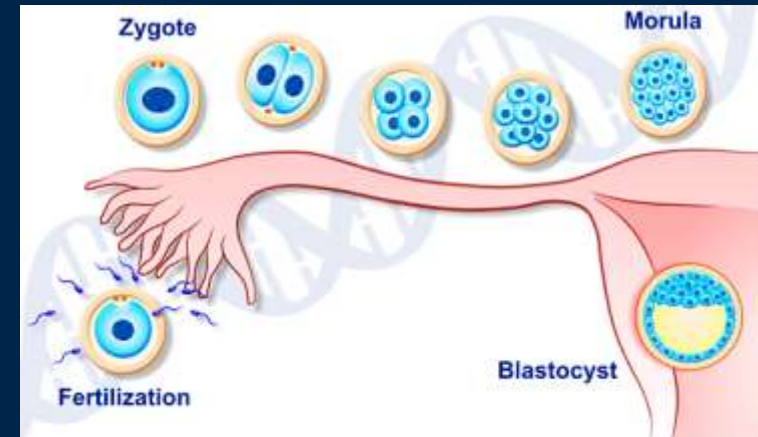
önmegújítás

differenciálódás



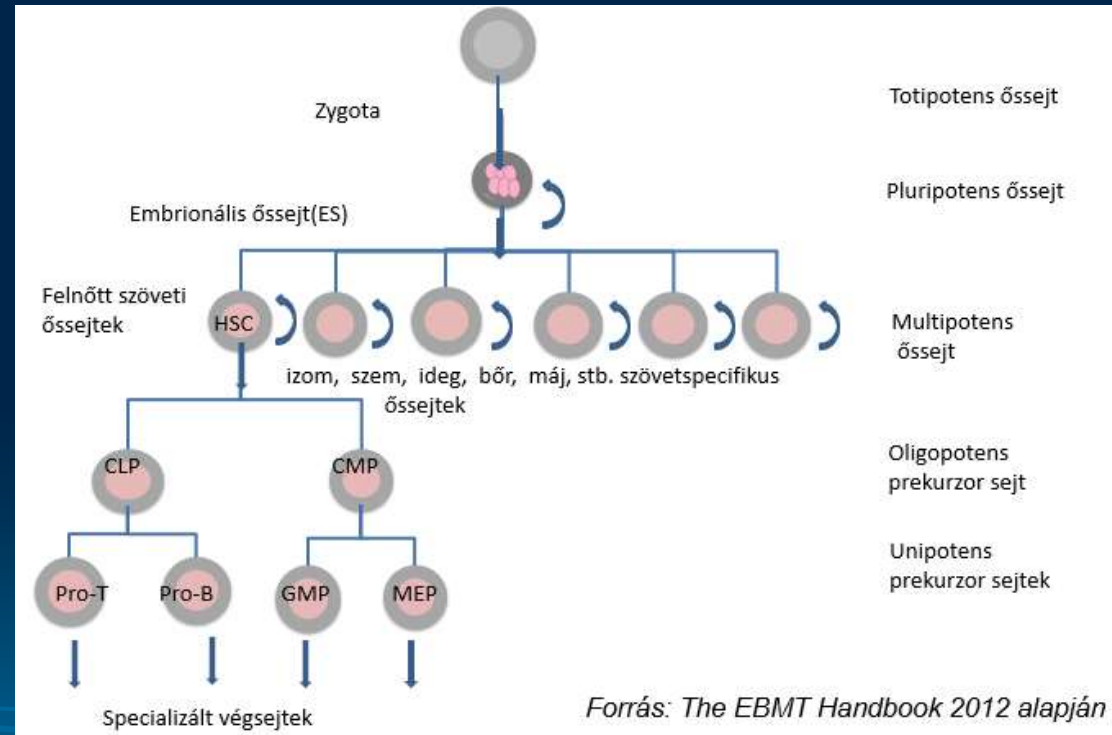
Össejttípusok

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

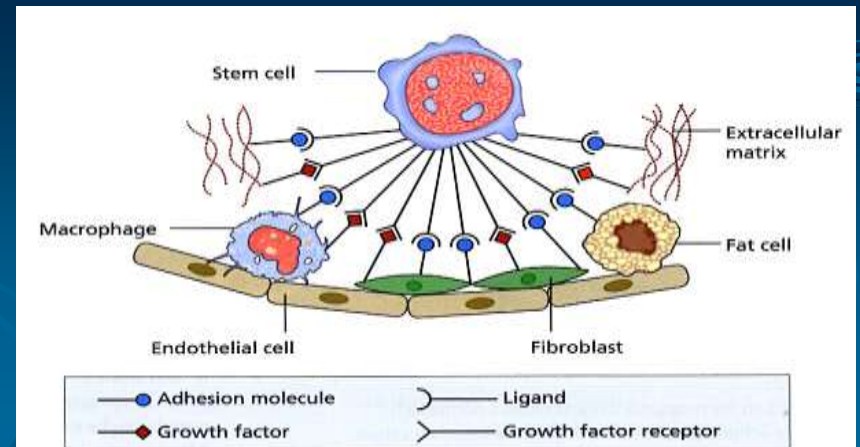
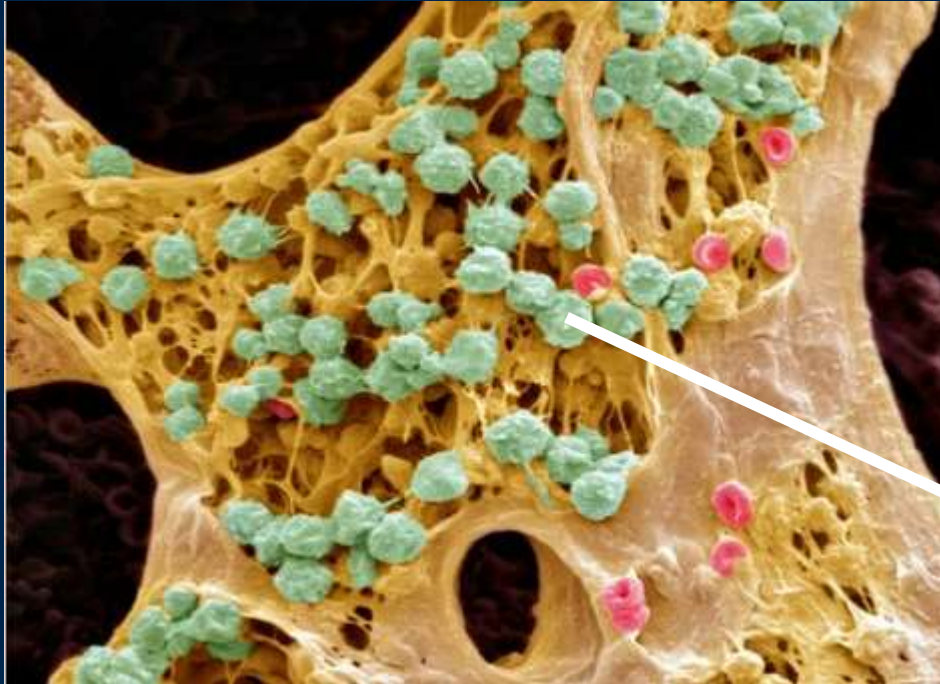


Szöveti őssejtek

- feladata: egy adott szövet sejtutánpótlásának biztosítása egész életünkön át
- más csíralemezből származó sejt nem alakulhat ki belőle
- differenciálódás: kül.típusú sejtek millióit kell termelniük



A csontvelői őssejt és mikrokönyezete



A vérképző őssejt vándorlása

mobilizálás

(citokinek-G-CSF)

CSONTVELŐ



PERIFÉRIÁS
VÉR

(kemotaktikus citokinek –SDF1alfa)

homing

Honnan nyerhető őssejt? - Haemopoetikus őssejtek forrásai

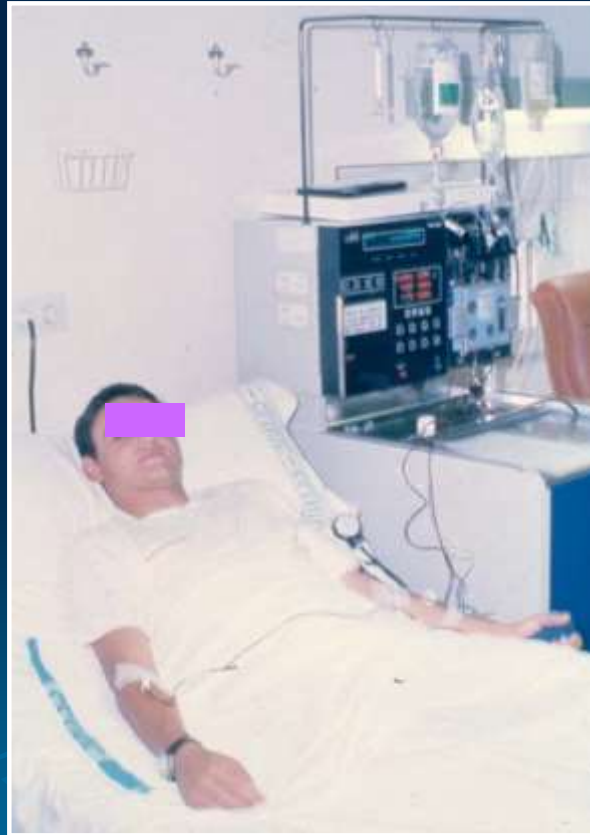
Csontvelő



Mobilizált vér



Köldökvér



Össejttranszplantáció 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
 - (liposomalis raktározási peroxisomalis bet.)
- haemoglobinopathiák súlyos formái
- AML, ALL biz. esetei

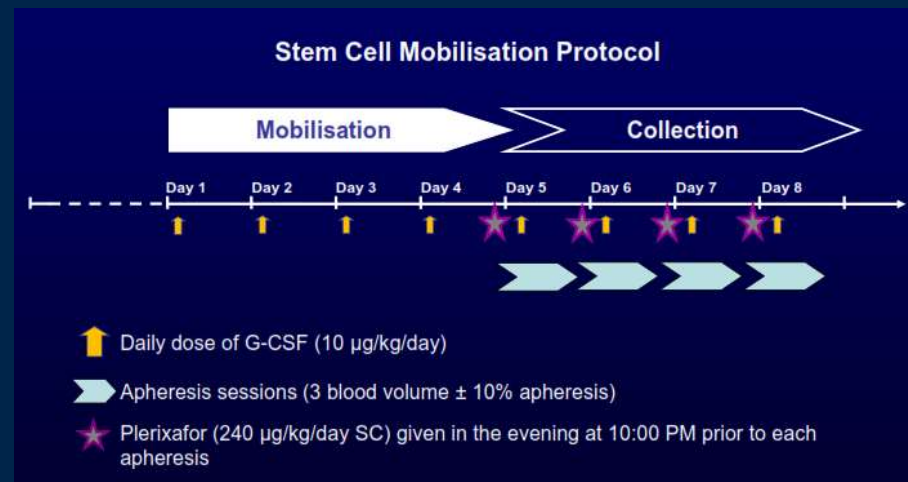
Össejtmobilizálás



Őssejtmobilizálás formái

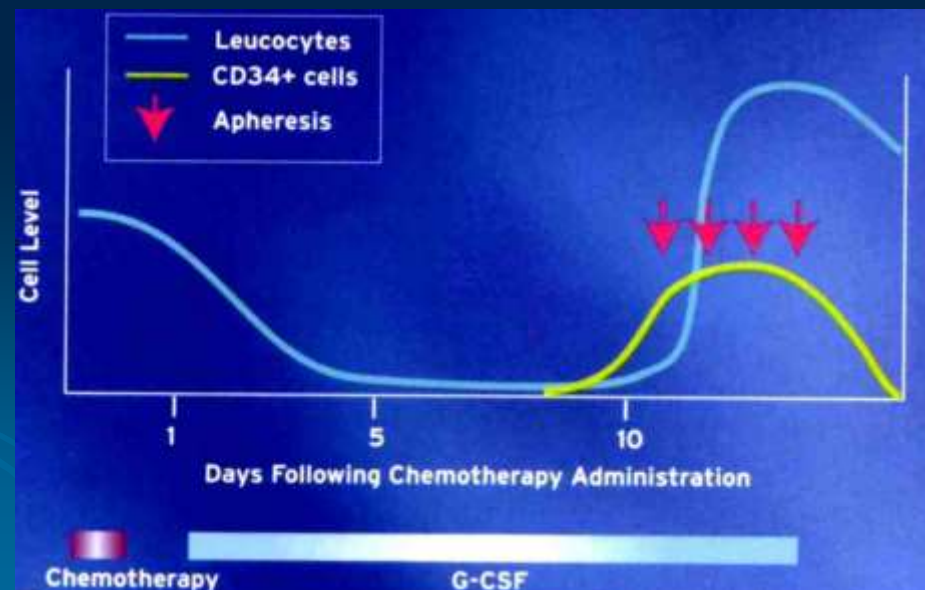
➤ G-CSF önmagában

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

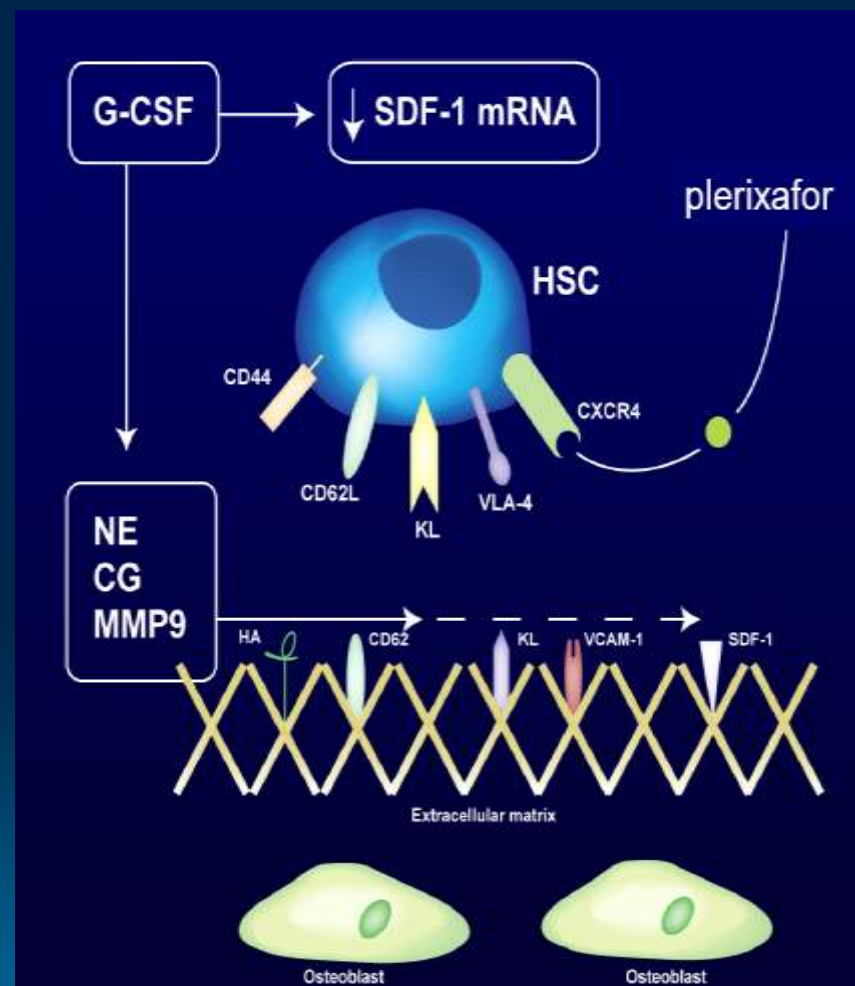
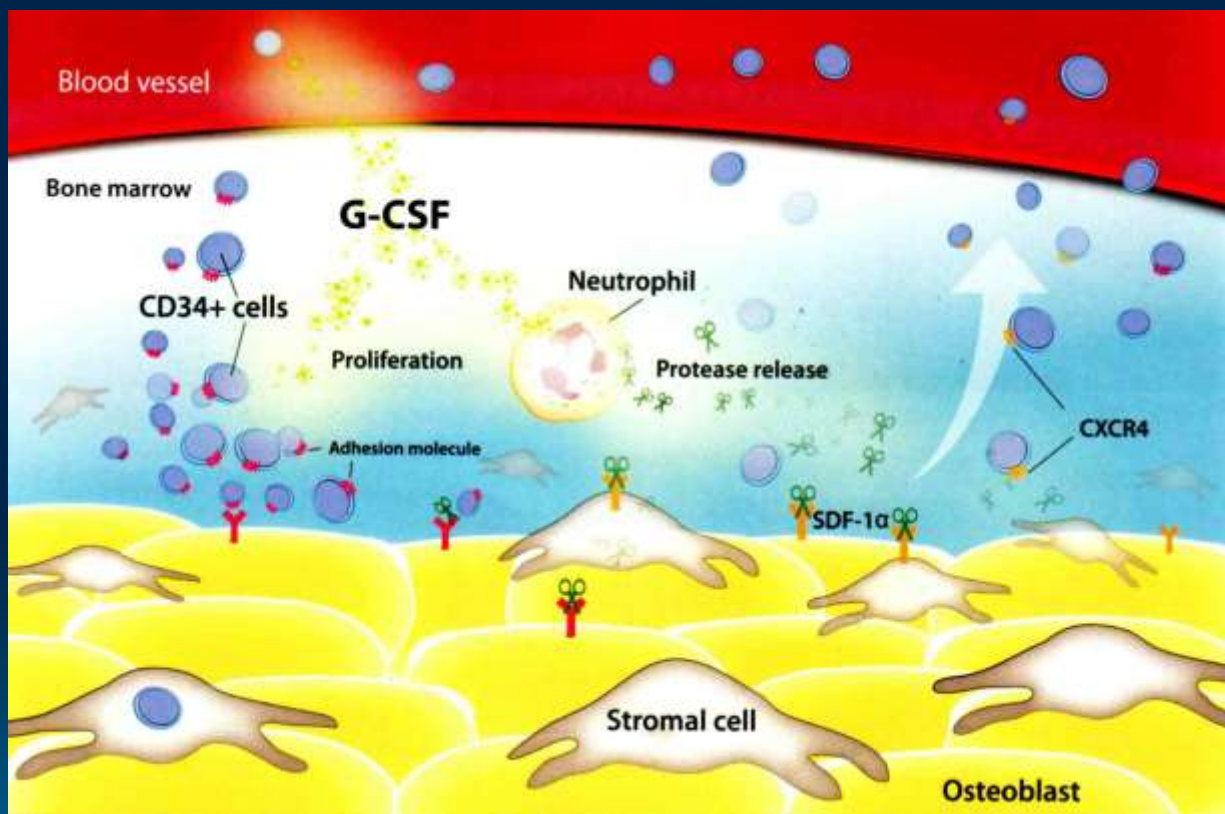


➤ Kemoterápia +G-CSF = kemomobilizáció

- 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 felnőtteknél

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 lépései I.

1. Beteg kiválasztása (indikáció, életkor, betegség)

- Kemoterápiára reagáló, lymphoproliferatív betegség
- < 65 év , megfelelő ált.állapot

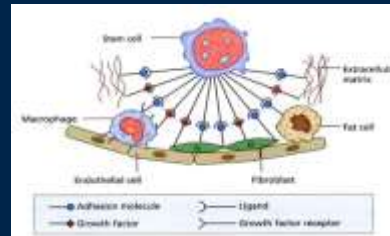
2. Őssejtmobilizálás

- mobilizáló kemoterápia+G-CSF

3. Őssejtgyűjtés (apheresis)

- Optia Spectra , Amicus szeparátor

4. Előkészítés fagyasztáshoz (processing)- plazmamentesítés, DMSO hozzáadása



Autológ őssejttranszplantáció lépései II.

5. Fagyasztva tárolás

-180fok, foly.nitrogén



6. Kondicionáló kezelés

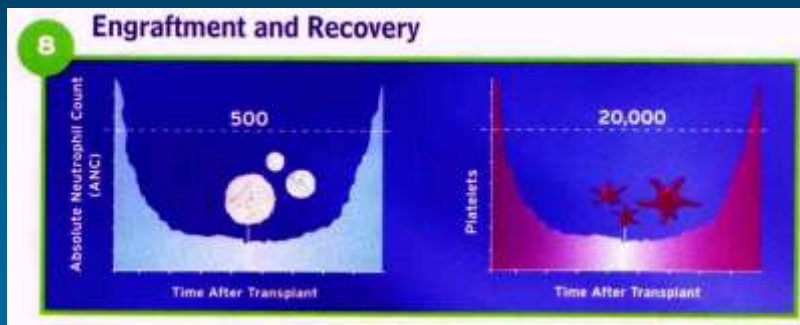
Nagy dózisú kemoterápia

cél: maradék tumor sejtek elpusztítása

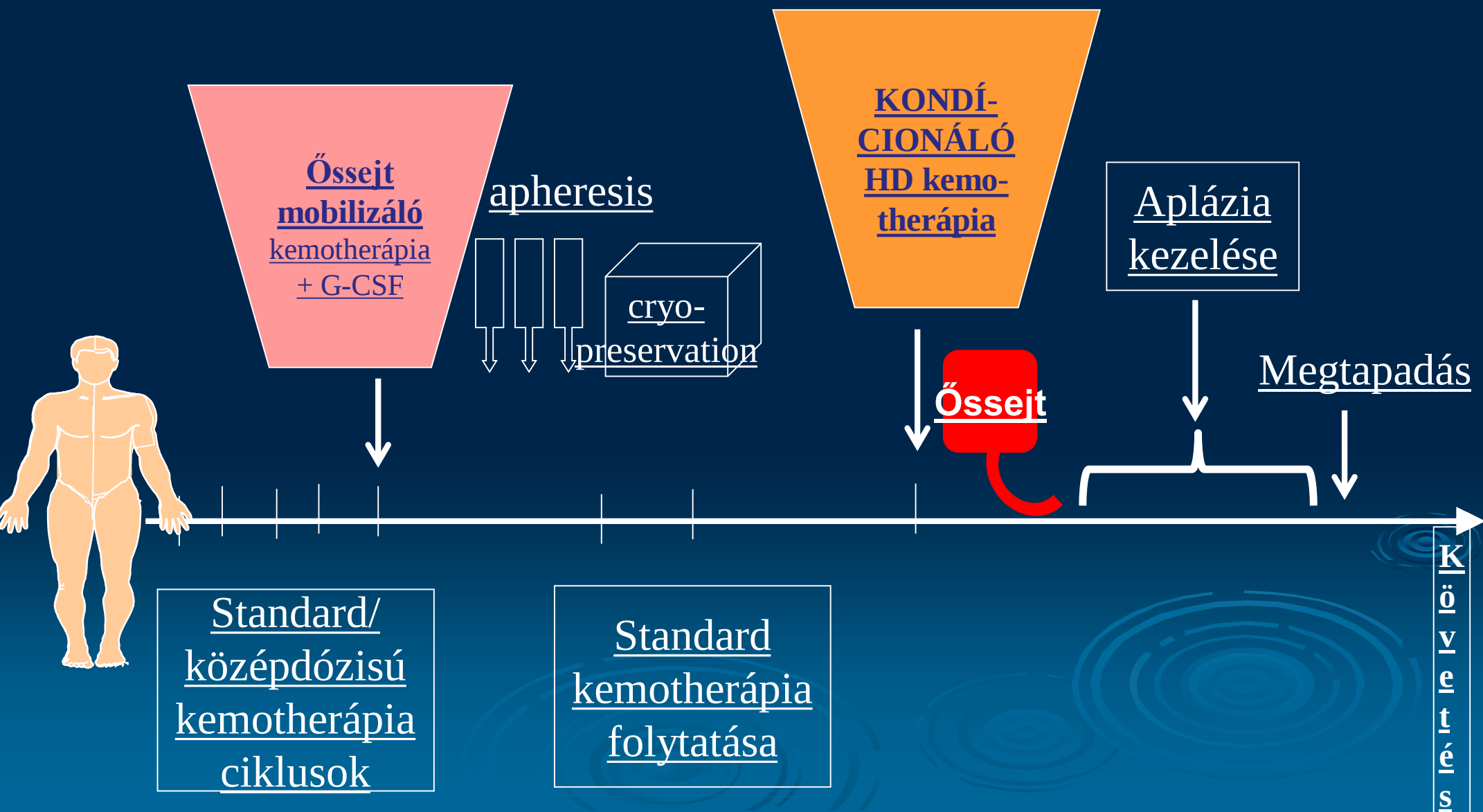


7. Őssejt transzplantáció (őssejtek visszaadása)

8. Megtapadás



Autológ őssejttranszplantáció folyamata



Allogén őssejtdonor kiválasztása



Allogén őssejttranszplantáció menete

- Indikáció, donor keresés
- Recipiens / donor kivizsgálása
- Előkészítés (kondicionálás)
- Haemopoetikus őssejtátültetés
- Haematológiai rekonstitúció
- Immunológiai rekonstitúció
- Szövődmények
- Gondozás, relapsus

Az őssejt-átültetés sikerességének feltételei

- 1.) Malignus folyamatot kiirtó, nagy dózisú sugár- ill. kemoterápia
- 2.) Allogén transzplantáció esetén immunszuppresszív kezelés, mely megakadályozza a „host versus graft” reakciót
1. és 2. együtt: kondicionáló kezelés, mely
 - a gazda csontvelő sejtjeit elpusztítja
 - helyet készít a beadott őssejteknek
- 3.) Megfelelő számú és minőségű őssejt beadása

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

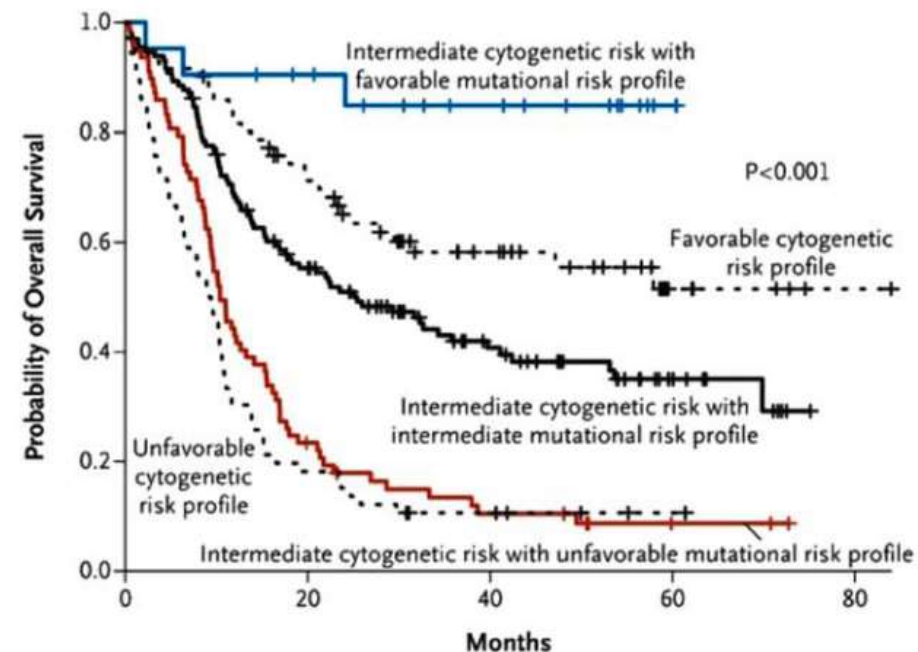
Allogén őssejttranszplantáció indikációi első remisszióban felnőttkori AML-ben

Cytogenetic risk factor	HLA-matched sibling	MUD/haplo/cord
Favorable, all except	No	No
<i>c-KIT</i>	Yes	Possible
Intermediate, all except	Yes	Possible
<i>NPM⁺/FLT3-ITD⁻</i>	Possible	No
Biallelic <i>CEBPA⁺/FLT-ITD⁻</i>	Possible	No
<i>FLT3-ITD⁺</i>	Yes	Yes
Unfavorable	Yes	Yes

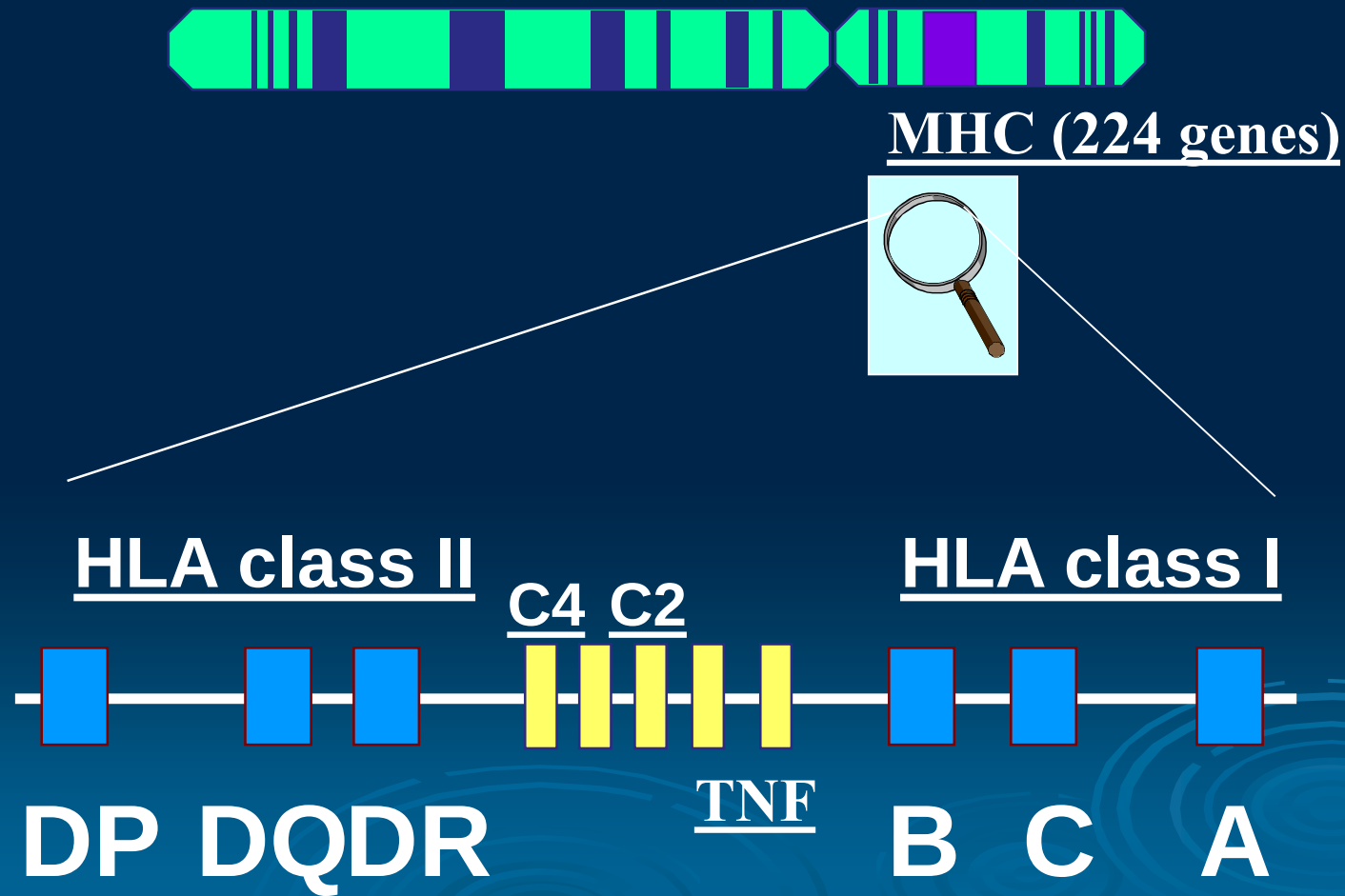
Cytogenetic Classification	Mutations		Overall Risk Profile
Favorable	Any		Favorable
Normal karyo- type or inter- mediate-risk cytogenetic lesions	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Mutant <i>NPM1</i> and <i>IDH1</i> or <i>IDH2</i>	Favorable
	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Wild-type <i>ASXL1</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>PHF6</i> , and <i>TET2</i>	Intermediate
	<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	
	<i>FLT3</i> -ITD-negative	Mutant <i>TET2</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>ASXL1</i> , or <i>PHF6</i>	Unfavorable
	<i>FLT3</i> -ITD-positive	Mutant <i>TET2</i> , <i>MLL</i> -PTD, <i>DNMT3A</i> , or trisomy 8, without mutant <i>CEBPA</i>	
Unfavorable	Any		Unfavorable

AML 2014

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



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

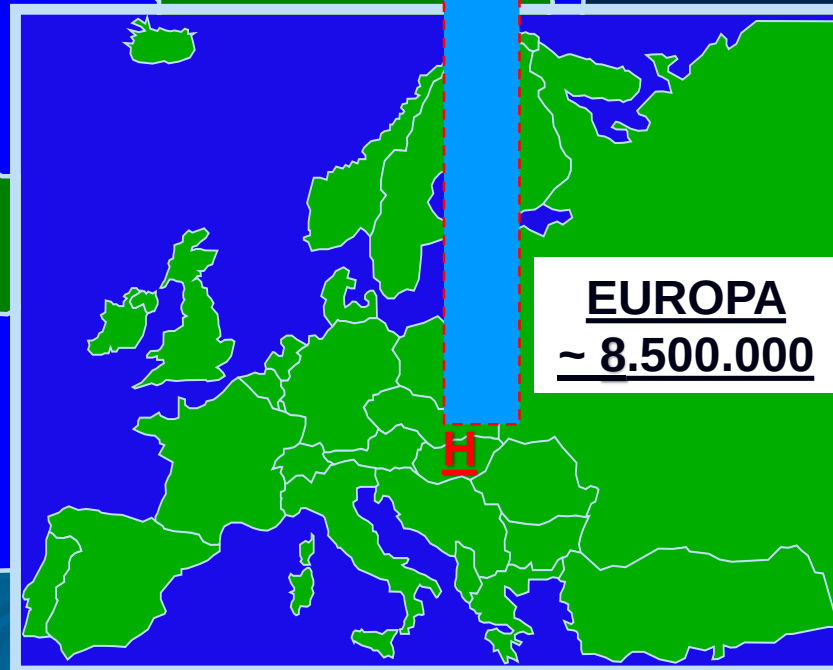




Világszerte
~ 23.000.000

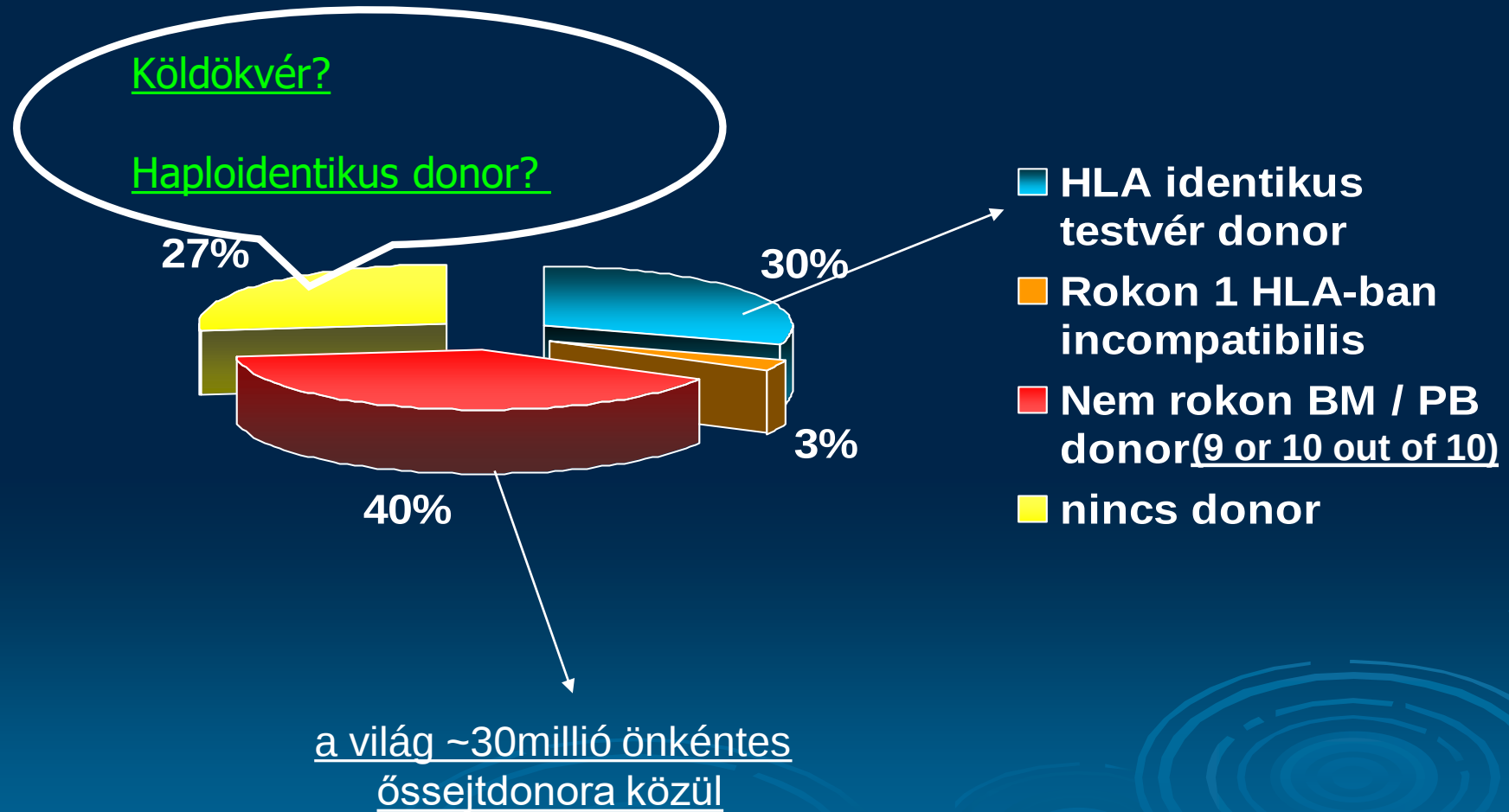
Nem rokon donorok
~ 72 regiszter, - 52 ország
48 CBU bank, - 33 ország

6.800 - Magyarország



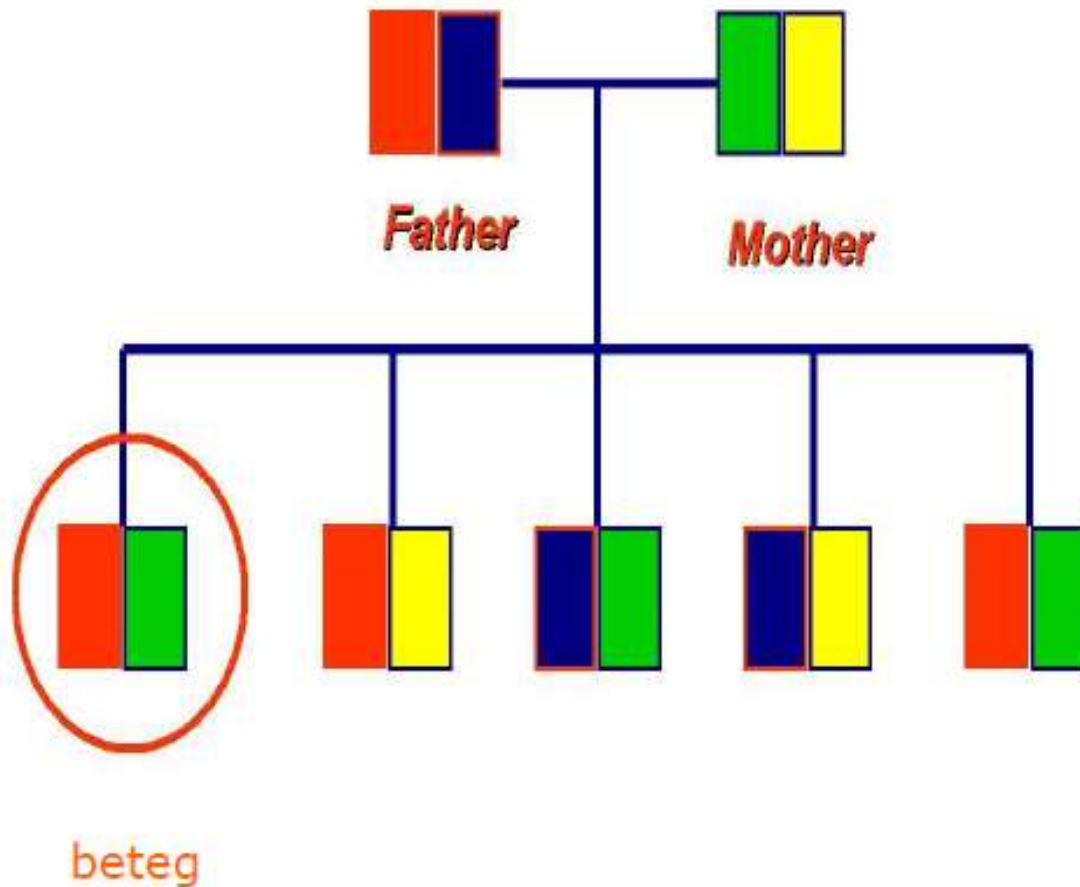
EUROPA
~ 8.500.000

Össejtdonor találásának esélye

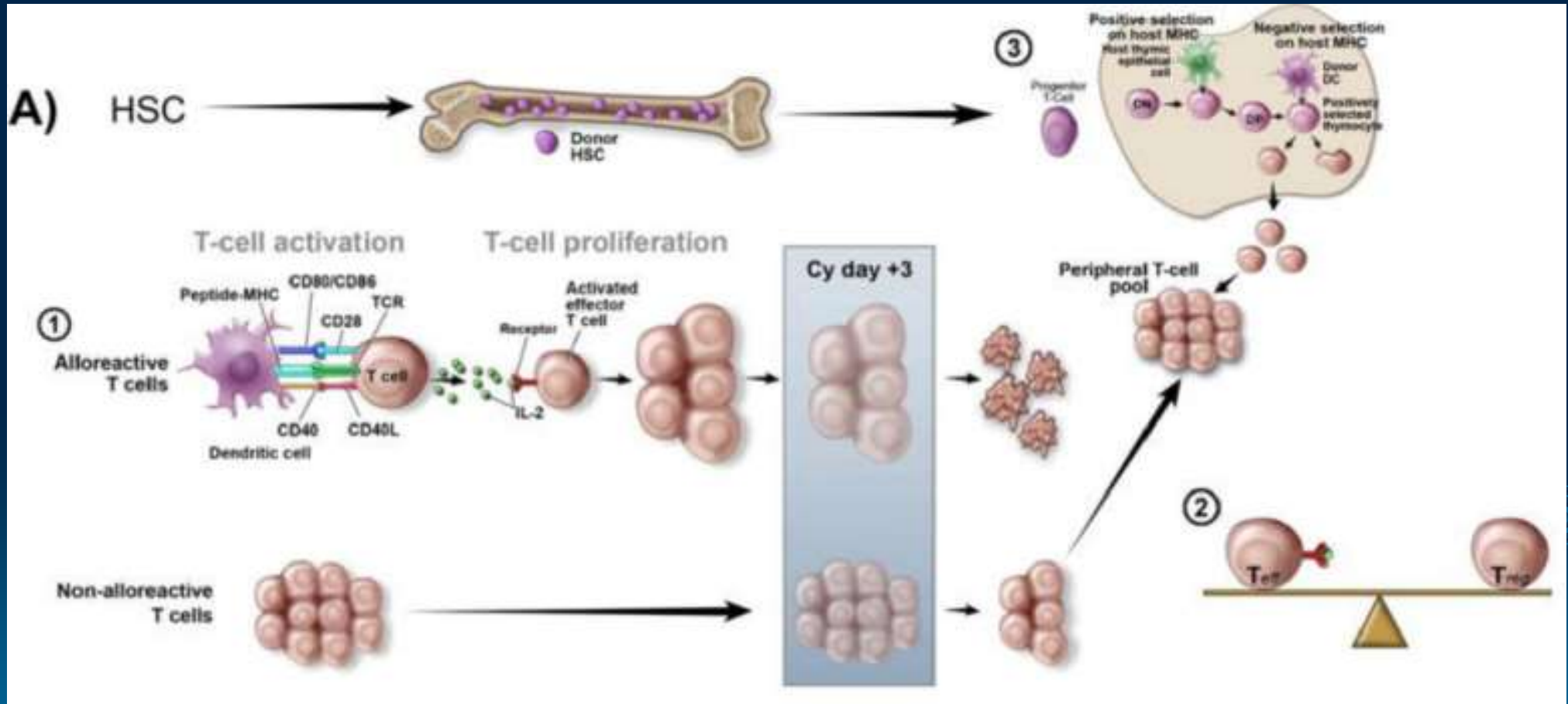


Haploidentikus donor

HLA öröklődés 4 haplotypus



Haploidentikus transzplantáció- Posttx Cyclophosphamid



A donorkeresés algoritmus

HLA azonos testvér (30%)



HLA egyező nem rokon donor



HLA-ban eltérő
nem rokon donor

Köldökvér
egység(ek)

Haploidentikus
családi donor

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



➤ 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



A jelen : Fővárosi Szt. László Kh - Allogén részleg

A részleg folyosója

Kórtermi zsilip



Az őssejttranszplantáció szövődményei

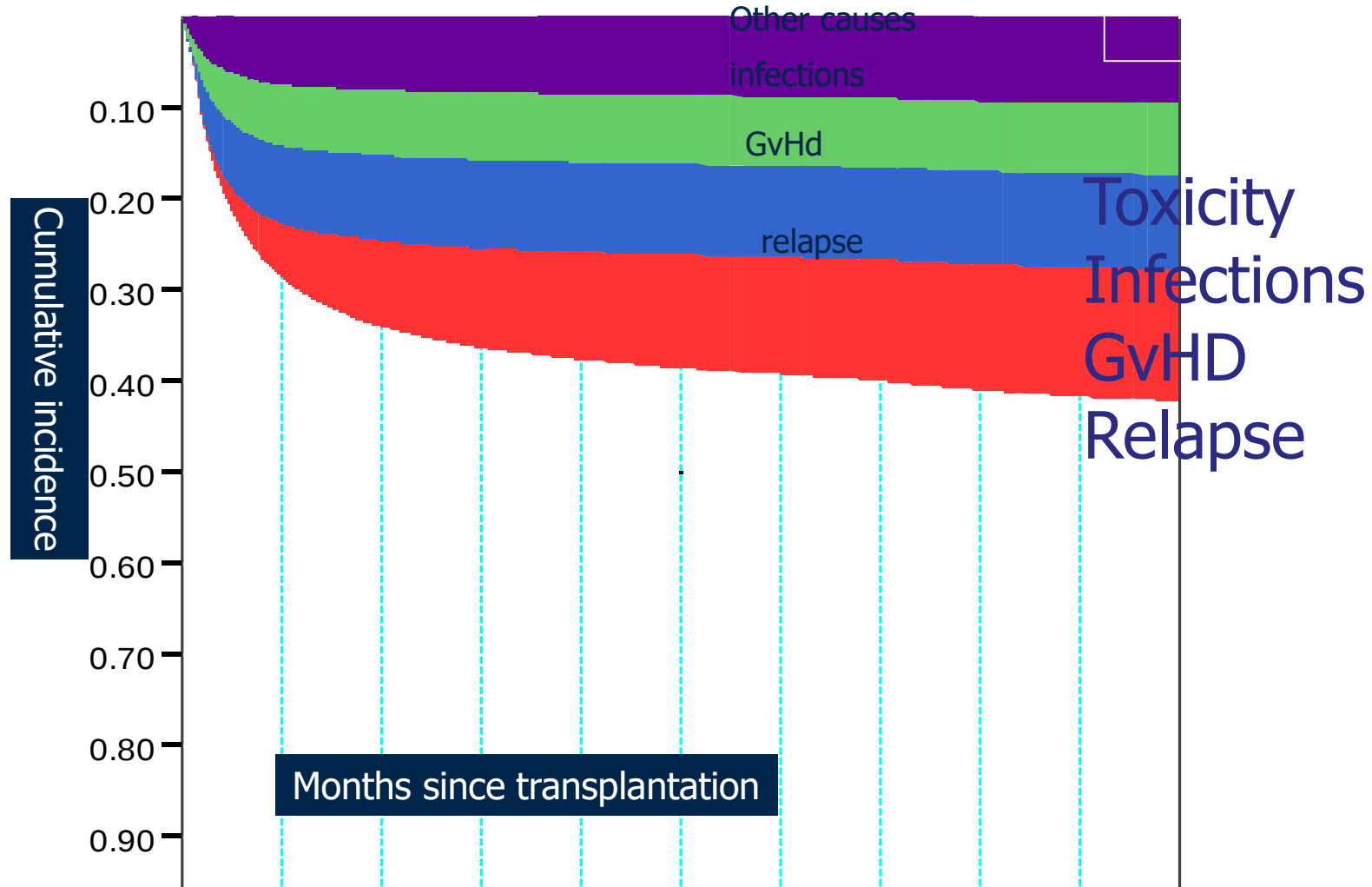
Korai szövődmények:

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

Késői szövődmény:

- krónikus graft versus host betegség

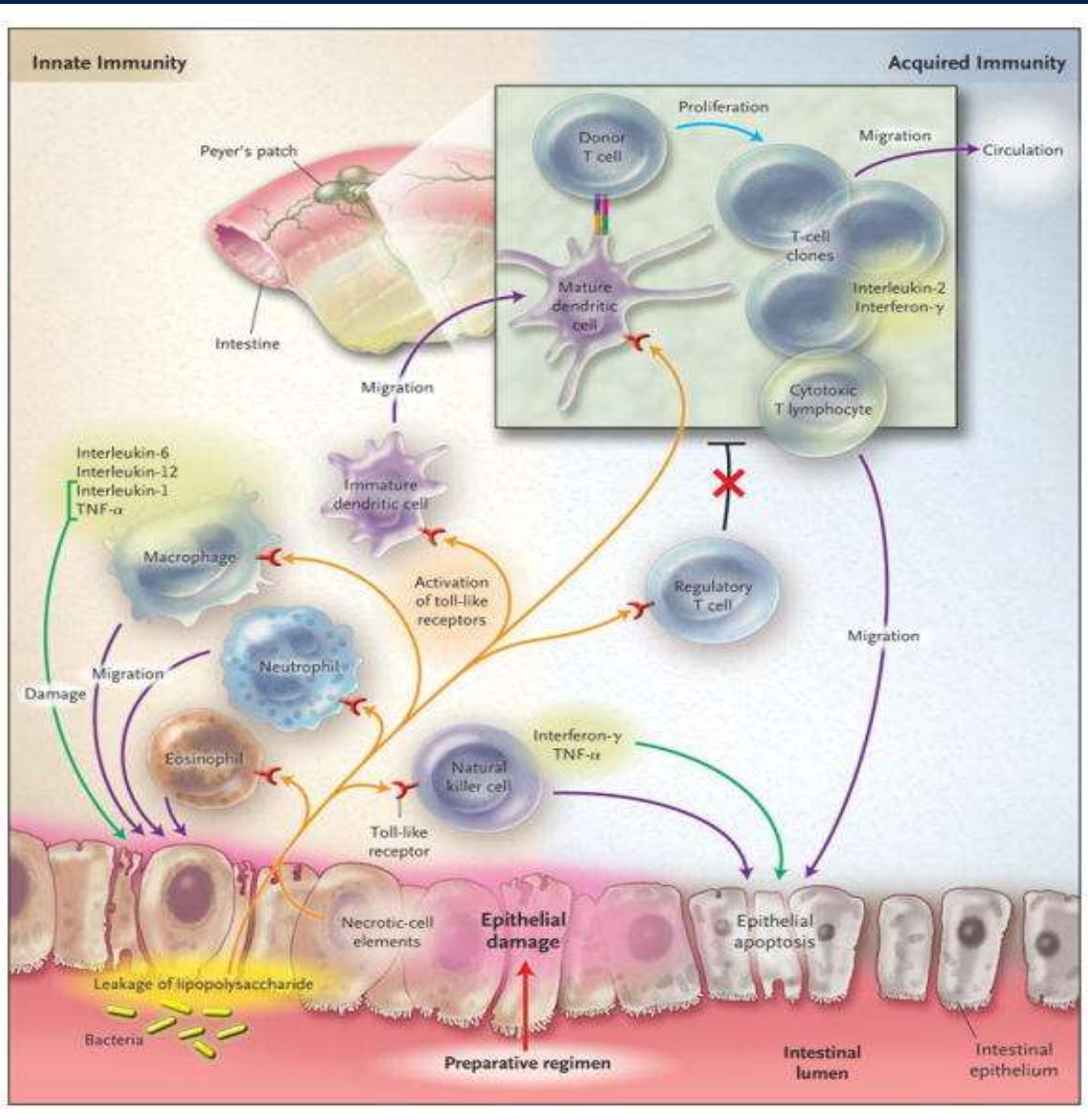
Survival after HSCT



Akut GVHD patogenezise I

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

Akut GVHD patogenezise, tünetei



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





Chronic GvHD: Clinical manifestations

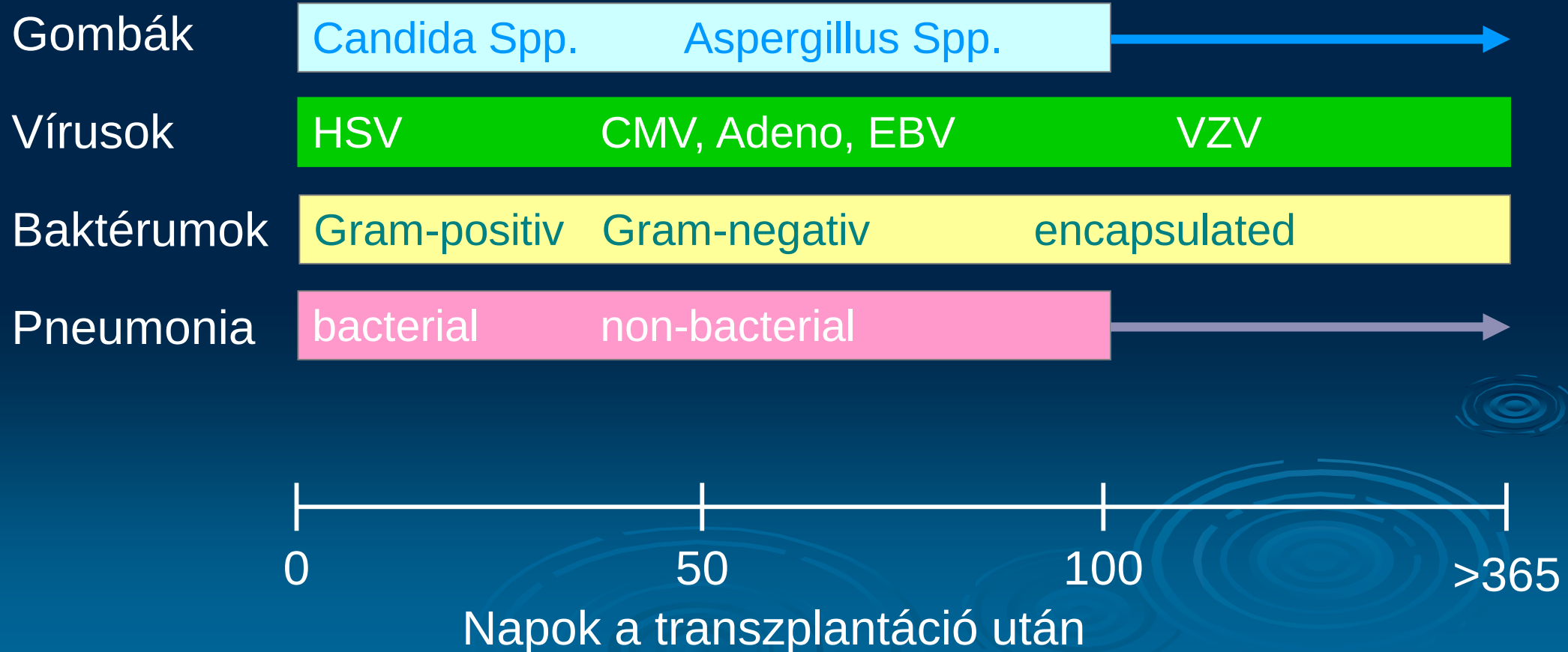
SKIN



ORAL

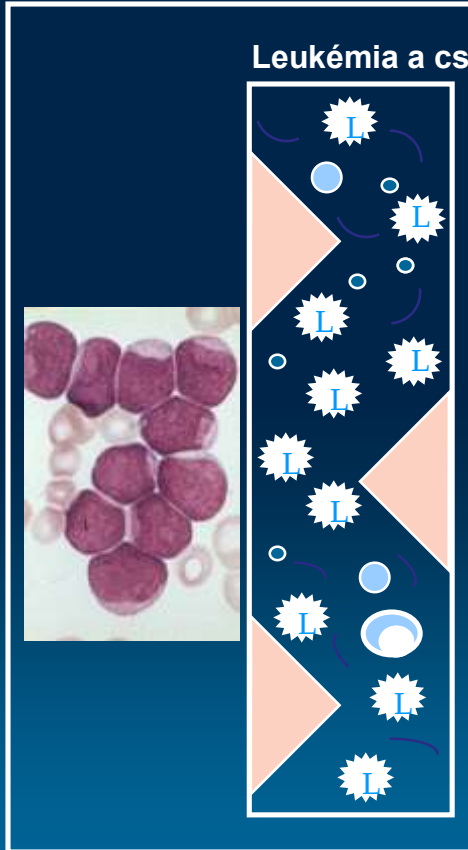


Infektív komplikációk Allogén SCT után

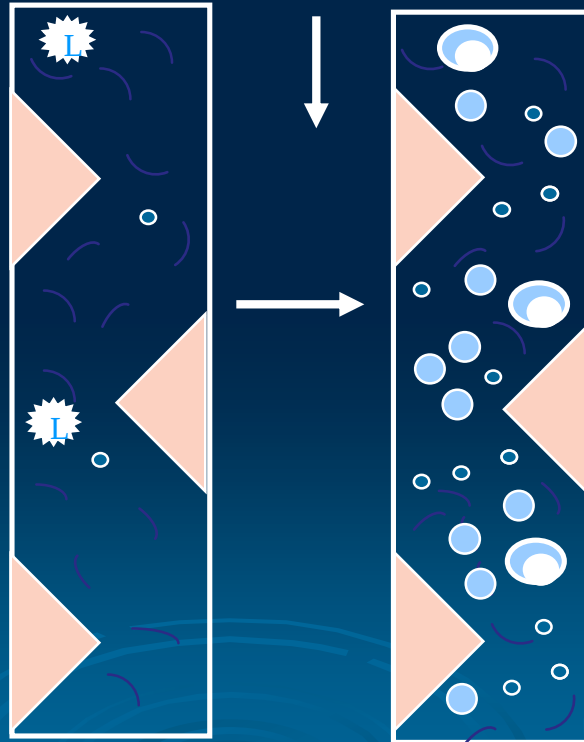
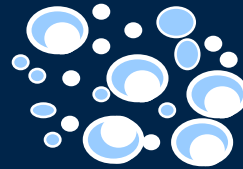


Allogén őssejtátültetés és Graft versus leukaemia (GVL) hatás

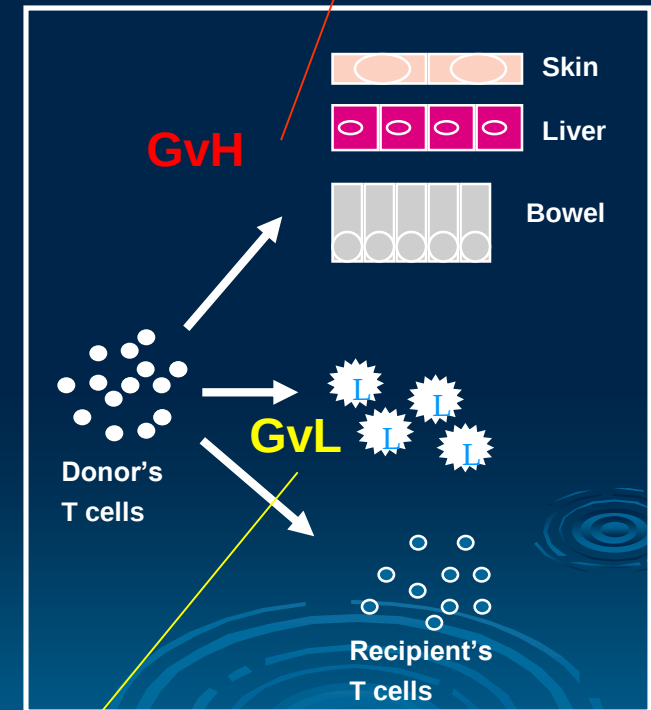
kondicionálás



graft



A halálozás fő oka



A gyógyulás fő tényezője



➤ Nemzeti Csontvelő-transzplantációs

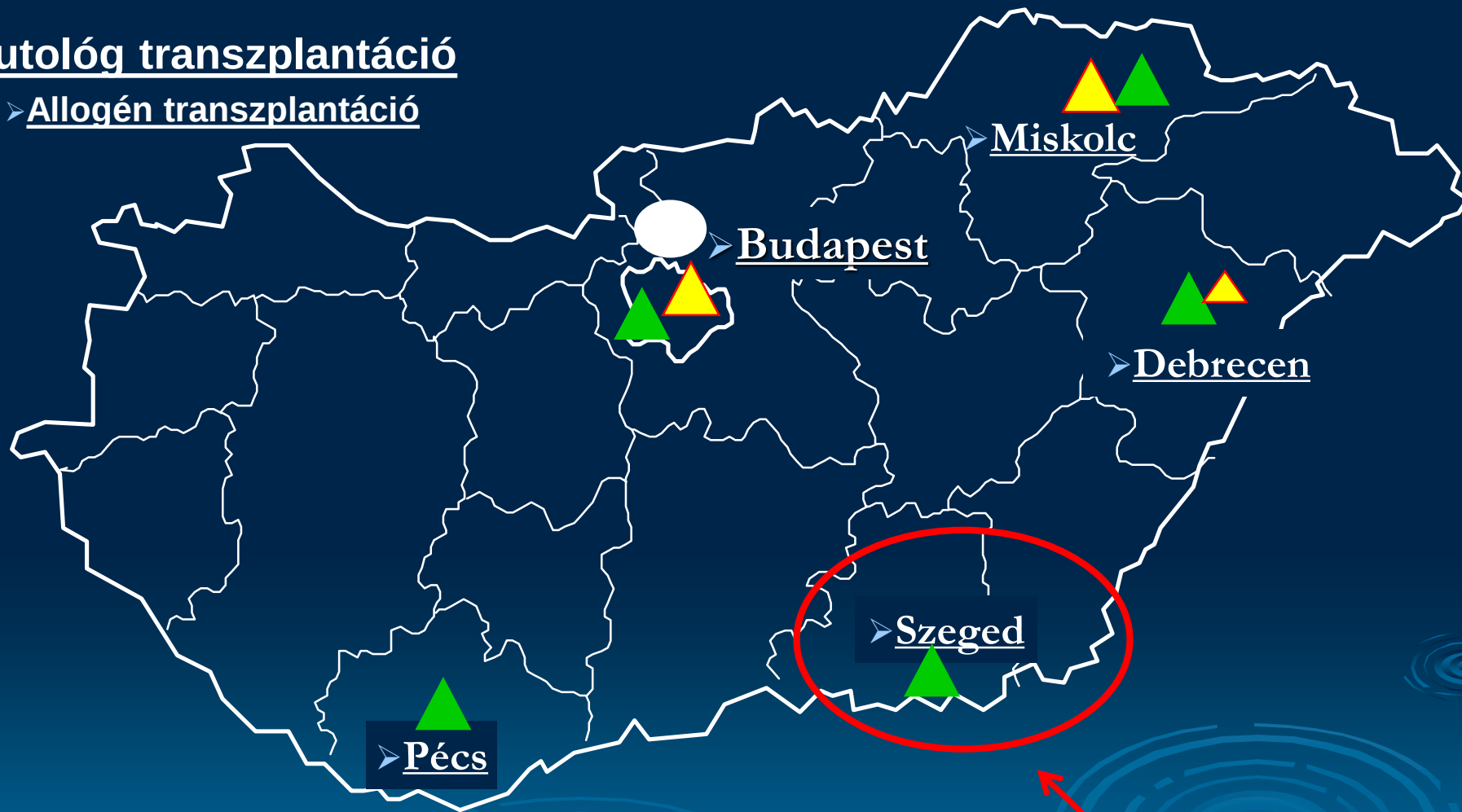
➤ Várakozási Lista



➤ Autológ transzplantáció



➤ Allogén transzplantáció



2009. május 5.

A microscopic view of numerous red blood cells (erythrocytes) against a dark background. The cells are biconcave discs, appearing as reddish-orange structures with a lighter center. Some cells are in sharp focus, while others are blurred in the background. A portion of a green, textured surface is visible on the right side of the frame.

Köszönöm a figyelmet!