

# VÉRKÉPZŐ ÖSSEJTEK A GYÓGYÍTÁSBAN

Pálóczy Katalin  
az orvostudomány doktora  
k.paloczy@ohvi.hu

Barta Anikó  
PhD

Poros Anna  
az orvostudomány kandidátusa

Országos Gyógyintézeti Központ, Haematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest

## Bevezetés

E. Donall Thomas és munkatársai 1975-ben ismertették *HLA-azonos* testvéréből származó csontvelői sejtek intravénás infúziójának eredményességét kemoterápiára rezisztens leukémiás betegen. A csontvelő-átültetés a különböző, életet veszélyeztető betegségekben, a végső kétségbeesésben végzett nagy kockázatú beavatkozásból széleskörűen elfogadott kezeléssé vált (Thomas, 1999). A Nobel-díjjal jutalmazott óriási horderejű új kezelési eljárás széleskörű elterjedését számos hematológiai és immunológiai felfedezés segítette. Nyilvánvalóvá vált, hogy azonos fajon belül, az egyedek közötti sikeres csontvelő-átültetéshez a fő szövetegevezési antigének (hisztokompatibilitási antigének, humán leukocita antigének – HLA) azonosága szükséges. Az is világossá vált, hogy a más egyénből származó sejtekkel történő (allogén) transzplantáció szövődényeiért az alloimmun reakciót közvetítő T-limfociták felelősek. Később lehetővé vált a nem-rokon donorral történő transzplantáció végzése, és a csontvelő mellett, a perifériás vérből nyert mononukleáris sejtekkel történő transzplantáció is (Reiffers, 1998; Gorin, 1999). 1989-ben új őssejt-forrásként jellemezték a köldökszinórvért, melyet még abban az évben követett az első sikeres köldökszinórvér-transzplantáció (Broxmeyer, 1989; Gluckmann, 1989). A vérből készített őssejteket – a továbbiakban: őssejteket – tartalmazó sejtke-

szítményekkel végzett kezelés biztonságossága folyamatosan javult, a transzplantációval kapcsolatos halálozási arány – főként az infekciók hatékonyabb kivédése miatt – lényegesen csökkent.

A transzplantáció területén lényeges változások történtek: egyrészt szélesedett azon betegségek köre, amelyekben a gyógyulás ígéretével lehet alkalmazni a beavatkozást, másrészt a transzplantáció olyan betegekre is kiterjeszhetővé vált, akiket korábban, a kezelés nagy toxicitása miatt nem lehetett kitenni a beavatkozás veszélyének.

## Őssejt-források

A transzplantáció szempontjából megfelelő számú őssejtet tartalmazó készítmény nyerhető a csontvelőből, és előkezelés után a perifériás vérből. Bár a köldökszinórvér is gazdag őssejteketben és vérből készített elődsejteketben, alkalmazása elsősorban a gyermek transzplantációkra korlátozódik. Ennek oka, hogy a sikeres transzplantáció előfeltételeként  $3-5 \times 10^8$ /recipiens ttkg mononukleáris sejt, vagy  $3-5 \times 10^6$ /recipiens ttkg *CD34* őssejt beadását kell biztosítani, azonban a köldökszinórvér mononukleáris sejtek száma nem éri el az átlag felnőtt testsúlyra számított mennyiséget.

Az őssejt transzplantációja történhet *autológ*, *szingén* vagy *allogén* módon. Az *autológ graft* magától a betegtől nyerhető betegségmentes klinikai stádiumban, és fagyasztástárolás után, később kerül transzplantációra. A *szingén graft* egy petéjű ikerpár egészséges

tagjától nyerhető, aki minden genetikai tulajdonságában azonos a beteg ikertestvérrel. Az *allogén graft* nem szingén testvérektől vagy alternatív donoroktól származhat. Az allogén donor lehet HLA-azonos testvér, HLA-ban azonos vagy nem teljesen azonos rokon és HLA-azonos nem-rokon (unrelated) önkéntes egyén. A transzplantáció szempontjából megfelelő testvér vagy családi donor kb. 35 %-ban található. A nemzeti és nemzetközi regiszterek segítségével kb. 50-60 %-ban lehet önkéntes nem rokon donort találni a betegek számára. A HLA-tulajdonságot tekintve különleges vagy kisebbségekhez tartozó betegek számára a donorregiszterekben nagyon nehéz vagy lehetetlen megfelelően alkalmas donort találni.

Ma már az önkéntes felajánlás alapján gyűjtött köldökzsinórvér fagyasztása és tárolása is megoldott, és a nemzetközi regiszter elérhető minden transzplantáló központ számára.

#### *A vérképző őssejtek gyűjtése és infúziója*

A három jól ismert és alkalmazott őssejt-forrás a csontvelő, perifériás vér őssejt (PBSC) és a köldökzsinórvér (CB) (Reiffers, 1998; Gorin, 1999; Broxmeyer, 1989; Gluckmann, 1989). A két fő transzplantációtípus az allogén, amikor más egyénből származnak a sejtek, illetve az autológ, amikor a beteg a saját maga donora. Az allogén transzplantáció során frissen levett sejteket transzplantálnak. Autológ transzplantáció során fagyaszttva tárolt, majd felolvasztott sejteket alkalmaznak. Az allogén transzplantáció egyik altípusa a nem-rokon donor sejtekkel végzett transzplantáció, amikor a donort, aki önkéntesen jelentkezett donációra, hazai vagy nemzetközi donor várólistán tartják nyilván. A beteg HLA-típusához keresik a megfelelő donort, majd újbóli beleegyezés, kivizsgálás és részletes immunológiai egyeztetések után kerül sor a transzplantálandó sejtek levételére és beadására.

*Csontvelői sejtek nyérése:* Allogén transzplantáció során az egészséges donortól, vagy

autológ transzplantációra készülve a megfelelő klinikai állapotú betegtől, altatásban, vagy gyakrabban spinális érzéstelenítésben, a hátsó csípőtöviséből többszörös aspirációval nyerhető a megfelelő mennyiségű,  $3-5 \times 10^8$ /recipiens ttkg mononukleáris sejtet tartalmazó csontvelő. Az alvadásgátló csontvelői sejteket megfelelő előkészítés után infúzió formájában kapja meg a beteg (recipiens).

*Perifériás vér-összejt (PBSC) nyérése:* A PBSC gyűjtése *aferezis* révén, a keringő vérből történik. Allogén transzplantáció esetén az egészséges donor nagy dózisu granulocita növekedési faktor előkezelésben részesül (G-CSF), mely lehetővé teszi, hogy a csontvelőből a vérbe kerüljenek a transzplantációra alkalmas őssejtek és elődsejtek. Autológ transzplantáció során az őssejtgyűjtést megelőző kezelést az alapbetegség határozza meg. Malignus hematológiai betegségben gyakran összekötik a sejtgyűjtést a kemoterápiával, amit nagy dózisu G-CSF adása követ, és alkalmas sejt szám mellett kezdődik el a sejtgyűjtés. Nem malignus betegségekben G-CSF (+- ciklofoszfamid) előkezelés elégséges. Minden esetben a G-CSF kezelés teszi lehetővé, hogy a csontvelőből nagymennyiségű őssejt és korai vérképző elődsejt kerüljön a keringésbe. Az aferezis révén gyűjtött mononukleáris sejtek között megszámlálhatók a CD34 antigént hordozó sejtek (őssejtek és korai progenitorok), ezáltal a szükségesnek tartott  $3-5 \times 10^6$ /recipiens ttkg CD34+ sejt transzplantációja biztosítható.

*Köldökzsinórvér-gyűjtés:* Az allogén transzplantáció speciális formája, melynek sajátossága, hogy az adományozott köldökzsinórvért lefagyaszttva tárolják a felhasználásig. Az adományozás, levétel, fagyasztás, tárolás és biztonsági vizsgálatok részleteit nemzetközi szabályrend tartalmazza. Tekintve, hogy a köldökzsinórvér visszaadása transzplantációt jelent, a transzplantáció szabályainak minden esetben teljesülniük kell.

**Veleszületett**

Immunhiányos állapotok  
 Vérbepézőszervi betegségek  
 Vörösvérsejt-zavarok (anémiák)  
 Fehérvérsejt-zavarok (neutropeniák)  
 Vérlemeztke-zavarok (trombocitopeniák)  
 Veleszületett anyagcserezavarok

**Szerzett**

Aplasztikus anémia  
 Szerzett immunhiány szindróma  
*Tiszta vörösvérsejt aplázia*  
*Tiszta megakariocita hiány*  
*Langerhans histiocitózis*  
 Autoimmun betegségek  
 (Ritka az allogén transzplantáció,  
 főként autológ átültetés történelk)

1. táblázat • Allogén vérbepéző összejt transzplantációval kezelhető nem malignus betegségek

A nemzeti köldökzsinórvér-bank létrehozása és a nemzetközi hálózatba történő bekapcsolódás hazánkban még kialakítás alatt áll.

*Rokon és nem-rokon donortól származó sejtkekkel végzett transzplantáció*

Az allogén transzplantáció számos nem malignus betegségben menthet életet. E betegségek legtöbbször gyermekkorban jelentkezik, immunológiai, vérbepézőszervi, anyagcsere vagy egyéb eredetű (1. táblázat).

Mind gyermek-, mind felnőttkorban felléphetnek azonban olyan, másként nem gyógyítható malignus vérbepézőszervi és nyirokszervi betegségek is, amelyekben az egyetlen ma ismert gyógyító eljárás az allogén transzplantáció (2. táblázat).

Az allogén transzplantációhoz a megfelelő donorkiválasztás, a donor és recipiens HLA egyeztetése (szerológiai, funkcionális, molekuláris módszerek), a recipiens orvosi szempontból történő előkészítése, a donor előkészítése és a transzplantáció biztonságos elvégzésének biztosítása szükséges (Gratwohl, 2002).

*Kondicionáló kezelés*

Megfelelő donor és recipiens esetén a beteg speciális előkezelésben (kondicionálás) részesül, melynek célja a beteg saját vérbepéző rendszerének és immunrendszerének elpusztítása, alkalmassá téve ezáltal a beteget a donorsejtkek befogadására.

A kondicionáló kezelés az alapbetegségtől függően változik. Nem malignus betegségekben enyhébb; a cél az immunológiai előkészítés, azaz a donorsejt megtapadásának a biztosítása. Malignus betegségekben a transzplantációt előkészítő hagyományos kezelés (kondicionálás) a nagy dózisú kemoterápia egésztest-besugárzással (total body irradiation – TBI) vagy sugár nélkül. A sugárkezelést nagy dózisban adott kemoterápiás szerek helyettesíthetik. Ezt a kezelést arra a hipotézisre alapozták, hogy a csontvelői sejteket elpusztító dózisú (mieloablatív) kemoterápia és a TBI nemcsak a gazdászervezet vérbepéző- és immunrendszerét pusztítja el, de teljesen kiirtja az alapbetegség maradványsejtjeit is. Azonban ismertté vált, hogy ez az intenzív kondicionáló kezelés toxikus hatása a nem-hematológiai szervekre, így a

**Allogén**

Akut leukémiák  
 Krónikus mieloid leukémia  
 Mielodiszpláziás szindróma  
 Ritka mieloproliferatív betegségek

**Autológ**

Malignus limfomák  
 Mieloma multiplex  
 Szolid tumorok  
 Egyéb betegségek

2. táblázat • Rosszindulatú hematológiai betegségekben végzett transzplantációk formái

gyomor, a máj, a tüdő és a szív is károsodhat. A ma már hagyományosnak tekinthető nagy dózisú kondicionáló kezelést ezért fiatalabb (50-55 év alatti) betegek kezelésében javasolják alkalmazni, akik életfontos szervei orvosi szempontból jó állapotban vannak. Ez a korlátozás azonban sok beteget kizár a transzplantációs kezelés lehetőségéből.

Az a koncepció, hogy a dózis intenzitásának fokozása önmagában szükséges és elégséges a daganat teljes elpusztításához (eradikáció), már a HSCT korai történetében kérdésessé vált. Megfigyelések szerint a relapszus-mentes túlélés nem a kondicionálás erőteljeségével, hanem az akut és a krónikus graft-versus-host betegséggel (GVHD) van összefüggésben. Tekintve, hogy mindkét reakció kulcssejtje a donor T-sejt, az érdeklődés a kevésbé toxikus kondicionáló kezelés és kiegészítő donor T-sejt terápia felé irányult.

#### *Nem-mieloablatív kondicionáló kezelések*

Az utóbbi 6-7 évben a klinikai kutatások középpontjába kerültek a csontvelői vérképzést nem teljesen elpusztító transzplantációs előkezelésekkel (kondicionálás) kapcsolatos vizsgálatok. A nem-mieloablatív kondicionáló stratégia alapja, hogy kevésbé toxikus szereket alkalmaz, és nem pusztítja el teljesen a csontvelői vérképzést. Ez a kondicionáló kezelés sem nélkülözi azonban az erőteljes immunszuppressziót, mivel ez biztosítja a beadott donorsejtek megtapadását. A donorsejt-megtapadás mellett további cél az alapbetegség elpusztítása, melyet ebben az esetben ismételt adott, ugyanattól a donortól származó, T-limfocita infúziókkal lehet elérni. A „nem-mieloablatív” transzplantáció tehát kezdetben olyan *kevert kíméra* állapothoz vezet, amelyben donor és recipiens eredetű vérképzés együtt van jelen, de a donor T-limfociták ismételt adása végül donor eredetű stabil vérképzést és szabályos graft versus leukaemia (GVL) hatást képes eredményezni. A kevésbé toxikus

előkezeléssel a transzplantáció azok számára is elérhető, akikben a hagyományos nagy dózisú kezelés életveszélyes szövődményeket okozna (McSweeney, 1999).

#### *Az őssejt-transzplantáció utáni sejtviisszatérés és immunológiai szövődmények*

A hemopoetikus őssejt-transzplantáció célja az alapbetegség teljes kiirtása, a betegek teljes meggyógyítása. Az egészséges sejtpopulációt allogén transzplantációban a donorsejtekből kialakuló vérképzés és immunológiai rekonstitúció biztosítja. A sejtviisszatérés kinetikáját és az immunológiai-hematológiai rekonstrukciót korábbi munkánkban összefoglaltuk (Pálóczi, 2003). Az allogén donorsejtek funkciója a recipiens környezetben immunológiai szempontból nem zökkenőmentes, ezért sikeres transzplantációt követően mind akut, mind krónikus immunológiai alapú szövődményekkel (akut és krónikus GVHD, immunhiányos állapot) számolnunk kell. Azonban az allogén transzplantáció során kialakuló alloimmun reakció, a GVHD, bár nemkívánatos szövődmény, igen jelentős pozitív hatással is rendelkezik. Ez a hatás a graft versus leukaemia effektus, melynek során a donor T-sejtek képesek a leukémiás sejtek (egyéb daganatsejtek) felismerésére és elpusztítására a recipiens szervezetben, biztosítva így a teljes gyógyulás lehetőségét.

Az allogén transzplantációhoz viszonyítva autológ transzplantáció után a vérképző és immunológiailag aktív sejtek visszatérése gyorsabb, az infekciók száma kisebb. Tekintve, hogy saját sejtek transzplantációja történik meg, semmilyen immunológiai szövődmény-nyel nem kell számolnunk. Nincs GVHD, a beteg nem igényel immunszuppresszív kezelést. Egyúttal viszont hiányzik a GVL-8000hatás is, ami miatt a teljes gyógyulás bizonytalan, a relapszus esélye nagyobb. Ezt a negatív hatást az autológ transzplantációk utáni kezelések (pl. immunterápia) próbálják ellensúlyozni.

*A transzplantációk eredményessége: túlélés és betegségmentes túlélés*

A transzplantációk eredményességét betegcsoportonkénti bontásban vizsgálják. Ezen belül a transzplantáció eredményességét a betegség klinikai stádiuma, a betegség időtartama, a betegek kora, a transzplantáció típusa (allogén vagy autológ), a kondicionáló kezelés milyensége és a beadott sejtszám mennyisége alapján is bonthatjuk. Ilyen részletes feldolgozás meghaladja a jelen munka kereteit. Kihangsúlyozást érdemel, hogy a hagyományos kezelésekhöz képest a transzplantáció teljes gyógyulást (allogén), vagy hosszú betegségmentes periódust (allogén, autológ) biztosít.

Nemzetközi adatfeldolgozások bizonyítják, hogy az allogén őssejtátültetés súlyos aplasztikus anémiában, súlyos kombinált immunhiányban, egyéb fatális veleszületett genetikai betegségekben, krónikus mieloid leukémiában, mielodiszpláziában, nagy rizikójú vagy előrehaladott akut mieloid és akut limfoid leukémiában ma az első választandó kezelést jelentheti, azonban a döntést mindig a beteg állapotának, a betegség stádiumának és a beavatkozás veszélyeinek gondos mérlegelése előzi meg.

Az autológ HSCT a különböző malignus limfómákban és krónikus limfoproliferatív betegségekben jelentősen megnövelte a túlélés és a betegségmentes túlélés esélyét. A beavatkozás egyes szolid tumorokban és súlyos autoimmun betegségekben is hatékonynak bizonyult (Maris – Storb, 2001).

*A jövő alkalmazási lehetőségei: vérbépző őssejt alapú génterápia? Plasztikus szöveti őssejtek alkalmazása?*

A klinikai felhasználhatóság szempontjából jelentős előrelépést jelent a CD34 antigént hordozó sejtek megkötésén és izolálásán alapuló szelekció, ami lehetővé teszi, hogy tiszta CD34<sup>+</sup> sejteket nyerjünk transzplantáció céljára. Ezt

a technikát kiegészíti a malignus sejtek ismert sejtfelszíni antigének révén történő izolálása és eltávolítása, például anti-CD20 monoklonális antitest segítségével történő B-sejt eltávolítás, valamint a T-sejtek CD3 antigénje révén történő T-sejtmentesítés. Mindezek a lehetőségek hazánkban is elérhetőek, és ma már a klinikai gyakorlat részét képezik.

A CD34<sup>+</sup> sejtek izolálása lehetővé teszi növekedési faktorokat tartalmazó tenyésztő közegben történő felszaporításukat (*ex vivo*), ezáltal a transzplantáció szempontjából optimális sejtszám elérését.

Ugyancsak erőfeszítések történnek a CD34 antigén segítségével izolált őssejtek további klinikai felhasználására génterápián keresztül. Ez a lehetőség elsősorban az egy génhibán alapuló genetikai betegségekben ígéretes, de a transzplantáció területén is alkalmazhatónak látszik (öngyilkos gén bevitel, kemoterápia-rezisztencia gén bevitel).

A génterápia lehetőségei mellett rendkívül izgalmas és ígéretes a *szöveti őssejtek plaszticitásával* foglalkozó kutatási terület. A vérbépző őssejt többirányú fejlődési potenciálját már igazolta a transzplantáció több mint harmincéves klinikai eredményessége, azaz, hogy a donor őssejt (vagy saját őssejt) a transzplantáció után, a vérbépző rendszer és immunrendszer minden sejtjének kialakítására képes. Ma már az is igazolást nyert, hogy a vérbépző őssejt képes nem-hemopoetikus szöveti sejtek képzésére is. Megfigyelték, hogy a csontvelő-transzplantált betegek májsejtjeinek 1-2 %-a általában donor eredetű. Kísérleti stádiumban van az őssejtek alkalmazása a szívizom, idegrendszer, vázizom-, porc- és csontszövet és legújabban a vese mesangiális sejtjeinek regenerációjában. A folyamatosan növekvő számú kísérleti adat megdönteni látszik a vérbépzés hierarchikus voltára vonatkozó dogmát, és egyre dominálabb az a nézet, hogy a vérbépző őssejt egyike azon szöveti őssejteknek, melyek funkcionálisan

plasztikusak és jelentős szerepet képviselnek a szöveti regenerációban (Vas, 2002). Mindaddig azonban, amíg a kutatások az egyre nagyobb számú kérdésre nem adnak megnyugtató választ, a hematológusok és a csontvelő- (őssejt) transzplantátorok a „hagyományos” transzplantációs módszereket alkalmazzák a betegségek kezelésében és a betegek gyógyításában.

*A vértképző őssejt-transzplantáció hazai elindítói és a jelenleg működő transzplantációs központok*

Hazánkban két intézmény [SOTE I. Belklinika, Budapest, dr. Kelemen Endre: első őssejt-transzplantáció: 1973; első csontvelő-transzplantáció: 1984 (Kelemen, 1984); Országos Haematológiai és Vértranszfúziós Intézet, Budapest, dr. Hollán Zsuzsa, dr. Poros Anna: első csontvelő-transzplantáció: 1984 (Poros, 1989)], Európában az elsők között, kapcsolódott be a nemzetközi csontvelő-transzplantációs aktivitásba. A szervezett, európai színvonalú transzplantáció feltételrendszerének kialakítása dr. Hollán Zsuzsa munkásságának eredménye (immungenetika, citogenetika, őssejtkutatás, a csontvelőfeldolgozás és -tárolás feltételei, molekuláris genetika, transzfuziológia, immunológia). Létrejött az egészségsugárkezelés feltételrendszere az Országos Onkológiai Intézetben (dr. Petrányi Júlia). A transzplantációs centrumok számának bővülése szükségessé tette a hazai Országos Csontvelő-transzplantációs Bizottság megalakulását (dr. Petrányi Győző), mely úttörő szerepet játszott a nemzeti transzplantációs értékrend és irányelvek kialakításában. Elindult a hazai önkéntes csontvelődonor-toborzás, majd sikerült bekapcsolódnia a nemzetközi donorhálózatba, mely alapját jelentette az idegen donoros transzplantációknak (dr. Gyódi Éva, dr. Rajczy Katalin).

Jelenleg öt, az Európai Csontvelő-transzplantációs Munkacsoport (EBMT) által regisztrált transzplantációs centrum működik ha-

zánkban (Országos Gyógyintézeti Központ, Budapest; Szent László Kórház, Budapest, Miskolc, Pécs, Debrecen). A hazai transzplantációk elindulása óta kb. kétszáz közlemény jelent meg a tudományterület vezető transzplantációs, hematológiai és immunológiai folyóirataiban (*Bone Marrow Transplantation, Leukemia, Acta Hematologica, Immunology Today, Transplantation Immunology, European Immunology, Tissue Antigens* stb.). Az eredmények hazai lapokban is rendszeresen ismertetésre kerülnek.

Feltétlenül kiemelésre érdemes, hogy három, sikeresen védett PhD-dolgozat témája volt már a csontvelő (őssejt)-átültetés: dr. Masszi Tamás, Szent-László Kórház, Budapest (2000); dr. Barta Anikó, Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest (2001); dr. Kriván Gergely, Szent László Kórház, Budapest (2003). Mindezek aktív klinikai és tudományos tevékenységet igazolnak a transzplantáció területén.

*Munkacsoportunk főbb klinikai és kutatási területei*

A csontvelő-átültetés interdiszciplináris összefogást és együttműködést igényel. Intézetünkön belül is több munkacsoport vett részt a transzplantációval kapcsolatos határterületi kutatási munkákban:

- Az őssejtek funkcionális vizsgálatai (Gidáli J., Fehér I., Uher F.);
- A citotoxikus T-limfocita prekurzor sejtek vizsgálatai (Kotlán B.);
- Citokin mechanizmusok tanulmányozása (Pócsik É.);
- Maradék leukémia és kevert kimerizmus vizsgálatok (Földi J., Páldi-H P., Tordai A.);
- A HLA genetikai polimorfizmussal és szervtranszplantációval kapcsolatos kutatások (Petrányi Gy., Gyódi É., Rajczy K., Padányi Á.);
- Immunszerológiai vizsgálatok (Puskás É., Miklós K., Füst Gy., Varga L., Németh J.);

- Immunfenotípus kutatások (Gopcsa L., Jakab K., Pálóczi K.)
- Új lehetőségek az akut leukaemiák diagnosztizálásában és kezelésében (Naha-jevsky S., Lovas N., Poros A.)

Transzplantációs témájú közlemények megjelenését az alábbi kutatások segítették:

1.) A rosszindulatú hematológiai betegségek immunfenotípus vizsgálatai: diagnózis, differenciál diagnosztika, a maradék leukémia/limfoma sejtek meghatározása.

2.) Az allogén transzplantációk utáni szövődmények vizsgálata: Összefüggés felvétele a gamma/delta T-sejtek nagyobb száma és az akut GVHD között; A köldökzsínórvér, mint potenciális őssejt-forrás részletes immunológiai (immunfenotípus és funkcionális)

jellemzése; A transzplantáció után kialakuló T- és B-sejt repertoár jellemzése.

3.) Klinikai jellegű, de tudományos szempontból jelentős, nemzetközileg elismert eredmények: A kevésbé toxikus, ún. „non-myeloablative” kezeléssel transzplantált betegek klinikai és immunológiai tanulmányozásának kiszélesítése Kelemen Endre megfigyelési nyomán (Kelemen, 1998); Az első hazai autológ perifériás őssejtátültetés elvégzése krónikus mieloid leukémiában; A transzplantált recipiensben a donor eredetű sejtekből kialakuló, ún. donor leukémia igazolása (Gopcsa, 2002).

Kulcsszavak: *vértképző őssejt, csontvelő, perifériás vér, köldökzsínórvér, transzplantáció*

#### IRODALOM

Broxmeyer, Hal E. – Douglas, Gordon W. – Hangoc, Gao et al. (1989): Human Umbilical Cord Blood as a Potential Source of Transplantable Hematopoietic Stem/Progenitor Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. **86**, 2828-2832

Gluckman, Eliane – Broxmeyer, Hal E. – Auerbach, Arleen D. et al. (1989): Hematopoietic Reconstitution in a Patient with Fanconi Anemia by Means of Umbilical Cord Blood from an HLA-Identical Sibling. *New England Journal of Medicine*. **321**, 1174-1178

Gopcsa László – Barta A. – Bányai A. – Kónya M. – Pajor L. – Földi J. – Pálóczi K. (2002): Acute Myeloid Leukaemia of Donor Cell Origin Developing 5 Years After Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Chronic Myeloid Leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. **29**: 449-52

Gorin, Norbert-Claude (1999): *Clinical Haematology. Peripheral Stem Cells in Bone Marrow Transplantation*. Bailliere Tindall, London

Gratwohl, Alois – Baldomero, H. – Horisberger, B. – Schmid, C. – Passweg, J. – Urbano-Ispizua, A. (2002): Current Trends in Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Europe. *Blood*. **100**, 2374-2386

Kelemen, Endre – Jánossa Margit – Tariska Éva (1984): Blastos fázisba került idült granulocytás leukaemia gyógyulása előzetes sugárkezelés nélkül végzet csontvelőátültetés után. *Orvosi Hetilap*, **125**, **45**, 2725-2728

Kelemen Endre – Masszi T. – Reményi P. – Barta A. – Pálóczi K. (1998): Reduction in the Frequency of Transplant-Related Complications in Patients with Chronic Myeloid Leukemia

Undergoing BM Transplantation with a New, Non-Myeloablative Drug Combination. *Bone Marrow Transplant*. **21**, 747-749

Maris, Michael B. – Storb, Rainer (2001): Hematopoietic Stem Cell Transplantation. in: Austen, K. Frank – Frank, M. M. – Atkinson, J. P. – Cantor, H. (eds.). *Samster's Immunologic Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 1095-1121

McSweeney, Peter A. – Storb, Rainer (1999): Mixed Chimerism: Preclinical Studies and Clinical Applications. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. **5**, 192-203

Pálóczi Katalin (2003): Az immunrendszer újrakejlődése csontvelőátültetés követően: az allogén őssejterápia immunológiai vonatkozásai. *Magyar Tudomány*. **4**, 477-487

Poros Anna – Petrányi J. – Harsányi V. – Mód A. – Bemyák J. – Hollán Zs. (1989): Initial Experiences in Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Leukaemias: Report of National Institute of Haematology and Blood Transfusion (Hungary). *Folia Haematologica (Leipzig)*. **116**, 409-411

Reiffers, Josy – Goldmann, John M. – Armitage, James O. (eds.) (1998). *Blood Stem Cell Transplantation*. Martin Dunitz, London

Thomas, E. Donnall – Blume, Karl. G. – Forman, Stephen. J. (eds.) (1999): *Hematopoietic Cell Transplantation*. Blackwell, Malden, USA

Vas Virág – Hajdu M. – Pálóczi K. – Uher F. (2002): Alternative Views of Tissue Stem Cell Plasticity. *Haematologica*. **32**, 1-16