

AZ IMMUNRENDSZER ÚJRAFEJLŐDÉSE CSONTVELŐ-ÁTÜLTETÉST KÖVETŐEN: AZ ALLOGÉN ÖSSEJTTERÁPIA IMMUNOLÓGIAI VONATKOZÁSAI

Pálóczi Katalin

a MTA doktora, tanszékvezető egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem, Immunológiai-Haematológiai-
Tranzsfúziológiai Tanszék, Országos Gyógyintézeti Központ, Haematológiai és Immunológiai Intézet,
Budapest – k.paloczi@ohvi.hu

Bevezetés

Bár voltak korai, szórványos elképzelések arról, hogy csontvelői sejtek adása egyes anémiák és leukémiák kezelésében hasznos lehetne, a második világháború atombombázódzataiban kialakult csontvelői sugárhalál döbbsentette rá a kutatókat, hogy mennyire szükség lenne a károsodott csontvelő pótlására. A csontvelő-átültetéssel kapcsolatos kutatások kezdeti kiemelt támogatása is az emberet erő ionizáló sugárzás patofiziológiájának jobb megértését szolgálta. Több mint négy évtizedet ölel fel a humán allogén csontvelő-átültetés története, melynek során 1957-ben elsőként – a később Nobel-díjjal jutalmazott – E. Donnell Thomas számolt be humán intravénás csontvelőinfúzió alkalmazásáról. Az azt követő tíz év alatt az őssejt kutatás hatalmas lépésekben fejlődött, de a csontvelő-átültetés sikeres alkalmazásához még hiányoztak az immunológia eredményei. A szövet-összeférhetőségi tulajdonságok kutatása, a fő hisztokompatibilitási antigének (major histocompatibility complex – MHC) felfedezése adta azt az alapot, amely nélkülözhetetlen a szerv- és szövet-transzplantációkban. Nyilvánvalóvá vált, hogy azonos fajon belül, az egyedek közötti sikeres csontvelő-átültetés alapja is a fő MHC (humán leukocita antigén – HLA) anti-

gének egyeztetése és azonossága. Az is világossá vált, hogy más egyénből származó sejtekkel történő (allogén) transzplantáció szövdményeiért az alloimmun reakciót közvetítő T-limfociták a felelősek. Később lehetővé vált a nem rokon-donorral történő transzplantációk végzése, és a csontvelő mellett, a perifériás vér mononukleáris sejteivel történő transzplantáció is. 1989-ben új őssejtforrásként jellemezték a köldökzsinórvért, melyet még abban az évben követett az első sikeres köldökzsinórvérrel történő transzplantáció. A csontvelő-transzplantáció területéről áttekinthetetlen számú közlemény jelent meg és számos összefoglaló mű készült. Jellemzőként csak néhány összefoglaló kötetet említünk az utóbbi évekből (Thomas, 1999; Reiffers, 1998; Gorin, 1999).

Ma számos, főként a vérképző rendszerből kiinduló rosszindulatú megbetegedés, öröklött immunhiányos állapot és anyagcserebetegség, valamint egyéb vérképzőszervi rendellenességek egyetlen gyógyító terápiája a csontvelő-, pontosabban a vérképző őssejt-transzplantáció (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT).

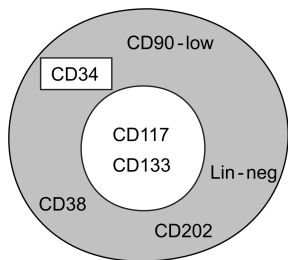
A beavatkozás lényege, hogy megfelelő kemoterápia vagy kemo- és radioterápia segítségével (mieloablatív és immunszuppresszív kezelés) elpusztítjuk a beteg saját

csontvelői vérszélképzését és immunrendszerét, majd egészséges mononukleáris sejteket, közöttük hemopoetikus őssejteket juttatunk a szervezetébe. Ha az őssejt graft megtapad és növekedésnek indul, a recipiensben új – immár egészséges –, donor eredetű vérképző és immunrendszer alakul ki. A transzplantáció tehát a hemopoetikus őssejtek rendkívüli önfenntartó képességén és pluripotenciáján alapul.

A ma alkalmazott őssejtforrások a csontvelő, a perifériás vér és a köldökzsinórvér. A graft eredete szerint a transzplantáció lehet: allogén (testvér, rokon, nem-rokon donor), autológ (a beteg a saját maga donora) és szingén (egyvetéjű ikertestvér a donor).

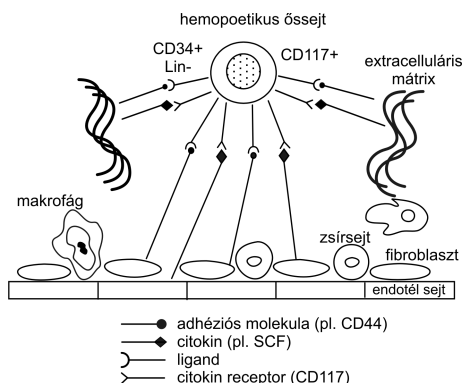
A transzplantátum (graft) sejtjei összetétele – a vérképző őssejtek

A transzplantált csontvelő és a perifériás vérből gyűjtött mononukleáris sejtörmeg – mint leggyakoribb őssejtforrások – nemcsak őssejteket tartalmaznak. A graft olyan mononukleáris sejtekből áll, melyek között dominálónan nagy számú az érett T-limfocita. Ezenkívül érett B-limfocita, éretlen, de már bizonyos differenciálódási irányba elkötelezett limfoid és mieloid progenitor sejtek (elődsejtek) és el nem kötelezett vérképző (szöveti) őssejtek vannak jelen. A transzplantáció sikeressége egyértelműen összefügg a donor graft őssejtszámával. Emberben a vérképző őssejtek (progenitorsejtek) a CD34 antigén jelenlétével jellemezhetők legkönnyebben.



1. ábra • A vérképző őssejt/progenitorsejt ma ismert felszíni antigénei (l.: 1. táblázat)

A CD34+ sejtek monoklonális antitest segítségével jelölhetők, és gyors, áramlási citometrián alapuló eszközzel mérhetők. Számuk meghatározható a csontvelőben és a perifériás vérben is, sőt a CD34+ sejtek bizonyos körülmények között szelektálhatók és ilyen formában transzplantálhatók. A transzplantáció során beadásuk intravénás úton történik. A keringésbe adott őssejtek feladata, hogy megtalálják a megfelelő mikrokozonyezetet, ez esetben a csontvelői strómát. Feltehetően a stróma hívójelei (citokinek, adhéziós molekulák) és szabályozó molekulái teszik lehetővé a keringő őssejt kitapadását (engraftment),



2. ábra • Az őssejt és a megfelelő mikrokozonyezet (csontvelői stróma) kapcsolata (l.: 1. táblázat)

majd osztódását és differenciálódását. (a szemközti oldalon)

A transzplantált őssejt minden vérképző sejtors kialakítására képes. A csontvelőben a donor eredetű vérképző sejtek megjelenése a vérben 2-4 hetet, néha hosszabb időt vesz igénybe. Autológ transzplantáció esetén a kialakuló csontvelői repertoár egyértelműen, immunológiai szempontból is „saját”.

Allogén transzplantáció esetén a donor őssejtből kialakuló csontvelői sejtörmeg donor eredetű, míg a stróma és egyéb mikrokozonyezeti sejtek recipiens eredetűek. Sike-

(allogén) sejtek elpusztításában, ezáltal a rosszindulatú alapbetegség teljes leküzdésében (Thomas, 1999; Plett, 2002).

Autológ őssejt-transzplantáció

Az őssejtforrás a klinikai gyakorlatban a saját csontvelő vagy saját perifériás vérből nyert mononukleáris sejtömeg. (Elméleti lehetőség a saját köldökzsinórvér felhasználása is, azonban tekintve a szóba jöhető betegségek ritka előfordulását és a köldökzsinórvér-autológ transzplantáció egyéb limitáló tényezőit, erre elvétve kerülhet sor). Saját csontvelői vagy perifériás vér őssejtek transzplantációja esetén értelemszerűen semmilyen káros immunológiai reakcióval nem kell számolnunk. Az alloimmun reakció elmaradása azonban az autológ transzplantáció leggyakoribb szövődményét, a betegség visszaesését (relapszus) eredményezheti, mivel immunológiai szempontból ugyanazon sejtek kerülnek visszaadásra, melyek az eredeti kóros sejtklónt nem tudták elpusztítani. Ebben a transzplantáció-típusban tehát a gyógyulást egyedül a nagy dózisz kemoterápiára/irradiációra alapozzuk (Gratwohl, 2002).

Az immunrendszer rekonstitúciójának kinetikája allogén csontvelő átültetés után

Transzplantáció után a hemopoetikus őssejt megtapadása és a normál csontvelői funkció kialakítása csak akkor lehetséges, ha az őssejt megtalálja a megfelelő mikrokozonyezetet, ott megtelepszik, osztódik és differenciálódik. Feltételezhető, hogy bonyolult mechanizmus, köztük adhéziós molekulák és receptoraik, citokinek és receptoraik, valamint az endotélsejtek és a stróma többi alkotóeleme segítenek a megfelelő mikrokozonyezet megtalálásában. Kísérletes adatok alapján feltételezhető, hogy az őssejt megtapadása a megfelelő mikrokozonyezet által irányított folyamat (Oostendorp, 2000).

Az új csontvelői sejtek visszatérési kinetikáját és funkcióját több tényező befolyá-

solja: a recipiens eredetű sejtek eltűnési sebessége, a transzplantátum sejtösszetétele, közöttük az érett, immunkompetens sejtek jelenléte a donor graftban, és az őssejtekből/elődejtekből kialakuló donor eredetű vérképző sejtisorok megjelenése (Reiffers, 1998; Thomas, 1999; Pálóczi, 2000).

A fagocitasejtek regenerálódása

Két-három hétig tartó sejtthiány után – a graft megtapadásának első jeleként – donor eredetű neutrofil granulociták és monociták jelennek meg a transzplantált betegek vérében. Az új, donor eredetű sejtek már képződésükkor rendelkeznek fagocitáló és baktériumölő képességekkel, azonban kemotaktikus aktivitásuk lényegesen csökkent, és csak néhány hónap alatt regenerálódnak. A monociták számszerű regenerációja mintegy hat, a szöveti (tüdő, máj) makrofágoké tizenkét hétig tart. Az új mononukleáris fagocitasejtek egyéb funkcióikat tekintve is, mint IL-1 és prosztoglandin E2-termelés, antigénfeldolgozás és bemutatás stb., teljesen épek.

NK-sejtek

A természetes ölösejtek (natural killer – NK-sejtek) a filogenetikailag legősibb limfociták. Vírusfertőzött saját sejteket, különböző allogén sejteket és daganatsejteket képesek elpusztítani. Citotoxikus aktivitásuk nem áll MHC korlátozás alatt. Fejlődésük a timusztól független. Őssejtátültetés után a limfociták közül először ezek a CD3-CD16+CD56+ fenotípusú sejtek jelennek meg a recipiensben. Az NK-sejtkészlet egy hónap alatt számszerűen és a funkciót tekintve is normalizálódik. Aktivációjuk és proliferációjuk azonban a rendelkezésre álló interleukinek (elsősorban IL-2 és IL-12) mennyiségétől, azaz a T-limfociták és antigénbemutató sejtek működésétől is függ.

T-limfociták

A CD3+ T-limfociták relatív száma mintegy három-hat hónap alatt normalizálódik a

transzplantált betegekben. Mivel a CD4+ T-limfociták (Th-sejtek) relatív és abszolút mennyiségének normalizálódása általában lassú folyamat, míg a CD8+ T-limfociták (Tc-sejtek) regenerációja igen gyors, a CD4:CD8 sejtarány a betegekben tartósan eltolódik a CD8+ limfociták irányába (élettani körülmények között CD4:CD8=1,4:1). Jellemző, hogy az őssejt-transzplantáció után megjelenő Th-sejtek dominálón CD45RO+, azaz memória T-sejtek. A naiv, CD45RA+ Th-sejtek regenerálódása igen lassú, évekig is eltartó folyamat, melynek következménye, hogy a T-sejtek új antigénre történő reakciója hibásan alulműködő. Ugyanakkor a transzplantáció után keletkező CD8+ T-limfociták között általában normális arányban fordulnak elő naiv (CD45RA+) és memória- (CD45RO+) sejtek. Végül a transzplantáció utáni korai (3-6 hónap) T-sejt készlet további fontos jellemzői: gamma/delta típusú T-sejt receptort hordozó T-limfociták relatív gyakoriságának megnövekedése, valamint egyéb, nem hagyományos fenotípusú T-sejtek megjelenése. Érdemes azzal is foglalkozni, hogy az őssejt-transzplantált betegek érett T-sejtjei legalább négyféle forrásból erednek: 1) a graftban jelen lévő, funkcionálisan érett donor eredetű T-sejtek; 2) a graftban található, szintén donor eredetű hemopoetikus ősejt-ből és limfo-hemopoetikus elődsejtekből képződő új T-sejtek; 3) a recipiens mieloablatív kezelést túlélő vércépző őssejtjeiből származó T-sejtek; 4) a recipiens nyirokcszerveiben túlélő érett T-limfociták. A harmadik és főleg a negyedik forrás – a recipiens kondicionáló kezelést túlélő T-limfocitái - akkor kapnak fontos szerepet a regenerációban, ha a transzplantációt T-sejt mentesített grafttal végezzük. Ilyenkor kevert (donor/recipiens) T-sejt kimerék keletkeznek. (A T-sejt-mentesítés az alloimmun reakció megelőzését szolgálja, de mivel számos hátránnyal – relapszus, graftelégtelenség – jár, ritkán alkalmazzuk). A nem T-sejt mentesített graft-

tal transzplantált betegekben kialakuló perifériás T-sejt készlet viszont az esetek többségében donor eredetű, tehát egyértelműen a graftból származik.

Felnőtt korú transzplantált betegekben további kérdés, hogy a fiziológiásan visszafelődő és a kondicionáló kezelés által is károsított timusz képes-e a T-sejtek képzésére. A CD45RA+ Th-sejtek hiánya a timuszfüggő T-sejt érés hiányát is jelzi. Kísérletesen igazolták, hogy a csontvelőgrafttal a recipiens szervezetébe bekerült nagyszámú T-sejt a perifériás nyirokcszervek üresen maradt T-sejt ariáiban tapad meg, és – feltehetően antigén stimulus hatására – osztódik. Ezek a sejtek azonban memória T-sejtek, és jelentős részük aktivált állapotban van. Rendkívül érzékenyek a programozott sejthalál (apoptózis) kiváltó jelzésekre. A CD4+ T-sejtek lassú regenerációjában az alkalmazott immun-suppresszív kezelés is szerepet játszhat, de a fentiek alapján érthető, miért dominálnak tartósan a memóriasejtek az átültetés után kialakuló Th-sejt készletben, és miért áll fenn T-sejt defektus a transzplantált betegekben (Parkman, 1997).

B-limfociták

A csontvelő/perifériás vér őssejt-átültetés után tartós – egy-két- esetleg sokéves – humorális immunhiány is észlelhető. Ennek okaként feltételezhető, hogy a csontvelőből a perifériás nyirokcszervekbe kikerülő B-sejt készlet funkcionális érese időt igénylő folyamat, másrészt a T-sejtek regenerációjának zavarai hátráltatják a kialakuló B-sejt funkciókat, különösen az antigénspecifikus ellenanyag termelést.

A betegek szérum-immunglobulin szintje a kondicionáló kezelést és transzplantációt követő első egy-két hónapban erősen csökken, de az ellenanyagmolekulák sohasem tűnnek el teljesen a keringésből. Ez – mivel az immunglobulinok fél életideje a szérumban rövid (IgM és IgA: ~4 nap, IgG: ~21 nap)

CD-kód	Funkció	Normál szöveti megoszlás
CD3	T-sejt receptor-komplex része	Timociták, T-sejtek
CD4	Koreceptor, interakció az MHC-II-vel	Timociták egy része, Th-sejtek
CD7	Ismeretlen	Korai T-sejt marker
CD8	Koreceptor, interakció az MHC-I-gyel	Timociták egy része, Tc-sejtek
CD16	Kis affinitású FcγRIII	Makrofágok, NK-sejtek, granulociták
CD33	Sejt-sejt adhézió közvetítés	Mielo-monocitoid sejt sor, kivéve az őssejtet és a granulocitát
CD19	B-sejt antigén receptor része	B-sejt marker, kivéve a plazmasejtet
CD34	L-szelektin ligand, leukocita-endotél interakció	Hemopoetikus őssejt/progenitorsejt kapilláris endotél, csontvelő-stróma
CD38	Ektoenzim	Elődsejtek, aktivált T-sejtek, plazmasejtek
CD44	Adhéziós molekula	Hemopoetikus és nem hemopoetikus sejtek
CD45	Tirozin-foszfataz, izoformok: CD45RA, CD45RB, CD45RO	T-sejtek, B-sejtek, makrofágok, granulociták
CD56	Idegsejt adhéziós molekula (NCAM)	NK-sejtek, T-alcsoport, felnőtt ideg- és izomszövet
CD90	Ismeretlen (Thy-1)	Timocita, T-sejt, vérképző őssejt alcsoport, neuronok
CD117	c-kit ligand = SCF (stem cell factor) receptor	Őssejtek/progenitorsejtek, masztociták
CD133	Ismeretlen	Vérképző őssejt alcsoport, epitel sejt
CD202	Angiopoetin-1 receptor	Őssejt, endotél sejt

1. táblázat • A munkában előforduló CD-antigének, a sejt differenciálódás különböző stádiumait jelző felszíni markerek

– csak azzal magyarázható, hogy a recipiensben vannak a kondicionáló kezelést túlélő saját plazmasejtek, melyek a beavatkozás után még hetekig, sőt hónapokig képesek antitestet termelni. Közben a donor eredetű B-sejtek is bekapcsolódnak az ellenanyag-termelésbe. Elsőként a szérum IgM, majd IgG, végül az IgA szintje normalizálódik. A szérum immunglobulinok regenerációja nem problémamentes. A különböző izotípusú ellenanyagok ugyan megjelennek, de ez az ellenanyagkészlet erősen korlátozott. Szinte minden betegben kimutatható, hogy az antitesttermelés rövidebb-hosszabb ideig oligo-, netán monoklonális (Parkman, 1997; Thomas, 1999).

Az allogén transzplantáció immunológiai szövődményei: *graft-versus-host* betegség és *graft-versus-leukémia* hatás.

A vérképző őssejtek sikeres transzplantációját és az ezt követő biológiai eseményeket alapvetően két, a donorból származó sejt-típus befolyásolja: a vérképző őssejtek (elődsejtek), valamint az érett T-limfociták. A humán transzplantációkban alkalmazott őssejtforrások mindegyike – csontvelő, perifériás vér, köldökzsinórvér – tartalmaz az őssejtek és elődsejtek mellett jelentős számú T-lymphocytát is. A donor T-lymphocyták jelenléte fontos klinikai következményekkel bír: 1) a vérképző őssejt kilökődésének megakadályozása; 2) a minimális reziduális malign

nus sejtek elpusztítása; 3) a *graft-versus-host* betegség (GVHD) kialakulása.

Sikeres donorsejt *engraftment* és donor-eredetű immunrendszer dominanciája esetén a beteget enyhébb-súlyosabb GVHD fenyegeti. Mind emberben, mind állatkísérletekben bizonyították, hogy az akut GVHD a donor eredetű fehérvérsejtek, primeren a T-limfociták támadása a recipiens saját sejtjei ellen. A T-sejtek és NK-sejtek mellett a citokin mediált sejtkárosodás gondolható elsődlegesnek.

A krónikus GVHD immunológiai szempontból nem az akut forma krónikussá válna. Amíg az akut GVHD alapvetően egy allo-immun citotoxikus reakció a bőr, a gyomorbélnyálkahártya és a máj-epeútrendszer sejtjei ellen, addig a krónikus GVHD fő eleme a fokozott kollagén lerakódás és fibrózis. A krónikus GVHD számos hasonlóságot mutat az autoimmun betegségekkel, különösen a sclerodermával és a primer biliáris cirrózissal. A krónikus GVHD kiváltásában is számos faktor szerepe feltételezhető, közöttük az autoreaktív T-sejtek csökkent eliminációja a timusz alulműködése miatt, és az autoregulatorikus T-sejtek csökkent termelődése a transzplantáció után.

A klinikai gyakorlatban megfigyelhető, hogy GVHD esetén nincs alapbetegség (pl. leukémia) visszaesés, vagyis a GVHD betegségmentes állapottal jár együtt. Bizonyítást nyert, hogy mind az akut, mind a krónikus GVHD lényegi szerepet játszik a maradék leukémiás sejtek elpusztításában a recipiens szervezetében, s valójában ezáltal érhető el a teljes gyógyulás. Ma is folynak azok a kutatások, melyek a káros GVHD-t elindító T-sejtek kiktatását célozzák meg, a hasznos GVL megtartására törekedve. A regulatorikus T-sejtek (CD4+CD25+) feltételezhetően képesek különbséget tenni az akut GVHD szöveti célsejtjei (epitélium) és a malignus sejtek között, de terápiás alkalmazásuk még várta magára. A krónikus GVHD és a GVL

hatás elválasztása szintén még további kísérleteket igényel (Thomas, 1999).

Új transzplantációs irányzat: „Non-myeloablatív” vagy redukált intenzitású allogén HSCT

Az utóbbi hat-hét évben a klinikai kutatások középpontjába kerültek a „non-myeloablatív” transzplantációs előkezelésekkel (kondicionálás) kapcsolatos vizsgálatok. A „non-myeloablatív” kondicionáló stratégia alapja, hogy kevésbé toxikus szereket alkalmaz, és nem pusztítja el teljesen a csontvelői vérképzést (nincs teljes mieloabláció). A „non-myeloablatív” kondicionáló kezelés azonban nem nélkülözi 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 „non-myeloablatív” transzplantáció tehát kezdetben olyan kevert kíméra állapothoz vezet, melyben donor és recipiens eredetű vérképzés együtt van jelen, de a donor T-limfociták ismételt adása végül donor eredetű stabil vérképzést és szabályos GVL hatást képes eredményezni. A kevésbé toxikus előkezelés révén a transzplantáció azok számára is elérhető, akikben a hagyományos nagy dózisú előkezelés életveszélyes szövődményeket okozna.

Az őssejt-szemlélet megváltozása: a szöveti őssejtek plaszticitása

Az embrionális fejlődés korai stádiumában a sejtek még minden irányba képesek differenciálódni. A felnőtt szervezetben erre már csak a kisszámú, ún. szöveti őssejt is csak részben képes. Ezek a szöveti őssejtek fontos szerepet töltenek be a sérülések regenerációjában és a folyamatosan megújuló szövetek (például a vérképző rendszer) élettani működésében. Sorsukat a közvetlen környe-

zetükből, az összejt „niche”-ből érkező proliferációs, differenciációs és túlélési jelzések határozzák meg. A folyamat mechanizmusa azonban mindmáig tisztázatlan. A vérképző összejt többirányú fejlődési potenciálját igazolta, hogy transzplantáció után képes a vérképző rendszer és immunrendszer minden sejtjének kialakítására. Ma már az is igazolást nyert, hogy a vérképző összejt képes nem-hemopoetikus szöveti sejtek képzésére is. Megfigyelték, hogy a csontvelő-transzplantált betegek májsejtjeinek 1-2 %-a általában donor eredetű. Kísérleti stádiumban van az összejtek alkalmazása a szívizom, idegrendszer, vázizom-, porc- és csontszövet és legújabban a vese mesangiális sejtjeinek regenerációjában.

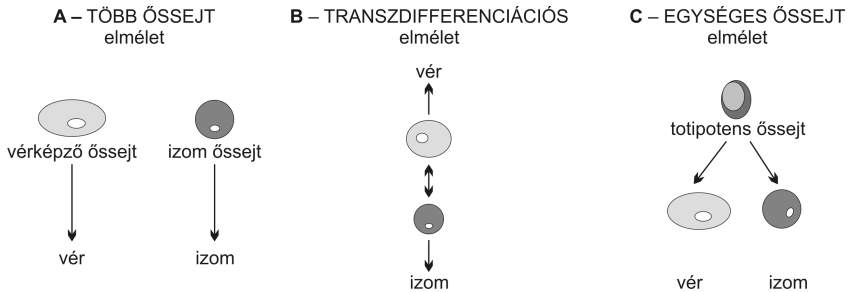
A szöveti összejt plaszticitás lehetséges mechanizmusaira vonatkozó modellek közül az egységes összejtelmélet, többféle szöveti összejt feltételezése, valamint a transzdzifferenciálódás a legismertebbek.

Az egységes összejtelmélet felveti, hogy minden szövetünkben vannak olyan rendkívül fiatal „szunnyadó” vagy inkább lassan osztódó pluripotens összejtek, amelyek az őket körülvevő mikrokörnyezettől függően bármilyen irányba képesek differenciálódni. Az is elképzelhető, hogy a csontvelőben bizonyos irányú elkötelezettséggel bíró

összejtek vannak mintegy készenlétben, és a környezet követelményeinek megfelelően differenciálódnak. Végül lehetséges, hogy a szöveti összejtek a környezeti hatásokra megváltoztatják elkötelezettségi irányultságukat, és egymást helyettesíthetik a transzdzifferenciálódás révén. A folyamatosan növekvő számú kísérleti adat megdönteni látszik a vérképzés hierarchikus voltára vonatkozó dogmát, és egyre dominálóbb az a nézet, hogy a vérképző összejt egyike azon szöveti összejteknek, melyek funkcionálisan plasztikusak és jelentős szerepet képviselnek a szöveti regenerációban (Shih, 2001; Vas, 2002).

A csontvelő(összejt)-transzplantáció hazai helyzete

Hazánkban két intézmény (SOTE I. Belklinika, Budapest, dr. Kelemen Endre: első összejt-transzplantáció: 1973; első csontvelő-transzplantáció: 1984; Országos Haematológiai és Vértranszfúziós Intézet (OHVI), Budapest, dr. Hollán Zsuzsa, dr. Poros Anna: első csontvelő-transzplantáció: 1984) Európában az elsők között kapcsolódott be a nemzetközi csontvelő-transzplantációs aktivitásba. A szervezett, európai színvonalú transzplantáció feltételrendszerének kialakítása dr. Hollán Zsuzsa munkásságának eredménye



4. ábra • A vérképző összejt plaszticitásának lehetséges mechanizmusai. A) A csontvelőben, egymás mellett, különböző sejtfejlődési sorsú, különböző szövet kialakítására elkötelezett (pl. vér és izom) összejtek találhatóak; B) Egyféle irányultságú összejt, a külső feltételek megváltozása esetén közvetlenül képes más típusú összejtté alakulni. C) Egy totipotens (el nem kötelezett) összejt különböző szövetek (vérképzés, izom, ideg, máj stb) kialakítására képes.

(immungenetika, citogenetika, őssejtkutatás, a csontvelő-feldolgozás és tárolás feltételei, molekuláris genetika, transzfúziológia, immunológia). Létrejött az egésztest-sugárkezelés 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, 1990), mely úttörő szerepet játszott a nemzeti transzplantációs értékrend és irányelvek kialakításában. Elindult a hazai önkéntes csontvelődonor-toborzás, majd sikerült bekapcsolódni a nemzetközi donorhálózatba, mely alapját jelentette az idegen donoros transzplantációknak (dr. Gyódi Éva). Jelenleg négy, az Európai Csontvelő-transzplantációs Munkacsoport (EBMT) által regisztrált transzplantációs centrum működik hazánkban (Országos Gyógyintézeti Központ és Szent László Kórház Budapest, Miskolc, Pécs). A négy centrum rendszeresen közzéteszi klinikai és kutatási eredményeit az EBMT kongresszusain, illetve speciális *Workshop* megbeszéléseken. 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 eredményeket hazai lapokban is rendszeresen közzétesszük.

Munkacsoportunk főbb kutatási területei és eredményei

Munkacsoportunk tevékenysége több mint tízéves tudományos munkásságot ölel fel, mely három tágabb területre vonatkoztatható.

1.) Elsőként a rosszindulatú hematológiai betegségeket érintően, akut és krónikus leukémiákban és leukémiás vérképpel járó malignus limfómákban vizsgáltuk a kóros sejtek

sejtfelszíni és sejten belüli molekuláinak jellegzetességeit. A vizsgálatokhoz – hazánkban elsőként – széleskörű monoklonális antitest-panelt és áramlási citometriát alkalmaztunk. Három nemzetközi differenciálódási antigén *workshop* munkájában vettünk részt, melynek révén több mint 160, még ismeretlen specificitású – későbbi differenciálódási antigének, aktivációs és adhéziós molekulák – monoklonális antitest jellemzését végeztük el. Nemzetközileg is elismert eredményeket krónikus limfoid leukémiában és hajás sejt leukémiában értünk el:

a.) A kóros sejteket differenciálódási antigének kimutatása révén jellemeztük, segítséget nyújtva a betegségek differenciált diagnosztikájában és osztályozásában.

b.) A kóros sejtek felszínén aktivációs antigéneket azonosítottunk, és elsőként tételeztük fel, hogy jelentős szerepük lehet a malignus sejtpopuláció szabályozási zavaraiiban és proliferációjában.

c.) Jellemeztük a kóros sejtek sejtfelszíni adhéziós molekuláit, melyek a sejtek vándorlásában, ezáltal a betegség terjedésében játszhatnak szerepet.

d.) A leukémiák és limfómák immunfenotípus jellemzése igen lényeges a transzplantáció megtervezése és sikerességének lemérése szempontjából, ezért a különböző sejtfelszíni struktúrák vizsgálatát (immunfenotípus-meghatározás) kiterjesztettük a maradék leukémiás/limfomás sejtek meghatározására is.

2.) A transzplantációhoz szorosan kapcsolódó tudományos tevékenység:

a.) Az allogén csontvelő-transzplantációval kapcsolatosan elsőként igazoltuk, hogy a gamma/delta T-sejtek nagyobb száma a keringésben összefüggésbe hozható az akut GVHD-vel.

b.) A köldökzsínórvért mint potenciális őssejtforrást, részletes immunológiai (immunfenotípus és funkcionális) vizsgálatokkal jellemeztük: kiegészítettük azt a megfigyelést,

a köldökzsinórvér nagyszámú CD34+ össejtet tartalmaz, és igazoltuk, hogy az elkötelezett progenitorsejt-szám is nagyobb, mint a csontvelőben vagy a perifériás vérben. Igazoltuk, hogy a köldökzsinórvér éretlen T- és B-sejteket tartalmaz, ami a GVHD szempontjából előnyös, de a sejtek alulműködése immundeficienciát eredményezhet a transzplantáció után.

c.) Vizsgálataink igazolták, hogy a köldökzsinórvér nagyobb arányban és számban tartalmaz CD5 pozitív B-sejteket, mint a csontvelői vagy perifériás vér-graft, melynek a kialakuló természetes (esetleg kóros) autoimmunitásban lehet szerepe.

d.) A transzplantáció után kialakuló T- és B-sejt repertoár jellemzése kapcsán megállapítottuk, hogy allogén csontvelő-átültetés után a kialakuló B-sejt készlet korlátozott, és a megjelenő oligo- monoklonális antitestek a B-sejt regeneráció általánosan előforduló kísérőjelenségei.

3.) Klinikai jellegű, de tudományos szempontból jelentős, nemzetközileg elismert eredmények:

a.) A kevéssé toxikus, ún. „non-myeloablatív” kezeléssel transzplantált betegek klinikai és immunológiai tanulmányozásának kiszélesítése Kelemen Endre megfigyelései nyomán történt (Kelemen, 1998). Az új megállapítások több területen hozzájárultak a transzplantáció immunológiai eseményeinek jobb megértéséhez (Barta, 2001).

b.) Hazánkban elsőként vezettük be az autológ perifériás össejt-átültetést krónikus mieloid leukémiában.

c.) Az allogén transzplantáció világirodalmi ritkaságnak számító szövödményét, a transzplantált recipiensben a donor eredetű sejtekből kialakuló, ún. donor-leukémiát sikerült diagnosztizálnunk és jellemeznünk a ma elérhető legkorszerűbb módszerekkel, rámutatva a leukémia-kialakulás teoretikusan rendkívül érdekes és fontos eseményeire (Gopcsa, 2002).

4.) Az Intézetben belül, a transzplantációval kapcsolatos határterületi kutatási munkákban részt vevő munkacsoportok:

a.) Az össejtek funkcionális vizsgálatai (Gidáli J., Fehér I., Uher F.)

b.) Citotoxikus T-limfocita prekursor sejtek vizsgálatai (Kotlán B.)

c.) Citokin mechanizmusok tanulmányozása (Pócsik É.)

d.) Maradék leukémia és kevert kimerizmus-vizsgálatok (Földi J., Páldi-H. P., Tordai A.)

e.) HLA-genetikai polimorfizmussal és szervtranszplantációval kapcsolatos kutatások (Petrányi Gy., Gyódi É., Rajczy K., Padányi Á.)

f.) Génbevittelrel kapcsolatos kutatások (Németh K.)

g.) Jelátvitellel kapcsolatos kutatások (Sarkadi B. és munkacsoportja)

h.) Immunszerológiai vizsgálatok (Puskás É., Miklós K., jelenleg máshol dolgoznak: Füst Gy., Varga L.)

Összefoglalás

A vérképző össejtek transzplantációja több mint négy évtizedes múltra visszatekintő terápiás lehetőség. A rosszindulatú betegségek gyógyulását az allogén immunválasz révén kialakult GVL-hatás biztosítja, ami, mint tapasztaltuk, nem kockázatmentes immunológiai reakció. Autológ transzplantáció esetében nincs alloimmun reakció, se káros (GVHD), se hasznos (GVL). E területen az immunterápia bizonyos formáinak alkalmazása sok segítséget nyújthat. Ugyancsak megoldásra vár az ún. „non-myeloablatív” transzplantáció és az ezt kísérő T-sejt terápia pontosítása. Ma a legizgalmasabb kutatási terület az össejtek plaszticitásának igazolása. Rá tudjuk-e venni szervezetünket, hogy saját maga javítsa ki a keletkezett hibákat vagy betegségeket szöveti össejtjeink segítségével? Alkalmazhatóvá válnak-e az újonnan leírt szöveti össejtek a klinikai gyakorlatban? Reméljük, hogy a hematikus össejt-transzplantáció négy évtizede

alatt olyan tudás, tapasztalat és szakmai tisztánlátás birtokába jutottunk, amely segít kikerülni az őssejt-kezelés veszélyes csapdáit, és segít abban is, hogy az új ismereteket a gyógyítás területén sikeresen kamatoztathassuk.

Kulcsszavak: *vérképző őssejt, transzplantáció, immunológiai rekonstitúció, T-limfocita, B-limfocita, graft-versus-host betegség, graft-versus-leukémia hatás, szöveti őssejtek*

IRODALOM

- Barta Anikó (2001): *Dibrom-mannit tartalmú, egésztest-besugárzás nélküli kondicionáló kezeléssel végzett allogén csontvelő-átültetés eredményei krónikus myeloid leukaemiában. PhD értekezés.* Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola, Budapest
- Gopcsa László. Barta A. – Banyai A. – Konya M. – Pajor L. – Foldi J. – Paloczi 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**, 449-452.
- Gorin, Norbert C. (ed) (1999): *Baillière's Best Practice & Research, Clinical Haematology. Peripheral stem cells in bone marrow transplantation.* Vol. 12. 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**, **7**, 2374-2386.
- 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 BMT Preconditioned with a New, Non-Myeloablative Drug Combination. *Bone Marrow Transplant.* **21**, 747-49.
- Oostendorp, Robert A. J. – Ghaffari, S. – Eaves, Connie J. (2000): Kinetics of In Vivo Homing and Recruitment into Cycle Of Hematopoietic Cells Are Organ-specific but CD44-independent. *Bone Marrow Transplant.* **26**, **5**, 559-566.
- Pálóczi Katalin (2000): Immune Reconstitution: An Important Component of a Successful Allogeneic Transplantation. *Immunology Letters* **74**, 177-181.
- Parkman, Robertson – Weinberg, Kenneth I. (1997). Immunological Reconstitution Following Bone Marrow Transplantation. *Immunological Reviews.* **157**, 73-78.
- Plett, P. Arthur – Frankovitz, Stacy M. – Orschell-Traycoff, Christie M. (2002): In Vivo Trafficking, Cell Cycle Activity and Engraftment Potential of Phenotypically Defined Primitive Cells After Transplantation into Irradiated or Nonirradiated Recipients. *Blood.* **100**, 3545-3552.
- Reiffers, Josy – Goldman, John M. – Armitage, James O. (eds.) (1998): *Blood Stem Cell Transplantation.* Martin Dunitz, London
- Shih, C-C. – Weng, Y. – Mamelak, A. – LeBon, T. – Hu, M. C – Forman, S. J. (2001): Identification of a Candidate Human Neurohematopoietic Stem-Cell Population. *Blood* **98**, **8**, 2412-2422.
- Thomas, E. Donnall – Blume, Karl G. – Forman, Stephen J. (eds.) (1999): *Hematopoietic Cell Transplantation.* Blackwell, Malden, USA
- Vas Virág – Hajdu Melinda – Pálóczi Katalin – Uher Ferenc (2002): Alternative Views of Tissue Stem Cell Plasticity. *Haematologia.* **32**, 1-16.

