

TÁMADÁS A BEFOGADÓ SZERVEZET ELLEN

Az embereket mindig is foglalkoztatta a gondolat, hogy hogyan lehetne egy beteg szervet vagy akár egy teljes végtagot egészségesre cserélni. A középkori festészet is megörökít egy látomást, amelyben Saint Cosmas és Saint Damian egy csodát, egy lábátültetést (transzplantációt) hajt végre, ám sajnos a szervek és szövetek átültetésével az emberiségnek az 1950-es évekig várnia kellett.

A csontvelő-transzplantáció lehetőségére a II. világháború sugárfertőzést szenvedett betegek ellátása fordította a kutatók és az orvosok figyelmét. Tizenkét évvel az első atombomba ledobását követően, E. Donnall Thomasnak sikerült egészséges személyből (donorból) származó csontvelői sejteket intravénás infúzióval átültetnie fehérvérűségben (leukémiában) szenvedő betegébe (recipiens), így végrehajtva az első csontvelő, azaz vérképző őssejt-transzplantációt (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT). Ez a terápiás eljárás manapság főként vérképzőrendszeri rendellenességek, immunhiányos állapotok és egyéb vérképzőrendszerből kiinduló rosszindulatú megbetegedések kezelésére alkalmas. Eleinte csak nagyon közeli rokonok között jöhetett létre sikeres, más egyénből származó őssejtekkel történő transzplantáció (allogén-, tehát

fajazonos, de nem rokon-transzplantáció), ám az immunológia eredményei gyors sikereket hoztak ennek a fejlődő tudományterületnek.

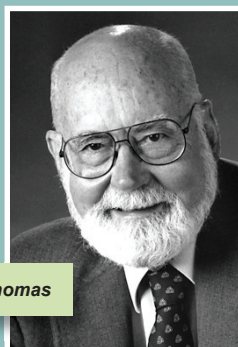
Az első áttörésnek tekinthetjük a fő hisztokompatibilitási antigének (major histocompatibility complex – MHC, vagy emberek esetén, humán leukocita antigén – HLA) felfedezését és szerepük tisztázását. Világossá vált, hogy ezek a szövet-összeférhetőségi antigének fontos szerepet játszanak az immunrendszer megfelelő működéséhez nélkülözhetetlen „idegen-saját” elkülönítésben.

Ha a donorsejteket a beteg szervezete idegenként azonosítja, mert a donor és a recipiens hisztokompatibilitási antigénei nagymértékben különböznek egymástól, akkor a donorsejtek, azaz a *graft* kilökő-

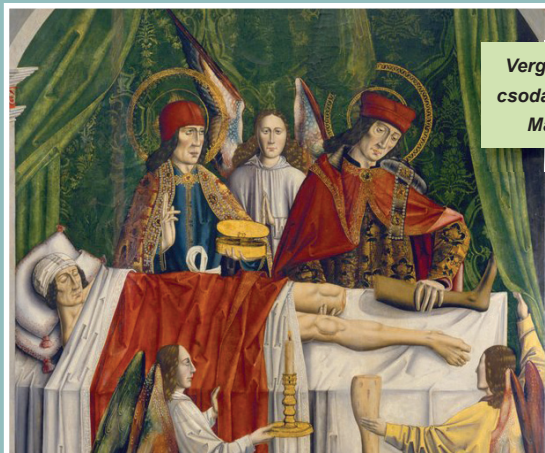
őssejt-transzplantáció első lépéseként a betegek először egy kondicionáló előkezelésben részesülnek, amelynek célja, hogy kemoterápia vagy kombinált kemo- és radioterápia segítségével elpusztítsák a páciens saját vérképző- és immunrendszerét, illetve a betegség kialakulásáért felelős rosszindulatú sejteket, így biztosítva még nagyobb esélyt a donorból származó egészséges hematopoetikus őssejtek megapadására. A csökkentett intenzitású előkezelés során kisebb koncentrációban kerülnek alkalmazásra a tumorelleszerek, így a tumorsejtek, illetve a beteg vérképző

őssejtjeinek egy része életben marad, ám ezáltal a felépülés is gyorsabb lesz, így a terápia idősebbek korú pácienseknél is használható, bővítve a transzplantálhatók körét, és eljuttatva a terápiát a valódi betegpopulációkhoz. Magyarországon évente körülbelül 350–400 transzplantációt hajtanak végre, amelyből az idegen emberből történő, tehát allogén átültetések száma 80 körül mozog. Manapság az őssejtbankok és donorregiszterek révén a kaukázoid népcsoportba tartozó embernek 2/3-os az esélye arra, hogy találnak neki megfelelő donort.

Am sajnos a HLA-antigén egyezés és a megfelelő előkezelés kiválasztása mellett elvégzett allogén transzplantáció esetén is számolnunk kell mellékhatásokkal. A leggyakoribb életet



E. Donnall Thomas



Verger álma: Saint Cosmas és Saint Damian csodálatos gyógymódja, a lábtranszplantáció, Master of Los Balbases munkája, 1495.

dik. Ezen antigének felfedezése és jelentőségük megértése vezetett a nem rokonok közötti átültetés megvalósulásához, és mára a transzplantációhoz szükséges őssejtforrás a csontvelőn túl perifériás- és köldökzsinórvérből is megoldott. A vérképző

veszélyeztető, allogén transzplantációt követően fellépő mellékhatás, a *graft versus host* betegség (GvHD). A GvHD esetén a donorgraftból származó sejtek idegenként azonosítják a recipiens sejteit és szöveteit, majd a beteg szöveteibe infiltrálva károsítják azokat. Újabb fontos állomás volt annak tisztázása, hogy az allogén transzplantáció esetén fellépő szövődményekért, az alloimmun reakciót közvetítő T-limfociták a felelősek.

a donor terheségeinek száma is. Míg az akut GvHD bőrt érintő típusa egy viszonylag jól kezelhető, pozitív kilátású állapot, addig a bélrendszer érintettsége sokszor halálos kimenetelű. Statisztikai adatok szerint az akut GvHD a csontvelő transzplantáción átesett betegek 30-50%-nál alakul ki, melyből a bélrendszeret érintő esetek 95%-nál, míg a bőrt érintő forma esetén a betegek 20%-nál végződik halállal. Sajnos a csontvelő-transzplantáció továbbra is egy rendkí-

kus GVHD lényegi szerepet játszik a maradék leukémiás sejtek elpusztításában és valójában ez által érhető el a teljes gyógyulás, vagyis a graft T-sejt mentesítése több negatív hatást hordoz magában, mint amennyi előnnyel járhat. A problémát egyelőre a két folyamat a GvH, illetve a GvL hatás egymástól való elválaszthatatlansága jelenti. Már manapság is folynak olyan kutatások, amelyek a GvHD-t kialakító, a beteg szöveteit károsító T-sejtek eliminálása mellett a hasznos és előnyös GvL-hatás megtartására törekkenek. Feltételezhetően a T-sejtek egy alcsoportja, a regulatorikus T-sejtek rendelkeznek azzal a képességgel, hogy különbséget tudnak tenni az akut GvHD szöveti célsejtjei és a daganatos sejtek között, de még sajnos nagyon messze állunk a terápiás alkalmazástól, amelynek megoldása a jövő nagy kihívásainak egyik lesz a kutatók számára.

Az aGvHD kutatásának szempontjából egy újabb, érdekes és manapság forró pontnak tekintett terület a mikrobiom vizsgálata. Mikrobiom alatt az emberi testben élő mikroorganizmusok összességét értjük, amelynek legnagyobb részét a bélben élő mikrobák, vagyis a bélflóra adja, amely az aGvHD kutatások fő célpontja is egyben. Körülbelül a 70-es évek eleje óta sejtjük, hogy kapcsolat van az aGvHD kialakulása és a bélrendszerben található mikrofóra megváltozása között, ám a bioinformatika és a molekuláris technikák fejlődése csak manapság tették lehetővé a bélmikrobák új generációs szekvenálási vizsgálatát. De amit már most is tudunk, hogy azon betegek, akik kevésbé diverz bélmikroflórával rendelkeznek a transzplantáció időpontjában, szignifikánsan rosszabb 3 éves túléléssel számolhatnak, mint változatosabb mikrobiomot hordozó betegtársaik. Továbbá az *E. coli*, illetve *Enterococci* nemzetségbe tartozó baktériumok túlszaporodását is összefüggésbe hozták az aGvHD kialakulásával. Érdekes, hogy egérmódellem már kimutatták, hogy a szisztémás antibiotikumok súlyosbíthatják az aGvHD okozta bélrendszeri károsodását, bár ez a károsodás orális probiotikumokkal csökkenthető volt.

LUPSA NIKOLETT



Csontvelő biopszia

A GvHD két jól elkülöníthető típusra az akut (heveny) és a krónikus (idült) formára bontható, ahol nem az akut forma krónikussá válásáról beszélhetünk. Míg az akut GvHD (aGvHD) ténylegesen a graftból származó citotoxikus T-sejtek alloimmun reakciója, főként a recipiens bőr, máj és bélrendszer sejteit ellen, addig a krónikus forma esetén a B-limfociták és makrofágok révén egy minden szervre kiterjedő kötőszöveti átalakulást (fibrózist), krónikus kollagén lerakódást láthatunk. Sajnos a transzplantációs őssejtforrások (csontvelő, perifériás vér, köldökzsinórvér) mindegyike jelentős számú T-limfocitát tartalmaz, így növelve az aGvHD kialakulásának rizikóját. Érdekes, hogy az akut forma rizikóját tovább növeli az idős kor (az immunválasz szabályozásának öregevése), a magas dózistú sugárterápia, a köldökzsinórvérből származó őssejtek, a bevitt őssejtek magas száma, de akár még női donor és férfi recipiens esetén

vül költséges eljárás, ahol egy-egy beteg ellátási költségei elérhetik a több tíz millió forintot is, tehát nem meglepő, hogy az aGvHD, amely egy rendkívül komplex, soktényezős betegség, magas halálozási rátával, a kutatások középpontjában áll.

Ezek alapján kézenfekvő megoldásnak kínálkozik tehát, az őssejtforrások T-sejt mentesítése (depletáció), ám ezeknek sok előnyös tulajdonságuk is van: képesek megakadályozni a donoreredetű vértképző őssejtek kilökődését, így biztosítva a bevitt graft a beteg számára előnyös megtapadását. Ezen túlmenően a különböző kondicionáló kezelések alkalmazása ellenére is maradhatnak a recipiens szervezetében rosszindulatú daganatsejtek, főként a csökkentett intenzitású kondicionálás esetén, amelyeket a donoreredetű T-sejtek képesek idegenként azonosítani és elpusztítani. Ezt, a bevitt T-sejtek daganatpusztító folyamatát nevezzük *graft versus leukémia*, vagyis GvL-hatásnak. Mára bizonyítást nyert az is, hogy mind az akut, mind a króni-