

# HEMATOONKOLOJİDE HÜCRESEL MANİPÜLASYONLAR VE HAPLOİDENTİK TRANSPLANTASYON

Prof. Dr. Siret Ratip

Hematoloji Departmanı

Altunizade Acıbadem Hastanesi, İstanbul

# HAPLOİDENTİK TRANSPLANTASYON

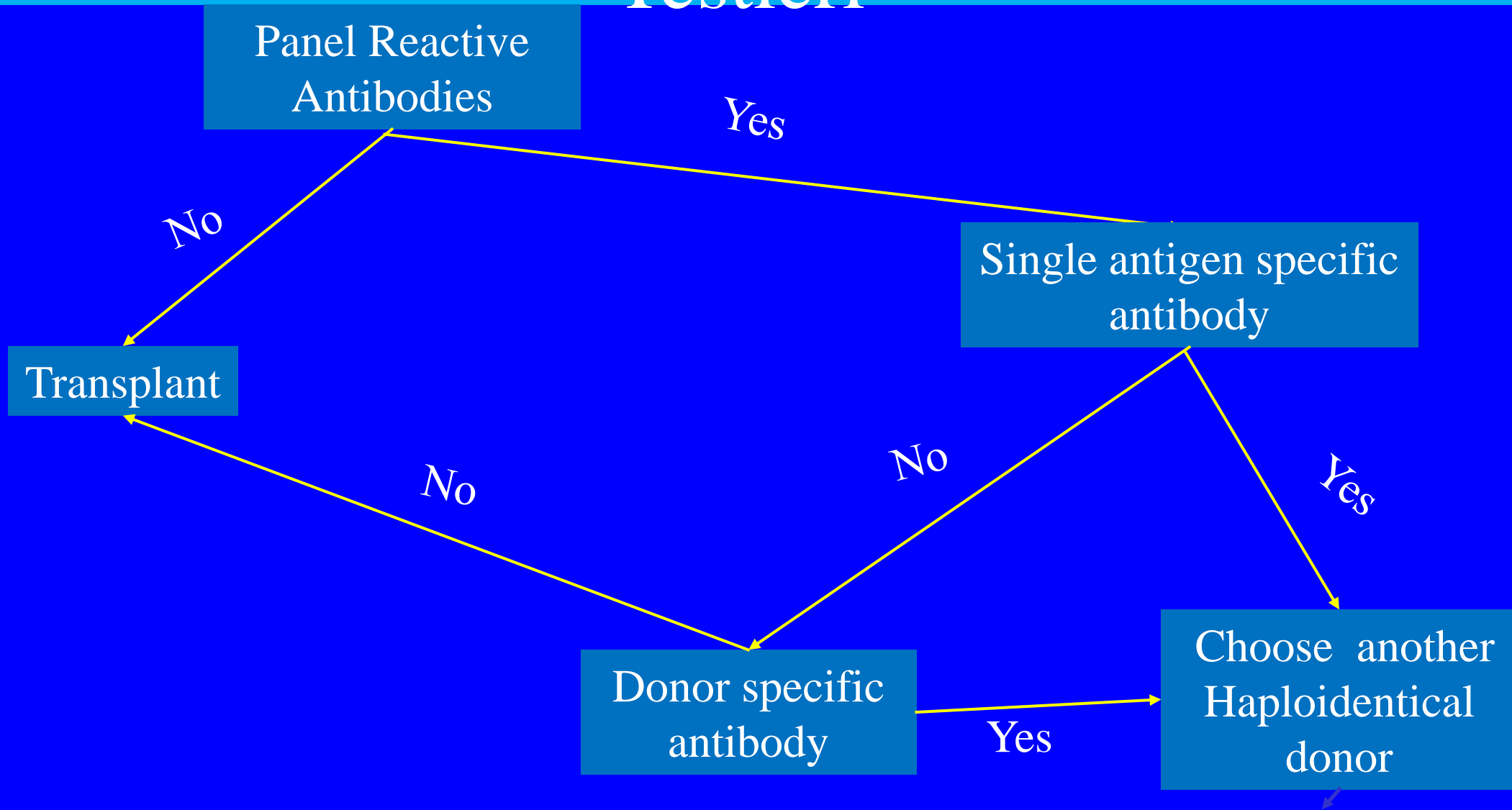
- Graft T-hücre deplesyonlu veya manipüle edilmeden farklı metodlarla verilebilir. Düşük GVHH ve hızlı engraftman sağlayabilen yeni yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerle hastalıksız sağkalım ve transplantla bağlı mortalite kardeşten HLA Tam uyumlu nakiller dışındaki diğer transplantasyon metodlarına benzer düzeye gelmiştir.
- Post transplant immün yapılanma üzerinde halen araştırmalar devam etmektedir.

# HAPLOİDENTİK TRANSPLANTASYON

## Avantajları

- 1) Hızla bulunması.
- 2) Yaş, infeksiyon statüsü, hücre alloreaktivitesi gibi faktörleride değerlendirip karar verebilecek çok sayıda potansiyel donör arasında seçim şansı.
- 3) DLI ve mezenkimal stem hücreler gibi donörden gerekebilecek diğer hücre tiplerine anında ulaşabilme imkanı mevcut.
- 4) Engrafman yetmezliği durumunda aynı donör veya başka donörden 2. transplant şansı.

# Haploidentik Nakillerde Donör Uyum Testleri



# HAPLOİDENTİK STEM HÜCRE NAKİLLERİNDE GRAFT MANİPÜLASYONU

- Majör amaç GVHH önlenmesidir
- Genellikle selektif  $\alpha\beta+$  T hücre deplesyonu veya CD34+ hücre seçimi ile yapılır
- İlk çalışmalarda tam T-hücre deplesyonu ile GVHH insidansında belirgin azalma görülmesine karşın relaps ve infeksiyon oranlarının yüksek olduğu saptandı
- Bu nedenle  $\gamma\delta+$  T hücrelerinin deplesyonu yapılmayan  $\alpha\beta+$  T hücre deplesyon yöntemi geliştirildi. Bu yöntemle hem GVL etkisi korundu hem de GVHH insidansı belirgin olarak azaltıldı ve nakil sonrası etkili immün yapılaşmaya katkı sağlandı

## $\alpha\beta+$ T hücre deplesyon nedenleri

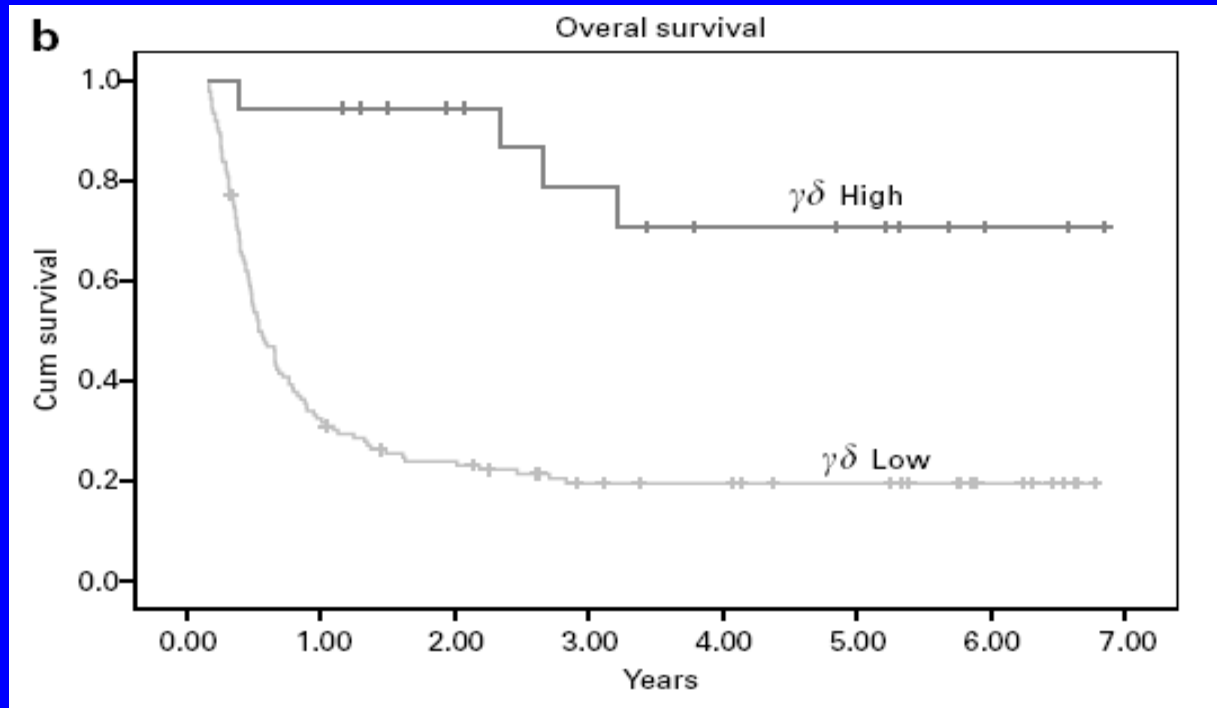
- Allojeneik transplantlarda GVHH %30 civarında mortaliteye neden olabilmekte ve nakil sonrası immün yapılanmanın gecikmesinde ve fırsatçı infeksiyon insidansının artmasında önemli rol oynamaktadır.
- GVHH'nın özellikle Haploidentik nakillerde görülen mortalitede önemli rolü vardır.
- $\alpha\beta+$  T hücre deplesyonu GVHH etkisini belirgin düzeyde azaltır.

# $\alpha\beta^+$ T hücre deplezyon nedenleri

- Bu yöntemle yapılan haploidentik nakillerde kullanılan hazırlama rejim (Thiotepa, Melfalan, Fludarabin ve ATG) toksisitesi düşüktür
- Busulfan olmaması nedeniyle VOD riski az
- Siklofosfamid olmaması nedeniyle hemorajik sistit riski az
- TBI olmaması nedeniyle oral mükozit, bulantı ve kalıcı organ hasar oranı düşük
- GVHH profilaksisi gereksiz. Bu nedenle Siklosporin A ve Metotreksat kullanılmıyor

# $\gamma\delta^+$ T hücrelerinin yaşam üzerindeki etkisi

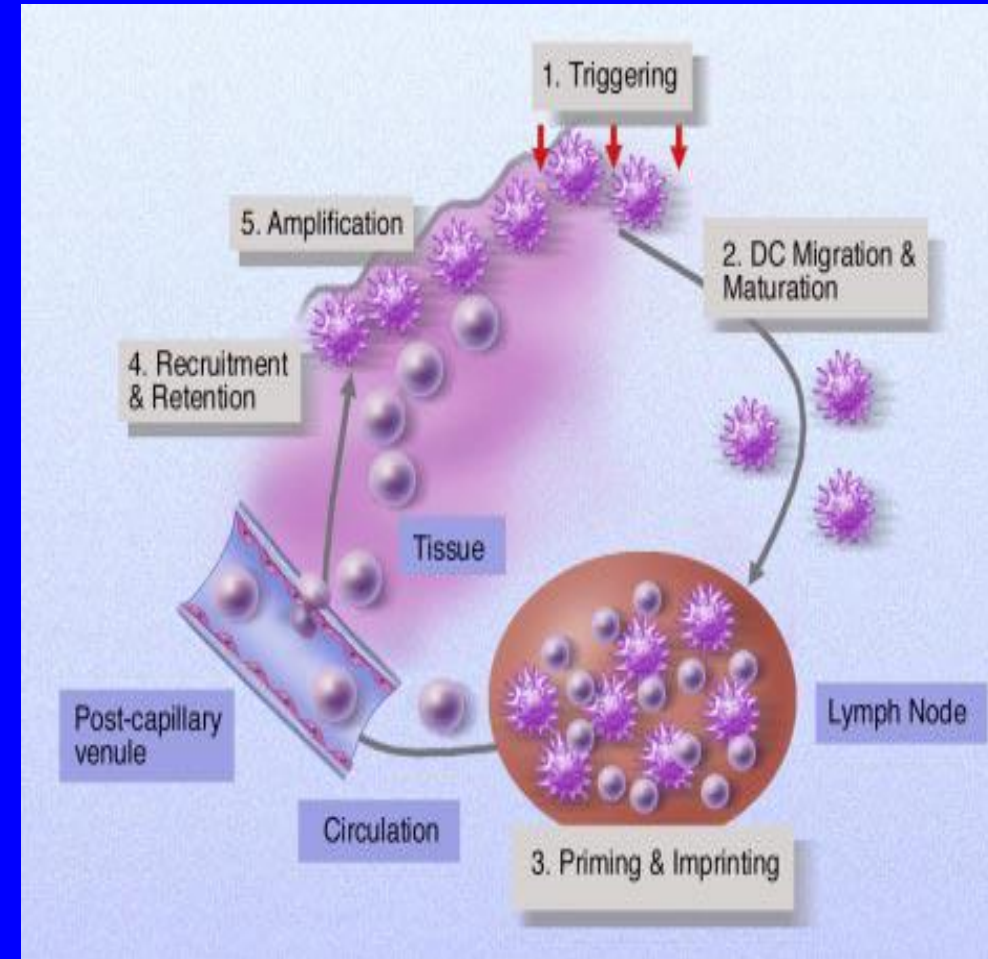
Godder KT, Henslee-Downey PJ, Mehta J, Park BS, Chiang KY, Abhyankar S et al. Long term disease-free survival in acute leukemia patients recovering with increased gammadelta T cells after partially mismatched related donor bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2007; 39: 751-757.





# Antijen Sunan Hücrelerin (ASH) Allojeneik transplant üzerinde etkisi

- GVHH'da önemli rol– donör ASH etkisi > alıcı ASH etkisi



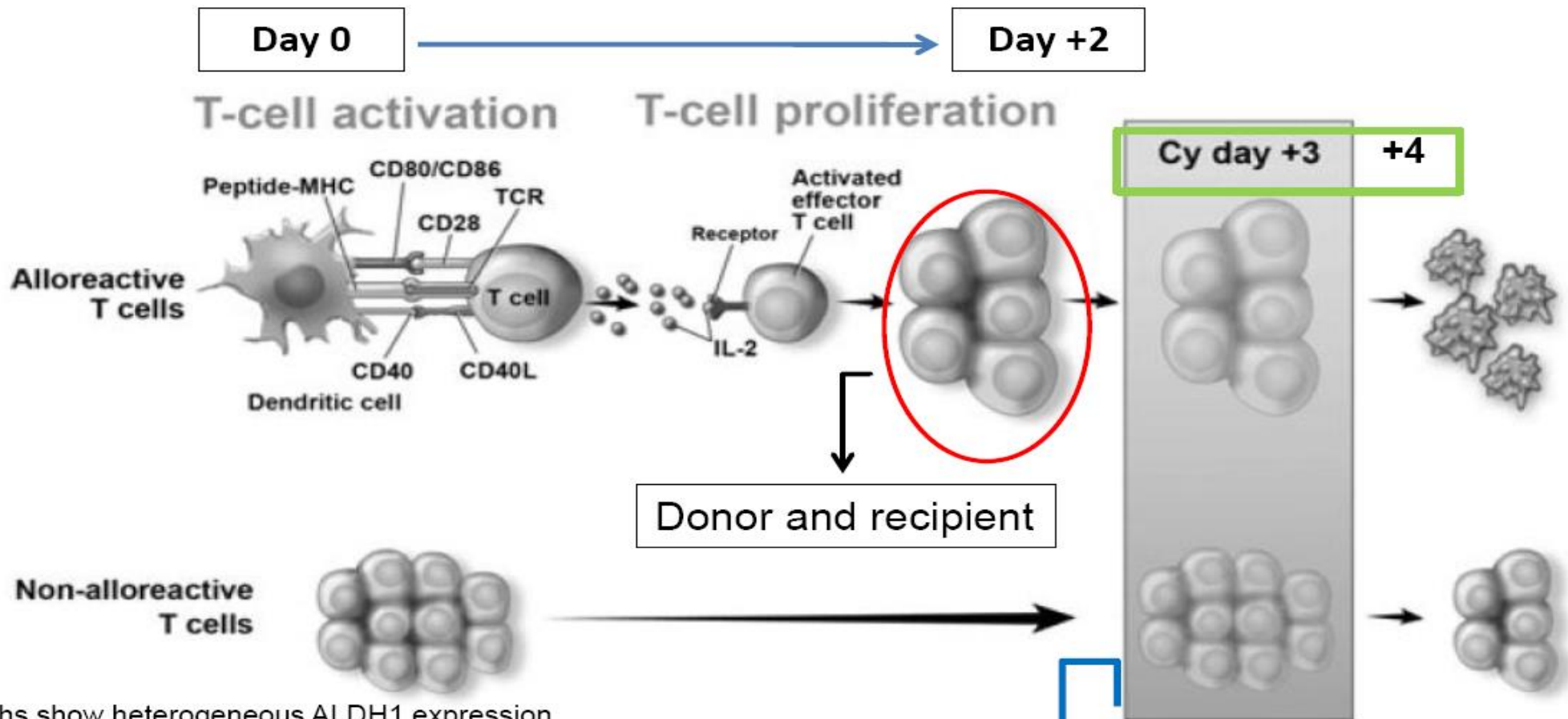
# Antijen Sunan Hücre Deplesyon Nedenleri ( $\alpha\beta$ +T hücre deplesyonuna ek olarak)

- GVHH riskinde ek olarak azalma
- Stem hücre engrafmanına yardımcı olma ve Mega doz stem hücre infüzyonu ihtiyacının azalması

# Haploidentik transplantasyonda CD19+ hücre deplesyonu

- Epstein Barr Virus reaktivasyonu Haploidentik nakillerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir
- CD 19+ hücre deplesyonu EBV reaktivasyonunu anlamlı bir düzeyde azaltıp bu nedenle gelişen ve sıklıkla fatal bir seyir izleyen lenfoma gelişimini de azaltır

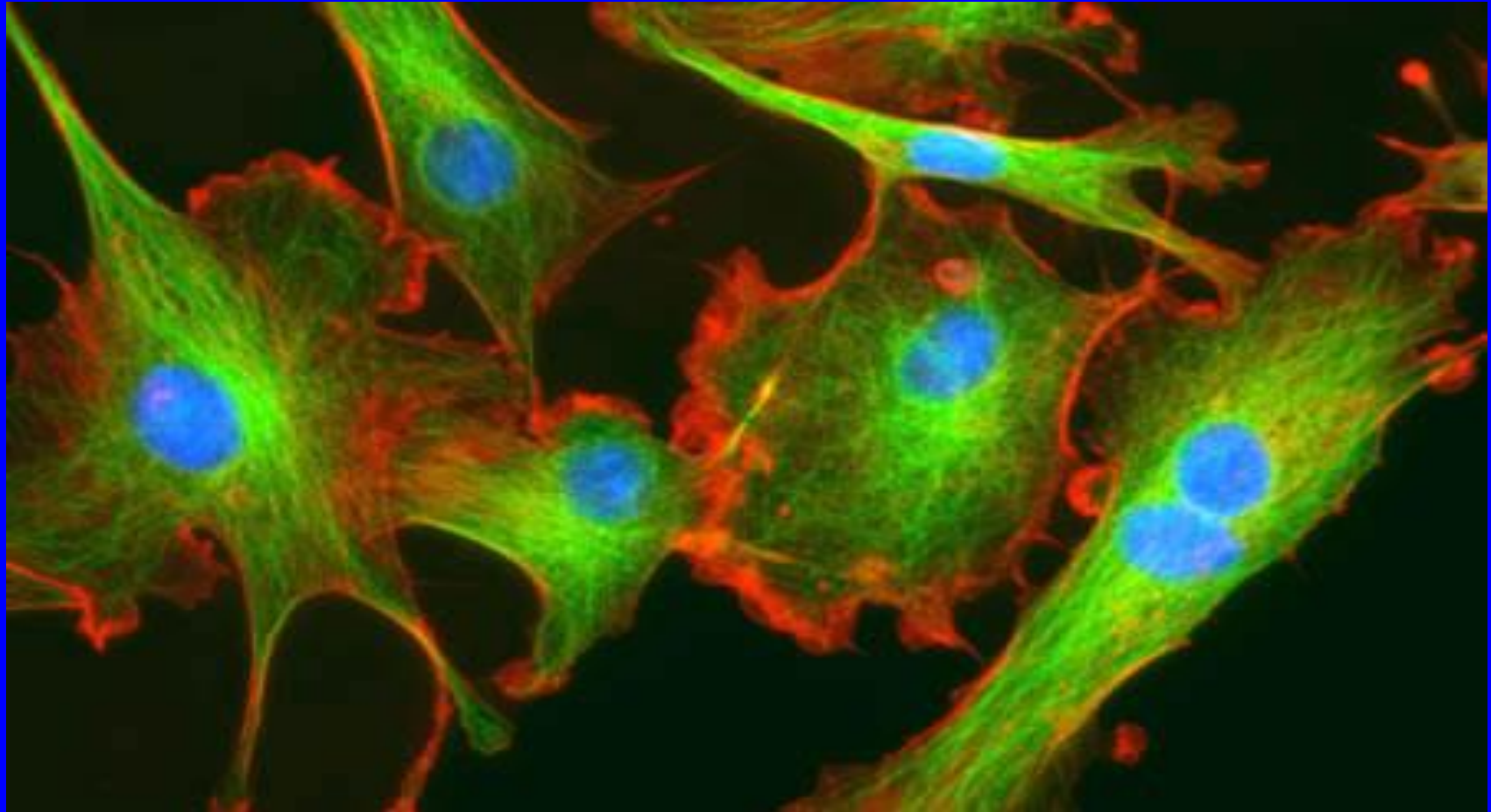
# Post transplant cyclophosphamide allodepletion of haplo BM



Lymphs show heterogeneous ALDH1 expression  
 Most T cells, esp. those proliferating, express low levels of ALDH1 and are sensitive to Cy  
 Memory T cells, like other 'stem'-like cells, express high levels and are resistant to Cy

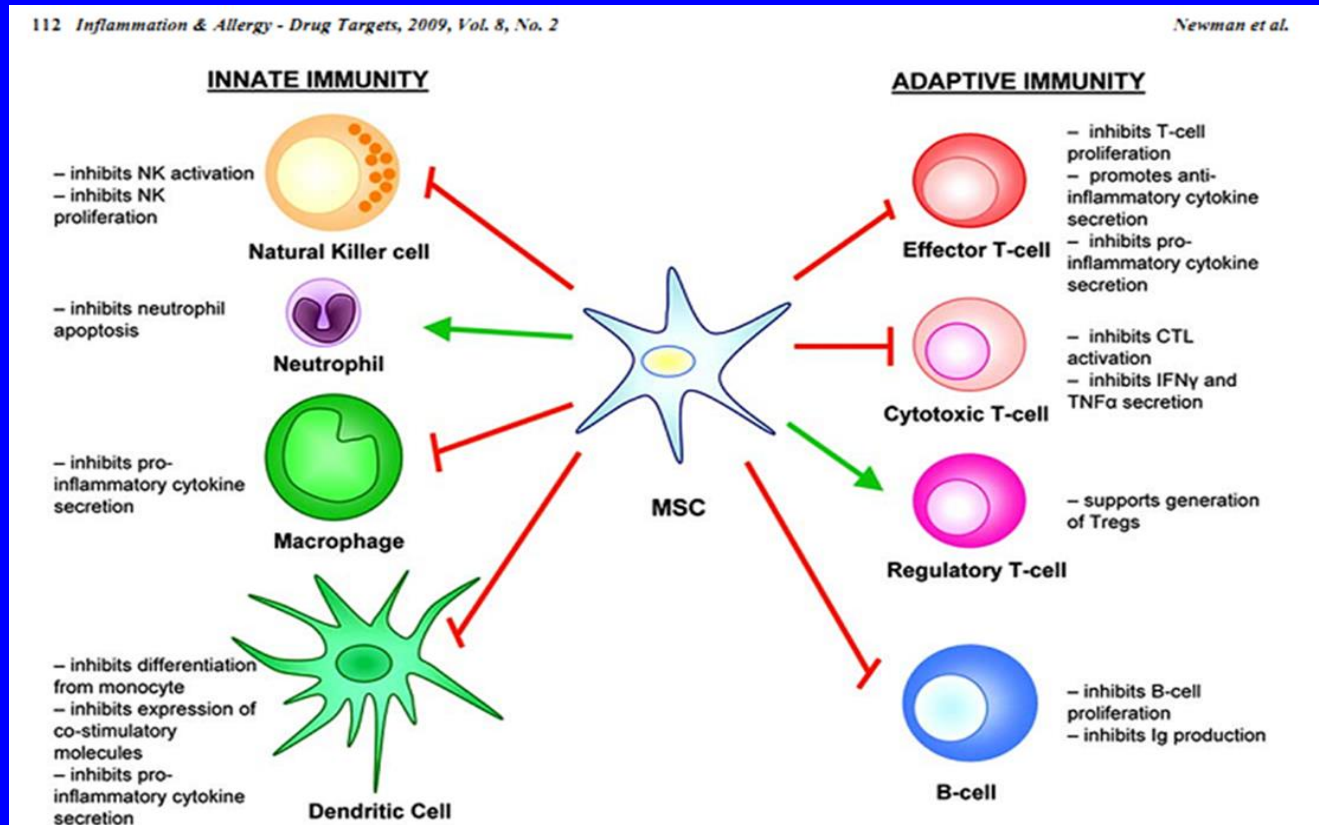
anti-infectious immunity  
 anti-tumour immunity

# MEZENKİMAL STEM HÜCRELER



# MEZENKİMAL STEM HÜCRELER

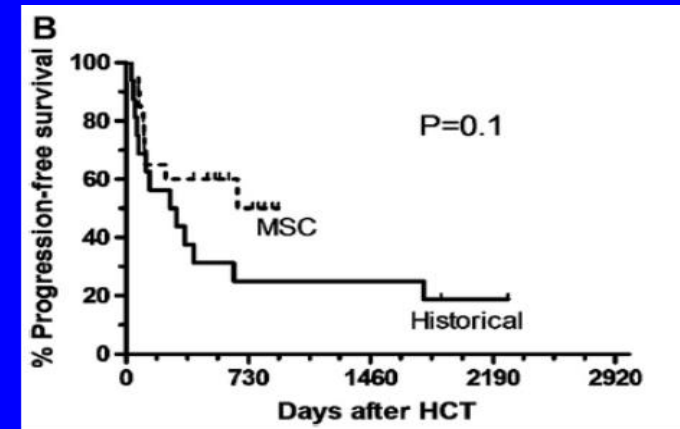
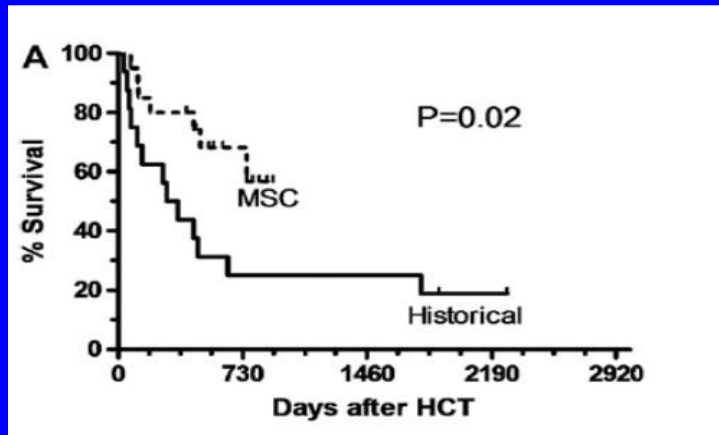
MSH'ler immün sistemi farklı aşamalarda etkiler



# MEZENKİMAL STEM HÜCRELER

MSH'ler immün sistemi her aşamada kontrol edip GVHH'nı önleyebilir ve tedavi edebilir

Ayrıca engrafman yetmezliğini önleyebilir ve immün fonksiyonları destekler



Wu Y et al. Stem Cell Research (2014) 12, 132–138

Xiong Yi-Y et al. Biol Blood Marrow Transplant 20 (2014) 236-242

Lee SH et al Bone Marrow Transplant, 2013 Aug;48(8):1040-5.

Bernardo ME et al. Bone Marrow Transplantation (2012) 47, 323–329

# Haploidentik transplantlarda Mezenkimal stem hücre desteği

- Mezenkimal stem hücreler rezistan GVHH tedavisinde etkilidir
- Profilaktik olarak verildiklerinde GVHH önlenmesinde anlamlı fark yaratırlar
- Stem hücre engrafmanına yardımcı olur ve immün fonksiyonun düzelmesini desteklerler



## CD45 Ra T-hücre deplesyonu

- Yapılan çalışmalar CD45 Ra T-hücrelerinin GVHH'ndan sorumlu olduğunu göstermektedir
- Teorik olarak DC45 Ra T-hücre deplesyonu sonrası geride kalan T-hücreler donör antiviral aktivitesinden sorumlu T-hücreleri olmalıdır
- Bu Antiviral T-hücreleri post transplant CMV ve EBV reaktivasyonu tedavisinde etkili olabilir
- Bunun ötesinde post transplant profilaktik olarak verilen donör Antiviral T-hücreleri hastaya donör Antiviral immüncesini transfer edebilir

# CD45 Ra T-cell deplesyonu-Altunizade Acibadem Hastanesi

- Haploidentik nakil sonrası CMV reaktivasyonu olan 10 hasta
- Ganciclovir tedavisine rağmen CMV titrelerinde progresif yükselme
- Her hastada donör mononükleer hücrelerine CD45 Ra T-hücre deplesyonu yapıp geriye kalan T-hücreleri hastaya transfer edildi
- 10 hastada da Anti viral T-hücre infüzyonu sonrası 10 gün sonra CMV titreleri negatifleşti
- Donör antiviral aktivitesi olma kaydı ile aynı etki post transplant EBV ve Adenovirüs tedavisinde de beklenebilir

# $\alpha\beta+$ T hücre, Antijen Sunan Hücre ve CD19+ hücre depleasyonu ile profilaktik Mezenkimal stem hücre destekli Haploidentik transplantlar- Altunizade Acıbadem Hastanesi, İstanbul

- 25 hasta
- Median takip 1 yıl
- Hazırlama rejimi- *ATG (3mg/kg,4'-8' günler), Fludarabin (30mg/m<sup>2</sup>,3'-7' günler), Thiotepa (10mg/kg,3' gün) ve Melfalan (140mg/m<sup>2</sup>/gün,1' gün)*

**Tablo 1. Haploidentik transplant hasta verileri**

	Haploidentik hastalar (n=25)
Yaş (median)	40 (17-63)
Cinciyet, K/E	9/16
<b>Donor Statüsü</b>	
Yarı uyumlu erkek kardeş	6
Yarı uyumlu kız kardeş	8
Baba	2
Oğul	8
Anne	1
<b>Tanı, n</b>	
AML	9
ALL	8
MDS	5
AA	1
Hodgkin Lenfoma	1
Burkitt Lenfoma	1
<b>Pre-transplant remisyon statüsü</b>	
1. Tam Remisyon	14
2. Tam Remisyon	4
Cevapsız/progresif	7

**Tablo 2. Haploidentik transplant verileri (median 1 yıllık takip)**

	<b>Haploidentik hastalar (n=25)</b>
<b>GVHH, grade (I-II), n</b>	<b>5/25 (20%)</b>
<b>GVHH, grade(III-IV),n</b>	<b>0/25</b>
<b>Primer Engrafman yetmezliği, n</b>	<b>0/25</b>
<b>Sekonder Engrafman yetmezliği, n</b>	<b>2/25 (8%)</b>
<b>Engrafman süresi, (gün)</b>	
<b>Nötrofil &gt;500/<math>\mu</math>L, ortalama gün (range )</b>	<b>10 (9-14)</b>
<b>Trombosit&gt;20000/<math>\mu</math>L, ortalama gün (range)</b>	<b>12 (9-14)</b>
<b>Nötropenik ateş süresi, ortalama gün</b>	<b>4 (0-15)</b>
<b>Hastane yatış süresi, gün, median (range)</b>	<b>38 (23-72)</b>
<b>Fırsatçı fungal infeksiyon</b>	<b>3/25 (12%)</b>
<b>Viral infeksiyonlar</b>	
<b>EBV</b>	<b>1/25 (4%)</b>
<b>CMV reaktivasyon</b>	<b>10/25 (40%)</b>
<b>CMV infeksiyonu</b>	<b>0/25</b>
<b>Adenovirüs infeksiyonu</b>	<b>1/25 (4%)</b>

**Tablo 3. Haploidentik transplant verileri (median 1 yıllık takip)**

	<b>Haploidentik hastalar (n=25)</b>
<b>Relaps Hastalık</b>	<b>3/25 (12%)</b>
<b>Sağkalım 100 gün</b>	<b>20/25 (80%)</b>
<b>Sağkalım 1 yıl, n (%)</b>	<b>14/25 (56%)</b>
<b>Hastaliksız sağkalım 1 yıl, n (%)</b>	<b>14/25 (56%)</b>

**Mortalite nedenleri, n (%), (\*= erken mortalite 100 gün içerisinde)**

<b>* Sekonder Engrafman yetmezliği+fungal sepsis</b>	<b>1/25 (4%)</b>
<b>*Sekonder Engrafman yetmezliği+EBV enfeksiyonu</b>	<b>1/25 (%4)</b>
<b>* Meningoensefalit</b>	<b>1/25 (4%)</b>
<b>*Engrafman Sendromu</b>	<b>2/25 (8%)</b>
<b>Bakterial sepsis</b>	<b>1/25 (4%)</b>
<b>Fungal infeksiyon</b>	<b>1/25 (4%)</b>
<b>Relaps Hastalık</b>	<b>3/25 (12%)</b>
<b>Adenovirüs</b>	<b>1/25 (4%)</b>

## **$\alpha\beta$ +T hücre, CD 19+ hücre ve Antijen Sunan Hücre depleasyonu ve Mezenkimal stem hücre desteği ile yapılan Haploidentik nakiller-Sonuç**

- Etkili transplant yöntemi. Erken ve uzun dönem yaşam süreleri ve hastalık relaps oranları Yabancıdan Tam HLA uyumlu nakillerle benzer düzeyde
- GVHH insidansında belirgin azalma
- Erken nötrofil ve trombosit engrafman süresi, hastane yatışı kısa
- Nakil süresince hasta performans statüsünde hafif etkilenme
- Post transplant Anti viral T-hücre tedavisi ile CMV, EBV reaktivasyonu etkin bir şekilde tedavi edilebilir
- Buna rağmen hasta kayıplarınının çoğu fırsatçı infeksiyonlara bağlı