

Autoimmun betegségek kezelése autológ haemopoeticus őssejtekkel

Zeher Margit, Szegedi Gyula

Az autoimmun betegségek kialakulásának oka multifaktoriális. Az immuntolerancia-zavar következtében az autoreaktív T- és B-sejtek a szervezet saját antigénjei ellen támadást indítanak, aminek következményeként maradandó szervkárosodások jönnek létre. A betegségek lefolyása krónikus, sok esetben letális kimenetelű, az újabb kezelési eljárások bevezetése ellenére is. Az őssejtkezelés hatékonyságát az autoimmun betegségek állatkísérletes modelljein és a hematológiai kórképekhez társuló autoimmun betegségeken figyelték meg. Bár az eljárás több mint 30 éves múltra tekint vissza, elterjedését az onkológiai protokollok alapján végzett kondicionáló kezelések következtében kialakuló súlyos szövődmények késleltették. Az autológ őssejtkezelésen átesett autoimmun betegek adatainak elemzése rávilágított arra, hogy a protokollok alapján végzett, elsősorban lymphoablációt okozó kondicionáló kezelés, ha a beavatkozást speciális centrumban végzik, lényegesen csökkenti a mortalitást a terápiás hatékonyság megtartása mellett. Az autoimmun betegségekből alkalmazott autológ CD34⁺ őssejtkezelés indikációi nemzetközi szinten meghatározottak, elfogadottak. Új multicentrikus vizsgálatok indultak a különböző protokollok hatékonyságának összehasonlítására.

autoimmun betegségek, őssejtkezelés

AUTOIMMUNE DISEASES TREATED BY AUTOLOGOUS HAEMOPOIETIC STEM CELLS

Autoimmune diseases are of multifactorial origin. Due to the disturbed immune tolerance, autoreactive T and B cells target self antigens, which lead to permanent organ damages. Despite of the recently introduced therapeutic protocols, the disease has a chronic course, in many cases with lethal outcome. The efficacy of stem cell therapy has been observed in animal models of autoimmune diseases and in autoimmune diseases associated with haematological disorders. Although this approach has been applied for more than 30 years, its widespread use has been delayed by the serious side effects caused by the conditioning treatments based on oncological protocols. The evaluation of the data of patients who had undergone autologous stem cell therapy revealed that the use of protocols for conditioning treatments that mostly cause lymphoablation, and also, if the procedures are carried out in specialized centres significantly reduce mortality, while the therapeutic efficacy remains optimal. Indications for autologous CD34⁺ stem cell therapy in patients with autoimmune diseases are internationally established and accepted. New, multicentric investigations have been launched in order to compare the efficacy of various protocols.

autoimmune diseases, stem cell therapy

dr. Szegedi Gyula, dr. Zeher Margit (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, III. Sz. Belgyógyászati Klinika/ University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Institute for Internal Medicine, 3rd Department of Medicine; H-4012 Debrecen, Pf. 87. E-mail: zeher@iibel.dote.hu.

Érkezett: 2007. augusztus 13. Elfogadva: 2007. november 27.

Az autoimmun betegségek komplex, poligénes, multifaktoriális kórképek. Az immuntolerancia (perifériás és centrális) zavara következtében az egyébként „felügyelet” alatt tartott autoreaktív T- és B-sejtek a saját szervezet egyes autoantigénjei ellen támadást indítanak, és a különböző típusú betegségekben egy-egy szervet, sejtet, szövetet, máskor több szervet károsítanak.

Az autoimmun gyulladáshoz vezető reakciókat immunmoduláló szerekkel, antiinflammatorikus, immunszuppressziós készítményekkel mérsékelni lehet, a mind hatásosabb biológiai ágensekkel átmenetileg fel lehet függeszteni, de a betegségek végleges meggyógyítására pillanatnyilag nem vagyunk képesek.

Az autoimmun betegségek poligénes természetűek, így a betegségek kialakulását nem tudjuk megelőzni, és a kóros immunológiai szabályozást sem vagyunk képesek tartósan kedvezően befolyásolni a jelenlegi terápiás lehetőségekkel. Ugyanakkor tudjuk, hogy az autoimmun betegségek együttes előfordulása még az egyetű ikrek esetében is meglehetősen alacsony, a szisztémás lupus erythematosus esetében 25%, rheumatoid arthritisében 10-15%. A genetikai tényezőkön túl tehát a hormonális és egyéb környezeti faktorok szerepe domináló jelentőségű a betegségek kiváltásában. Az autoimmun kórképek lefolyására nagyfokú hullámzás, aktív és inaktív periódusok váltakozása jellemző, ami arra utal, hogy az agresszív és a protektív tényezők arányai változni tudnak. Feltételezhető tehát, hogy a terápiás beavatkozások alkalmazása során is lehetőség van a protektív elemek erősítésére.

A csontvelő-átültetés mind sikeresebb hematológiai alkalmazása teremtette meg az elvi lehetőséget az eljárás autoimmun betegségekben történő felhasználására. Az autoimmun betegségek állatmodelljein történt biztató próbálkozások után reményelt eredményeket lehetett megfigyelni autoimmun kórképekkel társuló malignomában szenvedő betegek allogén csontvelőkezeléseit követően. A kedvező hatást részben a bevitt allogén csontvelő kilökődését gátló immunszuppresszív kezeléssel, másrészt pedig az úgynevezett *graft versus autoimmun betegség* – jórészt feltételezéseken alapuló – mechanizmusával igyekeztek magyarázni, analógiát keresve az ismert *graft versus leukaemiával*. Ez utóbbi feltevés bizonyítása nem történhetett meg, miután az allogén átültetés szövődményei (myeloid ablatio és következményei, *graft versus host* reakció) igen nagy kockázatot jelentenek az autoimmun betegségben szenvedők számára, így erre a beavatkozásra ritkán kerül sor (1–4).

Az autológ CD34⁺ őssejt-transzplantáció (ASCT) elfogadott terápiás eljárás hematológiai kórképekben, elsősorban a különböző Hodgkin- és non-Hodgkin-lymphomákban, myeloma multiplexben, ahol a gyökeres lymphoablációt is előidéző hematológiai

1. TÁBLÁZAT

Autológ őssejtekkel kezelt autoimmun kórképek

Sclerosis multiplex.
Szisztémás sclerosis.
Rheumatoid arthritis.
Szisztémás lupus erythematosus.
Juvenilis idiopathiás arthritis.
Idiopathiás thrombocytopaeniás purpura.
Evans-szindróma.
Autoimmun haemolyticus anaemia.
Pure red cell aplasia.
Cryoglobulinaemia.
Dermatomyositis/polymyositis.
Gyulladásos bélbetegség.
Wegener-vasculitis.
Behcet-betegség.
Kevert kötőszöveti betegség.
Sjögren-szindróma.
Spondylitis ankylopoetica.

A legtöbb kezelés sclerosis multiplexben, szisztémás sclerosisban, rheumatoid arthritisben és szisztémás lupus erythematosusban történt.

Az őssejtkezelést nem a végstádiumban lévő betegeknél kell alkalmazni, hanem a rossz prognózisú, de még reverzibilis szervi károsodásokkal járó kórképek esetén.

kezelés az autológ őssejt-transzplantációval az alapbetegség tartós gyógyításához vagy remissziójához vezet.

Az autológ őssejt-transzplantáció onkohematológiai alkalmazása nyújtotta kedvező terápiás tapasztalatok alapvetően hozzájárultak ahhoz, hogy az elmúlt 10 évben a CD34⁺ őssejt-transzplantáció fokozatosan megjelent a terápiarezisztens autoimmun betegségek gyógykezelésében is.

Mintegy 10 évvel ezelőtt, Európában és Észak-Amerikában közel azonos időben kezdődtek meg az autológ őssejt-transzplantáció I-II. fázisú terápiás vizsgálatok autoimmun betegségekben.

Európában a tanulmányokat a European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) és a European League Against Rheumatism (EULAR) munkacsoportja irányította és szervezte. A nemzetközi koordinációba több ország centruma bekapcsolódott, és a közösen kialakított protokollok képezték a terápiás eljárások alapját.

Az utóbbi években számottevően nőtt világszerte azoknak a munkacsoportoknak a száma, amelyek sikeresen alkalmazzák a CD34⁺ őssejtterápiát, ezt tükrözik a kongresszusi programok és a tudományos folyóiratok. Nagyobb számú betegen nyert tapasztalatokra épülő összefoglaló beszámolók láttak napvilágot (5–8).

A különböző országok centrumai által végzett I-II. fázisú vizsgálatok adatait az EBMT/EULAR munkacsoport folyamatosan összegyűjtötte, s ahogyan említettük, a szakmai irányelvek, protokollok kidolgozása mellett koordinálta az elmúlt közel 10 év munkáját.

Jelen dolgozatunkban csak azokat a közleményeket összegezzük, amelyek nagyobb számú betegen támasztották alá az őssejtterápia hatásosságát, és alapot jelentettek a III. fázisú vizsgálatok elindításához.

Az EBMT/EULAR adatainak felhasználásával az 1. táblázatban soroljuk fel azokat a betegségeket, amelyeknél CD34⁺ őssejtkezelést alkalmaztak.

Klinikai tapasztalatok a CD34⁺ őssejtkezeléssel

Az I-II. fázisú vizsgálatok a hatásosság és toxicitás megállapítását célozták. Miután a CD34⁺ őssejtterápia kedvező klinikai eredményei nyilvánvalóvá váltak, az alapvető gondot az alkalmazott cytostaticumok toxicitása és a transzplantációhoz köthető, a terápiás beavatkozással összefüggésbe hozható magas mortalitás jelentette. Az EBMT/EULAR első 41 betegre vonatkozó mortalitási aránya 17%-os volt, ez 7-8%-ra csökkent, ami még továbbra sem jelenti a beavatkozás veszélytelenségét. Noha gyógyíthatatlan és krónikus betegségekről van szó, ez a tény alapos mérlegelésre készíti a beteget és a gondozását vezető orvosokat is. Az adatok elemzéséből kiderült, hogy az egyes betegségekben szenvedők érzékenysége eltérő: a szisztémás lupus erythematosusban, illetve a szisztémás sclerosisban szenvedő betegek sérülékenyebbek, mint a rheumatoid arthritisesek. A halál okait elemezve az aplasiával együtt járó infekciókat, vérzéseket kell kiemelni, továbbá egyéb szervi elégtelenségeket (szív, légzőszerv). A tapasztalatok alapján megállapítható, hogy nem ajánlott myeloablációra törekedni, a lymphoablátív kondicionáló kezelések összetétele pedig különböző lehet az egyes autoimmun betegségek esetén. További lényeges megállapítás, hogy az autológ őssejtkezelést nem a reménytelen, végstádiumban lévő betegeknél kell alkalmazni, hanem a rossz prognózisú, de még reverzibilis szervi károsodásokkal járó kórformák esetén.

A fentebb említett pilot tanulmányok kedvező klinikai tapasztalatait felhasználva prospektív multicentrikus tanulmányok kezdődtek Európában és az Egyesült

Államokban is az autoimmun betegségek, így a szisztémás sclerosis, a szisztémás lupus erythematosus és a sclerosis multiplex autológ őssejt-transzplantáció terápiájának pontosabb értékelésére. A 2. táblázatban ezeket a jelenleg folyamatban lévő prospektív tanulmányokat foglaltuk össze.

Az összegezhető tapasztalatokat elsősorban az EBMT/EULAR által támogatott, koordináltan együttműködő munkacsoportok összegyűjtött és hozzáférhető adatai mellett egy-egy centrum, valamint esetközlések szolgáltatják.

Összefoglalónkban a szisztémás lupus erythematosusban, szisztémás sclerosisban, rheumatoid arthritisben és a sclerosis multiplexben szenvedő betegcsoportok kezelése során szerzett tapasztalatokról számolunk be.

Szisztémás lupus erythematosus

Az EBMT/EULAR munkacsoportjának 2005. év végi közleményében 77 lupus erythematosusos beteg szerepel, a chicagói Northwestern University immunterápiás centrumának munkatársai pedig 50, lupus erythematosus miatt kezelt beteg adatait ismertetik.

A túlnyomórészt lymphoablátív és kevésbé myeloablátív kondicionáló kezelést (cyclophosphamid és antithymocyt-globulin) kapott betegek (szelektált vagy nem szelektált) CD34⁺ őssejtterápiájának többéves utánkövetésével levonható tanulságok röviden a következők: A többségében vese- és idegrendszeri érintettséggel járó, progrediáló és a szokásos immunmodulációs kezelésre refrakter lupus erythematosusban szenvedő betegek nagy többségének klinikai állapota javult. Ez megnyilvánult a betegség aktivitásának mérséklődésében, a szervi (vese, tüdő stb.) funkciók javulásában, illetve stabilizálódásában, továbbá abban is, hogy megszűnt a korábbi teräpiarezisztencia. A releváns immunológiai paraméterekben is kedvező változásokat lehetett regisztrálni (a kettős szálú DNS

2. TÁBLÁZAT

Autológ őssejtterápia autoimmun betegségeken. Randomizált, kontrollált, prospektív tanulmányok

Betegség	Tanulmány	A kondicionálás típusa	A kondicionálás módja
Szisztémás sclerosis	ASTIS ASSIST SCOT	lymphoablátív lymphoablátív myeloablátív	cyc. + ATG; CD34 ⁺ -szelektált cyc. + ATG TBI, cyc. + ATG; CD34 ⁺ -szelektált
Szisztémás lupus erythematosus	LIST	lymphoablátív	cyc. + ATG; CD34 ⁺ -szelektált
Sclerosis multiplex	MIST ASTIMS	lymphoablátív myeloablátív	cyc. + ATG BEAM + ATG

ASTIS: Autologous Stemcell Transplantation International Scleroderma; ASSIST: American Scleroderma Stem Cell versus Immune Suppression Trial; SCOT: Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation; LIST: Lupus Immunosuppressive/Immunomodulatory Therapy or Stem Cell Transplant; MIST: Multiple Sclerosis International Stem Cell Transplant; ASTIMS: Autologous Stemcell Transplantation International Multiple Sclerosis; cyc: cyclophosphamid, ATG: antithymocyt-globulin, TBI: total-body-irradiation; BEAM: carmustin, etoposid, cytarabin, melphalan

elleni antitestek szintjének csökkenése, a komplement C3-C4 szintjének emelkedése). A hosszú távú követések a betegek általános és betegségmentes túlélési idejét tekintve is kedvező adatokról adnak tájékoztatást. A terápiás eljárással összefüggésbe hozható mortalitás aránya 5–12% között van, amit a beválasztott betegek állapotának súlyossága mellett az is nagymértékben befolyásol, ha egy-egy kiemelt centrumban történik a beavatkozás (az úgynevezett centrumeffektus kedvező hatása érvényesül).

A lupus erythematosusban szenvedő betegek pilot tanulmányai megerősítették, hogy a CD34⁺ őssejt-terápia az eddigi technológiai körülmények között is ígéretes immun-sejtterápiás lehetőséget jelent, és indokolt, hogy szélesebb körű randomizált vizsgálatokra kerüljön sor (9–13).

Szisztémás sclerosis

A szisztémás sclerosis igen változatos klinikai állapotot előidéző autoimmun betegségcsalád, az erekben, a bőrben és a belső szervekben (tüdő, szív, gyomor-bél rendszer, vese) megjelenő patológiás elváltozásokkal, döntően fokozott kollagénlerakódással. A betegség pato-

genézise nem tisztázott, de az immunológiai károsodás a T-sejtek fokozott aktivációjával és a különböző autoantitestek (antitopoizomeráz I) és citokinek károsító hatásával magyarázható, amelynek eredménye a fibroblastok aktivációja és a különböző vascularis károsodások kialakulása. A szisztémás sclerosis kezelése sajnos oly kevésbé megoldott, hogy időnként nagyon nehezen vagyunk képesek akár csak a progresszió lassítására is. Nem véletlen, hogy 1996 óta fokozott figyelem irányul a szisztémás sclerosisos betegeken alkalmazott nagy dózisú cyclophosphamid- és az azt követő autológ őssejt-transzplantáció terápia hatásosságának megítélésére. A korai eredmé-

nyek arra mutattak rá, hogy a kezelés a bőr állapotát kedvezően befolyásolja a betegek közel 70%-ában. Ugyanakkor az is kiderült, hogy ezek a betegek igen sérülékenyek, és a terápiával összefüggő mortalitás elérte a 12,5%-ot.

Körültekintőbb kiválasztási módszereket alkalmazva, a tüdő- és szívfunkció, valamint a szisztémás és pulmonalis vérnyomás paramétereinek szigorúbb monitorozása mellett a toxicitás mértékét csökkenteni lehetett. Az I-II. fázisú vizsgálatok kedvező adatai (5, 7, 14) alapot teremtettek a randomizált tanulmányok elindítására. Három randomizált, multicentrikus tanulmányból kettőben, tekintettel a korábbi tapasztalatokra, lymphoablátív (cyclophosphamid és antithymocytoglobulin) kondicionáló beavatkozást alkalmaznak, a harmadik tanulmányban a myeloablátív kezelés jelenik meg intenzívebben.

Sclerosis multiplex

A sclerosis multiplex igen változatos klinikai sajátosságokat mutató idegrendszeri autoimmun betegség. Az autoreaktív T-sejtek alapvető szerepet játszanak a gyulladásos plakk kialakulásában, a fehérállomány destruálásában, a demyelinisatcióban, valamint az axonkárosodás előidézésében.

Az immunmoduláló (immunszuppresszív) kezelés (interferon- β , glatiramer-acetát, azathioprin, cyclophosphamid) az esetek egy részében hatásos, de a hatás sokszor csak átmeneti, gyakori a gyors primer és szekunder progresszió. Érthető tehát, hogy a haemopoeticus őssejt-transzplantációknak az experimentális autoimmun encephalomyelitis – a humán sclerosis multiplexnek megfelelő – állatkísérletes modelleken tapasztalt kedvező eredmények hatására az 1990-es évek második felében megkezdődtek a humán I-II. fázisú autológ őssejt-transzplantációs vizsgálatok.

A kezdeti protokollokban dominált a myeloablátív okozó BEAM (carmustin, etoposid, cytarabin, melphalan) és antithymocytoglobulin (ATG) adása, ami a toxicitást és a terápiával összefüggő halálozási arányt növelte. A kezdeti tanulságok, tapasztalatok a következőkben foglalhatók össze: a kezelés sikeresebb, ha nem az irreverzibilis-progresszív fázisban kezdődik, hanem korábban, továbbá biztonságosabb, ha lymphoablátív – és nem myeloablátív – kondíció közepette történik a CD34⁺ őssejtátültetés (15–18).

Rheumatoid arthritis

A rheumatoid arthritis őssejtkezeléséről is több, viszonylag kis esetszámú közleményben számoltak be. Összefoglaló tanulmány 2004-ben jelent meg, első szerzője *Snowden* volt. A közleményben szereplő 76, rheumatoid arthritisben szenvedő beteg 15 centrumból tevődött össze, ezek az esetek az EBMT és az ABMTR adatbázisának anyagában is szerepelnek, így a munkacsoport egyéb tanulmányokban is megjelentette őket (5).

A regisztrált betegek adatainak analízise alapján megállapítható, hogy a szokványos betegségmódosító antireumatikus gyógyszerekre (DMARD) refrakter betegek szignifikáns javulást mutattak, hiszen 67%-uk elérte az ACR50-nek (az American College of Rheumatology kritériumai szerinti 50%-os javulásnak) megfelelő kedvező reagálási szintet. A jó eredmény az aktivitási index csökkenésében, az ízületi funkció javulásában, a porcpusztulás mérséklődésében nyilvánult meg. Az életminőséget is javító autológ őssejt-transzplantáció kedvező hatása sokszor átmeneti, relapsusok jelentkeznek, ezek intenzitása viszont a korábbiakhoz képest mérsékeltebb, és a beteg a hagyományos gyógyszerrel is kezelhetővé válik.

Az is ismertté vált, hogy a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek érzékenysége a lymphoablátóra mérsékeltebb, a lupus erythematosusban, a szisztémás sclerosisban szenvedő betegek jóval sérülékenyebbek. A rheumatoid arthritises betegek esetében tapasztalt,

Szisztémás sclerosisban a kezelés közel 70%-ban kedvező volt a bőr állapotára. Ugyanakkor kiderült, hogy ezek a betegek igen sérülékenyek.

viszonylag korábban fellépő, bár enyhébb relapsus okaként szóba jöhet, hogy a lymphoablátív kezelés a gyuladt ízületek synoviumából, illetve a jelen levő pannusos szövetszaporulatból nem távolítja el elégséges mértékben az autoagresszív T-sejteket.

Felmerült, hogy a kondicionálást myeloablátívabbá kellene tenni, illetve gyakrabban kellene élni az allo-transzplantációnak az úgynevezett „mini-transzplantációk” módszerével.

A rheumatoid arthritis terápiás lehetőségei a biológiai készítmények széles körű elterjedése miatt alapvetően megváltoztak. Az EBMT/EULAR ajánlásának megfelelően a hagyományos DMARD, valamint a biológiai kezelés hatástalansága után javasolt a perifériás autológ CD34⁺ őssejtkezelés (19, 20).

A rheumatoid arthritis autológ őssejtterápiáját illetően randomizált, kontrollált, prospektív tanulmányok még nem indultak el.

Hatásosság és biztonságosság

Az autoimmun betegségek CD34⁺ őssejtkezelésének tíz éve számos tanulsággal szolgál. A kezelés elsődleges szempontja a *hatásosság* és a *biztonságosság* kell legyen.

Az őssejtterápiás eljárás során fellépő mortalitás aránya, amely sokszor elérte vagy helyenként meghaladta a 10%-ot, valamint a szövődmények gyakorisága az utóbbi években mérséklődött. Ennek magyarázata az, hogy kezdetben az igen súlyos szervi manifesztációjú, rossz általános állapotú, erősen károsodott immunrendszerű betegeknek alkalmazták. A kezelésre való alkalmasság kritériumainak pontosabb kidolgozásával jobban megítélhetővé vált az őssejtterápia hatásossága, az autoimmun folyamat aktivitásának és progressziójának csökkenése, lassulása, esetleg átmeneti vagy tartósabb megszűnése. Az autológ őssejt-transzplantációtól nem várható, hogy az előrehaladott szervi károsodásokat helyrehozza. Az őssejtkezelés hatásosságát mutatja az is, hogy a terápia a már refrakter állapotban lévő betegséget ismét kezelhető, az adekvát terápiára kedvezően reagáló állapotba hozza vissza.

A körültekintőbb kiválasztási kritériumok figyelembevételén túl a beavatkozás biztonságosabbá tételéhez hozzájárult az is, hogy az őssejtterápiát végző munkacsoportok szakmai jártassága, tapasztalata is gazdagodott. Az egyes betegségek őssejtterápiájának indikációi és a kezelési eljárások protokolljai is változhatnak, módosulhatnak, így az egyes betegségcsoportokban más lesz a megítélése a biológiai terápiás lehetőségeknek és a terápia hatástalanságának is.

Jelenleg az őssejtterápia hatékonyságának reális megítéléséhez hiányoznak a nagyobb esetszámú, megfelelően kontrollált, randomizált multicentrikus tanulmányok, amelyek kívánatosak lennének, de sajnos a realitás az, hogy nem is várható, hogy ilyen – tervezett – tanulmányok fognak születni. Természetesen az sem véletlen, hogy a lupus erythematosus terápiás protokolljai eddig sem a nagyszámú betegen végzett, viszonylag homogén multicentrikus vizsgálatok alapozták meg.

A kezelési eredmények értékeléséhez a klinikai adatok mellett szükségesek lennének azok a prospektív tanulmányok, amelyek megmutatnák, hogy az autológ őssejt-transzplantációhoz társított lymphoablátív beavatkozás hosszabb távon hogyan befolyásolja az immunrepertoárt. Valóban újraindul az immunológiai óra? Az eddigi szórványos megfigyelések arra utalnak, hogy a tartós lymphopenia mellett van egy fenotípusos és funkcionális átrendeződés. A saját és az irodalmi megfigyelések is azt sugallják, hogy az őssejtek repopulációja során a megújulás a naív lymphocyták irányába való arányeltolódást jelenti. Egyelőre bizonytalan, hogy a fenotípusváltozás meddig tart, milyen átmeneti és tartósabb immunológiai változást idéz elő, és milyen klinikai hatással jár együtt (21–23). Tisztázásra vár a CD34⁺ őssejtkezelés „immunmoduláns” hatásának pontosabb, részletesebb megismerése. Az őssejtekből „újraépülő” immunrendszer funkcionális állapotának vizsgálata, az autoreaktivitási képesség csökkentésének, átmeneti vagy tartós megszűnésének jellemzői is további hasznos információkat adhatnak.

A kérdéskör pontosabb megválaszolásához jóval több beteg hosszú távú, célzottabb klinikai és immunológiai vizsgálatokat magában foglaló utánkövetésére lenne szükség. Az immunológiai szabályozásra, az immuntoleranciára irányuló ilyen jellegű vizsgálatok szélesebb körben elkezdődtek, ezekbe mi magunk is bekapcsolódtunk.

A jövő feladatai

Az egyre bővülő irodalmi adatok, közlemények, kongresszusi beszámolók egyértelműen azt támasztják alá, hogy az autológ CD34⁺ sejterápiát mind szélesebb körben alkalmazzák az autoimmun betegségekben. Kialakultak azok az európai és észak-amerikai centrumok, ahol az őssejtkezelés hatásosságát alátámasztó eredmények látnak napvilágot. A beszámolók arról is meggyőző képet nyújtanak, hogy szemben az elzárt, kis esetszámú kezelési egységekkel, inkább a megfelelő feltételekkel rendelkező centrumokban indokolt a terápiás eljárást elvégezni. Olyan immunológiai központokban, ahol a személyi és tárgyi feltételek biztosítottak ahhoz is, hogy az adott terápiás eljárás technikai szolgáltatásán túlmenően is foglalkoznak az autoimmun betegségekkel és ismerik a kezelt beteg konkrét, egyedi sajátosságait.

Az optimális körülmények megteremtésére kevés helyen van lehetőség. Az egyértelműen kirajzolódott, hogy csak centrumban szabad a sejterápiás osztályt kialakítani. Biztosítani kell a belgyógyász-immunológus-hematológus jelenlétét, továbbá szoros kapcsolatot kell tartani a beteg folyamatosan gondozó orvossal, hogy minél kedvezőbb feltételek mellett végezhesük az őssejtterápiát.

Az őssejtterápia során fellépő szövődmények gyakorisága, valamint a mortalitás az utóbbi években mérséklődött.

IRODALOM

- Burt RK, Marmont A, Oyama Y, Slavin S, Arnold R, Hiepe F, et al. Randomized controlled trials of autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: the evolution from myeloablative to lymphoablative transplant regimens. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3750-60.
- Pavletic SZ. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2004;50(8):2387-90.
- Van Laar JM, Tyndall A. Intense immunosuppression and stem-cell transplantation for patients with severe rheumatic autoimmune disease: a review. *Cancer Control* 2003;10(1):57-65.
- Kriván G. Az őssejt-transzplantáció helye az autoimmun betegségek kezelésében. *Focus Medicinæ* 2004;6(4):6-10.
- Tyndall A, Saccardi R. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: results from phase I/II studies, prospective randomized trials and future directions. *Clin Exp Immunol* 2005;141(1):1-9.
- Tyndall A, Leblanc K. Stem cells and rheumatology: Update on adult stem cell therapy in autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 2006;55(4):521-5.
- Van Laar JM, Tyndall A. Adult stem cells in the treatment of autoimmune diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(10):1187-93.
- Daikeler T, Tyndall A. Autoimmunity following haematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20(2):349-60.
- Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM, Cheng D, Stefka J, Mujais S, et al. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. *Lancet* 2000;356(9231):701-7.
- Jayne D, Passweg J, Marmont A, Farge D, Zhao X, Arnold R, Hiepe F, Lisukov I, Musso M, Ou-Yang J, Marsh J, Wulffraat N, Besalduch J, Bingham SJ, Emery P, Brune M, Fassas A, Faulkner L, Ferster A, Fiehn C, Fouillard L, Geromin A, Greinix H, Rabusin M, Saccardi R, Schneider P, Zintl F, Gratwohl A, Tyndall A; European Group for Blood and Marrow Transplantation; European League Against Rheumatism Registry. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13(3):168-76.
- Illei G. Hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases: is the glass half full or half empty? *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3730-4.
- Pavletic SZ, Illei GG. The role of immune ablation and stem cell transplantation in severe SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(5):839-58.
- Burt RK, Traynor A, Statkute L, Barr WG, Rosa R, Schroeder J, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA* 2006;295(5):527-35.
- Farge D, Henegar C, Carmagnat M, Daneshpouy M, Marjanovic Z, Rabian C, et al. Analysis of immune reconstitution after autologous bone marrow transplantation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1555-63.
- Sun W, Popat U, Hutton G, Zang YC, Krance R, Carrum G, et al. Characteristics of T-cell receptor repertoire and myelin-reactive T cells reconstituted from autologous haematopoietic stem-cell grafts in multiple sclerosis. *Brain* 2004;127(Pt 5):996-1008.
- Muraro PA, Douek DC, Packer A, Chung K, Guenaga FJ, Cassiani-Ingoni R, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med* 2005;201(5):805-16.
- Saccardi R, Mancardi GL, Solari A, Bosi A, Bruzzi P, Di Bartolomeo P, et al. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. *Blood* 2005;105(6):2601-7.
- Burt RK, Cohen B, Rose J, Petersen F, Oyama Y, Stefanski D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005;62(6):860-4.
- Verburg RJ, Flierman R, Sont JK, Ponchel F, van Dreunen L, Levarht EW, et al. Outcome of intensive immunosuppression and autologous stem cell transplantation in patients with severe rheumatoid arthritis is associated with the composition of synovial T cell infiltration. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1397-405.
- Teng YK, Verburg RJ, Sont JK, van den Hout WB, Breedveld FC, van Laar JM. Long-term followup of health status in patients with severe rheumatoid arthritis after high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2272-6.
- Wulffraat NM, Rijkers GT, Elst E, Brooimans R, Kuis W. Reduced perforin expression in systemic juvenile idiopathic arthritis is restored by autologous stem-cell transplantation. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(2):375-9.
- Verda L, Oyama Y, Craig R, Statkute L, Krosnjak N, Quigley K, et al. Restoration of the CD4+CD25^{bright} Regulatory Cell Subset in Patients with Crohn's Disease Following Autologous Non-Myeloablative Stem Cell transplantation (NST). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005;106:Abstract 2193.
- de Kleer I, Vastert B, Klein M, Teklenburg G, Arkesteijn G, Yung GP, et al. Autologous stem cell transplantation for autoimmunity induces immunologic self-tolerance by reprogramming autoreactive T cells and restoring the CD4+CD25+ immune regulatory network. *Blood* 2006;107(4):1696-702.



KITÜNTETÉS

Örömmel és büszkeséggel adjuk hírül tisztelt olvasóinknak, hogy folyóiratunk főszerkesztője, prof. dr. Nemesánszky Elemér, kimagasló szakmai munkásságának elismeréseként Batthyány-Strattmann László-díjban részesült. A LAM szerkesztőbizottságának tagja, prof. dr. Rákóczi István szintén ezt az elismerést kapta. A kitüntetésekhez szerkesztőségünk nagy szeretettel gratulál, és mindkettőjüknek további sikeres alkotómunkát kíván!