

Samppa Ryhänen, Johanna Nystedt, Matti Korhonen ja Kim Vettenranta

Hematopoeesi perheenjäseneltä

Haploidenttisten kantasolujen siirrot lapsille alkavat Suomessa

Allogeeninen luuytimen kantasolusiirto on vakiinnuttanut paikkansa sekä perinnöllisten että hankinnaisten luuytimen toimintahäiriöiden hoidossa, ja tehtyjen siirtojen määrä on tasaisesti kasvanut (1,2). Viime aikoina leukemian lääkehoidon parantuneet tulokset ovat vähentäneet veren kantasolusiirron tarvetta lasten syöpien hoidossa, mutta toksisten haittavaikutusten parempi hallinta on vastaavasti lisännyt kantasolusiirron käyttöä monogeenisten immuunipuutosten ja hemoglobiinisairauksien parantavana hoitona (2).

Perinteisesti parhaana luovuttajana on pidetty HLA-geenilokusten (Human Leukocyte Antigen) suhteen identtistä sisarusta, mutta vain noin 30 %:lla siirtoa tarvitsevista potilaista on HLA-identtinen sisarus (3). Toiseksi paras vaihtoehto luovuttajaksi on viiden HLA-lokuksen suhteen sopiva rekisteriluovuttaja (niin sanottu 10/10-HLA-sopivuus). Tarkentuneen genotyyppityksen myötä luovuttajan valinta on parantunut siinä määrin, että hoitotulokset HLA-sopivilla rekisteriluovuttajilla tehdyissä siirroissa lähestyvät sisarussirtojen tuloksia. Eurooppalaisessa väestössä kuitenkin vain noin 50 %:lle ja Suomessa noin 85 %:lle potilaista löytyy erinomainen rekisteriluovuttaja (3) (Tiina Linjama, julkaisematon havainto). Eriytyisen hankalaa on löytää sopivia luovuttajia syntyperältään afrikkalaisille tai aasialaisille potilaille, koska luuydinluovuttajarekistereiden kattavuus on paras Euroopan ja Pohjois-Amerikan eurooppalaisperäiselle väestölle ja varsinkin afrikkalaisten geneettinen monimuotoisuus on erittäin suuri (4). Lisäksi rekisteriluovuttajan haku kestää yleensä vähintään kaksi

kuukautta. Hoidettaessa esimerkiksi huonokuntoista immuunivaje- tai leukemiapotilasta viive ennen siirtoa voi olla ratkaiseva potilaan ennusteen kannalta.

Tarve löytää vaihtoehtoisia luovuttajia on siis monin tavoin perusteltu ja vaihtoehtoja on tutkittu tiiviisti. Haploidenttisten kantasolujen siirto, jossa luovuttaja on vähintään puoliksi sopiva HLA-geenilokusten suhteen, on lisännyt voimakkaasti suosiotaan maailmalla (2). Koska molemmat vanhemmat ja yleensä myös sisarukset ovat tällöin sopivia luovuttajiksi, motivoitunut ja täysi-ikäinen luovuttaja löytyy miltei kaikissa tapauksissa nopeasti.

Haploidenttisen kantasolusiirron ongelmana on ollut siirteen huono tarttuminen sekä alloreaktiivisten T-solujen aiheuttama voimakas käänteishyljintä. Molemmat tekniset ongelmat on saatu tyydyttävästi ratkaistua määrätietoisella kehitystyöllä. Luuytimen itäminen varmistetaan antamalla luovuttajan perifeerisestä verestä kerättyjä CD34-positiivisia hematopoeettisia kantasoluja normaalia enemmän, yleensä vähintään $10 \times 10^6/\text{kg}$ (5). Käänteishyljintä puolestaan on saatu kuriin käsittelemällä siirre joko ennen siirtoa *ex vivo* tai sen jälkeen *in vivo* siten, että käänteishyljintää aiheuttavat T-solut poistetaan tai tehdään vaarattomiksi. Aikuisille tehdyissä siirroissa suositetaan teknisesti helpompaa ja edullisempaa keinoa, jossa siirron jälkeisillä, tarkkaan ajoitetuilla syklofosfamidiannoksilla tuhotaan aktiivisesti jakautuvat T-solut (6). Haploidenttisissä kantasolusiirroissa lapsilla suositummaksi vaihtoehdoksi on noussut T- ja B-solujen poisto siirteestä ennen siirtoa. Ensimmäisissä hoito-

ohjelmissa käytettiin siirteitä, joihin valikoitiin vain CD34-positiiviset kantasolut (7). Näistä siirteistä puuttuivat kaikki hankitun ja luonnollisen immunitetin solut, joten potilaiden immunitetin jälleenrakentuminen oli hidasta, mikä altisti potilaan hengenvaarallisille virus- ja sieni-infektioille. Selektiotekniikan kehitys on onneksi mahdollistanut hienovaraisemmin käsitellyt solusiirteet, joiden käyttöönotto on parantanut kyseisten kantasolusiirtojen hoitotuloksia merkittävästi (8).

Lupaavin teknologia lasten haploidanttisten kantasolusiirteiden käsittelyssä on $\alpha\beta$ -T-solureseptoria ilmentävien T-solujen poistaminen siirteestä immunomagneettisella menetelmällä (9). $\alpha\beta$ -positiiviset T-solut ovat pääosin vastuussa käänteishyljintään johtavasta soluvälitteisestä alloimmunitetista, joten niiden poisto siirteestä lähes hävittää vakavan käänteishyljinnän riskin ja siirronjälkeinen immunosuppressiivinen, käänteishyljintää estävä lääkitys on tarpeeton (10). Toisaalta siirteeseen jäävät edelleen luonnollisen immunitetin solut (muun muassa luonnolliset tappaja- eli NK-solut) ja $\gamma\delta$ -positiiviset T-solut, jolloin immunitetti viruksia ja sieniä vastaan kohentuu, lopullinen immunorekonstituutio nopeutuu ja leukemiaa hoidettaessa oleellinen siirteiden immunologinen hoitovaikutus (niin sanottu graft vs leukemia -vaikutus) paranee (11). Samalla siirteestä poistetaan myös CD19-positiiviset

B-solut, jotka Epstein–Barrin viruksen (EBV) isäntäsoluina saattavat aiheuttaa siirronjälkeisen lymfoproliferatiivisen sairauden.

$\alpha\beta$ -CD19-depletoituilla kantasolusiirteillä on tehty jo satoja siirtoja Euroopan kantasolusiirtokeskuksissa. Siirtoja on tehty hyvin tuloksin niin leukemian kuin perinnöllisten sairauksienkin hoidoksi (10,12,13,14). Potilaiden immunorekonstituutio on osoittautunut odotusten mukaisesti nopeammaksi ja infektiot-ongelmat vähäisemmiksi kuin aiemmilla tekniikoilla (13,15). Kokeneimmissa keskuksissa siirtojen tulokset lähentyvät jo rekisteriluovuttajilla

tehtyjen siirtojen vastaavia (Franco Locatelli, henkilökohtainen tiedonanto).

SPR:n Veripalvelun Solutuotantokeskus on hankkinut $\alpha\beta$ -CD19-depleetioon tarvittavan laitteiston ja osaamisen, ja tekninen valmius haploidanttisten kantasolusiirtojen toteuttamiseen käsitellyllä siirteellä saavutetaan HYKS:n lastenkliniikassa alkuvuodesta 2017. Näiden kantasolusiirtojen aloittaminen täydentää merkittäväällä tavalla kantasolujen siirtotoimintaa Suomessa ja parantaa valmiutta kehittää ja ottaa käyttöön esimerkiksi muita kehittyneitä solusiirrekäsittelyitä. Näitä ovat modifioituihin T-soluihin (niin sanottu chimeric antigen receptor T-solut, CAR-T) perustuvat leukemiohoidot tai monogeenisten perinnöllisten sairauksien hoito geenikorjatuilla hematopoeettisilla kantasoluilla. ■



SAMPPA RYHÄNEN, LT, erikoislääkäri
HYKS Lastenkliniikka, Veri- ja syöpätautien
sekä kantasolusiirtoyksikkö
Helsingin yliopisto

JOHANNA NYSTEDT, FT, dosentti, osastonjohtaja
Solutuotantokeskus
Suomen Punainen Risti, Veripalvelu

SIDONNAISUUDET

Samppa Ryhänen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer)
Johanna Nystedt, Matti Korhonen ja Kim Vettenranta:
Ei sidonnaisuuksia

MATTI KORHONEN, dosentti, ylilääkäri
Suomen Punainen Risti, Veripalvelu

KIM VETTENRANTA, dosentti, osastonylilääkäri
HYKS Lastenkliniikka, Veri- ja syöpätautien sekä
kantasolusiirtoyksikkö
Helsingin yliopisto

KIRJALLISUUTTA

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354:1813–26.
2. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, ym. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:786–92.
3. Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica* 2016;101:680–7.
4. Beatty PG, Mori M, Milford E. Impact of racial genetic polymorphism on the probability of finding an HLA-matched donor. *Transplantation* 1995;60:778–83.
5. Aversa F, Tabilio A, Terenzi A, ym. Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical “three-loci” incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood* 1994;84:3948–55.
6. Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:999–1008.
7. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, ym. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med* 1998;339:1186–93.
8. Li Pira G, Di Cecca S, Montanari M, ym. Specific removal of alloreactive T-cells to prevent GvHD in hemopoietic stem cell transplantation: rationale, strategies and perspectives. *Blood Rev* 2016;30:297–307.
9. Chaleff S, Otto M, Barfield RC, ym. A large-scale method for the selective depletion of alphabeta T lymphocytes from PBSC for allogeneic transplantation. *Cytotherapy* 2007;9:746–54.
10. Bertaina A, Merli P, Rutella S, ym. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta$ + T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood* 2014;124:822–6.
11. Locatelli F, Bauquet A, Palumbo G, ym. Negative depletion of $\alpha\beta$ + T cells and of CD19+ B lymphocytes: a novel frontier to optimize the effect of innate immunity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Lett* 2013;155:21–3.
12. Zecca M, Strocchio L, Pagliara D, ym. HLA-haploidentical T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with Fanconi anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:571–6.
13. Lang P, Feuchtinger T, Teltschik HM, ym. Improved immune recovery after transplantation of TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(Suppl 2):S6–10.
14. Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, ym. Single-center experience of unrelated and haploidentical stem cell transplantation with TCR $\alpha\beta$ and CD19 depletion in children with primary immunodeficiency syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1955–62.
15. Airoidi I, Bertaina A, Prigione I, ym. $\gamma\delta$ T-cell reconstitution after HLA-haploidentical hematopoietic transplantation depleted of TCR- $\alpha\beta$ + /CD19+ lymphocytes. *Blood* 2015;125:2349–58.