

# Allogen stamcelletransplantation ved ikkemaligne sygdomme

Carsten Johan Heilmann & Niels Jacobsen

De første vellykkede allogene stamcelletransplantationer (SCT) blev udført i 1968 på patienter med ikkemaligne sygdomme. Nu udgør denne patientgruppe kun ca. 10% af samtlige transplantationspatienter. Det drejer sig om følgende sygdomsgrupper:

1. Erhvervede hæmatologiske sygdomme.
2. Medfødte (genetiske) sygdomme.
  - a. Sygdomme, der overvejende afficerer hæmopoietiske celler.
  - b. Sygdomme, der overvejende afficerer immunsystemet.
  - c. Sygdomme, der afficerer flere organsystemer.

Ved 1) erstattes defekt eller manglende hæmopoiese. Eksempel: erhvervet, svær aplastisk anæmi (SAA). Ved 2a) erstattes genetisk defekte celler med normale, f.eks. ved tallasæmi. Ved 2b) erstattes et defekt immunforsvar. Det klassiske eksempel er medfødt, svær kombineret immundefekt (SCID). 2c) omfatter Fanconi-anæmi og en række sjældne genetiske metaboliske sygdomme, som vil blive omtalt kort nedenfor. I Danmark udføres der omkring seks transplantationer årligt på indikationen ikkemalign sygdom. Heraf har knap halvdelen af patienterne SAA.

## Svær erhvervet aplastisk anæmi

Ved SAA findes pancytopeni som følge af nedsat produktion af hæmopoietiske celler i knoglemarven. Det antages, at der i patogenesen indgår autoimmunitet imod hæmopoietiske stamceller. Ud over understøttende behandling er der to etablerede behandlingsmuligheder, henholdsvis immunosuppression og allogen SCT.

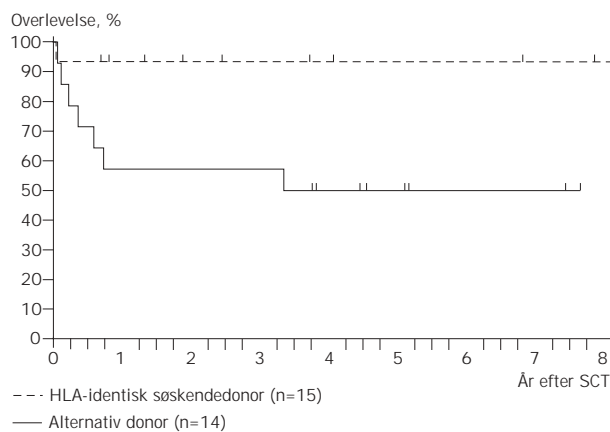
Den immunosuppressive behandling består af antitymocyttantistof (ATG), ciclosporin og glukokortikoid. Omkring 70% af patienterne opnår ved denne behandling bedring 3-6 måneder efter en eller to behandlingsserier. Ca. halvdelen af disse patienter bliver hæmatologisk normale. De øvrige responderende patienter bliver symptomfri og uafhængige af transfusioner, men opnår ikke normalisering af blodtal. Ca. en tredjedel får tilbagefald, og en mindre del får myelodysplastisk syndrom (MDS). Den samlede femårsoverlevelse er på 60-80%, afhængigt af sygdommens sværhedsgrad, men uafhængigt af patientalder [1, 2].

Ved allogen SCT tilføres der normale stamceller og et normalt immunsystem fra en rask donor. Forbehandlingen før SCT ved SAA har til formål at eliminere patientens immun-

forsvar for at undgå afstødning (rejektion) af transplantatet. Man tilstræber at reducere intensiteten af forbehandlingen for dermed at opnå færrest mulige komplikationer uden derved at øge risikoen for afstødning. Især ønsker man at undgå helkropsbestråling, der er en væsentlig risikofaktor for en *graft-versus-host* (GvH)-reaktion, venookklusiv leversygdom, hormonel insufficiens, katarakt og sekundær neoplasi. Cyclophosphamid kombineret med ATG er adækvat at bruge til patienter med en HLA-identisk søskendedonor [3]. Til patienter med en ubeslægtet donor, hvor der er større mulighed for alloreaktivitet, kræves der et mere intensivt regimen, der ud over det nævnte omfatter helkropsbestråling.

SCT-resultaterne afhænger af patientens alder og donorens egnethed. Hvis patienten er under 40 år og donoren er en HLA-identisk søskende, opnås der en treårsoverlevelse på 70-90%. Til disse patienter foretrækkes SCT som førstevalg. Til yngre patienter med en ubeslægtet donor og til alle patienter over 40 år er immunosuppression førstevalg pga. den øgede risiko for transplantationskomplikationer. SCT er i så fald indiceret ved behandlingssvigt, hvis patienten er under 55 år [2-4]. I Danmark er der siden 1980 blevet udført transplantationer på 47 patienter med SAA. **Fig. 1** viser overlevelsesresultater for patienter med SAA efter SCT med henholdsvis søskendedonor og ubeslægtet donor. Disse resultater er sammenlignelige med internationale resultater [4].

Paroxysmal nocturn hæmoglobinuri og idiopatisk hyper-eosinofilsyndrom er andre eksempler på erhvervede hæmatologiske sygdomme, der kan helbredes med SCT.



**Fig. 1.** Erhvervet svær aplastisk anæmi: Kaplan-Meier-overlevelseskurver for patienter, som har gennemgået allogene stamcelletransplantationer (SCT) efter den 1. januar 1990 i Danmark. Patientmedianalder ved SCT var henholdsvis 19 år og 14 år.

### Thalassaemia major

Det er muligt med god blodbankservice og tidligt iværksat jernkelerende behandling at minimere symptomerne og opnå forlænget levetid [5]. SCT kommer derfor i almindelighed kun på tale til patienter (typisk børn) med en HLA-identisk familiedonor.

SCT-resultaterne afhænger af tilstedeværelsen af en eller flere af følgende risikofaktorer: hepatomegali, hepatisk portal fibrose og utilstrækkelig kelerende behandling [6]. Patienter uden de nævnte risikofaktorer har en sandsynlighed for sygdomsfri overlevelse på 90-95%. Såfremt alle tre risikofaktorer er til stede på SCT-tidspunktet, er denne sandsynlighed reduceret til 70% [6]. Disse patienter har blandt andet en øget rejektionsrisiko. Der foretages i Danmark transplantation på ca. en patient årligt med tallasæmi.

### Primær immundefekt

Denne gruppe omfatter patienter med en række medfødte sygdomme, der karakteriseres ved defekter i forskellige immunfunktioner. I Danmark er der i denne patientgruppe 1-2 SCT-patienter årligt. Den største gruppe udgøres af SCID-patienter. De øvrige fordeler sig på erytrofagocyterende lymfocytose, X-bunden lymfoproliferativ sygdom (Duncan), Wiskott Aldrich-syndrom, Chediak-Higashi-syndrom, Griscelli-syndrom, leukocytadhæsiionsdefekt og ataxia teleangiectasia. Diagnosen hviler på kliniske undersøgelser og immunfunktionsundersøgelser, men kan i de fleste tilfælde bekræftes med gendiagnostik. På grund af risikoen for fulminante infektioner er hurtig SCT afgørende. Overlevelsen efter SCT er blevet forbedret markant i de senere år. Treårs-overlevelsen er nu på mellem 77% og 42%, afhængig af donortype [7].

### Genetiske sygdomme med multiorganaffektion

#### Fanconi-anæmi

Denne sygdom skyldes en DNA-reparationsdefekt som følge af en mutation i en eller flere af mindst syv komplementære gen-grupper. Mutationen bevirker, at der især i hurtigt prolifererende celler ophobes cytogenetiske forandringer, der kan føre til leukæmi og maligne tumorer i hud og slimhinder [8]. Den kromosomale sårbarhed kan påvises in vitro ved en øget forekomst af kromosomale brud efter udsættelse af dyrkede leukocytter for krydsbindende stoffer som mitomycin C, en test der udnyttes diagnostisk. Tilstanden medfører knoglemarvssvigt med pancytopeni, og Fanconi-anæmi er derfor en differentialdiagnose til SAA. Ofte er der desuden karakteristiske medfødte misdannelser. Uden SCT dør de fleste patienter i 10-20-årsalderen, ofte pga. MDS eller akut myeloid leukæmi.

Den eneste virkningsfulde behandling er SCT, som dog ikke nedsætter risikoen for maligne solide tumorer. Efter SCT med en HLA-identisk søskendedonor er der opnået femårs-overlevelse på omkring to tredjedele [9]. Resultaterne efter SCT med en ubeslægtet donor har været dårligere [10]. Pro-

blemstillingen er her analog til den, der er beskrevet vedrørende SAA, men skærpet, fordi DNA-reparationsdefekten medfører øget følsomhed for bestråling og cytostatika. Der er derfor som ved SAA stor interesse for udvikling af mindre intensive konditioneringsregimener. I Danmark er der siden 1980 blevet transplanteret ti patienter med Fanconi-anæmi.

### Andre genetiske sygdomme

Andre genetiske sygdomme, der afficerer flere organsystemer, er medfødte enzymdefekter [11]. Gode resultater er opnået ved Gauchers sygdom (betaglukocerebrosidasedefekt) og Hurlers syndrom (alfaidorunidasedefekt). Der er nu mulighed for at behandle patienter med Gauchers sygdom med infusion af rekombinant glukocerebrosidase, hvilket får SCT til at træde i baggrunden, i hvert fald hvis donor er ubeslægtet. SCT har medført varierende resultater ved adrenoleukodystrofi og metakromatisk leukodystrofi. Virkningen af SCT beror på, at enzymatisk defekte monocytter, makrofager og mikroglia-celler erstattes af tilsvarende normale donorceller, så metabolismen ændres i normal retning. SCT ved osteopetrose medfører, at genetisk defekte osteoklaster erstattes af normale osteoklaster fra donors knoglemarv. Generelt afhænger resultaterne især af, om den metaboliske defekt har medført skader på centralnervesystemet, der ikke kan forventes bedret efter SCT.

### Perspektiver

Indtil for få år siden blev donor udvalgt på grundlag af serologisk typning, der imidlertid ikke var i stand til at afsløre selv betydningsfulde HLA-forskelle mellem patient og donor. Ubeslægtet donor udvælges nu på grundlag af genetisk HLA-typning, der muliggør en mere præcis identifikation af den optimale donor til en given patient. Dette vil muligvis eliminere den hidtidige markante forskel i overlevelsesresultaterne efter SCT med HLA-identisk søskendedonor og ubeslægtet donor (Fig. 1). Et særligt problem er, at det ofte er vanskeligt at finde en egnet ubeslægtet donor til patienter, der tilhører en etnisk gruppe, der er forskellig fra den, som udgør hovedparten i de tilgængelige donorregistre. Navlesnorsblod indeholder stamceller, der kan anvendes til SCT [12]. Der er oprettet navlesnorsbanker, der kan levere produkter til SCT af patienter fra etniske minoritetsgrupper, men bankernes kapacitet er endnu begrænset.

Andre fremskridt skyldes forbedret behandling af GvH og infektioner. I mange store patientopgørelser vises det netop, at der i de senere år er opnået en forbedring af SCT-overlevelsesresultaterne [4, 7].

Som nævnt er der stor interesse for at reducere intensiteten af konditioneringen før SCT. Nonmyeloablativ SCT kunne måske være en mulighed ved tallasæmi og andre sygdomme, der er omtalt ovenfor. Men det er for tidligt at afgøre, om denne behandlingsform er egnet i disse tilfælde.

Flere af de her omtalte sygdomme er kandidater til gen-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

terapi; men trods betydelige fremskridt inden for dette felt har der vist sig uventede vanskeligheder. Således kan klonal sygdom være et problem efter behandling med genmanipulerede stamceller [13].

Til slut skal nævnes, at forudgående SCT vil gøre en patient immunologisk tolerant over for andre organer, der efterfølgende transplanteres fra den samme donor; et forhold, der måske vil kunne udnyttes til at afværge kronisk rejektion efter transplantation af solide organer [14].

Korrespondance: Carsten Heilmann, Pædiatrisk Klinik II 4064, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.

Antaget den 5. november 2003.

H:S Rigshospitalet, Pædiatrisk Klinik II, og Hæmatologisk Klinik II.

## Litteratur

1. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin. *Blood* 2003;10:1236-42.
2. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy. *The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Semin Hematol* 2000;37:69-80.
3. Storb R, Etzioni R, Anasetti C et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood* 1994;84:941-9.
4. Bacigalupo A, Oneto R, Bruno B et al. Current results of bone marrow transplantation in patients with acquired severe aplastic anemia. Report of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. On behalf of the Working Party on Severe Aplastic Anemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Acta Haematol* 2000;103:19-25.
5. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341:99-109.
6. Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C et al. Bone marrow transplantation in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850:270-5.
7. Antoine C, Müller S, Cant A et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361:553-60.
8. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia. 1927-2001. *Cancer* 2003; 97:425-40.
9. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995; 86:2856-62.
10. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I et al. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2000; 95:422-9.
11. Krivit W. Stem cell bone marrow transplantation in patients with metabolic storage diseases. *Adv Pediatr* 2002;49:359-78.
12. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321:1174-8.
13. Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2003;348:255-6.
14. Jacobsen N, Taaning E, Ladefoged J et al. Tolerance to an HLA-B, DR disparate kidney allograft after bone-marrow transplantation from the same donor. *Lancet* 1994;i:800-1.

## Mesenkymal stamcelleterapi – nøglen til regenerativ medicin?

Moustapha Kassem, Jens Kastrup, Gitte Olsen & Hans Erik Johnsen

## Resumé

Mesenkymale stamceller (MSC) findes i knoglemarven og kan blive ophav til forskellige celletyper, f.eks. osteoblaster, kondrocytter, adipocytter, endotelceller og myocytter. MSC isoleres fra knoglemarven ved hjælp af fysiske eller kombinerede fysiske og immunologiske metoder. MSC kan også isoleres fra perifert blod og fra »stroma« af mange organer. Der er gennemført flere studier, som viser, at det praktisk er muligt at anvende MSC i klinikken f.eks. i behandling af store knogle- og bruskdefekter, til gendannelse af blodkar (vaskulogenese og angiogenese), i behandling af ikkehelende hudsår og ved systemisk transplantation sammen med hæmatopoietisk stamcelletransplantation eller til behandling af systemiske knoglesygdomme. Mange af disse studier er så lovende, at det kan forventes, at behandling med MSC vil blive akuel i den nærmeste fremtid.

Mesenkymale stamceller (MSC), også kaldet marvstromale celler eller multipotente *adult progenitor* celler (MAPC), findes i knoglemarven blandt de ikkehæmopoietiske celler. I øjeblikket er der stor interesse for forskning i MSC-biologien, idet resultaterne i nyere studier tyder på, at differentieringspotentialet for disse celler er meget større end tidligere antaget, og at de kan anvendes i behandling af en række sygdomme.

MSC-biologien er beskrevet i en tidligere oversigtsartikel i Ugeskrift for Læger [1]. Formålet med denne nye oversigtsartikel er derfor at opdatere emnet med de nyeste forskningsresultater.

**Isolation af MSC fra knoglemarven, »stromaet« af mange organer og fra perifert blod**

Der anvendes forskellige metoder til isolering af hMSC fra