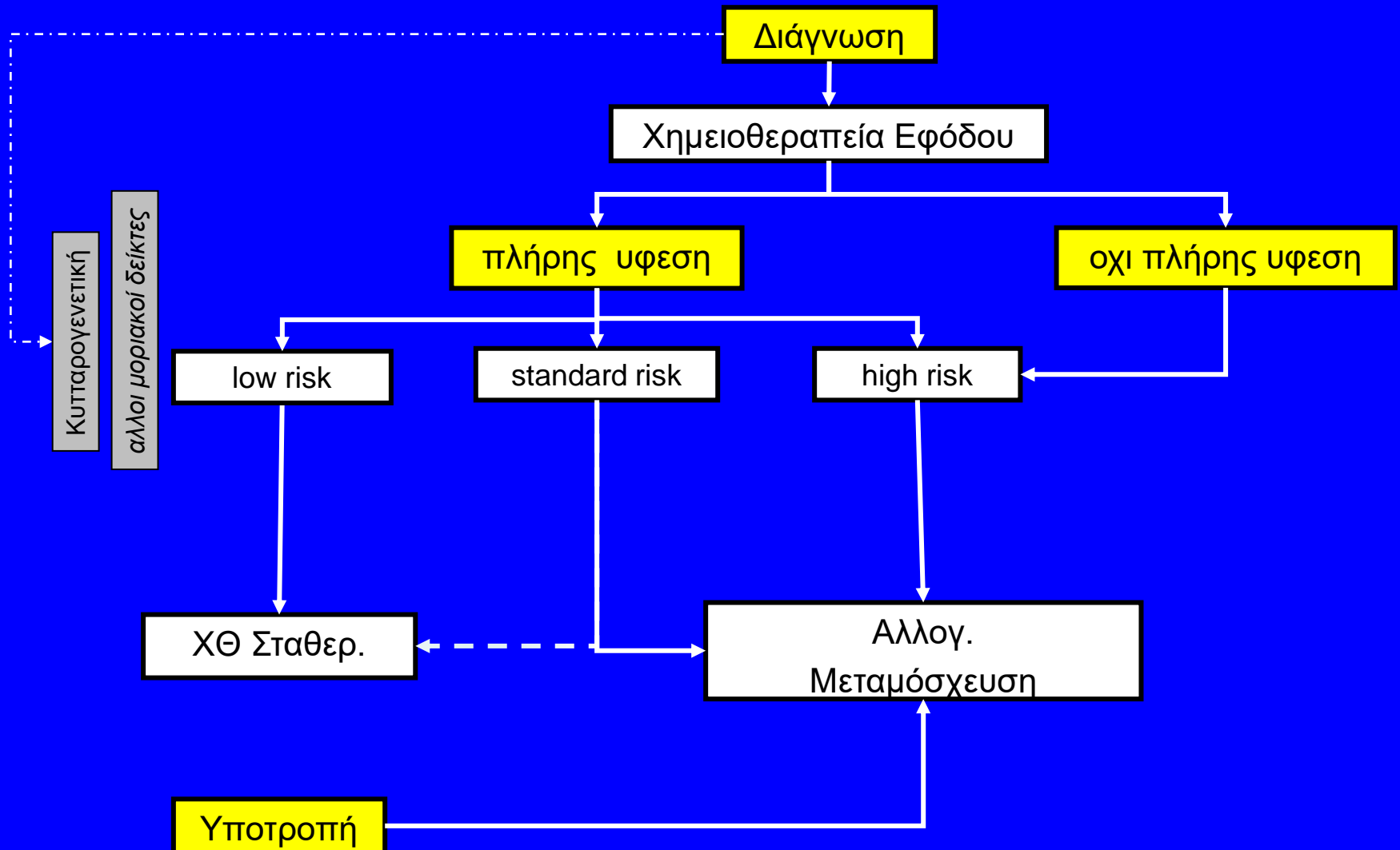


Θεραπεία οξείων λευχαιμιών- μεταμόσχευση μυελού των οστών

Αλέξανδρος Σπυριδωνίδης
Καθηγητής

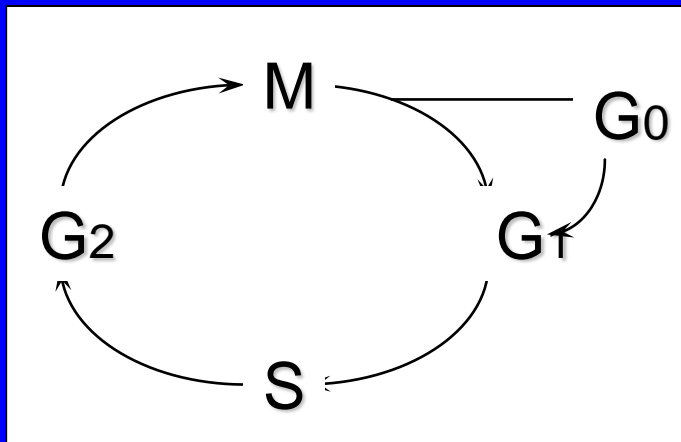
Διευθυντής Μονάδος Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών
Διευθυντής Ινστιτούτου Κυτταρικών Θεραπειών και Κέντρου Δοτών ΚΕΔΜΟΠ

Θεραπεία ΟΜΛ ανάλογα με τους προγνωστικούς δείκτες

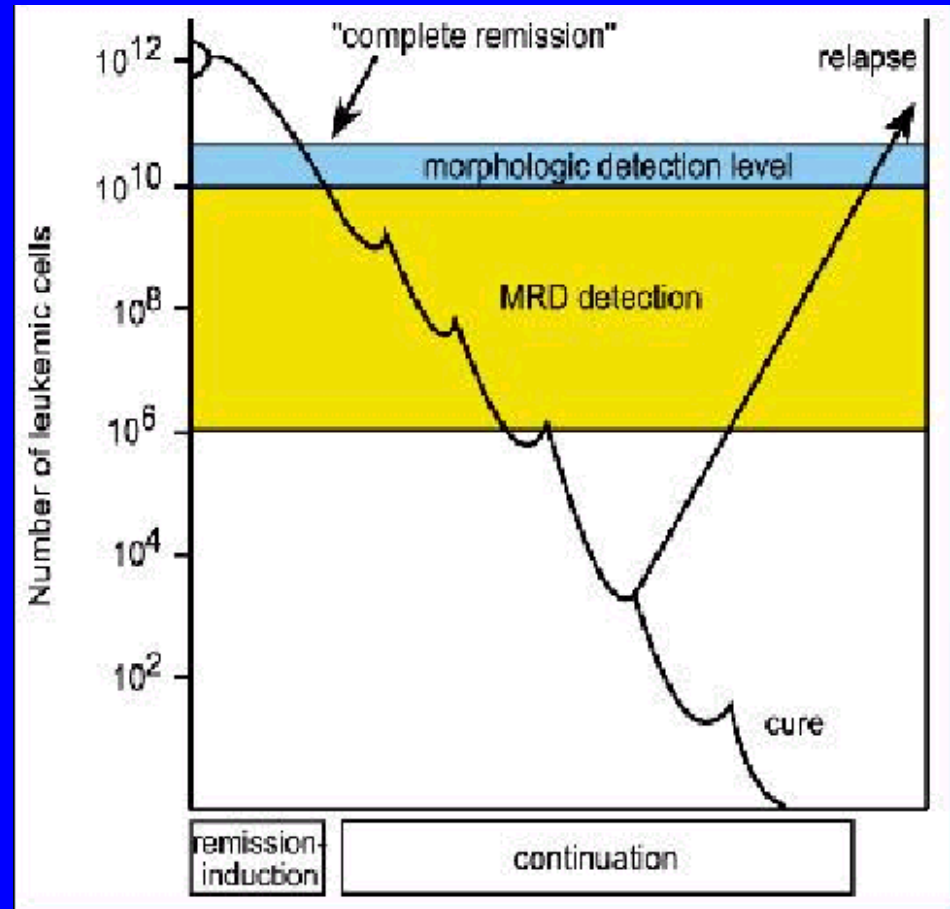


Δράση χημειοθεραπευτικών

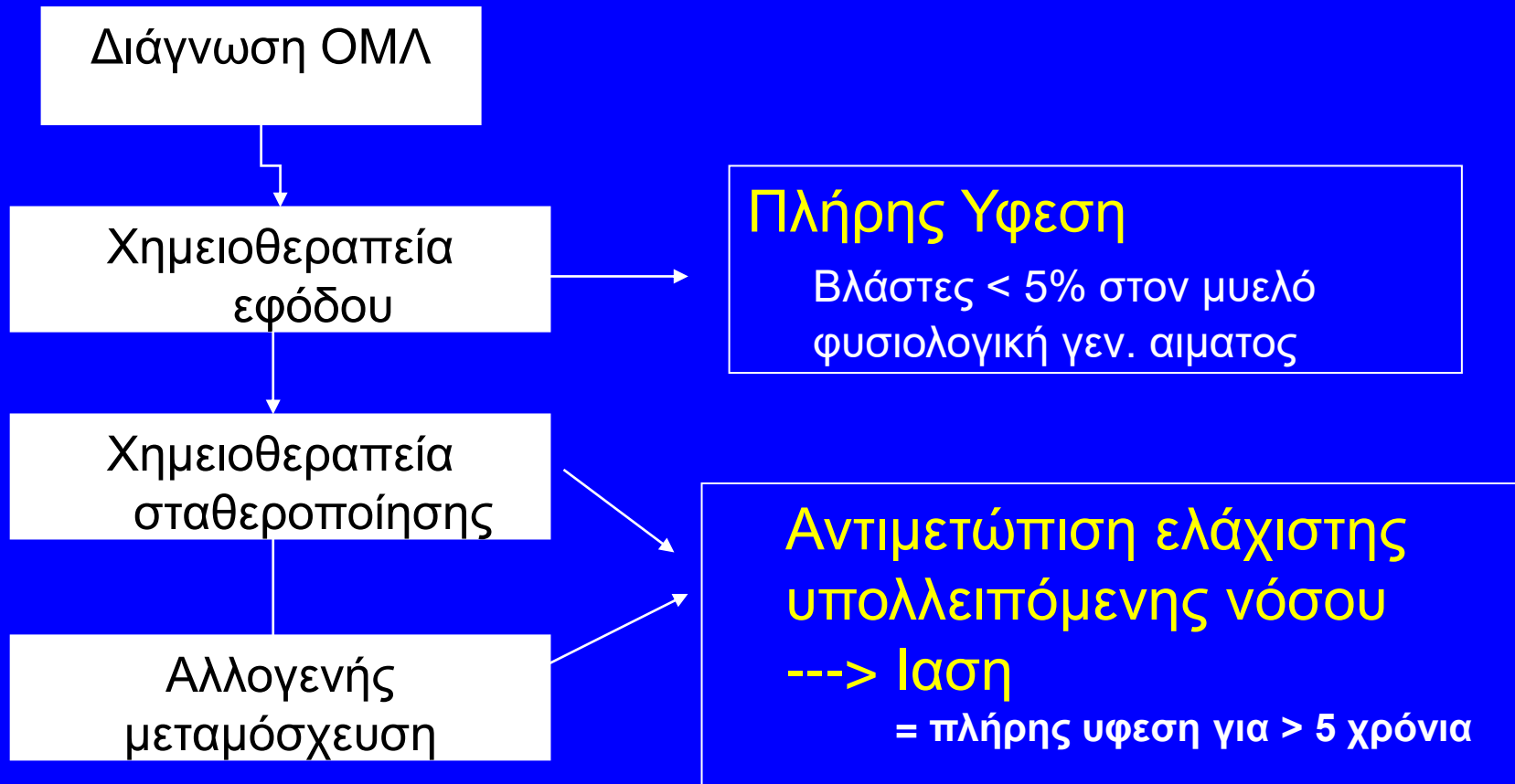
- ΧΘ δρουν κατά την διαίρεση των κυττάρων



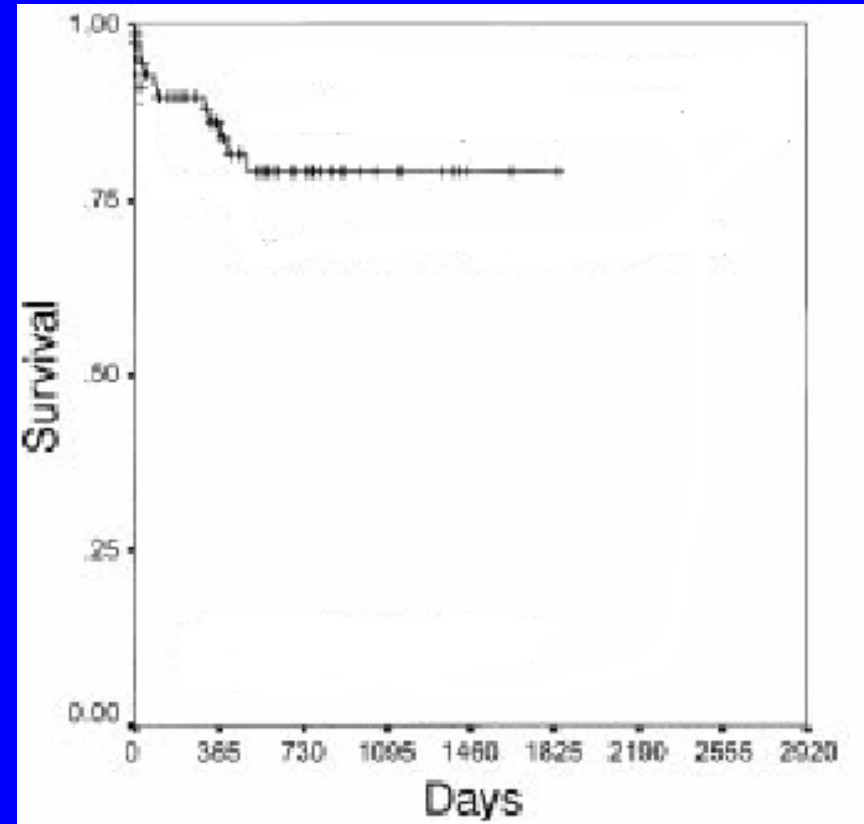
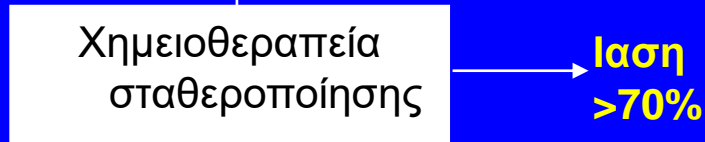
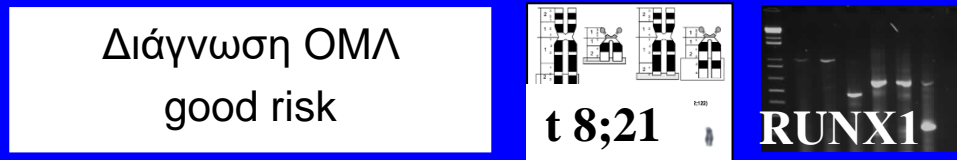
- Λογαριθμική μείωση του αριθμού των κυττάρων



Στόχος χημειοθεραπείας

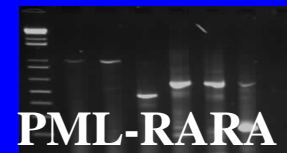
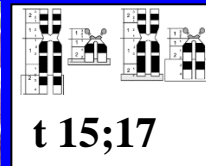
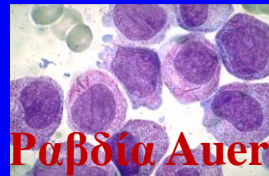


ΟΜΛ με κυτταρογενετικούς δείκτες καλής πρόγνωσης (t 8;21)



Προμυελοκυτταρική ΟΜΛ (M3) με κυτταρογενετικούς δείκτες καλής πρόγνωσης (t 15;17)

Προμυελοκυτταρική
good risk



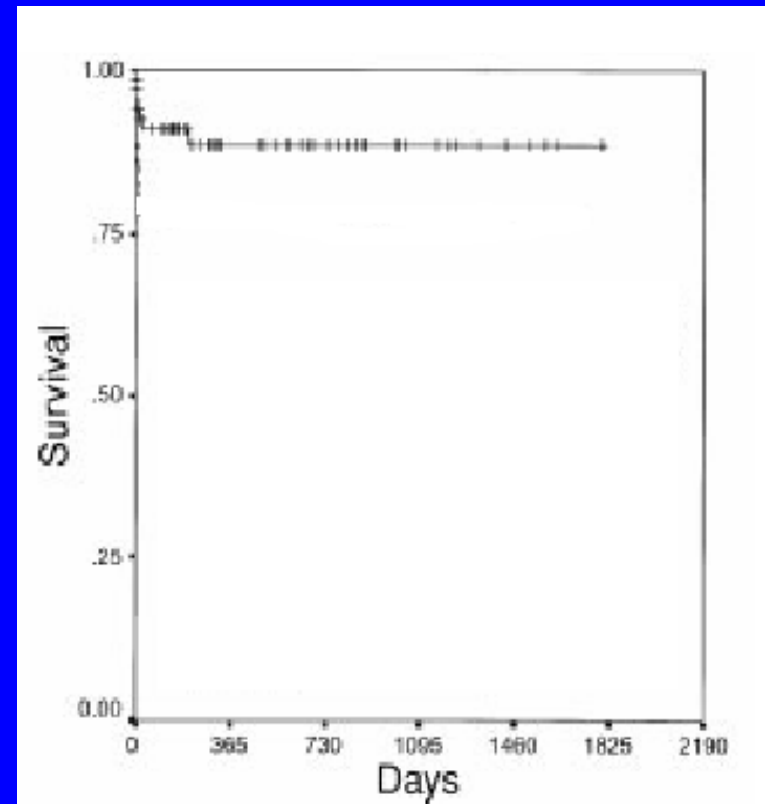
Χημειοθεραπεία
Εφόδου + ATRA

Πλήρης Υφεση
>90%

Χημειοθεραπεία
σταθεροποίησης
+ ATRA

Ιαση
>90%

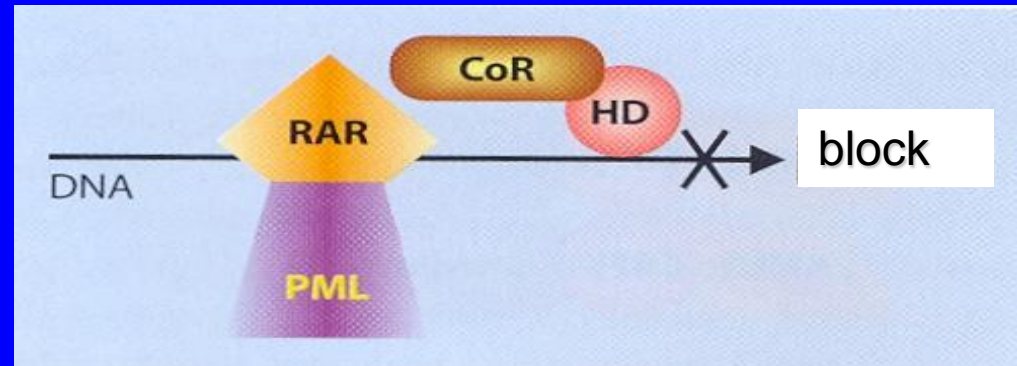
~~Αλλογενής μεταμόσχευση~~



ATRA και Αρσενικό στην Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία t 15;17

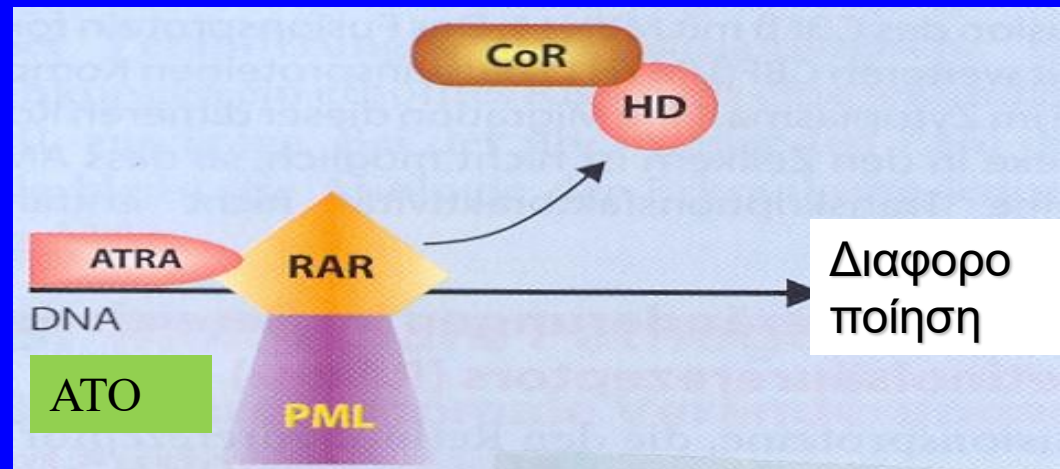
ΟΜΛ (t 15;17) > συγχώνευση του γονιδίου του υποδοχέα α του ρετινοϊκού οξέος (RAR-α) στο χρωμόσωμα 17 με το γονίδιο PML στο χρωμόσωμα 15.

Το γονίδιο που προέρχεται από τη συγχώνευση κωδικοποιεί έναν ανώμαλο υποδοχέα ρετινοϊκού οξέος ο οποίος αναστέλλει (block) τη διαφοροποίηση των μυελοειδών κυττάρων

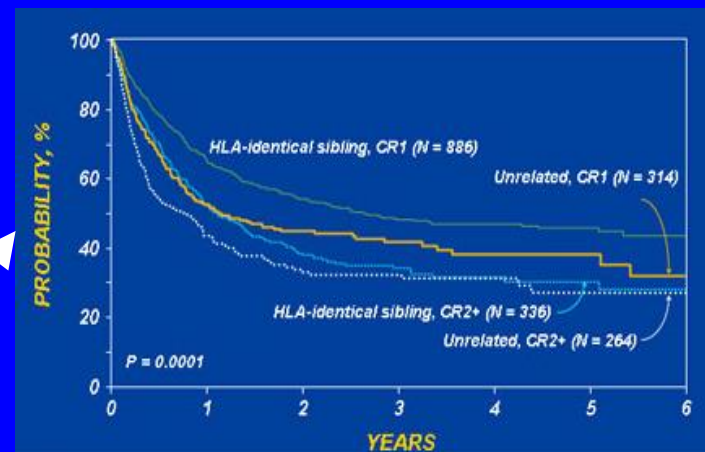
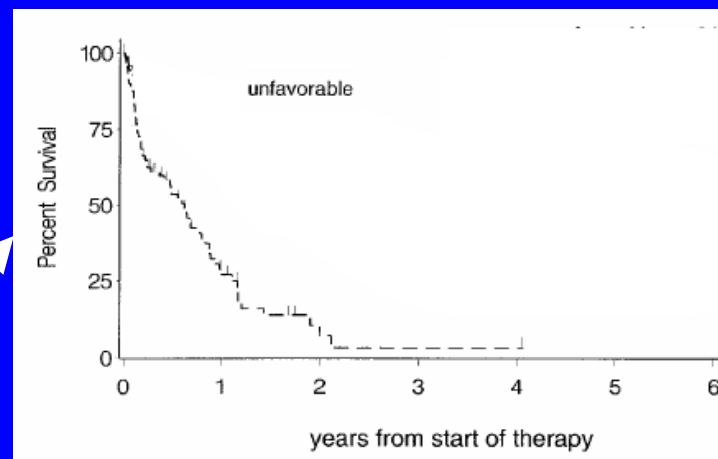
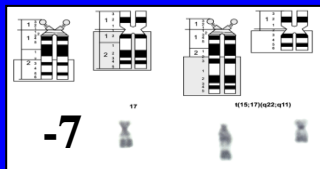
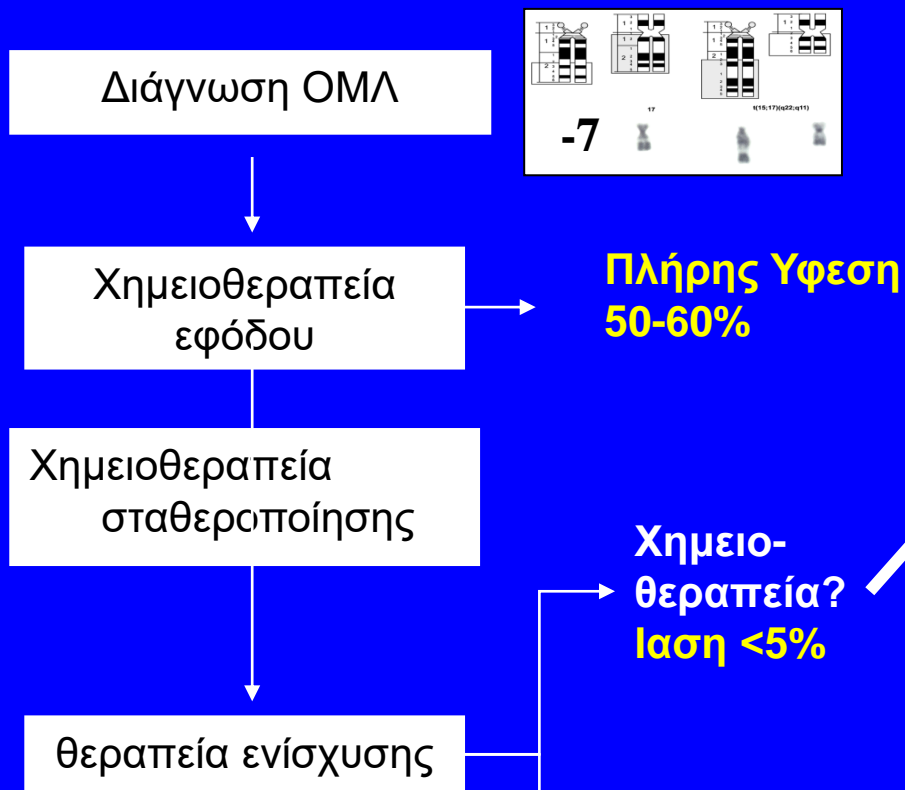


all-trans- ρετινοϊκό οξύ (ATRA),

τριοξειδίο του αρσενικού (ATO)

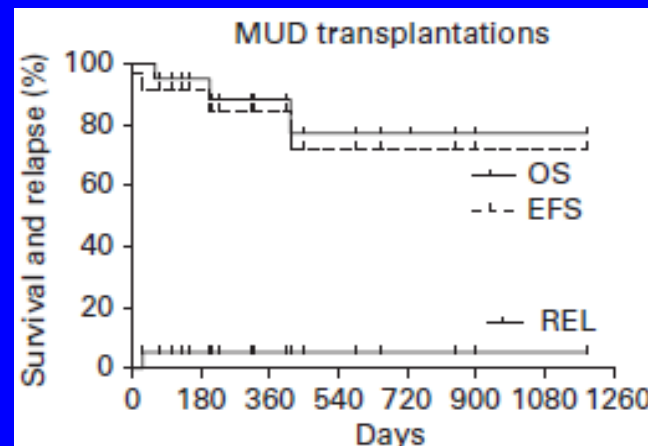
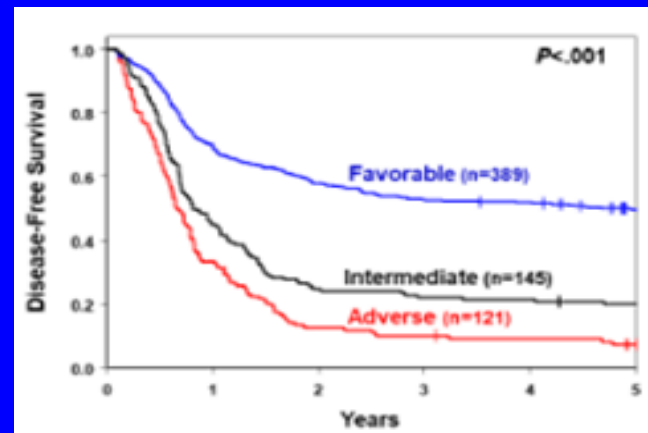
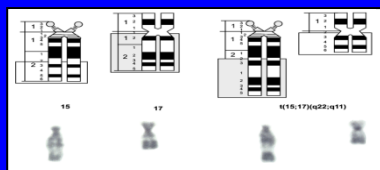
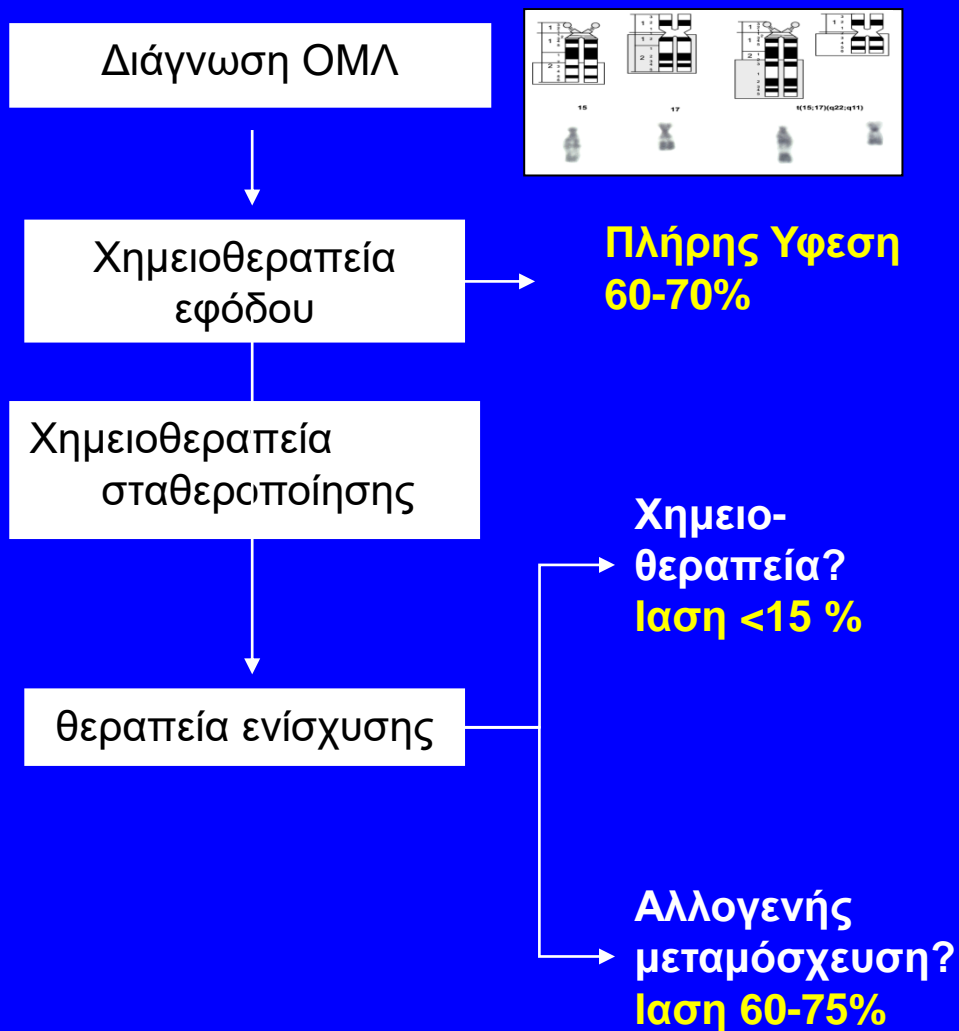


ΟΜΛ με κυτταρογενετικούς δείκτες κακής πρόγνωσης (Μονοσωμία 7)



○ = θεραπεία εκλογής

ΟΜΛ με κυτταρογενετικούς δείκτες standard risk (φυσιολογικός καρυότυπος)



Μεταμόσχευση Προγονικών Αιμοποιητικών Κυττάρων

Μεταμόσχευση

Μεταμόσχευση = Αντικατάσταση ενός κατεστραμμένου οργάνου από ένα υγιές όργανο

- Καρδιά
- Πνεύμονες
- Πάγκρεας
- Ηπαρ
- Νεφρός
- Αιμοποιητικό Όργανο (Μυελος των Οστών)

πτωματικοί
δότες

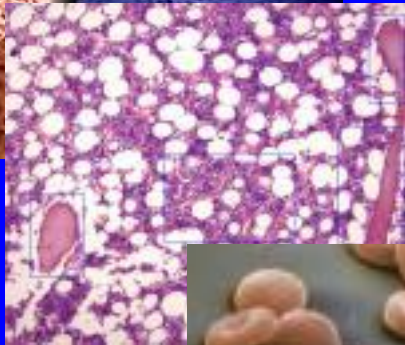
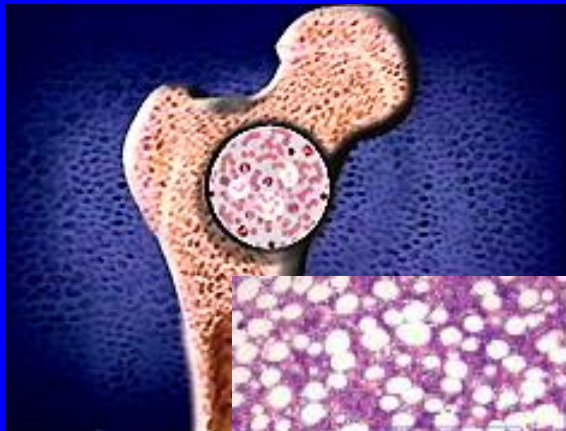
συγγενείς δότες

ζωντανοί δότες

συγγενείς + εθελοντές δότες

Ιστορική αναδρομή: Αιμοποιητικό Σύστημα

1868: Μυελός των Οστών= Τόπος αιμοποίησης
E. Neumann (Γερμανία), G. Bizazzero(Ιταλία)



Μυελός των Οστών

Αίμα

"Ερυθρά"

"Αιμοπετάλια"

"Λευκά"

- Ειδικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (λεμφοκύτταρα)



Über die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung.
Von Prof. E. Neumann in Königsberg i. Pr.

In dem sogenannten roten Knochenmark des Menschen sowie des Kanarienvogels finden sich außer den bekannten Markzellen constant gewisse andere bisher nicht erwähnte Elemente, nämlich kernhaltige rote Blutkörperchen in allen Entwicklungsstadien mit den embryonalen Entwicklungsstadien der roten Blutkörperchen. Auch im fetten Marke sind dieselben, jedoch in geringerer Menge vorhanden, und ihre Zahl nimmt gleichzeitig mit der der Markzellen ab, je mehr die Fettzellen sich entwickeln.

Der Ursprung dieser Elemente scheint auf die Markzellen zurückzuführen zu sein, wenigstens scheint der von mir beobachtete grosse Reichtum des Blutes der Markgefässe an farbigen Elementen eine fortschreitende Entwicklung der somatischen Markzellen in die Gefässe wahrscheinlich zu machen.

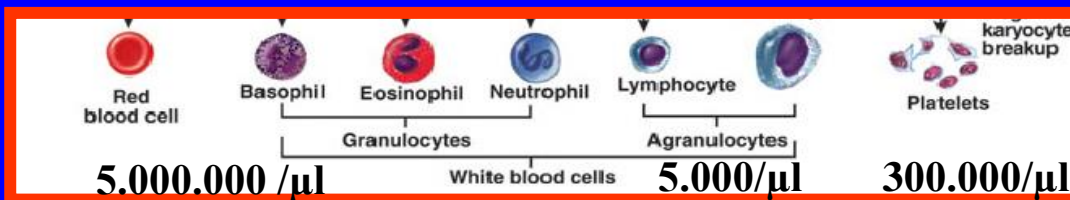
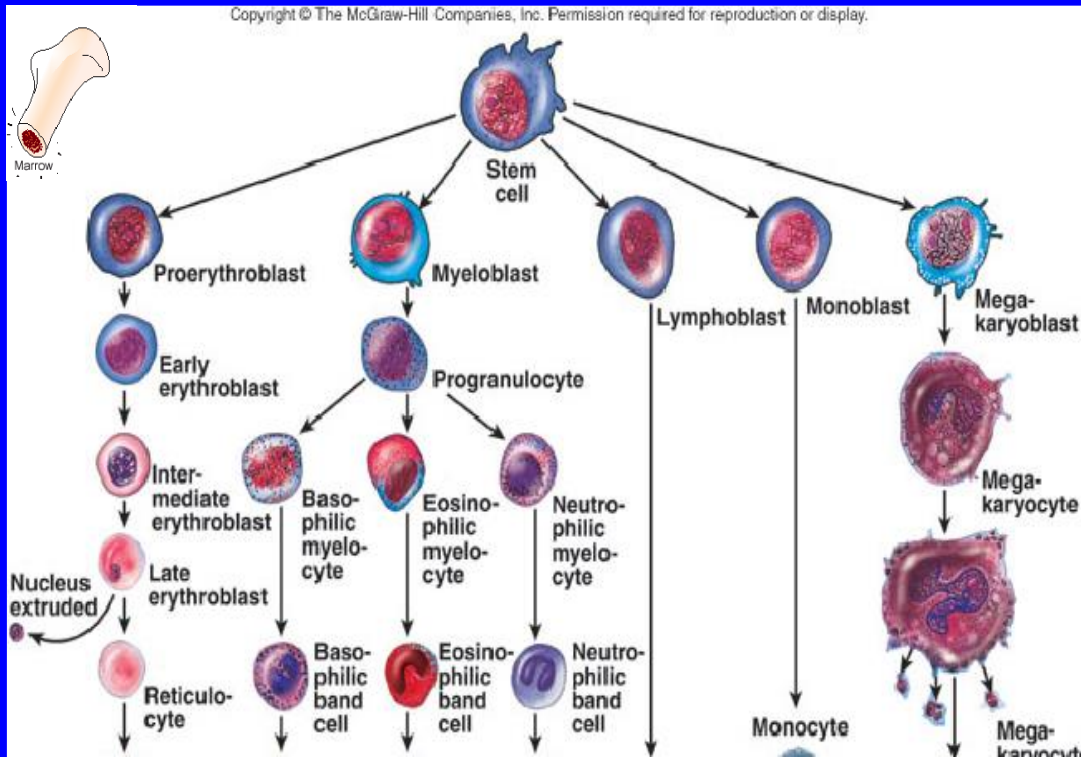
Eine ausführliche Darstellung unserer auf diesem Gegenstande hauptsächlich Untersuchungen wird in Kürze von mir veröffentlicht werden.

VI. Jahrgang.

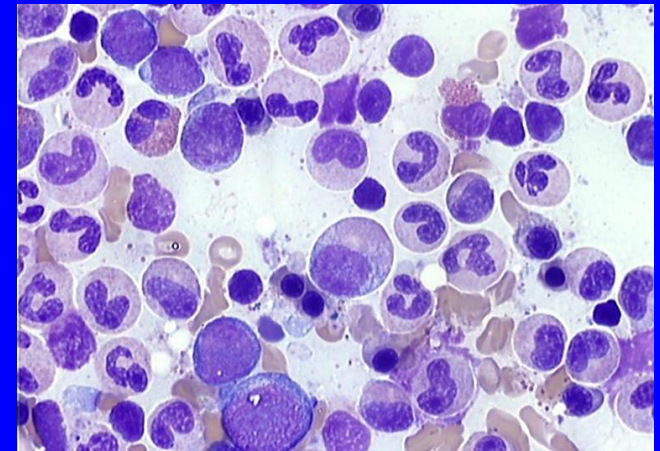
41

Mit 6. Farbtafel der ersten vollständigen Mittheilung Ernst Neumann's: Über die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung.

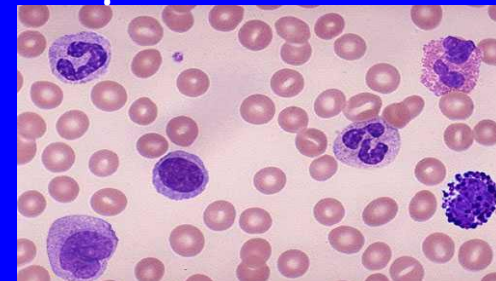
Αιμοποιητικό Σύστημα



Μυελός των Οστών

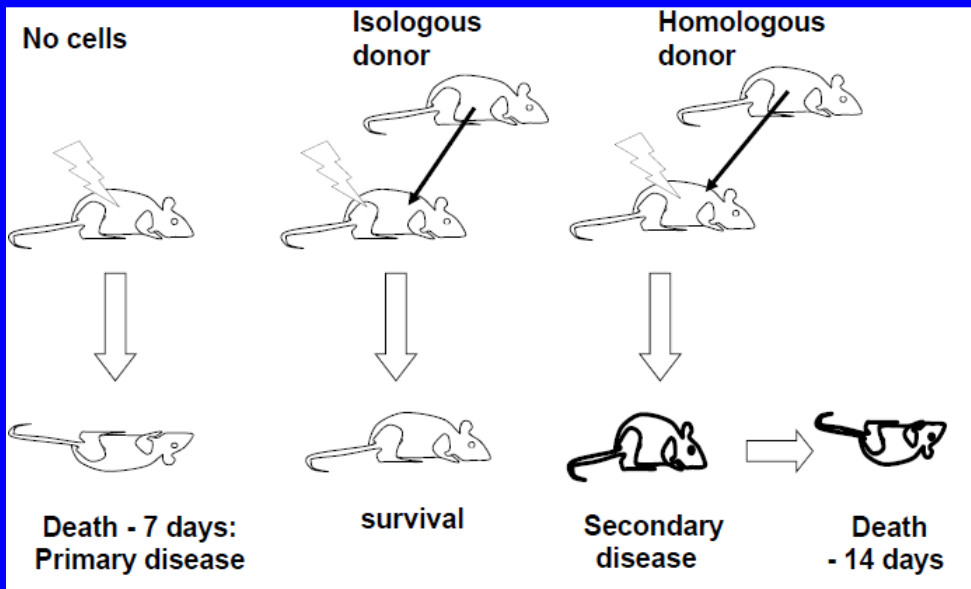


Αίμα

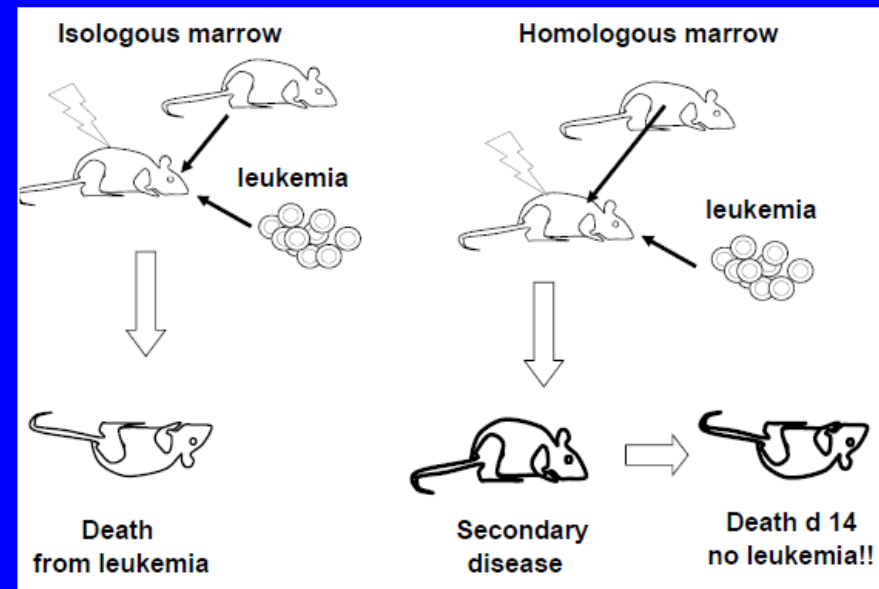


1950's: BM can be transplanted and results to “secondary disease” and cure of leukemia

Graft versus Host Disease

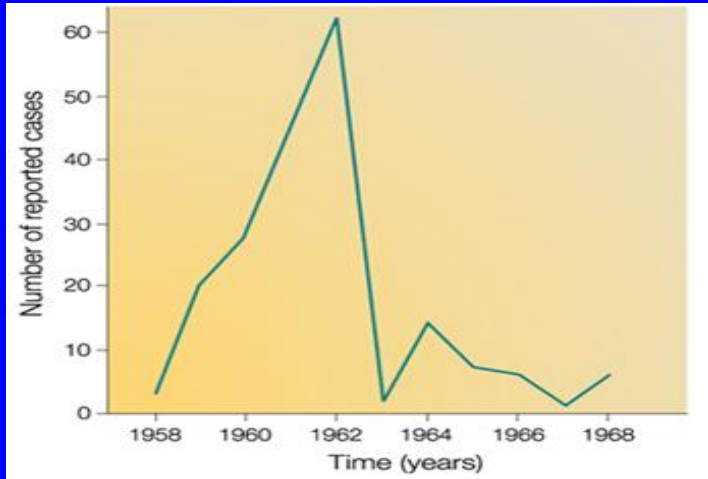


Graft versus leukemia effect

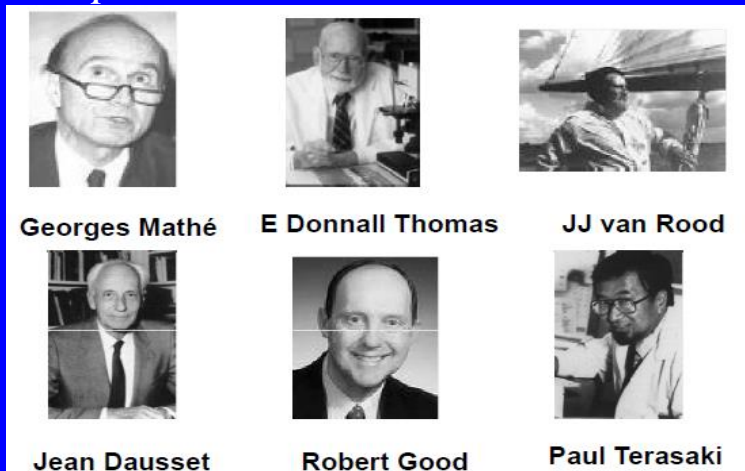


1950's: The first transplantations in humans: Graft versus Host Disease (GvHD)

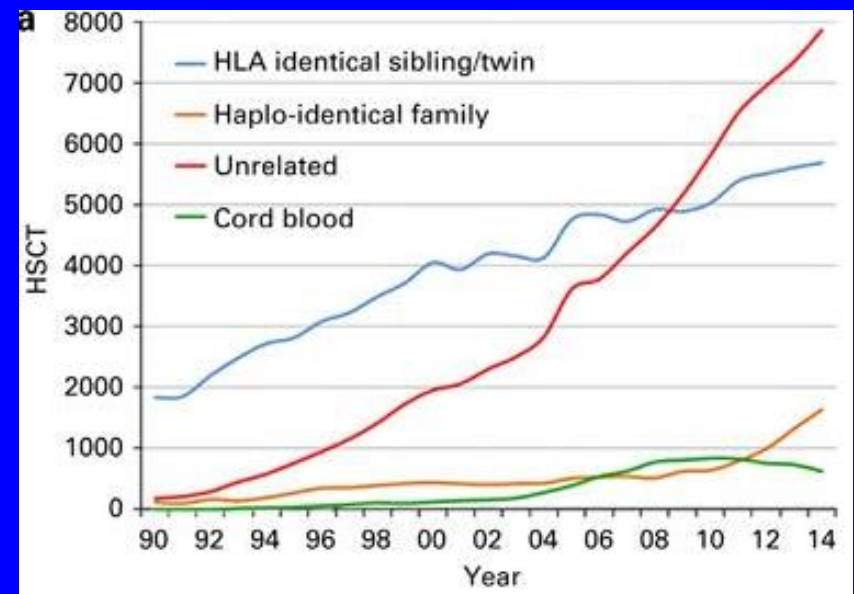
The first human transplants



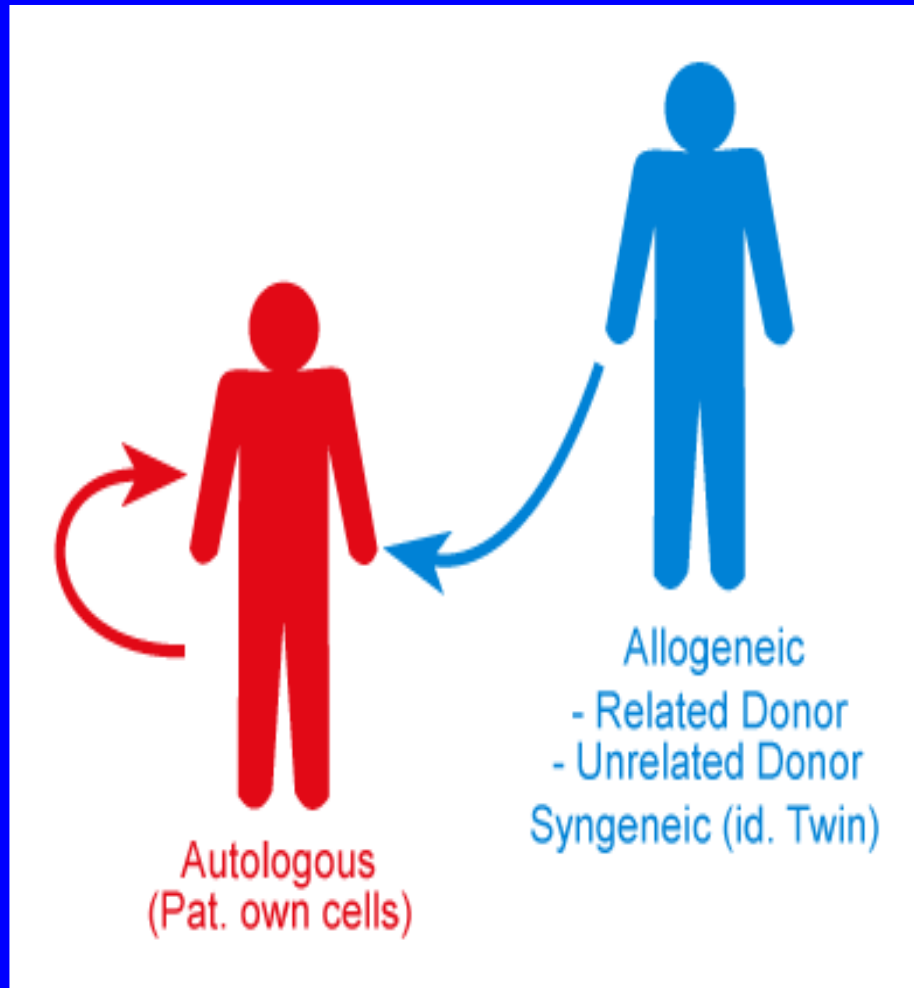
The pioneers



Transplantation today (Europe)

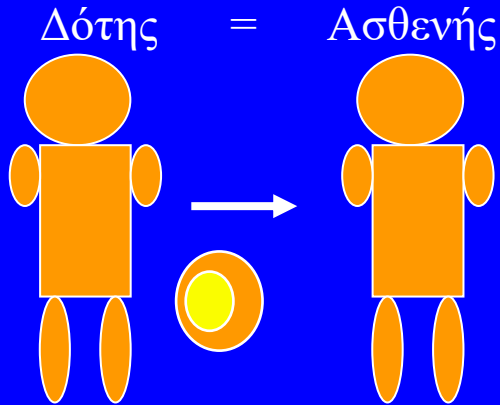


Είδη ΜΑΚ

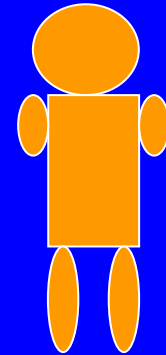
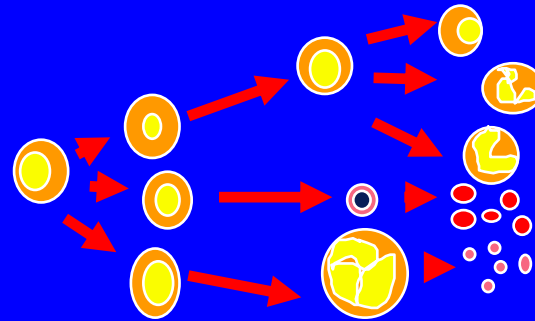


Αυτόλογη vs αλλογενής μεταμόσχευση

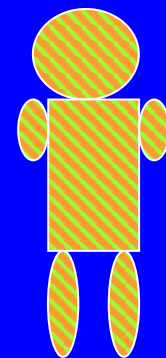
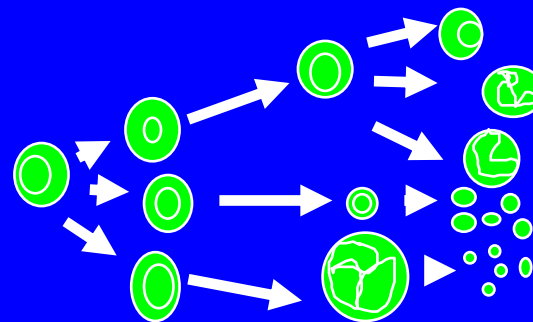
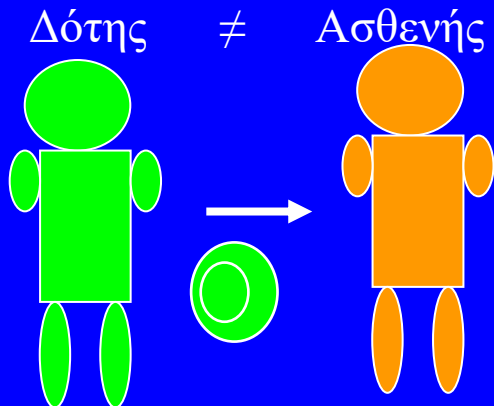
Αυτόλογη ΜΑΚ



Αιμοποίηση



Αλλογενής ΜΑΚ

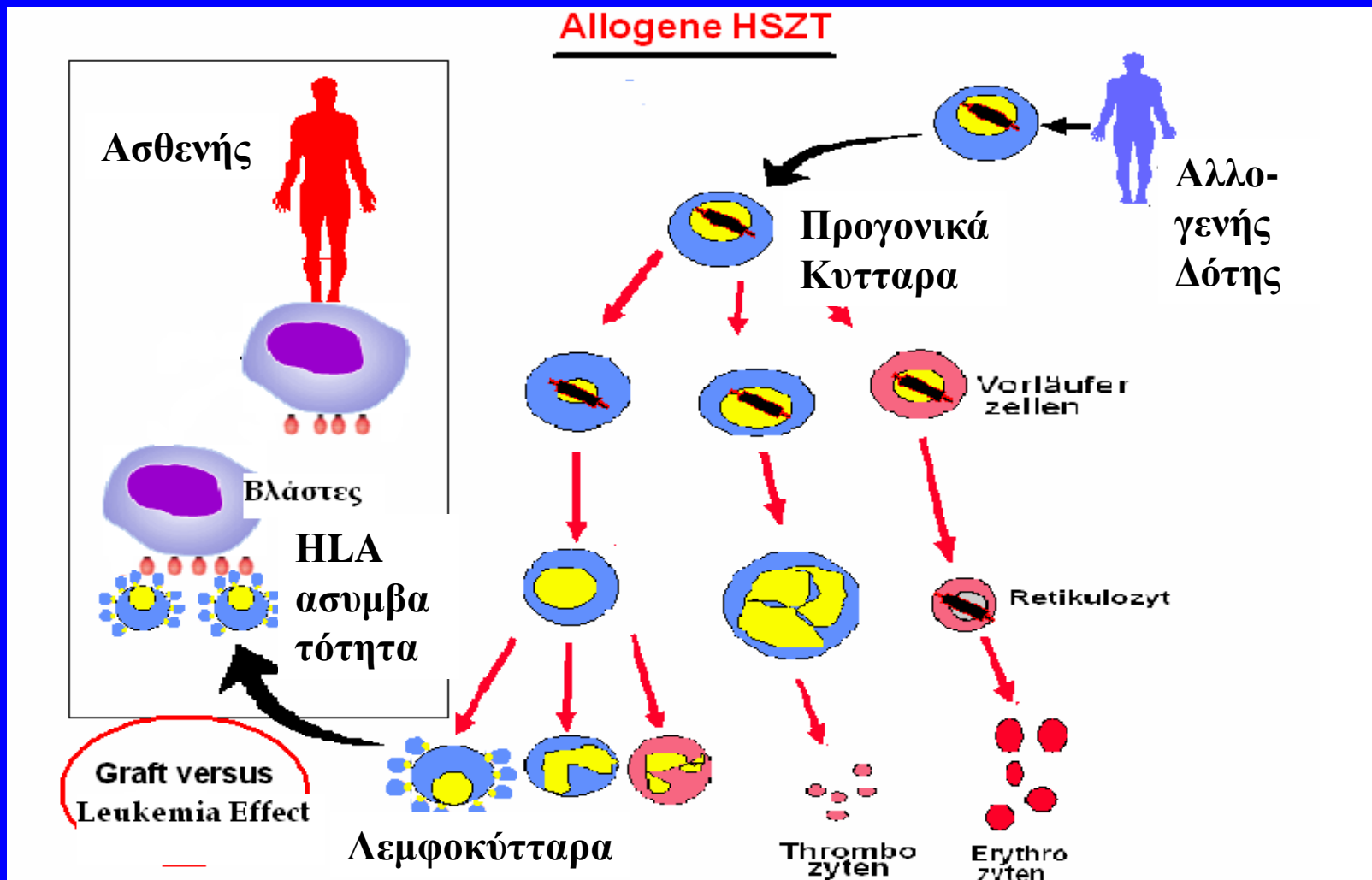


Χίμαιρα

Για πιο λόγο γίνεται η αλλογενής μεταμόσχευση?

Εγκατάσταση ενός καινούριου, υγιούς,
ανοσοποιητικού συστήματος
στον ασθενή που πάσχει από κακοήθη νόσο

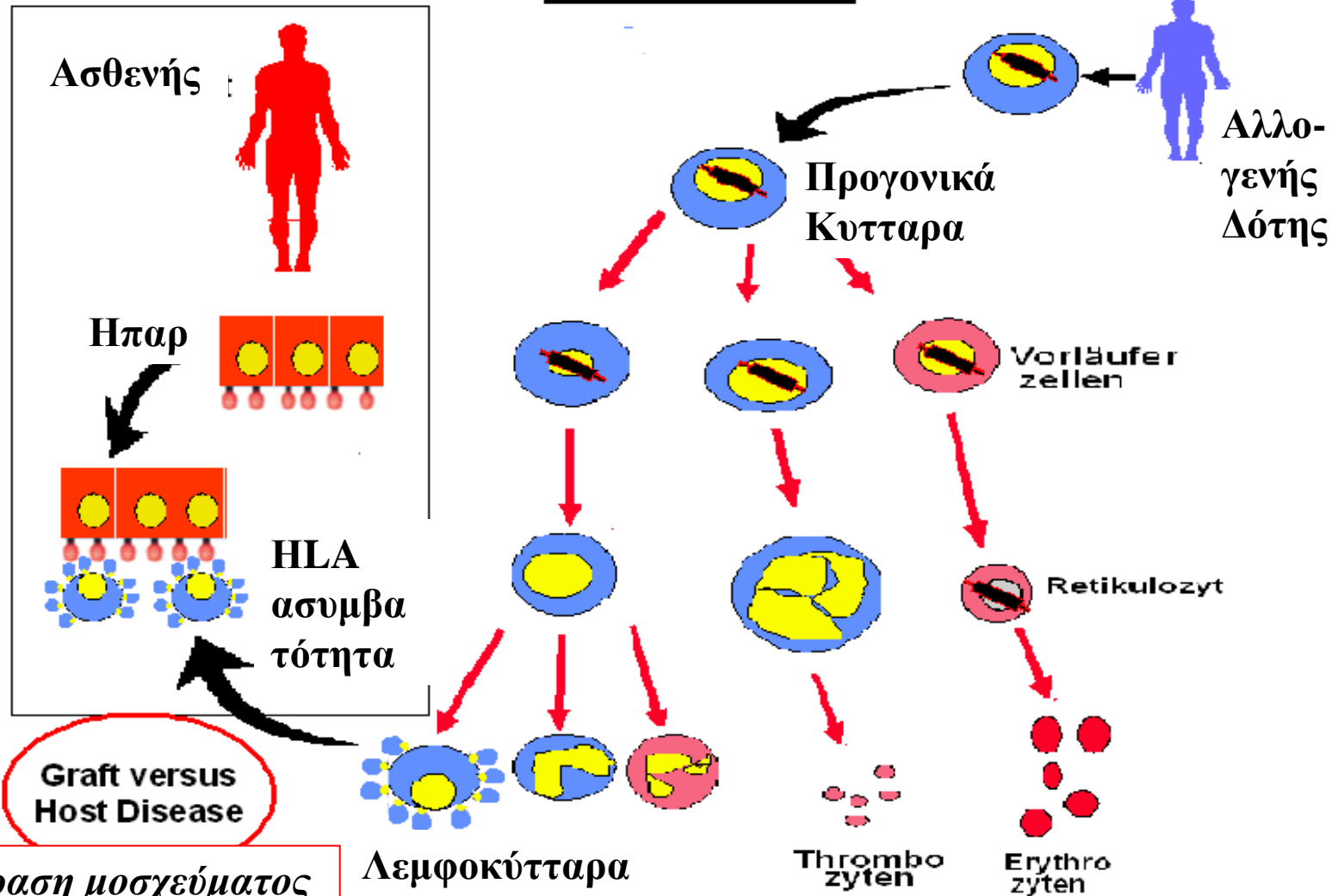
Προτερήματα αλλογενούς ΜΑΚ



- > καλύτερος έλεγχος νόσου μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος
- > λιγότερες υποτροπές

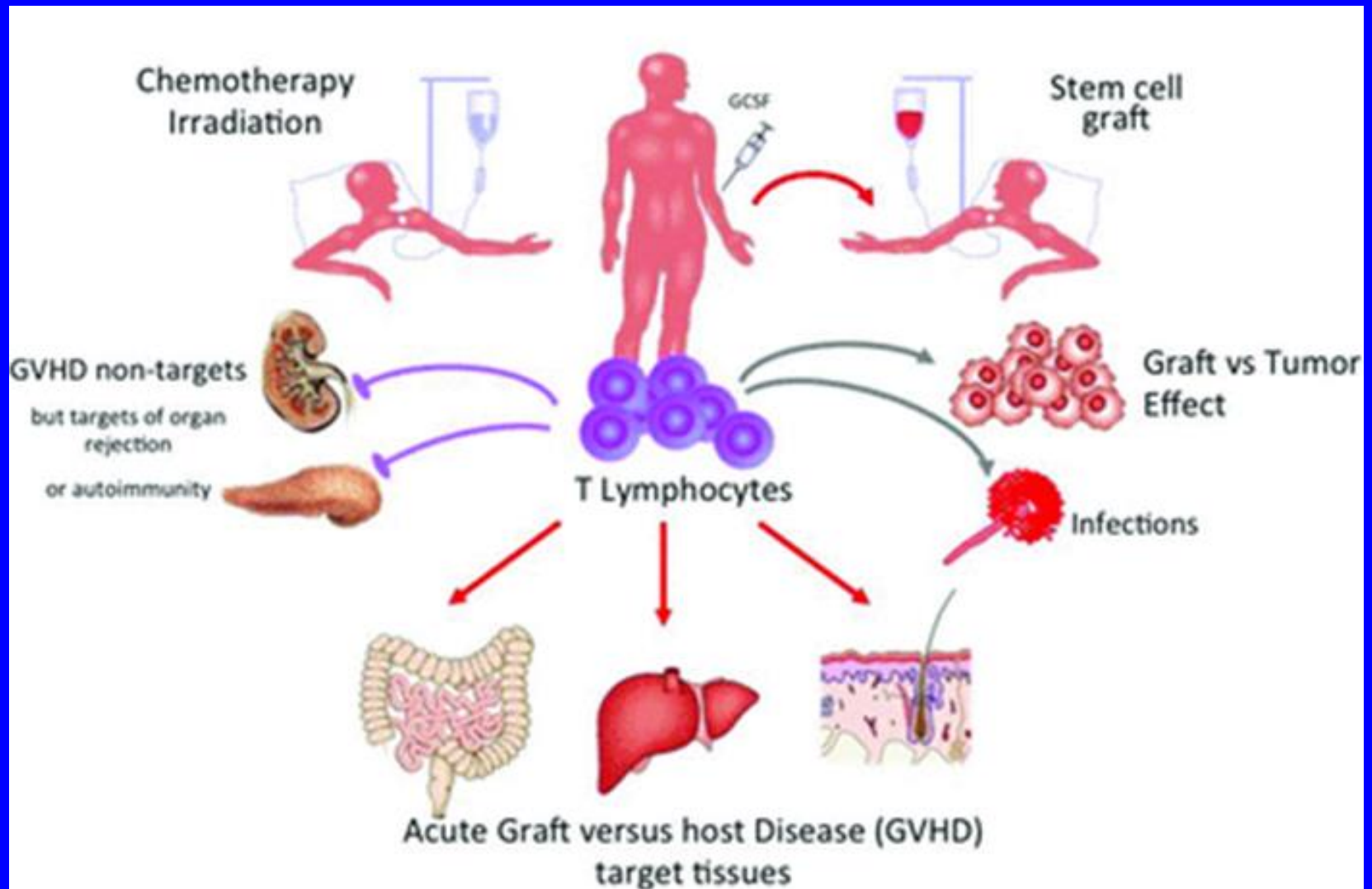
Προβλήματα αλλογενούς ΜΑΚ

Allogene HSZT

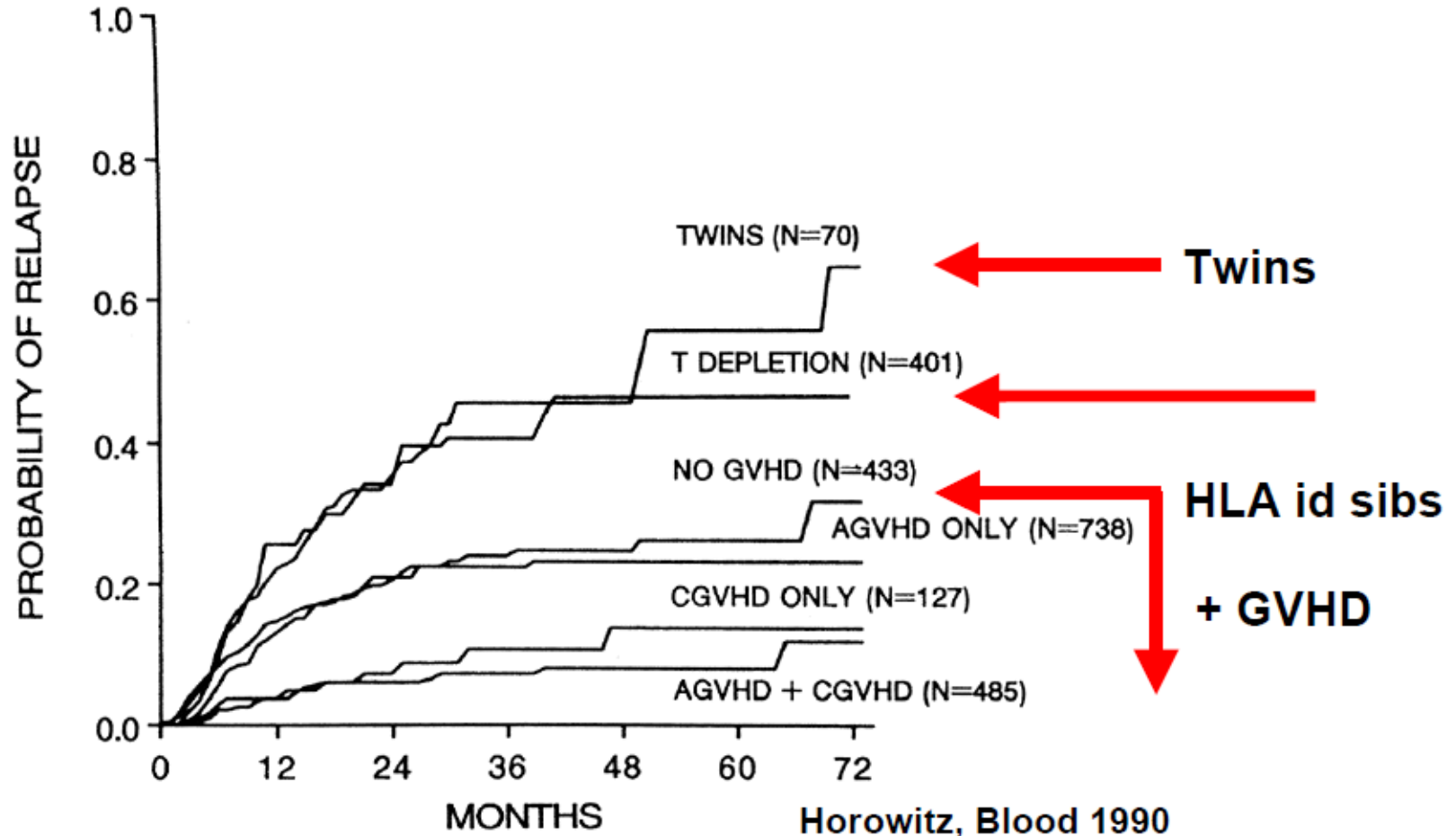


αντίδραση μοσχεύματος
απέναντι στον ξενιστή

GvHD and GvL effect are linked: T cells

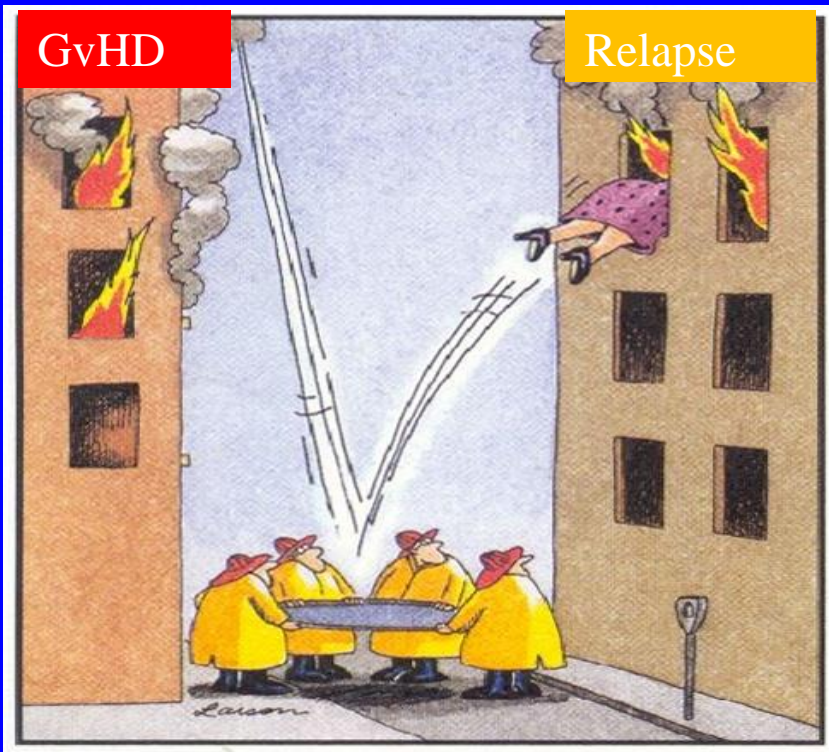


Graft versus Leukemia Effect



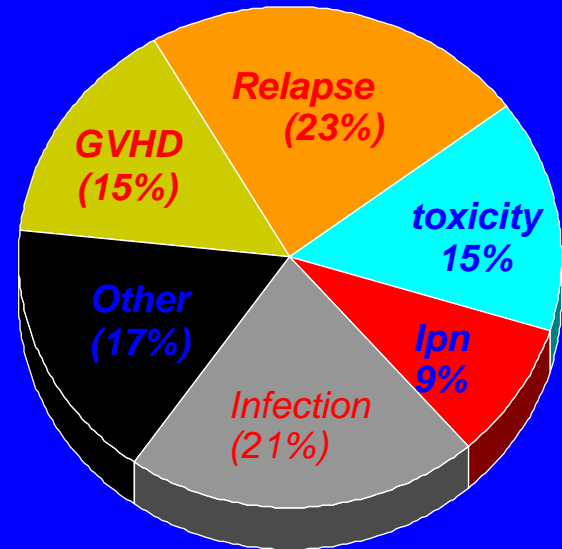
Horowitz et al, Blood 1990,75:555.

The "Holy Grail" of transplantation

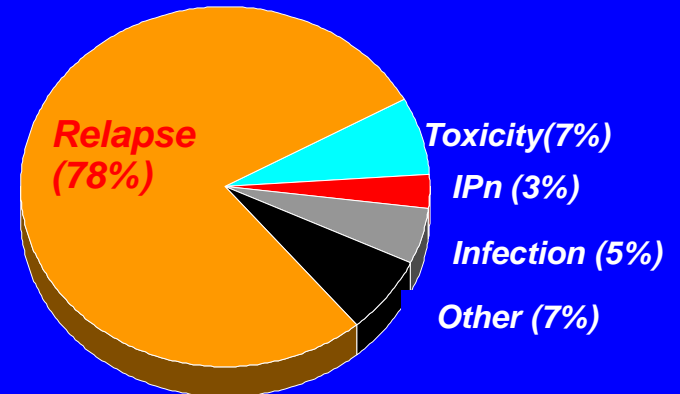


Causes of Death

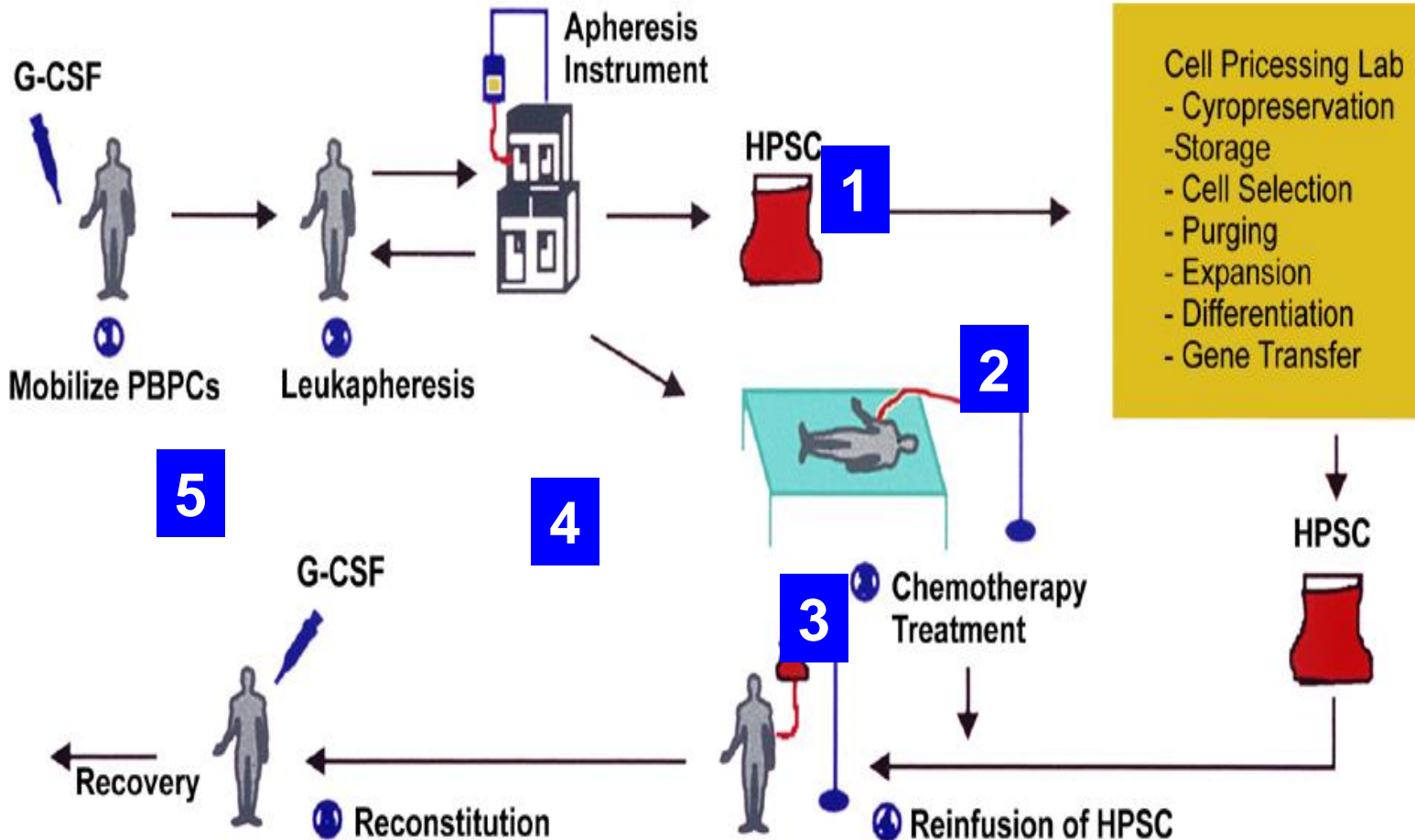
ALLO



AUTO



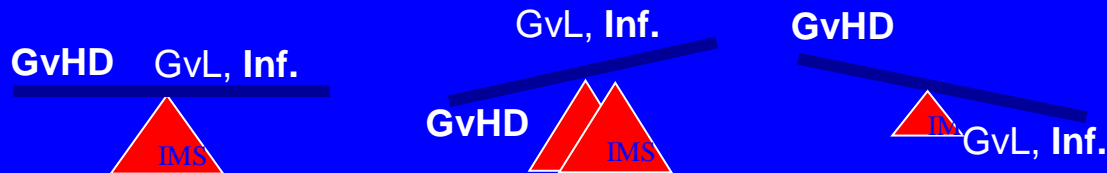
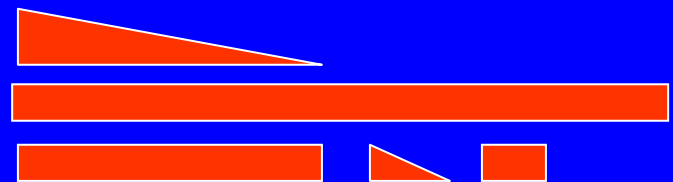
Αρχές της ΜΑΚ



The three phases of BMT

Inpatient Day 30	Outpatient D30- D100	Home D100-D365	Cure >D365
Conditioning toxicity Infections Engraftment	Acute GvHD Infections Early relapse	Chronic GvHD Relapse Infections	

Immunosuppressive drugs



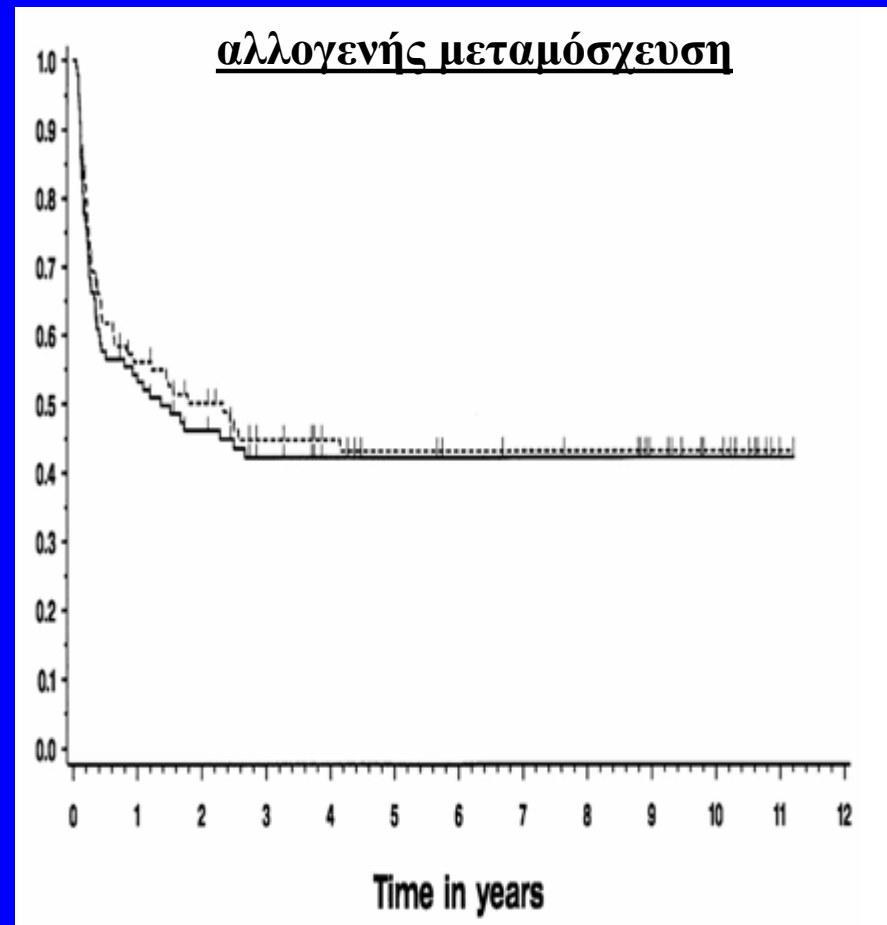
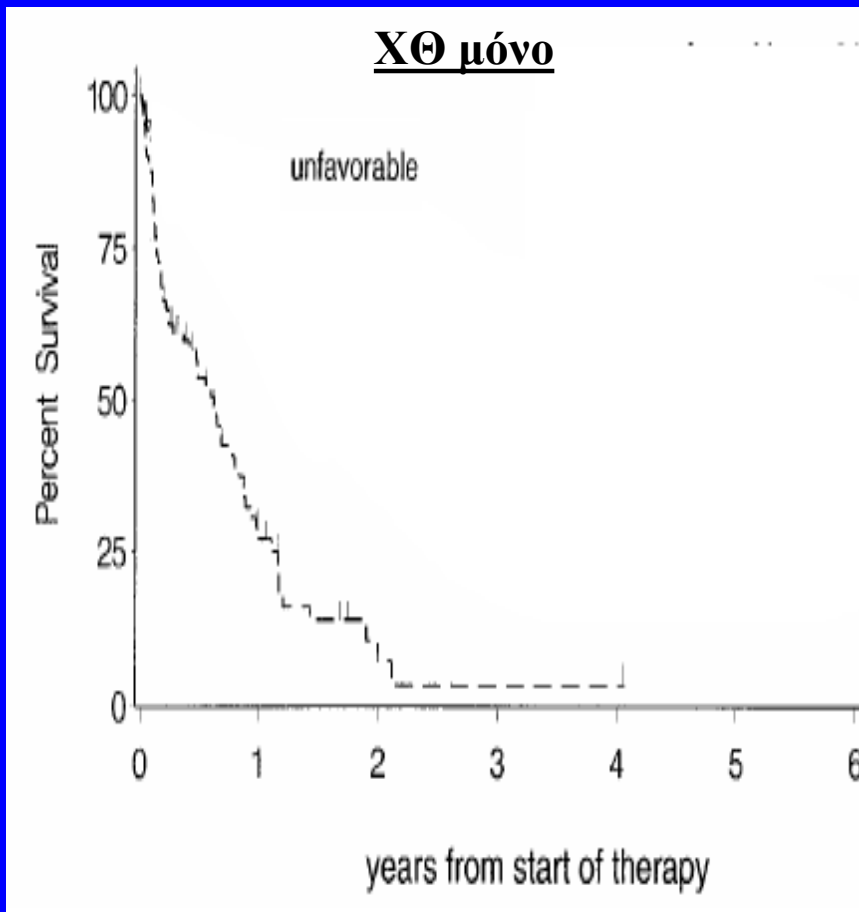
Ερωτήματα στην ΜΑΚ



GvHD: graft versus Host Disease, αντίδραση μοσχεύματος απέναντι στον ξενιστή

Η αλλογενής ΜΑΚ αποτελεί την μοναδική θεραπεία ίασης για ορισμένα νοσήματα

ΟΜΛ με κυτταρογενετική κακής προγνωστικής σημασίας



Αντίδραση μοσχεύματος απέναντι στον ξενιστή

Οξεία GvHD

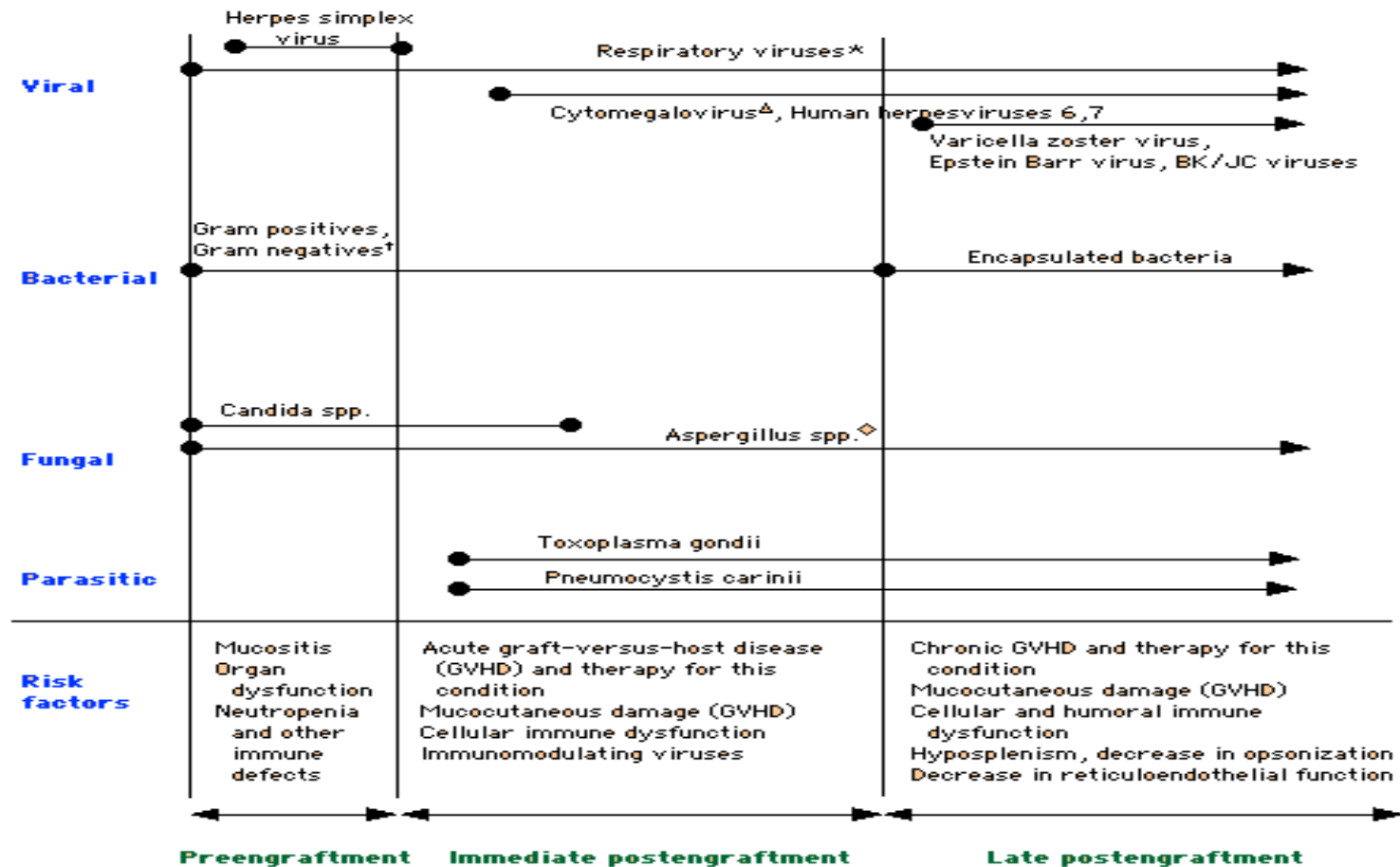


Χρόνια GvHD



Λοιμώξεις

Timing of Likely Infections Among Allogeneic Stem Cell/Bone Marrow Recipients Receiving Antimicrobial Prophylaxis



* Respiratory viruses are very common; morbidity associated with these infections is not fully defined.

^Δ Early incidence decreased with preemptive therapy; late CMV infections occur in patients with deficient CMV-specific T-cell immunity.

[†] *Pseudomonas aeruginosa* accounts for <1 percent of infections; pneumonia associated with GVHD occurs at a median time of 10 months post transplantation.

Ποιος χρειάζεται αλλογενή μεταμόσχευση?

- Λευχαιμία και άλλες κακοήθειες παθήσεις του αίματος....
- Συγγενείς παθήσεις του αίματος / ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. μεσογειακές αναιμίες, συγγενής ανοσανεπάρκειες)
- όσο μαθαίνουμε περισσότερα για την δύναμη του ανοσοποιητικού συστήματος και μειώνουμε τις επιπλοκές της αλλογενούς μεταμοσχευσης αυξάνουν και οι ενδείξεις για αλλογενή μεταμόσχευση μυελού.....
π.χ. αλλογενής μεταμόσχευση σε καρκίνους συμπαγών όγκων

Ερωτήματα στην ΜΑΚ: δότης



Αυτόλογη

Αλλογενής

- Συγγενής, συμβατός
- Εθελοντής, Μη συγγενής
- Πλακούντειο αίμα
- Συγγενής Απλοταυτόσημος

Ποιος είναι ο κατάλληλος δότης?

HLA συμβατος δότης

- HLA-A 303 ομάδες
- HLA-B 559 ομάδες
- HLA-DRB1 363 ομάδες

Πιθανοί A-B-DRB1 συνδυασμοί

$$\underline{3 \times 10^{16}} = 30.000.000.000.000.000 =$$

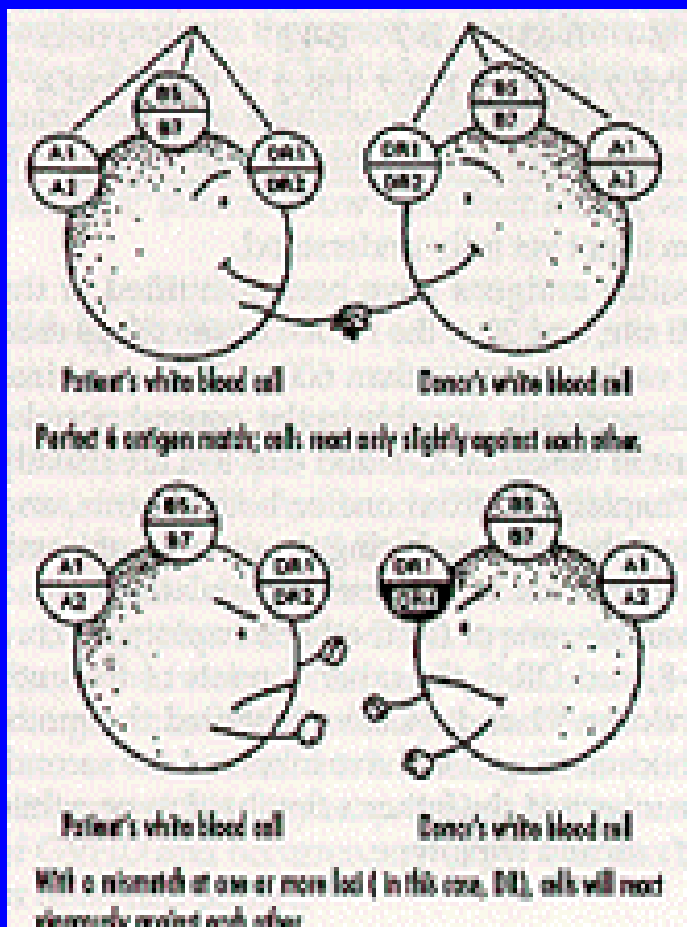
30 τετρακίς εκατομμύρια συνδυασμοί

Υπαρχουν επίσης:

HLA-C,
HLA-DQB1,
HLA DP

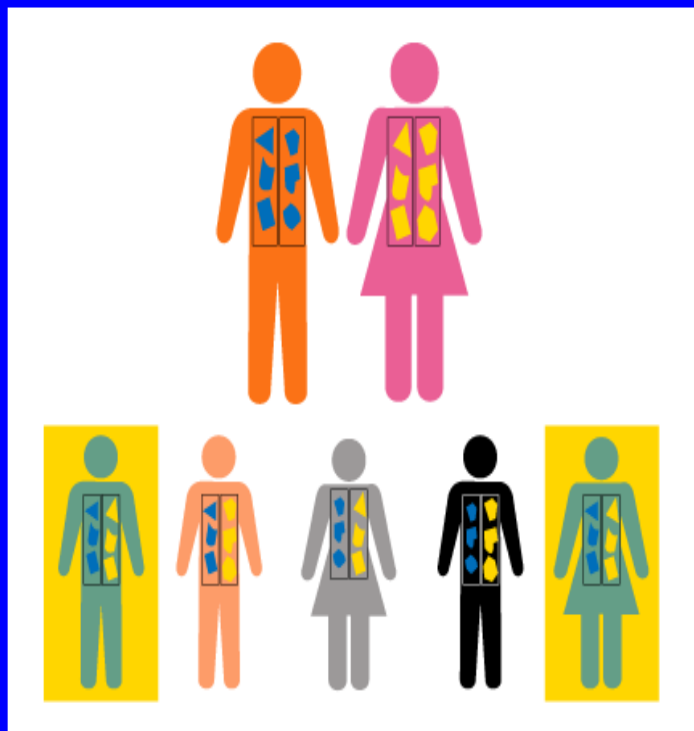
.....

.....



HLA συμβατός δότης?

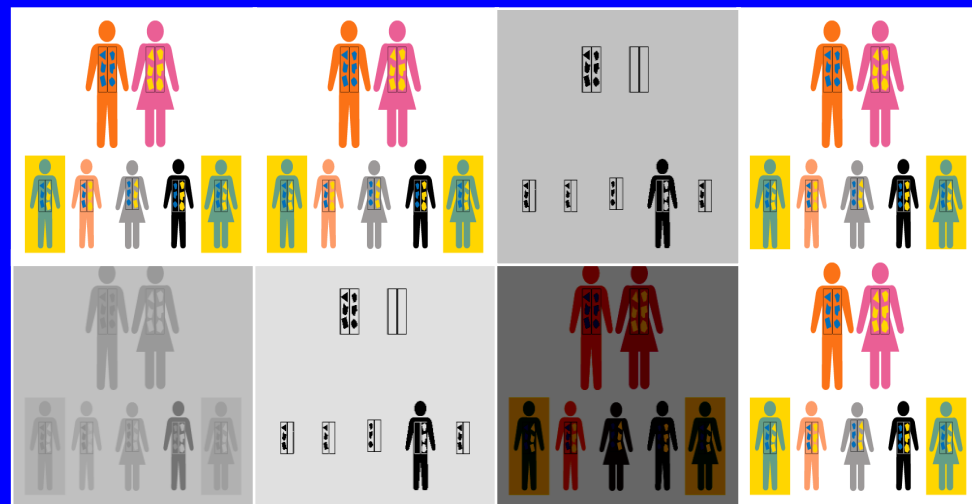
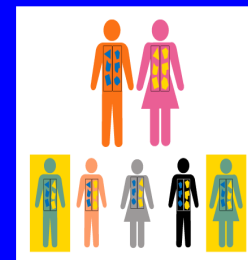
HLA Συμβατός αδελφός



25% πιθανότητα συμβατού αδελφού

HLA Συμβατός συγγενής

<1% πιθανότητα συμβατού συγγενή





BONE MARROW DONORS WORLDWIDE

Πως ξεκίνησαν όλα



Ο Anthony Nolan και η μητέρα του
Shirley το 1974

35.000 δότες
παγκοσμίως

Χάρισε ζωή!

Γίνε σήμερα Εθελοντής Δότης
Μυελού των Οστών



**ΚΕΝΤΡΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΕΛΚΥΣΗΣ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ ΔΟΤΩΝ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ (ΚΕΔΜΟΠ)**

www.xarisezoi.gr

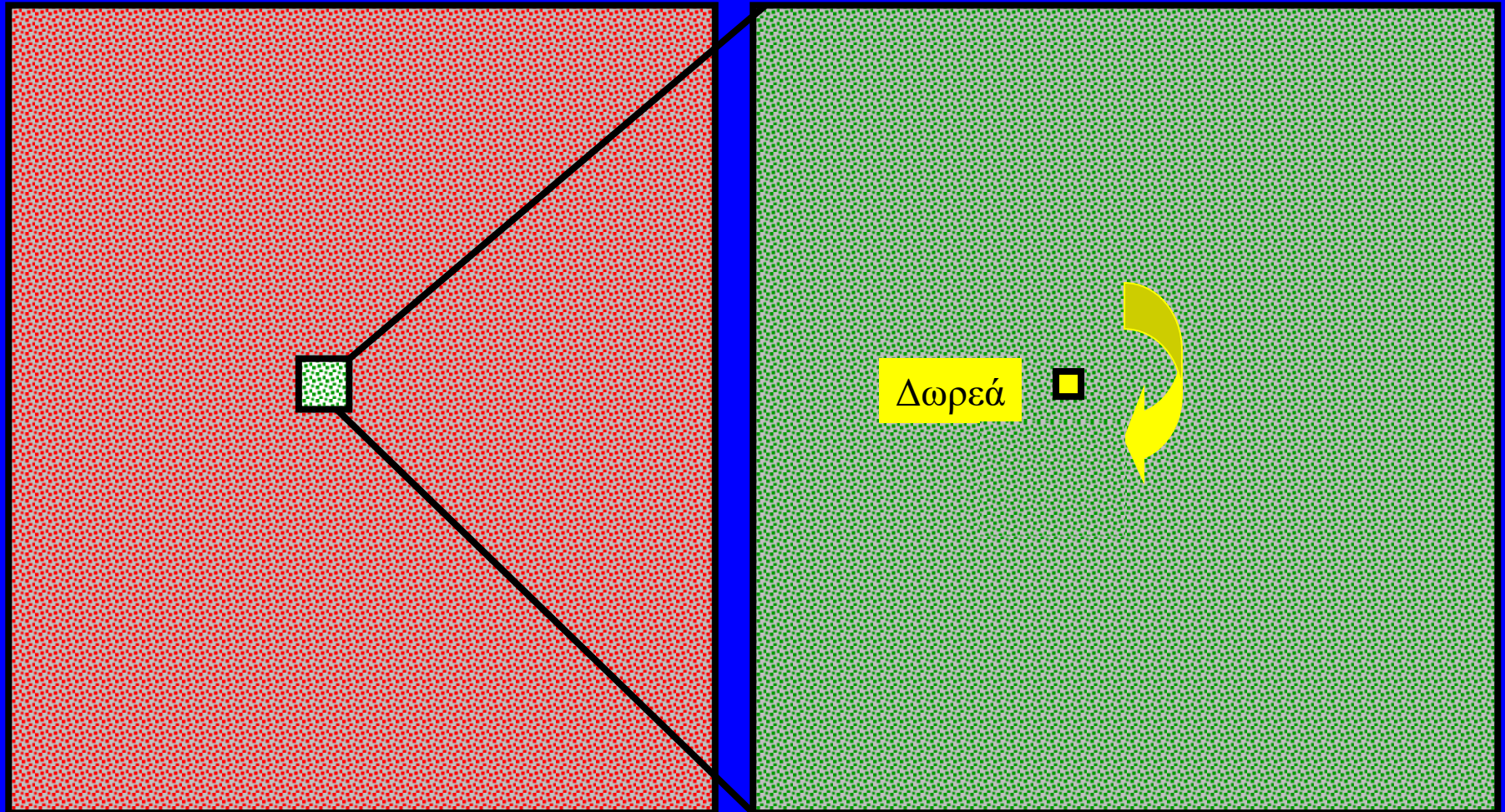
- ✓ 18-40 χρονών
- ✓ Ενημέρωση
- ✓ Δήλωση εγγραφής
- ✓ Λίγο σάλιο



Τι δωρίζει ο δότης?

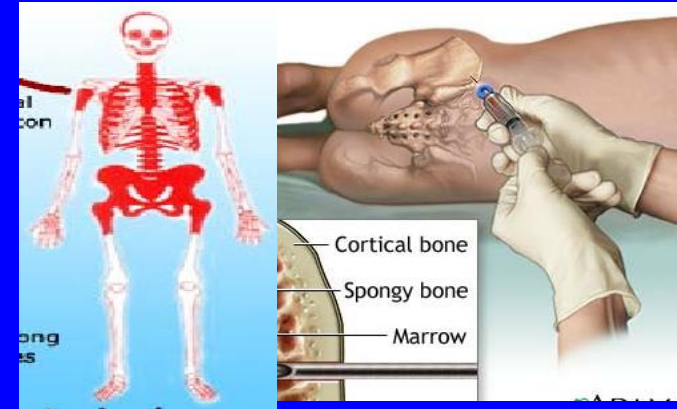
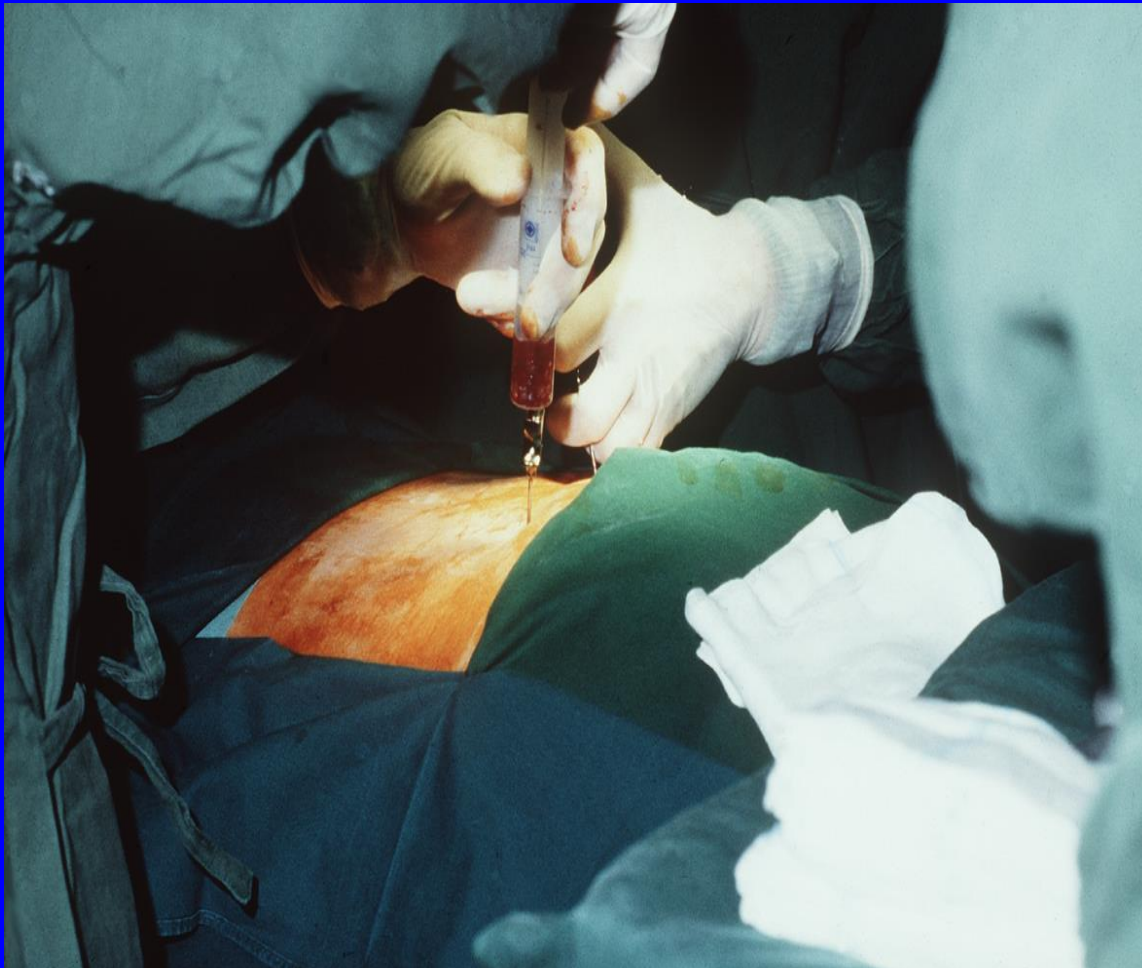
Κύτταρα Μυελού

CD34 Προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα



ΔΩΡΕΑ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

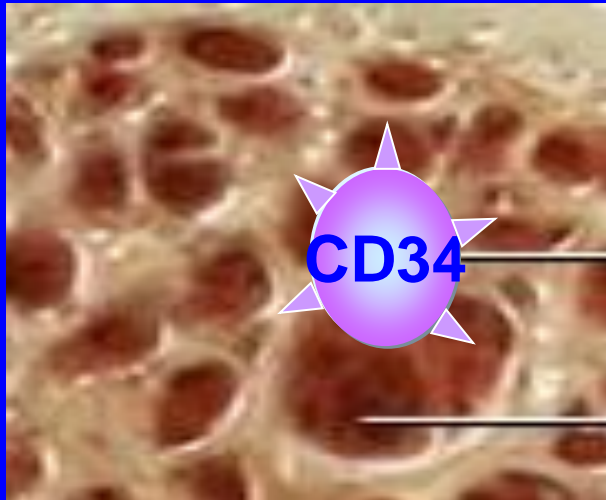
Συλλογή μυελού των οστών



1 λίτρο
Μυελός των οστών

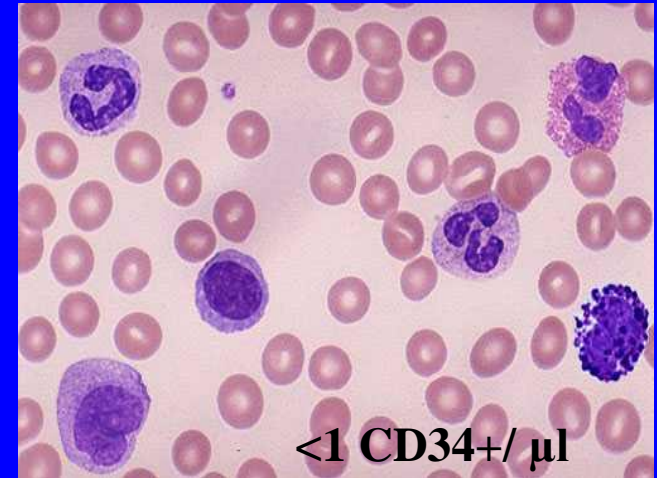
Κινητοποίηση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων

μυελός των οστών



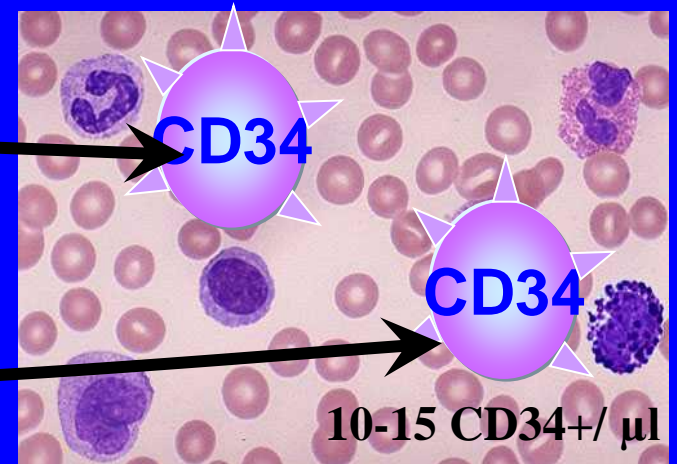
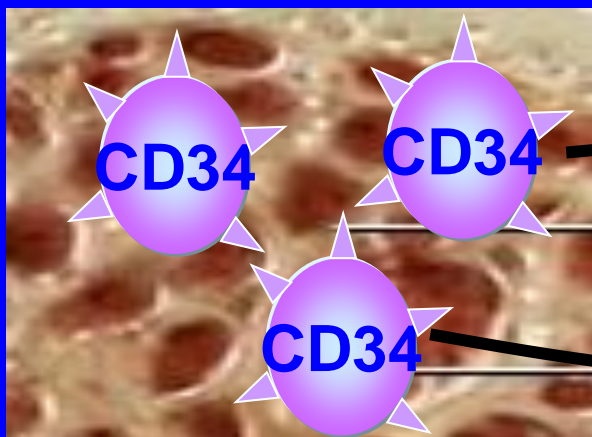
steady state

περιφερικό αίμα



υπό stress

G-CSF



Πόσα προγονικά κύτταρα πρέπει να έχει το μόσχευμα?

$3 \times 10^6 / \text{kg}$ ΒΣ CD34+ κύτταρα =
 240×10^6 CD34+ κύτταρα

σε.....

1 λίτρο Μυελός των οστών

200-400 ml "Κινητοποιημένο" περιφερικό αίμα

10-40 ml επιλεγμένα CD34+ κύτταρα

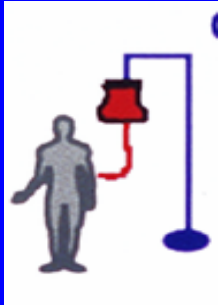


- ✓ Διέγερση του μυελού (Αυξητικός παράγοντας)
- ✓ Συλλογή των πολύτιμων κυττάρων από το **AIMA**
- ✓ 3 ώρες
- ✓ Επιστροφή άμεσα στην εργασία
- ✓ Η συλλογή γίνεται στην Αθήνα, Θεσσαλονίκη, Πάτρα, Κρήτη
- ✓ Η διαδικασία είναι **ακίνδυνη και ανώδυνη**
- ✓ Ο δότης δωρίζει ελάχιστα (για αυτόν), αλλά πολλά και σωτήρια (για τον ασθενή) προγονικά κύτταρα αίματος (200 ml αίμα)
- ✓ Μία ανώδυνη πράξη αλtruισμού που Χαρίζει Ελπίδα

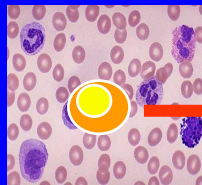


ΜΑΚ.....Εμφύτευση μοσχεύματος και regeneration

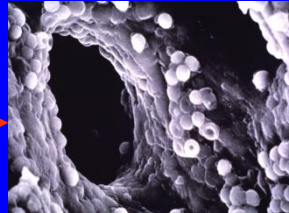
Μόσχευμα



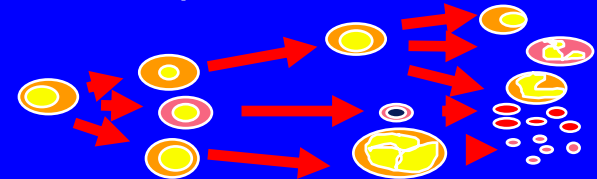
Αίμα



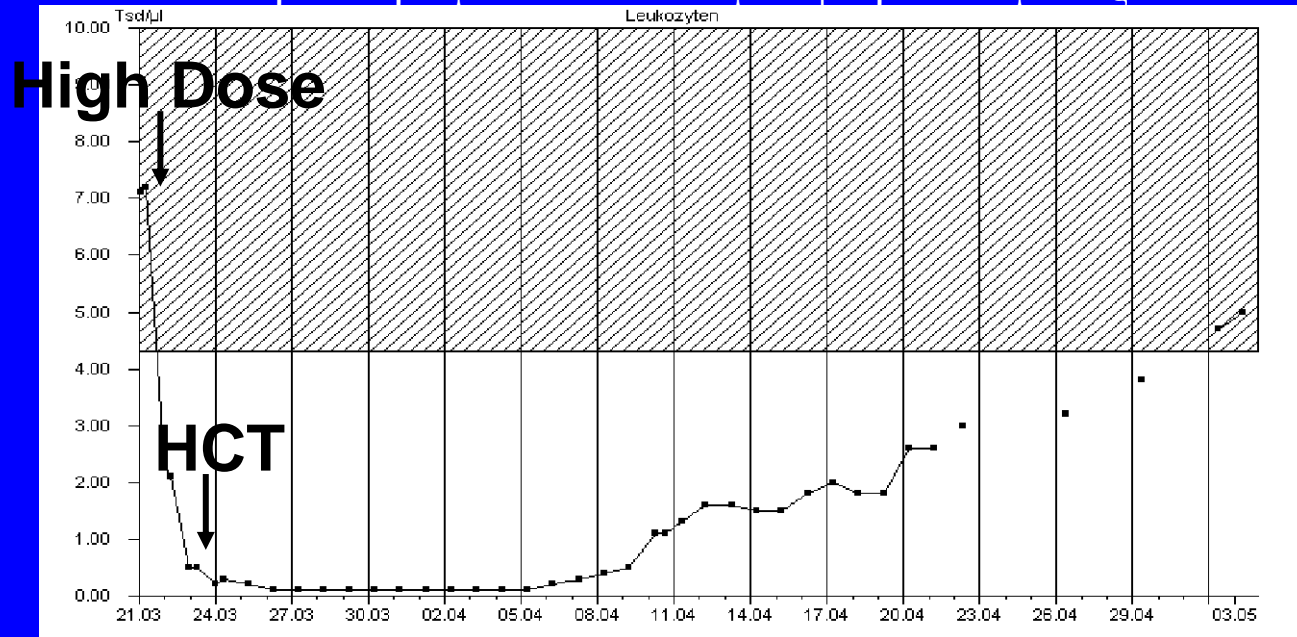
Μυελός



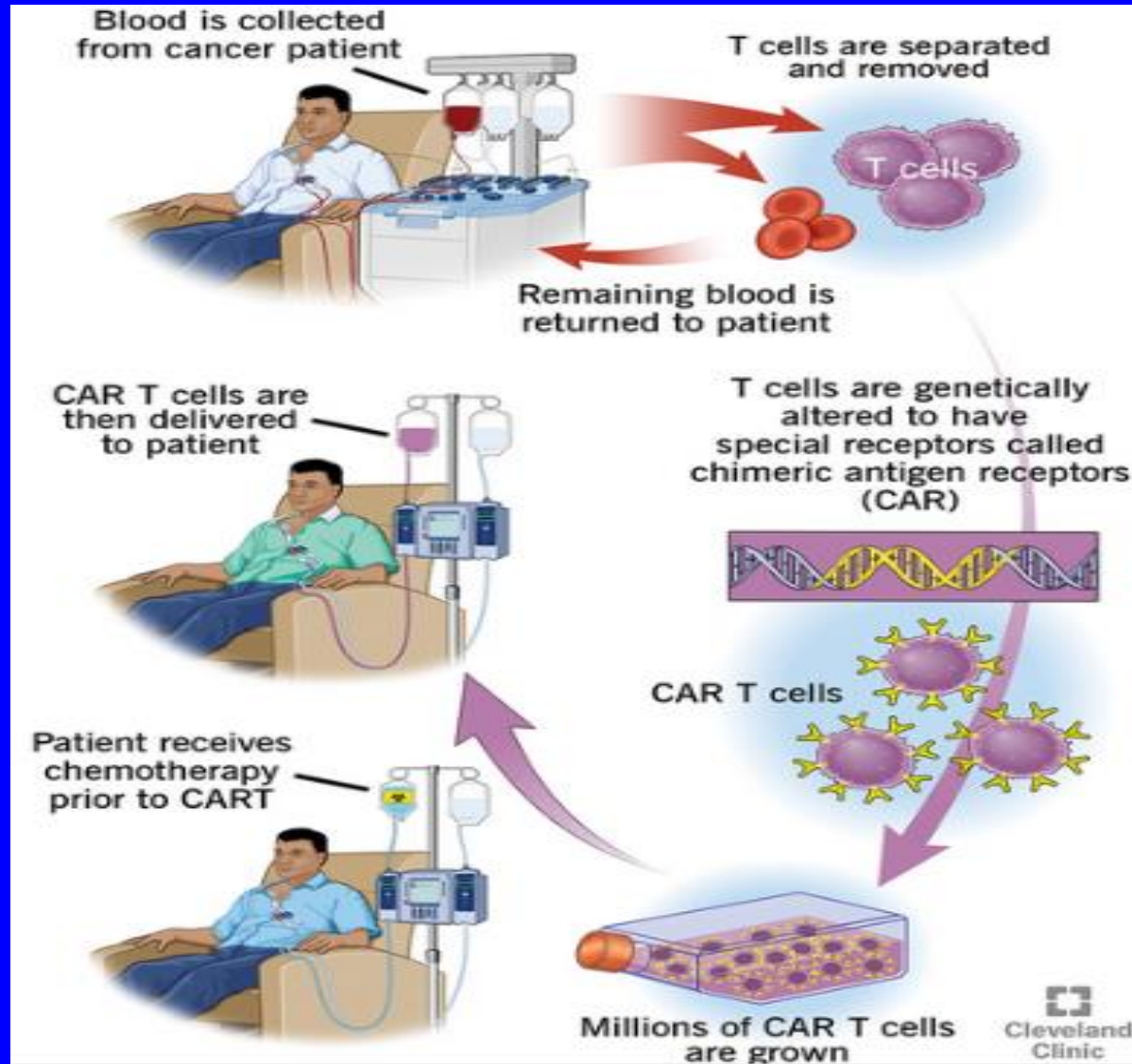
Πάραγωγή αιμοποιητικών κυττάρων



Πορεία αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων αίματος



Εξειδικευμένες κυτταρικές Θεραπείες



Institute of Cellular Therapy University of Patras

ΦΕΚ_4610_07052019 Άρθρο 37

Grade B GMP Lab



Miltenyi / Prodigy



Glove Box



TRANSCELL: Innovative approaches for T cell immunotherapy post BMT

CLINICAL SCALE PRODUCTION AND CLINICAL STUDY

- Program “Ερευνώ Καινοτομώ»
- Funding ΓΓΕΤ Τ2ΕΔΚ-02437

