



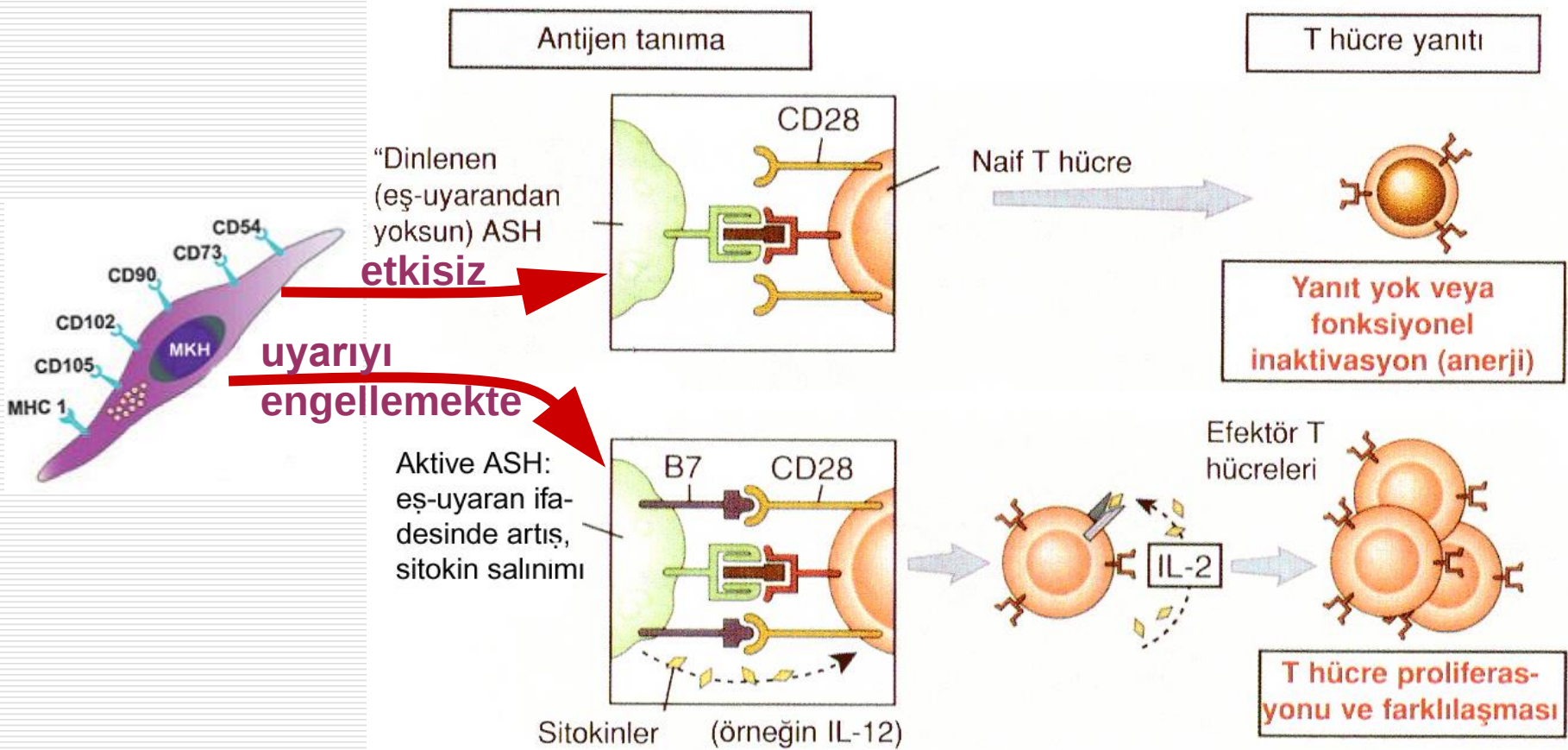
GVHD'de Mezenkimal Kök Hücre Tedavisine İlişkin Güncel Perspektifler

Prof. Dr. Ferit AVCU
Memorial Ankara Hastanesi
Hematoloji ve KİT Merkezi

Mezenkimal kök hücreler (MKH)

- Artmış immun cevabı baskılayıcı etkiye sahiptir?
 - Lenfositler üzerine olan baskılayıcı etkileri vardır
 - Naif T lenfositler (etkisiz)
 - Hafıza T lenfositleri,
 - Efektör (uyarılmış) T lenfositleri,
 - B Lenfositleri
 - Doğal öldürücü (NK) lenfositleri baskılar?
 - Dendritik hücre olgunlaşmasını baskılar

MKH ve T lenfosit arasındaki etkileşimler

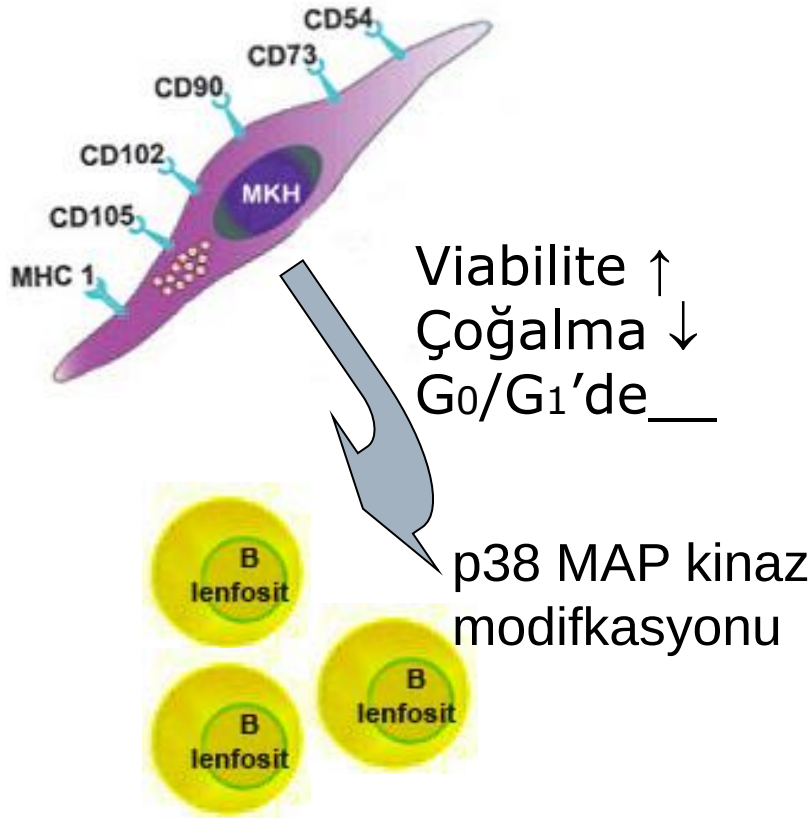


- MKH’ler T lenfositlerin doğal immun cevaplarına karşı etkisizdirler.
- CD28 uyarısı sağlayan ASH veya antikor varlığında HLA uygun olmayan lenfositlerin kültüre edildiği ortama MKH ilavesi sonucu T lenfositlerin uyarılması engellenmiştir.

(Majumdar MK, et al, J Biomed Sci 2003;10(2):228-241)

(Glennie S, et al. Blood 2005;105:2821-7)

MKH ve B lenfosit arasındaki etkileşimler

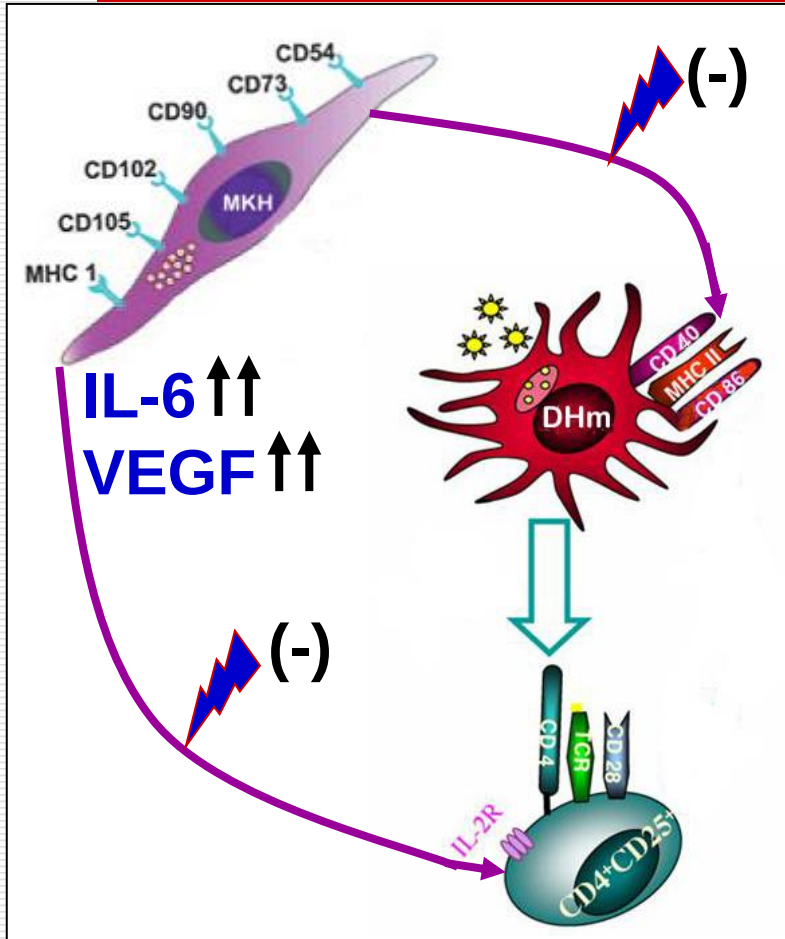


MKH'ler;

- *In vitro* olarak B-lenfosit viabilitesini artırmakta,
- Çoğalmasını baskılamakta,
- Hücre döngüsünü G₀/G₁ fazında duraklatmaktadır.
- p38 MAP kinaz ve hücre dışı kinaz cevabını modifiye etmektedir.

(Tabera S et al., The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes. *Haematologica* 2008;93(9):1301-9)

MKH ve dentritik hücre arasındaki etkileşimler

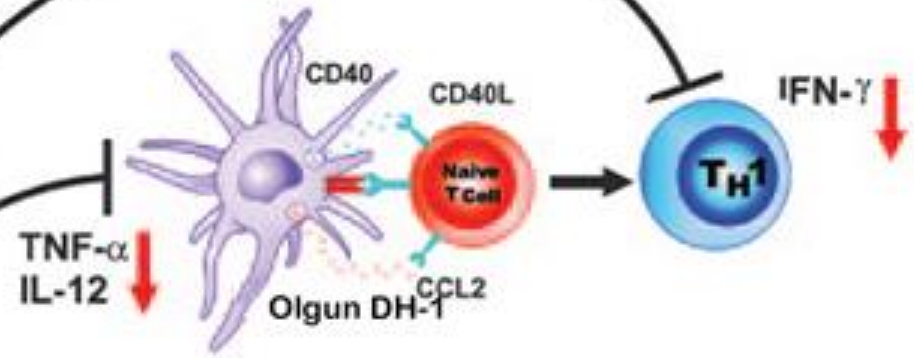
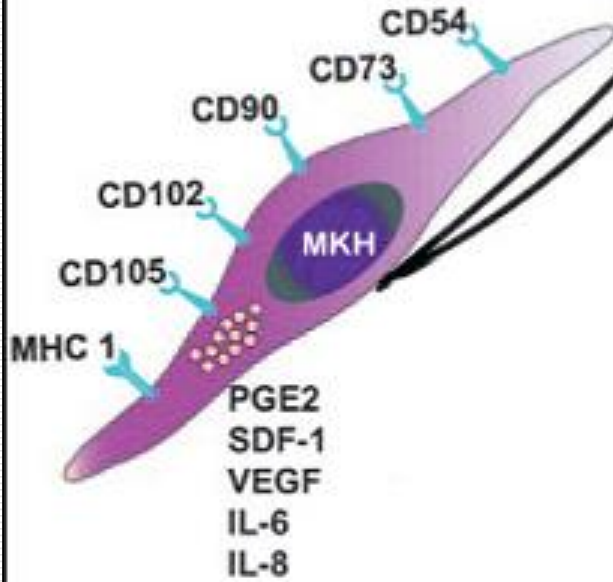


- MKH'lerden yüksek oranda IL-6 ve VEGF sekrete edilmekte,
- Olgun DH'lerdeki MHC-II, CD40 ve CD86 eş-uyaran (co-stimulatory) moleküllerinin ifadeleri kısmen azalmakta,
- DH aracılıklı T-lenfosit çoğalması baskılanmaktadır.

Djouad et al, Stem Cells 2007;25:2025-2032.

Jiang XX, et al. Blood 2005;105:4120-4126.

MKH – DH- Th1 sitokin cevap etkileri



- TH-1'lerin IFN- γ sentezini baskılamaktadır.
- Olgun Tip-1 DH'lerin TNF- α ve IL-12 sentezini azaltmaktadır.

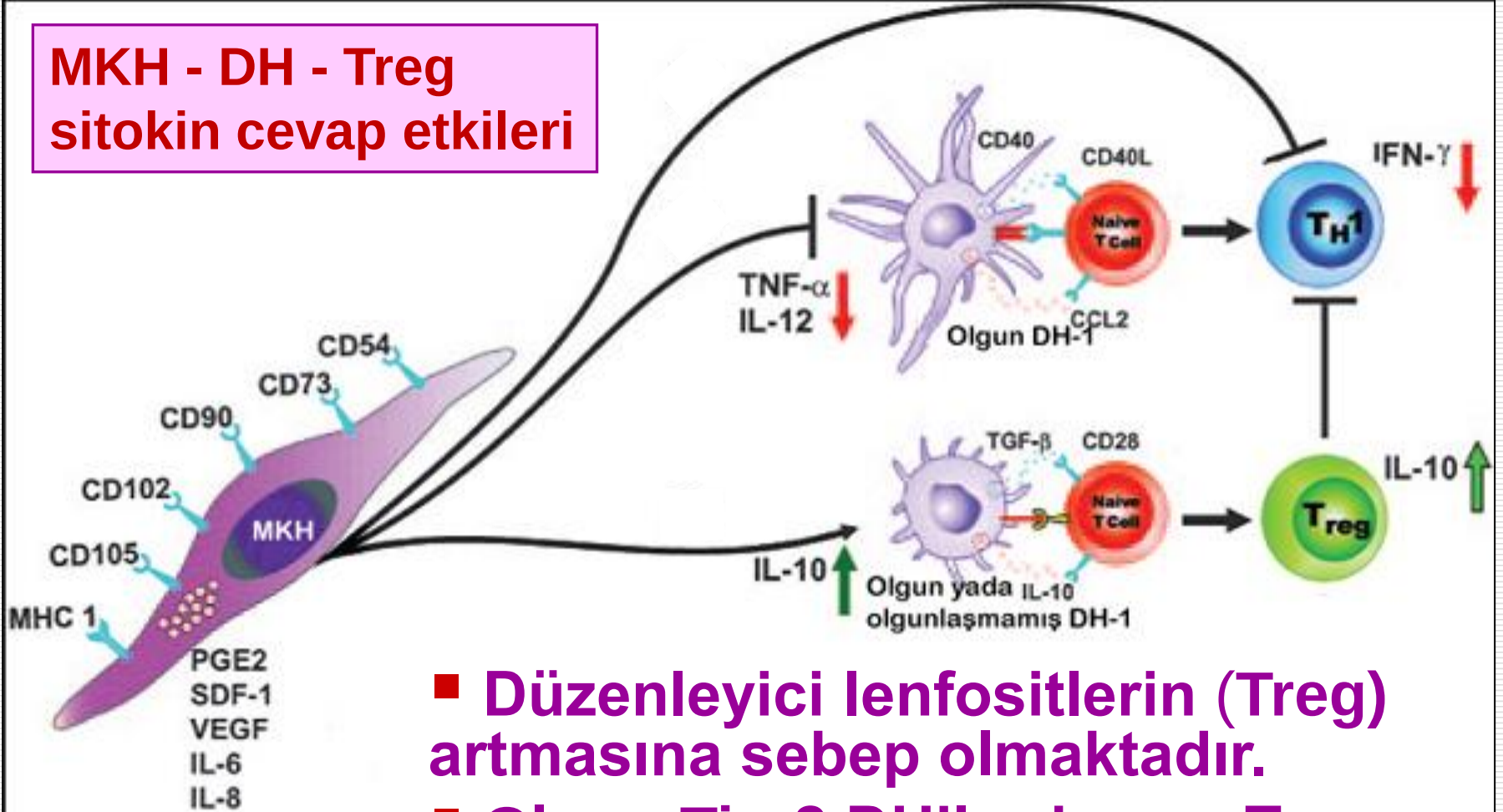
(Aggarwal S, Pittenger MF; Blood. 2005;105:1815-1822)

IFN- γ : Doğal ve edinsel hücre aracılıklı immunitede makrofajları uyarmaktadır.

TNF- α : Makrofaj migrasyonu ve kemokin sentezini indükler.

IL-12: Hücre aracılıklı immünitinin temel indükleyicisi

MKH - DH - Treg sitokin cevap etkileri



IL-10: Doğal ve edinsel olarak hücresel immunitede makrofajları baskılamaktadır.

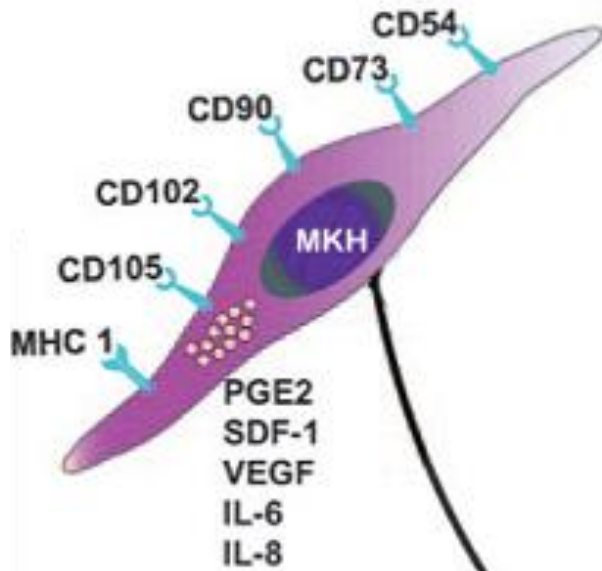
- Düzenleyici lenfositlerin (Treg) artmasına sebep olmaktadır.
- Olgun Tip-2 DH'lerden ve Treg (düzenleyici lenfosit) lerden interlökin-10 (IL-10) sekresyonunu artırmaktadır.

■ (Aggarwal S, Pittenger MF; *Blood*. 2005;105:1815-1822)

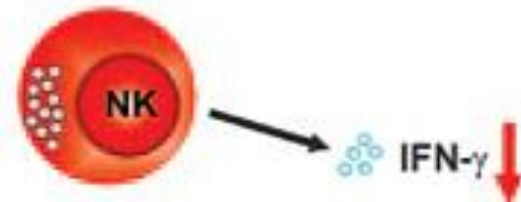
MKH-NK sitokin cevap etkileri

NK lenfositlerden IFN- γ sekresyonunu azaltmaktadır. Bu etkisini artmış PGE₂ aracılığı ile gerçekleştirmektedir.

(Aggarwal S, Pittenger MF; Blood. 2005;105:1815-1822)



IFN- γ : Doğal ve edinsel hücre aracılıklı immunitede makrofajları aktive etmektedir.



Graff Versus Host Hastalığında (GVHD) MKH uygulamaları

Otoimmün nedenle etkilenen doku ve organlarda;

- **Artmış immün uyarıyı baskılamakta,**
- **İmmün enflamasyonu azaltmakta,**
- **Hasarlı doku ve organ tamirine destek olmaktadır.**

GVHD'da MKH deneysel *in vivo* uygulama;

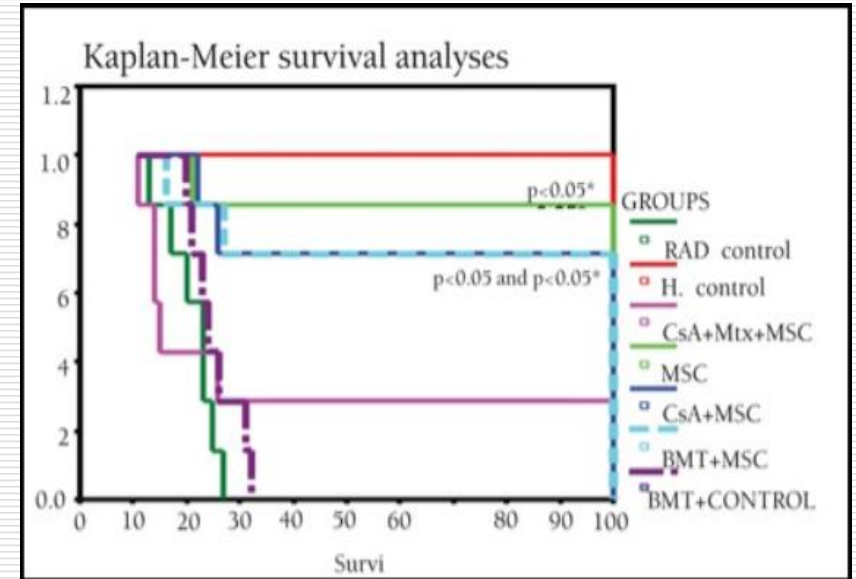
✓ Allojeneik Kemik İliği Nakli Uygulanan Ratlarda Graft Versus Host Hastalığının Profilaksi ve Tedavisinde Mezenkimal Kök Hücrelerin Etkinliğinin İncelenmesi

✓ **GVHD modeli:** Sprague Dawley sıçanlarının kemik iliği ve dalak hücreleri, Myeloablatif (950 cGy) ışınlanan SDxWistar sıçan alıcılarına transplante edildi.

✓ Sonrasında klinik GVHD skorları ve hayatta kalma durumu izlendi.

✓ **Sonuç:** Sonuçlarımız, MKH'lerin yerleşik GVHD'ye karşı hem profilaksi hem de tedavide klinik kullanımının etkili olduğunu göstermektedir.

✓ Bu çalışma, allo-BMT sonrası GVHD'nin profilaksisi ve tedavisinde MKH'lerin kullanımını desteklemektedir.



GVHD'da MKH ne kadar uygulayalım ve hangi kaynaktan elde edelim? (Doz ve kaynağı)

MKH Kaynağı ???

- ✓ Yağ dokusu,
- ✓ Göbek kordon kanı,
- ✓ Kemik iliği kaynaklı

MKH İnsan Uygulamaları, ÖNERİLEN DOZ:

- ✓ 1-2 x 10⁶/kg
- ✓ GVHD'da 2-8 x 10⁶/kg
- ✓ İnsanda birden fazla uygulamanın etkinliği ?

Akut GVHD profilaksisinde MKH uygulaması-2017

Mesenchymal stromal cell infusion to treat steroid-refractory acute GvHD III/IV after hematopoietic stem cell transplantation.

Dotoli GM, et al. Bone Marrow Transplant. 2017. PMID: 28287644 Clinical Trial.

- ✓ Steroid dirençli (2mg/kg-prednizolon), Grade III-IV akut GVHD
- ✓ Tek merkez çalışması; 46 hasta
- ✓ MKH kaynağı: Yağ dokusu
- ✓ Hastalara medyan 3 infüzyonda (aralık, 1-7) $6,81 \times 10^6/\text{kg}$ (aralık, $0,98-29,78 \times 10^6/\text{kg}$) ortalama kümülatif MKH dozu uygulanmış.
- ✓ AGvHD'nin başlangıcı ile ilk MSC infüzyonu arasındaki ortalama süre 25,5 gündü (aralık, 6-153).
- ✓ **YANIT:** %50 (23/46) klinik iyileşme; 3 (%13) tam yanıt, 14 (%61) kısmi yanıt; (%26) geçici kısmi yanıt;
- ✓ **MKH yan etki:** 2 hastada (%4,3) akut geçici yan etkiler (bulantı/kusma ve bulanık görme)
- ✓ **SONUÇ:** MKH-aGVHD uygulamasının güvenli olduğunu,
- ✓ özellikle steroide dirençli aGVHD için düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

Akut GVHD tedavisinde MKH-TÜRKİYE-2023

Safety and efficacy of **mesenchymal** stromal **cell** therapy for multi-drug-resistant **acute** and late-**acute** graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic **stem cell** transplantation.

Keklik M, Deveci B, Celik S, Deniz K, Gonen ZB, Zararsiz G, Saba R, Akyol G, Ozkul Y, Kaynar L, Keklik E, Unal A, Cetin M, Jones OY.

Ann Hematol. 2023 Jun;102(6):1537-1547. doi: 10.1007/s00277-023-05216-3. Epub 2023 Apr 17.

- ✓ *Steroid refrakter Grade III-IV; akut GVHD ve geç-akut GVHD karşılaştırması*
- ✓ *Çok merkezli çalışması; 76 hasta (46 aGVHD ve 30 geç aGVHD)*
- ✓ *MKH kaynağı: Yağ dokusu ve göbek kordon kanı kaynaklı*
- ✓ *Hastalara aGvHD medyan $1,55 (0,84-2,56) \times 10^6/\text{kg}$ ve geç aGvHD grubunda $1,64 (0,85-2,58) \times 10^6/\text{kg}$ dozunda MSC infüzyonları uygulanmış. Yan etki: YOK.*
- ✓ *Toplam 170 infüzyon (1-2= 43hasta; 3-4=29 hasta; 5 ve fazla:4 hasta)*
- ✓ **YANIT:** aGvHD: %10,9 tam yanıt (CR), %23,9 kısmi yanıt (PR), %65,2 yanıt yok (NR). Geç-aGvHD: %23,3 CR, %36,7 PR, %40 yanıt yok. istatistiksel anlamlıydı ($p = 0,031$).
- ✓ **iki yıllık takip:** NRM insidansı geç-aGvHD ve aGvHD'li hastalar; %40 ve %71, anlamlı derecede düşüktü ($p = 0,032$).
- ✓ **2 yıllık sürvi:** geç-aGvHD ve aGvHD: %59 ve %28; anlamlı yüksek ($p = 0,002$).
- ✓ **SONUÇ:** MKH tedavisine yanıt oranı geç aGvHD grubunda aGvHD grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

Steroid dirençli Akut GVHD tedavisinde MKH + basiliximab (IL-2 inh.) + kalsinörin inhibitörü-2022

Journal of Hematology
& Oncology

BMC

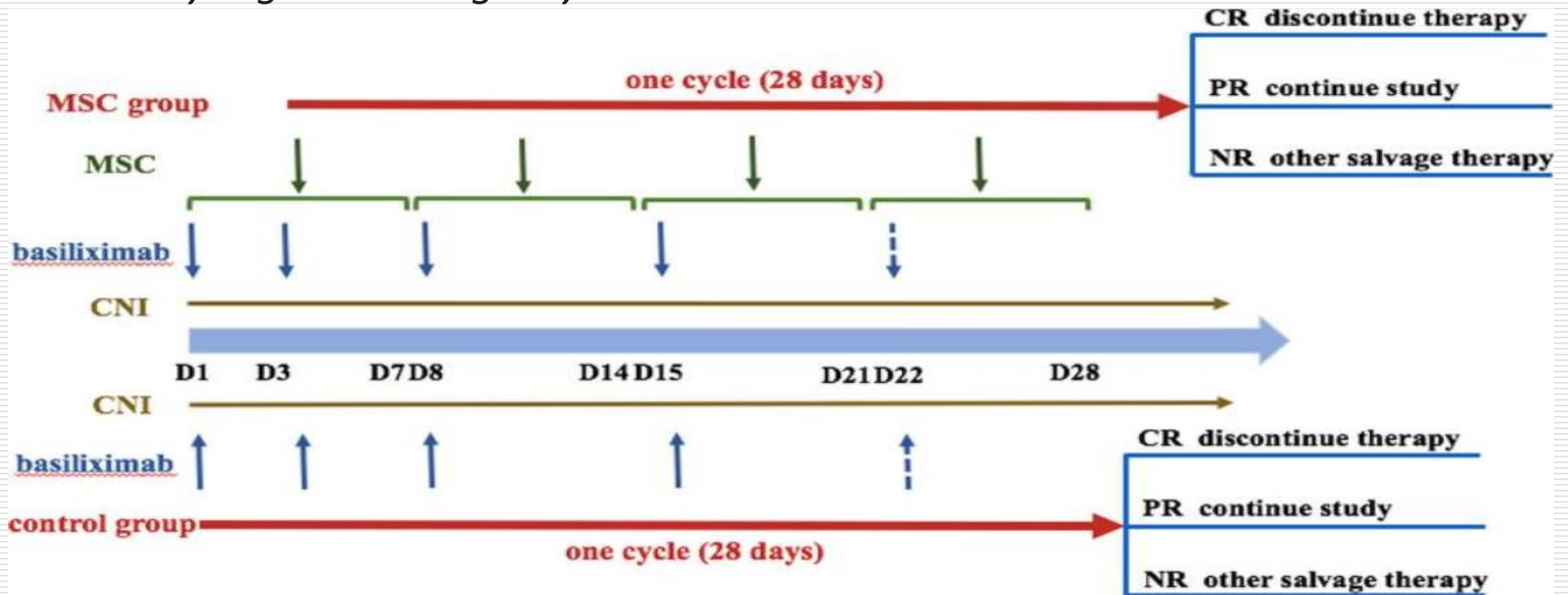
Clinical Trial

J Hematol Oncol. 2022 Mar 7;15(1):22.

Mesenchymal stromal cells plus basiliximab, calcineurin inhibitor as treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease: a multicenter, randomized, phase 3, open-label trial.

Zhao K, Lin R, Fan Z, Chen X, Wang Y, Huang F, Xu N, Zhang X, Zhang X, Xuan L, Wang S, Lin D, Deng L, Nie D, Weng

- ✓ Steroid dirençli Grade III-IV; akut GVHD ve geç-akut GVHD karşılaştırması
- ✓ 2014-2022 tarihlerinde randomize, açık, çok merkezli (9 merkez) çalışma;
- ✓ MKH kaynağı: Kemik iliği kaynaklı



Steroid dirençli Akut GVHD tedavisinde MKH+basiliximab+kalsinörin inhibitörü-2022

Journal of Hematology
& Oncology

BMC

Clinical Trial

J Hematol Oncol. 2022 Mar 7;15(1):22.

Mesenchymal stromal cells plus basiliximab, calcineurin inhibitor as treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease: a multicenter, randomized, phase 3, open-label trial.

Zhao K, Lin R, Fan Z, Chen X, Wang Y, Huang F, Xu N, Zhang X, Zhang X, Xuan L, Wang S, Lin D, Deng L, Nie D, Weng

- ✓ 203 Hasta; MKH'li (n = 101) veya MKH'ler olmadan (n = 102) ikinci basamak tedaviyi almak üzere 1:1 oranında randomize edildi.
- ✓ **YANIT:** 28. gündeki OR, MSC grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (%82,8'e karşı %70,7; P = 0,043). 56. günde dayanıklı OR de MSC grubunda daha yüksekti (%78,8'e karşı %64,6; P = 0,027).
- iki yıllık takip:** Kronik GVHD gelişme insidansı MSC ve kontrol gruplarında %39,5 ve %62,7 idi (P = 0,005).
- ✓ Enfeksiyon, hematolojik toksisite ve 3 yılda nüks insidansında iki grup arasında anlamlı fark yok.
- ✓ **YORUM:** MSC+ikinci basamak tedaviler; steroid dirençli aGVHD hastalarda nüksü artırmadan ve kronik-GVHD gelişimini azaltmakta ve iyi tolere edilmektedir.
- ✓ MSC'ler aGVHD hastaları için ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilebilir.

Haploidentik nakil kronik GVHD profilaksisinde MKH uygulaması-2016

Journal of Clinical Oncology®
An American Society of Clinical Oncology Journal

2016 Aug 20;34(24):2843-50.

Gao L, Zhang Y, Hu B, et al.. Phase II multicenter, randomized, double-blind controlled study of efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem-cell transplantation.

- ✓ Faz II, randomize, çift-kör, çok merkezli çalışma;
- ✓ Hazırlama rejimi: ALL: Ara-C+TBI+Cy+ATG AML/MDS: Ara-C+Bu+Cy+ATG
- ✓ MKH kaynağı: Göbek kordon kanı
- ✓ MKH Grubu: standart GVHD profilaksisi + nakilden sonra ayda bir-4 ay MKH (3×10^7 MKH) uygulandı. (64 Hasta)
- ✓ Kontrol grubu: standart GVHD profilaksisi+4 ay plasebo uygulandı. (64 Hasta)

SONUÇ: Kronik GVHD; MKH grubu %27,9 ve kontrol grubu %49; ($P = .021$).

- ✓ MKH grupta hiç Akciğer GVHD gelişmemiş, Kontrol grubunda 7 hastada orta-Şiddetli Akciğer GVHD gelişmiş ($P = .047$).
- ✓ MSC infüzyonlarından sonra hafıza B lenfositlerinde ve düzenleyici T hücrelerinde artış; Tip-1 T yardımcı ve Tip-2 T yardımcı hücrelerine oranında artış gözlenirken, NK hücrelerinin sayısında azalma gözlemlendi.

Haploidentik nakil kronik GVHD profilaksisinde MKH uygulaması-2024



JAMA Oncology

[View Article](#)

2024 Feb; 10(2): 220–226.

Mesenchymal Stem Cells for Prophylaxis of Chronic Graft-vs-Host Disease After Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant

Huang R, Chen T, Wang S, Wang J, Su Y, Liu J, Zhang Y, Ma X, Wen Q, Kong P, Zhang C, Gao L, Zhong JF, Gao L, Zhang X.

- ✓ 2016-2022 tarihlerinde randomize, açık, çok merkezli çalışma;
- ✓ Bu+Cy+ATG hazırlama rejimi + standart GVHD profilaksisi + nakilden sonraki 45. günden başlayarak, toplamda 4 kez her 2 haftada bir MKH (1×10^6 MKH/kg) uygulandı. (74 Hasta)
- ✓ MKH kaynağı: Göbek kordon kanı
- ✓ Kontrol grubu standart GVHD profilaksisi uygulandı. (74 Hasta)

SONUÇ: Kronik GVHD MKH grubu %5,4 ve %17.4 kontrol grubu; ($P = .03$).

YORUM:

- ✓ MSC'lerin erken tekrarlanan infüzyonları kronik GVHD'nin görülme sıklığını ve şiddetini azaltmıştır.
- ✓ Haplo-HSCT'den sonra daha iyi bir GVHD içermeyen ve nüksetmeyen hayatta kalma oranı oluşturmuştur.

GVHD'da MKH kaynaklı hücre dışı vezikül (eksozom) uygulaması;

- ✓ Eksozomlar, 1983 yılında multiveziküler cisimler veya endozomlar olarak adlandırılan, küçük veziküller olarak keşfedilen küçük membran kesecikleridir (70-150 nm).
- ✓ MKH kaynaklı eksozomlar (MKH-Exos), MKH'den türetilmiş büyüme faktörleri ve immün düzenleyici proteinler içeren hücre dışı keseciklerdir.
- ✓ Seçilen MSC-Exos preparatlarının GVHD modelinde GVHD semptomlarını da etkili bir şekilde bastırdığı gösterilmiştir.
- ✓ MKH-Exos, istenmeyen farklılaşma ve enflamasyonun şiddetlenmesi riski de dahil olmak üzere hücrelerin nakli ile ilgili olumsuz durumlara göre daha güvenilir olduğu belirtilmiştir.
- ✓ Ancak Steroide dirençli GVHD de henüz yayınlanmış klinik çalışma yoktur.

Cytotherapy 2023 Aug;25(8):821-836.

Stem Cell Investig. 2017 Oct 24;4:84.

Adv Pharm Bull. 2017 Dec;7(4):531-546.

SUT: 25 Mart 2010 PERŞEMBE- Resmi Gazete;

MKH uygulamaları

4.5.2.B-2- Mezenkimal kök hücre (MKH)

(1) Sağlık hizmeti sunucularınca;

a) Allojenik kemik iliği nakli planlanan hastalarda yüksek GVHD gelişme riski,

b) Allojenik kemik iliği nakli yapılan hastalarda stereoide dirençli GVHD gelişmesi,

olgularında yapılan mezenkimal kök hücre nakli tedavi bedeli, söz konusu durumların sağlık kurulu raporunda belirtilmesi ve düzenlenen raporun Sağlık Bakanlığı tarafından her hasta için ayrı ayrı onaylanarak mezenkimal kök hücre nakli uygulamasına izin verilmesi halinde Kurumca karşılanır.

(2) Mezenkimal kök hücre nakli tedavisi için gerekli sağlık kurulu raporu, Sağlık Bakanlığınca ruhsatlandırılmış ve çalışma izni almış kemik iliği nakli merkezlerinin bulunduğu sağlık hizmeti sunucularınca düzenlenecek ve söz konusu tedavi bu merkezlerde uygulanabilecektir.

(3) “Mezenkimal kök hücre nakli (mezenkimal kök hücre üretimi dahil)” işlemi SUT eki EK-8 Listesinde 704.981 kodu ile yer almakta olup söz konusu işlem bedelinin faturalandırılabilmesi için mezenkimal kök hücre üretiminin Sağlık Bakanlığı tarafından Kök Hücre Üretim Merkezi olarak tanımlanan merkezlerde yapılmış olması şarttır.

SONUÇ VE YORUM

- ✓ *GVHD de MKH kaynağı: Yağ dokusu, göbek kordon kanı ve Kemik iliği*
- ✓ *Hastalara GVHD de MKH önerilen doz: aGvHD ve kronik GVHD: $1 \times 10^6/\text{kg}$ - $1 \times 10^7/\text{kg}$.*
- ✓ *Steroid dirençli Grade III-IV; akut GVHD de MKH uygulaması önerilmelidir ve geç-aGVHD olgularında başarı oranı daha yüksektir.*
- ✓ *Kronik GVHD de: Tedaviden çok özellikle Haploidentik nakillerde profilaktik olarak MKH uygulaması önerilmelidir.*
- ✓ *MKH kaynaklı eksozomlar (MKH-Exos): GVHD tedavisinde uygulaması tartışmalı-Maliyeti artırmakta.*

TEŞEKKÜRLER

