

# A kimerizmus immunpatológiai és klinikai jelentősége csontvelő-transzplantációban és szervátültetésekben

Barta Anikó<sup>1</sup>, Lengyel Lilla<sup>1</sup>, Sipos Andrea<sup>1</sup>, Torbágyi Éva<sup>1</sup>, Földi János<sup>1</sup>, Páldi-Haris Piroska<sup>1</sup>, Tamáska Júlia<sup>1</sup>, Gyódi Éva<sup>1</sup>, Rajczy Katalin<sup>1</sup>, Hoffer Izabella<sup>2</sup>, Jakab Judit<sup>2</sup>, Kormos Luca<sup>3</sup>, Petrányi Győző<sup>1</sup>, Pálóczi Katalin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet, <sup>2</sup> Országos Vérellátó Szolgálat Központ, <sup>3</sup> Semmelweis Egyetem Doktori Iskola, Budapest

A kimerizmus olyan immunológiai kivételes állapot, melyet két különböző egyénből származó sejtpopuláció együttes túlélése és együttműködése jellemez. A kimerizmus kialakulásának alapfeltétele a recipiens szervezet súlyos immundeficiens állapota (veleszületett immundefektus, immunszuppresszió, myeloabláció) és ugyanakkor donor eredetű immunhematopoetikus sejtek jelenléte a graftban. Sajátos immungenetikai állapotok vezethetnek kimerizmushoz a csontvelő- és szervtranszplantációk, illetve transfúziók esetében. Számos módszer ismerünk, melyek alkalmasak a donor és recipiens közötti immungenetikai különbség meghatározására, a kimerizmus igazolására. A különböző kiméra állapotok kialakulása a csontvelő-, illetve perifériás vér őssejt-átültetés során befolyásolhatja a transzplantáció kimenetelét, a graft versus host betegség gyakoriságát, súlyosságát és a relapszus gyakoriságát. Mindemellett a kiméra állapot segíti elő a graft versus leukaemia hatás kifejlődését, a beteg gyógyulását. A közleményben ismertetjük azokat a kimerizmusra vonatkozó eredményeket, melyeket DBM/Ara-C/Cy kondicionáló kezelés alkalmazásával értünk el. *Magyar Onkológia* 45:15–21, 2001

Chimerism is an exceptional immunogenetic state, characterized by the survival and collaboration of cell populations originated from two different individuals. The prerequisites to induce chimerism are immunosuppression, myeloablation or severe immunodeficiency of the recipients on one side and donor originated immuno-hematopoietic cells in the graft on the other. Special immunogenetic conditions to establish chimerism are combined with bone marrow transplantation, transfusion and various kinds of solid organ grafting. There are various methods to detect the type of chimera state depending on the immunogenetic differences between the donor and recipient. The chimera state seems to be one of the leading factors to influence the course of the post-transplant period, the frequency and severity of graft-versus-host disease (GVHD), and the rate of relapse. However, the most important contribution of the chimeric state is the development of graft versus leukemia (GVL) effect. A new conditioning protocol (DBM/Ara-C/Cy) for allogeneic BMT in CML patients and its consequence on chimera state and GVL effect is demonstrated. *Barta A, Lengyel L, Sipos A, Torbágyi É, Földi J, Páldi-Haris P, Tamáska J, Gyódi É, Rajczy K, Hoffer I, Jakab J, Kormos L, Petrányi Gy, Pálóczi K. Clinical and immunopathological significance of chimerism in bone marrow and organ transplantations. Hungarian Oncology* 45:15–21, 2001

Közlésre érkezett: 2000. december 4.  
Elfogadva: 2001. március 10.

Levelezési cím: Prof. Dr. Petrányi Győző,  
Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet,  
1113. Budapest, Daróczi út 24. E-mail: g.petranyi@ohvi.hu

## Bevezetés

A kísérletes és klinikai transzplantációkban az utóbbi időben az érdeklődés központjába került a csontvelő-transzplantáció, a szervátültetések és a transzfúzió során kialakuló kimerizmus jellemzése és jelentősége. Általánosan elfogadott, hogy a kimerizmus létrejöttében alapvető szerepet játszik a donorsejtek és a recipiens hemopoetikus és immunrendszerének kölcsönhatása, mely utóbbit különböző citoreduktív és immuszuppresszív beavatkozások változtatják. A beadott donorsejtek és a recipiens maradék sejtjeinek egymásra hatása az ún. host versus graft (HVG) vagy a graft versus host (GVH) reakciót válthatja ki, meghatározva a transzplantáció lefolyását és kimenetelét. E kétirányú immunreakció kialakulása befolyásolható abból a célból, hogy optimális helyzetet hozzon létre, mint amilyen a komplett kimerizmus, mely csontvelő-transzplantáció esetében elősegíti az ún. graft versus leukaemia (GVL) hatást, szervátültetések esetében pedig a kevert kimerizmust, amely hozzájárul az aktív/operatív tolerancia létrehozásához (1, 13, 33, 38). A jelen közlemény általánosságban összefoglalja a különböző kiméra állapotokat, illetve ismerteti

a létrehozásukért felelős tényezőket. Bemutatja azokat a módszereket, amelyekkel a kiméra állapot felismerhető, és csontvelő-transzplantáció esetében klinikai példákat hoz fel a kimerizmus jelentőségére az ún. maradék malignus sejtek elpusztításában.

## A kiméra állapot terminológiája

A görög mitológia szerint a kiméra különböző fajok sajátosságait mutató élőlény, mely például oroszlán fejjel, kecske testtel és kígyófarokkal rendelkezik. Más ősi kultúrákban is megtalálhatók ezek az élőlények, mint pl. Indiában a Leugriph (elefántmadár-kígyó) vagy a Capricorn (oroszlán-elefánt-kígyó), továbbá Kínában a Fu-Hsi, amely egy kígyó és egy nő egyesüléséből kialakult lény.

Az orvosi terminológia szerint a kiméra állapot azt jelenti, hogy egy biológiai szervezetben azonos fajból származó más egyed különböző sejtjei együttes továbbélésre képes, differenciálódó és funkcionáló állapotban megtalálhatók. A kiméra állapot létrejöhet spontán vagy kísérletes és orvosi beavatkozások következményeként. A *spontán kimerizmus* pl. ikrek esetében fordulhat elő, ha embrionális állapotban a két placenta kö-

### 1. táblázat.

A kimerizmus állapotának és a minimális reziduális betegségnek a meghatározása

Módszer	Érzékenység	Megjegyzések
Citogenetikai markerek	1–10%	Szenzitivitása függ a látható metafázisok számától. Nehéz megfelelő számú metafázist találni a transzplantációt követő időszakban.
Vörösvérsejt antigének Standard szerológia Fluoreszcens módszer	1–5% 0,01%	A transzplantáció előtti és utáni transzfúziók a kevert kimerizmus kizárását lehetetlenné teszik.
HLA-polimorfizmus		Az MHC I és II osztályú antigének DNS-genotipizálása csak akkor alkalmazható, ha a donor és a recipiens között valamilyen allotípusos eltérés (mismatching) található.
Klonogén kultúra vizsgálat	0,001%	Előnyök: a malignus sejtek jelenlétének kimutatása. Hátrányok: alacsony klónképzési hatékonyság
Immunfenotipizálás (három színjelzéssel)	0,001%	Informatív értékű, de a leukémia jellemző markerösszetételének előzetes ismerete szükséges.
Southern blot-vizsgálatok Polimorf allélek Transzlokált gének VNTR lókus	1–10% 1–10% 1–2%	Főleg az Ig gének átrendeződési struktúrája vizsgálható. Az adott betegség molekuláris jellemzője markerként használható.
PCR-vizsgálatok Transzlokált gének	0,001–0,00001%	Akkor használható leginkább, ha a transzlokált gének nincsenek nagy intronokkal megszakítva, a töréspontok az exonokban helyezkednek el, és a kiméra mRNS nincs állandóan kifejeződve (pl. bcl2-IgH follicularis lymphomákban)
VNTR szekvenciák	0,1%	A módszer szenzitivitása növelhető hibridizációs technikákkal. A VNTR struktúrák instabilitása ismert, és rögzített a különböző malignitásokban.
Y kromoszóma-specifikus szekvenciák IgG CDR3 régiója	0,01% 0,0001%	Ennek a technikának az alkalmazása vitatható.
RT-PCR klónspecifikus szekvenciák	0,0001%	Használható, ha a kiméra gének nagy intronokkal megszakítottak, és a törési pontok intronokban találhatók.
FISH (két szín/két próba)	1–2%	Nem igényel metafázist. A szenzitivitás a kiértékelés módszerétől függ, mely továbbfejleszhető.
Markergén-transzfer donor vagy visszatranszfundált autológ sejtekben	0,001%	Jelenleg experimentális szintű vizsgálat.

zött vérkeringési összeköttetés áll fenn, és így a két egyed sejtjei egymás szervezetébe átjuthatnak. Egy másik lehetőség a bispermikus állapot, mely elsődleges és állandó kimerizmust hozhat létre. Mindkét helyzetben igazolható a kiméra állapot a fő- és ritka vércsoport-tulajdonságok keveredése, vagy az XX, illetve XY kromoszómák együttes előfordulása alapján (22, 41).

A *másodlagos* vagy mesterségesen létrehozott *kiméra állapot* elsősorban orvosi beavatkozásokkal hozható létre. Elméletileg a transzfúzió hozza a leggyakoribb lehetőséget. Kiméra állapot leggyakrabban intrauterin transzfúzió vagy az újszülöttek vércseréje kapcsán alakul ki. Kimerizmus akkor is létrejöhethet, ha haploidentikus donor és recipiens között történik a transzfúzió. Ez leggyakrabban olyan populációkban fordulhat elő, ahol a genetikai rokonsági fok magas, pl. a japánoknál. Ilyenkor a transzfúzió által indukált graft versus host betegség (GVHD) nem ritka komplikáció. A transzfúzió kimerizmushoz vezethet, ha a beteg elsődleges vagy másodlagos immundeficienciában szenved. Ez többira példa a kemoterápia, vagy a besugárzás a malignus, illetve az immunsuppresszív kezelés az autoimmun betegségekben, melyek elősegítik a transzfúzió kimerizmust létrehozó hatását (31, 34, 44).

Másodlagos kimerizmus az eredménye az allogén csontvelő-transzplantációnak vagy perifériás hemopoetikus őssejt-átültetésnek. Az allogén csontvelő-transzplantáció esetében a kondicionáló kezelés myeloablatív és immunsuppresszív hatása lehetővé teszi a donor eredetű sejtpopuláció megtapadását és differenciálódását. A *teljes vagy komplett kimerizmus* azt jelenti, hogy a hematológiai és immunológiai apparátus minden sejtje donor eredetű. Abban az esetben, ha a keringésben donor és recipiens sejtek is megtalálhatók, *kevert kimerizmusról* beszélünk. A kimerizmus ezen két típusa alapvetően felelős a transzplantáció kimeneteléért, a relapszus előfordulásáért, a GVH-reakció súlyosságáért és az anti-leukémiás hatásért (1, 15, 22, 32).

Egyre nagyobb figyelmet fordítanak a szervátültetésekkel kapcsolatban kialakuló kiméra állapotra. Általánosan elfogadott, hogy a szervekkel a recipiensbe kerülő ún. „utas leukociták”, beleértve a hemopoetikus őssejteket is, felelősek a kevert kimerizmus kialakulásáért. A stabil kevert kimerizmus, úgy tűnik, összefügg a transzplantátummal szembeni aktív tolerancia létrehozásával (12, 38, 45).

### A kiméra állapot meghatározásának módszerei

A kiméra állapot felismerése függ azoktól a jellemző polimorf markerektől, melyek a donor és a recipiens sejtjein kifejeződésre jutnak. Az ezek meghatározására alkalmazott módszerek különböző érzékenységek. Az 1. táblázat összefoglalja a különböző markerek vizsgálati módszereit. Leggyakrabban a citogenetikai markerek használatosak, elsősorban a nemi kromoszóma különbségei alapján (XX, XY). Jól meghatározhatók továbbá

azok a transzlokációk, vagy más kromoszóma-elváltozások, amelyek a malignus betegségre jellemzőek (pl. Philadelphia kromoszóma). A fő és a ritka vércsoport-antigének vagy a HLA allotípusok meghatározására rutin módszerek használata. Ezek mindegyike nagyon informatív, természetesen csak abban az esetben, ha a donorban és a recipiensben ezek a polimorf rendszerek eltérnek egymástól. A csontvelő-transzplantáció során más, a betegségre jellemző markerek is vizsgálhatók, habár ezek a kiméra állapot igazolása esetén a reziduális betegség jelenlétére is utalnak. A legmegfelelőbb módszerek a molekuláris genetikai vizsgálatokkal állnak összefüggésben. A variábilis számú, ismétlődő szekvenciák (VNTR) vizsgálata is széleskörűen alkalmazott, PCR alapú módszer. Szükséges megemlíteni, hogy a szervátültetések esetében a szövettani vizsgálat in situ molekuláris genetikai hibridizációval igen hasznos eszköz lehet a kevert kimerizmus egyes speciális formáinak megállapítására, mint amilyen a mozaik mikrokimerizmus, vagy hasított (split) kimerizmus (3, 5, 6, 7, 25, 36, 42).

### A kiméra állapot kialakulását meghatározó tényezők

A kimerizmus formája, kialakulása és stabil fennállása csontvelő-transzplantáció esetében számos faktor függvénye, melyek összefüggésben állnak a donor és a recipiens anamnesztikus történéseivel, állapotával, a myeloablatív és immunsup-

2. táblázat.  
A kimerizmus kialakulását és sajátosságait meghatározó faktorok

#### A recipiens immunológiai és hematológiai állapota

- előzetes transzfúziók
- a csontvelői eredetű thymus dendritikus sejtek túlélése
- radio-kemorezisztens, kolóniaképzésre képes T-sejtek száma
- szövődmények megelőzésére és terápiájára használt készítmények

#### A kondicionáló kezelések myeloablatív és immuntoxikus sajátosságai

- a teljestest-besugárzás (TBI) dózisa
- a kondicionáló kemoterápiás protokollok myeloablatív és citoreduktív hatékonysága
- az immunsuppresszív kezelés erőssége
- a thymus pusztulásának mértéke

#### A transzplantált őssejtek forrása és a kísérő sejtek összetétele

- csontvelői vagy perifériás eredetű őssejtek
- a transzplantált sejtek dózisa
- teljes vagy részleges T-sejt-depletio (a facilitáló sejtek szerepe)
- a transzplantátumban található őssejtek és progenitor sejtek aránya
- a transzplantátumban a lymphoid prekursor sejtek differenciálódási és fejlődési állapota

#### A donor anamnesztikus (háttér) eseményei

- vírusbetegségek és vakcinációs események
- nem és terhességek száma
- transzfúzió és HLA-szenzitizáció
- immunreaktivitási gén repertoír

#### A poszttranszplantációs időszak lefolyása, szövődményei és terápiája

- infekciók: bakteriális, gomba, vírusos
- in vivo ALG-vel vagy ATG-vel történő kezelés
- a szupportív terápia mennyiségi és minőségi jellemzői
- donor limfocita infúziók adása

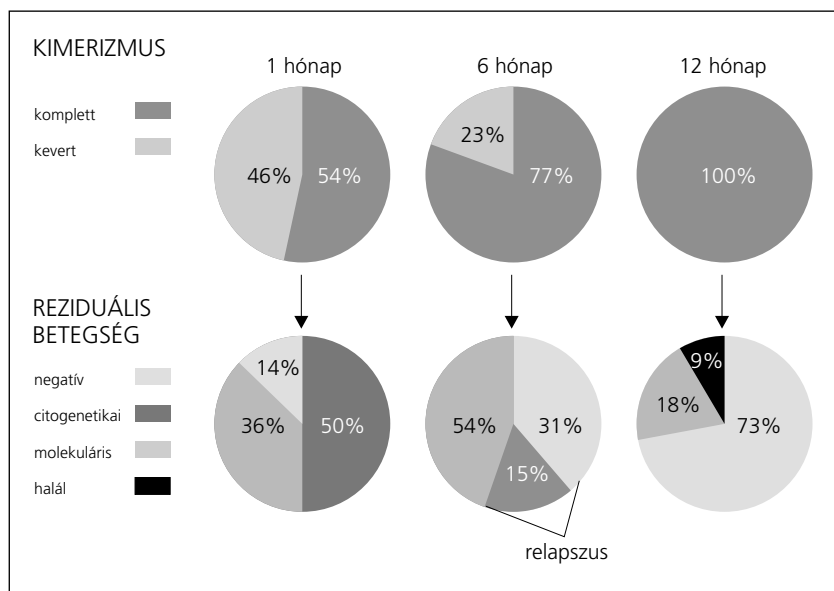
presszív kezeléssel és a transzplantátum jellemző sajátosságaival. Ezeket a faktorokat foglalja össze a 2. táblázat, melyek közül egyes faktoroknak csak bizonyos körülmények és indikációk esetében van jelentőségük. Például aplasticus anaemia esetében a transzplantációt megelőző transzfúzió szenzitizáló hatására kialakult kevert kimerizmus összefüggést mutat a hosszabb túléléssel. Másrészt viszont – az esetek egyharmadában – a többszöri transzfúzió és immunizálódás a transzplantátum kilökődését eredményezi (14). A befogadó (gazda) szervezet dendritikus sejtjeinek túlélése a donor és a recipiens antigénprezentáló sejtjeinek együttműködése által hozzájárulhat az immunkompetencia gyors visszatéréséhez, mely pl. vírusantigénekkel szembeni jó ellenanyag-termelésben és citolitikus sejtek proliferációjában mutatkozhat meg (16). Feltételezik, hogy a thymus-funkció is hozzájárul a kevert kimerizmus kialakulásához (29). A radio-kemorezisztens, klonálisan szaporodó T-sejt-populáció fennmaradása a recipiensben felelős lehet a kilökődésért (40).

A kiméra állapot létrejöttének legfontosabb meghatározója a kondicionáló kezelés, mely citosztatikus és immunszuppresszív gyógyszerek, valamint teljesest-besugárzás kombinációból tevődhet össze (28). Általánosságban a kondicionáló kezelés, ha nem myeloablatív vagy kevésbé citoreduktív, kevert kimerizmus előfordulását eredményezi, és összefügg az operatív tolerancia indukciójával is (27, 35, 45). Bizonyos esetekben az immunszuppresszív gyógyszerekkel (antilimfocita globulin), vagy T-sejt-differenciálódási antigénnel szembeni monoklonális ellenanyagok-

kal kombinált kondicionáló kemoterápiás kezelések elősegítik a kevert kimerizmus kialakulását (16, 35, 45). A kondicionáló kezelések egyes gyógyszerkomponenseinek dózisa és adagolási módja szintén nagymértékben befolyásolja a kiméra állapot kialakulását, valamint a citotoxikus hatást a myeloid, illetve lymphoid rendszerre. Általánosságban azok a protokollok, melyek kevésbé myelotoxikusak (nem-myeloablatív, myeloszuppresszív), elősegíthetik a gazdasejtek egyes populációinak túlélését, melyek hatékonyan közreműködhetnek a kevert kiméra állapot kialakulásában (10, 20, 27, 32).

Különösen érdekes terület, hogy a csontvelő-transzplantátum egyes speciális sejtpopulációi a transzplantációt követő időszakban hogyan befolyásolják a kimerizmus kialakulását. Egyértelműen bizonyított, hogy a transzplantátum nagyobb összejszáma kedvezően befolyásolja a sejtek megtapadását és a betegségmentes túlélést (16). Legújabb vizsgálatok szignifikáns különbséget találtak az őssejt eredete és a teljes kimerizmus kialakulása, valamint a reziduális betegség és a relapszus között. A perifériás vér hemopoetikus őssejt-transzplantáció nagyobb arányban eredményez komplett kimerizmust, ritkább a reziduális betegség, valamint a relapszus előfordulása, szemben a csontvelői eredetű őssejt-transzplantációval (8). Megfigyelések szerint az őssejtek és az ún. T-helper 2 típusú sejtek optimális aránya jó megtapadást és ritkább GVH-reakciót eredményez (8, 11, 16, 43). A kérdés még megválaszolatlan, hogy a host versus graft irányában mely sejtpopuláció felelős a tolerancia indukciójáért, másrészt mely populációk a graft versus leukémia hatásért.

1. ábra. A kimerizmus és a reziduális betegség összefüggése allogén csontvelővel történt transzplantációkban. A DBM/AraC/Cy kondicionálással kezelt és allogén csontvelővel transzplantált CML-es betegeknek a kimerizmus és a reziduális betegség, illetve relapszus kialakulásának összefüggései a poszttranszplantációs időszakban. A %-os értékek 15 beteg klinikai és citogenetikai adataira, valamint molekuláris genetikai laboratóriumi eredményeire vonatkoznak. A molekuláris genetikai pozitivitás egyes esetekben határérték, és citogenetikai pozitivitással nem minden esetben jár együtt. A komplett kimerizmus a reziduális betegség markereinek tekintetében negatív állapotot jelent.



### A Kelemen-féle DBM-alapú myeloszuppresszív kondicionáló kezelés és a kimerizmus kialakulásának jellegzetességei

Ma már általánosságban ismert, hogy a Kelemen Endre professzor által kidolgozott, dibrómmannitolt (DBM) tartalmazó kondicionáló protokoll krónikus myeloid leukaemiás betegekben, főleg kisebb toxicitása és a ritkábban előforduló szövődmények miatt előnyösebb és „betegbarát”, szemben a busulphant tartalmazó protokollokkal vagy a teljesest-besugárzással (18). A szájon át adott DBM farmakológiai és klinikai megfigyelések szerint alig mutat toxikus hatást a gasztrointesztinális traktusra, tehát felszívódása a kondicionálás során zavartalan. A tapasztalatok alapján a klinikai szövődmények, mint mucositis, fertőzés, „veno-occlusiv” betegség, akut GVH betegség ritkábban fordul elő, mint egyéb kondicionálás esetében. Érdekes, hogy a krónikus GVH betegség viszont ugyanolyan gyakorisággal fordul elő, mint más kondicionáló kezelés esetében (18, 30, 39).

Alapvető kérdés, hogy ez a nem myeloblátív kondicionálás a különleges immunfarmakológiai hatással rendelkező DBM képviselőjével hogyan befolyásolja a kimerizmus kialakulását, a relapszust és a betegségmentes túlélést. A következőkben az Országos Haematológiai és Immunológiai

Intézetben a Kelemen-féle protokollal végzett allogén transzplantáció eredményeiből emelünk ki egy-két jellemző következtetést. Az összesen 26, ezen protokollal transzplantált, malignus hematológiai betegségben szenvedő beteg allogén transzplantációja során a kimerizmus különböző fokának meghatározásához szisztematikusan végeztük a vércsoport, a HLA-fenotípus és a különböző molekuláris genetikai markerek (VNTR, bcr/abl), valamint a kromoszómák analizését (Philadelphia kromoszóma, nemi kromoszómák). Összességében 15 reprezentatív esetben lehetett a kimerizmus állapotát pontosan meghatározni (1. ábra). Az adatok arra utalnak, hogy az esetek felében a transzplantációt követő első hónapban egy átmeneti kevert kimerizmus alakul ki, mely az esetek kétharmadában az ezt követő 8-12 hónap alatt komplett (teljes) kiméra állapotá alakul át. A betegek egyharmadában recipiens típusú sejtek, közöttük malignus sejtek is megtalálhatók a csontvelőben. A reziduális betegség monitorozása a relapszus előrejelzése szempontjából fontos. Ez a néhány eset is világosan rámutat az átmeneti kevert kimerizmus és a relapszus közötti összefüggésre, továbbá a betegségmentes túlélés és a komplett kimerizmus kapcsolatára (2. ábra). Azok a betegek, akikben már kezdetben teljes kiméra állapot alakult ki, a transzplantációt követő időben betegségmentesek maradtak. Az átmenetileg kevert, de később komplett kimerizmus állapotába került betegek fokozatosan molekuláris genetikai remisszióba kerültek. Más kondicionáló protokollokkal összehasonlítva úgy tűnik, hogy a DBM/AraC/Cy protokoll kevésbé toxikus myeloszuppresszív hatása elősegíti a kevert kimerizmus átmeneti kialakulását (2, 18).

A DBM jellegzetes myeloid és lymphoid rendszerre kifejtett hatása, valamint a fentiekben leírt kimerizmus kialakulása összefüggésben állhat a hemopoetikus rendszer rekonstitúciójával. Jelentős sejtpopuláció-differenciálódási különbségek találhatók ugyanis a teljestest-besugárzás/ciklofoszfamid (TBI/Cy) protokollhoz viszonyítva a transzplantációt követő periódusban (9, 23). A DBM kondicionálás esetében a TBI/Cy előkészítéssel szemben a T-sejtek száma alacsonyabbnak mutatkozik, mely a CD4<sup>+</sup> és CD8<sup>+</sup> szubpopulációkra egyaránt érvényes. Az aktivált T-sejtek száma alacsonyabb, a TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup> sejtek száma szignifikánsan nagyobb a DBM kondicionálás esetében. Ez együtt jár a B-sejtek és funkcióik korai rekonstitúciójával, a magasabb arányú NK-sejt-számmal és -aktivitással.

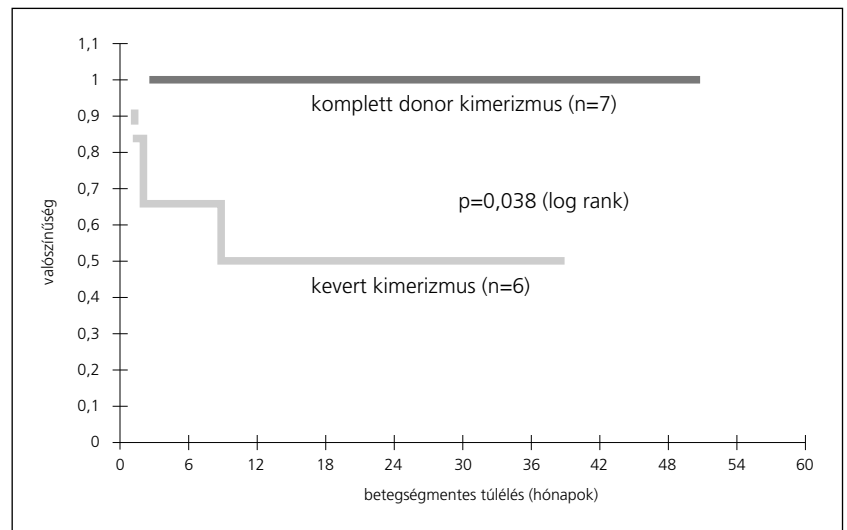
### A kimerizmus jelentősége a szervátültetéseknél

Már 50 évvel ezelőtt felmerült a gondolat, hogy a kimerizmus a transzplantációs toleranciával összefüggésben állhat. A kísérletes és klinikai kutatás a legutolsó évtizedben fellángolt e kérdés tisztázására, és egy új kutatási területet nyitott meg, mely az operatív tolerancia kialakulási körülményeit vizsgálta. Jellemző volt, hogy az eredmé-

nyek azonnal kipróbálásra, illetve alkalmazásra kerültek a klinikai gyakorlatban (1, 13, 22, 33, 38). E vizsgálatok általános következtetése az volt, hogy a transzplantátummal átkerülő, donor eredetű hematopoetikus sejtek a recipiensben differenciálódni képesek - természetesen csak speciális immunológiai feltételek mellett - és átmeneti vagy stabil kevert kimerizmus kialakulásához vezetnek. Egyre több adat szól amellett, hogy a kevert kimerizmus állapota az ún. operatív vagy aktív tolerancia-indukcióval áll összefüggésben. Ez azért fordulhat elő elsősorban szervátültetéseknél, mert a csontvelő-transzplantációval ellentétben, szervátültetésnél a recipiens nincs kitéve citoreduktív vagy myeloablatív kondicionáló kezelésnek, így a donorsejtekkel szembeni immunreaktivitása (host versus graft reakció) ép. Számos módszert és lehetőséget írtak le, amely elősegítheti a transzplantátum alloantigénjeivel szembeni tolerancia indukcióját, mint pl. a recipiens egyidejű kezelése donor antigénekkal

### 2. ábra.

A kimerizmus hatása a betegségmentes túlélésre. DBM/AraC/Cy kondicionáló kezelésben és allogén hemopoetikus őssejt-transzplantációban részesült CML-es betegek betegségmentes túlélése a kimerizmus típusának megfelelően.



### RÁGCSÁLÓK

donorspecifikus ellenanyag  
donorspecifikus transzfúzió  
donor csontvelő + ALS  
cyclosporine  
anti-CD4  
donor antigén + anti-CD4  
anti-LFA1 + anti-ICAM-1  
donor antigén thymusba + ALS  
kevert kimerizmus indukciója  
teljes lymphoid besugárzás  
CD40/CD28-gátlás

### NAGYTESTŰ ÁLLATOK

teljes lymphoid besugárzás + ATG  
anti-CD3 immunotoxin  
CD40/CD28-gátlás  
donor csontvelő + ALG  
kevert kimerizmus indukció

### EMBER

csontvelő + OKT3 (ATG, CAMPATH)  
donorspecifikus transzfúzió + CyA  
Mini csontvelő-transzplantáció

### 3. táblázat.

Az aktív tolerancia létrehozásának módszerei allotranszplantációs modellekben

és speciális immunszuppresszív eljárásokkal, főleg antilimfocita globulint vagy monoklonális ellenanyagokat alkalmazva (4, 17, 21). A 3. táblázat foglalja össze az állatkísérletekben és emberben történt legfontosabb próbálkozásokat.

Az alloantigén stimulus, pl. a donorspecifikus transzfúzió vagy csontvelő-infúzió enyhe immunszuppresszív vagy immunmodulációs kezelésekkel kombinálva megfelelő, praktikus módszernek tűnik a kevert kimerizmus, illetve tolerancia kialakítására a szervátültetésekben. Klinikai és kísérletes transzplantációk, beleértve a vese-, szív-, tüdő- és májátültetéseket, bizonyították a tolerancia kialakulását, elősegítve a transzplantátum túlélésének jelentős meghosszabbodását.

Ma még nem dönthető el, hogy a kevert kimerizmus és a tolerancia egymással szorosan összefüggő jelenség, vagy pedig immunológiai szempontból független mechanizmusok, akár a szervátültetésekben, akár a hemopoetikus transzplantációkban (24, 26, 34, 44, 45). Az sem tisztázott pontosan, hogy a csontvelő-transzplantátumban lévő őssejtek és/vagy egyéb kísérősejtek milyen szerepet játszanak a recipiens hemopoetikus és immunrendszerének egyes elemeivel együttműködve a tolerancia, illetve a kiméra állapot kialakulásában. Adatok arra is mutatnak, hogy a thymus közreműködése nem nélkülözhető a tolerancia indukciójában (19).

Köszönetnyilvánítás:

A munkát az OMFB/96-97-65-1262, OTKA/T 017739, OTKA/T 017638, Copernicus COP-166 és ETT/037 támogatta. A szerzők köszönetüket fejezik ki Molnár Katalinnak a munka összeállításában nyújtott segítségért.

## Irodalom

- Barta A, Batai Á, Kelemen E, et al. Immunological importance of chimerism in transplantation: new conditioning protocol in BMT and the development of chimeric state. *Hum Immunol* 61:101-110, 2000
- Barta A, Batai A, Torbagyi E, et al. Haemopoietic cell transplantation activity and results: a single institution experience. *Bone Marrow Transplant* 22(S4):60-62, 1998
- Blazar BR, Orr HT, Arthur DC, et al. Restriction fragment length polymorphisms as markers of engraftment in allogeneic marrow transplantation. *Blood* 66:1436-1444, 1985
- Burke GW, Ricordi C, Karatzas T, et al. Donor bone marrow infusion in simultaneous pancreas/kidney transplantation with OKT3 induction: evidence for augmentation of chimerism. *Transpl Proc* 29:1207-1208, 1997
- Casarino L, Carbone C, Capucci M A, et al. Analysis of chimerism after bone marrow transplantation using specific oligonucleotide probes. *Bone Marrow Transplant* 10:165-170, 1992
- Drobyski WR, Endean DJ, Klein JP, et al. Detection of BCR/ABL RNA transcripts using the polymerase chain reaction is highly predictive for relapse in patients transplanted with unrelated marrow grafts for chronic myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 98:458-468, 1997
- Durnam DM, Anders KR, Fisher L, et al. Analysis of the origin of marrow cells in bone marrow transplant recipients using a Y-chromosome-specific in situ hybridization assay. *Blood* 74:2220-2226, 1989
- Elmaagacli AH, Beelen D W, Becks HW, et al. Molecular studies of chimerism and minimal residual disease after allogeneic peripheral blood progenitor cell or bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 18:397-403, 1996
- Fishleder AJ, Bolwell B, Lichtin AE. Incidence of mixed chimerism using Bu/Cy containing regimens in allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 9:293-297, 1992
- Forbes GM, Fogarty J, Meyer B, et al. Intestinal mucosal mononuclear cell chimaerism after sex-mismatched allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 16:589-593, 1995
- Gardiner N, Lawler M, O'Riordan J, et al. Persistent donor chimaerism is consistent with disease-free survival following BMT for chronic myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 20:235-241, 1997
- Good RA. Mixed chimerism and immunologic tolerance. *N Engl J Med* 328:801-802, 1993
- Hardy MA, Agrawal S, Suciu-Foca N. Experimental and clinical tolerance induction. *Transpl Proc* 30:2435-2437, 1998
- Hill RS, Petersen RB, Storb R, et al. Mixed hematologic chimerism after allogeneic marrow transplantation for severe aplastic anemia is associated with a higher risk of graft rejection and a lessened incidence of acute graft-versus-host disease. *Blood* 67:811-816, 1986
- Huss R, Deeg HJ, Gooley T, et al. Effect of mixed chimerism on graft-versus-host disease, disease recurrence and survival after HLA-identical marrow transplantation for aplastic anemia or chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 18:767-776, 1996
- Jankowski RA, Ildstad ST. Chimerism and tolerance: from freemartin cattle and neonatal mice to humans. *Hum Immunol* 52:155-161, 1997
- Kawai T, Sachs DH, Hoshino T, et al. Graft-versus-host tolerance in mixed allogeneic chimerism. *Transpl Proc* 29:1222-1223, 1997
- Kelemen E, Masszi T, Reményi P, et al. Reduction in the frequency of transplant-related complications in patients with chronic myeloid leukemia undergoing BMT preconditioned with a new, non-myeloablative drug combination. *Bone Marrow Transplant* 21:747-749, 1998
- Khan A, Tomita Y, Sykes M. Thymic dependence of loss of tolerance in mixed allogeneic bone marrow chimeras after depletion of donor antigen. *Transplantation* 62:380-387, 1996
- Kögler G, Wolf HH, Heyll A, et al. Detection of mixed chimerism and leukemic relapse after allogeneic bone marrow transplantation in subpopulations of leukocytes by fluorescent in situ hybridization in combination with the simultaneous immunophenotypic analysis of interphase cells. *Bone Marrow Transplant* 15:41-48, 1995
- Llull R, Murase N, Ye Q, et al. Chimerism, graft-versus-host disease, rejection and their association with reciprocal donor-host immune reactions after cell, organ and composite tissue transplantation. *Transpl Proc* 29:1203-1204, 1997
- McCann SR, Lawler M. Mixed chimerism; detection and significance following BMT. *Bone Marrow Transplant* 11:91-94, 1993
- Milosevits J, Dénes R, Poros A, et al. Lymphocyte subset reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation using radiation-free conditioning regimen for patients with chronic granulocytic leukemia. *Int J Hematol* 62:27-33, 1995
- Morales RG, Esquenazi V, Zucker K, et al. Assessment of the effects of cadaveric donor bone marrow on chimerism in kidney transplant recipients by the polymerase chain reaction-flow technique. *Transpl Proc* 29:1219-1221, 1997
- O'Neill PA, Lawler M, Pullens R, et al. PCR amplification of short tandem repeat sequences allows serial studies of chimerism/engraftment following BMT in rodents. *Bone Marrow Transplant* 17:265-271, 1996
- Padányi A, Horuzsko A, Gyódi É, et al. Long-term related kidney graft survival in high-risk patients after monitored donor-specific transfusion protocol. *Transplant International* 11:S110, 1998

27. Páldi-Haris P, Barta A, Bártai Á, et al. Genom polimorfizmus vizsgálatok alkalmazása allogén csontvelő-transzplantációt követően. *Orvosi Hetilap* 139:3075-3078, 1998
28. Pálóczi K. A haemopoeticus őssejtek átültetését kondicionáló kezelések malignus hematológiai betegségekben. *Lege Artis Medicinae* 8.326-333, 1998
29. Parkman R, Weinberg KI. Immunological reconstitution following bone marrow transplantation. *Immunol Rev* 157:73-78, 1997
30. Petrányi G, Nouza K, Szollár J, et al. Immunosuppressive effects of cytostatic diastereometric dibromhexitols. *Folia Biologica* 15:366-376, 1969
31. Petranyi G, Réti M, Harsányi V, et al. Immunologic consequences of blood transfusion and their clinical manifestations. *Int. Arch Allerg Immunol* 114:303-315, 1997
32. Price CM, Colman SM, Kanfer EJ. Persistence of multilineage host haemopoiesis following allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 90:465-468, 1995
33. Sachs DH. Transplantation Tolerance. *Transpl Proc* 30:1627-1629, 1998
34. Sakurada M, Okazaki H, Sato T, et al. Peripheral blood chimerism in renal allograft recipients transfused with donor-specific blood. *Transpl Proc* 29:1187-1188, 1997
35. Sharabi Y, Abraham VS, Sykes M, et al. Mixed allogeneic chimeras prepared by a non-myeloablative regimen: requirement for chimerism to maintain tolerance. *Bone Marrow Transplant* 9:191-197, 1992
36. Smith JP, Kasten-Jolly J, Rebellato, L, et al. A gene transfer method for the study of chimerism derived from donor bone marrow in organ transplant recipients. *Transpl Proc* 27:182-183, 1995
37. Souillou JP. Donor-specific transfusion-induced tolerance: mechanisms revisited. *Transpl Proc* 30:2438-2440, 1998
38. Starzl TE, Demetris AJ, Murase N, et al. The future of transplantation: With particular reference to chimerism and xenotransplantation. *Transpl Proc* 29:19-27, 1997
39. Szebeni J, Barna K, Uher F, et al. Comparison of the lymphoid toxicities of mitobronitol and busulphan in mice: reduced B-cell toxicity and improved thymic recovery as possible contributors to the reduced risk for complications following BMT with mitobronitol preconditioning. *Leukemia* 11:1769-1774, 1997
40. Terenzi A, Aversa F, Albi N, et al. Residual clonable host cell detection for predicting engraftment of T-cell depleted BMTs. *Bone Marrow Transplant.* 11:357-361, 1993
41. Tippet P. Blood group chimeras. *Vox Sang* 44:333-359, 1983
42. Toren A, Rechavi G, Nagler A. Minimal residual disease post-bone marrow transplantation for hematological diseases. *Stem Cells* 14:300-311, 1996
43. Truitt RL, Atasoylu AA. Impact of pretransplant conditioning and donor T-cells on chimerism, graft-versus-host disease, graft-versus-leukemia reactivity and tolerance after bone marrow transplantation. *Blood* 77:2515-2523, 1991
44. Waal de LP, Twuyver van E. Blood transfusion and allograft survival: Is mixed chimerism the solution for tolerance induction in clinical transplantation? *Crit Rev Immunol* 10:417-419, 1991
45. Wood K, Sachs DH. Chimerism and transplantation tolerance: cause and effect. *Immunol Today* 17:584-587, 1996