

Ανοσιακή Αποκατάσταση
μετά την
Μεταμόσχευση
Αρχέγονων
Αιμοποιητικών Κυττάρων

Μαριάννα Τζανουδάκη
Τμήμα Ανοσολογίας & Ιστοσυμβατότητας
ΓΝ Παιδων Αθηνών «Η ΑγίαΣοφία»

ΜΑΚ

Βασική Θεραπευτική επιλογή σε πολλές ΠΑΑ

Για ποιες ΠΑΑ::

SCID (Severe Combined Immunodeficiency-Βαριά Μικτή Ανοσοανεπάρκεια)

WAS (Σύνδρομο Wiskott-Aldrich) 71% ίαση /80% επιβίωση

CD40L ανεπάρκεια 58% ίαση /70% επιβίωση

Χρόνια Κοκκιωματώδη Νόσο (ΧΚΝ) Ποιους ασθενείς:::

Ανεπάρκειες διορθωτικού μηχανισμού DNA

Συγγενή Αιμοφαγοκυτταρικά Σύνδρομα HLH Δύσκολη: 50% επιβίωση

FoxP3 ανεπάρκεια

DOCK8 ανεπάρκεια

Σύνδρομο Job

Ανοσιακή αποκατάσταση

Το βασικό ζητούμενο για την θεραπεία των ΠΑΑ

Αλλά και για αποφυγή επιπλοκών της ΜΑΚ:

Αντιμετώπιση λοιμώξεων

Αντιμετώπιση κακοηθειών

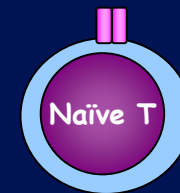
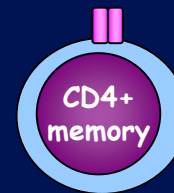
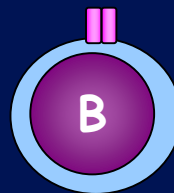
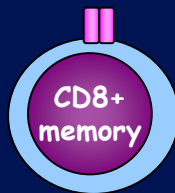
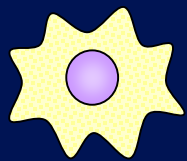
Σε τι συνίσταται;;;

Αριθμητική αποκατάσταση

Λειτουργική αποκατάσταση

Ανοσιακή αποκατάσταση

Ποιοι πληθυσμοί;;;



Χρόνος μετά ΜΑΚ →

Polys
PBSC~14ημ
BM~21ημ
UCB~30ημ

Βακτήρια

Προσοχή!
CD16-
CD56++

1 χρόνο
μέχρι
CD16++
CD56dim

Τύπος μοσχεύματος
Conditioning
Ηλικία Λήπτη (Δότη;)
Λοιμώξεις
GvHD

Ιοί- μύκητες

Πνευμονιόκοκκος Στρεπτόκοκκος;;

Από ποιους παράγοντες εξαρτάται η ΑΑ;

Λοιμώξεις

Δότης

Ταυτόσημος Αδελφός (MSD);
Συμβατός ξένος δότης (MUD);
Απλοταυτόσημος ;
(μητέρα; πατέρα;);
Ομφαλοπλακουντιακό μόσχευμα;

Επεξεργασία μοσχεύματος

Ως έχει;
Επιλογή CD34+;
Αφαίρεση T κυττάρων;
Διατήρηση NK κυττάρων;

Διάγνωση

SCID; Ύπαρξη T;
Επάρκεια VDJ ανασυνδυασμού;
Επάρκεια διορθωτικών
μηχανισμών DNA;;

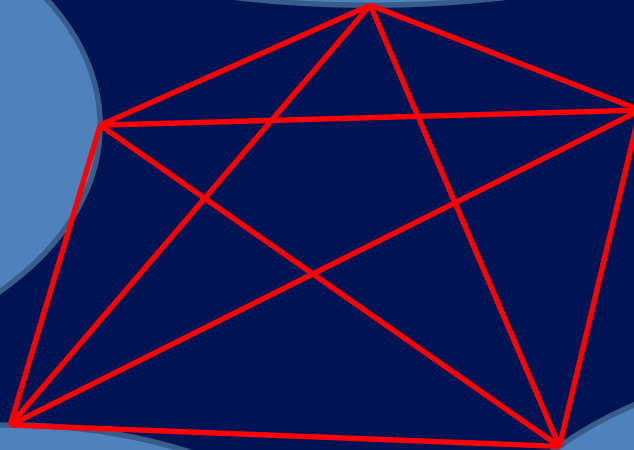
GvHD

Ηλικία λήπτη

Υποστροφή θύμου
Επιβάρυνση λόγω
λοιμώξεων/χρονιότητας
Κίνδυνος επιπλοκών
από CMV EBV κλπ.

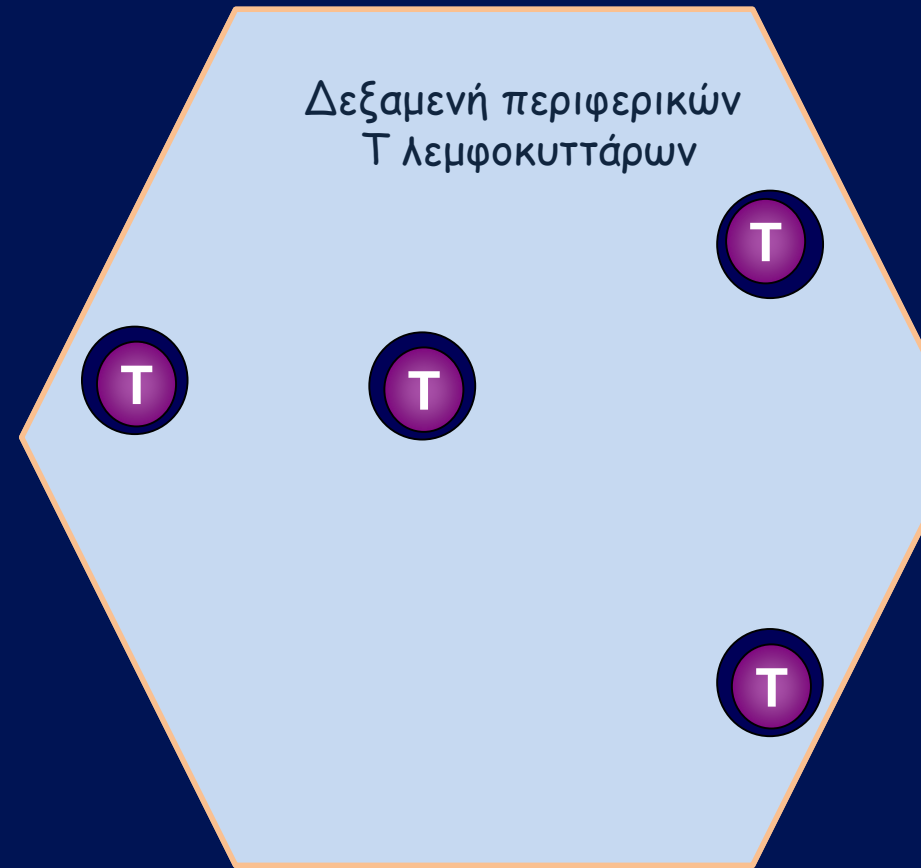
Πρωτόκολλο προετοιμασίας (conditioning)

Καθόλου;
Μυελοαφανιστικό;
Χαμηλής έντασης (RIC);
Με κορτικοστεροειδή/MTX
για πρόληψη GvHD;



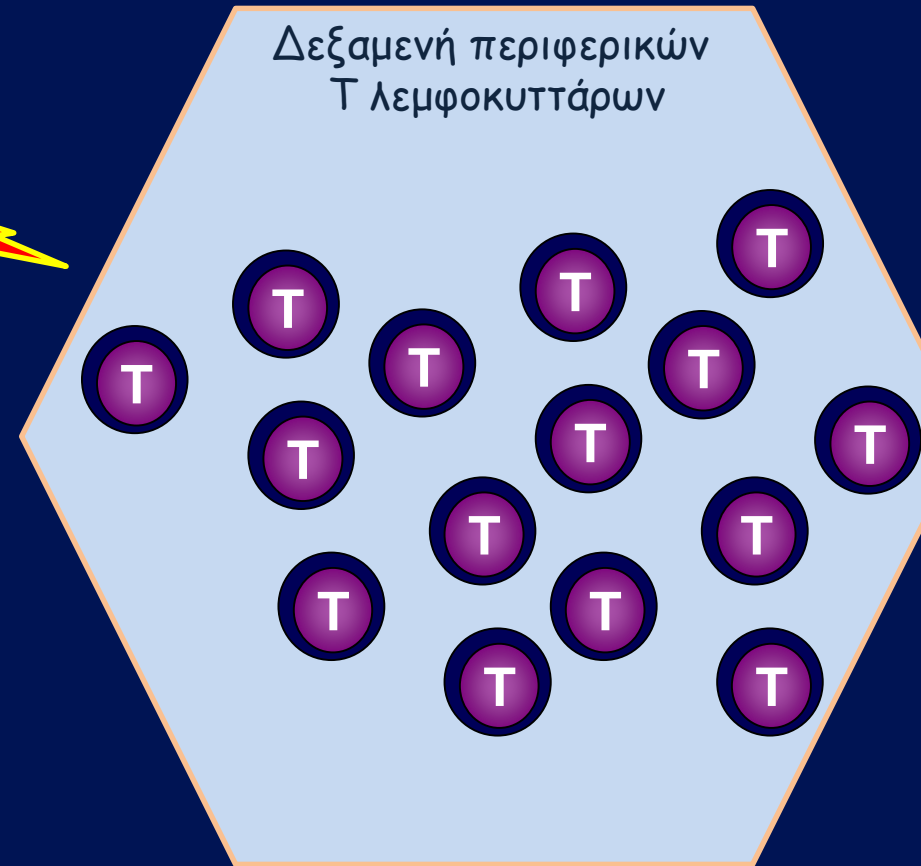
Βασική Φυσιολογία
Αποκατάστασης Πληθυσμών
μετά ΜΑΚ

Αποκατάσταση των Τ λεμφοκυττάρων



Αποκατάσταση των Τ λεμφοκυττάρων

conditioning



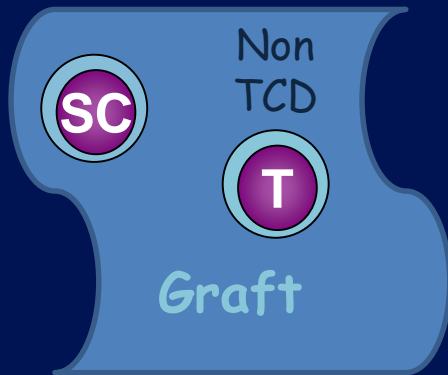
Αποκατάσταση των Τ λεμφοκυττάρων

Δεξαμενή περιφερικών
Τ λεμφοκυττάρων

RIC



Αποκατάσταση των Τ λεμφοκυττάρων



Δεξαμενή περιφερικών
Τ λεμφοκυττάρων

ΜΟ

Θύμος

RIC

T

conditioning



A red and yellow lightning bolt icon points from the "conditioning" text to the "ΜΟ" hexagon.

Αποκατάσταση των Τ λεμφοκυττάρων



Δεξαμενή περιφερικών
Τ λεμφοκυττάρων

ΜΟ



Θύμος

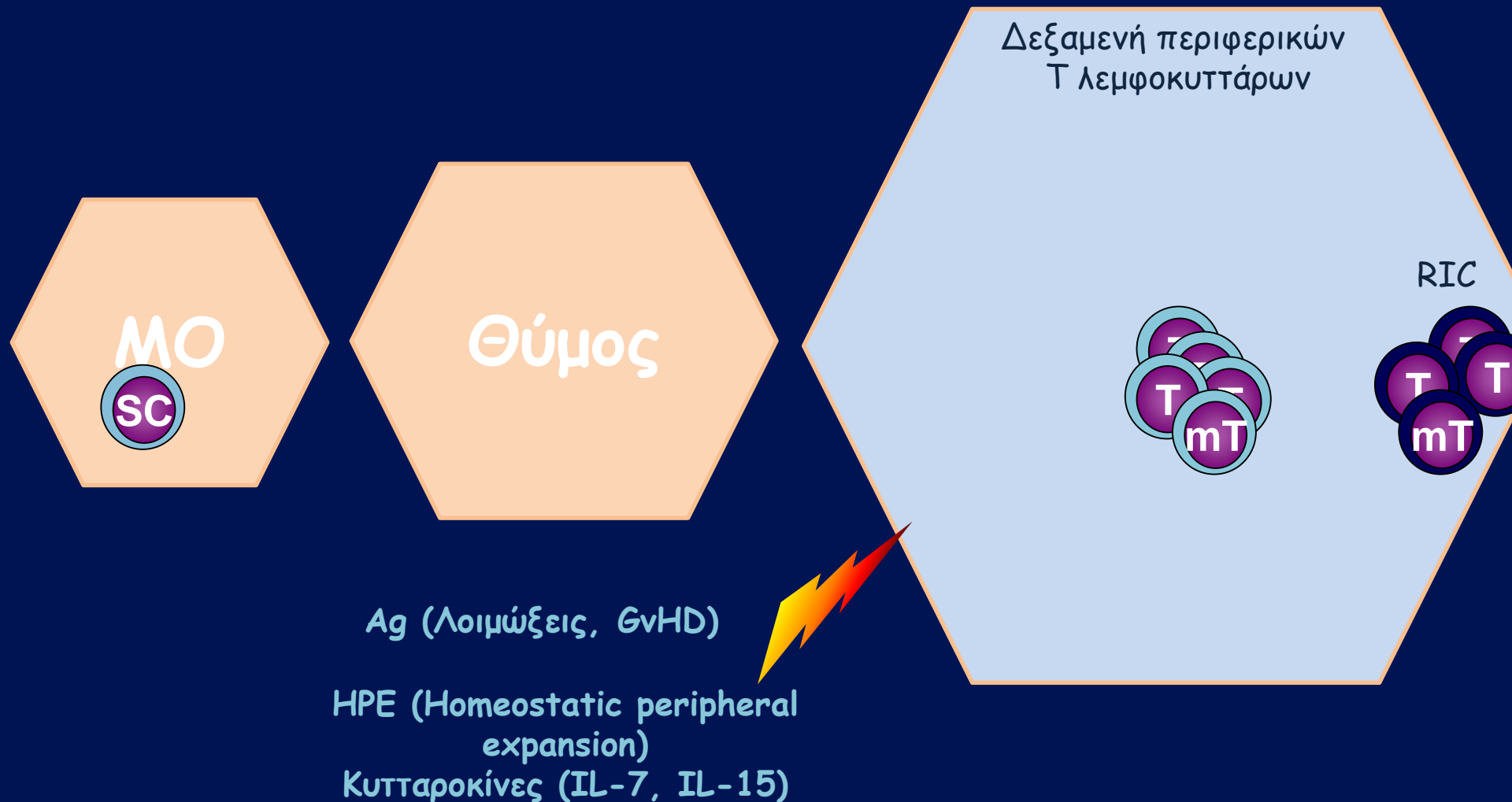
Non
TCD



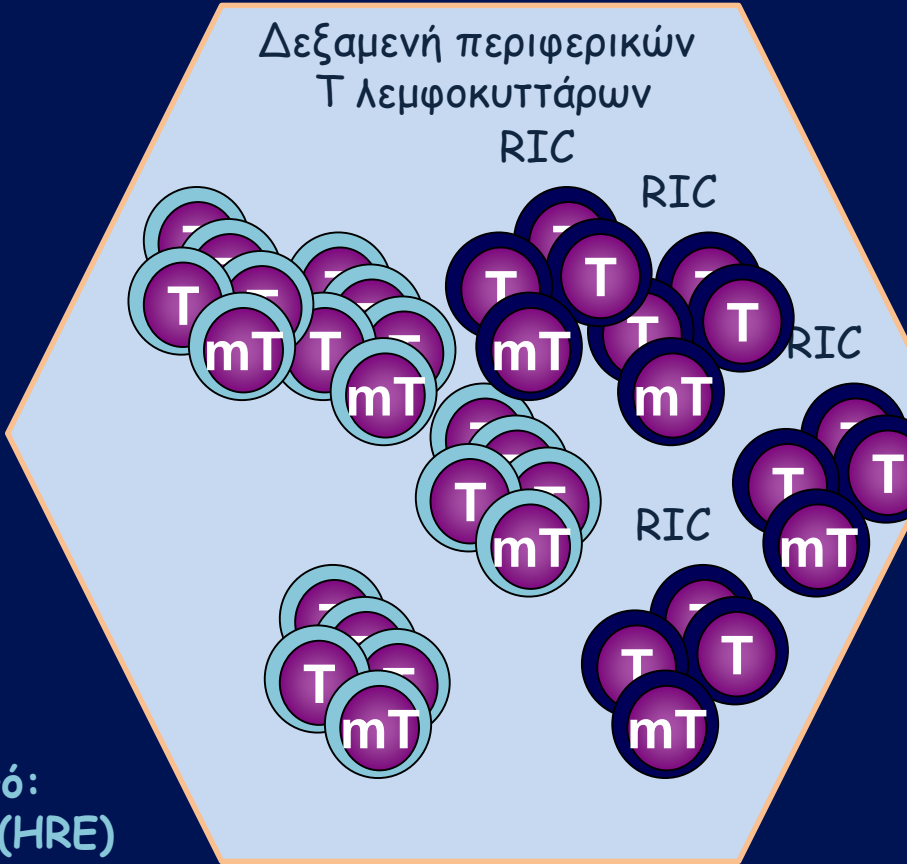
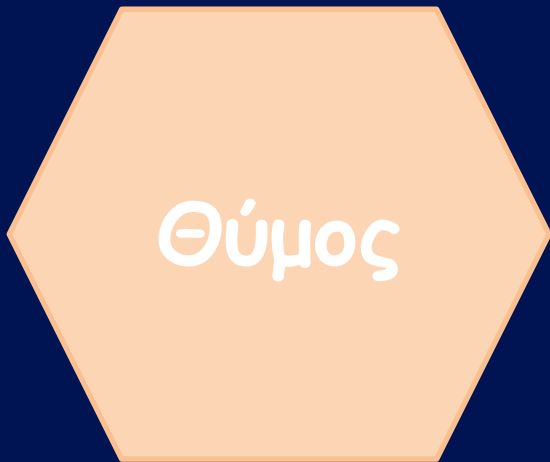
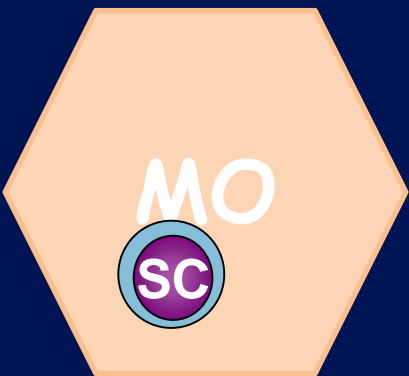
RIC



Αποκατάσταση των Τ λεμφοκυττάρων

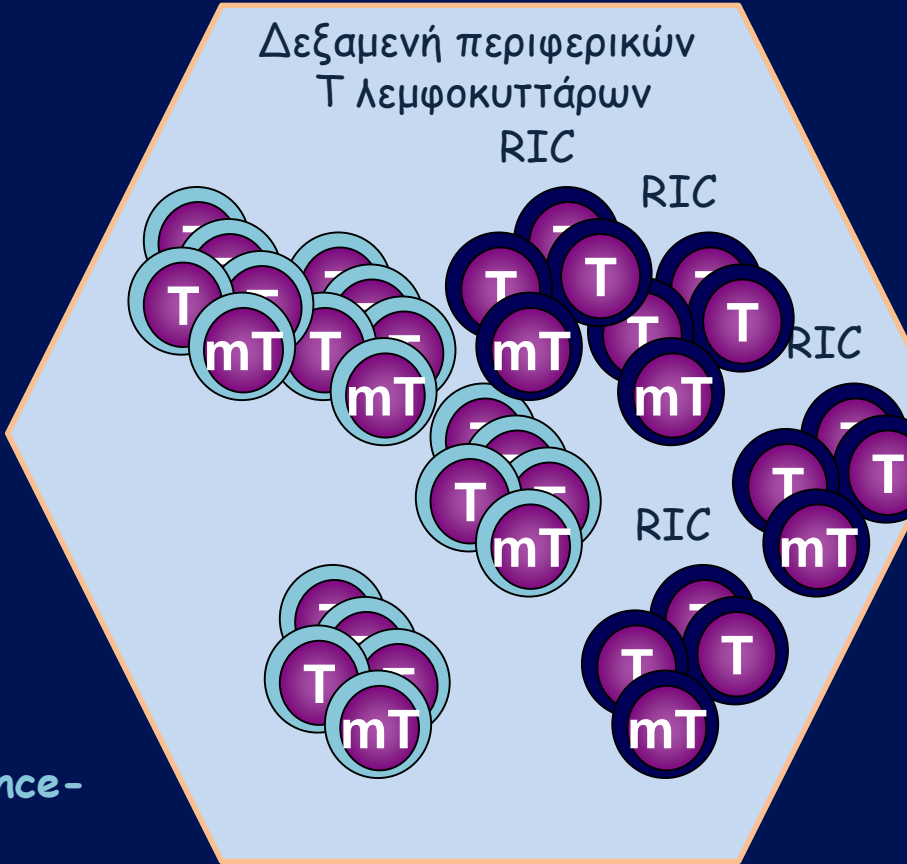
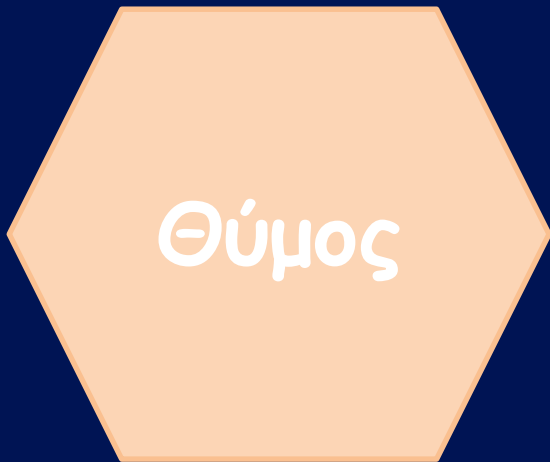
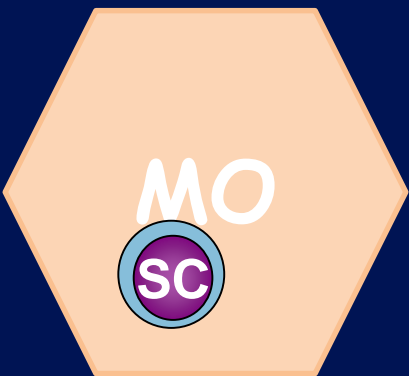


Αποκατάσταση των Τ λεμφοκυττάρων



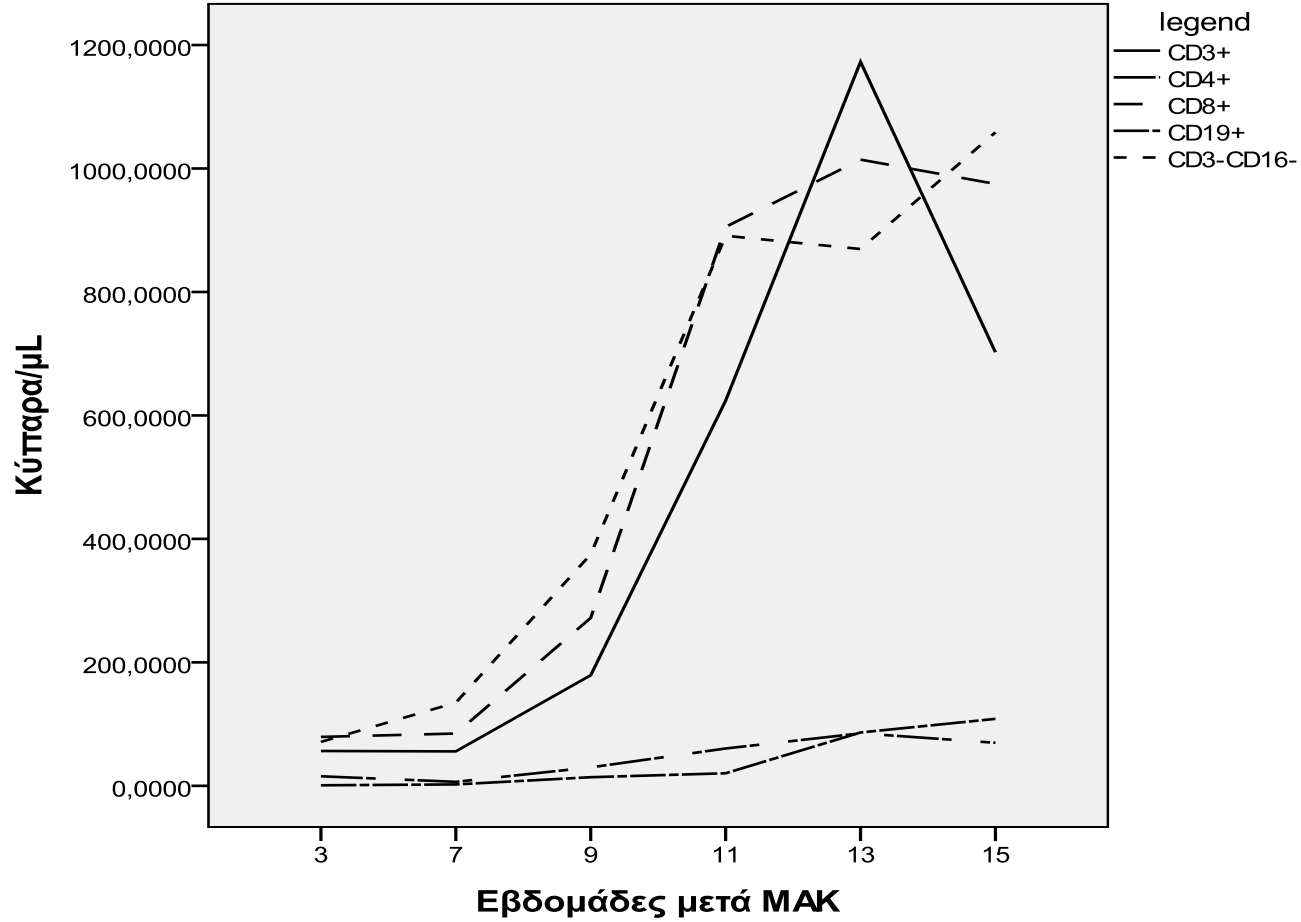
- Ποικιλότητα εξαρτάται από:
- Ποικιλότητα κυττάρων δότη (HRE)
 - ΓνHD, Λοιμώξεις

Αποκατάσταση των Τ λεμφοκυττάρων



- «Ανοσογήρανση» (Senescence-exhaustion)
- Απόπτωση διεγερμένων κυττάρων (Activation Induced Apoptosis)
- Θεραπεία...

ΑΡΗ (Ασθενής με πολλαπλές αναζωπυρώσεις του HCMV)



Αποκατάσταση των Τ λεμφοκυττάρων

Επιτυχία θυμοεξαρτώμενης παραγωγής είναι
συνάρτηση:

Ποιότητα SC
μοσχεύματος



ΜΟ



Διαθεσιμότητα
Φωλεών (niches)
στον ΜΟ

Επιτυχία
μετανάστευσης
σε θύμο

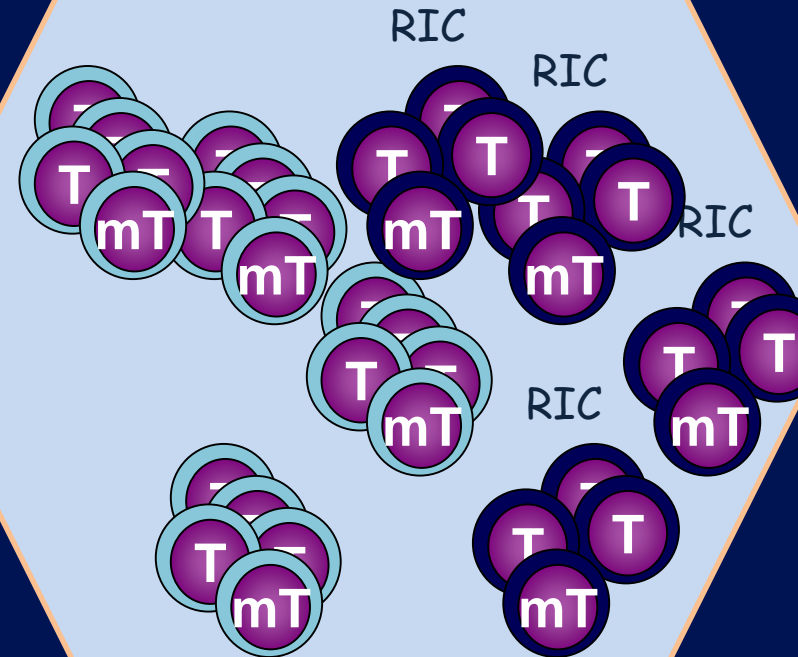
Θύμος

Επιτυχία δέσμησης Τ
σειράς

Επιτυχία ωρίμανσης
(στρώμα θύμου) και
παραγωγής Τ

Διαθεσιμότητα Φωλεών
(niches) στο θύμο

Δεξαμενή περιφερικών
Τ λεμφοκυττάρων



Διαθεσιμότητα
Φωλεών (niches)
στην περιφέρεια

Αποκατάσταση των Τ Λεμφοκυττάρων

Επιτυχία θυμοεξαρτώμενης παραγωγής είναι
συνάρτηση:

Ποιότητα SC
μοσχεύματος

ΜΟ
SC

Θύμος

RTEs
(Recent
Thymic
Emmigrants)

Δεξαμενή περιφερικών
Τ λεμφοκυττάρων

RIC

RIC

RIC

RIC

Διαθεσιμότητα
Φωλεών (niches)
στον ΜΟ

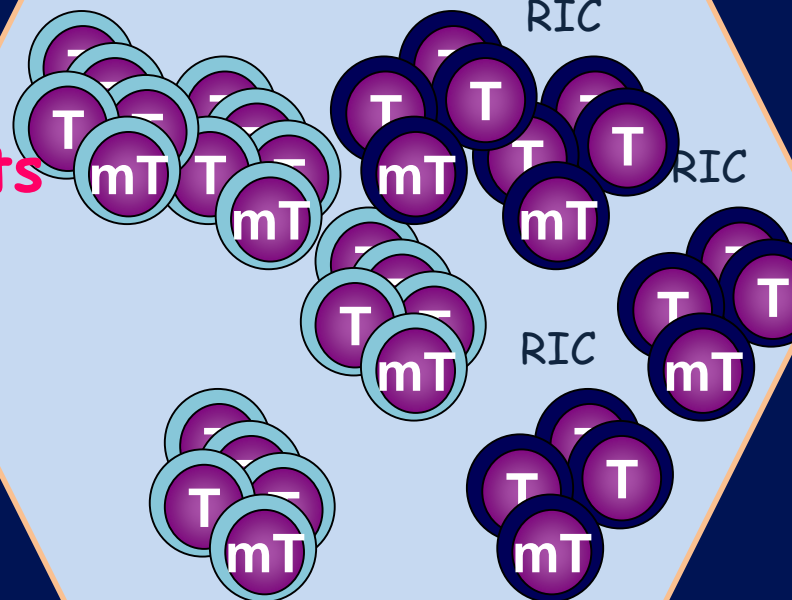
Επιτυχία
μετανάστευσης
σε θύμο

Επιτυχία δέσμωσης Τ
σειράς

Επιτυχία ωρίμανσης
(στρώμα θύμου) και
παραγωγής I

Διαθεσιμότητα Φωλεών
(niches) στο θύμο

Διαθεσιμότητα
Φωλεών (niches)
στην περιφέρεια



Αποκατάσταση των Τ Λεμφοκυττάρων

Επιτυχία θυμοεξαρτώμενης παραγωγής είναι
συνάρτηση:

Ποιότητα SC
μοσχεύματος

ΜΟ
SC

Θύμος
T

RTEs
(Recent
Thymic
Emmigrants)

Δεξαμενή περιφερικών
Τ λεμφοκυττάρων

RIC

RIC

RIC

RIC

Διαθεσιμότητα
Φωλεών (niches)
στον ΜΟ

Επιτυχία
μετανάστευσης
σε θύμο

Επιτυχία δέσμωσης Τ
σειράς

Επιτυχία ωρίμανσης
(στρώμα θύμου) και
παραγωγής I

Διαθεσιμότητα Φωλεών
(niches) στο θύμο

Διαθεσιμότητα
Φωλεών (niches)
στην περιφέρεια

Μελέτη RTEs

CD45RA

CD62L

CCR7

CD31

TRECs

TCR rearrangement Excision Circles

Αποκατάσταση των Τ Λεμφοκυττάρων

Προβλήματα

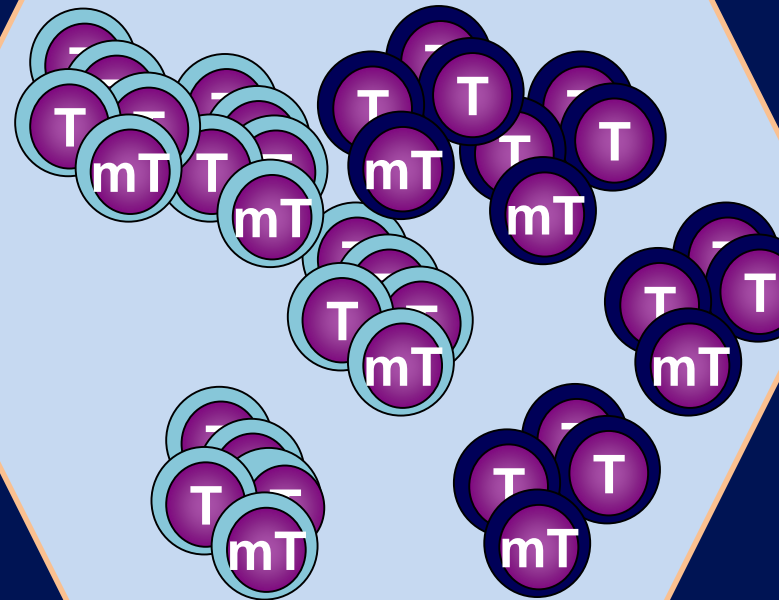
Ποιότητα SC
μοσχεύματος



Αφαίρεση Τ
Λεμφοκυττάρων
(πχ σε
απλοταυτόσημη)



Δεξαμενή περιφερικών
Τ λεμφοκυττάρων



Διαθεσιμότητα
Φωλεών (niches)
στην περιφέρεια

ΜΟ

SC

Διαθεσιμότητα
Φωλεών (niches)
στον ΜΟ

Θύμος

Επιτυχία
μετανάστευσης
σε θύμο

Επιτυχία δέσμησης Τ
σειράς

Επιτυχία ωρίμανσης
(στρώμα θύμου) και
παραγωγής Τ

Διαθεσιμότητα Φωλεών
(niches) στο θύμο

Αποκατάσταση των Τ λεμφοκυττάρων

Προβλήματα

Ποιότητα SC
μοσχεύματος



MUD
↓
GvHD



MO
SC

Διαθεσιμότητα
Φωλεών (niches)
στον MO

Επιτυχία
μετανάστευσης
σε θύμο

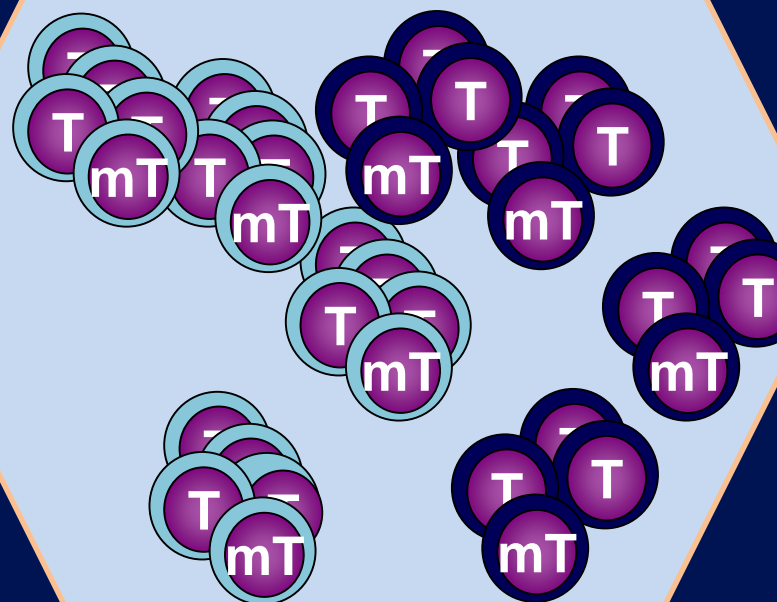
Θύμος

Επιτυχία δέσμησης Τ
σειράς

Επιτυχία ωρίμανσης
(στρώμα θύμου) και
παραγωγής Τ

Διαθεσιμότητα Φωλεών
(niches) στο θύμο

Δεξαμενή περιφερικών
Τ λεμφοκυττάρων



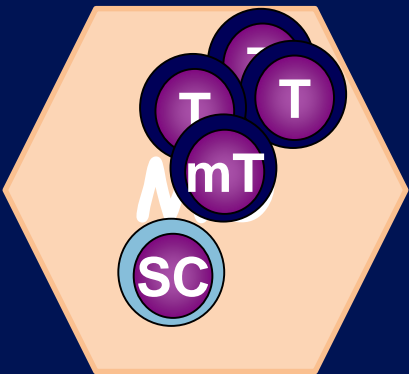
Διαθεσιμότητα
Φωλεών (niches)
στην περιφέρεια

Αποκατάσταση των Τ λεμφοκυττάρων

Προβλήματα

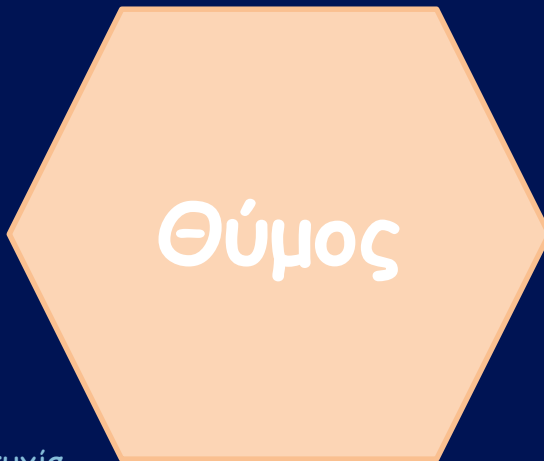
RIC

Ποιότητα SC
μοσχεύματος



Διαθεσιμότητα
Φωλεών (niches)
στον ΜΟ

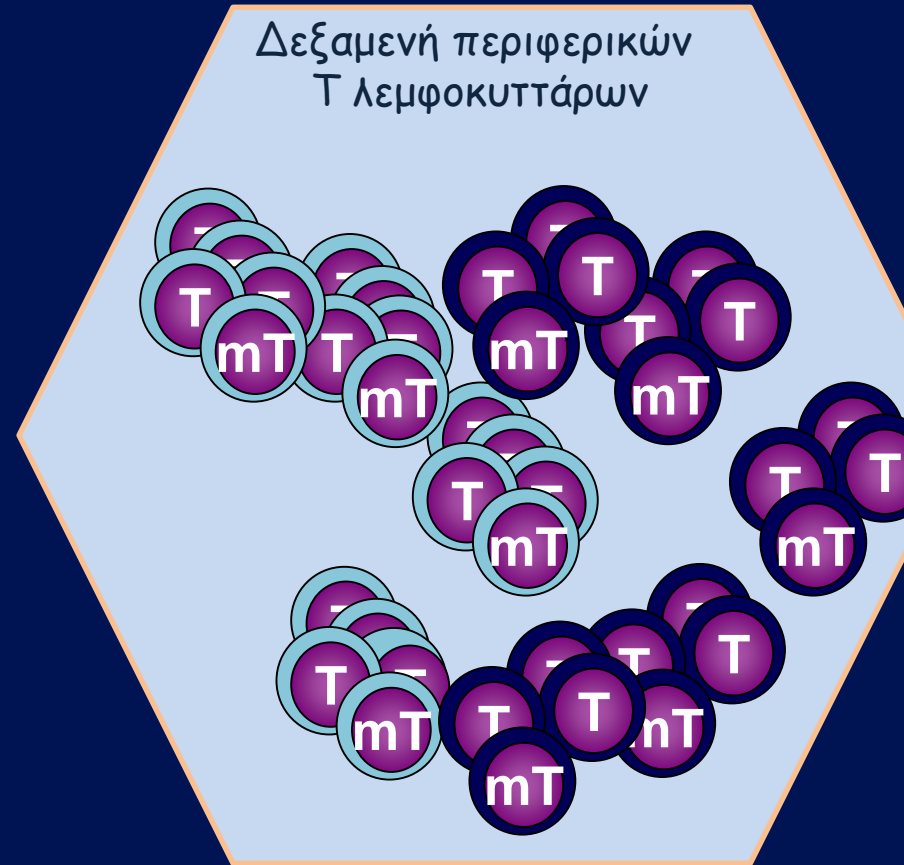
Επιτυχία
μετανάστευσης
σε θύμο



Επιτυχία δέσμησης Τ
σειράς

Επιτυχία ωρίμανσης
(στρώμα θύμου) και
παραγωγής Τ

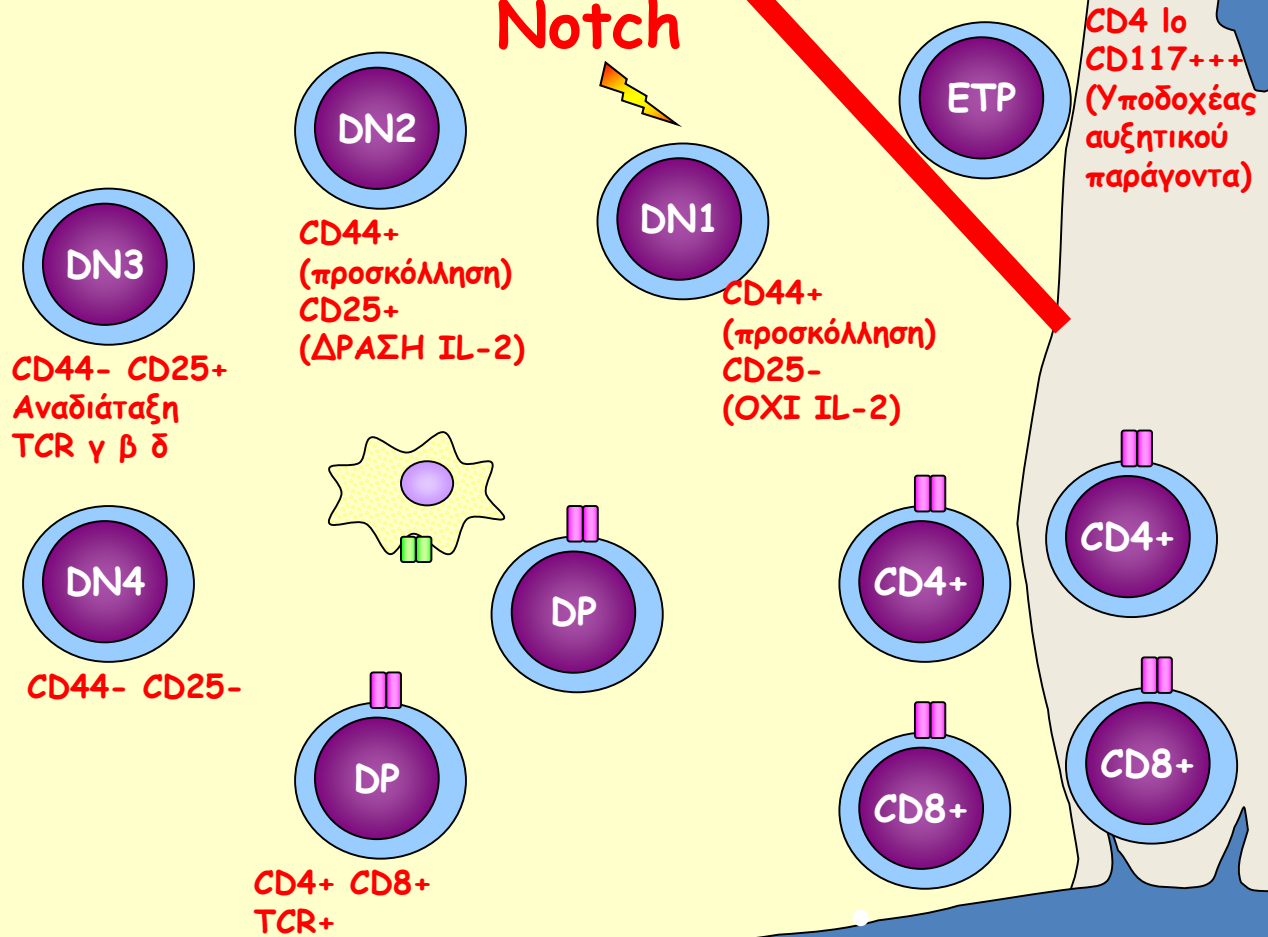
Διαθεσιμότητα Φωλεών
(niches) στο θύμο



Διαθεσιμότητα
Φωλεών (niches)
στην περιφέρεια

NK-SCID

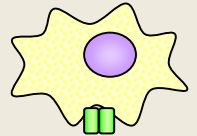
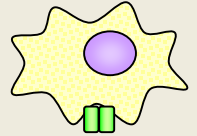
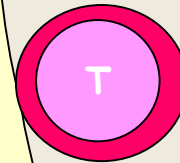
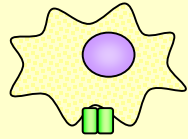
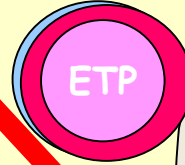
Notch



ΦΛΟΙΟΣ ΘΥΜΟΥ

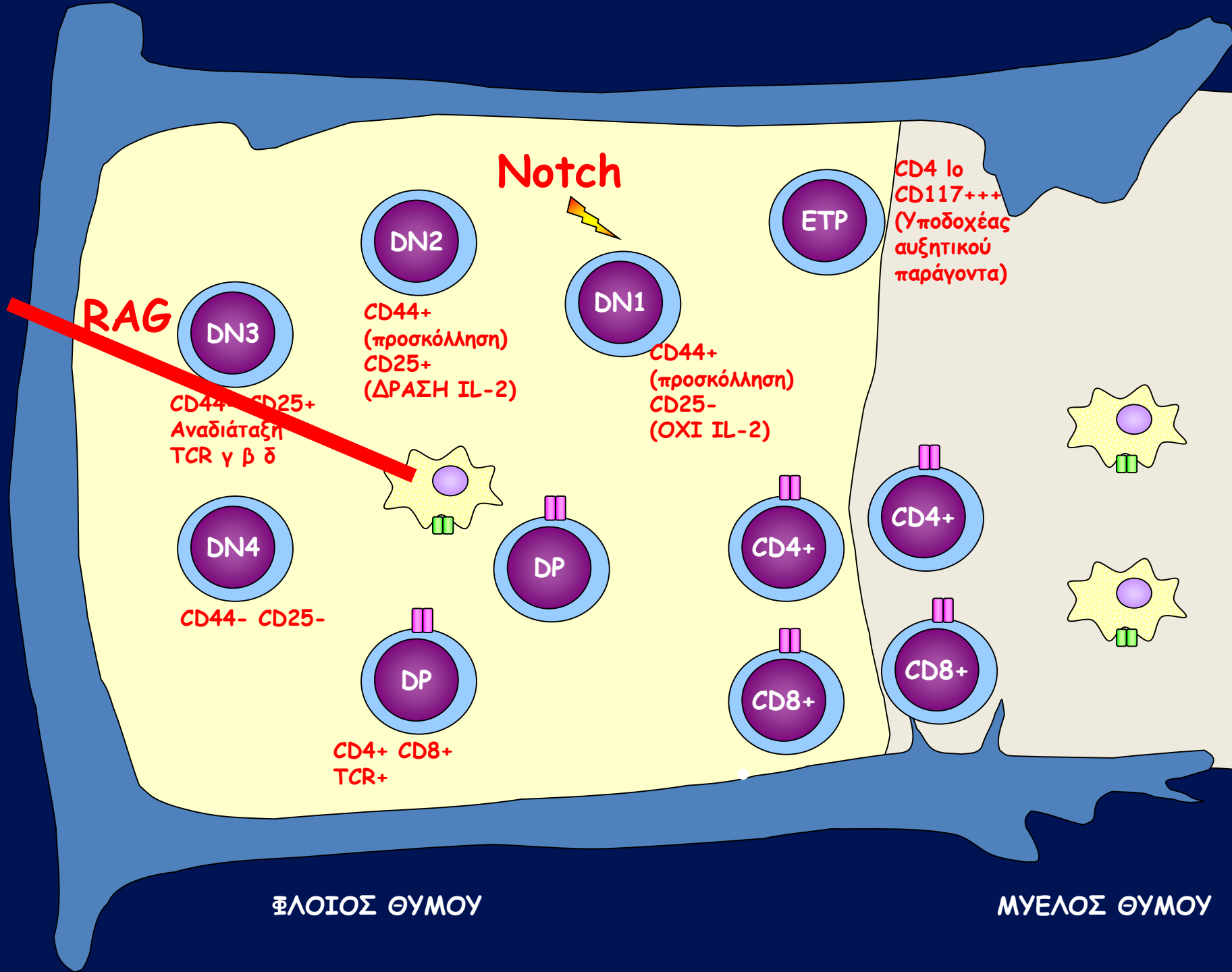
ΜΥΕΛΟΣ ΘΥΜΟΥ

NK-SCID



ΦΛΟΙΟΣ ΘΥΜΟΥ

ΜΥΕΛΟΣ ΘΥΜΟΥ



RAG

Notch

DN3

CD44⁻ CD25⁺
Αναδιάταξη
TCR γ β δ

DN4

CD44⁻ CD25⁻

DN2

CD44⁺
(προσκόλληση)
CD25⁺
(ΔΡΑΣΗ IL-2)

DN1

CD44⁺
(προσκόλληση)
CD25⁻
(ΟΧΙ IL-2)

DP

CD4⁺ CD8⁺
TCR⁺

ETP

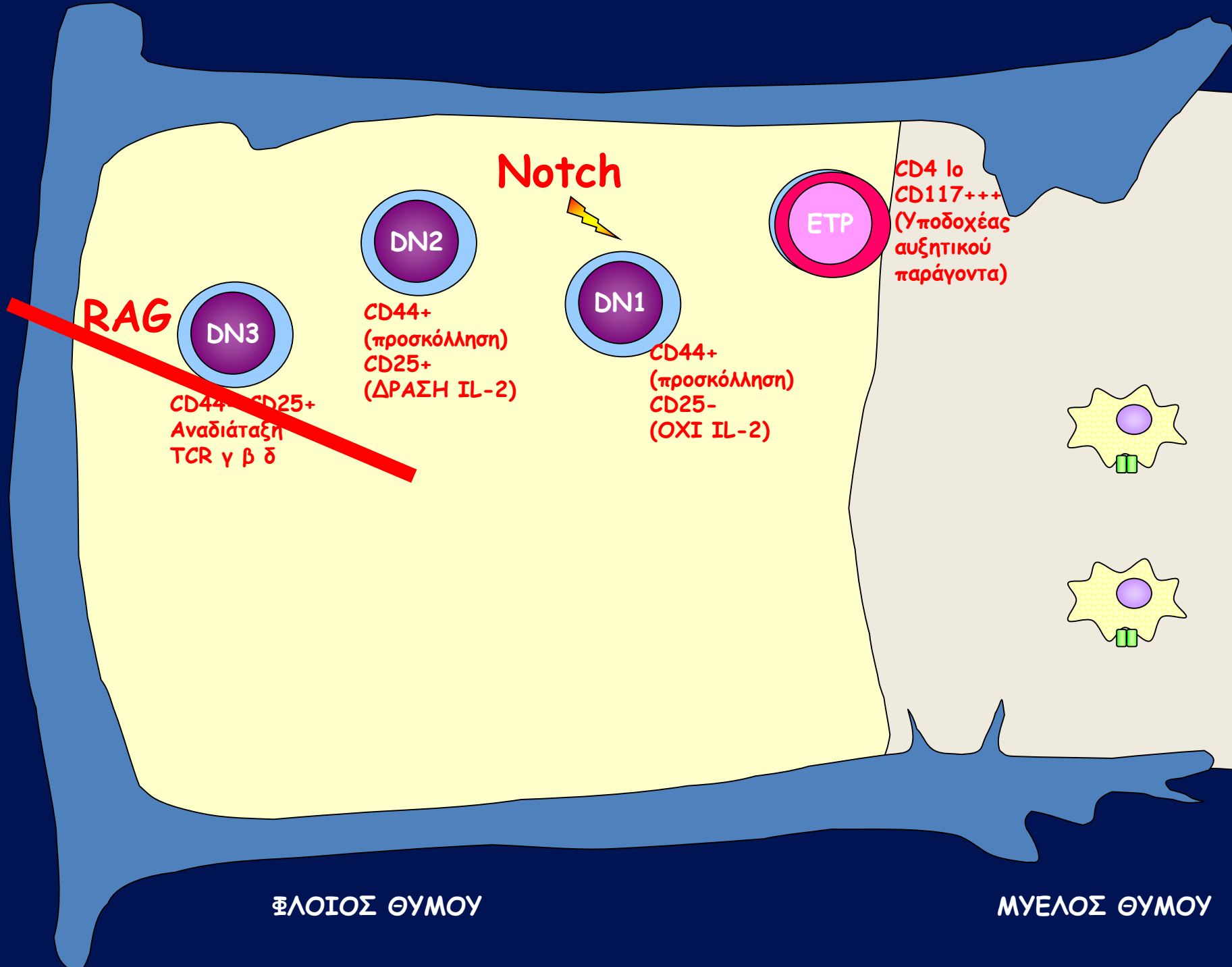
CD4^{lo}
CD117⁺⁺⁺
(Υποδοχέας
αυξητικού
παράγοντα)

CD4⁺

CD8⁺

ΘΑΛΙΟΣ ΘΥΜΟΥ

ΜΥΕΛΟΣ ΘΥΜΟΥ



ΦΛΟΙΟΣ ΘΥΜΟΥ

ΜΥΕΛΟΣ ΘΥΜΟΥ

Παράγοντες που επηρεάζουν παραγωγή RTEs

SC niches

Ηλικία λήπτη

Υποστροφή θύμου

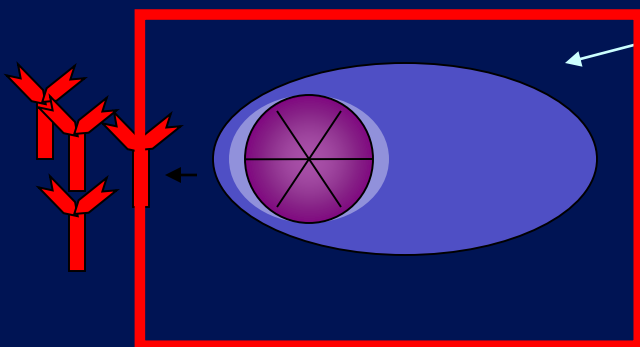
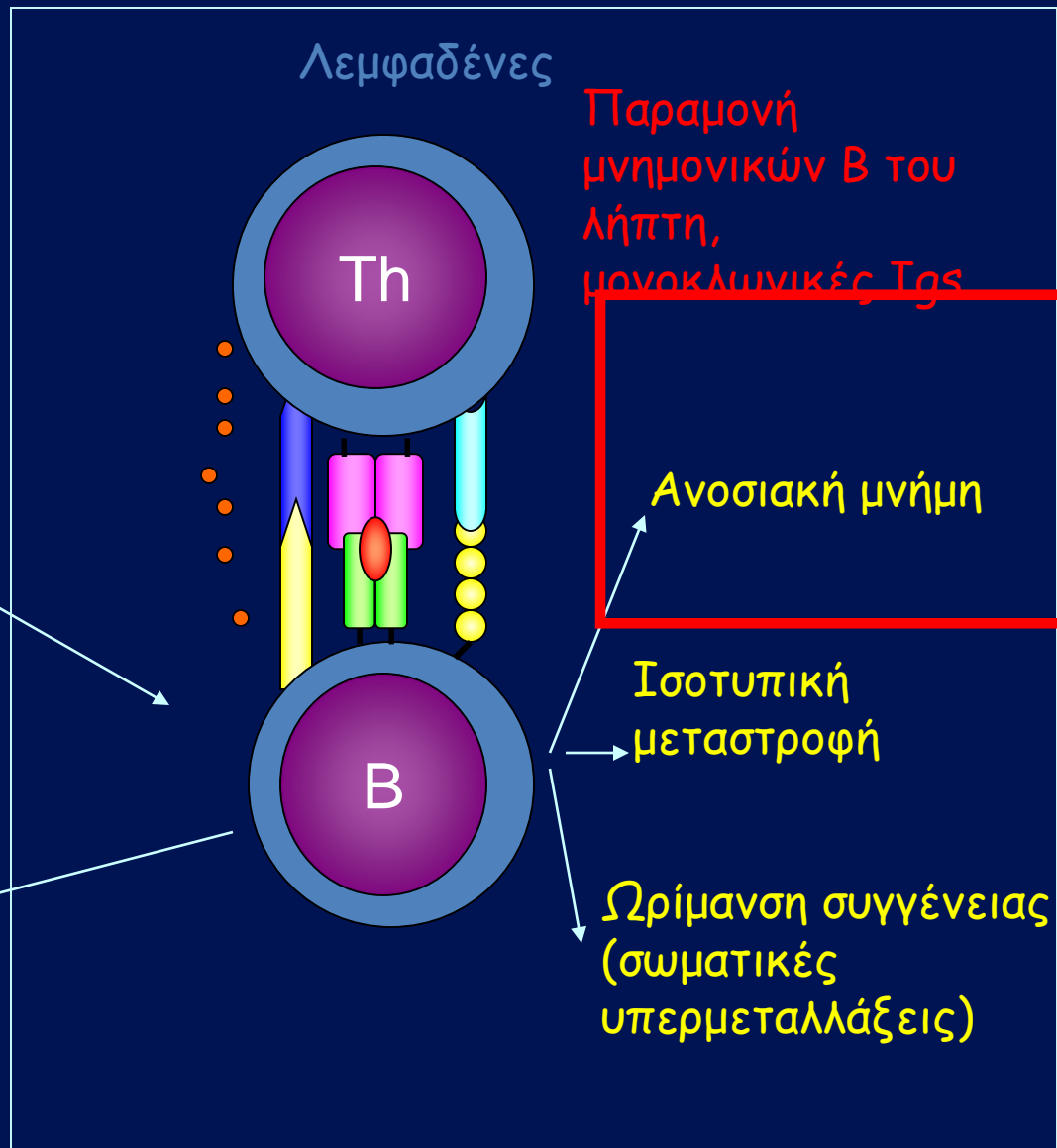
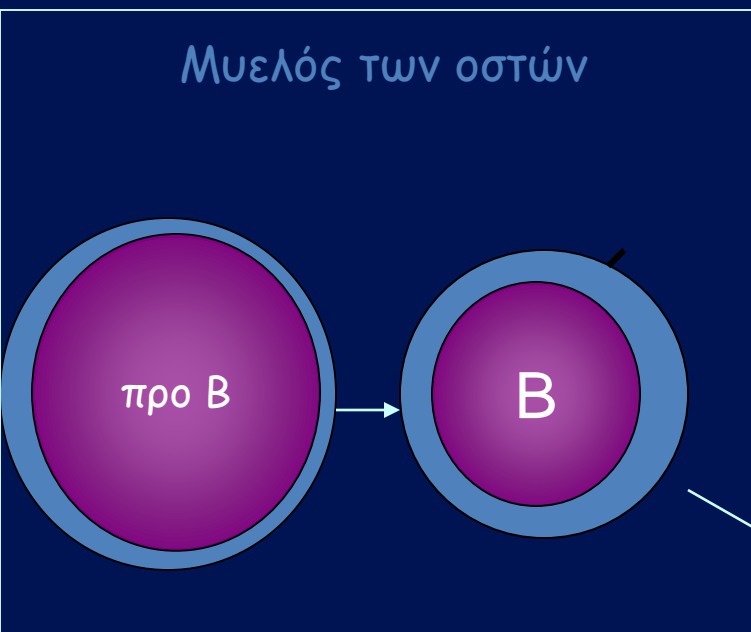
Conditioning
Ακτινοβολία

Βλάβη σε κύτταρα του στρώματος του θύμου. (παροδική αν μικρή ηλικία)

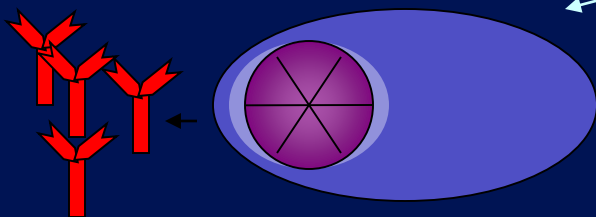
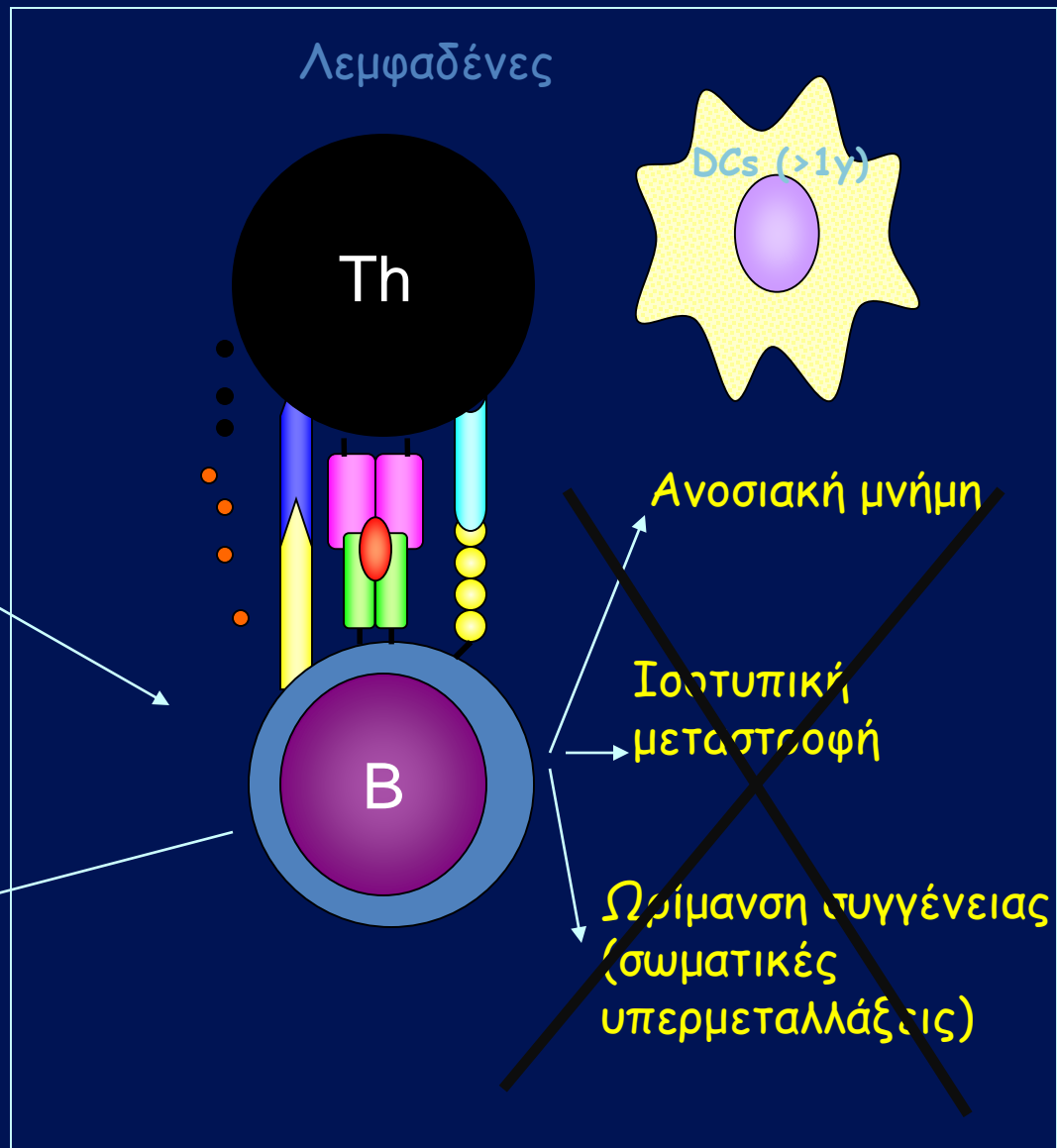
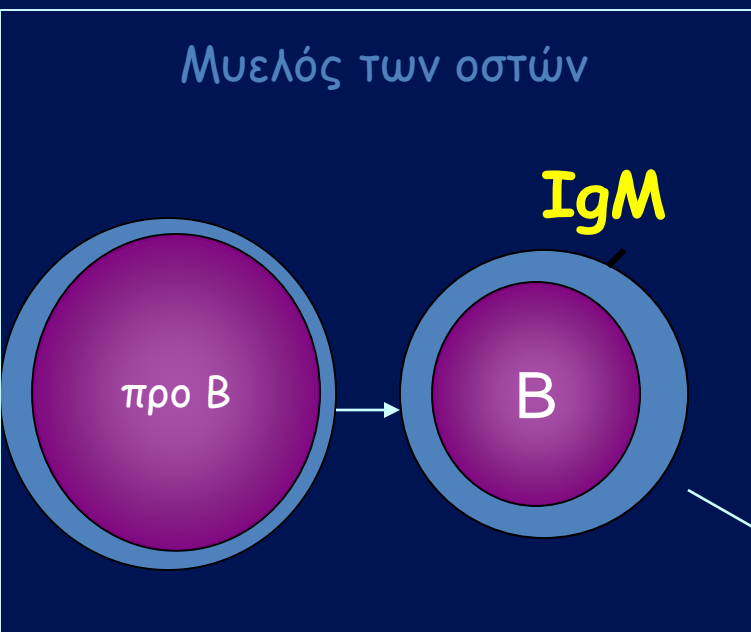
GvHD

Βλάβη σε αρχιτεκτονική του θύμου
T cells λειτουργούν ως APCs
προκαλώντας χρόνιο GvHD

Αποκατάσταση των Β λεμφοκυττάρων

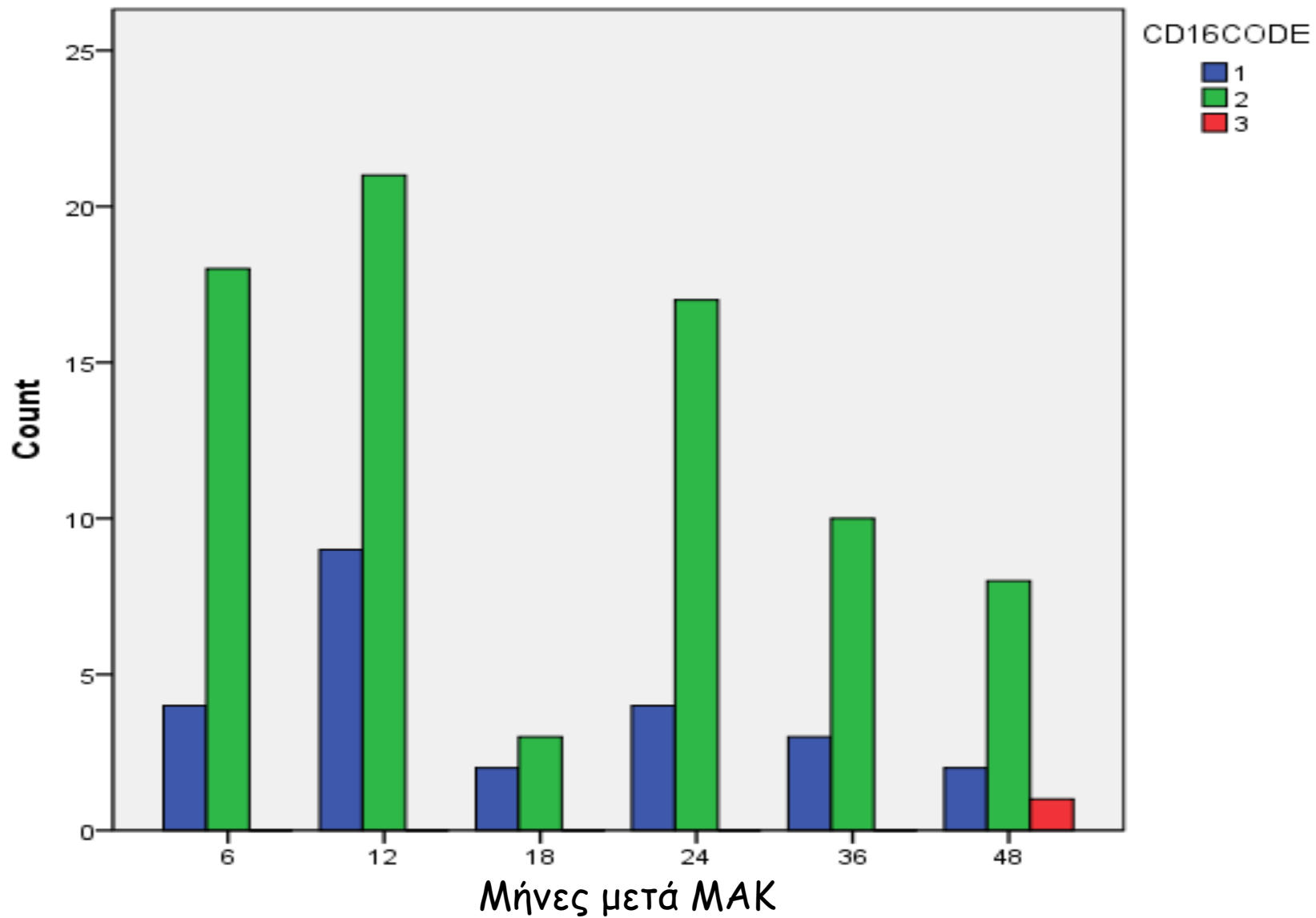


Αποκατάσταση των Β λεμφοκυττάρων

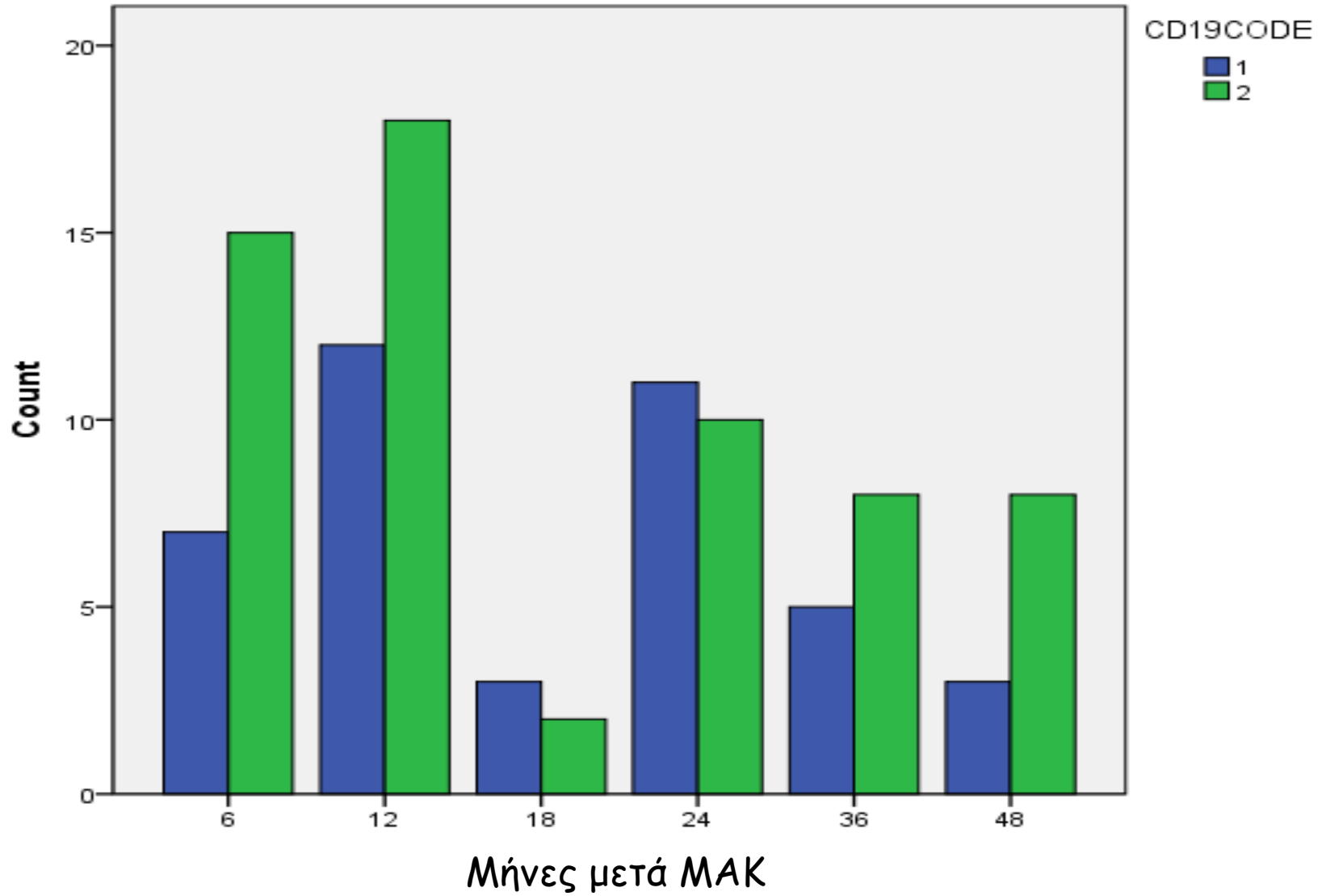


Η εμπειρία του
Γ.Ν.Π. «Η Αγία Σοφία»

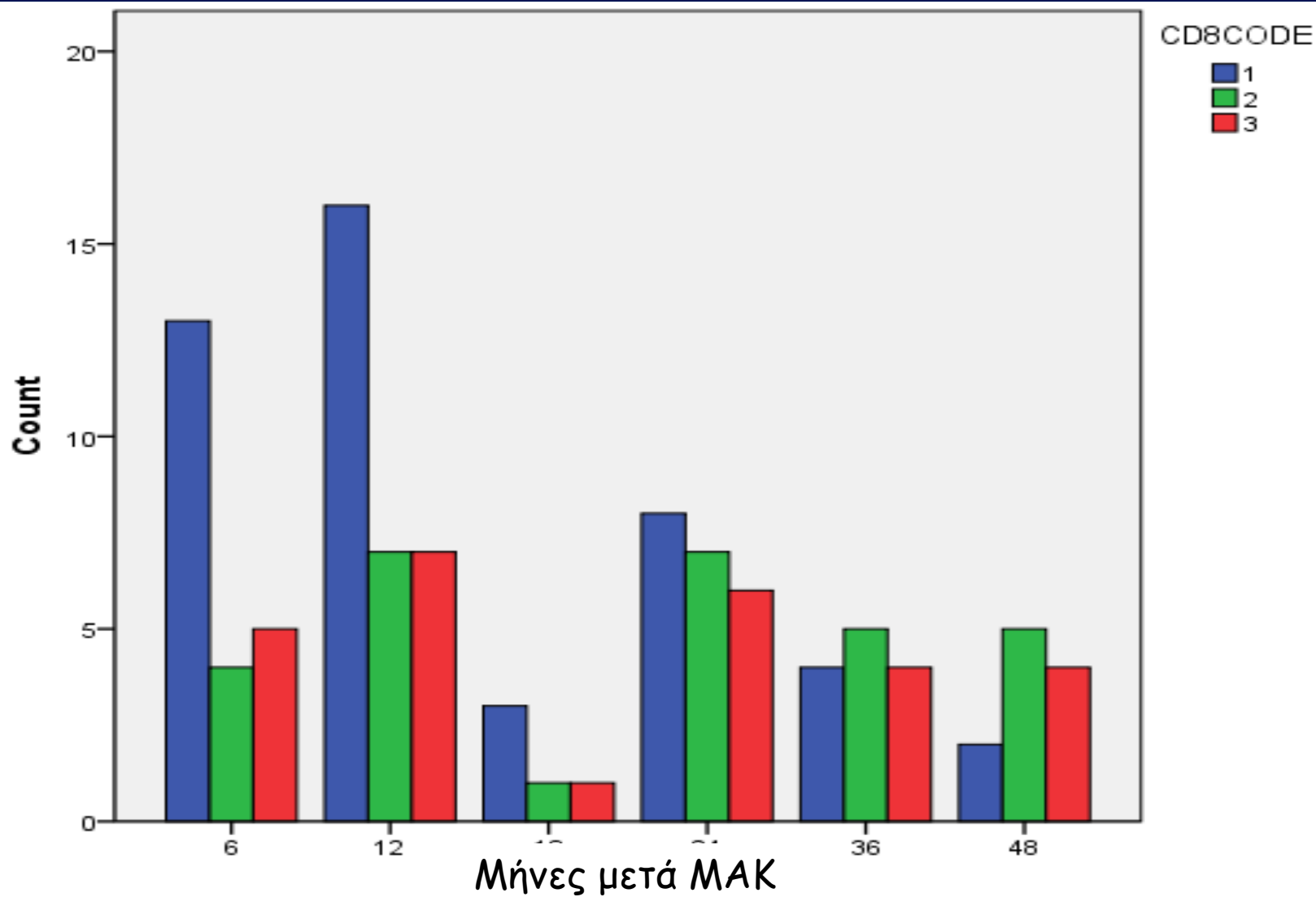
Η αποκατάσταση των ΝΚ



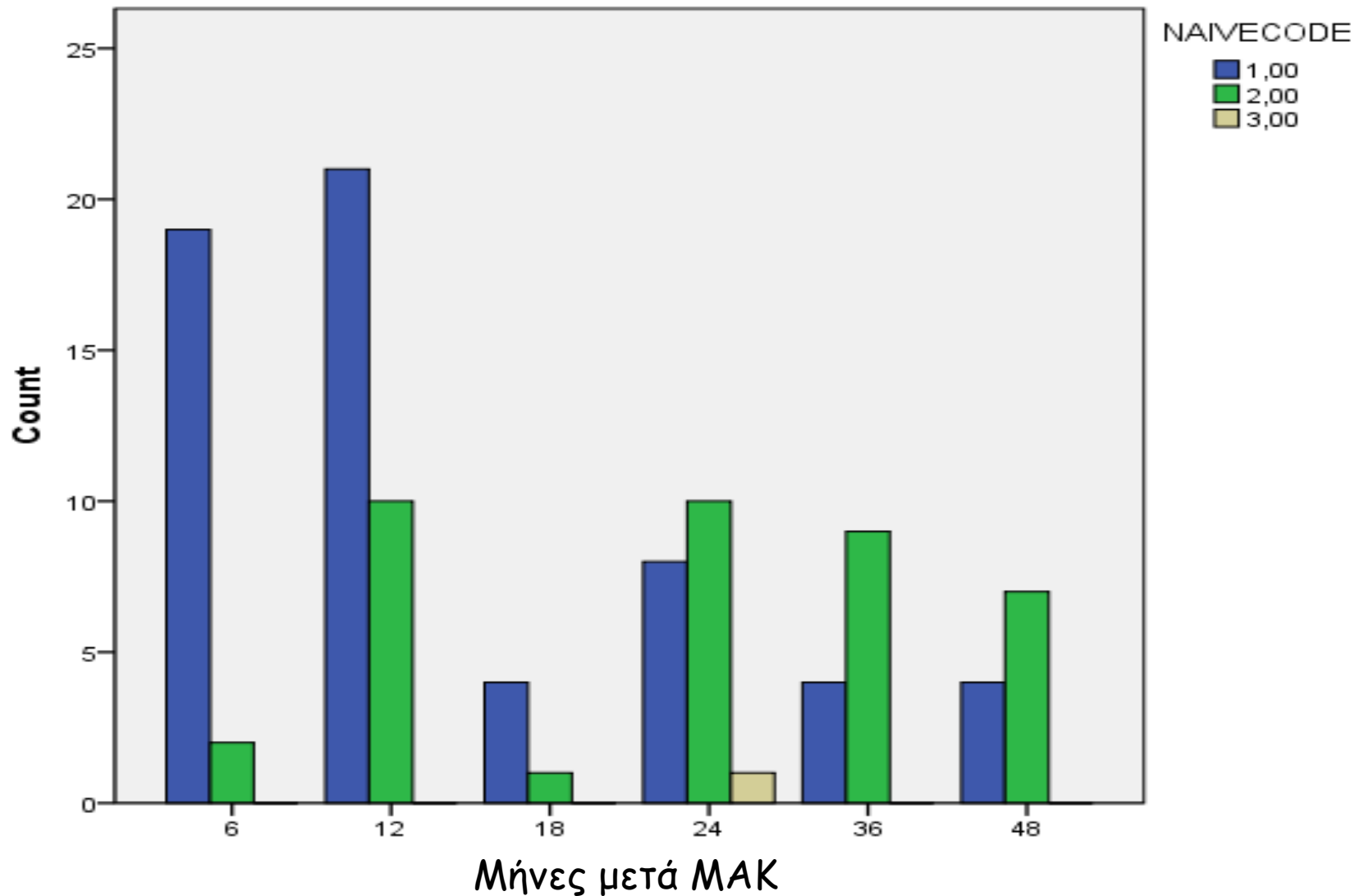
Η αποκατάσταση των Β



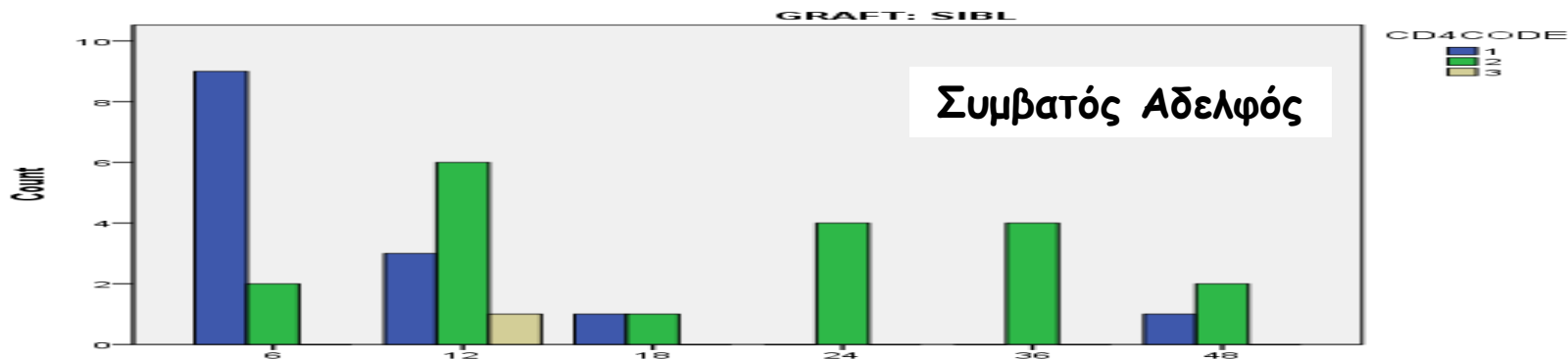
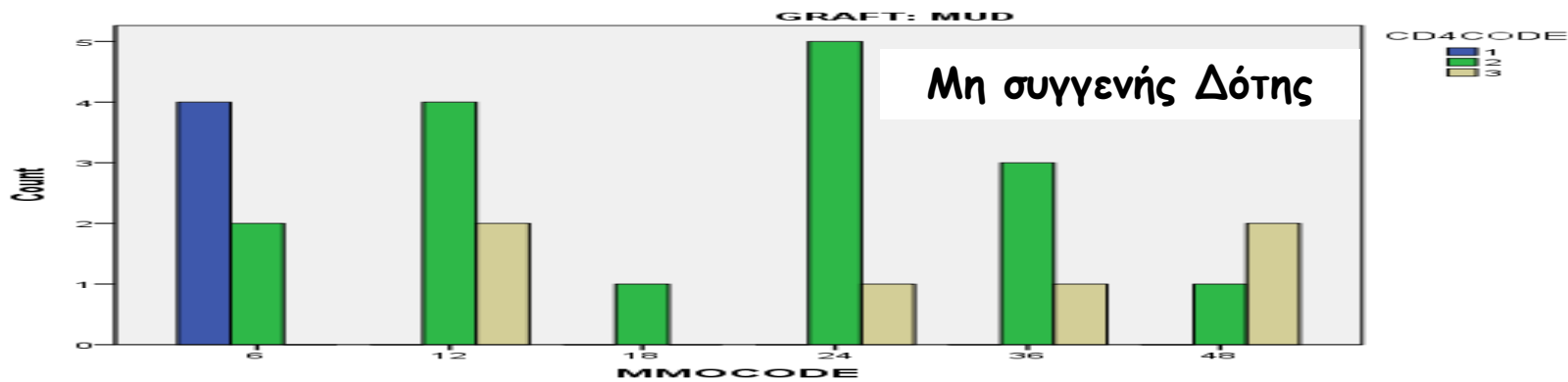
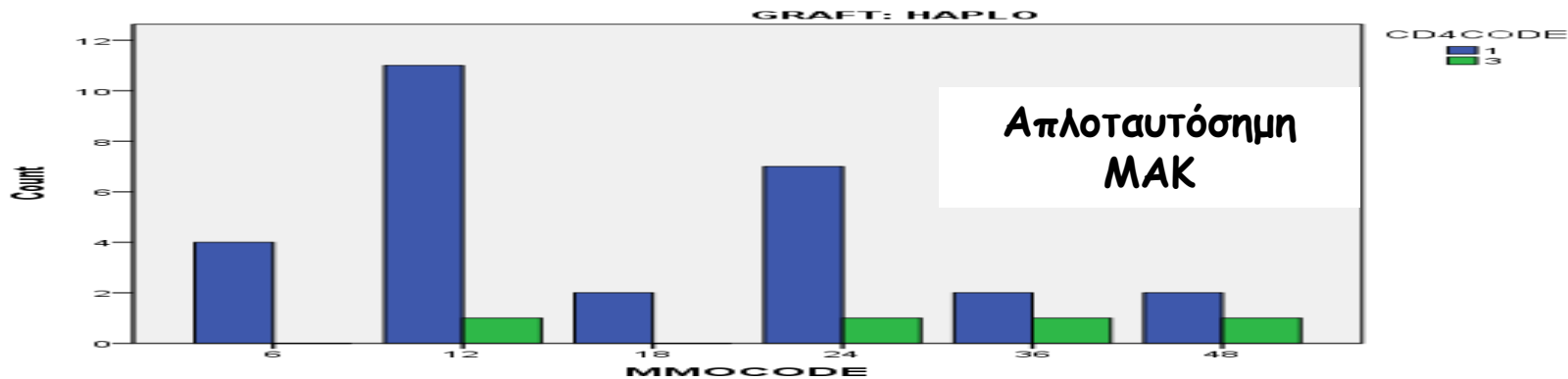
Η αποκατάσταση των CD8+T



Η αποκατάσταση των παρθένων CD4+T

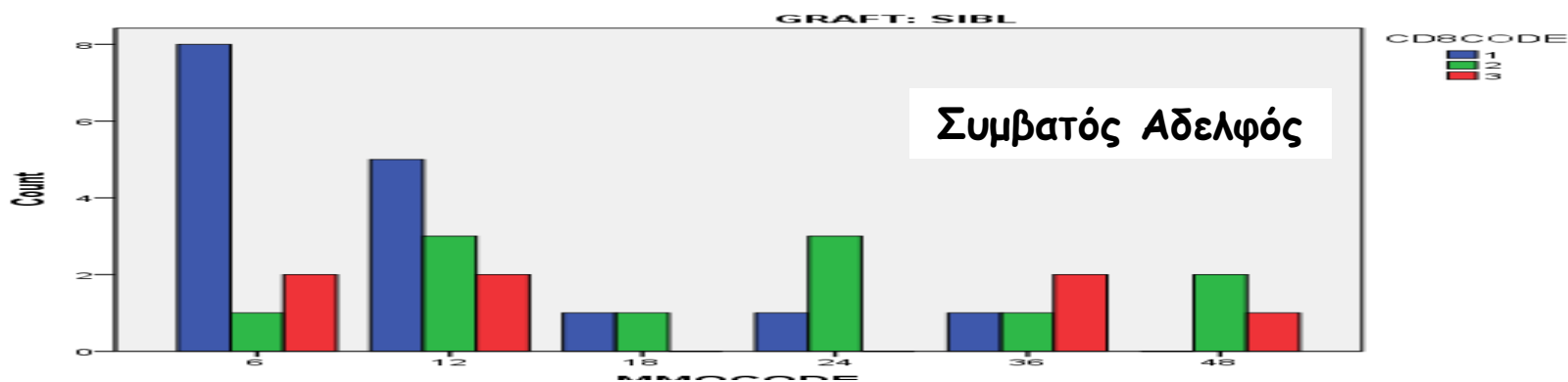
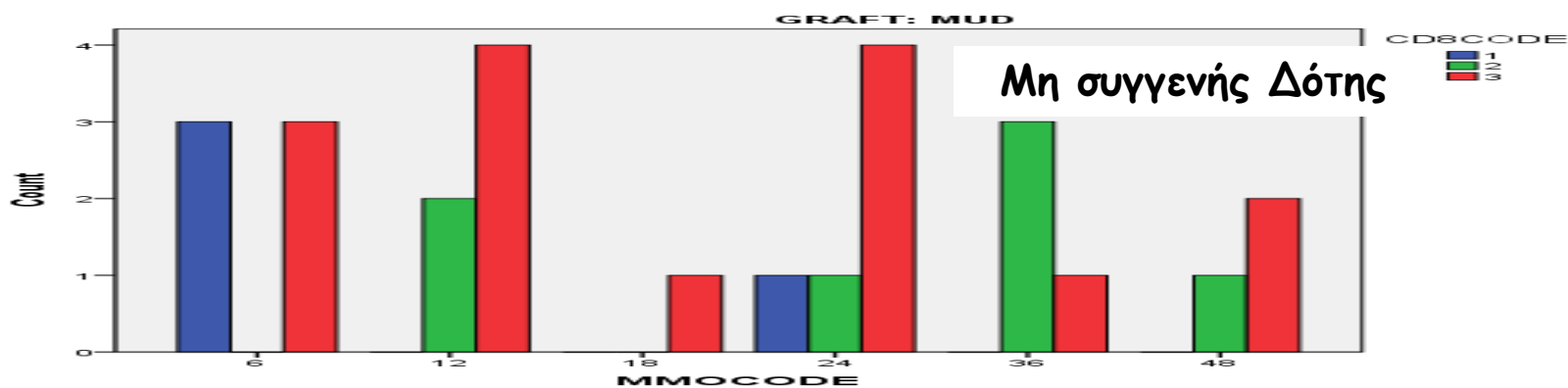
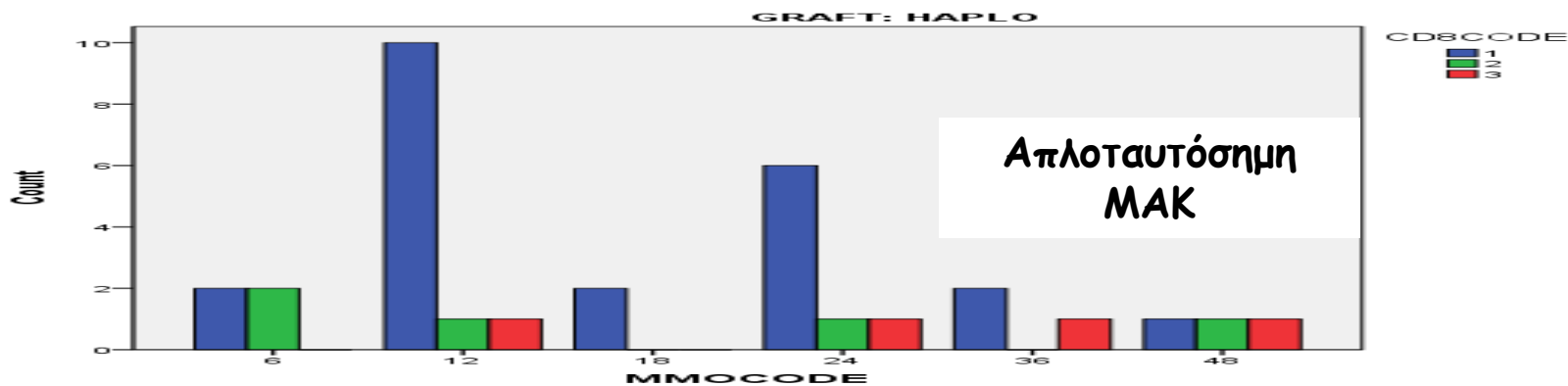


Συγκριτική αποκατάσταση των CD4+T



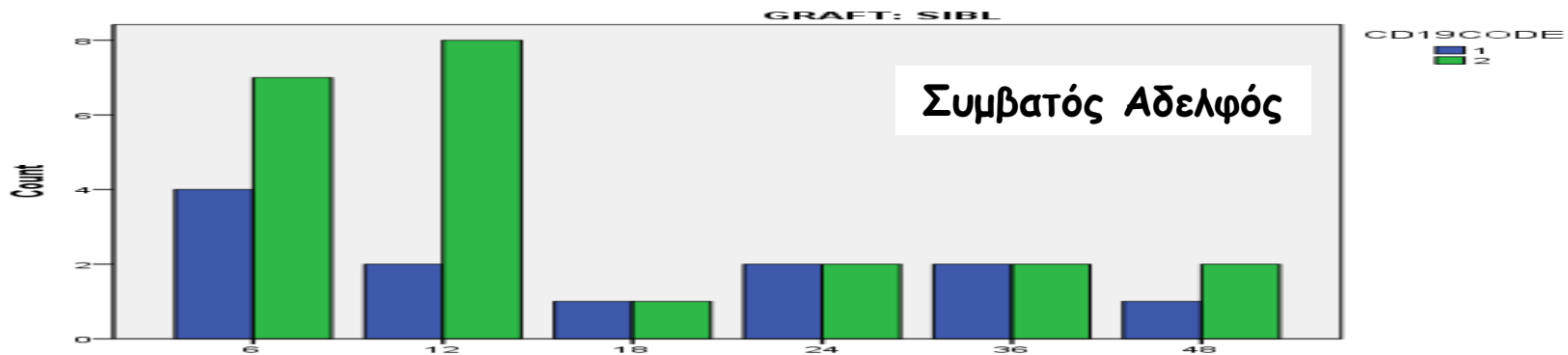
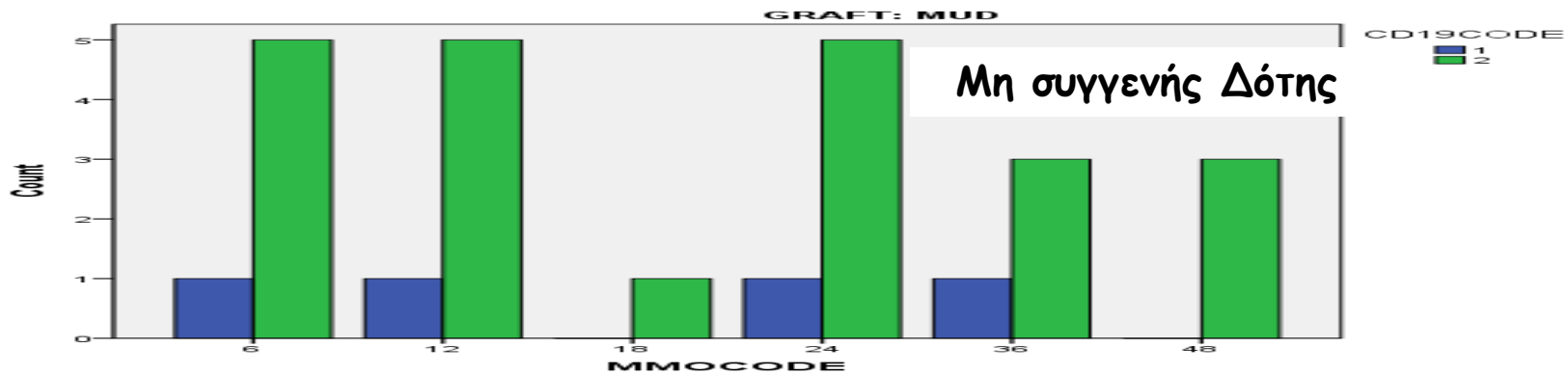
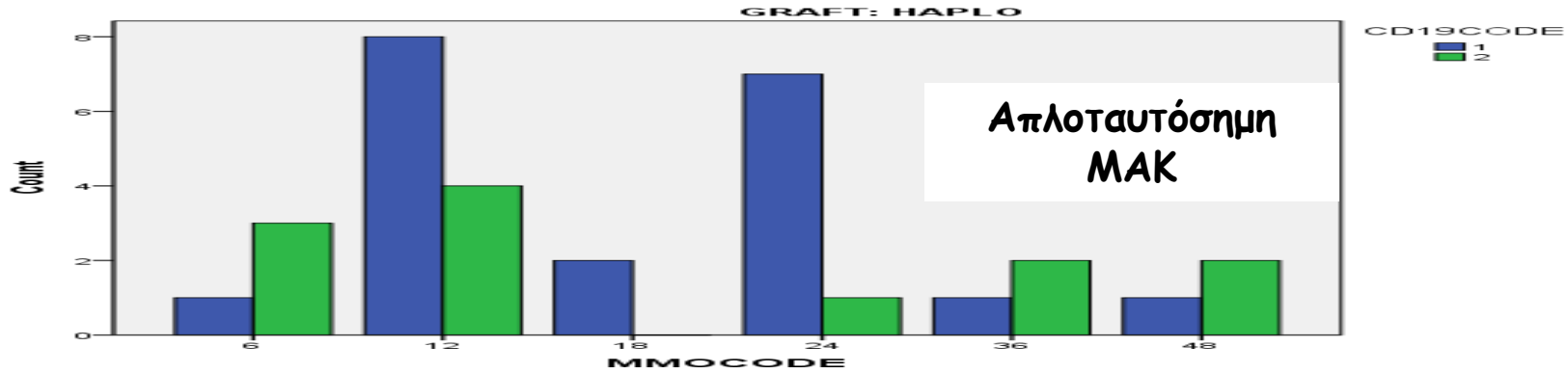
Μήνες μετά ΜΑΚ

Συγκριτική αποκατάσταση των CD8+T



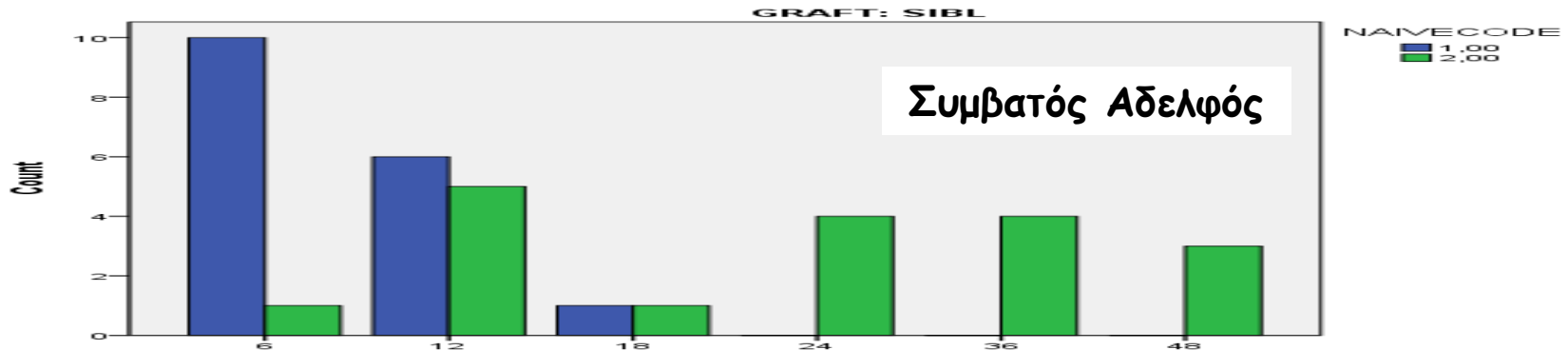
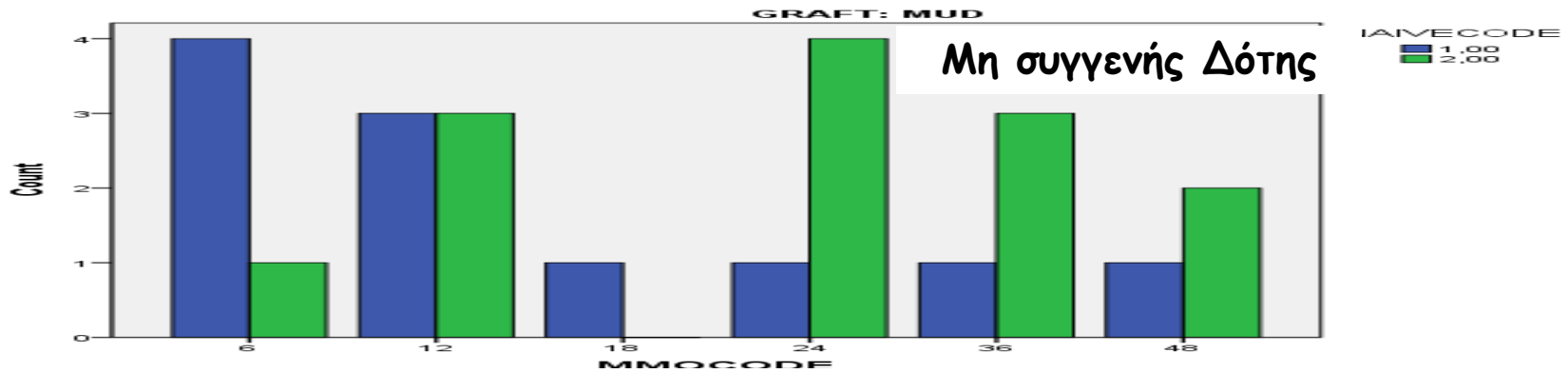
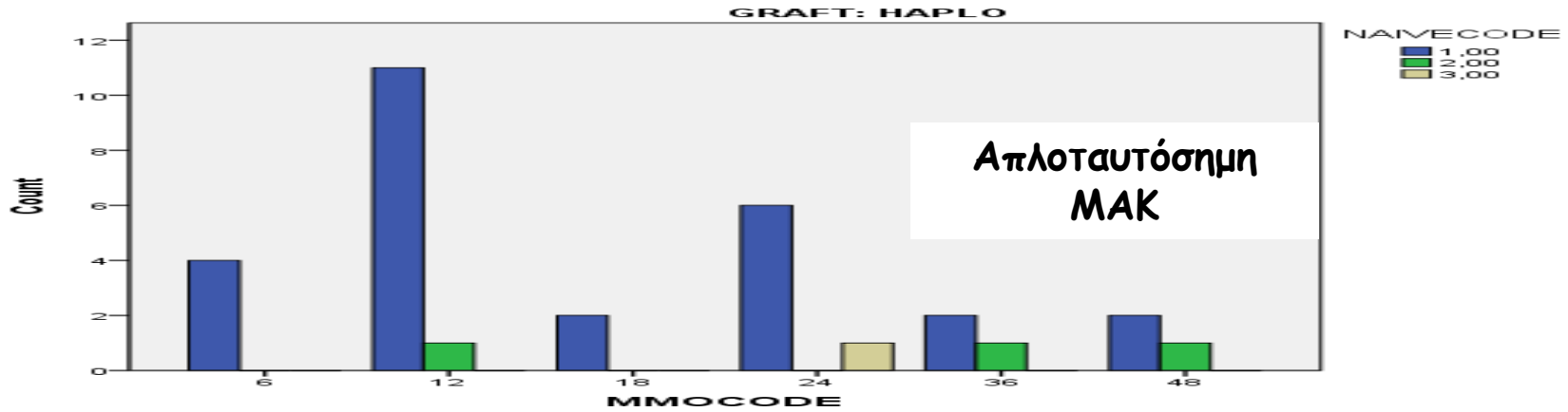
Μήνες μετά ΜΑΚ

Συγκριτική αποκατάσταση των Β



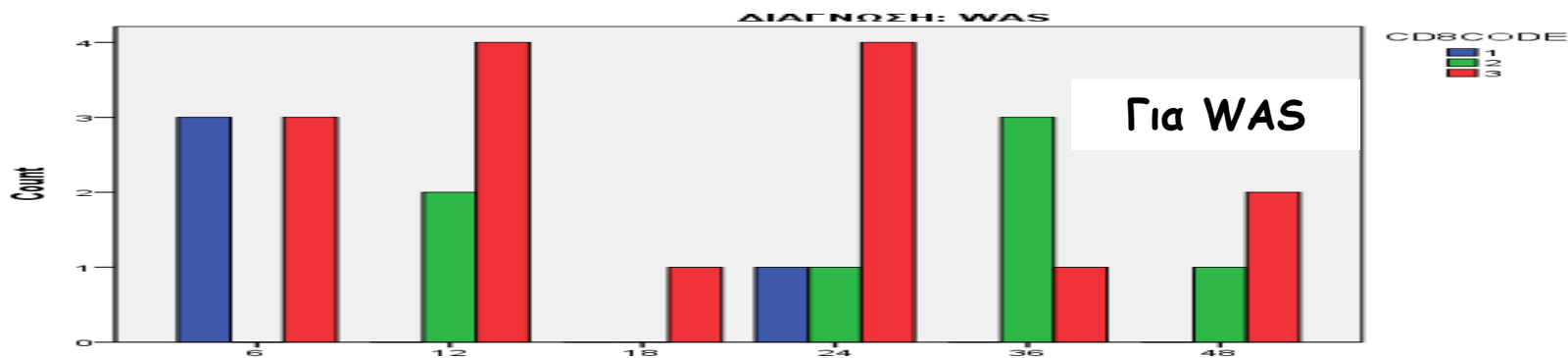
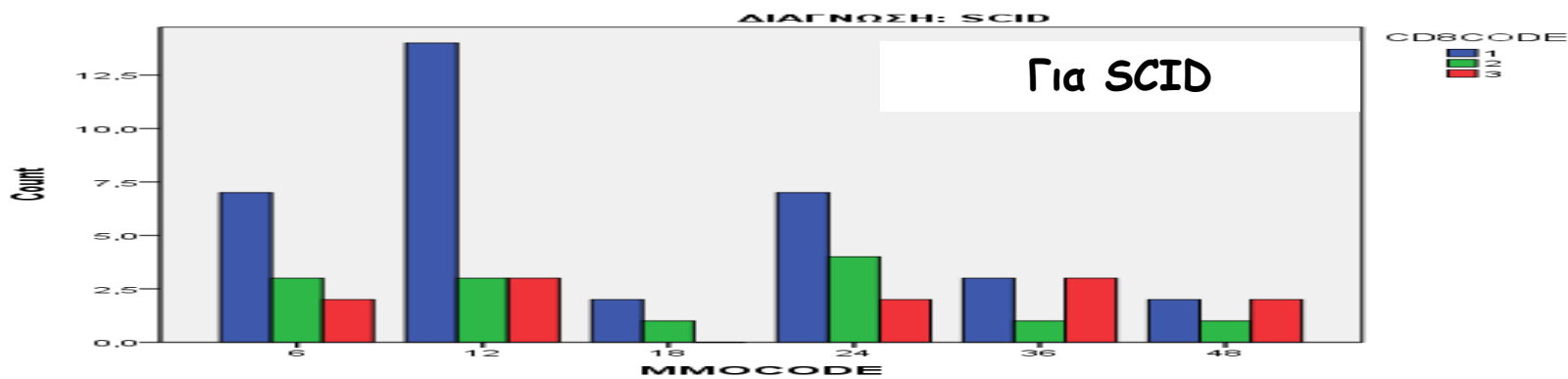
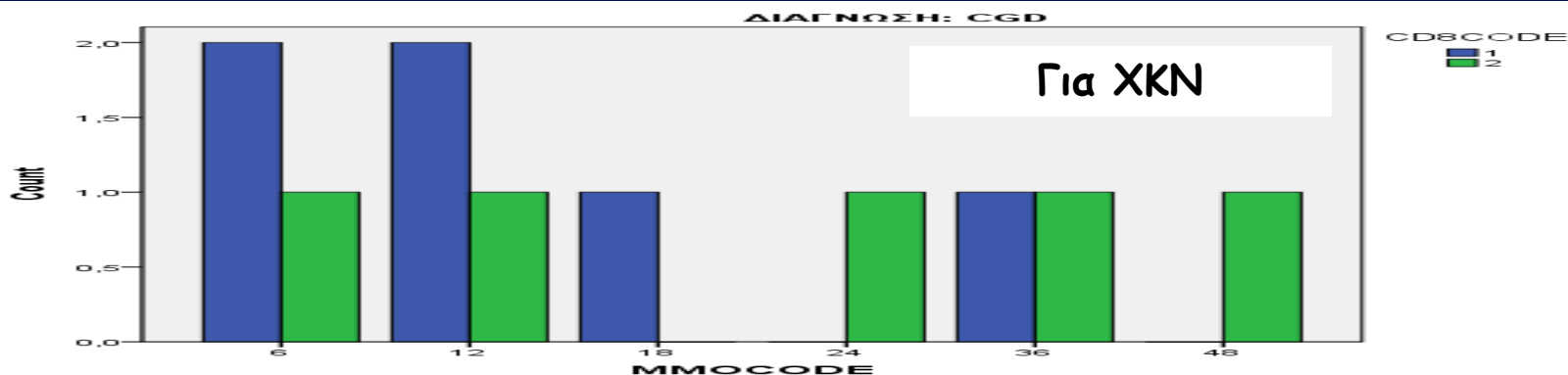
Μήνες μετά ΜΑΚ

Συγκριτική αποκατάσταση των παρθένων CD4+T



Μήνες μετά ΜΑΚ

Συγκριτική αποκατάσταση των CD8+T



Μήνες μετά ΜΑΚ



Ευχαριστώ!

BE ALWAYS BLOOMING!