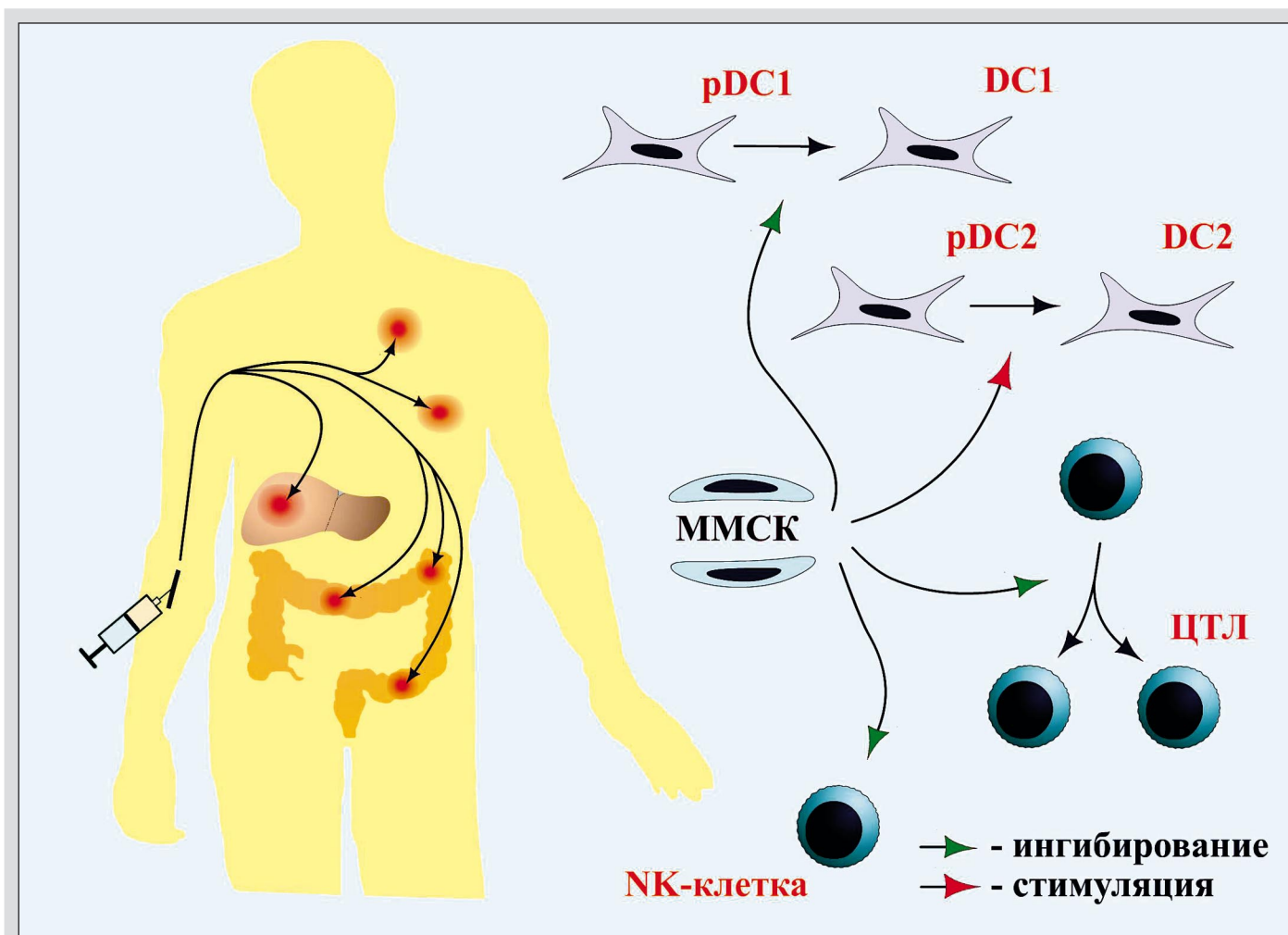


## Трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани пациенту с IV стадией резистентной РТПХ – клиническое наблюдение

Высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) костного мозга или мобилизированной периферической крови от аллогенного реципиента является перспективным методом лечения многих онкологических заболеваний. В отличие от аутогенной трансплантации элиминация злокачественных клеток в данном случае достигается не только за счет токсического действия химиопрепаратов, но и благодаря развитию опухоль-специфической иммунной реакции аллогенных лимфоцитов, получившей название «реакция трансплантат против лейкоза» (РТПЛ). Ранее проведенные клинические испытания показали, что аллогенная трансплантация могла

бы являться методом выбора при лечении резистентных к высоким дозам химиопрепаратов гемобластозов и даже некоторых солидных опухолей (подробнее в обзорах Butcher В. [1], Bregni М. [2]).

Тем не менее, широкому внедрению аллогенной трансплантации в клиническую практику препятствует серьезное осложнение – реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Острая РТПХ обусловлена экспансией аллореактивных Т-лимфоцитов донорского происхождения. Тяжелые формы острой РТПХ, как правило, плохо корректируются иммуносупрессивной терапией, значительно снижают качество жизни пациента и нередко являются причиной летального исхода.



Гипотетический механизм терапевтического эффекта трансплантации MMCK при острой РТПХ  
 MMCK ингибируют функции клеток иммунной системы в очагах воспаления, куда, по-видимому, мигрируют по градиентам концентраций некоторых хемокинов: pDC1 – предшественник дендритных клеток 1 типа; pDC2 – предшественник дендритных клеток 2 типа; DC1 – дендритные клетки 1 типа; DC2 – дендритные клетки 2 типа; ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), независимо от источника происхождения – костный мозг или жировая ткань, обладают *in vitro* и *in vivo* иммуномодулирующей активностью [3, 4]. Поэтому было предположено, что трансплантация ММСК может приводить к коррекции РТПХ. Первые клинические наблюдения были опубликованы исследовательской группой Le Blanc [5]. Трансплантация ММСК костномозгового происхождения приводила к поразительным результатам – полному выздоровлению 4 пациентов с III–IV степенью острой РТПХ и неблагоприятным прогнозом [5].

Недавно группа Fang описала первое клиническое наблюдение трансплантации ММСК жировой ткани пациенту с IV стадией РТПХ.

38-летней женщине с острым лимфобластным лейкозом в фазе второй ремиссии трансплантировали ГСК от HLA-совместимого неродственного донора-женщины после курсов стандартных химио- и иммуносупрессивной терапии. На 3–6 неделях посттрансплантационного периода у пациента были выявлены признаки тяжелой формы (IV степени) острой РТПХ. Болезнь прогрессировала, несмотря на проведение мощной иммуносупрессивной терапии.

ММСК жировой ткани выделяли согласно ранее опубликованному протоколу [6] от неродственного HLA-несовместимого донора-мужчины. После 3-х недель культивирования клетки имели фенотип CD105<sup>+</sup>/CD29<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>/flk<sup>+</sup> и CD34<sup>-</sup>/CD45<sup>-</sup>/CD14<sup>-</sup>. Полученные ММСК пересаживали пациенту на 69-й день посттрансплантационного периода в количестве 2 млн клеток/кг.

Не было отмечено каких-либо осложнений, связанных с трансплантацией ММСК. В течение 2 недель у пациента

наблюдалась полная регрессия практически всех признаков острой РТПХ: отсутствие диареи, исчезновение сыпи, нормализация показателей аланинаминотрансферазы и общего билирубина. Тем не менее, эффект имел временный характер, и уже на 116 день посттрансплантационного периода появились умеренно выраженные диарея и боль в области живота. Данные колоноскопии свидетельствовали об умеренно выраженной РТПХ (I–II ст.). На 127-й день выполнена повторная трансплантация ММСК в количестве 1 млн клеток/кг. В течение 2 недель наступило полное выздоровление, и пациентку выписали из стационара. На момент написания статьи (около года после выписки из стационара) не отмечалось признаков минимальной резидуальной болезни по Pongers–Willemse M.J. [7].

Таким образом, описан еще один клинический случай, когда у тяжелого пациента с острой РТПХ IV степени после трансплантации ММСК достигнуто полное выздоровление. Авторы отмечают, что в настоящее время трудно говорить об убедительных доказательствах терапевтического эффекта трансплантации ММСК, которые могут быть получены лишь в крупных, хорошо спланированных клинических исследованиях. Тем не менее, учитывая поразительные результаты, описанные в данном исследовании и исследовании Le Blanc [5], подобный метод лечения у тяжелых больных с неблагоприятным прогнозом может являться альтернативным подходом уже сегодня. Авторы рекомендуют в течение двух недель после появления первых признаков заболевания проводить стандартную терапию и затем перейти на другие методы терапии, в том числе и трансплантацию ММСК у резистентных больных.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Butcher B., Collins R. The graft-versus-lymphoma effect: clinical review and future opportunities. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36(1): 1–17.
2. Bregni M., Ueno N., Childs R. The Second International Meeting on Allogeneic Transplantation in Solid Tumors. *Bone Marrow Transplant.* Advance online publication September 4, 2006.
3. Yanez R., Lamana M., Garcia-Castro J. et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have *in vivo* immunosuppressive properties applicable for the control of the graft-versus-host disease (GVHD). *Stem Cells.* Advance online publication July 27, 2006.
4. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105(4): 1815–22.

5. Ringden O., Le Blanc K., Rasmusson I. et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplant.* 2006; 81(10): 1390–7.

6. Cao Y., Sun Z., Liao L. et al. Human adipose tissue-derived stem cells differentiate into endothelial cells *in vitro* and improve postnatal neovascularization *in vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 332: 370–9.

7. Pongers–Willemse M., Seriu T., Stolz F. et al. Primers and protocols for standardized detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia using immunoglobulin and T cell receptor gene rearrangements and TAL1 deletions as PCR targets: report of the BIOMED–1 CONCERTED ACTION: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999; 13: 110–8.

Подготовил В.С. Сергеев

По материалам *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38: 389–90