

Mezenkimal Kök Hücre Endikasyonları ve İnfüzyonu

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
RAMAZAN VURAL

MEZENKİMAL KÖK HÜCRE

- Embriyonik olmayan (yetişkin) kök hücrelerdir.
- Farklı hücre tiplerine dönüşebilirler.
- Kemik iliği, Yağ dokusu, Göbek kordonu başta olmak üzere çeşitli dokulardan elde edilebilirler.



Biyolojik Özellikleri

- T hücre inhibisyonu
- Sitokin üretimi
- Doku yenileme kabiliyeti
- Anti-inflamatuvar etki

MEZENKİMAL KÖK HÜCRE ENDİKASYONLARI



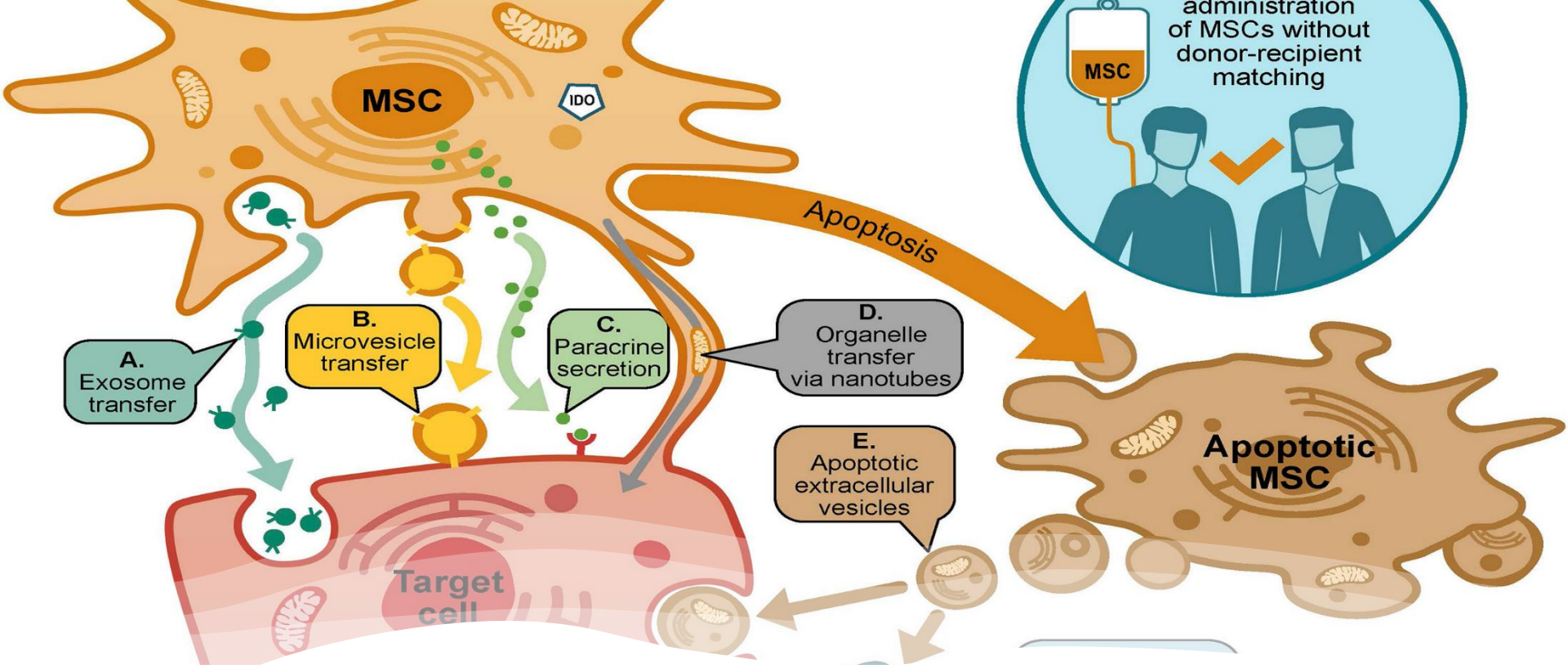
GVHD Tedavisinde Mezenkimal Kök Hücre

- Graft versus host hastalığı, allogeneik hematopoietik kök hücre nakillerinden sonra alıcının farklı dokularına karşı saldırıya geçen donör T-lenfositlerine bağlı olarak gelişen morbidite ve mortalitesi yüksek, yaygın bir komplikasyon tablosudur.



- Akut GVHD (aGVHD) için standart ilk tedavi kortikosteroidlerdir. Fakat hastaların %30-50'sinde iyileşme görülmezken 3. ve 4. evre GVHD gelişebilmekte, toksisite ve enfeksiyon riski artabilmektedir. Literatüre göre steroidlere dirençli GVHD olgularında sağkalım oranı %10 ve altındadır

- Akut veya kronik GvHD için henüz optimum ikinci basamak tedavi olarak belirlenmiş bir ajan yoktur, ancak mezenkimal kök hücreler (MKH'ler) önemli bir umut vadetmektedir.



Etki Mekanizması ;

MKH'lerde insan lökosit antijeni (HLA) yoktur, bu da donör-alıcı eşleşmesi olmadan allojenik uygulamaya izin verir. MKH'ler, protein/peptit ve hormonların salgılanmasını içeren parakrin aktivite; tünelleme nanotüpleri veya mikroveziküller yoluyla mitokondrilerin transferi; ve RNA ve diğer molekülleri içeren ekzosomların veya mikroveziküllerin transferi dahil olmak üzere çok faktörlü etkiler uygular

- MKH'ler, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve hücre dışı veziküllerin salgılanmasıyla immünosüpresif ve immün düzenleyici bir ortamı teşvik eder.
- İmmünomodülasyonun yanı sıra, MKH'lerin ayrıca doku hasarını sınırladığı ve doku onarımını uyardığı da görülmüştür.



- Mezenkimal kök hücrenin GVHD'de kullanımının ilk başarılı denemesi 2004 yılında LeBlanck ve ark. tarafından yapılmıştır. Steroide dirençli 4. evre GVHD'li dokuz yaşında bir olguda uygulanan MKH tedavisinin iyileştirici etkisi görülmüş, ancak bir süre sonra relaps yapan olguda tekrar edilen MKH tedavisi sonrası kalıcı bir yanıt alındığı bildirilmiştir.



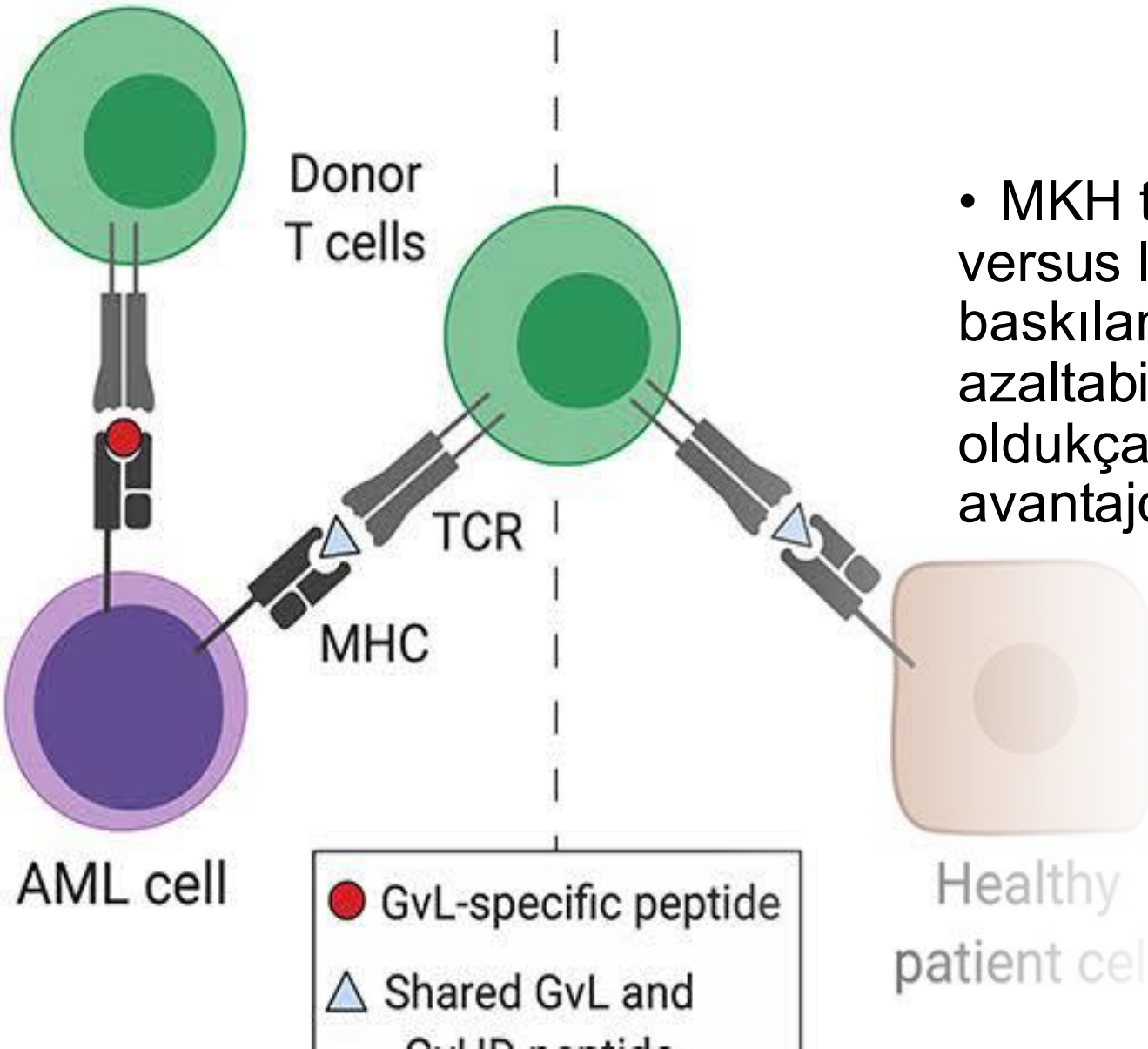
- Erbey ve ark. 2016 yılında; yaş ortalaması 7 olan 33 pediatrik hastaya, totalde 68 doz Kİ-MKH infüze etmişler ve medyan doz olarak $1.18 \times 10^6/\text{kg}$ hücre uygulamışlardır. Hastalardan 18'sinde tam, yedisinde kısmi yanıt alınmış, ancak sekizinde tedaviye yanıt alınamamıştır.

- Mezenkimal kök hücre infüzyonu sırasında ve hemen sonrasında hiçbir hastada komplikasyon görülmemiştir. Araştırmacılar iki yıllık sağkalım yüzdelerini tam ve kısmi yanıt alınan hastalarda %63, tedaviye yanıt alamadıkları hastalarda ise %29 olarak bildirmişlerdir.

- Araştırmacılar ayrıca kronik GVHD (cGVHD) gelişen toplam 20 hastadan sekizinin yaşadığını ve bu hastaların MKH infüzyonuna tam ve kısmi yanıt veren hastalar olduğunu bildirilmişlerdir.

GvL

GvHD



- MKH tedavisi GvL (graft versus lösemi) etkisini baskılamadan GVHD'yi azaltabilmektedir. Bu oldukça değerli bir avantajdır.

- Sonuç olarak steroidlere dirençli pediatrik aGVHD olgularında MKH infüzyonunun güvenilir ve efektif bir tedavi olduğunu fakat cGVHD gelişen aGVHD olgularında kısıtlı bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Referanslar	Çalışma türü	N	MSC kaynağı	P/Medya	MSC dozu/kg	Cevap
Le Blanc ve diğerleri	Aşama II	55	BM;HLA-özdeş; HLA-haploidentik; üçüncü taraf.	1–4/ FBS	1,4 × 10 (6)	Çocukların %63'ünde ve yetişkinlerin %43'ünde tam yanıt; çocukların %16'sında ve yetişkinlerin %17'sinde kısmi yanıt; 3 nüks; 2 yıllık sağkalım: %53
Bonin'den	Kohort	13	BM; Üçüncü taraf HLA uyumsuz donör	1–2	Medyan: 0,9 × 10 (6)	2 hasta (%15) yanıt verdi ve daha fazla immünosüpresan tedaviye ihtiyaç duymadı. 11 hasta MSC'lerle eş zamanlı olarak immünosüpresan aldı; 28 gün sonra bunlardan 5'i (%45) yanıt verdi. 4 hasta (%31) 257 günlük takipte hayatta kaldı
Kebriaei ve diğerleri	Faz II çok merkezli RCT	31	Osiris terapötikleri; ilgisiz bağışçılar	–	2 veya 8 × 10 (6) kortikosteroidlerle kombinasyon halinde	Hastaların %77'sinde tam yanıt, %16'sında kısmi yanıt
Lucchini ve diğerleri	Çok merkezli	11	BM; HLA uyumsuzluğu olan ilgisiz donörler	–/PL	Medyan: 1,2 × 10 (6)	Hastaların %71,4'ünde genel yanıt, vakaların %23,8'inde CR. MSC uygulamasından sonra hiçbir hastada GVHD progresyonu görülmedi, ancak 4 hastada infüzyondan 2-5 ay sonra GVHD tekrarlaması görüldü. 2 hastada sınırlı cGVHD gelişti

- GVHD tanısı klinik kriterlere dayandığı için hasta grupları heterojendir. MKH'nin yanıt oranları bu nedenle değişkenlik göstermektedir. Etkiyi belirleyen unsurlar arasında; kullanılan MKH kaynağı, ekspansiyon protokolü, hücre dozu ve uygulama zamanlaması yer alır. Aynı zamanda, hastaya özgü immünolojik yanıtı etkileyen biyobelirteçlerin de göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

Diğer Kullanım Alanları

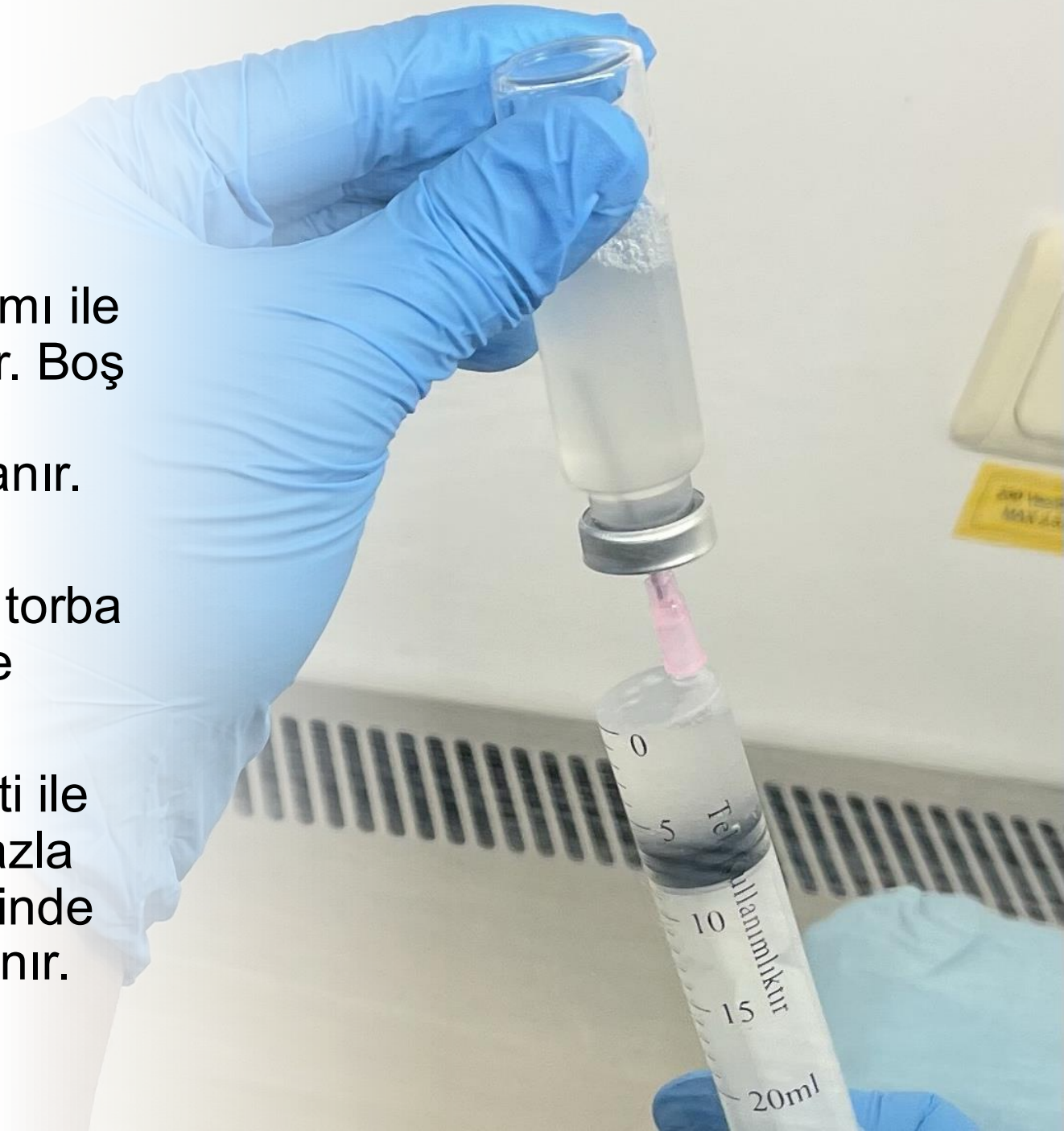
- Plastik cerrahide
- Crohn hastalığında
- Yumuşak doku defektlerinde,
- İyileşmeyen kronik yaralarda (diyabetik yaraları),
- Yanık izlerinin tedavisinde,
- Periferik damar hastalıklarında (buerger, iskemik ayak),
- Doku tamiri ve rejenerasyonunda,
- Kalp hastalıklarında,
- Romatoloji hastalıklarında,
- Diyabet tedavisinde,
- Kemik yapı hasarlarında,
- Retina hastalıklarında
- Sistemik Lupus, Tip I Diyabet, Multiple Skleroz gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini gösteren klinik araştırma çalışmaları mevcuttur.

Mezenkimal Kök Hücre Hazırlığı ve İnfüzyonu

- Soğuk zincir korunarak laboratuvarından nakil merkezine transferi sağlanır.
- Uygulama öncesi, öncelikle flakon dıştan gözle kontrol edilmelidir. Flakon içindeki sıvıda saydambulut rengi normal görüntüdür.
- Önce yumuşak hareketlerle ters - düz edilerek dibe çöken hücrelerin homojen olarak dağılması sağlanır.



- Enjektör yardımı ile flakondan çekilir. Boş flakon serum fizyolojik ile yıkanır.
- 250ml serum fizyolojik içeren torba (medifleks) içine koyulur.
- Kan verme seti ile setlenerek en fazla 30 dakika içerisinde infüzyonu sağlanır.



-
- İnfüzyon öncesinde premedikasyon uygulanmaz.
 - İnfüzyon süresince hasta monitörize takip edilir. Uygulamanın ilk 10 dakikasında hasta gözlem altında olmalıdır. İlk 1 saatte ise gözleme devam edilmelidir.



- Hazırlanan MKH solüsyonu bittikten sonra medifleksın içi ve kan seti serum fizyolojik ile yeniden yıkanır. (MKH'lerin plastiğe yapışma özelliğinden dolayı)

- Takip eden ilk 24 saatte ise (hiç rapor bulunmamasına rağmen) emboli ve enfeksiyon açısından izlenmelidir.
- İlaçlarla bilinen herhangi bir yan etkisi yoktur.

DİNLEDİĞİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER