

# אימונותרפיה בהשתלות מח עצם

ברוריה יכיני, סבטלנה קור, אסתי רום

**"לדעת שאנחנו יודעים מה שאנחנו לא יודעים, ולדעת שאנחנו לא יודעים מה שאנחנו לא יודעים - זהו ידע אמיתי"**

ניקולאוס קופרניקוס

גוברת עוצמת הטיפול. אימונותרפיה בהשתלת מח העצם מאפשרת לתת כימותרפיה במינון נמוך יותר ואף רותמת את יכולותיה ותכונותיה של מערכת החיסון בטיפול המכין להשתלת מח עצם, בהרכב השתל ואף לאחר ההשתלה.

השתלת מח עצם הינה הליך רפואי מורכב, הכרוך בסיכונים משמעותיים ובתופעות לוואי רבות. שילוב אימונותרפיה בהליך זה מאפשר מתן טיפול בהתאם למאפייני התאים הממאירים והשתל, ובכך

התאית כוללת גם תאים דנדריטים. תאים אלה "מציגים" ללימפוציטים מסוג T מרכיבים של פולשים זרים, שאינם עצמיים. הלימפוציטים לומדים לזהות את הפולש ולסלקו מן הגוף. תאים אחרים השותפים בפעילות מערכת החיסון התאית הם תאי הרג טבעי (Natural killer cells), מאקרופגים ועוד.

אימונותרפיה פירושה טיפול (תרפיה) באמצעות שימוש במערכת החיסון (אימונו). זוהי שיטה בה מנצלים את יכולתה של מערכת החיסון בגוף להשמיד תאים ממאירים, אשר שונים מתאים נורמליים במאפיינים רבים. לתאים הממאירים חלבונים על הקרום שלהם, אותם מערכת החיסון אינה מכירה. כאשר תאים סרטניים זרים אלה מזהים, יש הפעלה של מערכת החיסון התאית להרוס את התא הסרטני. מרבית החלבונים הזרים מוצגים על קרום התא בצמידות למערכת התאמה רקמות (MHC) Major Histocompatibility Complex, וכך גם מערכת החיסון התאית מזהה אותם. קיימת אפשרות כי תאים סרטניים יצליחו להתחמק ממערכת החיסון של הגוף, על ידי העלמת חלבוני ה-MHC ועל ידי כך הגוף לא יזהה אותם כבלתי תקינים.

כבר לפני כארבעים שנה, התבססו השתלות מח עצם מתורם, על הרעיון הבסיסי, שמערכת חיסון חדשה תדע

## מבוא

מערכת החיסון היא אחת המערכות המשוכללות ביותר בגוף. תפקידה עיקרי הוא ללחום במזהמים חיצוניים, אולם מערכת החיסון יכולה לזהות גם תאים בלתי תקינים ולגרום למותם - לכן, למערכת החיסון תפקיד חשוב גם במאבק כנגד מחלת הסרטן. אחת הדוגמאות הבולטות לכך היא, שבחולים עם חסר חיסוני מולד או נרכש, שכיחות הופעת סרטן גבוהה יותר בהשוואה לאוכלוסיה הכללית.

מערכת החיסון מורכבת משתי זרועות עיקריות - מערכת החיסון התאית ומערכת החיסון ההומורלית (איור 1). מערכת החיסון ההומורלית כוללת נוגדנים, המיוצרים על ידי תאים המכונים לימפוציטים מסוג B. הנוגדן שנוצר מזהה אנטיגן (חלבון) על הקרום של תאים אחרים וכאשר הוא נקשר לאנטיגן זה, הוא מעורר תגובה של לימפוציטים מסוג T הקשורים למערכת החיסון התאית. מערכת החיסון

ברוריה יכיני, RN, MA, אחות אחראית, מחלקת המטולוגיה והשתלות מח עצם. [bruriay@tlvmc.gov.il](mailto:bruriay@tlvmc.gov.il)

סבטלנה קור, RN, BA, סגנית אחות אחראית, מחלקת המטולוגיה והשתלות מח-עצם.

אסתי רום, RN, BA, מתאמת השתלות מח-עצם, מרכז רפואי תל-אביב ע"ש סוראסקי.



הינו נוגדן ל-CD33, אשר מחובר ל-calicheamicin רעלן תאי. ישנם כעת נסיונות לשלב תרופה זו בטיפול ההתניה בחולים עם לויקמיה מיאלואידית חריפה, אשר התאים בה מבטאים CD33 ואשר לא הגיבה היטב לטיפול כימותרפי. ניסיונות נוספים מבוצעים בנוגדן לחלבון CD45 (המצוי על תאי הלויקמיה) המצומדים לאיזוטופ קרייני (Mawad et al., 2014). הנוגדן מתחבר לתאי הלויקמיה וגורם לשחרור מנת קריינה, אשר הורסת את התאים הסרטניים ואת התאים הסובבים אותם. שימוש בנוגדן זה מאפשר מתן מנת קריינה מוגברת למח העצם, ללא העלאת הרעילות הקשורה במתן מנת קריינה כוללת לכל הגוף. היתרונות בשימוש בנוגדנים במהלך טיפול ההתניה הם, שהטיפול אינו מוסיף לרעילות הכללית ויש תוצאות נאות לשילובים השונים. החיסרון העיקרי הוא, שטיפול זה אינו נמצא בסל התרופות ושההפוגה שהוא מקנה הינה זמנית ואינה מספיקה עד להופעה של אפקט השתל כנגד הסרטן.

### שילוב אימונותרפיה בהרכב השתל

השתל הניתן לחולים כולל מספר סוגים של תאים. התאים העיקריים בשתל הם תאי אב - תאים חיוביים ל-CD34 והם אלה אשר מתפתחים במח העצם ומייצרים את כל שורות הדם. תאים נוספים אשר מצויים בשתל הם לימפוציטים (תאים אלה מבטאים חלבון CD3, ולמעשה מכילים מספר אוכלוסיות להן יש תפקידים שונים בגוף). פעילות תאים אלה היא חרב פיפיות. מצד אחד תאים אלה קשורים בתגובה של השתל כנגד המחלה הסרטנית (אפקט השתל כנגד הסרטן - Graft vs. Malignancy) ובתגובה כנגד מזהמים שונים, ומנגד - תאים אלה הם המתווכים העיקריים של זירוז מחלת השתל נגד המאכסן. Graft Vs. Host Disease (Ram & Storb, 2013).

ישנן מספר שיטות לגרום לדיכוי פעילות הלימפוציטים:

**1. שילוב תרופות מדכאות התחלקות לימפוציטים בטיפול המכין** – ניתן לשלב נוגדנים ללימפוציטים (Anti thymocyte globulin, ATG) בטיפול המכין ובכך לגרום לדיכוי הפעילות שלהם (Walker et al., 2016). תרופה זו אמנם ניתנת במהלך הטיפול המכין, אולם נשארת בריכוז מסוים ופעילה בדם מספר שבועות לאחר עירוי ההשתלה. אפשרות נוספת היא להשתמש ב- Alemtuzumab (Campath) נוגדן לחלבון CD52 המצוי על גבי לימפוציטים בוגרים. את הנוגדן ניתן לשלב בטיפול המכין וניתן גם להדגיר איתו את השתל עוד לפני שמערים אותו לחולה, ובכך לגרום לשיתוק של התאים הלימפוציטריים.

לזהות תאים סרטניים, במקום שמערכת החיסון של החולה כשלה (Thomas et al., 1971). רעיון זה הביא לפיתוח פרוטוקולים של השתלות שאינם מתבססים על טיפול כימותרפי אגרסיבי, שמטרתו להרוס את התאים במח העצם - Myeloablative chemotherapy, אלא על טיפול כימותרפי מינימלי (Non myeloablative) ומתבססים כמעט בצורה מוחלטת על הפעילות החיסונית של תאי השתל (Champlin et al., 2000; Thomas et al., 1971). במאמר זה נסקור כיצד ניתן לרתום את יכולות מערכת החיסון ולהגביר אותם, בזמן השתלת מח עצם ואחריה.

### שילוב אימונותרפיה בטיפול המכין להשתלה

מטרת הטיפול המכין היא לעכב את תאי ה-T של החולה, ולאפשר באמצעות עיכוב זה את קבלת השתל וקליטתו במח העצם. יחד עם זאת, לעיתים ניתן באמצעות שילוב תרופות בטיפול המכין, לגרום להרס תאי המחלה. הרס זה יכול להיגרם כתוצאה משימוש בפרוטוקולים כימותרפיים אגרסיביים, אולם יכול להתבצע באמצעות שימוש בתרופות אשר משפעלות את מערכת החיסון כנגד תאי המחלה. ישנן מספר אפשרויות לכך:

**1. שימוש בנוגדנים** - נוגדנים אלה נקשרים לתאי המחלה

ובאמצעות קישור זה גורמים למערכת החיסון התאי לפעול ביעילות כנגד התאים הסרטניים. לדוגמא, מתן של rituximab (Mabthera) במהלך הטיפול המכין - התרופה ניתנת במינון גבוה במיוחד והראתה תוצאות יפות בחולים עם לימפומה פוליקולרית אשר עברו השתלת מח עצם מתורם (Ratanatharathorn, Pavletic, & Uberti, 2009).

**2. שימוש בנוגדנים מצומדים לרעלנים** - בשוק ישנם

מספר תכשירים, אשר משלבים בין נוגדנים אשר נצמדים לתא הסרטני ובין חומרים רעילים לתא. עם הקישור של הנוגדן לתא יש כניסה של הרעלן לתוך התא ובהשפעתו הרס של התא. לדוגמא, מתן של Zevalin (Ibritumomab tiuxetan) שמורכב מנוגדן לחלבון CD20 אשר מצוי על תאי הלימפומה, שאליו מצומד חלק רדיו-איזוטופי אשר הורס את תאי הלימפומה לאחר היקשרות הנוגדן. טיפול זה ניתן כחלק מטיפול מכין מופחת מינון, בחולים עם לימפומה פוליקולרית או לימפומה מסוג DLBCL - Diffuse large B-cell lymphoma, וניתן לחולים עם מחלה שלא הגיבה כהלכה לטיפול כימותרפי לפני ההשתלה (Gopal et al., 2011). יש הסוברים, שמתן טיפולים אלה, בנוסף להורדת מסת המחלה בשלב ראשוני, מסייע בהפחתת מחלת השתל נגד המאכסן. Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg)

ולכן יש להם חשיבות בדיכוי GVHD. בהשתלות אשר בהן יש סיכוי גבוה להופעה של GVHD, כמו בהשתלות מתורם עם התאמה חלקית ובשתל מדם טבורי, יש נסיונות להוספת תאים אלה לשתל (Brunstein et al., 2011). יש לזכור שתאים אלה מדכאים גם את פעילות הלימפוציטים כנגד המחלה, ולכן שימוש יתר שלהם עלול לגרום לעליה בהישנות המחלה.

**שילוב אימונותרפיה לאחר השתלה**

בחולים אשר נמצאים בסיכון מוגבר להישנות מחלה לאחר השתלת מח עצם, יש לשקול התערבות אשר מונעת את הישנות המחלה. אחד המדדים אשר לעיתים מעוררים את הישנות המחלה, הוא ירידה בערכי הכימריזם (אחוז התאים של התורם לעומת אחוז התאים של החולה) במח העצם. באמצעות מתן לימפוציטים של התורם Donor Lymphocyte Infusion (DLI) ניתן לגרום להטיית התהליך ולהגיע בחזרה למצב שבו 100% מתאי מח העצם הם תאי תורם. יחד עם זאת, לשיטה זו יעילות מוגבלת ואין זה ברור האם יש לה יעילות בכל המחלות הממאירות. גם שימוש ב- azacitidine (Vidaza) הוכח כמשפר במידה מסוימת ודוחה הישנות מחלה, בחולים בהם יש ירידה בכימריזם (Platzbecker et al., 2012).

שיטה יעילה ומבטיחה יותר היא שימוש בחיסון תאי.

**2. הוצאה מכאנית של הלימפוציטים מהשתל -**

ניתן לבצע הוצאה של התאים מסוג CD34 (Positive selection) או הוצאה של התאים מסוג CD3 ועירוי השתל שנשאר (Negative selection). במספר מחקרים נבדק כעת, האם ניתן להוציא מהשתל רק את הלימפוציטים הקשורים בהופעת GVHD (Partial selection). באמצעות הוצאה סלקטיבית זו, ניתן יהיה לשמר את הפעילות של הלימפוציטים כנגד המחלה וכנגד מזהמים שונים.

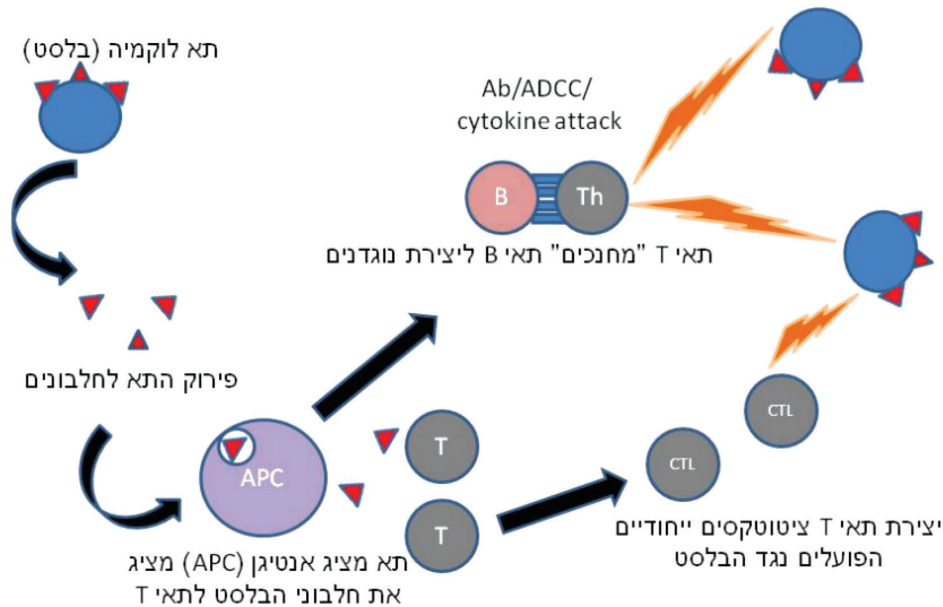
**3. עידוד פעילות תאי NK בשתל - תאי NK הינם תת**

אוכלוסיה של תאים לימפוציטים, אשר יש להם חשיבות מרובה בהכחדת התאים הסרטניים. באמצעות עידוד פרוליפרציה שלהם בשתל (אם על ידי שימוש ב- IL-2 ואם על ידי הוצאת מעכבים שלהם מהשתל). יש עדויות לכך שחלה ירידה בשכיחות הישנות מחלה לאחר ההשתלה (Stern et al., 2013). הבעיה העיקרית בשיטות אלה היא, שיש לבצען במקומות ייעודיים המתמחים בכך והשיטות אינן נחלת הכלל. מעבר לכך, מדובר בתהליכים יקרים אשר גורמים רק לעליה בתאי ה- NK ולכן יש צורך בהמשך גירוי הייצור של תאים אלה, גם לאחר ההשתלה.

**4. עידוד פעילות T cells Regulatory (Tregs) בשתל**

- תאים אלה מדכאים את פעילות המערכת החיסונית

תמונה 1 – פעילות מערכת החיסון כנגד תא ממאיר



Mawad, R., Gooley, T. A., Rajendran, J. G., Fisher, D. R., Gopal, A. K., Shields, A. T., . . . Pagel, J. M. (2014). Radiolabeled anti-CD45 antibody with reduced-intensity conditioning and allogeneic transplantation for younger patients with advanced acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Biology of Blood and Marrow Transplant*, 20(9), 1363-1368.

Platzbecker, U., Wermke, M., Radke, J., Oelschlaegel, U., Seltmann, F., Kiani, A., . . . Thiede, C. (2012). Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia*, 26(3), 381-389.

Ram, R., & Storb, R. (2013). Pharmacologic prophylaxis regimens for acute graft-versus-host disease: past, present and future. *Leukemia and Lymphoma*, 54(8), 1591-1601.

Ratanatharathorn, V., Pavletic, S., Uberti, J. P. (2009). Clinical applications of rituximab in allogeneic stem cell transplantation: anti-tumor and immunomodulatory effects. *Cancer Treatment Reviews*, 35(8), 653-661.

Stern, M., Passweg, J. R., Meyer-Monard, S., Esser, R., Tonn, T., Soerensen, J., . . . Koehl, U. (2013). Pre-emptive immunotherapy with purified natural killer cells after haploidentical SCT: a prospective phase II study in two centers. *Bone Marrow Transplant*, 48(3), 433-438.

Thomas, E. D., Buckner, C. D., Rudolph, R. H., Fefer, A., Storb, R., Neiman, P. E., . . . Epstein, R. B. (1971). Allogeneic marrow grafting for hematologic malignancy using HL-A matched donor-recipient sibling pairs. *Blood*, 38, 267-287.

Walker, I., Panzarella, T., Couban, S., Couture, F., Devins, G., Elemary, M., . . . Foley, R. (2016). Canadian Blood and Marrow Transplant Group. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncology*, 17(2), 164-173.

בשיטה זו משתמשים בתאים סרטניים אשר מדוכאים על ידי קרינה ומביאים לפרוליפרציה שלהם על ידי גורמי צמיחה. ניתן להדגיר תאים אלה עם לימפוציטים של התורם ולייצר מושבות (קלונים) של תאים לימפוציטים ייחודיים. את התאים הלימפוציטים הייחודיים מזריקים לחולה וכך מתפתחת תגובה חיסונית משמעותית. אפשרות נוספת היא יצירת מושבות של לימפוציטים ייחודיים, כנגד חלבונים ספציפיים של התאים הסרטניים.

## סיכום

עם השנים, אימונותרפיה הפכה להיות חלק בלתי נפרד ממערך ההשתלות. השימוש באימונותרפיה מאפשר תפירת "חליפה אישית" לכל חולה, בהתאם למחלתו ולמאפייני השתל שלו. יחד עם זאת יש לזכור, ששיטות אלה הן חרב פיפיות ודיכוי פעילות השתל עלולה מצד אחד לגרום להישנות מוגברת של מחלה; ברם, הפעלת השתל מצד שני עלולה לגרום להופעה מוגברת של GVHD. טיוב שיטות אלה והפיכתן לנחלת הכלל במרכזי ההשתלה השונים, יפתחו צוהר מרתק לשיפור תוצאות ההשתלה.

## מקורות

Brunstein, C. G., Miller, J. S., Cao, Q., McKenna, D. H., Hippen, K. L., Curtsinger, J., . . . Wagner, J. E. (2011). Infusion of ex vivo expanded T regulatory cells in adults transplanted with umbilical cord blood: safety profile and detection kinetics. *Blood*, 117(3), 1061-1070.

Champlin, R. E., Schmitz, N., Horowitz, M. M., Chapuis, B., Chopra, R., Cornelissen, J. J., . . . Hertenstein, B. (2000). Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*, 95, 3702-3709.

Gopal, A.K., Guthrie, K. A., Rajendran, J., Pagel, J. M., Oliveira, G., Maloney, D. G., . . . Press, O.W. (2011). <sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuxetan, fludarabine, and TBI-based nonmyeloablative allogeneic transplantation conditioning for patients with persistent high-risk B-cell lymphoma. *Blood*, 118(4), 1132-1139.