

Χορηγός



ΟΜΙΛΟΣ ΙΑΚΩΒΙΔΗ



ΓΑΛΗΝΟΣ
ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΣΥΛΛΟΓΟΣ ΑΜΜΟΧΩΣΤΟΥ

Ινστιτούτο
Νευρολογίας
και Γενετικής
Κύπρου



10^ο Συνέδριο Ιατρικού Συλλόγου Αμμοχώστου Γαληνός

Palm Beach Hotel

Λάρνακα – 18-19 Μάρτιου 2017

Βλαστοκύτταρα – Η χρήση τους στην Αιματολογία

Πέτρος Πατσαλή

Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου

Petrospa@cing.ac.cy



- Ο μυελός των οστών
- Μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων
- Πηγές αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων
- Αντιστοίχιση του ασθενούς και του δότη
- Διαδικασία μεταμόσχευσης
- Μεταμοσχεύσεις στην Ευρώπη
- Προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας
- Κλινικές δοκιμές γονιδιακής θεραπείας

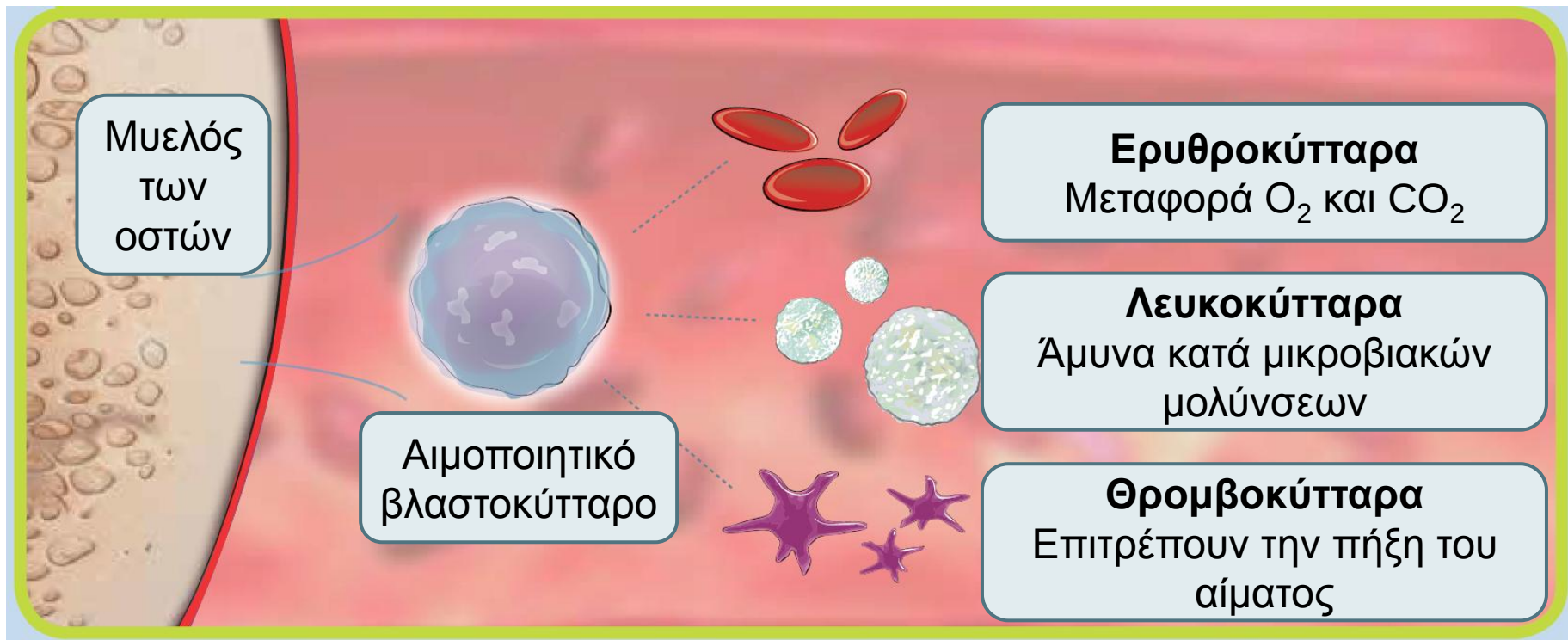
Ο μυελός των οστών

Πηγή πολλών διαφορετικών κυττάρων

Μεγάλη σημασία για το σώμα μας

Κυρίο αιμοποιητικό κέντρο (μετά την γέννηση)

Αλλαγές του μυελού των οστών πειράζουν πολλούς παράγοντες υγείας



Μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων

Μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων

☺ Ριζική θεραπεία

Εφάπαξ εφαρμογή

Αποφυγή χρόνιας διαχείρισης της νόσου (κτλ.)

Μεγάλο ποσοστό επιτυχίας

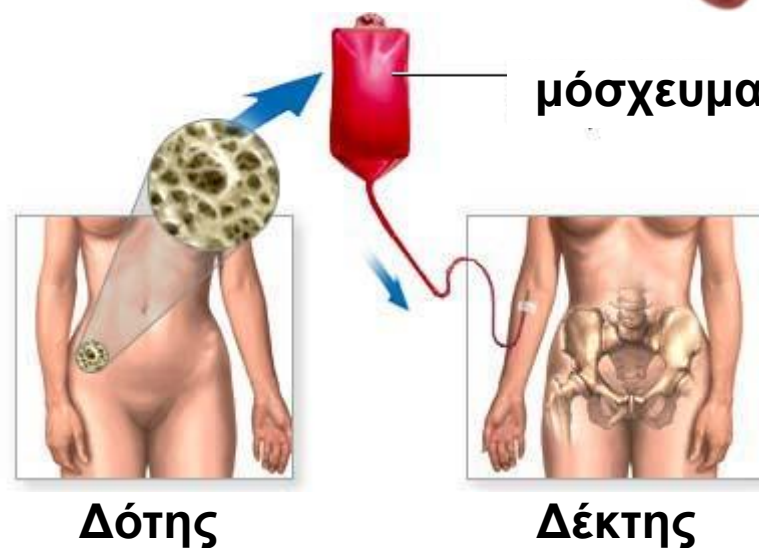
☹ Επεμβατική διαδικασία και ρίσκα

Χρειάζεται συμβατό δότη

Χρειάζεται χημειοθεραπεία

Κίνδυνος θανατηφόρων επιπλοκών

...δεν προσφέρεται για την θαλασσαιμία στην Κύπρο



Πηγές αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων

Μυελός των οστών

Ψήλος αριθμός βλαστοκυττάρων

Επεμβατική διαδικασία

Περιφερειακό αίμα

Μη-επεμβατική διαδικασία

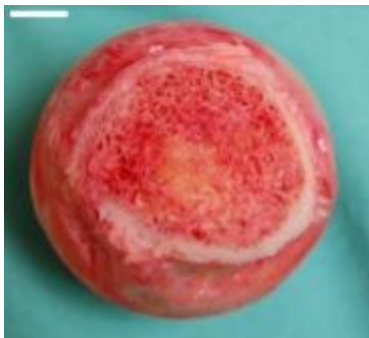
Ανάγκη βελτιστοποίησης του συνδυασμού φαρμάκων (G-CSF, Plerixafor)

Αίμα του ομφάλιου λώρου

Περιορισμένη ποσότητα

Περιορισμένη διαθεσιμότητα (για αυτόλογη μεταμόσχευση)

Περιορισμένη προσβασιμότητα (για ετερόλογη μεταμόσχευση)



Αντιστοίχιση του ασθενούς και του δότη



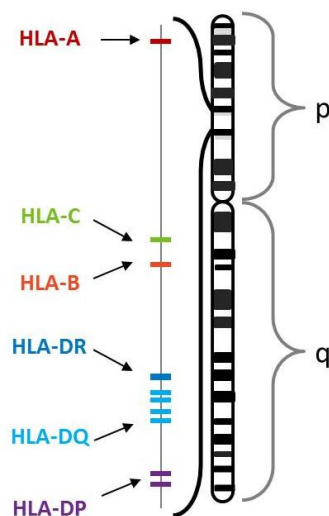
Η σημασία της συμβατότητας

Απόρριψη μοσχεύματος

Νόσος μοσχεύματος έναντι του ξενιστή

Προσδιορισμός της συμβατότητας

Τύπος HLA



MHC Class I

HLA-A
HLA-B
HLA-C

MHC Class II

HLA-DRB1
HLA-DRB3
HLA-DRB4
HLA-DRB5
HLA-DQA1
HLA-DQB1
HLA-DPA1
HLA-DPB1



Εύρεση συμβατού δότη

Βάσεις δεδομένων, π.χ. <https://karaiskakio.org.cy/>

Διαδικασία μεταμόσχευσης

Εξέταση και έγκριση του ασθενούς

HLA τυποποίηση

Εξέταση υγείας

Ύπαρξη υποστήριξης κατά τη
διάρκεια της διαδικασίας και κατόπιν

κτλ.

Αποφάσεις

Δόση και τύπος μοσχεύματος (αδελφού, συγγενή,
απλοταυτόσημο, μη-συγγενή συμβατού δότη)

Τρόπος μυелоκαταστολής (π.χ. με βουσουλφάνη, δόση)

Ανάγκη ανοσοκαταστολής (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη)

Μεταμοσχεύσεις στην Ευρώπη



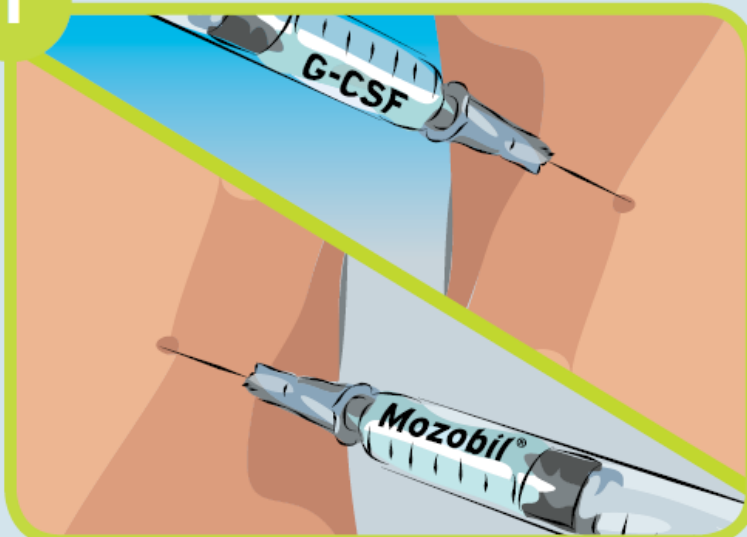
	Allogeneic												Autologous			Total				
	Family								Total Family	Unrelated			Total Unrelated							
	HLA-id			Non-id			Twin													
	BM	PBPC	Cord	BM	PBPC	Cord	BM	PBPC		BM	PBPC	cord		BM only	BM+PBPC	Cord	Allo	Auto	Total	
Leukemias	754	3162	14	398	683	1	2	4	5018	909	5053	368	6330	13	492	0	11	348	505	11 853
Acute myeloid leukemia	314	1695	9	206	358	0	1	1	2584	368	2592	190	3150	10	373	0	5734	383	6117	
First CR	229	1210	4	78	171	0	1	0	1693	238	1628	111	1977	8	317	0	3670	325	3995	
Not first CR	85	485	5	128	187	0	0	1	891	130	964	79	1173	2	56	0	2064	58	2122	
Acute lymphatic leukemia	293	634	4	93	194	1	0	1	1220	312	818	105	1235	3	86	0	2455	89	2544	
First CR	174	459	1	31	93	1	0	0	759	169	554	55	778	3	78	0	1537	81	1618	
Not first CR	119	175	3	62	101	0	0	1	461	143	264	50	457	0	8	0	918	8	926	
Chronic myeloid leukemia	27	118	1	9	13	0	1	0	169	46	183	15	244	0	3	0	413	3	416	
Chronic phase	18	46	1	5	5	0	1	0	76	26	89	7	122	0	1	0	198	1	199	
Not first chronic phase	9	72	0	4	8	0	0	0	93	20	94	8	122	0	2	0	215	2	217	
MDS or MD/MPN	94	461	0	69	95	0	0	1	720	148	964	46	1158	0	5	0	1878	5	1883	
MPN	18	142	0	12	16	0	0	1	189	25	295	6	326	0	6	0	515	6	521	
Chronic lymphocytic leukemia	8	112	0	9	7	0	0	0	136	10	201	6	217	0	19	0	353	19	372	
Lymphoproliferative disorders	76	763	0	104	154	0	1	10	1108	83	1058	43	1184	25	18484	1	2292	18510	20802	
Plasma cell disorders - MM	12	203	0	6	15	0	1	5	242	12	287	9	308	6	10043	0	550	10049	10599	
Plasma cell disorders - other	1	12	0	1	1	0	0	0	15	0	15	0	15	0	372	0	30	372	402	
Hodgkin's lymphoma	18	135	0	56	62	0	0	0	271	14	185	7	206	16	2012	0	477	2028	2505	
Non-Hodgkin lymphoma	45	413	0	41	76	0	0	5	580	57	571	27	655	3	6057	1	1235	6061	7296	
Solid tumors	5	9	0	1	17	0	0	1	33	4	7	0	11	49	1364	1	44	1414	1458	
Neuroblastoma	3	1	0	0	9	0	0	0	13	2	1	0	3	29	438	0	16	467	483	
Soft tissue sarcoma	0	1	0	0	4	0	0	1	6	0	3	0	3	1	18	0	9	19	28	
Germinal tumors	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	306	0	0	306	306	
Breast cancer	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	31	0	5	31	36	
Ewing	0	2	0	0	2	0	0	0	4	0	3	0	3	4	195	0	7	199	206	
Other solid tumors	2	0	0	1	2	0	0	0	5	2	0	0	2	15	376	1	7	392	399	
Non-malignant disorders	619	235	25	125	140	2	2	0	1148	413	271	110	794	12	248	1	1942	261	2203	
Bone marrow failure—SAA	208	109	1	16	32	0	2	0	368	129	109	11	249	0	2	1	617	3	620	
Bone marrow failure—other	60	15	3	17	20	1	0	0	116	54	37	9	100	0	1	0	216	1	217	
Hemoglobinopathies—thal	143	78	13	31	24	0	0	0	289	39	8	1	48	0	1	0	337	1	338	
Hemoglobinopathies—other	68	5	3	13	4	0	0	0	93	9	3	0	12	2	0	0	105	2	107	
Primary immune deficiencies	109	20	5	37	50	0	0	0	221	130	90	58	278	2	3	0	499	5	504	
Inh. disorders of Metabolism	29	6	0	11	9	1	0	0	56	51	19	29	99	8	1	0	155	9	164	
Auto immune disease	2	2	0	0	1	0	0	0	5	1	5	2	8	0	240	0	13	240	253	
Others	27	16	0	8	11	0	0	0	62	28	32	17	77	0	14	0	139	14	153	
Total patients	1481	4185	39	636	1005	3	5	15	7369	1437	6421	538	8396	99	20 602	3	15 765	20 704	36 469	
Retransplants	42	235	0	76	225	1	1	2	582	76	398	49	523	1	1593	0	1105	1594	2699	
Additional transplants	5	16	0	5	10	0	0	0	36	2	36	2	40	2	1583	0	76	1585	1661	
Total all transplants	1528	4436	39	717	1240	4	6	17	7987	1515	6855	589	8959	102	23 778	3	16 946	23 883	40 829	
Pediatric transplants	903	287	34	186	313	2	2	2	1729	859	441	250	1550	63	1056	2	3279	1121	4400	

Μεταμόσχευση κινητοποιημένων κυττάρων



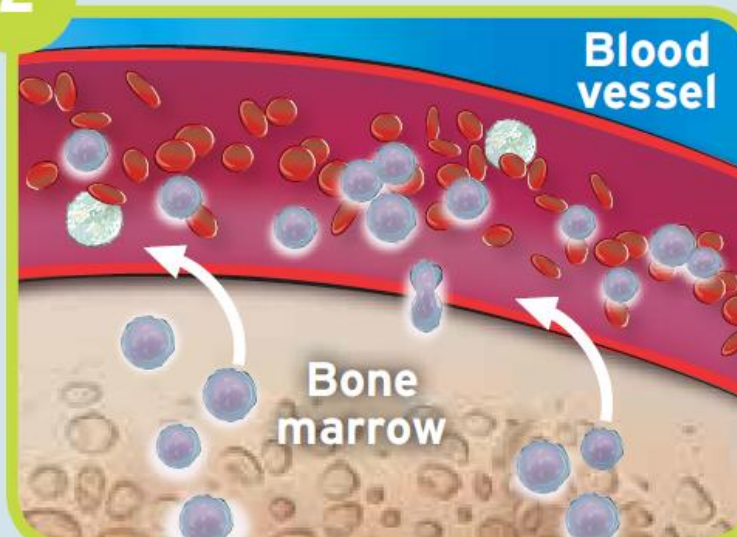
Ένεση

1



Κινητοποίηση

2



Συλλογή

3



Αποθήκευση

4

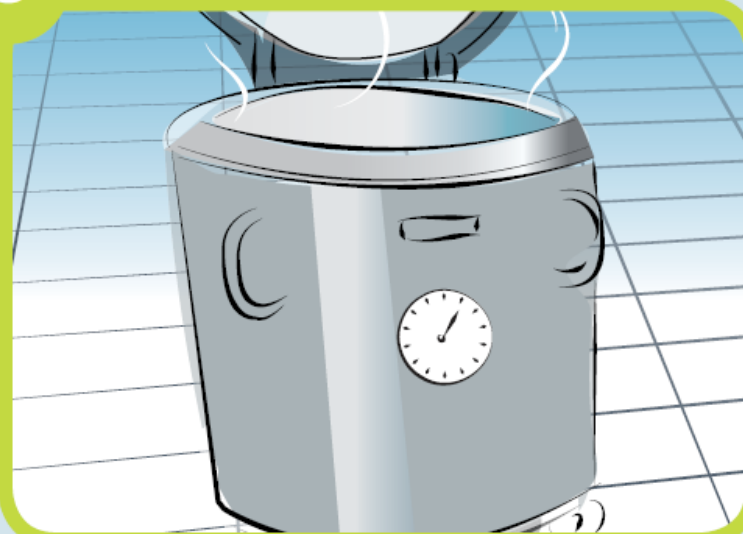


Μεταμόσχευση κινητοποιημένων κυττάρων



5

Κρυοσυντήρηση



6

Μυελοκαστολή



7

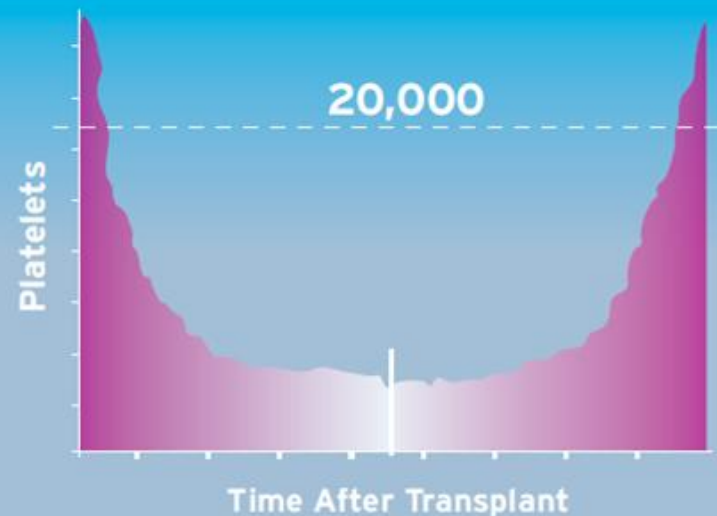
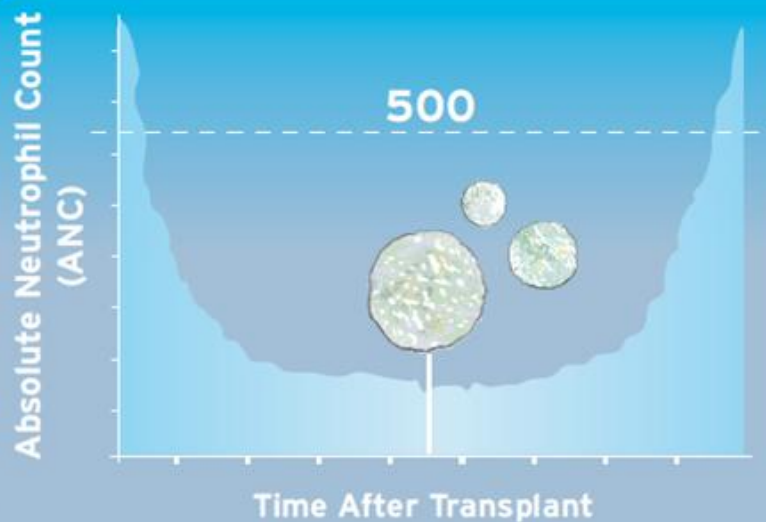
Μεταμόσχευση





8

Μεταμόσχευση και ανάκαμψη



Ένδειξη επιτυχημένης μεταμόσχευσης

Αριθμός ουδετερόφιλων $> 500/\mu\text{L}$

Αριθμός θρομβοκυττάρων $> 20.000/\mu\text{L}$

Αυξημένο ρίσκο λοιμώξεων και αιμορραγίας στη φάση ανάκαμψης

Μεταμόσχευση για την β-θαλασσαιμία

Ενθαρρυντικά δεδομένα... για μη-ενήλικες

Patients	Stem cell source	OS (%)	TFS (%)	Reference
<17 yr: 515 (class 1–2) 73 (class 3) Adult: 107	MSD/MRD	Class 1–2: 88% Class 3: 87% Adult: 66%	Class 1–2: 85% Class 3: 82% Adult: 62%	Lucarelli et al. 2008
68	MUD	79.3%	40%	La Nasa et al. 2005a
33	Cord blood	100%	79%	Locatelli et al. 2003
70	MSD/MRD	83%	73%	Ghavamzadeh et al. 1997
49	Related: 28 Unrelated: 21	89% (all patients)	Related: 82% Unrelated: 71%	Hongeng et al. 2006
37 (class 1–2) 35 (class 3)	MSD	Class 1–2: 97% Class 3: 87%	Class 1–2: 89% Class 3: 80%	Isgrò et al. 2010
3 (class 1)	MSD	Class 1: NA	Class 1: NA	Sabloff et al. 2011
75 (class 2)		Class 2: 91%	Class 2: 88%	
64 (class 3)		Class 3: 64%	Class 3: 62%	

OS – συνολική επιβίωση

NA – μη διαθέσιμο

MRD - μόσχευμα συμβατού συγγενή

TFS – επιβίωση χωρίς θαλασσαιμία

MSD – μόσχευμα συμβατού αδελφού

MUD – μόσχευμα συμβατού μη-συγγενή

Μεταμόσχευση για την β-θαλασσαιμία

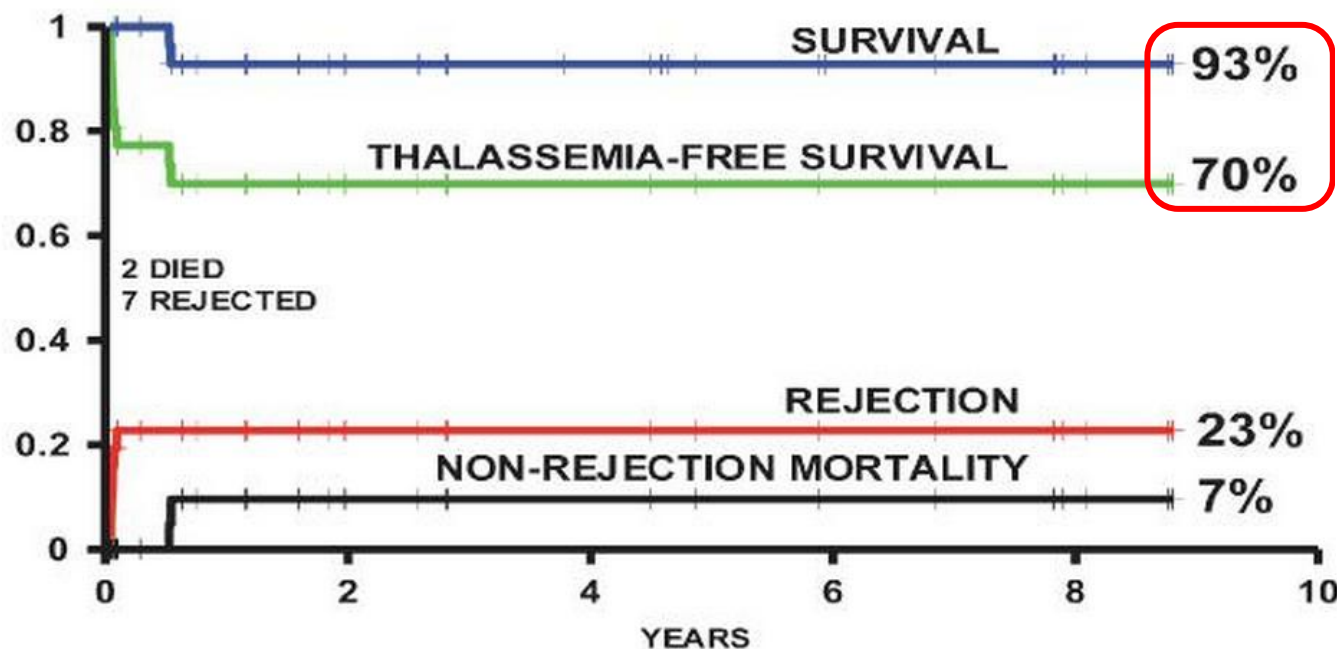
Ενθαρρυντικά δεδομένα για απλοταυτόσημα
μοσχεύματα

Μεγάλη δόση μυελικών και κινητοποιημένων
βλαστοκυττάρων (μέσος όρος $14 \times 10^6/\text{kg}$)

Πλήρης μυελοκαταστολή

Επιλογή CD34^+ κυττάρων για απουσία T-κυττάρων

HAPLOIDENTICAL TRANSPLANT IN THALASSEMIA



31 Δότες/ασθενείς

27 μητέρες
2 αδελφοί
2 πατέρες

Αποτέλεσμα

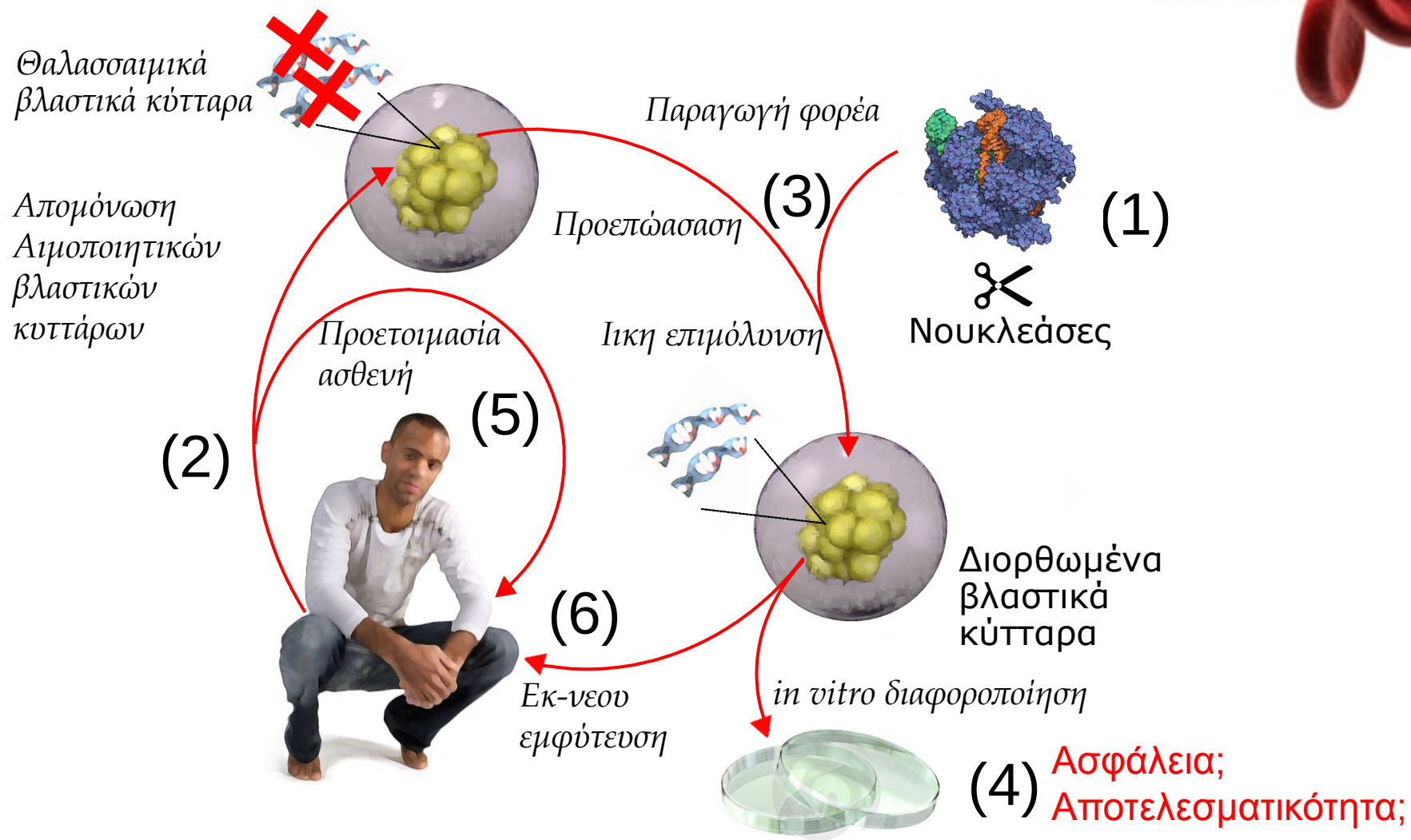
2 αποβιώσεις
7 θαλασσαιμικοί
22 επιτυχίες
3 μικτοί χιμαιρισμοί
19 πλήρεις χιμαιρισμοί



Κλινικές δοκιμές γονιδιακής θεραπείας

Γονιδιακή Θεραπεία για αιματολογικές ασθένειες

Λεντιικούς φορείς & πρόσθεση γονιδίου
Νουκλεάσες & επιδιόρθωση γονιδίου



Πρόσφατα αποτελέσματα

BluebirdBio (Leboulch)

bluebirdbio

HGB-204 (Northstar Study) – μείζον β-θαλασσαιμία (8/2013 – 9/2017)

Lentiglobin BB305 – Φαση 1/2

9 ασθενείς έλαβαν αγωγή:

5 β^+/β^0 ανεξάρτητοι από μετάγγιση αίματος

4 β^0/β^0 μειωμένη ανάγκη μετάγγισης

Στόχος 18 ασθενείς (12-35 χρονών)

NORTHSTAR
STUDY

HGB-205 – μείζον β-θαλασσαιμία & SCD (7/2013 – 12/2017)

Lentiglobin BB305 – Φαση 1/2

5 ασθενείς έλαβαν αγωγή: 4 β-θάλ. & 1 SCD ανεξάρτ. από μετάγγιση αίματος

Στόχος 7 ασθενείς (5-35 χρονών)

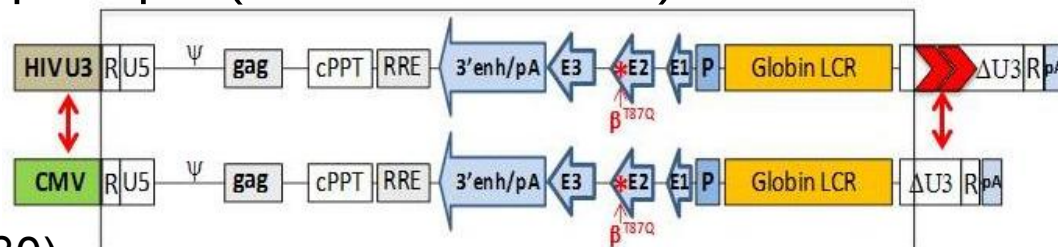
HGB-206 – δρεπανοκυτταρική αναιμία (7/2013 – 12/2017)

Lentiglobin BB305 – Φάση 1

3 ασθενείς έλαβαν αγωγή

Στόχος 20 ασθενείς

(≥ 18 χρονών & β^S/β^S or β^S/β^0)



Michel Sadelain/Ευαγγελία Γιαννάκη

[NCT01639690](#) – μείζον β-θαλασσαιμία (7/2012 – 7/2016)

TNS9.3.55

Φάση 1

3 ασθενείς έλαβαν αγωγή: 0 ανεξάρτητοι από μετάγγιση αίματος

Στόχος 10 ασθενείς (≥ 18 χρονών)

Alessandro Aiuti/Giuliana Ferrari

[NCT02453477](#) – μείζον β-θαλασσαιμία (8/2013 – 9/2017)

GLOBE

Φάση 1/2

3 ασθενείς έλαβαν αγωγή: 1 ανεξάρτητος από μεταγγίσεις

Στόχος 10 ασθενείς (3-64 χρονών)

3 ενήλικες (≥ 18 χρονών) μυελοκαταστολή με treosulfan & thiotepea

3 μεγάλα παιδιά (8-17 χρονών) μυελοκαταστολή με treosulfan & thiotepea

4 μικρά παιδιά (3-7 χρονών) μυελοκαταστολή με busulfan

Κέντρο Θαλασσαιμίας και Γενικό Νοσοκομείο

- ▶ Σωτηρούλα Χρίστου
- ▶ Ελένη Καλογήρου
- ▶ Μαρία Σίταρου
- ▶ Μιχάλης Χατζηγαβριήλ
- ▶ Ανίτα Κολνάγου
- ▶ Μάριος Αντωνιάδης
- ▶ Μιχάλης Αγκαστινιώτης

Παγκύριος Αντιαναιμικός Σύνδεσμος

- ▶ Ναταλία Μιχαηλίδου
- ▶ Λοΐζος Περικλέους
- ▶ Όλοι οι ασθενείς και εθελοντές δειγμάτων αίματος

«Genome Editing»

University of Freiburg

- ▶ Toni Cathomen
- ▶ Claudio Mussolino

«Advancing Lentiviral Vector»

King's College London, HB

- ▶ Mike Antoniou

petrospa@cing.ac.cy

«ThalaMoSS»

University of Ferrara, Italy

- ▶ Roberto Gambari

Erasmus MC, The Netherlands

- ▶ Sjaak Philipsen

Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, Ελλάδα

- ▶ Eleni Katsantoni

Weill Cornell Medical College, ΗΠΑ

- ▶ Stefano Rivella

University of Masaryk, Czech Republic

- ▶ Petr Holub

University of Cagliari, Italy

- ▶ Paolo Moi

King's College London, HB

- ▶ Swee Lay Thein

Λαϊκό Γενικό Νοσοκομείο, Ελλάδα

- ▶ Ersi Voskaridou

Weill Cornell Medical College, ΗΠΑ

- ▶ Stefano Rivella

NovaMechanics, Cyprus

BioCep Ltd., Israel

Harbour Antibodies BV, The Netherlands

IRBM Science Park, Italy