

Antigén specifikus sejterápia vírusbetegségekben

Dr. Kriván Gergely

ESZSZ Gyermekhematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály

A transzplantált betegek, elsősorban az allogén vércépző őssejt-átültetésen átesett betegek az infekciók szempontjából legveszélyeztetettebb betegcsoportba tartoznak.

A vércépző őssejt-átültetés terén az utóbbi évtizedekben elért számottevő előrelépés ellenére a fertőzések változatlanul a beavatkozás egyik legsúlyosabb szövődményét és nehézségét jelentik, és napjainkban is igen komoly morbiditással és mortalitással járnak. Míg a gombainfekciók kezelésében a preemptív terápiás stratégiának és az újabb, igen hatékony antifungális gyógyszereknek köszönhetően komoly előrelépéseket értünk el, addig a vírusinfekciók terápiája változatlanul nagy nehézséget jelent.

A vírusfertőzések közül a betegeket elsősorban a herpes víruscsaládba tartozó vírusok (HSV, VZV, CMV, EBV), illetve egyes légúti vírusok (pl. adeno, RSV, influenza) veszélyeztetik. A fertőzések nemcsak a környezetből származhatnak, hanem korábbi fertőzés reaktivációja vagy a vírussal fertőzött donor graft is eredményezheti. A rendszeresen végzett, RT-PCR-en alapuló diagnosztika lehetővé teszi az infekciók korai diagnózisát és kezelését, amely azonban az esetek egy részében az adekvát kezelés ellenére is kudarcot vall. A toxikus antivirális szerek mellékhatásai, a gyorsan kialakuló rezisztencia miatt évente több, időben diagnosztizált és kezelt, alapbetegségéből egyébként jó eséllyel gyógyuló beteget veszítettünk el. Új terápiás lehetőséget jelent az adott vírussal szembeni cytotoxikus T lymphocytákkal végzett kezelés, melyhez a sejteket szeropozitív önkéntes donorokból nyerik. Az antigén specifikus T sejtek szelektálása és felszaporítása egy nap alatt elvégezhető, így a gyógyszeres kezelésre rezisztens fertőzések mintegy 70%-ban meggyógyíthatók. A donor és a recipiens között HLA egyezés nem szükséges, az aktivált, vírus-specifikus sejtek a fokozott gamma interferon termelés alapján különíthetők el a nem aktivált sejtektől.

A Miltényi Biotech által kidolgozott CliniMACS Prodigy sejterápiás módszer segítségével az elmúlt évben 9 terápia rezisztens vírusfertőzésben (CMV, Adenovírus és EBV) csontvelő-transzplantált gyermeket kezeltünk, 8/9 esetben sikeresen, azonban egy gyermek CMV pneumonitisben meghalt. Három gyermek kombinált vírusellenes kezelésben (2 esetben adenovírus és CMV, 1 esetben CMV és EBV) részesült.

A CliniMACS Prodigy készülékről

A CliniMACS Prodigy készüléket Németország egyik legnagyobb biotechnológiai cége, a Miltenyi Biotec fejlesztette és gyártja.

A sikeres CliniMACS készülék továbbfejlesztéseként a klinikai sejtszeparációt kibővíti az alapvető sejtfeldolgozás és a sejttenyésztés lehetőségével.

A CliniMACS Prodigy egy teljesen automata sejtfeldolgozó és sejttenyésztő készülék, mely a klinikumban felmerülő összes sejtmanipulációhoz szükséges feladatokat megoldja. A CliniMACS Prodigy készülék alapvető funkciói a mintaelőkészítés, a sejtszeparálás, a sejttenyésztés és a végtermék formulázása.

A kiindulási humán minta bármilyen eredetű lehet, így mobilizált vér, aferézis termék, csontvelő vagy köldökzsinór-vér. A mintaelőkészítésmagában foglalja a plazma eltávolítást, a trombocita mentesítést, a sejtmosást és a sejtek jelölését.

A GMP előírásnak megfelelő készülék egyszer használatos, zárt rendszerű csőszerelékei lehetővé teszik a GMP sejttenyésztő labor nélküli humán sejtfeldolgozást és terápiát. A készülék egyedi CentriCult Unit központi egysége, mely a csőszerelék integráns része, képes folyamatos és szakaszos centrifugálásra, emellett elvégzi a hőmérsékletszabályozott inkubációt is, tenyésztő kamraként funkcionálva. Az egységben található réteg detektáló kamera és a képfeldolgozó szoftver segítségével automatikusan el tudja választani egymástól a mintában a különböző frakciókat (VVT, buffy coat, plazma). A készülék automatikusan sűrűség gradiens médiumot alkalmaz a még hatékonyabb szeparáció eléréshez. A sejtszeparálás a beépített mágneses egységgel történik, a CliniMACS készüléknél is használt mágneses gyöngyök segítségével.

A CliniMACS Prodigy készülék fel van szerelve egy gázkeverő egységgel is, mely a tenyésztő kamra gáz összetételét szabályozza a CO₂, N₂ és levegő adagolásával. Az aktív hőmérséklet-szabályozással kiegészítve az egység a sejttenyésztési feladatok széles skálájára képes. A tenyésztési folyamatokat a beépített mikroszkóppal lehet ellenőrizni. A steril szűrőkkel ellátott bemenetek segítségével különböző médiumok és reagensek adhatók a mintához a sejtmanipulációs folyamatok során. A médium cseréjének, valamint a növekedési faktorok és egyéb kiegészítők adagolásának programozhatósága teljesen automatikus sejttenyésztést tesz lehetővé.

A CliniMACS Prodigy a csőszerelékekkel, a CliniMACS pufferrel és a CliniMACS reagensekkel egy komplett, automatikus rendszert képez, mely a mintaelőkészítéstől a végtermék formulázásáig zárt rendszerű. Így, mivel nincs minta transzferálás és emberi beavatkozás, szükségtelemmé válik a nagy költségekkel kialakítható és működtethető steril GMP labor.

A készülék kezelése a színes érintőképernyőn keresztül rendkívül egyszerű. A beépített szoftver segítségével kész protokollokat vagy akár saját, egyedi sejtfeldolgozási megoldásokat is futtathatunk. A kezelői felület minden beállítási, előkészítési lépésen keresztül vezeti a felhasználót és a feldolgozás közben minden paraméterről tájékoztatja.

A készülék klinikai alkalmazhatósága igen széles körű. A mintaelőkészítésen és a hagyományos ősejttranszplantációhoz kapcsolódó sejtszeparáláson túl különböző sejtherápiákra és sejtpopulációk előállítására is alkalmas. Ezek legfontosabb területei az őssejtherápiák, az antivirális és az antitumorális sejtherápiák. Az őssejtherápiák esetén csak szeparáció történik, míg az antivirális és antitumorális kezelések esetében a betegből kinyert immunsejteket citokinek és antigének segítségével felprogramozzák, hogy a betegbe visszaadva akár saját maguk által, akár az immunrendszer modulálásával elpusztítsák a szervezetre káros sejteket, vírusokat.