

Παθοφυσιολογία της αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή

I.X. Μελέτης

1. Εισαγωγή

Η βελτίωση των χειρισμών, τόσο πριν όσο και μετά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, έχει σαν αποτέλεσμα την παράταση της επιβίωσης ή και την ίαση των αρρώστων που κάνουν αλλογενή μεταμόσχευση μυελού για την αντιμετώπιση νοσημάτων του αιμοποιητικού συστήματος που έχουν κακή και θανατηφόρα κατάληξη. Παρά τις σημαντικές προόδους, οι επιτυχίες των μεταμοσχεύσεων περιορίζονται σημαντικά από την εμφάνιση της αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (Graft-Versus-Host Disease, GVHD) υπό την οξεία ή και χρόνια μορφή της. Η επιπλοκή αυτή εμφανίζεται σε ικανό ποσοστό αρρώστων, παρά την απόλυτη συμβατότητα του δότη και του δέκτη ως προς το Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας (HLA identical) και παρά τη χορηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία για την πρόληψη της αντίδρασης. Τα όργανα-στόχοι της αντίδρασης είναι το δέρμα, ο πεπτικός σωλήνας, το ήπαρ και το λεμφικό σύστημα, που αποτελούν και την κύρια έδρα των εκδηλώσεων της νόσου. Η εμφάνιση ανοσολογικών διαταραχών και η παρουσία αυτοαντισωμάτων ευθύνονται για την εμφάνιση εκδηλώσεων από όλα σχεδόν τα οργανικά συστήματα, ιδιαίτερα κατά την πορεία της χρόνιας αντίδρασης. Η χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας με κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη ή συνδυασμού τους και η χρησιμοποίηση άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, που δίνονται συστηματικά σε όλους τους αρρώστους, δεν φαίνεται να έχει λύσει το πρόβλημα και η αντίδραση GVH παραμένει, προς το παρόν, ένα πρόβλημα, που ευθύνεται για μεγάλο ποσοστό της νοσηρότητας και της κακής έκβασης των αρρώστων που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών. Η προσπάθεια αφαίρεσης των υπεύθυνων λεμφοκυττάρων από το μόσχευμα με χειρισμούς *ex vivo*, ενώ μείωσε

τη συχνότητα της αντίδρασης, δεν βελτίωσε την τελική έκβαση των αρρώστων, λόγω των εμφανιζόμενων επιπλοκών, όπως απόρριψης του μοσχεύματος, παράτασης της ανοσολογικής αποκατάστασης και αύξησης των υποτροπών της κακοήθους νόσου μετά τη μεταμόσχευση.¹⁻⁸

2. Συνθήκες εμφάνισης – Υπεύθυνα κύτταρα

Για να εμφανιστεί η αντίδραση GVH, φαίνεται ότι είναι απαραίτητα: (α) Έντονη ανοσοκαταστολή του δέκτη που επιτρέπει τη μη καταστροφή των εισερχόμενων λεμφοκυττάρων, τον πολλαπλασιασμό τους αρχικά και αργότερα την ενεργοποίησή τους κατά των αντιγόνων του δέκτη. (β) Το μόσχευμα πρέπει να περιέχει τα υπεύθυνα T λεμφοκύτταρα (μυελός, μεταγγίσεις ερυθρών, λευκών και αιμοπεταλίων, φρέσκου πλάσματος ή μεταμόσχευση εμβρυϊκού ιστού, όπως ήπατος, σπληνός ή θύμου).⁹⁻¹¹ (γ) Να υπάρχει διαφορά στα αντιγόνα του συστήματος ιστοσυμβατότητας μεταξύ δότη και δέκτη. Φαίνεται ότι πιο σπουδαίο ρόλο παίζει η διαφορά στα αντιγόνα του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (HLA) και ιδιαίτερα στα αντιγόνα τάξης II και λιγότερο της τάξης I. Εντούτοις, στις συνήθεις μεταμοσχεύσεις αλλογενούς μυελού, η αντίδραση GVH είναι συχνό εύρημα, παρόλο ότι δότης και δέκτης είναι απόλυτα συμβατοί στο σύστημα HLA. Έτσι, φαίνεται ότι για την εμφάνιση της αντίδρασης GVH παίζουν ρόλο και άλλα συστήματα αντιγόνων, που θεωρούνται «ελάσσονα» και τα οποία δεν ελέγχονται προς το παρόν με τις συνήθεις μεθόδους τυποποίησης δότη και δέκτη.¹²

Παρά τα σημαντικά πειραματικά και κλινικά δεδομένα, οι ακριβείς μηχανισμοί για την εμφάνιση της αντίδρασης GVH δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί πλήρως και κάθε μέρα προσθέτονται καινούρια δεδομένα που αφορούν τη φύση των υπεύθυνων κυτταρικών πληθυσμών που εμπλέκονται στην αντίδραση, τη φύση των κυττάρων που γίνονται στόχος της, των ουσιών που προκαλούν ή συμμετέχουν στην εμφάνισή της, καθώς και των μηχανισμών που τη ρυθμίζουν.

Πολλά πειραματικά και κλινικά δεδομένα δείχνουν τη συμμετοχή των διεγερμένων T λεμφοκυττάρων (allogeneactive T cells) του μοσχεύματος στην εμφάνιση της οξείας αντίδρασης GVH. Τα ευαισθητοποιημένα για αντιγόνα του δέκτη T λεμφοκύτταρα του δότη πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται και με άμεσους ή έμμεσους μηχανισμούς προσβάλλουν τα κύτταρα-στόχους του δέκτη προκαλώντας έτσι τις κλινικές εκδηλώσεις της αντίδρασης GVH.¹³⁻²¹

Αρχικές παρατηρήσεις έδειξαν ότι οι πιο βαριές μορφές της αντίδρασης GVH εμφανίζονται στα πειραματόζωα, όταν χορηγούνται με το μόσχευμα μόνο ώριμα λεμφικά κύτταρα του θύμου και όχι του σπληνός, ενώ μόνο ένα μέρος των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων έχουν αυτή την ικανότητα (Thy1 + κύτταρα) και

η δράση τους καταργείται με το κατάλληλο αντίσωμα. Συγχρόνως, στον άνθρωπο έγινε σαφές ότι, επί ύπαρξης διαφορών στο σύστημα HLA, η αντίδραση GVH οφείλεται κατά μεγάλο μέρος και ίσως μόνο στα ώριμα T λεμφοκύτταρα του δότη.²²⁻²⁴

Αργότερα, έγινε σαφές ότι η εμφάνιση αντίδρασης GVH κατά αντιγόνων του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας απαιτεί τη συνεργασία μεταξύ των διαφόρων υποπληθυσμών των T λεμφοκυττάρων και η απομάκρυνση των T λεμφοκυττάρων του δότη με αντιορούς αντι-Ly1 ή αντι-Ly2 και συμπλήρωμα αφήνει άθικτο έναν πληθυσμό λεμφοκυττάρων, που είναι ικανός να προκαλέσει την αντίδραση. Με τη χρήση αντισωμάτων κατά των L3T4 ή Ly2 κυττάρων δείχτηκε η συμμετοχή και των δύο υποπληθυσμών T λεμφοκυττάρων στην εμφάνιση της αντίδρασης GVH.¹⁹ Με τη χρήση καθαρών κυττάρων Ly2+ βρέθηκε ότι προκαλείται GVH σε πειραματόζωα με διαφορές στο Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας. Επίσης, βρέθηκε ότι τα Ly2+ κύτταρα ευθύνονται για την αντίδραση GVH επί ύπαρξης διαφορών τάξης I, ενώ τα L3T4 κύτταρα επί διαφορών τάξης II. Είναι γεγονός ότι για τη λειτουργία των Ly2+ κυττάρων απαιτείται η συνεργασία και των άλλων υποπληθυσμών T κυττάρων, ενώ εκπλήσσει η έντονη αυτόνομη δραστηριότητα των καθαρών Ly2+ κυττάρων στις απαντήσεις κατά αντιγόνων τάξης I. Η ανεξαρτησία των Ly2+ κυττάρων από τα βοηθητικά λεμφοκύτταρα μπορεί να οφείλεται στην παρουσία μιας μικρής ομάδας κυττάρων που είναι ανεξάρτητα αυτής της δράσης και τα οποία είναι η κύρια πηγή ιντερλευκίνης-2 και άλλων λεμφοκινών για τα άλλα κύτταρα.^{20,25} Στην περίπτωση της GVH επί διαφορών τάξης I, υπάρχουν δεδομένα ότι η αρχική βοήθεια δίνεται από παραμένοντα ανθεκτικά στην ακτινοβολία L3T4+ κύτταρα του ξενιστή, ενώ έχουν βρεθεί in vivo Ly2+ κύτταρα του δέκτη που δεν απαιτούν τη βοήθεια των L3T4 κυττάρων για την εμφάνιση GVH επί διαφορών τάξης I.

Γενικά, υπάρχουν συρρέουσες αποδείξεις ότι, όταν υπάρχουν διαφορές στα αντιγόνα του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας του μοσχεύματος και του ξενιστή, εμπλέκονται τόσο τα κατασταλτικά όσο και τα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα στην εμφάνιση της αντίδρασης GVH. Επί ύπαρξης διαφορών τάξης I του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας, η αντίδραση GVH προκαλείται κυρίως από τα Ly2+ T λεμφοκύτταρα (ισοδύναμα των CD8), πιθανότατα υποβοηθούμενα από τα L3T4+ κύτταρα (ισοδύναμα με τα CD4 λεμφοκύτταρα), ενώ επί ύπαρξης διαφορών τάξης II, η αντίδραση GVH προκαλείται μόνο από τα L3T4+ κύτταρα. Επί ύπαρξης διαφορών σε αντιγόνα «ελασσόνων» συστημάτων ιστοσυμβατότητας, η GVH οφείλεται κατά κύριο λόγο στα Ly2+ κύτταρα, μερικές φορές όμως και στα L3T4 κύτταρα.^{16,26}

Μερικοί θεωρούν ως υπεύθυνα κύτταρα για τις εκδηλώσεις της νόσου τα κύτταρα φυσικούς φονείς (natural killer cells, NK κύτταρα).²⁷ Συζητείται, επίσης, η

συμμετοχή των αρχέγονων πολυδύναμων λεμφικών κυττάρων στην εμφάνιση της αντίδρασης, αλλά ο ρόλος τους φαίνεται να είναι μάλλον μικρός ή εμφανίζεται καθυστερημένα, ενώ μεγαλύτερη σημασία έχει η κατάσταση των αρχέγονων κυττάρων τη στιγμή της χορήγησης του μοσχεύματος καθώς και η προηγούμενη ευαισθητοποίησή τους κατά αντιγόνων του δέκτη.²⁸ Κλινικά, επίσης, φαίνεται ότι υπάρχουν διαφορές στους υποπληθυσμούς των Τ λεμφοκυττάρων στις θέσεις που εκδηλώνεται η αντίδραση GVH. Όλες συνοδεύονται από αύξηση των Τ8 λεμφοκυττάρων, αλλά έχει βρεθεί διήθηση από αυτά τα κύτταρα μόνο σε εκδηλώσεις από το δέρμα και το βλεννογόνο του ορθού. Κατά τη διάρκεια των δερματικών εκδηλώσεων της αντίδρασης GVH εμφανίζονται, επίσης, διάφοροι ανοσολογικοί δείκτες ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων, που δεν βρίσκονται στις άλλες θέσεις προσβολής από την αντίδραση, αν και τα κύτταρα των οργάνων που προσβάλλονται εκφράζουν στην επιφάνειά τους τα ίδια αντιγόνα.^{29,30}

Είναι γνωστό ότι σε μικρό ποσοστό αυτόλογων ή συγγενικών μεταμοσχεύσεων μυελού των οστών εμφανίζεται αντίδραση GVH. Το παράδοξο και ενδιαφέρον είναι ότι η εμφάνιση αυτής της αυτόλογης ή συγγενικής αντίδρασης GVH, ευοδώνεται από το κατ' εξοχήν χρησιμοποιούμενο για την πρόληψη της αντίδρασης φάρμακο, την κυκλοσπορίνη Α. Αυτή η αντίδραση προκαλείται από έναν πληθυσμό λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζει αντιγόνα τάξης II του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας.³¹ Σε πειραματικά μοντέλα βρέθηκαν CD4+ και CD8+ κύτταρα που δρουν κατά επιτόπων των τάξης II αντιγόνων των ίδιων ατόμων, στα πλαίσια ενός συστήματος αυτορρύθμισης της ανοσολογικής ανοχής και αναγνώρισης των κυττάρων του ίδιου ατόμου. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν την ύπαρξη στα φυσιολογικά άτομα, ενός κατασταλτικού συστήματος για τα κύτταρα που αυτοαναγνωρίζουν τα αντιγόνα τάξης II, το οποίο βρίσκεται υπό τον έλεγχο της λειτουργίας του θύμου.³²

Η παρουσία της λειτουργίας του θύμου φαίνεται ότι είναι ουσιαστική για την εμφάνιση και της χρόνιας αντίδρασης GVH, αφού η μείωση της λειτουργίας του θύμου μπορεί να διαταράξει την εμφάνιση των ειδικών Τ κατασταλτικών λεμφοκυττάρων (antigen-specific), που έχουν δράση στην ανοχή του μοσχεύματος και οδηγούν έτσι στην ανάπτυξη της χρόνιας αντίδρασης GVH.³³⁻³⁵ Τα δεδομένα, πειραματικών εργασιών είναι λιγότερο σαφή για τη χρόνια GVH από ό,τι για την οξεία και δείχνουν αρκετές διαφορές για το ρόλο των διαφόρων κυτταρικών πληθυσμών στην αντίδραση. Σε κλινικές μελέτες έχει φανεί ότι η χρόνια GVH προκαλείται από την ανάπτυξη μη ειδικών κατασταλτικών λεμφοκυττάρων κατά αλλοαντιγόνων και την αδυναμία ανάπτυξης ειδικών κατασταλτικών κυττάρων.³³⁻³⁷ Στα πειραματόζωα με χρόνια GVH βρέθηκαν και άλλοι ρυθμιστικοί μηχανισμοί, όπως συμμετοχή μη κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων με ειδικότητα κατά του αυτόλογου Ia αντιγόνου.^{38,39} Αυτά τα αυτοδραστικά (autoreactive) Τ λεμφοκύτταρα επί χρόνιας GVH είναι ικανά μέσω παραγωγής λεμφοκινών να

προκαλούν τις εκδηλώσεις της χρόνιας αντίδρασης. Στην οξεία αντίδραση GVH το μεγαλύτερο ποσοστό των λεμφοκυττάρων είναι τα κλασικά κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα αλλά έχουν φαινότυπο βοηθητικών λεμφοκυττάρων που δεν απαιτούν εξωγενή χορήγηση IL-2 για την *in vitro* βλαστική τους μετατροπή. Αυτοί οι αυτοδραστικοί κλώνοι από ζώα με οξεία αντίδραση ήταν ίδιοι με τους κλώνους των ζώων με χρόνια αντίδραση GVH, υποδεικνύοντας ότι οι μεταβολές των πληθυσμών των T λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια της χρόνιας GVH αρχίζουν ήδη κατά τη διάρκεια της οξείας αντίδρασης.⁴⁰

3. Στόχος της αντίδρασης

Αν και φαίνεται ότι στόχος της αντίδρασης GVH είναι τα αντιγόνα του συστήματος HLA, εντούτοις αυτή η επιλογή παρατηρείται στο μεγαλύτερο ποσοστό των απόλυτα συμβατών μεταμοσχεύσεων σ' αυτά τα αντιγόνα. Έτσι, γίνεται δεκτή η ύπαρξη και άλλων συστημάτων, τα οποία θεωρούνται «ελάσσονα». Στον άνθρωπο και σε διάφορα πειραματόζωα, υπάρχουν ενδείξεις ότι πιθανόν μερικά αντιγόνα να βρίσκονται στο χρωμόσωμα Y και σ' αυτό αποδίδεται η συχνότερη εμφάνιση της αντίδρασης, όταν δότης και δέκτης είναι διαφορετικού φύλου. Το ίδιο βρέθηκε και σε *in vitro* πειράματα και με τις αντιδράσεις κυτταροτοξικότητας που μεσολαβούν κύτταρα (cell mediated cytotoxicity reactions).⁴¹ Επίσης, έχει βρεθεί αιτιολογικός ρόλος των προϊόντων των γόνων της ανοσολογικής απάντησης (Ig) που βρίσκονται σε άπω θέση ως προς τη θέση του HLA-A⁴² ή σε τυχαίους ανασυνδυασμούς μεταξύ HLA-A και B. Μερικοί πιστεύουν ότι η αντίδραση GVH κατευθύνεται εναντίον αντιγόνων των κυττάρων-στόχων που έχουν τροποποιηθεί από ένα βακτηρίδιο ή ιό και σ' αυτό αποδίδεται η σπανιότερη εμφάνιση της αντίδρασης GVH σε ζώα που δεν έχουν εκτεθεί σε λοιμογόνους παράγοντες.⁴³ Η προσοχή έχει στραφεί ιδιαίτερα στους διαφορετικούς χαρακτήρες των οργάνων που προσβάλλονται από την αντίδραση, τα κύτταρα των οποίων εκφράζουν κατά προτίμηση διαφορετικά αντιγόνα διαφοροποίησης, που έτσι τα τροποποιούν και γίνονται στόχος της αντίδρασης GVH.

4. Κύτταρα και λεμφοκίνες που παίρνουν μέρος στην αντίδραση

Η ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια της αντίδρασης GVH φαίνεται να παρασύρει έναν καταρράκτη πολύπλοκων διεργασιών, με εμπλοκή όλων των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος. Η ενεργοποίηση των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων φαίνεται να ευθύνεται για την ενεργοποίηση του συστήματος των μονοκυττάρων/μακροφάγων και των B λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων, που μερικές φορές έχουν χαρακτηριστικές αυτοαντισωμάτων, και διαταραχή της ισορροπίας των διαφόρων υποπληθ-

σμών λεμφοκυττάρων.^{16,43-46} Η αντίδραση GVH προκαλεί, επίσης, επαναδραστηριοποίηση λανθανόντων ιών, γεγονός που εξηγεί την αυξημένη συχνότητα των ιογενών λοιμώξεων σ' αυτούς τους αρρώστους.^{47,48} Αυτή η διαταραχή της ισορροπίας του ανοσιακού συστήματος είναι πολύ παρατεταμένη και εξηγεί την πολυπλοκότητα των παρατηρούμενων διαταραχών και εκδηλώσεων.

Για την εγκατάσταση του μοσχεύματος αλλά και για την εμφάνιση της αντίδρασης GVH όπως αναφέρθηκε, παίζουν σημαντικό ρόλο τα αντιγόνα του μείζονος και των ελασσόνων συστημάτων ιστοσυμβατότητας. Έτσι, για την εμφάνιση της αντίδρασης GVH ενοχοποιούνται κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα κατά των κυττάρων που εκφράζουν τέτοια αντιγόνα, αν και μετά από μια συμβατή για το σύστημα HLA μεταμόσχευση μυελού, αυτό είναι δύσκολο να δειχτεί. Κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα του δότη κατά των ιστοβλαστών και λεμφοκυττάρων του ξενιστή, βρέθηκαν σε πολλούς από τους αρρώστους κατά τη διάρκεια της οξείας αντίδρασης GVH.⁴⁹⁻⁵²

Με βάση πειραματικά δεδομένα έχουν επινοηθεί συστήματα *in vitro* για την εκ των προτέρων διάγνωση της εμφάνισης και της βαρύτητας της οξείας αντίδρασης GVH.^{50,51,53,54} Με τις αντιδράσεις των ευαισθητοποιημένων T λεμφοκυττάρων με τα κύτταρα του δέκτη απελευθερώνονται διάφορες λεμφοκίνες, όπως ιντερλευκίνη-1 (IL-1), IL-2 και ιντερφερόνες, που προκαλούν διέγερση των κυττάρων του δότη και του δέκτη (μονοκύτταρα/μακροφάγα, NK κύτταρα), με αποτέλεσμα πρόκληση μη ειδικής καταστροφής ιστών, που είναι και ο κύριος μηχανισμός για αρκετές από τις κλινικές εκδηλώσεις της αντίδρασης GVH.^{55,56} Όμως, μετά την εμφάνιση της αντίδρασης GVH, η παραγωγή των λεμφοκινών έχει βρεθεί ικανά μειωμένη και η αποκατάστασή της είναι αργή και βαθμιαία. Γενικά, είναι παραδεκτό ότι αν και οι διαφορές στα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας είναι το πρωταρχικό στοιχείο για την ευαισθητοποίηση των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος, ο πολλαπλασιασμός και η λειτουργική τους διαφοροποίηση μετά τη διέγερσή τους βρίσκεται υπό τον έλεγχο των λεμφοκινών. Οι ουσίες αυτές και ιδιαίτερη η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) φαίνεται ότι παράγουν την έκφραση του αντιγόνου Ia (HLA-DR) στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τους ινοβλάστες, τα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας, τα κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου, τα κύτταρα των χοληφόρων, που γίνονται έτσι στόχος για τα κυτταροτοξικά κύτταρα που κατευθύνονται κατά των αντιγόνων του συστήματος HLA τάξης II.^{15,57-59} Τα λεμφοκύτταρα του δέρματος, κατά τη διάρκεια της οξείας αντίδρασης, έχουν φαινότυπο NK κυττάρων, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της υπόθεσης ότι με την παραγωγή της IFN-γ προκαλείται πολλαπλασιασμός των NK κυττάρων που ευθύνονται για την πρόκληση των δερματικών βλαβών.

Η ίδια δράση μπορεί να προκληθεί μετά την έκθεση σε διαφόρους λοιμώδεις παράγοντες (κυτταρομεγαλοϊός και άλλοι ιοί, διάφορα μικρόβια που παράγουν

ενδοτοξίνες), που προκαλούν αύξηση της παραγωγής λεμφοκινών, οι οποίες ευοδώνουν τον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων που ευθύνονται για την αντίδραση GVH και έτσι εξηγείται η αύξηση της συχνότητας της αντίδρασης παρουσία βακτηριαμίας ή ιαιμίας.^{47,55,60,61}

Σημαντικός, επίσης, είναι ο ρόλος της καχεκτίνης (Tumor Necrosis Factor, TNF), μόνης της ή σε συνδυασμό με τις άλλες λεμφοκίνες και κυρίως την IFN- γ , στην πρόκληση της αντίδρασης GVH, λόγω αύξησης της έκφρασης των αντιγόνων τάξης II του συστήματος HLA από διάφορα κύτταρα.^{56,62,63} Επίσης, σημαντική φαίνεται η συμμετοχή της IL-1 στην εμφάνιση των εκδηλώσεων της χρόνιας GVH και στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων που τη συνοδεύουν (διέγερση παραγωγής κολλαγόνου από τους ινοβλάστες, διέγερση των B κυττάρων με παραγωγή αυτοαντισωμάτων). Έτσι, φαίνεται ότι κατά τη διάρκεια της οξείας GVH απελευθερώνονται λεμφοκίνες που προκαλούν διέγερση του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών, ενώ κατά τη διάρκεια της χρόνιας GVH υπάρχει απελευθέρωση λεμφοκινών που διεγείρουν τη συνολική παραγωγή κολλαγόνου και αύξηση παραγωγής ανά ινοβλάστη. Η συνέργεια των λεμφοκινών της οξείας και χρόνιας GVH μπορεί να εξηγήσει την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης χρόνιας GVH στα άτομα που εμφανίζουν οξεία αντίδραση.⁴⁰

Σύμφωνα με τα παραπάνω, για την προσπάθεια πρόληψης της εμφάνισης GVH σε απόλυτα συμβατές μεταμοσχεύσεις, εκτός από την εφαρμογή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (κυρίως με κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη ή συνδυασμούς τους), ο κλινικός έχει τρεις δυνατότητες για χειρισμούς στο μόσχευμα, που καθέναν τους συνοδεύεται από διαφορετικά προβλήματα: (α) Να αφαιρέσει όλα τα ώριμα T κύτταρα, (β) να χρησιμοποιήσει το μόσχευμα χωρίς κανένα χειρισμό και (γ) να απομακρύνει μόνο τα CD8+ T λεμφοκύτταρα χωρίς να απομακρύνει τα CD4+ κύτταρα. Υπάρχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα κάθε απόφασης. Η πρώτη προσέγγιση είναι γνωστό ότι προλαμβάνει την εμφάνιση της οξείας αντίδρασης GVH, αλλά συνοδεύεται από παρατεταμένη ανοσιακή ανεπάρκεια. Η δεύτερη προσέγγιση συνοδεύεται από ήπια ή βαριά αντίδραση GVH σε ένα ικανό ποσοστό αρρώστων, αλλά πλεονεκτεί επειδή διατηρείται ένας βαθμός ανοσίας, περιλαμβανομένης και της αντίδρασης του μοσχεύματος κατά των λευχαιμικών κυττάρων (Graft-Versus-Leukemia reaction, GVL).^{64,65} Η τρίτη προσέγγιση έχει σαν αποτέλεσμα την πρόληψη της αντίδρασης GVH που οφείλεται στα CD8+ κύτταρα, ενώ διατηρείται η ανοσία μέσω των CD4+ κυττάρων. Το κύριο μειονέκτημά της είναι ότι δεν έχει βρεθεί ακόμα ένα κατάλληλο σύστημα *in vitro* ανίχνευσης των διαφορών σε ελάχισονα συστήματα, που προκαλούν αντίδραση μέσω των CD4+ κυττάρων και η βαριά αντίδραση GVH μπορεί να οφείλεται και στα δύο είδη κυττάρων.

Παρά τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας, η οξεία αντίδραση GVH πα-

ραμένει ένα πολύ συχνό πρόβλημα με τις αλλογενείς μεταμοσχεύσεις. Προς το παρόν, βρίσκονται σε εξέλιξη διάφορα πρωτόκολλα τόσο για την προφύλαξη όσο και την αντιμετώπιση της αντίδρασης GVH, που ελπίζεται ότι στο μέλλον θα βελτιώσουν μια από τις κύριες αιτίες κακής πορείας των αρρώστων μετά τις μεταμοσχεύσεις. Τα μέχρι τώρα πειραματικά δεδομένα και η κλινική εμπειρία που αφορούν την εμφάνιση και την εξέλιξη της αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή, θα βοηθήσουν στο μέλλον στην καλύτερη επιλογή των δοτών και στην καλύτερη αντιμετώπιση των συμβάντων της αντίδρασης. Η κατάλληλη αφαίρεση των υπεύθυνων T λεμφοκυττάρων από το μόσχευμα καθώς και η χορήγηση νέων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων θα επιτρέψουν, επίσης, την εφαρμογή μεταμοσχεύσεων από όχι απόλυτα συμβατούς δότες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Μελέτης Ι.* Οξεία αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή μετά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών – Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί – κλινικές εκδηλώσεις. *Ιατρική* 53: 525, 1988
2. *Μελέτης Ι.* Μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών. *Ιατρική* 53: 21, 1988
3. *Gluckman E, Devergie A, Meletis J, Vilmer E, Varrin F, Bombail D, Boiron M.* Bone marrow transplantation in acute leukemia grafted in remission. *Proc 4th Int Symp on therapy of acute leukemias* 294, 1987
4. *Gluckman E, Devergie A, Meletis J, De Castro H, Lehn P, Keable E et al.* Long term follow-up of patients who received transplants for aplastic anemia or leukemia. *Transpl Proc* 19: 2643, 1987
5. *Gluckman E, Devergie A, Meletis J, De Castro H, Geromymoy M, Sportes C et al.* Factors associated with survival and graft-versus-host disease after bone marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *Exp Hematol* 15: 473, 1987
6. *Gluckman E, Devergie A, Meletis J, Traineau R, Vilmer E, Lehn P et al.* Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Report of 97 consecutive cases. *Bone Marrow Transpl* 2 (Suppl II): 101, 1987
7. *Μελέτης Ι, Βαϊόπουλος Γ.* Κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών. *Ιατρική* 55: 243, 1989
8. *Μελέτης Ι.* Μεταμόσχευση μυελού των οστών στην απλαστική αναιμία. Εκδόσεις ΝΗΡΕΥΣ, Αθήνα 1989
9. *Parak BH, Good RA, Gate J, Burke B.* Fatal graft-vs-host reaction following marrow

- transfusion of allogeneic blood and plasma in infants with combined immunodeficiency disease. *Transpl Proc* 6: 385, 1974
10. *Parkman R, Mosier D, Umansky I, Cochran W, Carpenter CB.* Graft-versus-host disease after intrauterine and exchange transfusions for hemolytic disease of the newborn. *N Engl J Med* 290: 359, 1974
 11. *Rosen RC, Huestis D, Corrigan J.* Acute leukemia and granulocyte transfusion. Fatal graft-versus-host reaction following transfusion of cells obtained from normal donors. *J Pediatr* 93: 268, 1978
 12. *Korngold R, Sprent J.* Lethal graft-versus-host disease after bone marrow transplantation across minor histocompatibility barriers in mice. *J Exp Med* 148: 1678, 1978
 13. *Van Bekkum DW, Knaan-Smanzer S.* Identity of suppressor cells of graft-versus-host disease. *Transpl Proc* 15: 1451, 1983
 14. *Walters EAJ, Benner R.* Immunobiology of the graft-versus-host reaction. II. The role of proliferation in the development of specific anti host immune responsiveness. *Transplantation* 27: 39, 1979
 15. *Sullivan KM, Parkman R.* The pathophysiology and treatment of GVH. *Clin Haematol* 12: 775, 1983
 16. *Korngold R, Sprent J.* T cell subsets and GVH. *Transplantation* 44: 335, 1987
 17. *Hamilton BL, Bevan MJ, Parkman R.* Antirecipient cytotoxic T lymphocyte precursors are present in the spleens of mice with acute GVHD due to minor histocompatibility antigens. *J Immunol* 126: 621, 1981
 18. *Cantor H, Boyse EA.* Function and subclasses of T lymphocytes bearing different Ly antigens. I. The generation of functionally distinct T-cell subclasses is a different process independent of antigen. *J Exp Med* 141: 1376, 1975
 19. *Cobbold S, Martin G, Waldmann H.* Monoclonal antibodies for the prevention of graft-versus-host disease and marrow graft rejection. *Transplantation* 42: 239, 1986
 20. *Singer A, Kruisberck AM, Andrysiak PN.* T cell accessory cell interactions that initiate allospecific cytotoxic lymphocyte response existence of both Ia-restricted and Ia-unrestricted cellular interaction pathways. *J Immunol* 132: 2199, 1984
 21. *Roopenian DC, Widmer MC, Crobz GG, Bach FT.* Helper cell-independent cytolytic T lymphocytes specific for a minor histocompatibility antigen. *J Immunol* 130: 442, 1983
 22. *Trentin JJ, Judd KP.* Prevention of acute graft-versus-host mortality with spleen absorbed antithymocyte globulin. *Transpl Proc* 5: 865, 1973
 23. *Vallera DA, Soderling CCP, Carlson GJ, Kersev JH.* Bone marrow transplantation across major histocompatibility barriers in mice. *Transplantation* 31: 218, 1981
 24. *Korngold R, Sprent J.* Lethal graft-versus-host disease following bone marrow transplantation across histocompatibility barriers in mice. Prevention by removing mature T cells from marrow. *J Exp Med* 148: 1678, 1978
 25. *Von Boehmer H, Kisielow P, Weiserson N, Haas W.* Lyt-2⁻ T cells-independent functions of Lyt-2⁺ T cells stimulated with antigen or concanavalin-A. *J Immunol* 133: 59, 1984
 26. *Atkinson K, Coocey M, Farrelly H, O Flaherty E, Ashby M, Biggs J.* CD4⁺ T cells appear capable of initiated graft-versus-host disease across non-major histocompatibility complete barriers in man. *Bone Marrow Transpl* 2: 79, 1987

27. *Chayur T, Seemayer TA, Lapp WS.* Kinetics of the natural killer cell cytotoxicity during the graft-versus-host reaction. Relationship between natural killer cell activity, T and B cell activity, and development of histopathological alterations. *Transplantation* 44: 254, 1987
28. *Jennings CD, Thompson JS, Henslee PI, Messino M, Cave M et al.* Immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in the diagnosis of acute graft-versus-host disease. *Transpl Proc* 21: 2999, 1989
29. *Murphy GF, Merot Y, Tong AKF, Smith B, Mihm MC.* Depletion and repopulation of epidermal dendritic cells after allogeneic bone marrow transplantation in humans. *J Invest Dermatol* 84: 210, 1985
30. *Dilly SA, Sloane J.* Immunological changes in human graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1 (Suppl 1): 83, 1986
31. *Vogelsang GB, Jones RJ, Hess AD, Geller R, Schuller L, Santos GW.* Induction of autologous graft-versus-host disease. *Transpl Proc* 21: 2997-2998, 1989
32. *Hess AD, Fisher AC, Beschorner W.* Regulation of syngeneic graft-versus-host disease by autosuppressor mechanisms. *Transpl Proc* 21: 3013, 1989
33. *Tsoi M.* Immunologic mechanisms of graft-versus-host disease in man. *Transplantation* 23: 459, 1982
34. *Atkinson K, Incefy GS, Storb R., Sullivan KN, Inata T et al.* Low serum thymic hormone levels in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 59: 1073, 1982
35. *Sullivan K, Witherspoon R, Storb R, Appelbaum F, Beauty P et al.* Chronic graft-versus-host disease. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognostic factors. In: Baun SJ, Sandos EW, Takaku F (eds) *Recent advances and future directions in bone marrow transplantation.* Springer Verlag, New York, 150, 1987
36. *Tutschka PT.* Mechanisms of chronic GVHD. In: Gale RP, Champlin R (eds) *Progress in Bone Marrow Transplantation,* AR Liss, New York 457, 1987
37. *Beschorner WE, Tutschka PJ, Santos GW.* Chronic graft-versus-host disease in the rat radiation chimera. III. Immunology and immunopathology in rapidly induced models. *Transplantation* 35: 224, 1983
38. *Parkman R.* Clonal analysis of murine graft-versus-host disease. I. Phenotypic and functional analysis of T lymphocyte clones. *J Immunol* 136: 3543, 1986
39. *Parkman R, De Clerck Y, Champagne J, Walker S.* Chronic graft-versus-host disease is an autoimmune disease. In: Gale RP, Champlin R (eds) *Progress in Bone Marrow Transplantation.* AR Liss, New York, 497, 1987
40. *Parkman R, Champagne J, Cooper M, Draper V, De Clerck Y, Walker S.* The role of autoreactive T lymphocytes in graft-versus-host disease. In: Baum SS, Santos GW, Takaku F (eds) *Recent advances and future directions in bone marrow transplantation.* Springer-Verlag, New York, 158, 1981
41. *Goulmy E, Hamilton JD, Bradley BA.* Anti-self HLA may be clonally expressed. *J Exp Med* 149: 532, 1979
42. *Hopkins KA, Vogelsang GV, Delaney NZ, Gullette DL, Santos GW, Bias WB.* Implication

- of gene distal to HLA-A in the etiology of graft-versus-host disease. *Transpl Proc* 21: 2971, 1989
43. Van Bekkum DN, Knaan S. Role of bacterial microflora in development of intestinal lesions from graft-versus-host reactions. *J Natl Cancer Inst* 58: 287, 1977
 44. Prak N, Hanczankowska M, Skowroncendrzak A. Cytotoxic macrophage in graft-versus-host reaction. *Transplantation* 19: 12, 1975
 45. Datta SK, Swartz RS. Autoimmunization and graft-versus-host reaction. *Transpl Rev* 31: 444, 1976
 46. Gleichman E, Roling AG, Pals ST, Gleichman H. Graft-versus-host disease. Occurrence and prevention. Graft-versus-host reaction: clues to the pathogenesis of a broad spectrum of immunologic disease. *Transpl Proc* 15: 1436, 1983
 47. Ringden O, Lonnqvist B, Paulin T, Nilsson B, Ljungman P et al. Factors associated with chronic graft-versus-host disease and cytomegalovirus infection in bone marrow transplant recipients. *Transpl Proc* 17: 475, 1985
 48. Persson U, Mypenfors P, Ringden O, Sundberg B, Larson P et al. T lymphocyte subpopulations in bone marrow transplanted patients in relation to graft-versus-host disease and cytomegalovirus induced infection. *Transplantation* 43: 663, 1987
 49. Tsoi MS, Storb R, Weiden FL, Thomas ED. Studies on cellular inhibition and serum blocking factors in 28 human grafts from HLA identical siblings. *J Immunol* 118: 1799, 1977
 50. Delmonte L, O'Reilly R, Kipratrik D, Kapoor N. In vitro model for detection of alloreactivity between HLA-matched-donor-host pairs. Preliminary evaluation as a predictor of GVH. *Transplantation* 34: 100, 1982
 51. Vogelsang GB, Hees AD, Berkman AN, Tutschka PJ, Farmer ER, Cornerse PJ, Santos G. An in vitro predictive test for GVHD in patients with genotypic HLA identical bone marrow transplants. *N Engl J Med* 313: 645, 1985
 52. Goulmy E, Blokland R, Gratama JW, Swaan FE, Van Rood JJ. Detection of minor histocompatibility antigen by MCH restricted cytotoxic T lymphocytes generated during graft-versus-host disease. *Exp Hematol* 12 (Suppl 15): 77, 1984
 53. Ringden O. DNA synthesis in human blood mononuclear cells correlates with severity of acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transpl* 2: 259, 1987
 54. Dickinson AM, Svicandl, Carey P, Red MM, Hamilton PJ, Pearson AJ, Proctor SJ. Skin explant culture as a model for cutaneous graft-versus-host disease in humans. *Bone Marrow Transpl* 3: 323, 1988
 55. Niederwieser D, Troppmaier J, Adolph G, Margreiter R, Huber C. Role of lymphokines in the induction of graft-versus-host disease. *Exp Hematol* 13 (Suppl 17): 131, 1985
 56. Cohen J. Cytokines as mediators of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transpl* 3: 193, 1988
 57. Lampert IA, Sutters AJ, Chisholm PM. Expression of Ia antigen on epidermal keratinocytes in graft-versus-host disease. *Nature* 293: 149, 1981
 58. Volk-Platzer B, Radshiewilz TH, Moiberger I, Hinterberger N, Schmidmeier W, Stingl

- G. HLA-DR expression by keratinocytes in acute graft-versus-host disease. *Exp Hematol* 13 (Suppl 17): 83, 1985
59. *Sviland L, Pearson DJ, Eastham E, Green M, Hamilton P et al.* Class II antigen expression by keratinocytes and enterocytes – an early feature of graft-versus-host disease. *Transplantation* 46: 402, 1988
 60. *Lonnqvist B, Ringdem C, Wahren B, Gahrton G, Lundren G.* Cytomegalovirus infection associated with and preceding chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 38: 465, 1984
 61. *Cohen J, Moore RH, Hasshimi S, Jones L, Apperlev IF, Aber VR.* Antibody titres to rough-mutant strain of *Escherichia coli* in patients undergoing BMT. Evidence of a protective effect against graft-vs-host disease. *Lancet* i: 8, 1987
 62. *Pfizenmaier K, Scheurich P, Schlufer C, Kponke M.* Tumor necrosis factor enhances HLA-A, B, C and HLA-DR gene expression in human tumor cells. *J Immunol* 138: 975, 1977
 63. *Piguet PF, Grau G, Allet BE, Vassalli P.* TNH/cachectin is an affector of skin and lesions of the acute phase of graft-versus-host diseases. *J Exp Med* 166: 1280, 1987
 64. *Gale RP, Reissner V.* Graft rejection and graft-versus-host disease mirror images. *Lancet* ii: 1468, 1986
 65. *Okunewick P, Koliban D, Buffo M, Young CK.* Graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia in experimental systems. In: Baum SJ, Santos GW, Takaku F (eds) *Recent advances and future directions in bone marrow transplantation.* Springer Verlag, New York, 3, 1987