

# GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA MEZENKİMAL KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

Musa KARAKÜKCÜ<sup>a</sup>, Mustafa ÇETİN<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji BD, Pediatrik KİT Ünitesi, KAYSERİ

<sup>b</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji BD, Erciyes Kemik İliği ve Kök Hücre Tedavileri Merkezi, KAYSERİ

## Özet

Graft versus host hastalığı (GVHH) hematopoietik kök hücre naklinin en zor ve ölümcül komplikasyonudur. Ancak GVHH tedavisinde kullanılabilecek çok az tedavi seçeneği vardır. Prednizolon, %30–50 arasında değişen cevap oranlarıyla birinci sıra tedavi seçeneğidir. Steroid tedavisine cevap vermeyen hastalarda ise çok etkili ilaçlar olmamasından dolayı kanıtlanmış bir yöntem yoktur. Son yıllarda bu hastaların yönetiminde hücresel bir ürün olan mezenkimal kök hücre (MKH) tedavisi gündeme gelmiştir. MKH'ler doku tamiri ve immünmodülatuar özelliklerinden dolayı GVHH tedavisinde potent bir ajan olabilirler. GVHH tedavisinde MKH uygulamalarının güvenli ve etkili olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma vardır. Ancak MKH tedavisinin tedavi etkinliğini artırabilmek için, uygun doz, zaman, uygulama şartları ve protokolü, uygun MKH kaynağı, fenotipik özellikleri ve spesifik belirteçleri, ekspansiyon protokollerinin standardize edilmesi gereklidir. Klinik çalışmalarda potansiyel bir tedavi ajanı olarak ilerleyen MKH tedavisi, GVHH için ümit verici bir yöntem olarak görünmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hematopoietik Kök Hücre Nakli, Graft Versus Host Hastalığı, Mezenkimal Kök Hücre

## Abstract

Graft-versus-host disease (GVHD) is a hard and lethal complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. However, there have been only a few limited therapeutic options for the treatment of GVHD. Prednisolon is the first line treatment of the GVHD with the 30-50% success rate. Second line treatment for acute GVHD after failure of steroids is not well substantiated due to the lack of more effective drugs. Recently, a cell product mesenchymal stem cell (MSC) treatment has been to be used. MSC can be used as potential agents in treatment of GVHD because of its tissue repairing and immunomodulatory effects. There are lots of studies about effectiveness and safety of MCS in GVHD treatment. However, to improve the therapeutic efficiency of MSCs, elucidation of specific markers of MSC phenotypes, useful source of MSC, standardized protocols for expansion, and dosage, timing and route of administration are crucial. MSCs came to light as a promising treatment for GVHD and many clinical trials of the potential of MSCs as a therapeutic agent are in progress.

**Keywords:** Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Graft Versus Host Disease, Mesenchymal Stem Cell

## Giriş

Mezenkimal Kök Hücre (MKH)'ler kendi kendini yenileme ve farklılaşma potansiyeli olan, multipotent progenitör hücrelerdir. MKH'ler başta kemik, kıkırdak, yağ, tendon, stroma gibi bağ doku kökenli hücreler olmak üzere farklı dokulara dönüşebilirler. Kemik iliği başta olmak üzere, yağ dokusu, plasenta, kordon kanı, amniyon sıvısı, diş pulpası, karaciğer, dalak ve çeşitli fetal dokularda buldukları gösterilmiştir.<sup>1,2</sup>

MKH sekretomlarında bulunan sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak doku ve organ rejenerasyonuna katkıda bulunurlar. İmmünosupresif özellikleri nedeniyle kemik iliği nakli sonrasında graft versus host hastalığı (GVHH)'nın tedavisinde kullanıldığı gibi, otoimmün hastalıklar ve transplantasyon immunolojisi başta olmak üzere bir çok alanda klinik uygulama potansiyeline sahiptirler.<sup>1-5</sup>

GVHH nakil sonrası verici T hücrelerinin hasta dokularına karşı immün aracılı hasarı ve ağır inflamatuvar olaylar serisi olarak bilinir. Bu nedenle immünosupresif ilaçlar hastaların hayatta kalma şansını artırır. Ancak ağır GVHH olgularında tedavi oldukça zordur. Genellikle bu olgularda GVHH'na bağlı artmış enfeksiyonlar, sitopeniler ve multiorgan yetmezlikleri nedeniyle prognoz kötüdür ve mortalite yüksektir.

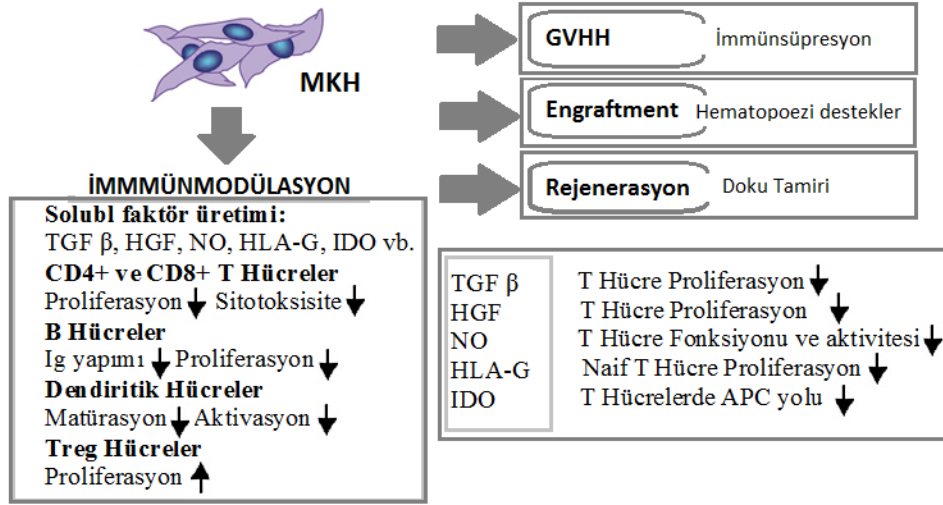
Son dönemde GVHH tedavisinde MKH uygulamaları; immünmodülatör etkileri, adoptif ve doğal immün cevabı düzenlemesinden dolayı alternatif bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. GVHH tedavisinde klinik denemeler şeklinde kullanılmaya başlanmıştır. Le Blanc<sup>6</sup> tarafından ağır akut GVHH tedavisinde MKH'lerin ilk kullanımından sonra tüm dünyada faz I ve II çalışmalar yapılmış, MKH tedavisinin klinik faydaları tanımlanmıştır.

Bu derlemede, GVHH kontrolünde kök hücre tedavisi olarak MKH uygulamaları, son yaklaşımlar, etki ve yan etkileri ile günümüzde GVHH tedavisindeki yeri araştırılacaktır.

## Mezenkimal Kök Hücrelerin immünmodülatör özellikleri

MKH'lerin en önemli ve ilgi çekici özelliği potent immünosupresif ve anti-inflamatuvar etkileridir. MKH'ler T hücre proliferasyonunu, majör histocompatibility complex (MHC) doku uyumu gözetmeksizin baskırlar.<sup>7-9</sup> MKH'ler zayıf MHC Class II molekülleri eksprese ederler, bu nedenle klinik çalışmalarda üçüncü

şahıslardan doku uyumu aranmaksızın MKH kullanılmaktadır. Ek olarak MKH'ler doğal ve adoptif immünite ile ilişkili diğer lenfositleri de etkileyebilmektedirler. B lenfositlerin çoğalmasını ve fonksiyonlarını baskılayabilir, <sup>8,10</sup> doğal öldürücü (NK) hücrelerin çoğalmasını baskılayabilir, sitotoksik aktivitesini, sitokin üretimini azaltabilir <sup>11</sup> ve dendritik hücrelerin (DC) farklılaşma, olgunlaşma ve aktivasyonunu önleyebilirler (Resim 1).<sup>12</sup>



**Resim 1 : MKH'lerin GVHH Tedavisinde İmmünsüpresif Özellikleri**

MKH'ler immünmodülatör etkilerini hücre-hücre arası ilişkiler ve sekretomlarında bulunan solubl faktörler ile gösterirler. MKH'ler özellikle transforming growth faktör (TGF-beta), hepatosit growth faktör (HGF), nitrik oksit (NO), HLA-G ve indolamine 2,3 dioxygenase (IDO) salgılayabilirler. <sup>9,13-15</sup> MKH'ler CD3+ T hücre grubu ile birlikte kültüre edildiklerinde, T hücre çoğalmasını baskılanırken, CD4+ CD25+ regülatuar T hücre (Treg) yüzdesi artmaktadır. Aynı zamanda anti-inflamatuar sitokinlerden TGF-beta ve interlökin 10 (IL-10) düzeyleri de artmaktadır. MKH'lerin Treg hücre grubu aktivasyonu GVHH, artrit, meme kanseri, astım ve diyabet modellerinde de izlenmiştir. <sup>16</sup>

Bu gözlemler MKH'lerin immünmodülasyonda T hücreler üzerine süpresyon ve indirekt olarak Treg hücrelerinin çoğalması ve aktivasyonu ile anahtar rol oynadıklarını göstermektedir. MKH'ler her zaman immünsüpresan olarak etki etmemektedir. MKH'lerin etkisi çevredeki inflammatuar durum veya hastadaki T helper lenfositler (Th1)'den salgılanan sitokinlerden alınan lisansa bağlıdır. <sup>17</sup> Sonuçta ortamda sitokinler ve proinflammatuar sitokin (IFN-γ) sayısı fazla ve akut bir inflamasyon varsa MKH anti-inflamatuar etkisi daha belirgin olmaktadır. <sup>18</sup> Bu durumlar yoksa MKH'lerde fibrotik değişiklikler başlamaktadır. <sup>17</sup> İn vitro çalışmalar göstermiştir ki, IFN-γ düzeyleri yüksek olan farelerde MKH uygulamalarının başarısı daha yüksektir. <sup>19</sup> Bu nedenle MKH uygulama zamanı önemlidir. Uygun bir inflammatuar çevre ve artmış pro-inflamatuar sitokinlerin bulunduğu ortamda ve zamanda MKH'lerin anti-inflamatuar etkisi en belirgin olacaktır. Diğer bir bakış açısı ile MKH'ler inflamasyonun en fazla olduğu ve doku yıkımının en fazla olduğu bölgelere daha çok gideceklerdir.

MKH'lerin immünmodülatör etkilerine ek olarak, solubl faktörler salgılayarak, transdiferasyonlarla veya hücre füzyonları ile hasarlı bölgede doku rejenerasyonunu arttırabilirler. <sup>20</sup>

#### **Akut GVHH ve MKH uygulamaları**

Le Blanc ve arkadaşları; üçüncü tam remisyonda ALL tanısı olan 9 yaşında bir erkek çocukta, akraba dışı HKHN sonrası gelişen steroide dirençli evre-IV ağır akut GVHH gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu sonrası ilk kez MKH kullanmışlardır. <sup>6</sup> Hasta daha önceden kullanılan pek çok tedaviye cevap vermemiştir. Hastanın annesinden alınan kemik iliğinden üretilen  $2 \times 10^6$  hücre/kg dozunda MKH naklin +73. günü hastaya verilmiştir. Tedaviden 4 gün sonra hastada düzelmeye belirtileri başlamıştır. Naklin yaklaşık +150. gününde GVHH semptomları tekrarlayan hastada tekrar MKH verilmiş ve hasta tamamen düzelmiştir. 2004 yılında yapılan bu klinik deneme, MKH'lerin GVHH tedavisinde potent etkilerini gösteren ilk bildirimdir ve daha sonra devam eden çalışmalar için bir köşe taşı olmuştur.

İlk denemelerde MKH tedavisi daha çok steroid dirençli GVHH tedavisinde çalışılmıştır. <sup>21-32</sup> Bunlardan Ringden ve arkadaşları 2006 yılında 8 steroid dirençli evre III-IV GVHH tedavisinde MKH tedavisi ile 6 hastada tam remisyona elde etmişlerdir. <sup>21</sup> Bu başarılı sonuçlardan sonra çok merkezli faz II çalışma European Group for Blood and Marrow Transplantation tarafından başlatılmıştır. Bu çalışmada 25 çocuk ve 30 erişkin steroid dirençli GVHH tanılı hastada, HLA uygun, HLA haploidentik veya üçüncü şahıslardan elde edilen kemik iliği kaynaklı MKH ile tedavi uygulanmıştır. Sonuçta %68 hastada tam remisyona elde edilmiş ve transplantasyon ilişkili mortalite (TRM) oranlarında düşüşler bildirilmiştir. <sup>23</sup> Böylece MKH tedavisinin steroid dirençli GVHH'nda etkili ve güvenli olduğu ve üçüncü şahıslardan MKH kullanılabileceği kanıtlanmıştır. Bu

özelliğinden dolayı MKH'lerin üçüncü şahıslardan saklanarak ve raf ürünü olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Prochymal (Osiris Therapeutics) bu alanda ticari ürün olarak üretilmiş ve FDA tarafından onaylanmış ilk MKH ürünüdür. Sağlıklı erişkin vericilerin kemik iliklerinden üretilmiş ve çok sayıda klinik çalışmada kullanılmıştır. Bu çalışmalardan biri de akut GVHH tedavisinde ilk sıra kullanımındır.<sup>25</sup> Akut GVHH tedavisinde steroid ve MKH birlikte kullanılmış ve hastaların %94 ünde cevap alınmıştır. Yine bu çalışmada infüzyonlar sırasında herhangi bir toksisite veya ektopik doku oluşumu bildirilmemiştir. Prochymal aynı zamanda 18 yaş altı çocuklarda, steroid dirençli evre III ve IV akut GVHH'nda haftada 2 kez 4 hafta kullanılmış ve toplamda 12 hastanın 7'sinde tam remisyon ve daha iyi sağ kalım elde edilmiştir.<sup>27</sup> Bu çalışmada MKH tedavisinin çocuklarda daha iyi cevap verdiği görülmüştür.

GVHH tedavisinde değişik zamanlar ve dozlarda MKH uygulaması sonucu bazen zayıf, bazen de çok başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin Osiris Therapeutics faz II çalışmasının çok başarılı sonuçlarından sonra faz III çalışmada zıt sonuçlar bildirilmiştir. Çift kör ve plasebo kontrolü bu faz III çalışmada üçüncü kişilerden MKH kullanımının güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak steroid dirençli ve yeni tanı akut GVHH tedavilerinde MKH tedavisi ile kontrol grubu arasında bir fark bulunamamıştır.<sup>26</sup> Sadece ciddi karaciğer GVHH olan çocuk hastalarda belirgin cevap elde edilmiştir.

GVHH tedavisinde MKH uygulamaları tarih sırasına göre **Tablo 1**'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Akut GVHH tedavisinde MKH uygulamaları

Yazarlar	Faz	Hasta Sayısı	MKH Dozu (x10 <sup>6</sup> )	MKH Kaynağı	GVHH Evre	Tam Remisyon (%)	Kısmi Remisyon (%)	Yorumlar
Le Blanc <sup>5</sup> 2004	I	1 (9yaş)	2	Kİ	IV	1 (%100)	-	Haploidentik vericiden (anne) ilk başarılı pilot uygulama
Ringden 2006	I	8	0,7-9	Kİ	III-IV	6 (%75)	2 (%25)	Steroid dirençli GVHH tedavisinde, haploidentik ve akrabadışı vericilerden elde edilmiş
Fang 2007	I	6	1	Yağ	III-IV	5 (%83)	-	Steroid dirençli GVHH tedavisinde, yağ doku kaynaklı MKH güvenli ve etkili bulunmuş, Kİ dışındaki MKH kaynakları da ümit verici
Le Blanc 2008	II	55	0,4-9	Kİ	II-IV	30 (%54,5)	9 (%16,4)	Steroid dirençli GVHH tedavisinde, vericiler kardeş, haplo ve üçüncü şahıslardan, hepsi de etkili, 2 ile 5 doz arasında kullanılmış, tam cevap verenlerde TRM düşük ve sağ kalım daha iyi
Von Bonin 2008	I	13	0,6-1,1	Kİ	III-IV	2 (%15)	5 (%38)	Steroid dirençli GVHH tedavisinde, MKH vericilerden alınan platelet lizati içeren medium ile ekspansiyon edilmiş
Kebriaei 2009	II	31	2-8	Kİ Prochymal	II-IV	24 (%77)	5 (%16)	İlk üçüncü şahıslardan elde edilmiş FDA onaylı MKH (Prochymal), hastalar yeni tanı ve steroid ile birlikte MKH almışlar, 21 hasta evre II, 8 evre III, 3 evre IV GVHH mevcut
Osiris Therapeutics 2011	III	192	farklı	Kİ Prochymal	II-IV	86 (%45)	-	Steroid dirençli ve yeni tanı gruplarında plasebo ile arada anlamlı fark yok, henüz yayınlanmadı
Prasad 2011	I	12	2-8	Kİ Prochymal	III-IV	7 (%58)	2 (%17)	Steroid dirençli GVHH tedavisinde, çocuklarda universal donor Prochymal ile yapılmış ilk çalışma, GIS tutulumunda daha iyi, haftada 2 kez 4 hafta
Herrmann 2012	I	12	2	Kİ	II-IV	7 (%58)	4 (%38)	Steroid dirençli GVHH tedavisinde, haploidentik ve haftada 2 kez 4 hafta
Resnick 2013	I	50	1,7	Kİ	II-IV	17 (%34)	16 (%32)	Steroid dirençli GVHH tedavisinde, genç hastalar ve ilk doza cevap verenlerde sonuçlar daha iyi
Kurtzberg 2014	I	75	2	Kİ Prochymal	II-IV	46 (%61,3) tam ve kısmi		3 günlük steroid tedavisi ile yeterli yanıt alınmayan tüm akut GVHH olan çocuklarda Prochymal kullanılmış, cilt tutulumunda daha iyi cevap (%75,6), haftada 2 kez 4 hafta
Introna 2014	I	40	1,5	Kİ	II-IV	11 (%27,5)	16 (%40)	Steroid dirençli GVHH tedavisinde 5-7 gün ara ile an az 2 doz ve ortalama 3 doz, toplamda %67,5 cevap, düşük evre hastalarda daha iyi cevap
Sanchez-Guijo 2014	I	25	1,1	Kİ	II-IV	11 (%46)	6 (%25)	Steroid dirençli GVHH tedavisinde 1,4, 11, 18. Günlerde 4 doz, çoğu olgu iki doz almış, toplamda %71 cevap, üçüncü şahıslardan elde ve cryopreservatif MKH kullanılmış

Son dönemde yapılan çalışmalarda, MKH tedavisinin özellikle steroid dirençli GVHH tedavisinde %60-70 oranında tam ve kısmi cevap verdiği bildirilmektedir. Uygulama şekilleri gruplarda haftada iki kez 4 hafta veya 4-7 gün aralıklarla 3-4 doz şeklinde farklılıklar göstermesine rağmen en az iki dozun verilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. MKH kaynağı genellikle kemik iliği olmakla birlikte, umbilikal kord ve yağ dokusunun da üstün özellikleri olabileceği bildirilmektedir.<sup>22,33</sup> Vericiler kardeş, haplo ve üçüncü şahıslardan, hepsi de etkili bulunmuş, ayrıca dondurma işlemleri ve platelet lizati ile ekspansiyon işlemlerinde de başarılı sonuçlar vermiştir. Çalışmalarda tedaviye cevap oranlarındaki farklılıklar, hasta çeşitliliği yanında muhtemel ki, bu uygulama farklılıklarından da kaynaklanmaktadır. Bu nedenle MKH tedavisinin kaynağı, üretimi, dondurma, ekspansiyon, hastaya verilmiş şekli ve dozu, birlikte kullanılan ilaçlar basamaklarında bilgiler arttıkça etkinlikte artacaktır. Bütün bu çalışmalar sonucunda, akut GVHH yönetiminde MKH tedavisi ümit verici görülmektedir. Özellikle steroid dirençli olan olgularda MKH tedavisi akılda tutulmalıdır. Akut GVHH tedavisinde ilk sıra ve profilaksisinde ise yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kronik GVHH ve MKH uygulamaları

MKH uygulamalarının kronik GVHH hastalarındaki terapötik etkisi daha az çalışmada değerlendirilmiştir ve sonuçlar net değildir. Bazı çalışmalarda başarılı sonuçlar bildirilirken, çoğu MKH çalışmasında kronik GVHH tedavisinde akut GVHH'ndan daha az etkili olduğu belirtilmektedir.<sup>28,34-38</sup> Bu konuda önemli bir çalışma olan Weng ve arkadaşlarının çalışmasında, steroid dirençli kronik GVHH'de 19 hastanın 14'ünde (%73.7) MKH tedavisine cevap bildirilmekle birlikte sadece 4 hastada tam cevap vardır. Hastaların çoğunda kısmi veya miks cevap bildirilmektedir.<sup>38</sup> Ek olarak, çalışmada MKH tedavisinin güvenli olduğu, infüzyon ilişkili toksisitenin görülmediği, ancak etkinin sınırlı olduğu anlaşılmaktadır. Kronik GVHH tedavisinde MKH uygulamaları **Tablo 2'**de özetlenmiştir. Bu konuda MKH etkinliğini tanımlayacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

**Tablo 2.** Kronik GVHH tedavisinde MKH uygulamaları

Yazarlar	Faz	Hasta Sayısı	MKH Dozu (x10 <sup>6</sup> )	MKH Kaynağı	GVHH (Organ)	Tam Remisyon (%)	Kısmi Remisyon (%)	Yorumlar
Muller 2008	I	3	2	Kİ	Cilt	1 (%33)	-	Verciciler kardeş, haplo ve üçüncü şahıslardan, çocuk hasta, relaps ve toksisite yok
Zhang 2009	I	12	0,4-2,1	Kİ	Kronik	3 (%25)	6 (%50)	Verciciler kardeş, haplo ve üçüncü şahıslardan, 2-3 doz uygulama, tedavi sonrası CD4/CD8 ve Treg sayılarında yükselme
Lucchini 2010	I	5	1,1	Kİ	Cilt mukozaya	1 (%20)	2 (%40)	Üçüncü şahıslardan elde edilmiş MKH, iki doz uygulama
Zhou 2010	I	4	1-2	Kİ	Sklerodermal	4 (%100)	-	Kemik içine uygulama yapılmış, hepsinde anlamlı düzleme
Weng 2010	I	19	0,6	Kİ	Kronik	4 (%21)	10 (%52)	İmmünyüpresyon ve MKH birlikte ilk çalışma, immünyüpresyonu erken kesilenlerde prognoz daha iyi, 1-5 MKH infüzyonu
Herrmann 2012	I	7	2	Kİ	Kronik	1 (%12)	3 (%43)	Kronik GVHH tedavisinde, haploidentik ve haftada 2 kez 4 hafta

### GVHH profilaksisinde MKH uygulamaları

GVHH profilaksisinde MKH tedavisinin etkili olmadığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, etkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.<sup>3,4,39</sup> GVHH önlemek için verilen MKH uygulamaları azdır. Çoğu çalışmada MKH hematopoietik kök hücrelerle birlikte verilmektedir. Bu şekilde, GVHH profilaksisi ve engraftmanı güçlendirme özellikleri incelenmektedir. Bu çalışmalardaki en önemli nokta güvenlik ve hematopoietik kök hücre ile birlikte MKH'lerin uygulanabilirliğidir.

Sonuç olarak çalışmalarda infüzyon ilişkili yan etki ve diğer MKH ilişkili geç yan etkilerin hemen hiç görülmediği bildirilmektedir.

MKH ko-infüzyonları yapılan bir çalışmada nakil sonrası evre II-IV GVHH kümülatif oranı %45 ve bir yıllık mortalite oranı %10 iken, historik kontrol hastalarında bu oran GVHH için %56 ve mortalite oranı %31 bulunmuştur.<sup>40</sup> Başka bir çalışmada da hematolojik maligniteli hastalarda MKH ko-infüzyonu yapılan ve yapılmayan gruplarda evre II-IV GVHH gelişimi %11 ve %53 gibi belirgin farklı bulunmuştur.<sup>41</sup> Bu çalışmalardaki hasta sayıları az olmakla birlikte MKH ile GVHH profilaksisinin etkili olabileceği düşünülmektedir. MKH infüzyonunun hematopoietik kök hücre ile ko-infüzyonu yerine myeloid engraftman döneminde verildiği bir çalışmada ise, MKH gruplarında 19 hastada 1 GVHH görülürken, kontrol grubunda bu oran 18 hastada 6 bulunmuştur.<sup>42</sup> Bu çalışmalarda hasta sayısı az olmakla birlikte aradaki fark anlamlı bulunmuştur. Bu nedenle MKH tedavisinin GVHH profilaksisinde kullanımı için randomize faz II klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### GVHH tedavisinde hangi hastalarda MKH daha başarılı olmaktadır

Çalışmalarda pediatrik hastalarda MKH tedavisinin daha başarılı olduğu görülmüştür.<sup>23,29</sup>

İlk çalışmalarda MKH kaynağı genellikle kemik iliği idi. Sonradan diğer MKH kaynakları, yağ dokusu ve umbilikal kordon kanı da çalışmalarda kullanılmıştır.<sup>22,23</sup> Wu ve arkadaşları ilk kez umbilikal kordon kanı kaynaklı MKH uygulamasının GVHH tedavisinde kemik iliğinden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.<sup>33</sup> Ancak bu verileri kesinleştirecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; akut GVHH cilt tutulumunda MKH tedavisi daha etkili görülmektedir.<sup>25,36</sup> Bazı çalışmalarda ise, MKH tedavisinin GIS ve karaciğer tutulumunda daha başarılı olduğuna dair bilgiler mevcuttur. Osiris Therapeutics tarafından Prochymal ile yapılan faz III çalışmada, akut GVHH ilk sıra tedavisinde steroid+prochymal grubunda hastaların büyük çoğunluğu cilt tutulumu idi. Buna karşın steroid dirençli GIS ve karaciğer GVHH tedavisinde başarı oranları daha yüksek idi.<sup>26</sup> Bu sonuçta ikinci grubun steroid dirençli grup olması, cilt grubunun ise ilk tedavide MKH almış olması etkili olabilir.

Çalışmaların çoğunda MKH tedavisi steroid tedavisine dirençli akut GVHH'nda kullanılmıştır.<sup>21-24,26-29,31,32</sup> Akut GVHH, kronik GVHH ve GVHH profilaksisinde yapılmış çalışmalar azdır. Mevcut çalışmalarda kronik GVHH ve GVHH profilaksisinde MKH tedavisinin daha az etkili olduğu bildirilmektedir. Akut ve kronik GVHH olan hastaların birlikte tedavi edildiği çalışmalarda Akut GVHH tedaviye daha fazla cevap

vermektedir.<sup>28,36</sup> Profilaktik tedavi çalışmalarında ise akut GVHH riskinde kontrole göre azalma izlenirken, kronik GVHH için değişiklik yoktur.<sup>42</sup>

### **MKH tedavisinin yan etkileri**

Çalışmalarda erken veya geç dönemde MKH infüzyonu ile ilgili bir yan etki bildirilmemiştir. Ayrıca yeni bir doku oluşumu da bildirilmemiştir. Sonuç olarak MKH tedavisi, hücre kaynağından bağımsız olarak, erişkin ve çocuk hastalarda çoklu infüzyonlarda kullanılabilir.

Preklinik çalışmalarda, MKH'lerin tümör gelişimini mikroçevreyi destekleyerek artırdığı bilinmektedir. GVHH profilaksisinde kullanılan MKH infüzyonları hematolojik malignitesi olan hastalarda GVHH riskini azaltmakla birlikte, relaps riski de kontrol gurubuna göre artmaktadır.<sup>41</sup> Bu durum MKH tedavisinin aynı zamanda GVL etkisini azalttığını göstermektedir. Ancak bu durumun aleyhine çalışmalarda mevcuttur. MKH tedavisi akut GVHH ve graft rejeksiyonlarını azaltırken relaps riski değişmemektedir.<sup>40</sup> Bu konuda kesin karar vermek için yeterli çalışma mevcut değildir.

MKH tedavisi ile ilgili diğer bir konu da malign transformasyon potansiyelidir. Özellikle mürin MKH'lerin uzun dönem kültürlerinde malign transformasyon bildirilmiştir.<sup>43</sup> Ancak GVHH tedavisinde MKH kullanımlarında hiçbir çalışmada malign transformasyon gözlenmemiştir. Yine de MKH tedavisinde uzamış kültürlerden ve gereksiz manüplasyonlardan kaçınılmalıdır.

Çalışmalarda MKH infüzyonu alan hastalarda CMV enfeksiyonunun maskelendiği belirtilmektedir.<sup>44</sup> Bu nedenle hastalarda MKH tedavisi öncesi CMV durumunu değerlendirilmesi önerilmektedir. MKH tedavisinin enfeksiyonları artırdığı veya azalttığına dair ise çelişkili araştırmalar devam etmektedir.<sup>45</sup>

### **Sonuç**

Günümüzde MKH tedavisi petri kaplarından kliniklere ulaşmış, infüzyon ilişkili toksisitesi ve yan etkisi nerede ise olmayan, faz çalışmalarında güvenilirliği kanıtlanmış önemli bir tedavi şeklidir. MKH'lerin immünmodülatör etkileri preklinik ve klinik çalışmada kanıtlanmıştır. GVHH tedavisinde etkili olduğu da pek çok klinik çalışmada gösterilmiştir. Ancak GVHH tedavisinde uygun doz, zaman, uygulama şartları ve protokolü, MKH kaynağı ve tanımı yapılabildiği, fenotipik özellikleri ve spesifik belirteçleri daha net belirlendiği, ekspansiyon protokolleri standardize edildiği zaman tedavi etkinliği daha belirgin ve optimal olacaktır. Son çalışmalarda MKH tedavisi ile birlikte kullanılan ilaçlarla etkinliğinin artabileceği düşünülmektedir. İleride MKH ve immünsüpresif ilaç kombinasyonları ve protokolleri gündeme gelecektir. Ayrıca MKH tedavisini geliştirmek için gen düzenlemeleri ve daha aderent MKH çeşitleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak, MKH tedavisi akut GVHH için steroid sonrası tedavide yerini bulmuş görünmektedir. Akut GVHH ilk sıra tedavide, profilakside ve kronik GVHH tedavisinde ise bilgi birikiminin artması ve çok merkezli preklinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Kaynaklar**

1. Kim N, Cho SG. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *Korean J Intern Med.* 2013;28(4):387-402.
2. Wang S, Qu X, Zhao RC. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *J Hematol Oncol.* 2012;30:19.
3. Kim N, Im KI, Lim JY, Jeon EJ, Nam YS, Kim EJ et al. Mesenchymal stem cells 50rth treatment and prevention of graft-versus-host disease: experiments and practice. *Ann Hematol.* 2013;92(10):1295-308.
4. McGuirk JP, Weiss ML. Promising cellular therapeutics for prevention or management of graft-versus-host disease (a review). *Placenta.* 2011;32:S304-10.
5. Kim EJ, Kim N, Cho SG. The potential use of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Mol Med.* 2013;10;45:e2.
6. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Gotherstrom C, Hassan M, Uzunel M et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 2004;363(9419):1439-1441.
7. English K, Ryan JM, Tobin L, Murphy MJ, Barry FP, Mahon BP. Cell contact, prostaglandin E(2) and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4+CD25 (high) forkhead box P3+ regulatory T cells. *Clin Exp Immunol* 2009;156(1):149-160.
8. Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, Lam EW, Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood* 2005;105(7):2821-2827.
9. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, Matteucci P et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002;99(10):3838-3843
10. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood* 2006;107(1):367-372.
11. Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood* 2008;111(3):1327-1333.
12. Jiang XX, Zhang Y, Liu B, Zhang SX, Wu Y, Yu XD et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2005;105(10):4120-4126.
13. Keating A. How do mesenchymal stromal cells suppress T cells? *Cell Stem Cell* 2008;2(2):106-108.
14. Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell* 2008;2(2):141-150.

15. Meisel R, Zibert A, Laryea M, Gobel U, Daubener W, Dilloo D. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood* 2004;103(12):4619–4621.
16. Ye Z, Wang Y, Xie HY, Zheng SS. Immunosuppressive effects of rat mesenchymal stem cells: involvement of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7(6):608–614.
17. Marigo IDF. The immunomodulatory properties mesenchymal stem cells. *Semin Immunopathol* 2011;33:593–602.
18. Dazzi F, Marelli-Berg FM. Mesenchymal stem cells for graft-versus-host disease: close encounters with T cells. *Eur J Immunol* 2008;38(6):1479–1482.
19. Polchert D, Sobinsky J, Douglas G, Kidd M, Moadsiri A, Reina E. IFN-gamma activation of mesenchymal stem cells for treatment and prevention of graft versus host disease. *Eur J Immunol* 2008;38(6):1745–1755.
20. Joo SY, Cho KA, Jung YJ, Kim HS, Park SY, Choi YB et al. Bioimaging for the monitoring of the in vivo distribution of infused mesenchymal stem cells in a murine model of the graft-versus-host reaction. *Cell Biol Int* 2011;35(4):417–421.
21. Ringdén O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lonnie H et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006;81(10):1390–1397.
22. Fang B, Song Y, Liao L, Zhang Y, Zhao RC. Favorable response to human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplant Proc.* 2007;39(10):3358–62.
23. Le Blanc K, Frassonni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008;371(9624):1579–1586.
24. von Bonin M, Stölzel F, Goedecke A, Richter K, Wuschek N, Hölig K et al. Treatment of refractory acute GVHD with third-party MSC expanded in platelet lysate-containing medium. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(3):245–51.
25. Kebriaei P, Isola L, Bahceci E, Holland K, Rowley S, McGuirk J et al. Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(7):804–811.
26. Osiris Therapeutics, Inc. Osiris Therapeutics announces preliminary results for prochymal phase III GvHD Trials. *Business Wire.* Accessed 2009;7 Sept 2012.
27. Prasad VK, Lucas KG, Kleiner GI, Talano JA, Jacobsohn D, Broadwater G et al. Efficacy and safety of ex vivo cultured adult human mesenchymal stem cells (Prochymal) in pediatric patients with severe refractory acute graft-versus-host disease in a compassionate use study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(4):534–541.
28. Herrmann R, Sturm M, Shaw K, Purtill D, Cooney J, Wright M et al. Mesenchymal stromal cell therapy for steroid-refractory acute and chronic graft versus host disease: a phase I study. *Int J Hematol.* 2012;95(2):182–8.
29. Resnick IB, Barkats M, Shapira MY, Stepensky P, Bloom AI, Shimoni A et al. Treatment of severe steroid resistant acute GVHD with mesenchymal stromal cells (MSC). *Am J Blood Res.* 2013;3(3):225–38.
30. Kurtzberg J, Prockop S, Teira P, Bittencourt H, Lewis V, Chan KW et al. Allogeneic human mesenchymal stem cell therapy (remestemcel-L, Prochymal) as a rescue agent for severe refractory acute graft-versus-host disease in pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(2):229–35.
31. Introna M, Lucchini G, Dander E, Galimberti S, Rovelli A, Balduzzi A et al. Treatment of graft versus host disease with mesenchymal stromal cells: a phase I study on 40 adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Mar;20(3):375–81.
32. Sánchez-Guijo F, Caballero-Velázquez T, López-Villar O, Redondo A, Parody R, Martínez C et al. Sequential Third-Party Mesenchymal Stromal Cells Therapy for Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Jun 19. pii: S1083-8791(14)00365-6.
33. Wu KH, Chan CK, Tsai C, Chang YH, Sieber M, Chiu TH et al. Effective treatment of severe steroid-resistant acute graft-versus-host disease with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *Transplantation* 2011;91(12):1412–1416.
34. Müller I, Kordowich S, Holzwarth C, Isensee G, Lang P, Neunhoeffer F et al. Application of multipotent mesenchymal stromal cells in pediatric patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood Cells Mol Dis.* 2008;40(1):25–32.
35. Zhang LS, Liu QF, Huang K, Zhang Y, Fan ZP, Huang SL. [Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant chronic graft-versus-host disease]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2009;48(7):542–6.
36. Lucchini G, Introna M, Dander E, Rovelli A, Balduzzi A, Bonanomi S et al. Platelet-lysate-expanded mesenchymal stromal cells as a salvage therapy for severe resistant graft-versus-host disease in a pediatric population. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(9):1293–1301.
37. Zhou H, Guo M, Bian C, Sun Z, Yang Z, Zeng Y et al. Efficacy of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of sclerodermatous chronic graft-versus-host disease: clinical report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(3):403–12.
38. Weng JY, Du X, Geng SX, Peng YW, Wang Z, Lu ZS et al. Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(12):1732–1740.
39. Herrmann RP, Sturm MJ. Adult human mesenchymal stromal cells and the treatment of graft versus host disease. *Stem Cells Cloning.* 2014;28;7:45–52.
40. Baron F, Lechanteur C, Willems E, Bruck F, Baudoux E, Seidel L et al. Cotransplantation of mesenchymal stem cells might prevent death from graft-versus-host disease (GVHD) without abrogating graft-versus-tumor effects after HLA-mismatched allogeneic transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(6):838–847.
41. Ning H, Yang F, Jiang M, Hu L, Feng K, Zhang J et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study. *Leuk: Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund UK* 2008;22(3):593–599.
42. Kuzmina LA, Petinati NA, Parovichnikova EN, Lubimova LS, Gribanova EO, Gaponova TV et al. Multipotent mesenchymal stromal cells for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease—a phase II study. *Stem Cells Int* 2012;968213.
43. Lepperdinger G, Brunauer R, Jamnig A, Laschober G, Kassem M. Controversial issue: is it safe to employ mesenchymal stem cells in cell-based therapies? *Exp Gerontol* 2008;43(11):1018–1023.
44. Meisel R, Heseler K, Nau J, Schmidt SK, Leineweber M, Pudelko S et al. Cytomegalovirus infection impairs immunosuppressive and antimicrobial effector functions of human multipotent mesenchymal stromal cells. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:898630.
45. Balan A, Lucchini G, Schmidt S, Schneider A, Tramsen L, Kuçi S et al. Mesenchymal stromal cells in the antimicrobial host response of hematopoietic stem cell recipients with graft-versus-host disease—friends or foes? *Leukemia.* 2014 Apr 3.