

*PREHLADNÝ REFERÁT*

---

**IMUNOABLÁCIA S NÁSLEDNOU TRANSPLANTÁCIOU  
KMEŇOVÝCH HEMATOPOETICKÝCH BUNIEK ALEBO BEZ  
NEJ AKO INTENZÍVNA TERAPIA ZÁVAŽNÝCH  
AUTOIMUNITNÝCH OCHORENÍ**

**NOVÉ PERSPEKTÍVY, NOVÉ PROBLÉMY**

A.M. MARMONT

**IMMUNOABLATION FOLLOWED OR NOT BY  
HEMATOPOIETIC STEM CELLS AS AN INTENSE THERAPY  
FOR SEVERE AUTOIMMUNE DISEASES (SADs)**

**NEW PERSPECTIVES, NEW PROBLEMS**

IInd Division of Hematology and Stem Cell Transplantation Centre, S. Martino's Hospital, Genoa, Italy

**Súhrn**

Vynikajúce experimentálne výsledky, ktoré sa dosiahli pomocou transplantácie alogénnych a dokonca aj autológnych kmeňových buniek pri autoimunitných ochoreniach (AIO) znamenali značný impulz pre vyskúšanie takýchto prístupov v liečbe pacientov s refraktérnymi/recidivujúcimi ťažkými AIO. U malého počtu pacientov so súčasne sa vyskytujúcimi AIO a malignitami boli povzbudivé výsledky po transplantácii alogénnych kmeňových buniek. Napriek uchytaniu sa darcovských imunitných buniek vzniklo zopár recidív. Ak sa potvrdí účinok implantátu proti autoimunitě, nemyeloablatívne alogénne postupy sa môžu stať veľmi užitočnými. Medzičasom sa po celom svete na liečbu AIO používa transplantácia autológnych implantátov kmeňových buniek z periférnej krvi. Výsledky sú povzbudivé, dosahujú sa však skôr remisie ako vyliečenie. Pri niektorých chorobách, najmä pri roztrúsenej skleróze, sa dosahujú lepšie výsledky ako pri použití konvenčných liečebných postupov. Intenzívnou imunosupresiou ako monoterapiou sa podarilo dosiahnuť dlhodobú remisiu, čo dokazuje, že autológne kmeňové bunky majú hlavné záchranné účinky. Je zrejme, že sú potrebné ďalšie klinické štúdie. **Kľúčové slová:** imunoablácia, autoimunitné ochorenia, intenzívna terapia.

**Summary**

The excellent experimental results obtained with allogenic and even autologous stem cell transplantation for autoimmune diseases (ADs) have given considerable impetus to similar treatments for refractory/relapsing patients with severe ADs. Encouraging results following allogeneic SC transplantation have been reported in small numbers of patients with coexisting ADs and malignancies. However a few relapses have occurred despite donor immune cell engraftment. If a GVA effect will be confirmed, the nonmyeloablative allogeneic procedures could become extremely useful. In the meantime autologous transplantation using peripheral blood SC is currently being performed world-wide to treat ADs. Results are encouraging, but remissions rather than cures have been obtained. In some diseases, especially multiple sclerosis, results are superior to those obtained with conventional therapies. Long term remissions have also been obtained by intense immunosuppression alone, demonstrating that autologous SC have mainly a rescue effect. Further clinical trials are clearly indicated.

**Key words:** immunoablation, autoimmune diseases, intensive therapy.

## ÚVOD

Odhady prevalencie autoimunitných ochorení (AIO) v západných krajinách sú medzi 3 % (1) až 6–7 % (2) obyvateľstva. Zoznam AIO stúpa, najmä kvôli lepšiemu náhľadu do patogenézy viacerých ochorení, ktorých pôvod sa po dlhé roky považoval za neznámy. Zistenie, že niektoré ochorenie u človeka vychádza z autoimunitnej základne, je niekedy veľmi problematické, boli však opakovane navrhnuté uspokojivé kritériá (3), ktoré sa všeobecne aj používajú. Autoimunita sa síce považuje za stálu nedostatočnosť integrovaného pletiva zložiek a nie za dôsledok špecifických zakázaných klonov (4), v praxi možno ochorenia bezpečne klasifikovať ako autoimunitné, ak preukazujú definované reakcie proti vlastným antigénom organizmu ako hlavnú súčasť svojej patogenézy. Zložitosť rozlišovania medzi vnútornými a vonkajšími etiologickými a patogenetickými mechanizmami ešte podporuje rozmanitosť, ktorou sa vyznačujú jednotlivé AIO a dokonca i podskupiny konkrétnych ochorení (5). Nie je známe, či protilátková odpoveď pri systémových AIO je daná antigénom, napr. že imunitný systém reaguje na vlastné proteíny, ktoré sa stali autoantigénymi (6), alebo či AIO predstavujú primárnu dysfunkciu imunitného systému (7). Uvedené dve hypotézy sa vzájomne nevyklúčujú a v súčasnosti prevláda názor, že ide o kombináciu genetických faktorov, ktoré reagujú na spúšťacie faktory životného prostredia (8), ktoré v konečnom dôsledku zahrňujú exogénne, ako aj endogénne faktory.

Väčšinu AIO možno dostať pod kontrolu v uspokojivom rozsahu konvenčnými terapeutickými zásahmi do imunitného systému, existuje však tvrdé jadro refraktérnych/recidivujúcich proti liečbe rezistentných AIO (9), pre ktoré sa vhodne navrhuje označenie „maligna autoimunita“ (10). Ako nedávno poznamenali Mackay a Rose (11), posvätný grál terapie je cieľená liečba, ktorá by špecificky zničila patogénne klony, ktoré sú zodpovedné za AIO. K ideálu sme sa však zatiaľ nepriblížili.

Intenzívna imunosupresia („imunoablácia“) s následnou transplantáciou alogénnych alebo autológnych hemolymfopoetických kmeňových buniek (HKB) je relatívne nový terapeutický prístup, ktorý som navrhol ako prvý pre liečbu závažných refraktérnych prípadov systémového lupus erythematosus (SLE) (12). Imunoablácia viedla k povzbudivým výsledkom u pacientov s AIO, u ktorých sa vykonala transplantácia alogénnej kostnej drene v dôsledku súčasne sa vyskytujúcich hematologických malignít. Množstvo predbežných výskumov s transplantačnými postupmi u experimentálnych zvierat poskytlo veľmi zaujímavé výsledky. Vzápätí nasledovali návrhy na prenos týchto povzbudivých výsledkov do klinickej praxe (12, 13). Boli zverejnené práce o alogénnych transplantáciách kostnej drene (alo-BMT) pre súbežne sa vyskytujúce ochorenia (AIO a malignity). Nasledovali klinické štúdie etapy I a II vďaka úsiliu Európskej

skupiny pre transplantáciu kostnej drene (EBMT) a Európskej ligy proti reumatizmu (EULAR), ako aj Národnej kolaboratívnej štúdie transplantácie kmeňových buniek pri autoimunitných ochoreniach. Bolo zverejnených viacero vyčerpávajúcich prehľadných článkov o experimentálnych (14, 15, 16) a klinických (8, 17–24) aspektoch týchto prístupov.

## VÝSLEDKY U ZVIERACÍCH MODELOV

Táto predklinická oblasť je veľmi rozsiahla a nemožno ju na tomto mieste prediskutovať do hĺbky. Po prvom dôkaze prenosu/vyliečenia SLE u myši roku 1974 (25) sa najdôležitejšie výsledky týchto experimentálnych štúdií týkajú: 1. identity bunkových elementov zodpovedných za prenos autoimunity, 2. možného účinku implantát–autoimunita po alo-BMT a 3. terapeutického potenciálu transplantácie autológnych kmeňových buniek (SCT). Prvý bod ostáva stále kontroverzným. Predpokladá sa, že AIO, alebo prinajmenej experimentálne AIO, sú ochoreniami polyklonálnych kmeňových buniek (15).

Významný terapeutický účinok alo-BMT pri leukémii a iných maligných ochoreniach je známy vzťah implantátu a leukémie (26). Pravdepodobný účinok implantátu na autoimunitu podporujú pokusy, ktoré ukazujú, že alogénny chimérizmus, ktorý sa dosahuje subletálnym ožarovaním s následnou alogénnou transplantáciou, dokáže zabrániť vzniku diabetu a dokonca dokáže zvrátiť inzuliniditu prítomnú u neobéznych diabetických myši (NOD), kým ten istý ožarovací protokol, no bez alogénnej transplantácie HSC (hematopoetických kmeňových buniek) nie je dostatočný (27). Podobný účinok sa dosiahol subletálnym prípravným režimom a monoklonálnymi protilátkami proti CD154 (28). Tieto experimentálne zistenia poukazujú na vhodnosť nízkodávkovaného prípravného režimu pre alogénne transplantácie pri AIO (8, 22, 23).

Neočakávaným, no provokujúcim zistením (14, 16, 21) bolo, že transplantácia autológnych (a pseudoautológnych) HSC je rovnako účinná v liečbe adjuvantnej artritídy u myši (29) a experimentálnej autoimúnej encefalomyelitídy (30), aj keď sa ukázalo, že alogénny transplantát je v liečbe tohto druhého ochorenia lepší.

## KLINICKÉ VÝSLEDKY

### *Potransplantačná autoimunita*

Pojem adoptívnej autoimunity bol navrhnutý roku 1992 a označuje sa ním prenos autoimunitného ochorenia od darcu HSC na príjemcu (31). Ak možno preukázať priamy prenos patogénnych lymfocytov alebo HSC, ktoré vytvárajú autoreaktívne klony, od darcu, patogenéza je jasná. V mno-

hých iných prípadoch však možno AIO pripísať „imunologickému chaosu“ (32) alebo nerovnováhe, ktorá charakterizuje stav po transplantácii.

#### *Ústup existujúceho autoimunitného ochorenia po transplantácii alogénnej kostnej drene*

Vo väčšine takýchto prípadov u pacientov, ktorí predtým mali AIO, vzniklo malígne ochorenie krvi, ktoré si vyžiadalo transplantáciu. Ak by sa získaná aplastická anémia klasifikovala ako *bona fide* autoimunitné ochorenie (33), potom by samozrejme bola najbežnejším autoimunitným ochorením, ktoré sa bude liečiť alogénnou transplantáciou. Je to však špeciálny stav, o ktorom tu nebudeme diskutovať.

Deväť pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) dostalo alo-BMT od HLA-identických darcov – súrodencov, ako liečbu ťažkej aplastickej anémie (SAA), ktorá vznikla po liečbe soľami zlata (5, 23, 34, 35, 36). U všetkých pacientov sa dosiahla remisia, traja však zomreli na následky transplantácie (úmrtie súvisiace s transplantáciou, TRM). Z ostatných 5 pacientov sú traja v kompletnej remisii artritídy (jeden je v kompletnej remisii už 20 rokov (35)), u jedného sa vyvinula pozitívna reumatoidného faktora a u jedného došlo k recidíve 2 roky po transplantácii, a to aj napriek tomu, že imunitný systém pacienta mal z 98,5 % pôvod v darcovom systéme (37). Recidíva sa pozorovala aj u jedného pacienta so psoriázou a artropatiou po alogénnej transplantácii (38). Vznik recidívy napriek úplnej rekonštitúcii z hemolymfopoetického systému darcu môže súvisieť s vnútornou vnímavosťou transplantovaného imunitného systému (HLA identického s pacientovým) voči silným autoantigénym stimulom.

V rokoch 1982 až 1992 sa v Seattli uskutočnila transplantácia alogénnej drene 6 pacientom s Crohnovou chorobou a leukémiou (39). Jeden pacient zomrel na septikémiu 97 dní po transplantácii, zvyšných 5 bolo sledovaných viac rokov po transplantácii (4,5; 5,8; 8,4; 9,9 a 15,3 roka). Štyria z týchto hodnotiteľných 5 pacientov nemali po transplantácii známky Crohnovej choroby. Iba jeden pacient so zmiešaným darcovsko-príjemcovským chimérizmom hematopoetických buniek zaznamenal recidívu Crohnovej choroby, ako aj myeloidnej leukémie, a to 1,5 roka po transplantácii.

Dvaja pacienti s Evansovým syndrómom (ES), čo je kombinácia autoimunitnej hemolytickej anémie (AIHA) a imunitne podmienenej trombocytopenickej purpury, sa podrobili alogénnej transplantácii (40). 5-ročný chlapec, ktorý od detstva trpel recidivujúcim život ohrozujúcim ES, prekonal úspešne transplantáciu pupečníkovej krvi od HLA-identického súrodenca (41). Autoprotilátky vymizli úplne, pacient však 9 mesiacov po transplantácii zomrel na zlyhanie pečene. U dieťaťa s thalassemia media vznikla AIHA, ktorá bola dostatočne závažná na to, aby sa urobil pokus o autológnu transplantáciu. Remisia bola krátka, k recidíve došlo s dramatickým objavením sa hemolýzy. Dieťa sa na-

koniec podarilo vyliečiť pomocou alo-BMT od dobrovoľného nepríbuzného darcu (42). Môže ísť o prvý klinický dôkaz, že alo-SCT disponujú vyšším liečivým potenciálom ako auto-SCT.

#### AUTOLÓGNA TRANSPLANTÁCIA V LIEČBE AUTOIMUNITNÝCH OCHORENÍ

Transplantácia autológnych HSC (ASCT) z drene, alebo v súčasnosti takmer výlučne z periférnej krvi, sa používa podstatne častejšie na liečbu AIO ako transplantácia alogénnych buniek, a to z dvoch príčin: povzbudzujúce výsledky z Rotterdamu (14, 29, 30) a z Jeruzalema (13, 22) a vyššia bezpečnosť autológnych postupov (18, 24, 43, 44). TRM 2 roky po transplantácii pre AIO bola 8,6 %, čo je porovnateľné s mortalitou súvisiacou s liečbou po transplantácii pre ne Hodgkinovský lymfóm (NHL) (45).

K mortalite, ktorá presiahla očakávanú mortalitu, azda prispeli ďalšie faktory, ako je získavanie skúseností s využívaním ASCT pri nových ochoreniach, doteraz nepoznané riziká súvisiace s ťažkou imunitnou nedostatočnosťou, najmä po intenzívnom poklese počtov T-buniek, ako aj unikátne dysfunkcie orgánov, napr. nedostatočnosť srdca a pľúc pri systémovej skleróze (46). Uvedieme krátku rekapituláciu publikovaných prác.

#### ROZTRÚSENÁ SKLERÓZA (MS)

MS je charakterizovaná demyelinizáciou, imunozápalovými léziami okolo axónov a v konečnom dôsledku zánikom axónov. Patogenéza sa považuje zásadne za autoimúnu (47, 48), pričom v popredí je aktivita T-buniek (49). Je to ochorenie, ktoré sa najčastejšie lieči ASCT, predovšetkým v dôsledku priekopníckej práce Fassasa a spol. (50). Po uverejnení prvej práce sa 24 pacientov s MS v progresívnej fáze podrobilo prípravnému režimu BEAM (karmustín, etoposid, cytozínarabinozid a melfalan). Potom sa im podali autológne CD34+ progenitory, ktoré boli mobilizované cyklofosfamidom (CY) a granulocytové kolónie stimulujúcim faktorom (G-CSF). V rámci deplécie lymfocytov *in vivo* pacienti dostali antitymocytovej globulín. V potransplantačnom období zomrel jeden pacient na aspergilózu. U ostatných 23 sa nevyskytli žiadne prípady závažnej morbidity súvisiacej s transplantáciou. U 10 pacientov sa zaznamenalo zmiernenie postihnutia merané rozšírenou Kutzkeho stupnicou stavu postihnutia (EDSS) a u 10 pacientov došlo k stabilizácii MS (43 %). Po mobilizácii sa pozorovalo významné zníženie gadolínium zvýraznených (Gd) lézií v MRI obraze a po ASCT sa u 2 pacientov zistili na 132 snímkach len 3 aktívne lézie (51). V ďalšej klinickej štúdií bolo liečených 6 pacientov s MS prípravným režimom CY (20 mg/kg) a celo-

telovým ožiarením (TBI) (12,6 Gy frakcionovane počas 4 dní). CD34+ bunky v periférnej krvi boli mobilizované G-CSF. U všetkých pacientov sa dosiahlo subjektívne i objektívne zlepšenie neurologického stavu (52). Po transplantácii sa nezistili žiadne nové Gd-zvýraznené lézie. Ďalších 11 pacientov bolo mobilizovaných CY (4 g/m<sup>2</sup>) a G-CSF, z nich 8 dostalo autológny transplantát podľa zvyčajného protokolu BEAM (54). Na EDSS stupnici sa zaznamenali významné zlepšenia, k úmrtiam nedošlo. Okrem 2 autológnych transplantátov dostal jeden pacient s AML plus MS alogénny transplantát, pričom došlo k stabilizácii MS počas 48 mesiacov; ďalší pacient dostal syngénny transplantát, ochorenie sa stabilizovalo, v CSF sa nepozorovali oligónne pásma, ako to bolo pred transplantáciou (54).

V prebiehajúcej štúdii GITMO-NEURO 10 pacientov so sekundárnou progresívnou MS s hodnotami EDSS pôvodne medzi 5 a 6 s dokumentovanou rýchlou progresiou za posledný rok a nereagujúcich na konvenčnú terapiu, s prítomnosťou Gd-zvýraznených oblastí v MRI obraze mozgu po trojnásobnej dávke GD (55) sa podrobilo mobilizácii CD34+ a potom ASCT po BEAM (56). Desať pacientov sa podrobilo ASCT so strednou dobou pozorovania 9 mesiacov (rozsah 2–30 mesiacov). Počas liečby a po nej sa nepozorovali žiadne závažné vedľajšie účinky. Mobilizácia bola úspešná vo všetkých prípadoch, pričom sa odobralo v mediáne 9,06x10<sup>6</sup>/kg CD34+. Počas 3 mesiacov pred liečbou bol počet 346 Gd-zvýraznených oblastí (mesiac) pacienta v tom istom období 10,5 (rozsah 1–38). Počet Gd-pozitívnych oblastí klesol výrazne už po mobilizácii CY a klesol na 0 vo všetkých 10 prípadoch do jedného mesiaca po príprave BEAM (predbežný graf v 23). Klinický stav všetkých pacientov sa mierne zlepšil, alebo ostal ustálený. Stredná hodnota EDSS klesla na 6 a stredná hodnota Scrippsovej stupnice stúpla na 70. V prvom prípade vymizlo zvýraznenie na MRI úplne 30 mesiacov po transplantácii. Hoci sa pozorovalo zlepšenie (stabilizácia klinického stavu), autori došli k záveru, že konečný vplyv tohto postupu na prirodzený priebeh ochorenia je potrebné zistiť v rámci väčších, prípadne prospektívnych randomizovaných štúdií. Boli publikované smernice v konsenznej správe (57).

## REUMATOIDNÁ ARTRITÍDA

Po dramatickom zlepšení v jednom prípade (58) bolo v austrálskom Sydney podrobených 10 pacientov s RA autológnej transplantácii v nemocnici St. Vincenta, pričom sa nepozorovali úmrtia súvisiace s transplantáciou ani významná toxicita (59). Dve skupiny po 4 pacientoch so závažnou aktívnou RA dostali autológne neupravené HSC po príprave 100 a 200 mg/kg CY (60). Subablátívne dávky vyvolali len prechodnú reakciu, lepšie výsledky sa dosiahli vyššou dávkou CY. V predĺženej štúdii so 4 príjemcami autológnych

implantátov s AIO (3 prípady psoriázy a 1 RA) komplikovanými malignitami došlo k remisii AIO u všetkých pacientov, recidíva sa však objavila po 8–124 mesiacoch. Predpokladá sa, že jediný autológny implantát s HSC bez deplécie T-buniek asi nedokáže vyliečiť AIO (60). U 4 pacientov s ťažkou RA mobilizácia pomocou CY (4 g/m<sup>2</sup>) stačila na dosiahnutie významného zlepšenia (61). Ďalší 4 pacienti dostali CY 200 mg/kg, ATG 90 mg/kg a 1 pacient dostal TBI a autotransplantát CD34+ buniek s depléciou T-buniek, k recidíve však došlo aj u ožiarneho pacienta (62). Jeden 39-ročný pacient je v úplnej remisii po syngénnom transplantáte a jeho repertoár T-buniek je takmer identický s darcovým (63). Boli publikované vyčerpávajúce prehľadné práce (34, 36).

## JUVENILNÁ CHRONICKÁ ARTRITÍDA (JCA)

Celková prognóza detí s JCA je síce dobrá, u malej časti chorých je však toto ochorenie refraktérne a závažným spôsobom progreduje. V takýchto prípadoch boli opísané transplantácie s autológnyimi HSC (64), za nimi nasledovali ďalšie. Implantáty boli prečistené 2 cyklami deplécie T-buniek (TCD). V rámci prípravného režimu sa podáva po 4 dni ATG, CY 200 mg/kg a slabé (4 Gy) frakcionované dávky TBI. Tento intenzívny prípravný režim sa znáša dobre, došlo k podstatnému ústupu známk a príznakov aktívneho ochorenia, došlo však aj v istom počte k recidívam. Jedno úmrtie bolo spôsobené posttransplantačnou diseminovanou toxoplazmózou (65), došlo však aj k úmrtiam z iných príčin. U týchto pacientov bol opísaný tzv. syndróm aktivácie makrofágov (MAS), nie je však dôvod rozlišovať ho od známej hemofagocytárnej lymfohistiocytózy (66, 67).

## SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

Ako sa pôvodne predpokladalo roku 1993 (12), SLE sa veľmi rýchlo stáva ďalším významným cieľom autológnej transplantácie. Boli publikované štyri prípady súčasne sa vyskytujúceho SLE a malignity. Išlo o chronickú myeloidnú leukémiu a SLE (68), NHL a SLE (69) a Hodgkinovu chorobu a SLE (70). V jednom prípade NHL nerecidivoval, došlo však k autoimúnnej trombocytopenickej purpore (AITP) spolu s protilátkami proti centromére; autoimúnne ochorenie sa teda ukázalo byť refraktérnejším ako neoplázia (71). Viacero pacientov so súčasne sa vyskytujúcim SLE sa podrobilo ASCT. Väčšina z nich bola opísaná v abstraktoch a nebudeme o nich diskutovať na tomto mieste. Prvé dva prípady boli publikované roku 1997 (72, 73). Dosať boli publikované 4 úplné práce o prípadoch ťažkého recidivujúceho/refraktérneho SLE, v ktorých sa urobila intenzívna imunosupresia s následnou ASCT. V prvom prípade, s 50-mesačným obdobím sledovania, sa urobila transplantácia pozitívne selektovaných CD34+

buniek drene po príprave Thio-Tepa a CY, 50 mg/kg (72). Tento pacient je stále v klinickej remisii 4 roky po transplantácii, pomaly sa však znovu vytvárajú antinukleárne protilátky (ANA) s posunom od škvrnitého k homogénemu obrazu. Objavili sa aj protilátky proti dsDNA. Vo všetkých ostatných prípadoch sa použili PBSC po mobilizácii CY-G-CSF; dávka CY bola 2–4 g/m<sup>2</sup>. V prípade z Palerma mal pacient refraktérny Evansov syndróm v dôsledku SLE; po transplantácii došlo k ústupu (74). V prípade z Paríža sa použila príprava režimom BEAM, pričom došlo k pretrvávajúcej klinickej remisii a postupne sa objavujúci ANA (75). V najširšej klinickej štúdiu, ktorá bola publikovaná doteraz (76), sa 9 pacientov podrobilo mobilizácii kmeňových buniek CY 2 g/m<sup>2</sup> a G-CSF 10 µg/kg. Dvaja boli z transplantácií vylúčení kvôli infekcii (jeden zomrel na diseminovanú mukormykózu) a 7 dostalo autológny transplantát po príprave CY (200 mg/kg), 1 g metylprednizolónom a 90 mg/kg konškým anti-tymocytárnym globulínom. Všetci pacienti mali závažné ochorenie, s hodnotami ukazovateľov závažnosti ochorenia SLE (SLEDA) 17–37, vrátane 1 prípadu alveolárneho krvácania a 4 s glomerulonefritídou zaradenou do WHO stupňa III–IV a nefrotickým syndrómom. Po transplantácii lupus zostal v klinickej remisii u všetkých pacientov. ANA boli negatívne a po transplantácii došlo tiež k poklesu alebo normalizácii markera spontánnej aktivity T-buniek CD69.

### SYSTÉMOVÁ SKLERÓZA (SSC)

Systémová skleróza difúzneho typu je devastujúce ochorenie, pri ktorom je najčastejšou príčinou smrti intersticiálna fibróza pľúc (77). V Bazileji sa uskutočnili dve transplantácie s podaním CY 200 mg/kg a záchranou CD34+, s miernym prínosom (78, 79). V Seattli dostalo 5 pacientov CY 120 mg/kg, TBI 8 Gy a ATG 90 mg/kg s následnou transplantáciou autotransplantátu selektovaných CD34+. Prví traja pacienti, ktorých sledovali počas 13, 7 a 4 mesiacov, neprejavovali známky progresie ochorenia. Ich kožné skóre, pohyblivosť, kožné vredy a artralgie sa zlepšili a ukázal sa aj trend zlepšovania pľúcnych funkcií, u jedného pacienta sa však zhoršili obličkové funkcie. U jedného pacienta vznikla neinfekčná pľúcna toxicita stupňa III (80).

Doteraz najúspešnejším prípadom transplantácie autológneho implantátu pri SSC je prípad 13-ročného dievčaťa s ťažkým progresívnym postihnutím pľúc, ktoré sa podrobilo transplantácii periférnych HSC po mobilizácii CY a G-CSF, selekcii CD34+, príprave CY (200 mg/kg) a infúzii monoklonálnej protilátky CAMPATH-G. Dva roky po transplantácii sa prejavilo progresívne a výrazné zlepšovanie stavu. Zmizli opacity v pľúcach, pacientka nie je závislá od steroidov a výrazne sa zrýchlil rast (81). Naproti tomu však pozitívita na antinukleárne a anti-Scl-70 protilátky ostala v podstate nezmenená.

### EVANSOV SYNDRÓM A AUTOIMÚNNÁ TROMBOCYTOPENICKÁ PURPURA

Refraktérny ES a refraktérna AITP s recidívou po splenektómii, ktoré nereagujú na kortikosteroidy, vedú k značnej morbidite a mortalite vzhľadom na kombinované účinky ochorenia a liečby (82). V kazuistike pacienta liečeného ASCT sa u 25-ročnej ženy s ES urobila mobilizácia kmeňových buniek z periférnej krvi rutinnými dávkami 4 g/m<sup>2</sup> CY a G-CSF. Následne sa exacerbovala hemolýza a došlo k trombocytopénii, pacientka zomrela na vnútrolebečné krvácanie (83).

Štyria pacienti s refraktérnou a recidivujúcou AITP po splenektómii boli liečení intenzívnou imunosupresiou s následnou ASCT. Prvé dva prípady reagovali dramaticky (84), potom však recidivovali (S. Lim, osobná komunikácia). Druhé dva prípady nereagovali vôbec (85, 86).

### ŠPECIÁLNE PROBLÉMY

#### PRÍRAVNÉ REŽIMY

Hlavné prípravné režimy sú dobre známe, vo všetkých prípadoch sa používa CY 200 mg/kg počas 4 dní, variant s Thiotepa sa používa v Janove, a rovnako dobre známy protokol BEAM, ktorý je preferovaný pri MS kvôli intenzívnemu lymfolytickému účinku a kvôli schopnosti metabolitov BCNU a ARA-C prechádzať (už porušenou) hematoencefalicou bariérou. Aj keď sa ukázalo, že kombinácia CY s TBI predstavuje významný rizikový faktor vo vzťahu k vývoju s terapiou súvisiacej AML/MDS (87), van Bekkum sa domnieva, že kombinácia s TBI v stredných dávkach je účinnejšia ako samotný CY (88). Ako sme uviedli, táto kombinácia sa použila pri JCA (64).

#### INTENZÍVNA IMUNOSUPRESIA BEZ ZÁCHRANY HSC V LIEČBE AUTOIMUNITNÝCH OCHORENÍ

Liečba vysokými dávkami CY v monoterapii (200 mg/kg) sa používa pri závažnej aplastickej anémii (SAA) (89) a rozšírila sa aj na celú paletu iných závažných AIO (90), vrátane Feltyho syndrómu (2 prípady), AITP a ES (po 1 prípade) a SLE. U jedného pacienta s AITP došlo k progresii ochorenia a zomrel po vysokej dávke CY. U pacienta s refraktérnou demyelinizačnou polyneuropatiou, refraktérneho na plazmaferézu, došlo k úplnej remisii. Rekonštitúcia krvného systému prebehla podobne, ako sa pozoruje všeobecne po autológnej HSCT. Pripisuje sa to skutočnosti, že primitívne HSC exprimujú vysoké hladiny dehydrogenázy aldehydu, čo je enzým zodpovedný za rezistenciu buniek voči CY (91).

Týmto režimom bolo liečených aj 6 pacientov s ťažkým recidivujúcim SLE. Dvaja z nich sa dostali do úplnej remisie, nepotrebujú steroidy, jeden je v čiastočnej remisii a traja preukazujú „dramatické zlepšenie“ (hoci sú momentálne v pozorovaní kratšie ako 6 mesiacov). V jednom prípade SLE (92) náhodné podanie vysokej dávky CY (5 g) viedlo k trvalej remisii, čo ďalej potvrdzuje účinnosť podávania samotného CY. Ukázalo sa však, že podanie vysokej dávky CY bez potenciálneho zálohovania zmrazenými kmeňovými bunkami môže byť nebezpečné v kontexte multicentrických štúdií (36). *Ex vivo* expanzia progenitorov by na druhej strane mohla významne skrátiť trvanie neutropénie (93), ako sa to ukázalo veľmi výrazne u pacientov, ktorí dostali autológny transplantát pre mnohopočetný myelóm (94).

#### POUŽITIE DEPLÉCIE T-BUNIEK (TCD) PRED INFÚZIOU HSC U PACIENTOV S AUTOIMUNITNÝMI OCHORENIAMI

Deplécia T-lymfocytov sa široko využíva pri alotransplantáciách na zníženie incidencie a závažnosti GVHD po transplantáciách alogénnych HSC. TCD je spojená s mnohými nevýhodami, vrátane zvýšeného výskytu odmietnutia implantátu, recidívy leukémie a oneskorenia rekonštitúcie imunitného systému. K novým prístupom, ktoré sa študujú, patrí využívanie vyššieho podielu darcovských HSC, selektívna deplécia subpopulácií T-buniek a infúzie darcovských lymfocytov (DLI) po transplantácii. Keďže pacienti s aktívnymi AIO nie sú v čase transplantácie v úplnej remisii, van Bekkum (16, 21) považuje za nevyhnutné urobiť depléciu autoreaktívnych lymfocytov v autoimplantáte. Väčšina AIO sú sprostredkované T-bunkami a AIO sprostredkované B-bunkami (6, 95) často preukazujú význačnú závislosť od T-buniek. TCD môže byť teda užitočná v liečbe AIO. Teoreticky by mali byť eradikované aktívované, ako aj pamäťové T-(a B)-lymfocyty, prípadne aspoň depleované. Dá sa to dosiahnuť buď pozitívnym výberom CD34+ buniek alebo imunologickou TCD. TCD sa navyše robila aj *in vivo* tak, že sa príjemcom podal ATG. Neexistuje žiaden náznak, že by existovala nejaká možná prahová dávka T-buniek, ktorá by bola akceptovateľná pre reinfúziu. Spravidla sa robí 3-log deplécia, v poslednom čase sa však robí aj ďalšia deplécia (67, 75). Značná TCD však môže mať za následok neskoršie vírusové a hubové infekcie a lymfoproliferatívne ochorenie. Zdá sa, že nemá veľa zmyslu vyliečiť AIO na úkor hlbokaj a stálej imunosupresie (96).

#### REKONŠTITÚCIA IMUNITNÉHO SYSTÉMU PO TRANSPLANTÁCII KMEŇOVÝCH BUNIEK

Rekonštitúcia imunitného systému po transplantácii buď alogénneho, buď autológneho implantátu je široko preštu-

dovaná. Boli publikované vyčerpávajúce prehľadné články (97, 98).

Najčastejšou imunologickou charakteristikou, ktorú pozorujeme aj po intenzívnej chemoterapii, je ťažké dlhotrvajúce potlačenie CD+ T-buniek (53, 59, 71, 97, 98, 99), hoci v niektorých prípadoch sa po 10 mesiacoch vrátili CD3+ T-bunky na predtransplantačnú úroveň bez recidívy ochorenia (100). Vek, predchádzajúca TCD, ožarovanie a ďalšie faktory môžu tiež ovplyvniť tymickú alebo extratymickú cestu a ovplyvniť výskyt a rozsah úpravy T-buniek po transplantácii. Miesta lymfoidnej rekonštitúcie, či už tymickej alebo extratymickej, u mladých a starších pacientov boli predmetom rozsiahlej a často kontroverznej literatúry (97–101). Celkom nedávno sa študoval výdaj z týmusu po ASCT u dospelých, pomocou počtov excízných kruhov preusporiadania TCR (TREC) v 100 % T-buniek periférnej krvi (102). Zistilo sa, že vzostup koncentrácie TREC po transplantácii súvisí s vývojom širšieho repertoára CD4 T-buniek a že pacienti, u ktorých TREC nestúpne, majú obmedzený a často posunutý repertoár týchto buniek. Relatívny význam od týmusu závislej a od týmusu nezávislej cesty u dospelých ostáva stále kontroverzným. Rastúca populácia CD4+ T-buniek môže preukazovať zvýšenú vnímavosť na apoptózu (103). Zdá sa, že ani infúzia veľkého počtu PBSC nestačí na imunitnú kompetenciu T-buniek, so špeciálnym dôrazom na subpopuláciu CD4+ (104).

#### DISKUSIA

Prevažujúce koncepcie autoimunity diktujú, že stabilné vyliečenie AIO možno očakávať iba vtedy, ak pacientove autoreaktívne imunokompetentné bunky nahradíme zdravými, neautoreaktívnymi bunkami. Zdravé imunitné bunky musia tiež ostať nevnímavými voči tomu fenoménu, ktorý vyvolal počiatočný zlom v tolerancii, nech je už tento jav akýkoľvek (22). Z troch prístupov, o ktorých sme diskutovali v tomto článku – transplantácia alogénnych HSC, záchrana autológnych HSC po intenzívnej imunosupresii a intenzívna imunosupresia sama – je teoreticky najslubnejšia transplantácia alogénnych HSC. Po transplantácii alogénneho implantátu spravidla dochádza k dlhodobej remisii a prípadnému vyliečeniu. Mortalita a morbidita spojená s alogénnou transplantáciou, aj keď sústavne klesá v kontexte iných ochorení (105), je však stále neprijateľne vysoká v súvislosti s väčšinou AIO. Navyše sú hlásené prípady relapsu RA u pacientov napriek úplnej alebo takmer úplnej rekonštitúcii imunitného systému z darcovských buniek po alogénnej transplantácii (37, 38). Recidíva leukémie v darcovských bunkách je zriedkavá, ale jej výskyt po transplantácii je preukázaný. Vysvetlenie sa hľadalo v transfekcii, resp. fúzii chromozómov, takéto javy sú však v autoimunitnom prostredí veľmi nepravdepodobné, pretože pravdepodobnej-

šími sa javia vonkajšie udalosti, napr. resenzibilizácia voči autoantigénom. Ak sa budú aj naďalej pozorovať recidívy po alogénnej transplantácii kvôli AIO, teoretická prevaha alogénnej transplantácie nad autológnu transplantáciu sa značne oslabí (23). Kauzistika ťažkej autoimunitnej hemolytickej anémie, ktorá recidivovala po ASCT, aj keď sa dosiahla dlhodobá klinická a imunitná úplná remisia po MUD alo-BMT (81), je však stimulujúca.

Zavedenie minimálne suprimujúcich režimov v poslednom čase za účelom vyhnutia sa devastujúcej cytokinovej „búrky“ spojenjej s klasickým dávkovo intenzívnym prípravným režimom a za účelom využitia imunitných účinkov darcovských lymfocytov predstavuje sľubný vývoj v liečbe malígnych a nemalígnych ochorení (105–108). Ak by sa objavil klinický účinok implantátu na autoimunitu, mohol by tiež zabrániť opakovaniu sa ochorenia (23, 109). Najjednoduchším vysvetlením pre podobný účinok je postupná náhrada autoreaktívnych lymfocytov normálnymi T- a B-bunkami. Úmyslom by však mohlo byť aj selektívne vylúčenie cieľových progenitorových buniek cytotoxickými lymfocytmi, ako bolo preukázané v prípade CD34+ CML progenitorov (110).

V zriedkavých prípadoch nekonkordantného ochorenia u identických dvojčiat možno uvažovať o syngénnej transplantácii. Bol publikovaný dramatický výsledok syngénnej transplantácie u pacienta s ťažkou RA (63). V prípade SLE sa zistila konkordancia v ochorení iba u 23 % spomedzi 66 monozygotných dvojčiat (111), aj keď už bola opísaná aj vyššia konkordancia (112). Konkordancia vo vzťahu k tvorbe protilátok je vyššia ako konkordancia vo vzťahu k ochoreniu (113). Aj krvinky z pupečníkovej krvi (43) sa môžu stať atraktívnou možnosťou pre liečbu AIO.

Transplantácia autológneho implantátu sa chválila ako možná liečba ťažkých refraktérnych AIO vzhľadom na nižšiu úmrtnosť spojenú s transplantáciou a ľahšiu realizovateľnosť (5, 18, 24, 40). V registri EBMT je celkové prežívanie po 2 rokoch  $89 \pm 7$  % po strednej dobe pozorovania 10 mesiacov u prežívajúcich pacientov. Mortalita súvisiaca s transplantáciou po 2 rokoch bola  $8 \pm 6$  %, čo je porovnateľné s mortalitou súvisiacou s ASCT pre malígne ochorenia (45). Výber pacientov s menej závažným ochorením by mohol mortalitu ďalej znížiť, na druhej strane je však potrebné uvážiť, že tento postup je určený pre refraktérnych pacientov (pacientov s recidívami), ktorí často trpia nahromadenými difúznymi poškodeniami vnútorných orgánov.

Periférne HSC sa spravidla uprednostňujú pred dreňovými HSC takmer vo všetkých kritických situáciách, nemali by sme však podporovať podávanie veľmi vysokých dávok CY za účelom mobilizácie. Podáva sa spravidla dávka  $4 \text{ g/m}^2$ , ktorá je dostatočná na mobilizáciu, a pritom je minimálne toxická. Takéto dávky CY sú imunopresívne a môžu prispieť k účinnosti transplantácie, ako to bolo jasne preukázané pri MS (51, 53, 56) a RA (61).

Doteraz nevyriešená je však zásadná otázka, či intenzívna imunopresia s následnou ASCT je skutočne schopná eradikovať autoimunitu, a teda indukovať znášanlivosť, alebo či ostáva imunitný systém zásadne nezmenený a takzvaný transplantát nie je nič iné ako záchrana hematopoézy. Zdá sa, že prvý cieľ sa experimentálne podarilo dosiahnuť (17, 22), zatiaľ sa však nepodarilo preukázať klinicky to, čo sa nazýva „preprogramovanie imunitného systému“ (112). Pri SLE sa predpokladá, že príprava so súčasným použitím ATG môže zabezpečiť „okienko bezčasového vplyvu pamäťových T-buniek, počas ktorého môže dôjsť k vyzretiu nových progenitorových buniek lymfocytov bez nábore reaktivity proti vlastným antigénom“ (76). Aby sme objasnili, či pri recidívach dochádza k opätovnému spusteniu ochorenia lymfocytmi, ktoré prežili prípravný režim, alebo či tak dochádza z kompartmentu kmeňových buniek, sa vykonávajú zložité štúdie s autológnyimi kmeňovými bunkami s označenými génmi (115). Ak sa preukáže Shoenfeldova (116) koncepcia idiotypickej indukcie autoimunity ako súčasti etiológie SLE a iných AIO, vplyv všetkých liečebných prístupov si bude vyžadovať ďalšie hodnotenie. Empiricky však možno povedať, že dlhodobé remisie a recidívy môžu tiež závisieť od vlastného ochorenia a pacienta, vo väčšine prípadov však dochádza k zreteľnému zníženiu závislosti od liečby okrem ústupu závažných (akútnych) autoimunitných „kríz“. Vyhodnotenie toho, či tento účinok sa ukáže lepší ako iné druhy imunopresívnej, resp. imunomodulačnej terapie, ukázať prospektívne randomizované štúdie bez ohľadu na problém získania dostatočného množstva homogénnych pacientov. Aj to je však realizovateľné, keďže ochorenia, ako sú MS a RA, nie sú až také zriedkavé, bude to však väčším problémom pri iných ochoreniach, ako je SLE a iné. Ak sa aj s takmer úplnou určitosťou podarí vyriešiť problém doteraz nadmernej úmrtnosti súvisiacej s transplantáciou, problém neskorej onkogénnosti nemožno ignorovať, najmä u mladších pacientov s nemalígnymi ochoreniami (87). Riziko vývoja solídnych nádorov je 3–4-násobne vyššie u pacientov liečených kombinovanou terapiou počas transplantácie drene v porovnaní s kontrolami (117). V jednej štúdií sa zistilo vyššie riziko akútnej myeloidnej leukémie po ASCT pri použití TBI v rámci prípravného režimu (118). Navyše niektorí z týchto pacientov sa už v minulosti liečili chemoterapeuticky, vrátane vysokých dávok alkylačných látok, čo sa ukázalo ako najvýznamnejší rizikový faktor z hľadiska vzniku MDS/AML. Vhodný by bol predbežný cytogenetický skrining, aby bolo možné vyradiť pacientov s chromozómovými anomáliami.

Je potrebné iniciovať aj výskumy s použitím prospektívnych randomizovaných štúdií. Napríklad pri JCA by sa mali transplantačné výsledky porovnať s výsledkami dlhodobého pulzného programu podávania CY, ktorý sa nedávno použil na liečbu pacientov s ťažkou JCA (119).

Pri iných ochoreniach, napríklad MS, by azda podávanie interferónu po transplantácii mohlo predĺžiť transplan-

táciou navodenú remisiu (120). Aj keď sa pomocou ASCT nepodarilo dosiahnuť klinické výsledky porovnateľné s výsledkami dosiahnutými v zvieracích modeloch, isté významné výsledky sa predsa len podarilo dosiahnuť a je pravdepodobné, že z nich v budúcnosti bude prospech.

## ZÁVERY

Vynikajúce experimentálne výsledky, ktoré sa dosiahli pomocou transplantácie alogénnych a dokonca aj autológnych kmeňových buniek pri AIO znamenali značný impulz pre vyskúšanie takýchto prístupov v liečbe pacientov s refraktérnymi/recidivujúcimi ťažkými AIO. U malého počtu pacientov so súčasne sa vyskytujúcimi AIO a malignitami boli hlásené povzbudivé výsledky po transplantácii alogénnych kmeňových buniek. Napriek uchytenu sa darcovských imunitných buniek vzniklo zopár recidív. Ak sa potvrdí účinnok transplantátu na autoimunitu, nemyeloablatívne alogénne postupy sa môžu stať veľmi užitočnými. Medzičasom sa po celom svete na liečbu AIO používa transplantácia autológnych implantátov kmeňových buniek z periférnej krvi. Výsledky sú povzbudivé, dosahujú sa však skôr remisie ako vyličenie. Pri niektorých chorobách, najmä MS, sa dosahujú lepšie výsledky ako pri použití konvenčných liečebných prístupov. Intenzívnou imunosupresiou ako monoterapiou sa podarilo dosiahnuť aj dlhodobú remisiu, čo dokazuje, že autológne kmeňové bunky majú hlavne záchranný účinok. Je zrejme, že sú potrebné ďalšie klinické štúdie.

## LITERATÚRA

- Jacobson, D.L., Gange, S.J., Rose, N.R., Graham, N.M.H.:** Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*, 84, 1997, s. 223–243.
- Sinha, A.A., Lopez, M.T., McDevitt, H.O.:** Autoimmune diseases: the failure of self-tolerance. *Science*, 248, 1990, s. 1380–1385.
- Rose, N.R.:** Foreword - the use of autoantibodies. S. 27–29. In: Peter, J.B., Shoenfeld, Y. (Eds.): *Autoantibodies*. Amsterdam, Elsevier 1996.
- Shoenfeld, Y., Isenberg, O.:** The mosaic of autoimmunity. Amsterdam, Elsevier 1989.
- Marmont, A.M.:** Stem cell transplantation for severe autoimmune disorders, with special reference to rheumatic diseases. *J Rheum*, 24, 1997, Suppl. 48, s. 13–18.
- Tan, E.M.:** Autoantibodies and autoimmunity: a three decade perspective. S. 1–14. In: Chiorazzi, N., Lahita, R.G., Pavelka, K., Ferrarini, M. (Eds.): *B lymphocytes and autoimmunity*. Ann NY Acad Sci 1997.
- Coutinho, A.:** An outsider's view on SLE research. *Lupus*, 8, 1999, s. 171–173.
- Nash, R.A.:** Prospects transplantation in autoimmune diseases of stem cell. *J Clin Immunol*, 20, 2000, s. 38–45.
- Cash, J.M., Wilder, R.L. (Eds.):** Treatment-resistant rheumatic disease. *Rheum Dis Clin N Amer*, 21, 1995, s. 1–170.
- Lafferty, K.L., Gazda, L.S. (Eds.):** Costimulation and the regulation of autoimmunity. *The autoimmune diseases*. San Diego, Academic Press 1998.
- Mackay, I.R., Rose, N.R. (Eds.):** Autoimmunity yesterday, today and tomorrow. *The autoimmune diseases*. San Diego, Academic Press 1998, s. 849–872.
- Marmont, A.M.:** Perspective: immunoablation with stem cell rescue: a possible cure for systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2, 1993, s. 151–156.
- Slavin, S.:** Treatment of life-threatening autoimmune disease with myeloablative doses of immunodepressive agents: experimental background and rationale for ABMT. *Bone Marrow Transplant*, 12, 1993, s. 201–210.
- Van Bekkum, D.W.:** Review: BMT in experimental autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant*, 11, 1993, s. 183–187.
- Ikehara, S.:** Bone marrow transplantation for autoimmune diseases. *Acta Haematol*, 99, 1998, s. 116–132.
- Van Bekkum, D.W.:** Stem cell transplantation in experimental models of autoimmune disease. *J Clin Immunol*, 20, 2000, s. 11–17.
- Snowden, J.A., Brooks, P.M., Biggs, J.C.:** Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Brit J Haematol*, 99, 1997, s. 9–22.
- Marmont, A.M.:** Stem cell transplantation for severe autoimmune diseases: progress and problems. *Haematologica*, 83, 1998, s. 733–743.
- Sherer, Y., Schoefeld, Y.:** Stem cell transplantation – a cure for autoimmune diseases. *Lupus*, 7, 1998, s. 137–140.
- Burt, R.K., Traynor, A.:** Hematopoietic stem cell therapy of autoimmune diseases. *Curr Opin Hematol*, 5, 1998, s. 472–477.
- Van Bekkum, D.W.:** Short analytical review. New opportunities for treatment of severe autoimmune diseases: bone marrow transplantation. *Clin Immunol Immunopathol*. 89, 1998, s. 1–10.
- Slavin, S.:** Autologous and allogeneic stem cell transplantation for the treatment of autoimmune diseases as a potential new approach. S. 399–408. In: Shoenfeld, Y. (Eds.): *The decade of autoimmunity*. Amsterdam, Elsevier 1999.
- Marmont, A.M.:** New horizons in the treatment of autoimmune diseases: immunoablation and stem cell transplantation. *Ann Rev Med*, 51, 2000, s. 115–134.
- Nash, R.A.:** Prospects of stem cell transplantation in autoimmune diseases. *J Clin Immunol*, 20, 2000, s. 38–45.
- Morton, J.L.:** Transplantation of autoimmune potential. I. Development of antinuclear antibodies in H-2 histocompatible recipients of bone marrow from New Zealand Black mice. *Proc Natl Acad Sci*, 71, 1974, s. 2162–2165.
- Schlomchick, W.D., Emerson, S.G.:** The immunobiology of T cell therapies for leukemias. *Acta Haematol*, 96, 1996, s. 189–213.
- Li, H., Kaufman, C.L., Boggs, S.S. et al.:** Mixed allogeneic chimerism induced by a sublethal approach prevents autoimmune diabetes and reverses insulinitis in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Immunol*, 156, 1996, s. 380–387.
- Jeung, E., Iwakosh, N., Woda, B.A. et al.:** Allogeneic hematopoietic chimerism in mice treated with sublethal myeloablation and anti-CD154 antibody: absence of graft versus host disease, induction of skin allograft tolerance, and prevention of recurrent autoimmunity in islet-allografted NOD/Lt mice. *Blood*, 95, 2000, s. 2175–2182.
- Knaan-Shanzer, S., Houben, P., Kinwel-Bohre, E.B.M., van Bekkum, D.W.:** Remission induction of adjuvant arthritis in rats by total body irradiation and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 8, 1992, s. 333–338.



- 30. Van Gelder, M., van Bekkum, D.W.:** Effective treatment of relapsing autoimmune encephalomyelitis with pseudoautologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 18, 1996, s. 1029–1034.
- 31. Marmont, A.M.:** Autoimmunity and bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 9, 1992, s. 1–3.
- 32. Sherer, Y., Shoenfeld, Y.:** Autoimmune diseases and autoimmunity post-bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 22, 1998, s. 873–881.
- 33. Young, N.S.:** Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired aplastic anemia. *Sem Hematol*, 37, 2000, s. 3–14.
- 34. Tyndall, A., Milliken, S.:** Bone marrow transplantation for rheumatoid arthritis. S. 719–735. In: Van Riel, P.L., Bresnihan, B. (Eds.): *Established Rheumatoid Arthritis*. Baillière's Best Pract Res Clin Rheum, 13, 1999.
- 35. Nelson, J.L., Torrez, R., Louie, F.M. et al.:** Pre-existing autoimmune disease in patients with long term survival after allogeneic bone marrow transplantation: Seattle experience. *J Rheum*, 24, 1997, Suppl. 48, s. 23–29.
- 36. Lowenthal, R.M., Graham, S.R.:** Does hemopoietic stem cell transplantation have a role in treatment of severe rheumatoid arthritis? *J Clin Immunol*, 20, 2000, s. 17–23.
- 37. McKendry, R.J.R., Huebsch, L., Le Clair, B.:** Progression of rheumatoid arthritis following bone marrow transplantation: a case report with 13-years follow-up. *Arthritis Rheum*, 39, 1996, s. 1246–1253.
- 38. Snowden, J.A., Kearney, P., Kearney, A. et al.:** Long-term outcome of autoimmune disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Arthritis Rheum*, 41, 1998, s. 453–459.
- 39. Lopez Cubero, S.O., Sullivan, K.M., McDonald, G.B.:** Course of Crohn's disease after allogeneic bone marrow transplantation: report of 6 cases. *Gastroenterology*, 114, 1998, s. 433–440.
- 40. Marmont, A.M.:** Editorial: Immune ablation and stem cell transplantation for severe Evan's syndrome and refractory thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant*, 23, 1999, s. 1215–1216.
- 41. Raetz, E., Beatty, P.G., Rose, J.:** Treatment of severe Evan's syndrome with an allogeneic cord blood transplant. *Bone Marrow Transplant*, 20, 1997, s. 427–429.
- 42. Di Stefano, P., Zecca, M., Giorgaini, G. et al.:** Resolution of immune hemolytic anaemia with allogeneic bone marrow transplantation after unsuccessful autograft. *Brit J Haematol*, 106, 1999, s. 1063–1064.
- 43. Tyndall, A., Gratwohl, A.:** Blood and marrow stem cell transplantation in autoimmune diseases: a consensus report written on behalf of European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 19, 1997, s. 643–654.
- 44. Marmont, A.M., Tyndall, A., Gratwohl, A., Vischer, A.:** Haemopoietic precursor-cell transplants for autoimmune diseases. *Lancet*, 345, 1995, s. 978.
- 45. Tyndall, A., Fassas, A., Passweg, J. et al.:** Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease—feasibility and transplant-related mortality. *Bone marrow Transplant*, 24, 1999, s. 729–734.
- 46. Mc Sweeney, P.A., Furst, D.E., West, S.G.:** High-dose immunosuppressive therapy for rheumatoid arthritis: some answers, more questions (editorial). *Arthritis Rheum*, 42, 1999, s. 2269–2274.
- 47. Steinman, L.:** Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell*, 85, 1996, s. 299–302.
- 48. Gulcher, J.R., Varranian, T., Stefansson, K.:** Is multiple sclerosis an autoimmune disease? *Clin Neurosci*, 2, 1994, č. 3–4, s. 246–252.
- 49. Hohfeld, R., Londi, M., Massacesi, L., Salvetti, M.:** T-cell immunity in multiple sclerosis. *Immunol Today*, 16, 1995, s. 259–261.
- 50. Fassas, A., Anagnostopoulos, A., Kazis, A. et al.:** Peripheral blood cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant*, 20, 1997, s. 631–638.
- 51. Fassas, A., Anagnostopoulos, A., Kazis, A. et al.:** Autologous stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis. An interim analysis of efficacy. *J Clin Immunol*, 20, 2000, s. 24–30.
- 52. Burt, R.K., Traynor, A., Pope, R. et al.:** Treatment of autoimmune disease by intense immunosuppressive conditioning and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bloo*, 92, 1998, s. 3505–3514.
- 53. Kozak, T., Hardova, E., Pit'ha, J. et al.:** High-dose immunosuppressive therapy with PRBC support in the treatment of poor risk systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant*, 20, 2000, s. 525–531.
- 54. Mandalfino, P., Rice, G., Smith, A. et al.:** Bone marrow transplantation in multiple sclerosis. *J Neurol*, 415, 2000, s. 1–5.
- 55. Filippi, M., Rovaris, M., Capra, R. et al.:** A multi-center longitudinal study comparing the sensitivity of monthly MRI after standard and triple dose gadolinium-DTPA for monitoring disease activity in multiple sclerosis. *Brain*, 121, 1998, s. 2011–2020.
- 56. Mancardi, G.L., Saccardi, R., Filippi, M., Marmont, A.M. for the Italian GITMO-Neuro Intergroup on Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis:** Abrogation of Gadolinium-enhanced MRI activity in severe cases of multiple sclerosis following autologous hematopoietic stem cell transplantation. Submitted.
- 57. Comi, G., Kappos, L., Clanet, M. et al.:** Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charcot Foundation. *J Neurol*, 247, 2000, s. 376–382.
- 58. Joske, D.J., Ma, D.T.S., Langlang, D.R., Owen, E.T.:** Autologous bone marrow transplantation for rheumatoid arthritis. *Lancet*, 350, 1997, s. 337–338.
- 59. Snowden, J.A., Biggs, J.C., Milliken, S.T. et al.:** A randomized, blinded, placebo-controlled, dose escalation study of the tolerability and efficacy of filgrastim for hematopoietic stem cell mobilisation in patients with severe active rheumatoid arthritis. *Bone Marrow Transplant*, 22, 1998, s. 1035–1041.
- 60. Snowden, J.A., Biggs, J.C., Milliken, S.T. et al.:** A phase I-II escalation study of intensified cyclophosphamide and autologous blood stem rescue in severe, active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 42, 1999, s. 2286–2292.
- 61. Breban, M., Dougados, M., Picard, F. et al.:** Intensified dose (4 mg/kg) cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor administration for hematopoietic stem cell mobilisation in refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 42, 1999, s. 2275–2280.
- 62. Burt, R.K., Georganas, C., Schroeder, J. et al.:** Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 42, 1999, s. 2281–2285.
- 63. McColl, G., Kashaka, H., Wicks, I.:** High-dose chemotherapy and syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for severe, seronegative rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 131, 1999, s. 507–509.
- 64. Wulfraat, N., van Royen, A., Bierling, M. et al.:** Autologous hematopoietic stem cell transplantation in four patients with refractory juvenile chronic arthritis. *Lancet*, 353, 1999, s. 550–553.
- 65. Quartier, P., Prieur, A.M., Fischer, A.:** Haematopoietic stem cell transplantation for juvenile chronic arthritis. *Lancet*, 353, 1999, s. 1883–1884.

- 66. Marmont, A.M., Spriano, M.:** Hemophagocytic lymphohistiocytis: still a morphological diagnosis. *Haematol*, 80, 1995, č. 5, s. 480–481.
- 67. Janka, G., Imashuku, S., Elinder, G. et al.:** Infection - and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol/Oncol Clin N Amer*, 12, 1998, s. 435–444.
- 68. Meloni, G., Capria, S., Vignetti, M., Mandelli, F.:** Blast crisis of chronic myelogenous leukemia in long-lasting systemic lupus erythematosus: regression of both diseases after autologous bone marrow transplantation (letter). *Blood*, 89, 1997, s. 4650.
- 69. Snowden, J.A., Patton, W.N., O'Donnell, J.A.L. et al.:** Prolonged remission of long-standing lupus erythematosus after autologous bone marrow transplant for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 19, 1997, s. 1247–1250.
- 70. Schachna, L., Ryan, P.F., Schwarzer, A.P.:** Malignancy-associated remission of systemic lupus erythematosus maintained by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Arthritis Rheum*, 41, 1998, s. 2271–2272.
- 71. Euler, H.H., Marmont, A.M., Bacigalupo, A. et al.:** Early recurrence or persistence of autoimmune disease after unmanipulated autologous stem cell transplantation. *Blood*, 88, 1996, s. 3621–3625.
- 72. Marmont, A.M., van Lint, M.T., Gualandi, F., Bacigalupo, A.:** Autologous marrow stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus of long duration. *Lupus*, 2, 1997, s. 151–156.
- 73. Burt, R.K., Traynor, A.E., Ramsey-Goldman, R.:** Hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus (letter). *New Engl J Med*, 357, 1997, s. 1777–1778.
- 74. Musso, M., Porretto, F., Crescimanno, A. et al.:** Autologous peripheral blood stem and progenitor (CD34+) cell transplantation for systemic lupus erythematosus complicated by Evans syndrome. *Lupus*, 7, 1998, s. 492–494.
- 75. Fouillard, L., Gorin, N.C., Laporte, J.P. et al.:** Control of severe systemic lupus erythematosus after high-dose immunosuppressive therapy and transplantation of CD34+ purified autologous stem cell from peripheral blood. *Lupus*, 8, 1999, s. 320–323.
- 76. Traynor, A.E., Schroeder, J., Rosa, R.M. et al.:** Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high dose chemotherapy and haematopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. *Lancet*, 356, 2000, s. 701–707.
- 77. Medsger, T.A., Steen, V.D.:** Classification, prognosis. S. 51–64. In: Clements, P.J., Furst, D.E. (Eds.): *Systemic sclerosis*. Baltimore, MD, Williams&Wilkins.
- 78. Tamm, M., Gratwohl, A., Tichelli, A. et al.:** Autologous haematopoietic stem cell transplantation in a patient with severe pulmonary hypertension complicating connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*, 55, 1995, s. 779–780.
- 79. Tyndall, A., Black, C., Finke, J. et al.:** Treatment of systemic sclerosis with autologous haematopoietic cell transplantation (letter). *Lancet*, 349, 1997, s. 254.
- 80. McSweeney, P.A., Furst, D.E., Storek, J. et al.:** High-dose immunosuppressive therapy (HDIT) using total body irradiation (TBI), cyclophosphamide (CY) and ATG with autologous CD34+ selected peripheral blood stem cell (PBSC) rescue as treatment for severe systemic sclerosis. *Blood*, 92, 1998, Suppl., s. 295.
- 81. Martini, A., Maccario, R., Ravelli, A. et al.:** Marked and sustained improvement two years after autologous stem cell transplantation in a girl with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 42, 1999, s. 807–811.
- 82. McMillan, R.:** Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*, 126, 1997, s. 307–314.
- 83. Martino, R., Sureda, A., Brunet, S.:** Peripheral stem cell mobilization in a refractory autoimmune Evans syndrome: a cautionary case report. *Bone Marrow Transplant*, 20, 1997, s. 521.
- 84. Lim, S.H., Kell, J., Al-Sabah, A. et al.:** Peripheral blood stem-cell transplantation for refractory autoimmune thrombocytopenia (letter). *Lancet*, 40, 1997, s. 475.
- 85. Skoda, R.C., Tichelli, A., Tyndall, A. et al.:** Autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with chronic autoimmune thrombocytopenia. *Brit J Haematol*, 99, 1997, s. 57.
- 86. Marmont, A.M., van Lint, M.T., Occhini, D. et al.:** Failure of autologous stem cell transplantation in refractory thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant*, 22, 1998, s. 827–828.
- 87. Pedersen-Bjergaard, J., Andersen, M.K., Christiansen, D.H.:** Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood*, 95, 2000, s. 3273–3279.
- 88. Van Bekkum, D.W.:** Conditioning regimens for the treatment of experimental arthritis with autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 25, 2000, s. 357–364.
- 89. Brodsky, R.A., Sensenbrenner, L.L., Jones, R.L.:** Complete remission in severe aplastic anemia after high dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation. *Blood*, 87, 1996, s. 491–494.
- 90. Brodsky, R.A., Petri, M., Douglas Smith, B. et al.:** Immunoablative high dose cyclophosphamide without stem cell rescue for refractory, severe autoimmune disease. *Ann Intern Med*, 129, 1998, s. 1031–1035.
- 91. Jones, R.J., Collector, M.I., Barber, J.P. et al.:** Characterization of mouse lymphohematopoietic stem cells lacking spleen colony-forming activity. *Blood*, 88, 1996, č. 2, s. 487–491.
- 92. Mittal, G., Balarishna, C., Mangat, G. et al.:** "Sustained remission" in a case of SLE following megadose cyclophosphamide. *Lupus*, 8, 1998, s. 77–80.
- 93. Pecora, A.L.:** CD34+ cell selection and ex vivo expansion in autologous and allogeneic transplantation. S. 1–19. In: Rowe, J.M., Lazarus, H.M., Carella, A.M. (Eds.): *Bone Marrow Transplantation 2000*. London, Dunitz 2000.
- 94. Reiffers, J., Caillot, C., Dazey, B. et al.:** Abrogation of postmyeloablative chemotherapy neutropenia by ex vivo expanded autologous CD34 positive cells. *Lancet*, 354, 1999, s. 1092–1093.
- 95. Boitard, C.:** B cells and autoantibody production in autoimmune diseases. Heidelberg, Springer Landes 1996.
- 96. Krance, R., Brenner, M.:** BMT beats autoimmune disease. *Nat Med*, 4, 1998, s. 153–155.
- 97. Guillaume, T., Rubinstein, D.B., Syman, M.:** Immune reconstitution and immunotherapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation (review). *Blood*, 92, 2000, s. 1471–1490.
- 98. Mackall, C.L.:** T-cell immunodeficiency following cytotoxic antineoplastic therapy: a review. *Stem Cell*, 18, 2000, s. 10–18.
- 99. Durez, P., Toungouz, M., Schandence, L.:** Remission and immune reconstitution after T-cell depleted stem cell transplantation for rheumatoid arthritis (letter). *Lancet*, 352, 1998, s. 881.
- 100. Bomberger, C., Singh Jairam, M., Rodey, G. et al.:** Lymphoid reconstitution after autologous PBSC transplantation with FACS-sorted CD34+ hematopoietic progenitors. *Blood*, 91, 1998, s. 2588–2600.
- 101. Heitger, A., Neu, N., Kern, H. et al.:** Essential role of the thymus to reconstitute naive (CD4RA+) T-helper cells after human allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 90, 1997, č. 2, s. 850–857.
- 102. Douek, D.C., Vescio, R.A., Betts, M.R. et al.:** Assessment of thymic output in adults after haematopoietic stem cell transplantation and prediction of T-cell reconstitution. *Lancet*, 355, 2000, s. 1875–1881.

- 103. Hakim, F.T., Capada, R., Kaimei, S. et al.:** Constrains on CD4 recovery postchemotherapy in adults: thymicinsufficiency and apoptotic decline of expanded peripheral CD4+ cells. *Blood*, 90, 1997, s. 3789–3798.
- 104. Mackall, C.L., Stein, D., Fleisher, T.A. et al.:** Prolonged CD4 depletion after sequential autologous peripheral blood progenitor cell infusions in children and young adults. *Blood*, 96, 2000, s. 754–762.
- 105. Frassoni, F., Labopin, M., Gluckman, E. et al.:** Results of allogeneic bone marrow transplantation for acute leukaemia have improved over time in Europe. *Bone Marrow Transplant*, 17, 1997, s. 13–18.
- 106. Slavin, S., Nagler, A., Naparstek, E. et al.:** Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic disease. *Blood*, 91, 1998, s. 756–763.
- 107. Khouri, I.F., Keating, M., Korbling, M. et al.:** Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol*, 16, 1998, s. 2817–2824.
- 108. Storb, R.:** Nonmyeloablative preparative regimens: experimental data and clinical practice. *Amer Soc Clin Oncol Educ Book*, 1999, s. 241–249.
- 109. Marmont, A.M., van Bekkum, D.W.:** Stem cell transplantation for severe autoimmune diseases: new proposals but still unanswered questions. *Bone Marrow Transplant*, 16, 1995, s. 407–408.
- 110. Gao, L., Bellantuono, I., Elsasser, E. et al.:** Selective elimination of leukemic CD34+ progenitor cells by cytotoxic T lymphocytes specific for WT1. *Blood*, 95, 2000, s. 2198–2203.
- 111. Deapen, D.M., Escalante, A., Weintraub, L. et al.:** A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 35, 1992, s. 311–318.
- 112. Arnett, F.C.:** The genetics of human lupus. S. 77–117. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H. (Eds.): *Dubois' Lupus Erythematosus*. Baltimore, Williams&Wikins 1997.
- 113. Reichlin, M.:** Systemic lupus erythematosus. S. 283–298. In: Rose, N.R., Mackay, I.R. (Eds.): *The Autoimmune Diseases*. San Diego, Academic Press 1998.
- 114. Waldmann, H., Cobbold, S.:** Reprogramming the immune system. S. 164–165. In: Lydyard, B.M., Brostoff, J. (Eds.): *Autoimmune Diseases: Aethopathogenesis, Diagnosis and Treatment*. Oxford, UK, Blackwell 1994.
- 115. Burt, R.K., Brenner, M., Burns, W. et al.:** Gene-marked autologous hematopoietic stem cell transplantation of autoimmune disease. *J Clin Immunol*, 20, 2000, s. 1–9.
- 116. Shoenfeld, Y.:** Eppur si muove (Galileo Galilei 1564-1642): the idiotypic dysregulation of autoantibodies as part of the etiology of SLE. *Lupus*, 9, 2000, s. 481–483.
- 117. Curtis, R.E., Rowlings, P.A., Deeg, H.J. et al.:** Solid cancers after bone marrow transplantation. *New Engl J Med*, 336, 1997, s. 897–904.
- 118. Dorrington, D.L., Vase, J.M., Anderson, R. et al.:** Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose radiochemotherapy and autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol*, 12, 1999, s. 2527–2534.
- 119. Wallace, C., Sherry, D.D.:** Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 40, 1997, s. 1852–1855.
- 120. PRISM Study Group:** Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 52, 1998, s. 1491–1497.

Do redakcie došlo 10.1.2001.

**Adresa autora:** A.M. Marmont, MD, IInd Division of Hematology and Stem Cell Transplantation Centre, S. Martino's Hospital, Genoa, Italy.

---

*REFERÁT Z LITERATÚRY*

---

**POLYMORFIZMUS APOLIPOPROTEÍNU E: NOVÝ GENETICKÝ  
MARKER RIZIKA FRAKTÚRY STEHNOVEJ KOSTI****ŠTÚDIA OSTEOPOROTICKÝCH ZLOMENÍN**

J.A. CAULEY, J.M. ZMUDA, K. YAFFE, J.H. KULLER, R.E. FERRELL, S.R. WISNIEWSKI, S.R. CUMMINGS

**APOLIPOPROTEIN E POLYMORPHISM: A NEW GENETIC  
MARKER OF HIP FRACTURE RISK****THE STUDY OF OSTEOPOROTIC FRACTURE***J Bone Miner Res, 14, 1999, č. 7, s. 1175–1181.*

Genetické faktory osteoporózy sú dobre dokumentované, ale špecifické gény, ktoré prispievajú k riziku zlomenín, ešte neboli identifikované. Najväčšími kandidátmi sú gény pre typ I kolagén, vitamín D receptor, estrogénový receptor, interleukín 6, TGF beta1 a apolipoproteín E. Gén pre apolipoproteín E (APOE) je lokalizovaný na 19. chromozóme a má tri alely (APOE 2, 3, 4), čo rezultuje do 6 fenotypových foriem. Japonskí autori zistili, že nositeľky alely 4 (APOE4) majú zníženú kostnú densitu priemerne o 16 % oproti ostatnej populácii. Alela 4 je tiež asociovaná s Alzheimerovou chorobou aj s osteoporózou u hemodialyzovaných pacientov vo veku do 80 rokov.

Cieľom prezentovanej štúdie bolo zistiť, či sa táto alela viaže aj na zvýšené riziko osteoporotických zlomenín stehnovej kosti. Autori prospektívne študovali 1750 žien vo veku nad 65 rokov, ktoré sa podrobili meraniu kostnej denzity krčka stehnovej kosti a päty, potom boli otypizované podľa prítomnosti alely APOE a sledované približne 7 rokov na výskyt pádov a zlomenín. Ženy s aspoň jednou alelou APOE4 mali zvýšené riziko zlomeniny stehnovej kosti (relative hazard RH=1,9 (1,05–3,41)) a kostí predlaktia (RH=1,67 (1,01–2,77)) v porovnaní so ženami bez APOE4 (nie však stavcov RH=1,21 (0,62–2,37)), a to dokonca aj po prihliadnutí na rozdielny vek, frekvenciu pádov, kogni-

tívne funkcie a kostnú densitu. Efekt APOE4 na výskyt zlomeniny stehnovej kosti bol najväčší u žien s ďalšími (viac ako troma) rizikovými faktormi. Ženy s APOE4 alelou udávali častejšie zlomeniny stehnovej kosti aj u svojich matiek. Priemerný počet pádov za rok sa nelíšil: pri APOE4+ 0,46 a pri APOE4- 0,41. Ženy s APOE4 udávali aj väčší pokles hmotnosti, čo prispievalo k rýchlejšej strate kostného tkaniva.

Autori záverujú, že ženy s APOE4 polymorfizmom majú zjavne zvýšené riziko zlomenín stehnovej kosti a kostí predlaktia, ktoré nie je vysvetliteľné zníženou kostnou densitou, zhoršenými kognitívnymi funkciami, ani pádmi. Možné alternatívne vysvetlenie zahŕňa efekt APOE4 na metabolizmus vitamínu K, kostný obrat, alebo úbytok hmotnosti. Osoby s alelou APOE4 môžu mať znížené sérové hladiny vitamínu K pre akcelerovaný katabolizmus APOE. Vitamín K je dôležitý kofaktor potrebný pre karboxyláciu osteokalcínu pred jeho zabudovaním do kostného tkaniva. Niektoré štúdie naozaj dokázali, že osoby s fraktúrami stehnovej kosti majú znížené hladiny vitamínu K.

Polymorfizmus apolipoproteínu E tak môže byť ďalším genetickým rizikovým faktorom osteoporotických zlomenín.

P. MASARYK