prolékaře.cz | 11.11.2026

8. TRANSPLANTACE A BUNĚČNÁ TERAPIE

ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK – OVĚŘENÁ A STÁLE PERSPEKTIVNÍ BUNĚČNÁ TERAPIE. AKTUÁLNÍ STAV A VÝZVY DO BUDOUCNOSTI

Jindra P.
Hematologicko onkologické oddělení, FN Plzeň

Alogenní transplantace krvetvorných buněk (aloHCT) je vysoce specializovaná terapeutická metoda, která je potenciálně kurativní pro řadu hematologických i nehematologických onemocnění. Do dnešního dne bylo provedeno celosvětově již takřka 1,5 milionu transplantací ve více než 1 500 transplantačních centrech a každý rok podstoupí tuto proceduru 10 0000 pacientů. Dle dat EBMT (Evropa) a CIBMTR (USA) má počet provedených transplantací za rok stále vzestupný trend. Tento fakt je takřka neuvěřitelný, pokud si uvědomíme, že ještě počátkem 70. let 20. století se tato procedura zdála neperspektivní – vždyť z prvních 200 pacientů transplantovaných v letech 1957–1967 nepřežil nikdo, všichni zemřeli buď na komplikace samotné transplantace anebo na rekurenci nemoci (Bortin et al, 1970). Naštěstí další rozvoj na poli imunogenetiky, profylaxe GVHD, vznik registrů nepříbuzných dárců a pokroky v podpůrné léčbě vedly k renesanci alogenních transplantací v následujících letech. Přibližně od počátku 90. let 20. století přestala být aloHCT experimentální procedurou, ale stala se rutinní léčbou řady hematologických i nehematologických onemocnění. A přestože byla v posledních dvou dekádách s nástupem nových léků (TKI inhibitory, bispecifické protilátky…) či inovativních buněčných terapií (zejména CAR-T), opakovaně znovu „pohřbívána", zdá se, že tato nejstarší buněčná terapie si nadále udrží své nezastupitelné místo v terapii maligních i nemaligních nemocí. Je ale logické, že její místo a vlastní provedení je v současnosti zcela odlišné a lze očekávat, že se bude dále vyvíjet.

Jak lze tedy charakterizovat aktuální stav aloHCT?

- Přes kontinuální pokroky v transplantační medicíně zůstávají nadále Scyllou a Charybdou aloHCT relaps původní malignity a reakce štěpu proti hostiteli (GVHD).
- S rozvojem registrů nepříbuzných dárců a s nástupem haploidentických transplantací již nalezení dárce není zásadní otázkou – dárce najdeme prakticky pro každého pacienta.
- Věková bariéra se posunula směrem vzhůru – běžně transplantujeme i pacienty starší 70 let.
- Je k dispozici široké spektrum přípravných předtransplantačních režimů (tzv. conditioning) s různým stupněm myeloablace a imunoablace.
- Je k dispozici široké spektrum profylaxe GVHD (ATG, potransplantační cyklofosfamid…).
- Hlavní indikací aloHCT zůstávají myeloidní malignity – především AML, MDS, případně MPN.

A jakou lze tedy předpokládat budoucnost aloHCT?

Bude zcela jistě vycházet z výše uvedeného a bude nepochybně snaha všechny možnosti optimalizovat pro konkrétního pacienta či konkrétní nemoc/stav nemoci. Dá se tedy říci, že AloHCT bude maximálně personalizovaná. K dosažení tohoto cíle bude nezbytné pro specifického pacienta a diagnózu přesněji definovat:

- Optimálního dárce (haploidentický × nepříbuzný HLA shodný × nepříbuzný neshodný).
- Optimální GVHD profylaxi (PTCY x ATG).
- Optimální předtransplantační přípravu.
- Optimální místo aloHCT v rámci inovativních (imuno)terapií (CAR-T, bispecifické protilátky, inhibitory.
- A naopak – optimální místo cílené léčby (TKI inhibitory, protilátky) v rámci aloHCT ať již v rámci conditioningu či udržovací léčby.

Souběžně s tím samozřejmě bude pokračovat vývoj nových léků v léčbě a prevenci GVHD (JAK1/2, ROCK-II, SYK inhibitory) a obecně i vývoj v dalších oblastech (antiinfekční léčba apod.).

Je zřejmé, že nejstarší ověřená buněčná terapie – aloHCT zůstane i v nejbližších letech nezbytnou součástí léčby řady hematologických onemocnění, navíc s potenciálem dalšího rozvoje v kontextu pokroků v netransplantačních postupech.

PROFYLAXE GvHD PO ALOGENNÍ TRANSPLANTACI KRVETVORBY OD HLA SHODNÝCH NEPŘÍBUZNÝCH DÁRCŮ POMOCÍ POTRANSPLANTAČNÍHO CYKLOFOSFAMIDU A ATG VEDE K PODOBNÝM VÝSLEDKŮM

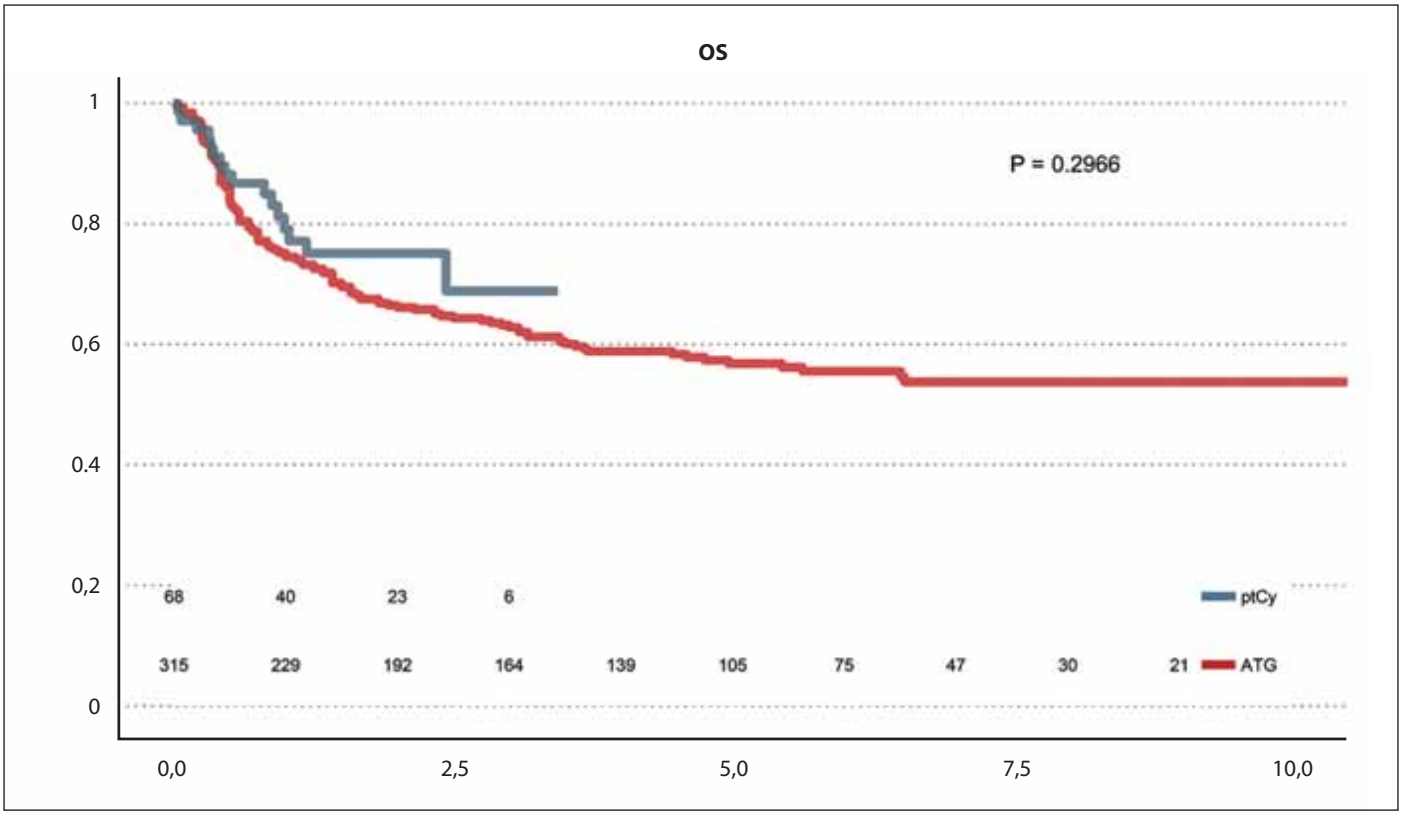
Vydra J.[1], Jindra P.[2], Válková V.[1], Karas M.[2], Šťastná Marková M.[1], Lysák D.[2], Nováková L.[1], Šrámek J.[2], Hrabětová M.[2], Cetkovský P.[1]
[1] *Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha.*
[2] *Fakutní nemocnice Plzeň*

Úvod: Profylaxe GvHD vysokodávkovaným potransplantačním cyklofosfamidem (ptCy) vede k příznivým výsledkům u transplantací od HLA neshodných dárců. Použití ptCy u HLA shodných dárců je dosud předmětem jisté kontroverze. Z toho důvodu jsme retrospektivně analyzovali výsledky transplantací od HLA shodných nepříbuzných (MUD) dárců s použitím ptCy oproti antithymocytárního globulinu (ATG), v obou případech se standardní profylaxí cyklosporinem s mykofenolátem nebo s methothrexatem.
Metody: Data o transplantacích provedených v Ústavu hematologie a krevní transplantace a ve Fakultní nemocnici Plzeň byly získány z lokálních transplantačních databází. Přípravný režim byl buď myeloablativní (Bu/Flu nebo Bu/Cy) nebo redukované intenzity (Flu/Mel). GvHD profylaxe se skládala z ptCy, cyklosporinu a mykofenolát

mofetilu (skupina ptCy) nebo z ATG, cyklosporinu a methothrexatu (skupina ATG). Byly vypočteny odhady celkového přežití dle Kaplan-Meiera, kumulativní incidence relapsu a NRM (kompetující rizika), hodnoty byly porovnány log-rank a Grayovým testem.

Výsledky: Do analýzy bylo zařazeno 383 pacientů, 315 ve skupině s ATG a 68 s ptCy. Celkové přežití po 2 letech bylo po ptCy 75,6 % (95% CI 63–90 %) a po ATG 72,6 % (95% CI 65,8–80 %). Kumulativní incidence NRM byla 9 % po ptCy a 19 % po ATG (p = 0,023), incidence relapsu byla 28 % po ptCy a 38 % po ATG (p = 0,089). Incidence akutní GVHD grade 1–2 byla 35 % po ptCy a 28 % po ATG (p = 0,56); incidence grade 3–4 aGVHD byla 3,5 % po ptCy and 7,5 % po ATG (p = 0,28). Incidence středně těžké a těžké chronické GvHD byla 4,2 % po ptCy a 18 % po ATG (p = 0,03 pro střední a 0,3 pro těžkou cGVHD).

Závěr: Profylaxe GvHD po alogenní transplantaci krvetvorby s použitím ptCy a ATG vedla k podobným výsledkům po transplantaci od HLA shodných nepříbuzných dárců.



LÉČBA TĚŽKÝCH FOREM REAKCE ŠTĚPU PROTI HOSTITELI POMOCÍ MESENCHYMÁLNÍCH KMENOVÝCH BUNĚK – VÝSLEDKY KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Lysák D.[1], Holubová M.[1,2], Karas M.[1], Hrabětová M.[1], Šrámek J.[1], Boudová R.[3], Steinerová K.[1], Vrbová J.[1], Jindra P.[1]

[1] *Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň*

[2] *Biomedicínské centrum, LF UK Plzeň*

[3] *Lékárna, FN Plzeň*

Reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) představuje jednu ze závažných komplikací po alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk (aloSCT) a má výrazný vliv na morbiditu a mortalitu transplantovaných nemocných. Přes pokroky v prevenci a léčbě GVHD existuje stále skupina nemocných s těžkými formami steroidně refrakterní GVHD (40–50 % akutní GVHD). Pro tyto nemocné se ověřují nové léčebné postupy včetně metod buněčné imunoterapie.

Analyzovali jsme data z akademického klinického hodnocení (EudraCT 2013-003626-88) určeného k léčbě GVHD pomocí mesenchymálních kmenových buněk (MSC) za období 2013–2020. Léčeno bylo 62 pacientů (aGVHD 44/cGVHD 18) se steroidně-refrakterní/dependentní GVHD, kteří byli transplantováni s příbuzným (MSD 13 %, haplo 22 %) příp. nepříbuzným (MUD 47 %, MMUD 18 %) dárcem pro myeloidní (74 %) či lymfoidní (26 %) malignitu. Pokročilá GVHD stupně III/IV byla přítomná u 61 % aGVHD, u 11 % pacientů s cGVHD šlo o extenzivní formu. Všichni pacienti byly současně léčeni standardní imunosupresí (kortikoidy, CsA, MMF, ECP).

Aplikovány byly 1–3 infuse MSC (jednotlivá dávka medián 3×10^6/kg, rozpětí 1–5 $\times 10^6$/kg) ve 3. intervalu (aGVHD), resp. 24 (cGVHD) měsíců od transplantace (mediány). Léčivé přípravky byly vyrobeny v režimu SVP týdenní rekultivací z kryokonzervovaných MSC (meziproduktů) izolovaných a expandovaných z kostní dřeně zdravých dárců. Nebyla pozorována žádná infusní toxicita ani dlouhodobé vedlejší účinky. Celkem 79 % (33/42) pacientů s aGVHD dosáhlo v den+14 odpovědi,

prolékaře.cz | 11.11.2026

která trvala v den+30 –ORR a CR: 84 % (31/37) a 30 % (11/37). V případě chronické GVHD byla odpověď pozorována pouze u 39 % (7/18) pacientů a to s mediánem 45 dnů. U aGVHD se podařilo v průběhu 4 týdnů zredukovat dávku kortikoidů u přibližně 90 % nemocných, po 6 měsících byla dávka snížena na 1/5 úvodní hodnoty. V jednom roce od aplikace MSC přežívalo 43 % (19/44) pacientů s aGVHD a 89 % (16/18) pacientů s cGVHD. U žádného pacienta nebyl pozorován relaps onemocnění po aplikaci MSC.

Klinické hodnocení prokázalo, že infuze mesenchymálních kmenových buněk u transplantovaných pacientů je bezpečnou formou imunoterapie, která může potencovat efekt další imunosupresivní/imunomodulační terapie, umožnit zmírnění symptomatologie GVHD a redukovat dávku kortikosteroidů. Prokázat nezávislý efekt MSC je obtížné s ohledem na řadu dalších proměnných a variabilitu souboru a výsledek studie odpovídá dosavadní literární zkušenosti, která potvrzuje bezpečnost, ale ne vždy jednoznačně také účinnost. Přesto se podání MSC stalo pro řadu pracovišť vč. našeho standardní metodou léčby těžkých forem zejména akutní reakce štěpu proti hostiteli a to v režimu časné indikace a aplikace opakovaných dávek MSC.

Podpořeno grantem MZ ČR-RVO (Fakultní nemocnice Plzeň-FNPl, 00669806).

VYUŽITÍ NK BUNĚK V RÁMCI PREVENCE RELAPSU U PACIENTŮ S HEMATOLOGICKÝMI MALIGNITAMI PO ALOGENNÍ TRANSPLANTACI KRVETVORNÝCH BUNĚK – KLINICKÁ STUDIE FÁZE IB/II

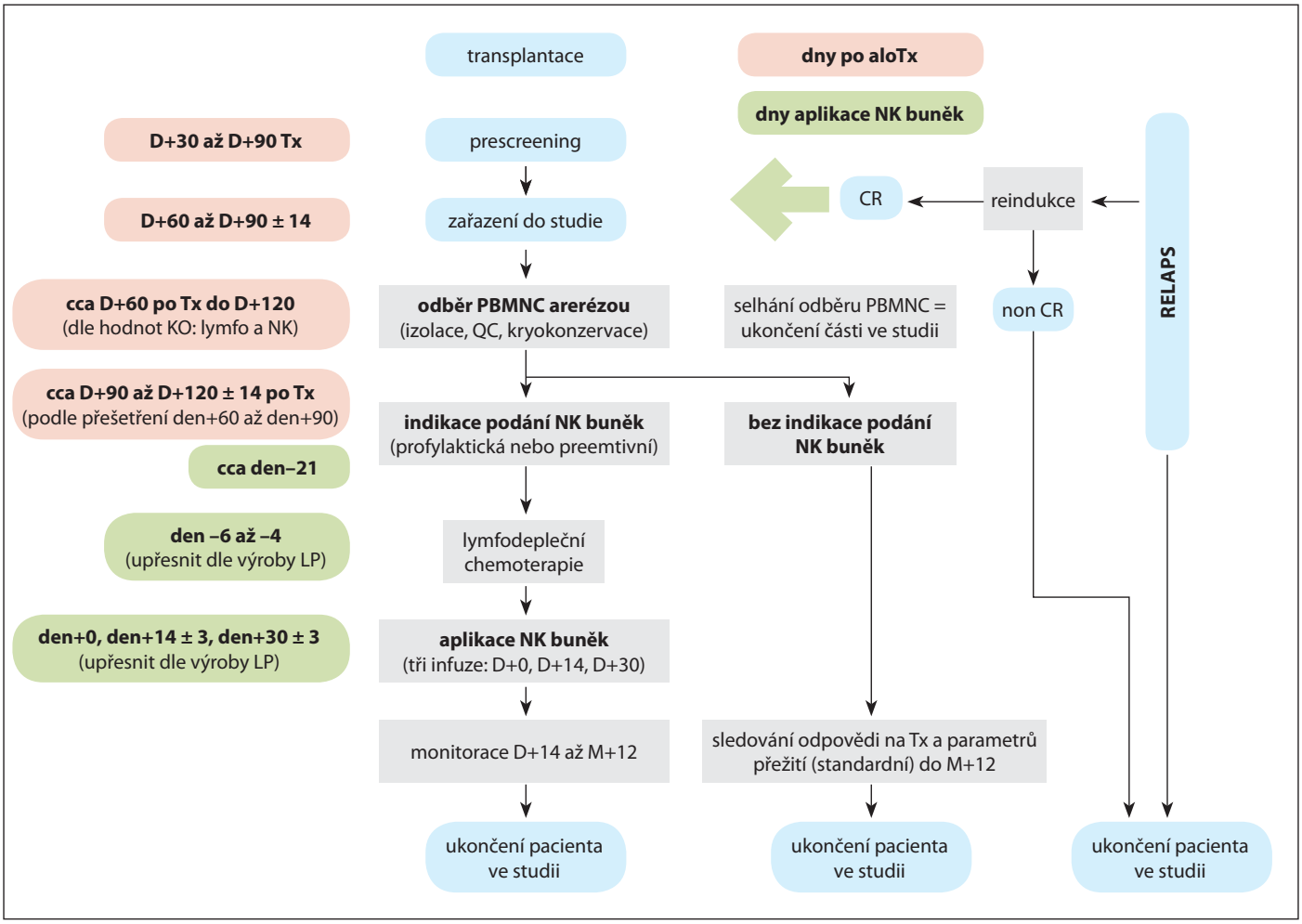
Šrámek J.[1], Holubová M.[1,2], Lysák D.[1], Chena D.[1], Karas M.[1], Hrabětová M.[1], Steinerová K.[1], Boudová R.[1], Vrbová J.[1], Paurová I.[1,2], Jindra P.[1]

[1] *Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň*

[2] *Biomedicínské centrum, LF UK, Plzeň*

Relaps představuje nejčastější příčinu úmrtí pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk (aloSCT). Pacienti s rizikovým onemocněním dle *disease risk* indexu (DRI), či nemocní s měřitelnou reziduální nemocní po aloHSCT mají vysoké riziko relapsu onemocnění s omezenými terapeutickými možnostmi. Adoptivní imunoterapie pomocí *ex vivo* expandovaných a aktivovaných NK buněk představuje potencionální léčebnou modalitu prevence relapsu.

Cílem unicentrické klinické studie fáze Ib/II (EudraCT-2018--001562-42) je ověření bezpečnosti aplikace léčivého přípravku (LP) z kultivovaných NK buněk a vyhodnocení variability kompozice



vyrobených LP. Sekundárními cíli jsou monitorace imunitní rekonstituce a sledování parametrů MRD, RFS, OS a výskytu GvHD během 12měsíčního folow-up.

Do klinické studie jsou zařazování pacienti po aloHSCT pro hematologickou malignitu s rizikovým onemocněním definovaným dle DRI jako high a/nebo very high, či nemocní s prokazovanou MRD po transplantaci. NK buňky jsou izolovány z mononukleární frakce autologních leukocytů získaných leukaferezou mezi 2 a 4 měsícem po alloHSCT. Následuje in vitro kultivace, expanze a aktivace pomocí IL-2 a feeder cells po dobu 3 týdnů. Aplikaci LP NK buněk předchází lymfodepleční chemoterapie (Cyklofosfamid 300 mg/m^2 a Fludarabin 30 mg/m^2 v den –6 až –3). Podání tří dávek LP NK buněk v dávce 0,5–1,5 × 10^7/kg probíhá ve dnech den+0, den+14 a den+30.

Dosud bylo zařazeno 10 pacientů, aplikace byla realizována u osmi (4 × AML, 1 × ALL, 2 × MM, 1 × cHL), medián věku byl 56 let, DRI high/very high u 50 %, MRD poz. 50 %. Bylo aplikováno 22 LP z NK buněk, medián dávky 1,5 × 10e7/kg, viabilita 99,5 %, čistota 98,9 %, exprese aktivačního znaku NKG2D 100 %, cytotoxická aktivita (procento mrtvých bb. linie K562) 83,7 % (mediány). Nebyla pozorována žádná infuzní toxicita a klinicky významné AE související s podáním LP. Kinetika lymfocytárních populací ukázala u většiny pacientů vzestup NK buněk v krvi trvající několik týdnů. Medián RFS a OS od aplikace LP byl 4,4 měsíce, resp. 6,8 měsíce. Nová aktivita GvHD byla pozorována u dvou pacientů (25 %).

Adoptivní imunoterapie NK buňkami v uvedeném designu klinické studie byla bezpečná, nebyla pozorována žádná infuzní toxicita. Vyrobené léčivé přípravky byly vysoce standardizované, s nízkou interindividuální variabilitou. Účinnost imunoterapie nelze zatím posoudit vzhledem k malému počtu pacientů, nicméně byl pozorován relativně vysoký počet pozdních relapsů, který lze v dané populaci nemocných předpokládat. K zajištění vyšší účinnosti imunoterapie NK buňkami budou pravděpodobně nutné další intervence např. kombinace s chemoterapií a/nebo cílenou terapií k ovlivnění leukémických kmenových buněk, či genová manipulace s přípravou CAR-NK buněk.

Práce byla podpořena grantem MZ-ČR-RVO (Fakultní nemocnice Plzeň-FNPl, 00669806).

PŘEDTRANSPLANTAČNÍ INFEKCE COVID-19 ZVYŠUJE RIZIKO REAKTIVNÍ HEMOFAGOCYTÁRNÍ LYMFOHISTIOCYTÓZY U NEMOCNÝCH PO ALOGENNÍ TRANSPLANTACI KRVETVORNÝCH BUNĚK

Raida L., Kuba A., Skoumalová I., Juráňová J., Papajík T.

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Úvod: Reaktivní hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH) představuje klinicky závažný systémový zánětlivý proces vyplývající z dysfunkce imunity nemocného. Spouštěcími faktory této nekontrolované sekundární zánětlivé reakce jsou obvykle infekce nebo nádorová onemocnění. V současnosti velmi aktuální infekce COVID-19 je pak provázena relativně častým výskytem této komplikace.

Cíl: Retrospektivně analyzovat vliv vybraných faktorů, vč. prokázané infekce COVID-19 na rozvoj reaktivní HLH po alogenních transplantacích krvetvorných buněk (alloHSCT) v pandemických letech 2020/2021.

Soubor nemocných a metody: V období 2020/2021 podstoupilo alloHSCT 37 nemocných s věkovým mediánem 45 (18–64) let. Medián jejich potransplantačního sledování byl 314 (38–790) dnů. Před a potransplantační infekce COVID-19 byly potvrzeny u sedmi (18,9 %), resp. osmi (21,6 %) příjemců. HLH byla diagnostikována u 12 (32,4 %) pacientů v mediánu 70 (14–220) dnů po transplantaci. Metodami univariační a multivariační statistické analýzy byl vyhodnocen vliv jednotlivých faktorů na rozvoj potransplantační reaktivní HLH.

Výsledky: Příjemci s rozvojem HLH měli významně nižší potransplantační absolutní počty lymfocytů (ALC) 0,5 (0,05–1,1) vs. 1,2 (0,05–2,8) × 10^9/l, p = 0,002 a hladiny IgG 5,4 (3,6–12,9) vs. 8,7 (0–14,2) g/l, p = 0,007. Předtransplantační infekce COVID-19 zvýšila pravděpodobnost rozvoje HL 71,4 % (95% CI 42,8–100 %) vs. 26,4 % (95% CI 9,8–43 %), p = 0,01. Multivariační analýza potvrdila ALC < 0,8 × 10^9/l, RR 8,3 (95% CI 1,4–52,6), p = 0,02 a předtransplantační infekci COVID-19 RR 5,3 (95% CI 1,5–19,2), p = 0,01 jako jediné nezávislé prediktory zvýšeného rizika rozvoje HLH po alloHSCT.

Závěr: Tyto pilotní výsledky poukazují na významné riziko rozvoje reaktivní HLH po alloHSCT u nemocných s anamnézou infekce COVID-19 a přetrvávající těžkou alterací adaptivní imunity.

POINT-OF-CARE VÝROBA CD19 CAR-T POMOCÍ NEVIROVÉ TECHNOLOGIE piggyBac – ZKUŠENOSTI Z AKADEMICKÉ KLINICKÉ STUDIE FÁZE I

Vydra J.[1], Babulíková J.[1], Bielik L.[1], Štach M.[1], Petráčková M.[1], Mucha M.[1], Rychlá J.[1], Kaštánková I.[1], Šroller V.[1], Král V.[2], Lesný P.[1], Otáhal P.[1]

[1] *Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha*

[2] *Ústav molekulární genetiky, AV ČR, Praha*

Výroba komerčních produktů CAR-T buněk je komplikována vysokými náklady, dlouhou dodací lhůtou a nutností přepravy hluboce zmrazeného produktu na značné vzdálenosti. Výroba CAR-T lymfocytů v místě aplikace (*point-of-care*) může překonat většinu těchto překážek a podpořit výzkum a vývoj nových typů CAR-T. Výroba CAR-T se v současnosti běžně provádí pomocí lentivirů nebo retrovirů což vyžaduje velmi komplikovanou a zdlouhavou přípravu certifikovaných virových vektorů. Alternativní postupy jsou založeny na nevirových metodách nejčastěji pomocí transpozonů jako je např. piggyBac. V uplynulých letech se v ÚHKT podařilo zavést výrobu CD19-specifických CAR-T buněk (UHKT-CAR19) pomocí piggyBac transpozonu a v nedávné době také zahájit jejich klinické testování u pacientů s r/r B-ALL/B-NHL (CART19 Cells Effects in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma, NCT05054257).

prolékaře.cz | 11.11.2026

Přípravek byl podán dvěma pacientům s refrakterní CD19+ malignitou (pacient 1: B-ALL po 2× alo-SCT+ 1× tisa-cel; pacient 2: folikulární lymfom po ASCT). Před podáním UHKT-CAR19 byla aplikována standartní lymfodeplece (FluCy) a následně dávka 0,5 × 10^6/kg CAR-T. Léčba byla tolerovaná bez významných projevů toxicity (max. CRS grade 1). U prvního pacienta s ALL byly UHKT-CAR19 detekovány v periferní krvi v D26 pomocí průtokové cytometrie a tento pacient je v současnosti v CR. Druhý pacient s FL dosáhl kompletní regrese krční lymfadenopatie a je v CR dle PET/CT v D30, avšak CAR-T v periferní krvi nebyly detekovány.

Nevirové metody přípravy CAR-T buněk založené na transpozonech mají nižší požadavky na biologickou bezpečnost ve výrobní facilitě v porovnání s viry (BSL1 vs. BSL2) a umožní rychlejší a jednodušší schvalovací proces. Jedná se o univerzální platformu, která by mohla najít využití pro výrobu nových experimentálních přípravků pro první fáze klinického testování – v současnosti na našem pracovišti probíhá vývoj podobných CAR-T specifických na antigen CD123 pro léčbu AML a nového typu enhancovaných CD19 CAR-T buněk. Zavedení GMP výroby geneticky modifikovaného léčivého přípravku je důležitý krok pro další vývoj této terapeutické metody i pro jiné typy nádorů.