

g/dL. Σε ασθενείς που πέτυχαν T1, η συνολική, μη υποστηριζόμενη Hb και η HbA^{T87Q} που προέρχονταν από τον ιικό φορέα παρέμειναν σταθερές με την πάροδο του χρόνου στις μελέτες Φάσης 1/2 (Ph1/2) (Hb, HbA^{T87Q} [g/dL] στους 24 μήνες: 10.3 [8.6–13.7· n=14], 7.3 [2.9–10.1· n=15]; 60 μήνες: 10.3 [8.5–12.8· n=15], 7.6 [3.7–11.2· n=13]) και στη Φάση 3 (Ph3) (Hb, HbA^{T87Q} [g/dL] στους 24 μήνες: 12.2 [9.5–14.0· n=24], 9.4 [5.0–12.4· n=25]; 36 μήνες: 12.7 [11.7–13.6· n=9], 10.6 [8.4–12.7· n=8]), με υψηλότερα επίπεδα Hb στη μελέτη Φάσης 3 χάρη στη βελτίωση της διαδικασίας παραγωγής του beti-cel. Σε ασθενείς Φάσης 3 που πέτυχαν T1, ο υποδοχέας τρανσφερίνης ορού μειώθηκε στους 24 μήνες σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα από 116,5 (21,2–235,3) nmol/L (n=25) σε 61,2 (17,7–143,5) nmol/L (n=25). Σε αυτούς τους ασθενείς η συγκέντρωση του ηπατικού σιδήρου μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου προς τα φυσιολογικά επίπεδα (βλέπε Σχήμα). Δεν υπήρξαν αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με το φάρμακο με έναρξη στη διάρκεια της LTF-303. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από 2 έτη παρακολούθησης περιελάμβαναν γοναδοτροπική ανεπάρκεια, έκτοπη κύηση, εμβρυϊκό θάνατο, πάχυνση/πολύποδα τοιχωμάτων χοληδόχου κύστης, βακτηριαίμια με ουδετεροπενία και μείζονα κατάθλιψη (όλα n=1). Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι, ύπαρξη λεντι-ιού με ικανότητα αναδιπλασιασμού ή εισχωρητική ογκογένεση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς που μελετήθηκαν για διάστημα έως 7 ετών διατήρησαν την T1 με την πάροδο του χρόνου και η μη αποδοτική ερυθροποίηση αντιστράφηκε, υποδεικνύοντας ότι το beti-cel αποτελεί δυνητικά θεραπευτική επιλογή για την TDT.

50 ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΕΣ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΡΙΖΕΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑΣ ΚΑΙ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗΣ

Α. Γιαννάκη¹, Σ. Φόρτης¹, Χ. Γεωργατζάκου¹, Α. Ξυδάκη², Μ. Λίωση², Χ. Φούντζουλα³, Ε. Παπαγεωργίου¹, Μ. Αντωνέλου⁴, Σ. Ντελίκου², Α. Κριεμπάρδης¹

¹Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιολογίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία- HemQcR, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, ²Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών, ³Ερευνητικό Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, ⁴Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής, Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η Δρεπανοκυτταρική Νόσος (ΔΝ) αποτελεί μια συχνή αιμοσφαιρινοπάθεια στον Ελλαδικό χώρο που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S (HbS). Η HbS σε καταστάσεις υποξίας πολυμερίζεται και μετασχηματίζει το σχήμα του ερυθροκυττάρου σε δρεπανοειδές. Στην ΔΝ παρατηρούνται μικροαγγειοαποφράξεις, οξειδωτικό στρες και μειωμένη επιβίωση ερυθροκυττάρων. Ένα από τα αντιοξειδωτικά που έχουν προταθεί είναι η χορήγηση L-γλουταμίνης από στόματος. Σκοπός της μελέτης ήταν να μελετηθεί το οξειδωτικό δυναμικό των ερυθροκυττάρων ασθενών με ΔΝ υπό χορήγηση υδροξουρίας και γλουταμίνης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν 18 ασθενείς με ΔΝ (μέσης ηλικίας 52 έτη, μέσης τιμής HbS 68,02%) και 16 υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας. Από τους ασθενείς, 6 δεν λάμβαναν καμία θεραπεία προ έναρξης γλουταμίνης, 8 λάμβαναν μόνο υδροξουρία και 4 δέχονταν συστηματικές μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων. Ύστερα από έγγραφη συγκατάθεση, στους υπό θεραπεία υδροξουρίας ασθενείς, χορηγήθηκε γλουταμίνη σε κλιμακούμενη δόση 10-30gr ημερησίως (σκεύασμα Glutamine DB EXTRA), για διάστημα τεσσάρων μηνών. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις πριν και δύο έως τέσσερις μήνες μετά την χορήγηση γλουταμίνης. Εκτός από τον κλασικό αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, μετρήθηκαν οι ενδοκυτταριές δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS) με κυτταρομετρία ροής, και η ωσμωτική αντίσταση των ερυθροκυττάρων (MCF) σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις χλωριούχου νατρίου (NaCl). Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τα προγράμματα GraphPad Prism 8.0.3 και SPSS v.27.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα όλοι οι ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα ROS (632,30±44,83 AU) σε σχέση με τους μάρτυρες (443,07±69,40 AU) p<0,01. Οι ασθενείς που λάμβαναν υδροξουρία είχαν χαμηλότερα ROS (584,00±87,00 AU) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς θεραπεία

(614,34±23,56 AU, $p<0,05$). Οι ασθενείς που μεταγγίζονται είχαν ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα ROS (506,50±31,80 AU) με τους μάρτυρες ($p<0,05$). Κατά τη συγχορήγηση υδροξουρίας και γλουταμίνης παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων ROS κατά 22% (σε διάστημα δύο μηνών) η οποία διατηρείται μέχρι τη συμπλήρωση των τεσσάρων μηνών. Όλοι οι ασθενείς είχαν αυξημένη ωσμωτική ευθραυστότητα ερυθροκυττάρων (MCF=0,337±0,040% NaCl) σε σχέση με τους μάρτυρες (MCF=0,46±0,01% NaCl) γεγονός που δεν επηρεάστηκε από τη λήψη υδροξουρίας (MCF=0,338±0,044% NaCl), γλουταμίνης για δύο (MCF=0,331±0,054% NaCl) ή τέσσερις μήνες (MCF=0,337±0,047% NaCl) ή από τη θεραπεία μεταγγίσης (MCF=0,326±0,031% NaCl) ($p<0,01$). Τέλος, η ολική χολερυθρίνη των ασθενών που δεν λάμβαναν θεραπεία ήταν αυξημένη (2,46mg/dl±0,28) σε σχέση με τους μάρτυρες (0,63mg/dl±0,17). Οι ασθενείς που λάμβαναν μόνο υδροξουρία είχαν 19,02% μειωμένα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης ενώ η συγχορήγηση υδροξουρίας και γλουταμίνης φάνηκε να προκαλεί μείωση της ολικής χολερυθρίνης κατά 23,24% το πρώτο δίμηνο και 51,89% μετά από τέσσερις μήνες χορήγησης ($p<0,01$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα ερυθροκύτταρα ασθενών που λαμβάνουν γλουταμίνη ταυτόχρονα με υδροξουρία αντιμετωπίζουν καλύτερα το οξειδωτικό στρες και την εγγενή επιδεκτικότητα σε αιμόλυση. Η γλουταμίνη ενδέχεται να αποτελεί ένα αντιοξειδωτικό βοήθημα στην αντιμετώπιση βασικών συμπτωμάτων της ΔΝ.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ - ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

51 ΧΥΜΙΚΗ ΚΑΙ Τ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΚΑΤΑ ΤΗΣ COVID-19 ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΥΠΟΒΛΗΘΕΙ ΣΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Ε. Γαβριηλάκη¹, Α. Παπαδοπούλου¹, Τ. Τουλουμενίδου¹, Φ. Σταυρίδου¹, Ε.Ε. Κοράβου¹, Μ. Γιαννάκη¹, Α. Παπαλεξανδρή¹, Γ. Καραβαλάκης¹, Ι. Μπάτσης¹, Α. Κουρέλης², Φ. Χατζοπούλου², Δ. Χατζηδημητρίου², Δ. Σωτηρόπουλος¹, Ε. Γιαννάκη¹, Ι. Σακελλάρη¹, Α. Αναγνωστόπουλος¹

¹Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μεταμόσχευσης – Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας, ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη, ²Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η πρόγνωση της νόσου COVID-19 (coronavirus disease 2019) σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων είναι δυσμενής. Παρά την προτεραιοποίηση αυτών των ασθενών στον εμβολιασμό κατά της COVID-19, ελάχιστα δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με το αν και σε ποιο βαθμό αναπτύσσεται ανοσιακή απόκριση μετά τον εμβολιασμό **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Μελετήσαμε προοπτικά (Απρίλιο-Ιούλιο 2021), ενήλικες ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων στο κέντρο μας και έλαβαν δύο δόσεις εμβολίου COVID-19 (σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες), μετά από ενυπόγραφοσυγκατάθεση. Η ανοσιακή απάντηση μελετήθηκε πριν από κάθε δόση και 12-51 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση. Εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του SARS-CoV-2 (CoV-2-NAbs) μετρήθηκαν με εγκεκριμένη μεθοδολογία για διαγνωστική χρήση (ELISA, cPass™ SARS-CoV-2 NAb Detection Kit; GenScript, Piscataway, NJ, USA; με θετικά τα επίπεδα≥30%) και CoV-2-ειδικά Τ-λεμφοκύτταρα (spike-STs) με ELISPOT μετά διέγερση περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων με SARS-CoV-2 πεπτιδία (spike).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η χυμική ανοσιακή απόκριση ελέγχθηκε σε 65 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση (αλλογενής 50, αυτόλογη 15) και η Τ-κυτταρική απόκριση σε 38/65 ασθενείς (αλλογενής: 32, αυτόλογη: 6) με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 3 (0,17-31) και 2 (1,25-8) ετών μετά την αλλογενή και αυτόλογη μεταμόσχευση, αντίστοιχα, καθώς και σε 19 υγιείς εμβολιασμένους εθελοντές χωρίς ιστορικό COVID-19. Ένας ασθενής με ιστορικό COVID-19 αποκλείστηκε από περαιτέρω ανάλυση. Όλοι οι ασθενείς εμβολιάστηκαν με Pfizer-BioNTech, εκτός από δύο που εμβολιάστηκαν με AstraZeneca. Τα CoV-2-NAbs και spike-STs δεν ήταν ανιχνεύσιμα πριν τον εμβολιασμό, ενώ ανιχνεύθηκαν μετά την πρώτη δόση, με στατιστική αύξηση των επιπέδων τους μετά τη δεύτερη ($p<0,001$ και $p=0,036$, αντίστοιχα). Τα επίπεδα κυκλοφορούντων spike-STs ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς μετά αλλογενή μεταμόσχευση, έναντι των υγιών εθελοντών ($p<0,001$) και ασθενών μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση ($p=0,080$). Η σχετικά μεγάλη περίοδος μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση ($\geq 1,25$ έτος) ίσως δικαιολογεί τη βελτιωμένη ανοσιακή απόκριση, καθώς ο χρόνος μετά μεταμόσχευση συσχετίστηκε με αυξημένα