

A model for interaction between hematopoietic stem cells potential donor's regional registry and transplant material harvesting center: experience of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion

Natalia V. Minaeva, Maria A. Loginova, Natalia A. Malysheva, Natalia A. Zorina, Marina N. Khorobrykh, Philipp S. Sherstnev, Natalia V. Isaeva, Elena N. Kalinina, Elena L. Nazarova, Nikolay M. Pozdeev, Andrey V. Rylov, Igor V. Paramonov

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russian Federation

Contact: Dr. Natalia V. Minaeva

E-mail: mnvgem@gmail.com

Introduction

At present, the need for national health care in allogeneic bone marrow transplantation is insufficiently met. A necessary condition for performing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the presence of an HLA-matched donor. In the absence of such among relatives, an unrelated donor is sought and mainly in foreign registries. The practice of attracting Russian donors is extremely low, due to the small number of local registries, the lack of scientifically based approaches to filling them, taking into account the genetic diversity of donors and provided contingents, the lack of a well-functioning mechanism for examining matched donors, obtaining, storing, transporting the hemopoietic material, taking into account the territorial disconnection of the transplantation center and place of donor residence. Considering this, it is required to create system that meets the national healthcare principles. This paper represents 5-year experience of hematopoietic stem cells (HSC) potential donors regional registry of the Federal State Facility "Russian Medical Research and Production Center "Rosplasma" in Kirov and the center for the transplant material harvesting on the basis of the Federal State Institute of Science "Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion" subordinating to the Federal Medical and Biological Agency of Russia. The aim of the research is analysis of the effectiveness of interaction between HSC donor regional registry and the center for the transplant material harvesting in providing of russian transplant centers with cellular material from russian unrelated donors, based on the 5-year experience.

Results

The total number of potential donors in the HSC regional registry on July 1, 2018 was 35,649 persons. This is 43.3% of all HLA-genotyped unrelated potential donors in Russia. From 2013 to 2018 we performed 118 cellular material harvests for 10 transplant centers in Russia and the near abroad countries, this represents 51.9% of the total number of HSC donations from Russian unrelated donors. In 37.1% for the graft preparation bone marrow was collected, in the

remaining 62.9% – apheresis was used. Selection of the HSC harvesting method was based upon decision of the potential donor with consideration of medical contraindications, and the transplantation center preferences. Before the graft preparation, all HSC donors were screened for significant bloodborne infections. Before issuing of cellular material consistency with approved specification of the quantitative and qualitative characteristics were assessed. In apheresis collection the CD34+ -cells content in the transplantation material averaged $5.3 \times 10^6/\text{kg}$, in marrow collection – $3.6 \times 10^6/\text{kg}$ of the patient's weight. The duration of transport of the cellular material from the harvesting center to the transplant clinic was 16.3 hours on average. According to the reports, submitted by the transplant clinics, the deviations of the quantitative indicators from the initial data were minimal, amounting to 1-2% and did not depend on the transportation period. The time span from the donor activation to transplant delivery was less than 8 weeks. All processes were carried out in accordance with requirements of the quality management system and a set of standard operating procedures developed in the institution.

Conclusion

Interaction pattern between two institutions, subordinating to the Federal Medical and Biological Agency of Russia, is the basis of Russian model of cellular material providing for unrelated transplantations for clinics in Russian Federation. This model implies the whole complex of necessary measures: recruitment of potential donors, assessing the quality of harvested cellular material, its distribution and shipment to transplant clinic. The received data testify to high efficiency of the created system. Experience could be extended to the practice of other local HSC registers in Russia and taken as a basis for the national hematopoietic material providing system formation.

Keywords

Donor's bone marrow registry, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, unrelated donor hematopoietic stem cells.

Модель взаимодействия регионального регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток и центра заготовки трансплантационного материала: опыт ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России

Наталья В. Минаева, Мария А. Логинова, Наталья А. Малышева, Наталья А. Зорина, Марина Н. Хоробрых, Филипп С. Шерстнев, Наталья В. Исаева, Елена Н. Калинина, Елена Л. Назарова, Николай М. Поздеев, Андрей В. Рылов, Игорь В. Парамонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров, Россия

Актуальность

В настоящее время потребность отечественного здравоохранения в аллогенных трансплантациях костного мозга удовлетворяются в недостаточном объеме. Необходимым условием выполнения алло-ТГСК является наличие HLA-совместимого донора. В случае отсутствия такового среди родственников, осуществляется поиск неродственного донора преимущественно в зарубежных регистрах. Практика привлечения российских доноров крайне незначительна, что обусловлено малочисленностью локальных регистров, отсутствием научно-обоснованных подходов к их наполнению, учитывающих генетическое разнообразие доноров и обеспечиваемых контингентов, отсутствием отлаженного механизма обследования совместимых доноров, получения, хранения, транспортировки гемопоэтического материала, с учетом территориальной разобщенности трансплантационного центра и места проживания донора. Учитывая это, требуется создать собственную систему, соответствующую принципам отечественного здравоохранения. В настоящей работе представлен 5 летний опыт взаимодействия регионального регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Российский медицинский научно-производственный центр «Росплазма» г. Киров и центра заготовки трансплантационного материала на базе ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови, подведомственных ФМБА России.

Цель исследования

Анализ эффективности взаимодействия регионально-го регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Российский медицинский научно-производственный центр «Росплазма» г. Киров и центра заготовки трансплантационного материала на базе ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови, подведомственных ФМБА России в рамках организации обеспечения трансплантационных центров РФ клеточным материалом от российских неродственных доноров.

Результаты

Общая численность регистра потенциальных доноров ГСК на 1.07.18 составила 35649 человек. Это 43,3% от всех протипированных в РФ неродственных доноров.

За период 2013-2018 гг. нами произведено 118 заготовок клеточного материала для 10 трансплантационных центров РФ и ближнего зарубежья, что составляет 51,9% от общего числа донаций ГСК от российских неродственных доноров. В 37,1% для получения трансплантата использовалась миелоэкспузия, в остальных 62,9% применялся аппаратный цитаферез. Выбор метода заготовки ГСК определяли, исходя из решения потенциального донора и наличия медицинских противопоказаний, с учетом предпочтений трансплантационного центра. Перед заготовкой трансплантата все доноры ГСК подвергались обследованию на значимые для безопасности реципиента гемотрансмиссивные инфекции. При передаче клеточного материала производилась оценка соответствия количественных и качественных характеристик утвержденной спецификации. При получении ГСК методом аппаратного цитафереза содержание CD34+/кг в трансплантационном материале составило в среднем $6,3 \times 10^6$ /кг, при заготовке методом миелоэкспузии – $3,6 \times 10^6$ /кг реципиента. Время транспортировки клеточного материала от центра заготовки до трансплантационной клиники составило в среднем 16,3 часа. Согласно представленных трансплантационными клиниками отчетов отклонения количественных показателей от исходных данных были минимальные, составив 1-2% и не зависели от сроков транспортировки. Период от момента активации донора до получения трансплантата занимал не более 8 недель. Все процессы осуществлялись в соответствии с требованиями системы менеджмента качества и комплексом разработанных в учреждении стандартных операционных процедур.

Заключение

В результате взаимодействия двух учреждений, подведомственных ФМБА России, реализована российская модель обеспечения трансплантационных центров РФ клеточным материалом для неродственных трансплантаций. Модель подразумевает весь комплекс необходимых мероприятий: от привлечения потенциальных доноров ГСК до оценки качества заготовленного клеточного материала, его транспортировки и порядка передачи в трансплантирующую клинику. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности созданной системы. Опыт может быть распространен на деятельность других локальных регистров ГСК в РФ и взят за основу при формировании национальной систе-

мы обеспечения трансплантационных центров гемопоэтическим материалом от российских неродственных доноров.

Ключевые слова

Регистр доноров костного мозга, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, неродственный донор гемопоэтических стволовых клеток.

Screening for predictive biomarkers after related and unrelated grafts with posttransplantation cyclophosphamide in adult patients

Ivan S. Moiseev¹, Elena V. Babenko¹, Olga S. Epifanovskaya¹, Anna A. Dotsenko¹, Vladislav S. Sergeev¹, Elena A. Surkova², Daria A. Kuznetsova², Sergey V. Lapin², Elena I. Darskaya¹, Elena V. Morozova¹, Sergey N. Bondarenko¹, Boris V. Afanasyev¹

¹ R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Hematology, Oncology and Transplantation

² Laboratory of Autoimmune Diagnostics, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Contact: Dr. Ivan S. Moiseev

E-mail: moisiv@mail.ru

Introduction

There are a number of biomarkers that predict non-relapse mortality (NRM), graft-versus-host disease (GVHD) and relapse incidence (RI) after conventional GVHD prophylaxis based on calcineurin inhibitors with or without antithymocyte globulin. The biologic mechanisms behind the prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide (PTCy) might be different. Currently there is limited data whether the conventional predictive biomarkers work with this type of prophylaxis.

Patients and methods

We conducted a prospective single-center study between 2015 and 2016 in 79 patients. 34% of patients had acute lymphoblastic leukemia, 66% – acute myeloblastic. 68% of patients were in the first complete remission, 27% – in the 2nd and 5% – in the 3rd. 26 received matched related bone marrow (BM) graft with single-agent PTCy GVHD prophylaxis and 53 received unrelated peripheral blood stem cell graft (PBSC) with PTCy, tacrolimus and MMF prophylaxis. Median age was 35 years (range 18–59). The graft was studied extensively by flow cytometry (cytometer FACS Aria II, antibodies by Miltenyi biotec). The following populations were analysed: CD3, CD4, CD8, CD16CD56, NKT, iNKT, Treg, double-positive T-cells, double-negative T-cells, TCRalpha/beta, TCR v11 memory cells. The frozen plasma from day +0 was analysed by ELISA (commercial kits by eBioscience) for VEGF A, from day +7 for soluble TNF receptor, IL-8, IL-6, soluble IL-2 receptor, from day+21–30 (after engraftment sample) for ST2, IL-17, soluble TNF receptor. The above mentioned biomarkers were tested in logisted regression for predictive value regarding GVHD and overall survival (OS).

Results

With median follow-up of 15 months overall survival in the study group was 79%, NRM 6%, RI 20%, event-free-survival 75%, acute GVHD grade II–IV 13%, grade III–IV 5%, moderate and severe chronic GVHD 22%. NRM in patients with GVHD was 0%. Despite some predictive value in ROC analysis for acute GVHD of Treg (AUC 0.608), % of CD4 (0.628) and iNKT (0.630), the difference in the GVHD rate was not significant due to small number of events ($p > 0.07$). The predictive biomarker of chronic GVHD was IL-17 measured on day +30 (AUC 0.615), with increased incidence of 57% vs 29%, $p = 0.017$ in patients with elevated level. The most predictive populations for OS were CD3 (AUC 0.626), CD4 (AUC 0.628), CD8 (AUC 0.653), NKT (AUC 0.615), TCRalpha/beta (0.634), iNKT (0.615), iNKT CD8+ (0.613), double-positive T-cells (AUC 0.657). Measured cytokines had lower predictive value for OS than graft composition, except IL-2 receptor (AUC 0.610). The differences in OS was predominantly due to RI. For example, presence of CD8 cells $> 18\%$ significantly increased the risk of relapse (53% vs 12%, $p < 0.001$). The same trend was observed for other populations. This phenotype with reduced graft-versus-leukemia was independent of the graft source ($p = 0.57$) and occurrence of acute ($p = 0.37$) and chronic GVHD ($p = 0.50$).

Conclusion

The current biomarkers of acute GVHD has limited predictive value after related and unrelated grafts with PTCy, because of the low incidence of this complication and low GVHD-associated mortality. On the contrary we have observed that patients with high prevalence of effector cell populations in the graft have increased RI after transplantation. The explanation of this phenomenon could be elucidated during further studies that evaluate reconstitution of these populations.