

Beenmerg- transplantaties

Beenmergtransplantatie is een veelbelovende methode om tengevolge van een ongeval bestraalde personen te behandelen, maar hoe moet het immunologische probleem dat zich na transplantatie voordoet worden opgelost?

HANS BALNER, *Radiobiologisch Instituut TNO, Rijswijk, Nederland*

EEN VAN DE risico's die met de toepassing van de kernenergie verband houden is het gevaar van totale lichaamsbestraling. Sinds 1945 zijn er gelukkig zeer weinig ongevallen geweest en wij kunnen slechts hopen dat het aantal nooit groot zal zijn. Dit is echter nog geen reden om het probleem te ontwijken en op de vraag, welke behandeling personen die bij een ongeval zijn bestraald moeten ondergaan, dient een antwoord te worden gevonden. In de laatste 20 jaar zijn overal ter wereld pogingen gedaan om deze vraag te beantwoorden en een van de veelbelovende behandelingen bleek de beenmergtransplantatie te zijn, maar zelfs deze therapie heeft, zoals we zullen zien, zijn grenzen.

Het doel van dit artikel is een overzicht te geven van deze wijze van behandeling, de moeilijkheden te schetsen die zich daarbij onvermijdelijk voordoen en een aantal methoden aan te geven waarmee deze moeilijkheden zouden kunnen worden overwonnen. Tenslotte wordt enige aandacht besteed aan de experimentele werkzaamheden met apen die, in het kader van een associatie-overeenkomst met Euratom, in het *Radiobiologisch Instituut TNO* te Rijswijk plaatsvinden.

Waarom beenmerg?

De levende cellen die bij een bestraling van het gehele lichaam het eerst worden aangetast, zijn de zich snel vermenigvuldigende cellen van het hematopoïetisch systeem; zij zijn de voorlopers van de

rode bloedlichaampjes (erythrocyten), de bloedplaatjes (thrombocyten), en de witte bloedlichaampjes (leukocyten). De erythrocyten zijn verantwoordelijk voor de aanvoer van zuurstof naar de weefsels, de bloedplaatjes voor de bloedstolling, de witte bloedlichaampjes bestrijden ziekteverwekkers en, in het algemeen, lichaamsvreemde stoffen, terwijl de lymfocyten (kleine leukocyten met een enkele kern) de speciale taak hebben specifieke antilichamen te produceren (in het bloed circulerende proteïnen) en ook op andere wijze te reageren tegen vreemde stoffen waarmee het organisme in nauw contact komt. Bij geringe stralingsdoses kan het hematopoïetisch systeem worden beschadigd, maar bij grotere doses wordt het volledig vernietigd, met als gevolg dat het slachtoffer niet alleen verstoken blijft van nieuwe aanvoer van erythrocyten en bloedplaatjes – die van vitaal belang zijn – maar tevens wordt beroofd van zijn leukocyten en daarmee van zijn „immunologisch” potentieel. In veel gevallen is deze bres in de verdedigingslijnes van het lichaam fataal omdat enkele weken na de totale lichaamsbestraling vaak overstelpende infecties ontstaan waartegen het organisme dan niet meer opgewassen is.

Bij de mens neemt het beenmerg een centrale positie in bij de productie van bloedlichaampjes; het is zelfs de enige plaats in het lichaam waar zich hematopoïetisch weefsel bevindt (bij verschillende diersoorten bevat ook de milt aanzienlijke hoeveelheden hematopoïetisch weefsel). Bij dierproeven is verder ge-

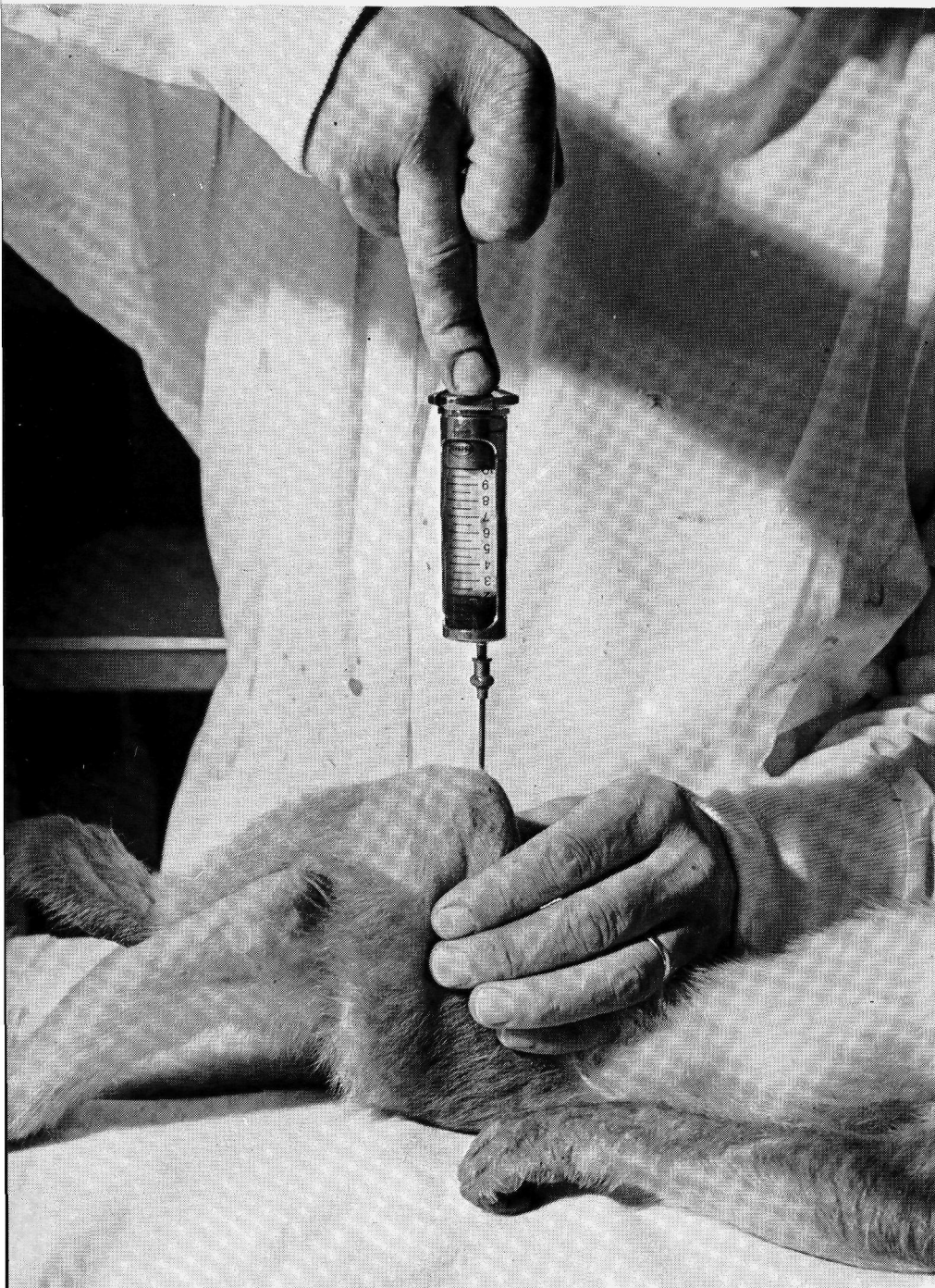
bleken, dat een intraveneuze insputing van een beenmergsuspensie dieren die met een dodelijke dosis bestraald zijn, het leven kan redden. Toen deze behandeling voor de eerste keer werd toegepast meende men dat de werking van de geïnjecteerde cellen van chemische aard zou zijn, maar latere dierproeven toonden aan dat de injectie een echte enting tot stand bracht: een klein aantal stamcellen zet zich op de juiste plaatsen vast, repopuleert het beenmerg en levert tenslotte de reddende rijpe rode en witte bloedlichaampjes alsmede de bloedplaatjes.

Iemand die aan een totale lichaamsdosis van 600 tot 1.000 röntgen was blootgesteld zou, op grond van de resultaten van dergelijke dierproeven, moeten kunnen herstellen indien hij intraveneus van nieuw beenmerg zou worden voorzien. Bij een geringere stralingsdosis zou hij waarschijnlijk spontaan herstellen, maar bij blootstelling aan een dosis van meer dan 1.100 röntgen heeft zelfs beenmergtransplantatie geen effect meer. In dat geval zijn andere vitale delen van het lichaam, in het bijzonder het darmepitheel, onherstelbaar beschadigd. In tegenstelling tot het beenmerg kan dit weefsel, indien het vernietigd is, niet door transplantatie worden vervangen.

Bepalen we ons tot het geval waarbij iemand over het gehele lichaam werd blootgesteld aan een stralingsdosis van 600 tot 1.000 röntgen; indien niet zou worden ingegrepen zou hij waarschijnlijk nog maar enkele weken leven, omdat hij met een volledig vernietigd hematopoïetisch systeem (dat dus geen nieuwe leukocyten produceert) vatbaar zou zijn voor allerlei infecties en het gebrek aan bloedplaatjes grote bloedingen zou veroorzaken. Dierproeven hebben aangetoond dat dit zogenaamde „beenmergsyndroom” bij de meeste diersoorten binnen 10 tot 15 dagen de dood ten gevolge heeft, tenzij korte tijd na bestraling levensvatbare beenmergcellen in de bloedbaan worden gebracht.

De anti-gastheerreactie („graft-versus-host reaction”)

De transplantatie van beenmerg levert



Figuur 1: Extractie van beenmerg uit het femur van een genarcotiseerde rhesusaap.

niet veel moeilijkheden op indien het eigen beenmerg van het slachtoffer wordt ingespoten (aangenomen natuurlijk dat het beenmerg verwijderd was voordat de bestraling plaatsvond) of indien een identieke tweelingpartner als beenmergdonor kan fungeren. Onder die omstandigheden komen de door de geïnjecteerde stamcellen geproduceerde lymfocyten als het ware in een „vertrouwd”, niet vreemd, milieu en zullen dus niet reageren op de omringende weefsels van de gastheer.

Bij een bestralingsongeval is het echter waarschijnlijker dat het beenmergtransplantaat moet worden verkregen van een niet-identiek individu. In dat geval moet rekening worden gehouden met bepaalde immunologische complicaties. Enkele dagen na de transplantatie zullen de ingespoten cellen hun plaats hebben gevonden en een begin hebben gemaakt met de produktie van lymfocyten en andere bloedcellen. Binnen ongeveer twee weken zullen de nieuwe lymfocyten, en ook de in de geïnjecteerde celsuspensie reeds aanwezige rijpe lymfocyten, in staat zijn hun omgeving als vreemd te herkennen. In dat stadium zullen zij hun natuurlijke functie gaan vervullen, nl. reageren tegen vreemde stoffen, in dit geval dus de weefsels van de bestraalde, weerloze gastheer. We hebben dan te maken met een zogenoemde „anti-gastheerreactie” (beter bekend onder de Engelse benaming graft-versus-host reaction).

Dit immunologische verschijnsel is in zekere zin het omgekeerde van de zogenoemde homotransplantaatreactie, een algemeen verschijnsel in de transplantatie biologie; indien een nier, long of hart of praktisch ieder ander vreemd¹ orgaan of weefsel wordt getransplanteerd, ontstaat een gastheer-versus-transplantaat- of homotransplantaatreactie: het vreemde weefsel wordt afgestoten, tenzij krachtige maatregelen worden genomen om deze afstoting tegen te gaan (z.g. immunosuppressie, zie onder). De enige reden waarom de vreemde beenmergcellen in bovengenoemd geval zich in de bestraalde gastheer konden handhaven en vermenig-

1. Onder „vreemd” wordt hier verstaan weefsel dat afkomstig is van een niet-verwant individu van dezelfde species.

vuldigen, is feitelijk de totale afwezigheid van gastheerlymfocyten die zich zouden kunnen verzetten tegen de geïnjecteerde cellen van het donortype.

Gebleken is dat elk individu (met uitzondering van de situatie bij identieke tweelingen) van andere individuen verschilt voor wat betreft het patroon van de weefselantigenen; deze verschillen hebben betrekking op de chemische samenstelling van bepaalde proteïnen van de celmembranen waaruit weefsels zijn opgebouwd. Bij transplantaties worden deze verschillen door de lymfocyten gesignaleerd en dit is de oorzaak van zowel de anti-gastheer- als de homotransplantaatreactie.

In dit stadium zou men kunnen stellen dat het probleem van de „vreemde” stoffen bij beenmergtransplantaties zou kunnen worden opgelost door daarvoor in aanmerking komende personen over een voldoende hoeveelheid van hun eigen beenmerg te laten beschikken voor het geval zij bij een ongeval zouden worden bestraald. Dergelijke maatregelen stuiten uiteraard op een natuurlijke weerstand bij de mens, maar technisch is het thans mogelijk voorraden beenmerg door invriezen te conserveren voor inspuiting op een later tijdstip. Aan dit onderwerp was een volledig onderzoekprogramma gewijd onder leiding van L. M. van Putten van dit Instituut (eveneens in het kader van een Euratom-contract). Hoewel men, voor zover ons bekend, nergens tot dergelijke profylactische maatregelen is overgegaan, zou het beslist mogelijk zijn het vraagstuk aantal ongevallen tot dusverre overal zeer gering geweest).

Wat kan er echter gedaan worden om het immunologische probleem na beenmergtransplantatie zo veel mogelijk te beperken? In de eerste plaats kan een donor worden geselecteerd met een minimale mate van „ongelijkheid” ten opzichte van de ontvanger. Bij experimenten met muizen en ratten is in de afgelopen 10 jaar duidelijk gebleken dat beenmergtransplantaten van donoren die, wat de weefselantigenen betreft, veel overeenkomst vertonen met de ontvangers, minder heftig tegen de gastheer reageren en tenslotte zelfs tolerant worden voor zijn weefselantigenen. Zoals wij verderop zullen zien, zijn er ver-

schillende methoden ontwikkeld om weefsels te „typeren”; van de cellen van verschillende personen wordt als het ware een vingerafdruk (betreffende het „mozaïek” van antigenen) verkregen en aldus kan de meest passende donor voor een bepaalde gastheer worden gevonden („matching”).

Een andere benaderingswijze is de verzwakking van de anti-gastheerreactie na beenmergtransplantatie door een behandeling waardoor de immunoreacties worden onderdrukt; dit geschiedt ongeveer op dezelfde wijze als het onderdrukken van de afstoting van overgeplaat weefsel bij een niet aan straling blootgesteld individu (onderdrukking van de homotransplantaatreactie).

Weer een andere methode is die waarbij getracht wordt het beenmerg van de donor „toleranter” te maken, d.w.z. zo te modificeren dat de gastheer in mindere mate erdoor wordt geattaqueerd, bijv. door te pogen de lymfocyten of hun voorlopers uit het beenmerg te elimineren vóórdat het wordt ingespoten.

De drie genoemde methoden zijn bij experimenten op dieren in ons laboratorium toegepast en hierop wordt thans nader ingegaan.

Weefseltypering

Als eerste stap bij het „matchen” van mensen dient rekening te worden gehouden met de conventionele bloedgroepen. De belangrijkste antigenen van de menselijke rode bloedcellen, de bloedgroepen van het A-B-O-systeem, zijn nl. gebleken weefselantigenen te zijn; men heeft echter tevens kunnen vaststellen dat bij transplantatie met talrijke andere antigenen of weefseleigenschappen rekening dient te worden gehouden. In tegenstelling tot de situatie bij muizen en ratten kunnen helaas de meeste andere weefselantigenen van de mens niet op de rode bloedlichaampjes worden aangetoond. Hiervoor zijn wij aangewezen op de witte bloedlichaampjes, waarvan gebleken is dat ze – wat hun antigene samenstelling betreft – zeer veel overeenkomst vertonen met nagenoeg alle andere lichaamcellen. Daarom mag worden aangenomen dat, indien op basis van de leukocytentyping een goede combinatie voor donor



Figuur 2: De meest geschikte wijze van toediening van beenmergsuspensie is de intraveneuze inspuiting; de afbeelding toont een intraveneuze injectie bij een in een stoel gefixeerde rhesusaap.

en gastheer wordt gevonden, deze combinatie ook voor de meeste andere celtypen juist zal zijn. De enige reden waarom bij de weefseltypering de voorkeur aan leukocyten wordt gegeven is het feit dat zij gemakkelijk uit het perifere bloed verkregen kunnen worden.

Zoals bekend vindt conventionele erythrocytentyping plaats op objectglaasjes of in reageerbuisjes, meest met behulp van z.g. een agglutinatiereacties waarbij van specifieke antisera gebruik wordt gemaakt. Zo zal bijv. een anti-A-serum alleen rode bloedlichaampjes met het A-antigeen doen samenklonteren, maar niet die zonder het A-antigeen. De methoden die gebezigd worden om de genoemde „vingerafdrukken” van de witte bloedlichaampjes te verkrijgen zijn in grote lijnen dezelfde als die welke bij de bepaling van de conventionele bloedgroepen worden toegepast. Men laat de



Figuur 4: Ter vaststelling van de compatibiliteit van de verschillende gastheer/donor-combinaties wordt gebruik gemaakt van overlevingstijden van huidtransplantaten; de illustratie toont 4 huidtransplantaten van verschillende donoren. Het transplantaat links beneden vertoont afstotingsverschijnselen, de andere 3 zijn nog levensvatbaar.

leukocyten reageren met sera die antilichamen bevatten welke specifiek tegen bepaalde weefselantigenen gericht zijn.

Deze antilichamen zijn proteïnen die aanwezig zijn in het bloeds serum van personen die in contact zijn geweest met (en gereageerd hebben tegen) weefselantigenen van andere personen. Bij dieren is het mogelijk dergelijke sera te verkrijgen door opzettelijke immunisering met cellen van een ander dier van dezelfde species; er worden dan meestal antilichamen geproduceerd tegen de specifieke eigenschappen van die ingespoten of getransplanteerde donorcellen. Bij mensen kan dit moeilijker worden gerealiseerd. Gelukkig kan gebruik worden gemaakt van sera verkregen van

mensen die talrijke bloedtransfusies hebben ondergaan of van vrouwen die frequent zwanger zijn geweest. De bruikbaarheid van laatstgenoemde sera moet worden toegeschreven aan het feit dat een groeiende foet in principe een transplantaat is, zodat moeders vaak antilichamen produceren tegen de vaderlijke antigenen van de foet.

Indien men over een voldoende aantal „typeringssera” beschikt is het mogelijk om, met behulp van een nogal ingewikkeld computerprogramma (het programma van J. J. van Rood van de Universiteit van Leiden) „afzonderlijke” antigenen te identificeren, d.w.z. het mozaïek van de weefselantigenen te bepalen van de leukocyten en derhalve ook van de cellen van andere weefsels.

Dank zij de in de afgelopen jaren verrichte werkzaamheden kunnen thans 20 menselijke leukocytenantigenen worden herkend. Een groot aantal hiervan bleek weefselantigenen te zijn, d.w.z. antigenen die belangrijk zijn voor het selecteren van bij elkaar passende donors en ontvangers voor transplantatie.

Het typeren van leukocyten met antisera is niet de enig mogelijke methode van weefseltypering. Er worden ook andere methoden ontwikkeld, zoals b.v. het kweken van lymfocytenmengsels in reageerbuisjes; lymfocyten van de potentiële donor en de ontvanger worden samen gekweekt en de mate waarin zij tegen elkaar reageren is meetbaar en schijnt bepalend te zijn voor de compatibiliteit van de weefsels van beide partners. Leukocytentyping met antisera blijft echter voorshands de meest praktische en betrouwbare methode om weefsels te karakteriseren.

Verandering van het beenmerg-transplantaat vóór de overplanting

Een tweede manier om de anti-gastheerreactie te verzwakken is te trachten het donormerg op de een of andere manier te veranderen vóórdat het wordt ingespoten; de bedoeling is de aanpassing van het beenmerg aan de vreemde omgeving van de toekomstige gastheer-organisme te vergemakkelijken. Dit kan in vivo geschieden (bij de levende donor), of in vitro (in een reageerbuisje).

Het in vivo conditioneren van mense-lijke donoren is uiteraard nauwelijks te verwezenlijken in verband met de daaraan verbonden risico's. Voor transplantatie van beenmerg van de mens zullen dus deze wijzigingen in vitro moeten geschieden. Het verkrijgen van mense-lijk beenmerg is op zichzelf een vrij eenvoudige zaak, maar zal in verband met de pijnlijkheid van de ingreep onder narcose moeten gebeuren.

Het is begrijpelijk dat een dergelijke conditionering in de eerste plaats gericht zal zijn op een vermindering van het aantal of een wijziging van de immuno-competentie van de lymfoïde elementen in het beenmerg. De lymfoïde stamcellen van het beenmerg produceren enerzijds de rijpe lymfocyten die het verdedigingssysteem vormen tegen infecties maar zijn anderzijds, zoals wij zagen, ook verantwoordelijk voor de gevaarlijke anti-gastheerreactie. Indien het aantal lymfoïde cellen (stamcellen en rijpe lymfocyten) op selectieve wijze zou kunnen worden verminderd voordat de beenmergsuspensie wordt ingespoten, zou de situatie in principe kunnen verbeteren, ofschoon men dan het risico loopt dat de gastheer betrekkelijk weerloos wordt tegen ziekteverwekkers. Dit is inderdaad een dilemma. Een compromis zou kunnen worden bereikt door de populatie van lymfoïde cellen in het beenmerg zodanig te reduceren dat het inzetten van de anti-gastheerreactie wordt vertraagd, terwijl het regenererende lymfoïde systeem meer tijd krijgt een zekere mate van tolerantie tegen de gastheer te verwerven. Dit soort aanpassing schijnt mogelijk te zijn; bij muizen en ratten duurt het verscheidene weken na de overplanting van beenmerg vóórdat de anti-gastheerreactie begint, waarschijnlijk als gevolg van het feit dat het beenmerg van knaagdieren een geringere hoeveelheid lymfoïde elementen bevat. In die periode schijnt het beenmerg zich inderdaad vaak aan de nieuwe situatie aan te passen en geleidelijk „tolerant” te worden voor de weefsels van de gastheer.

Er zijn vele methoden beproefd om het lymfatische deel van het beenmerg te reduceren. Een van de methoden is zuiver mechanisch: het beenmerg wordt gecentrifugeerd in een zogenaamd pro-

teïne gradiëntsysteem, waarmee een scheiding van de verschillende soorten cellen wordt verkregen op basis van hun verschil in soortelijk gewicht (zie programma van K. Dicke van dit Instituut). Daarnaast kan het beenmerg gedurende een bepaalde tijd bij verschillende temperaturen worden geïncubeerd: een aantal aspecten van deze laatste methode zijn onafhankelijk van elkaar uitgewerkt door G. Mathé en D. W. van Bekkum, eveneens in het kader van een Euratom-contract. In de praktijk is echter de doelmatigheid van de incubatie van beenmerg bij verschillende temperaturen enigszins teleurstellend gebleken.

Tenslotte zijn er nog methoden waar bij incubatie van beenmergcellen plaats vindt met stoffen die de eigenschap bezitten de lymfoïde cellen van het beenmerg te elimineren of althans hun activiteit op selectieve wijze te beïnvloeden. In dit opzicht heeft antilymfocytenserum (ALS), een nieuw krachtig immunosuppressivum, althans bij proeven met knaagdieren, hoopvolle resultaten opgeleverd.

Behandeling na transplantatie

Naast weefseltypering (het kiezen van betrekkelijk compatibele gastheerdonor-combinaties) en het selectief elimineren van lymfoïde cellen kunnen echter ook nog maatregelen worden genomen nadat de transplantatie heeft plaatsgevonden. In principe is een dergelijke behandeling van de gastheer ook weer gericht op een vermindering van de activiteit van de getransplanteerde lymfoïde cellen, om de anti-gastheerreactie te verzwakken. Ook hier kan weer gebruik worden gemaakt van anti-lymfocytenserum en van bepaalde chemische stoffen (cytostatica). Indien op het goede tijdstip de juiste doses ALS worden toegediend, dan is het, althans bij dierproeven, mogelijk de graft-versus-host reactie voldoende te onderdrukken om de gastheer in leven te houden. Helaas wordt dan tevens de immunologische afweer van de dieren zodanig verzwakt dat de vatbaarheid voor pathogene bacteriën en virussen gevaarlijk toeneemt (zie onder).

Het experimentele programma met apen in Rijswijk

Het aantal ongevallen waarbij mensen werden bestraald en met vreemd beenmerg moesten worden behandeld is tot heden gelukkig gering geweest; ook de ervaring door G. Mathé opgedaan bij een aantal leukemiepatiënten die, na therapeutische totale lichaamsbestraling, vreemd beenmerg ontvingen, zijn vrij beperkt. Van al deze gevallen heeft men echter geleerd dat overplanting van vreemd beenmerg bij mensen een buitengewoon heftige en gewoonlijk fatale anti-gastheerreactie veroorzaakt. Om voor de hand liggende redenen zal het uiterst moeilijk zijn de waarde van de methoden die in staat zijn deze reactie bij knaagdieren te verzwakken, zonder meer bij patiënten toe te passen en een eventueel gunstige invloed ervan objectief te beoordelen. De evaluatie zou namelijk afhankelijk zijn van de mogelijkheid om reële „experimenten” uit te voeren, waarbij onbehandelde controlegevallen ter beschikking zouden moeten staan. Het is wel duidelijk dat dergelijke omstandigheden in klinisch verband niet kunnen worden verwezenlijkt en dat daarom moet worden teruggegrepen op dierproeven, in de hoop dat de resultaten dan naar de mens kunnen worden geëxtrapoleerd.

Het ligt voor de hand dat voor dergelijke experimenten in de eerste plaats muizen en ratten zijn gebruikt. Zoals echter reeds werd gezegd, zijn knaagdieren niet bijzonder geschikt om als proefmodellen te dienen voor de beenmergtransplantatie bij de mens: de anti-gastheerreactie bij knaagdieren begint pas na maanden en niet enkele weken na de transplantatie; ze heeft bovendien vaak een relatief goedaardig karakter waardoor een groot aantal letaal bestraalde dieren als zgn. chimereën kan overleven. Het geïnjecteerde beenmerg vervangt het vernietigde hematopoëtische en lymfatische weefsel van de gastheer en wordt vaak tolerant voor het nieuwe milieu. Naar het schijnt ontstaat deze toestand van „vreedzame coëxistentie” bij de mens veel minder gemakkelijk. Daarom werd gezocht naar een proefdier waarbij de zeer acute en heftige anti-gastheerreactie van het mense-



Figuur 3: Het uiterlijk van een rhesusaap met aandoeningen kenmerkend voor de in de test beschreven acute anti-gastheerreactie; oedeem, huidaandoeningen, algemene malaise.

lijk type eveneens optreedt. Voor dergelijke pre-klinische werkzaamheden kwam uiteraard in de eerste plaats een aan de mens verwante species in aanmerking; toen door Van Bekkum c.s. van dit Instituut beenmergtransplantatie bij bestraalde rhesusapen voor de eerste maal werd toegepast, bleek dat de aap een proefdier was dat inderdaad bijzonder geschikt leek om de vraagstukken op te lossen waarmee wij in de klinische situatie zijn geconfronteerd. Dit leidde tenslotte tot een gezamenlijk „apenprogramma” waarmee, in associatie met Euratom, in 1960 in dit laboratorium een begin werd gemaakt.

Op basis van het voorafgaande uitgebreide onderzoek bij knaagdieren konden al spoedig de optimale methoden voor beenmergtransplantatie bij rhesusapen worden vastgesteld; uit patholo-

gisch-anatomische studies van M. J. de Vries bleek verder dat ook de histologie (het microscopisch aspect) van de letsels, die veroorzaakt werden door de acute anti-gastheerreactie bij apen, identiek was aan die welke bij mensen was geconstateerd. De aap bleek dus inderdaad het ideale proefdier voor de bestudering van deze ernstige immunologische complicatie van primaten. Alle genoemde methoden ter verzwakking van de reactie (zoals weefselypering, modificatie van het transplantaat vóór de inspuiting, en behandeling van de ontvanger na de overplanting) zijn tenslotte bij apen beproefd en hieronder volgt een korte beschrijving van de huidige stand van zaken.

Er zijn ook bij de aap verschillende methoden van weefselypering toegepast maar, evenals bij de mens, bleek het selecteren op basis van bij elkaar passende leukocytenantigenen de meest praktische methode. Talrijke antisera werden geproduceerd en bij het typeren van

apen werd een methode gebruikt die zeer veel overeenkomst vertoont met die welke door Van Rood werd toegepast bij het typeren van menselijke leukocyten (er werd ook gebruik gemaakt van zijn computerprogramma). Daardoor zijn we thans in staat een vrij groot aantal leukocytenantigenen van rhesusapen te identificeren. In de afgelopen jaren werd tevens aangetoond dat matching op basis van dit soort „vingerafdrukken” bij rhesusleukocyten een middel was om redelijk compatibele gastheer/donorcombinaties te selecteren voor huidtransplantaties; uit een aantal voorlopige experimenten bleek verder dat deze wijze van selecteren tevens een gunstige uitwerking had op het resultaat van beenmergtransplantaties: bij compatibele combinaties leken de anti-gastheerreacties minder heftig te zijn (zie tafel).

Modificaties van het beenmergtransplantaat vóór de transplantatie leek tot voor kort bij apen niet bijzonder succesvol. Geen enkele van de bovenge-

noemde in vitro methoden bleek namelijk de anti-gastheerreactie significant te verzwakken behalve de selectieve eliminatie van lymfoïde cellen uit het beenmerg met behulp van de gradiëntcentrifugering (volgens de methode van K. Dicke). Bij proeven op knaagdieren werden met deze laatste reeds veelbelovende resultaten geboekt. De methode wordt momenteel voor apen verder ontwikkeld en wordt zelfs al op voorzichtige wijze bij de overplanting van menselijk beenmerg beproefd.

Hoewel zij bij de mens praktisch niet kunnen worden toegepast, zijn bepaalde in vivo behandelingen van de beenmergdonor ook op apen beproefd; maar zelfs de bij knaagdieren zeer succesvolle methode (zoals b.v. de behandeling van de mergdonor met antilymfocytenserum) leverde tot dusverre bij apen teleurstellende resultaten op. Een andere nog niet vermelde methode is het gebruik van hematopoïetische stamcellen uit een andere bron dan het beenmerg: foetale levercellen hebben bloedvormend vermogen, maar schijnen, althans bij muizen, immunologisch minder heftig te reageren. De toepassing van foetale levercellen (in plaats van beenmerg) bleek bij apen weinig voordelen te bieden, maar wel een aantal ernstige nadelen. Overigens is ook deze methode praktisch onuitvoerbaar bij de mens.

Tenslotte is er nog de behandeling van de ontvanger wanneer de transplantatie van het beenmerg reeds heeft plaatsgevonden. Bij apen werd weer gebruik gemaakt van alle ervaringen die verkregen werden tijdens de jarenlange experimenten met knaagdieren. Wij kunnen in dit bestek moeilijk ingaan op bijzonderheden van de verschillende behandelingsschema's, maar moeten volstaan met erop te wijzen dat de conventionele immunosuppressieve regimes niet toereikend waren om dieren te genezen die door de anti-gastheerziekte waren aangetast. Alleen door toevoeging van antilymfocytenserum aan het therapeutisch arsenaal slaagden wij er tenslotte in bestraalde apen met een functionerend beenmergtransplantaat te redden van de gevolgen van de anti-gastheerreactie. Hiervoor moest echter een hoge prijs worden betaald; door de immunreactie van het transplantaat in

Figuur 5: Een „chimeer” is een dier waarvan het hematopoïetisch (bloedvormend) en lymfatisch weefsel (afweer mechanisme) vervangen is door dat van een ander dier, meestal van dezelfde species. De afbeelding toont een met een letale dosis bestraalde grijze muis, welke in leven is gehouden door een intraveneuze injectie van beenmerg van een ander muizestam (met zwarte vacht); het chimerisme blijkt uit de permanente overleving van een huidtransplantaat afkomstig van een donor van de tweede (zwarte) muizestam.



Tabel: Invloed van leukocytentypering op de overleving en op de heftigheid van de anti-gastheerreactie bij bestraalde met beenmerg behandelde rhesusapen (ontleend aan: *Histocompatibility Testing* 1967, Blz. 267, Munksgaard, Copenhagen, 1967).

donor	gastheer	gastheer/donor-compatibiliteit	immunosuppressieve behandeling	overlevingstijd (aantal dagen na bestraling)	anti-gastheerreactie	vermoedelijke doodsoorzaak
	838	compatibel voor 1a	cycloph.-imuran	35	geen	infecties
	800	niet compatibel voor 1a	cycloph.-imuran	15	heftig	anti-gastheerreactie
Exp. I 822	845	compatibel voor 1a	cycloph.	46	gering	sepsis
	840	niet compatibel voor 1a	cycloph.	46	middelmatig	sepsis
	884	op identiteit geselecteerd ¹	cycloph.	40	gering	longontsteking
Exp. II 872	866	willekeurige combinatie ²	cycloph.	17	heftig	onbekend
	872	willekeurige combinatie ²	cycloph.	11	geen (aplasie)	sepsis en bloedingen
Exp. III 674	651	compatibel voor 1a en 1b ³	cycloph. methotrex.	160	geen	endocarditis
	668	643	cycloph.-ALS	415	geen	longontsteking

1. Het reactiviteitspatroon van de 12 sera die voor 1a en 1b typeren alsmede van 26 van de 28 andere gebruikte antisera was voor de leukocyten van gastheer en donor identiek.

2. Het reactiviteitspatroon voor de helft van de 1a/1b-sera en van 7 tot 10 van de 28 andere antisera was verschillend voor de leukocyten van gastheer en donor.

3. Compatibiliteit voor 1a en 1b gebaseerd op het reactiviteitspatroon voor niet-geabsorbeerde anti-1a en anti-1b-sera (retrospectieve bepaling). N.B.: 1a en 1b zijn de eerste twee geïdentificeerde leukocytenantigenen van rhesusapen.

een dergelijke mate te onderdrukken werd tevens de gevoeligheid van de gastheer voor bacteriën en virussen sterk vergroot. Het merendeel van de dieren bezweek tenslotte aan infecties.

Na alles wat hier werd gezegd lijkt de toekomst van therapeutische beenmergtransplantatie bij primaten (mensen en apen) enigszins onzeker. Er is echter voldoende reden om aan te nemen dat een combinatie van een betere donorselectie, een meer geperfectioneerde gradiënt-scheiding van de mehopoëtische stamcellen en wellicht ook een oordeelkundiger toepassing van anti-lymfocytenserum en andere immuno-

suppressieve stoffen de beenmergtransplantatie bij apen en mensen spoedig tot een minder riskante ingreep zal maken. Bovendien wordt ook vooruitgang geboekt in andere sectoren van de transplantatie-biologie (bijv. het induceren van tolerantie voor weefselantigenen) die in verband met hun gecompliceerd karakter hier niet zijn besproken. Het is duidelijk dat een gezamenlijke inspanning noodzakelijk zal zijn om de nog hangende vraagstukken van de beenmergtransplantatie tot een oplossing te brengen. Wij, in het *Radiobiologisch Instituut*, zijn van mening dat dit het beste kan geschieden door voortzetting van

het huidige onderzoekprogramma bij apen, de diersoort die in biologisch opzicht verreweg het meest met de mens gemeen heeft. (EREA-A 8-4)

Bibliografie: (1) D. W. VAN BEKKUM, M. J. DE VRIES: *Radiation Chimaeras*, Logos/Academic Press, London (1967). (2) H. BALNER: *Bone marrow transplantation after whole-body irradiation; an experimental study in the rat*. Proefschrift. Stadsuniversiteit Amsterdam. (1963). Euratom rapport EUR 484 (1963). (3) G. MATHE, J. L. AMIEL, L. SCHWARZENBERG: *L'aplasie myelo-lymphoïde de l'irradiation totale*. Gauthier-Villars, Paris (1965).