سلول های B و واکنش مزمن پیوند علیه میزبان

مهشید مهدیزاده[۱]، هدی کوهستانی دهقی[۲]، ماریا توکلی اردکانی[۳]، الهام روشندل[۴]، مسعود سلیمانی[۵*]

۱-استاد خون و سرطان کودکان، مرکزتحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲-دانشجوی دکترای خون شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳-دانشیار داروسازی بالینی، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴-دکترای خون شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵-استاد خون شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

یافته / دوره ۲۳ / شماره ۱ / ویژه نامه ۱۴۰۰

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۲/۷ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۷/۳

مقدمه: گرچه پیوند سلولهای بنیادی خونساز (HSCT/Hematopoietic stem cell transplantation) یک راهکار بوالقوه در درمان بسیاری از بدخیمی های خونی و اختلالات ایمنی می باشد، اما واکنش پیوند علیه میزبان (GVHD/Graft versus host disease) آن را با چالش های فراوانی مواجه کرده است. واکنش مزمن پیوند علیه میزبان (cGVHD / Chronic graft versus host disease) یکی از دلایل عمده مرگ و میر در بیماران نجات یافته از فرم حاد (aGVHD/acute Graft versus host disease) این واکنش می باشد به طوریکه تا ۷۰ درصد از بیماران تحت پیوند ممکن است این واکنش مزمن را تجربه کنند. مطالعات مختلفی نقش اساسی سلول های B را در بروز cGVHD به اثبات رسانده اند. این سلول ها با استفاده از مکانیسم های مختلفی نظیر تولید آلو آنتی بادی در فعال کردن کمپلمان، فرایند کشندگی سلولی با واسطه آنتی بادی (ADCC/Antibody dependent cell cytotoxicity) و عرضه متقاطع کمپلکس های ایمنی نقش دارند و با عرضه آنتی ژن در آماده سازی (Priming) سلول های +TCD4 و +TCD8 دخیل می باشند. همچنین سلول های B می توانند از طریق حذف یا کم کردن سلول های B تنظیمی (Regulatory B cells) باعث از دست رفتن تحمل محیطی سلولهای T و در نهایت تنظیم ایمنی شوند، بنابراین توجه ویژه و هدف قرار دادن سلول های B برای تمامی پیوند های آلوژنیک امری ضروری است.

واژه‌های کلیدی: پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز، سلول های B ، واکنش پیوند علیه میزبان، آنتی بادی آلوژن.

*آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز.

پست الکترونیک: : hema.197049@gmail.com

مقدمه

سرطان دومین عامل مرگ و میر در سراسر جهان است بطوریکه در سال ۲۰۲۰، ۶۰۶، ۵۲۰ مرگ در اثر سرطان در ایالات متحده گزارش شده است (۱).

بدخیمی های خونی زیر گروه ناهمگنی از سرطان ها می باشند که در آنها تکثیر غیر قابل کنترل سلول های بنیادی خونساز رخ می دهد (۲).

رژیم‌های مرسوم درمان سرطان معمولاً شامل یک یا چند روش نظیر جراحی، شیمی‌درمانی و یا رادیوتراپی می‌باشند. اما از آنجایی که در پاره‌ای از موارد رژیم‌های مذکور نتیجهٔ بالینی مطلوب را به همراه نداشتند، پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز به عنوان یک راهکار درمانی نوین ظهور کرد و انقلاب عظیمی را در درمان بسیاری از بدخیمی‌های خونی به راه انداخت اما بروز واکنش پیوند علیه میزبان و مرگ و میر بالای آن این راهکار درمانی نجات بخش را با چالش های جدی مواجه کرد (۳،۴).

GVHD بر اساس زمان وقوع واکنش و ارگان درگیر به دو گروه حاد و مزمن تقسیم می شود (۵).

برخلاف aGVHD که پروسه ایی التهابی و در نتیجه عملکرد سلول های T می باشد، از پاتوفیزیولوژی cGVHD اطلاعات کافی در دسترس نمی باشد (۶).

عدم وجود مدل های حیوانی کارامد مهمترین عامل فقر اطلاعات در مورد cGVHD می باشد که باعث می شود درک دقیقی از علت تاخیر در بروز این واکنش، علت گسترش و پیشرفت آن با وجود اعمال درمان های سرکوبگر سیستم ایمنی و همچنین تظاهرات پروتئینی آن در دسترس نباشد (۷).

از طرفی دیگر مدل های موشی موجود برای cGVHD نظیر مدل اسکلروتیک و مدل های تولید کننده اتو آنتی بادی و رسوب کمپلکس های ایمنی نیز قادر به شبیه سازی دقیق تظاهرات پیچیده پاتولوژیکی این واکنش مزمن نمی باشند. (۸،۹).

cGVHD که در عرض یک سال و با متوسط زمان ۴، ۴-۵ ماه پس از پیوند آلوژن رخ می دهد، یکی از دلایل عمده مرگ و میر در بیماران نجات یافته از aGVHD می باشد بطوریکه ممکن است تا ۷۰ درصد از بیماران تحت پیوند این واکنش مزمن را تجربه کنند (۱۰).

علائم cGVHD بر اساس درگیری ارگان های مختلف بدن، زمان وقوع آن و بروز واکنش التهابی در مقابل فیبروتیک در مقایسه با aGVHD متفاوت می باشد. پیامد مهم این واکنش مزمن بی نظمی سیستم ایمنی و عدم دستیابی به تحمل ایمونولوژیکی است که در بیماران با تظاهراتی نظیر درگیری پوست، دهان، کبد، چشم، ریه، دستگاه گوارش، سیستم خونساز و مفاصل همراه می باشد (۶، ۱۳-۱۱)

با وجود آنکه علت دقیق بروز cGVHD مشخص نمی باشد اما مطالعات مختلف سلول های B را به عنوان سلول اصلی در بروز این واکنش پیچیده معرفی کرده‌اند. بنابراین این مقاله مروری به بررسی نقش سلول های B در بروز cGVHD پرداخته است.

ایجاد تحمل ایمنی در سلول های B پس از پیوند آلوژن

در افراد سالم تکامل سلول های B فرایندی کاملا پویا و تنظیم شده است که روزانه رخ می دهد و تمایل زیادی برای ایجاد سلول های B خود واکنش گر دارد.

با وجود تحمل مرکزی در سلول های B، مقادیر زیادی از سلول های B چند واکنش گر و خود واکنش گر از سلولهای بنیادی موجود در مغز استخوان حاصل می شوند (۱۴).

فرایند هایی نظیر حذف، القای بی پاسخی عملکردی و ویرایش رسپتور در داخل مغز استخوان نمی توانند تمام کلون های خود واکنش گر سلول های B را حذف کنند به طوریکه حدود ۷۵-۵۰ درصد از سلول های B انتقالیدر بزرگسالان سالم خود واکنش گر باقی می مانند. بنابراین دستیابی به ایمنی طبیعی در سلول های B به حذف کلون

های خود واکنش گر از طریق گزینش مثبت و به دنبال مواجهه با آنتی ژن های خارجی نیاز دارد (۱۵).

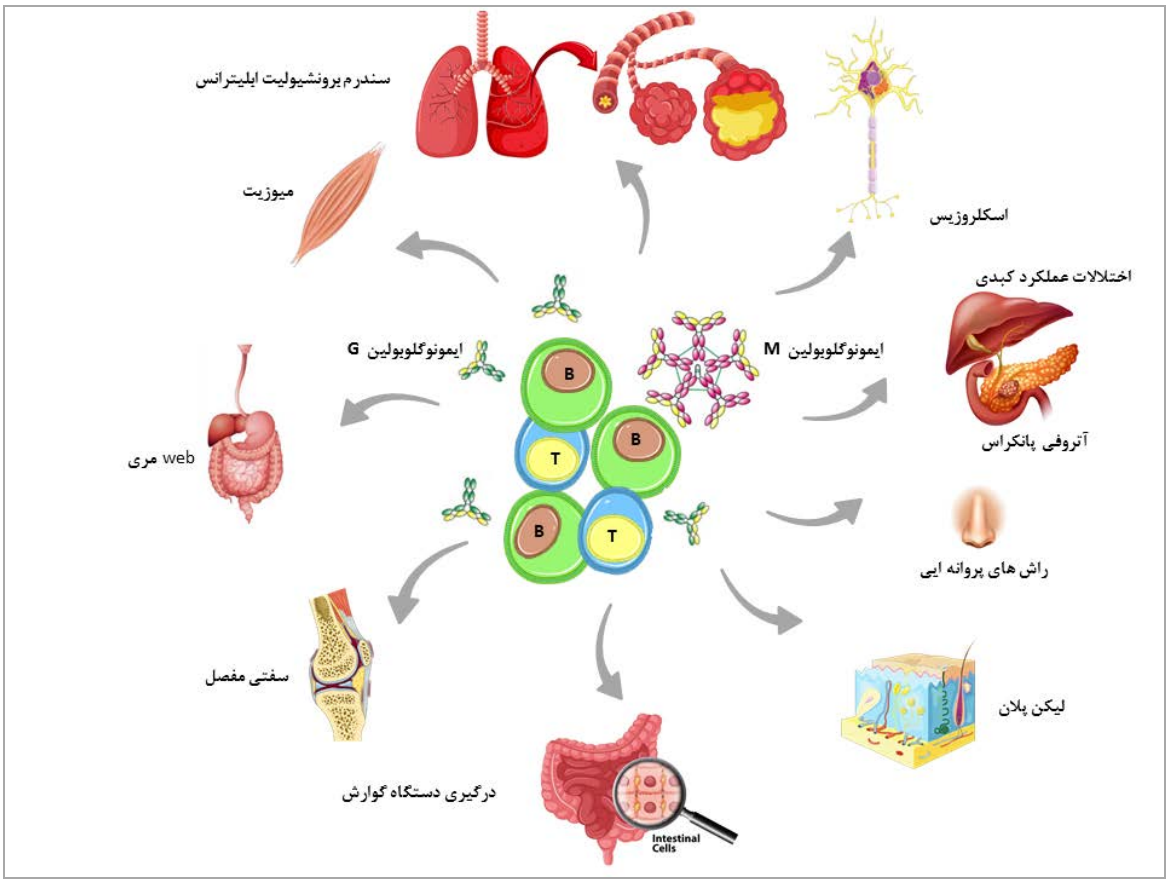
به دنبال پیوند آلوژن، سلول های B اهدا کننده به بیمار منتقل می شوند اما تا قبل از اینکه این سلول ها در میزبان بازسازی شوند تعداد سلول های بنیادی B و سلولهای B بکر کم می باشد و لنفوپنی ایجاد می شود.

لنفوپنی باعث تولید فاکتور فعال کننده سلول B می شود. تولید مداوم این فاکتور می تواند به بی نظمی در هومئوستاز سلول B و در نتیجه افزایش بقای سلول‌های B آلوژن یا خود واکنش گر منجر شود.

در اختلالات اتو ایمنی اکتسابی افزایش فزاینده و غیر طبیعی BAFF باعث کاهش مرگ برنامه ریزی شده سلول ناشی از گیرنده سلول B در سلول های B چند واکنش گر می شود، بنابراین مقادیر کم BAFF جهت تقویت بازیابی سلول های B و ممانعت از خود واکنش گری مورد نیاز است (۱۶).

در حالیکه این سلول ها توانایی شرکت در واکنش های ایمنی اولیه و تولید پلاسماسل هایی با طول عمر کوتاه را دارند اما قادر به شرکت در واکنش های مرکز زایا نمی باشند که این خود دلیل اینکه چرا سلول های B پس از پیوند دارای گیرنده هایی با تنوع نسبتا کم و همچنین تولید زیاد آلو و اتو آنتی بادی هایی با میل ترکیبی کاهش یافته هستند را نشان می دهد.

از آنجایی که پس از پیوند میزان BAFF افزایش می یابد احتمالا این سلول ها با گزینش منفی حذف نمی شوند و طی گزینش مثبت در طول بازسازی سلول B زنده باقی می مانند (۱۴).



شکل ۱. تظاهرات بالینی cGVHD

هومئوستاز غیر طبیعی سلول های B در cGVHD

در cGVHD هومئوستاز غیرطبیعی سلول‌های B بویژه سلول های B خود واکنش گر رخ می دهد و اختلال در مسیرهای انتقال پیام BAFF، BCR و Notch2 دیده می شود (۱۷).

BAFF که سایتوکاینی متعلق به ابر خانواده TNF می باشد برای بقا و تمایز سلول های B بالغ ضروریست. این سایتوکاین عمدتا توسط سلول های تک هسته ایی در خون محیطی، غدد لنفاوی و طحال ساخته می شود. پس از اتصال BAFF به گیرنده خود که بر سطح سلول های B وجود دارد، تکثیر سلول های B تقویت می شود (۱۸).

از آنجایی که در اختلالات اتوایمنی مقادیر فراوان BAFF و در لنفوپنی ها مقادیر کاهش یافته BAFF مشاهده می شود، ثابت شده است که مقادیر زیاد BAFF یک فاکتور القا کننده خود واکنش گری در سلول های B می باشد.

همچنین مشخص شده است که احیای تاخیری سلول های B بکر و افزایش مداوم غلظت BAFF با بروز cGVHD در ارتباط است (۱۷).

در بیماران cGVHD، افزایش مداوم BAFF و همچنین بازسازی کند سلول‌های B بکر باعث ایجاد سلول های B خود واکنش گر فعال می شود و در نهایت اختلال در تحمل ایمنی را به همراه دارد (۱۹).

از طرف دیگر افزایش BAFF در cGVHD فعال باعث بقای طولانی مدت سلول های B و افزایش متابولیسم آنها همراه با تولید پروتئین های بزرگ می شود که علت آن افزایش در مسیرهای انتقال پیام AKT و ERK می باشد (۲۰).

افزایش فعال شدن مسیر AKT باعث تقویت متابولیسم سلول های B می شود در حالیکه فعال شدن هم زمان مسیرهای AKT و ERK باعث تخریب پروتئین پیش آپوپتوزی BIM یا BCL2L11 می شود و در نتیجه سلول های B نسبت به مرگ برنامه ریزی شده مقاوم می گردند (۱۷).

از دیگر مسیرهای انتقال پیام مختل در cGVHD مسیر BCR می باشد. پس از اتصال آنتی ژن به BCR، فسفوریلاسیون و فعال سازی تیروزین کیناز syk رخ می دهد که متعاقبا پروتئین مبدل BLNK را فسفوریله و فعال می کند.

BLNK به عنوان یک پروتئین لنگرگاهی برای BTK ، PLCγ2 و سایر مولکول های مهم در انتقال پیام BCR نقش کلیدی دارد. فعال شدن بیش از حد سلول های B توسط BCR می تواند بواسطه مهارکننده های syk نظیر fostamatinib کاهش یابد و بروز آسیب بافتی ناشی از cGVHD را کاهش دهد (۲۱). بعلاوه ثابت شده است که مسیر انتقال پیام Notch2 نقش مهمی را در بیماری زایی cGVHD ایفا می کند. Notch2 مولکولی سطحی است و به عنوان یک مولکول کمک تحریکی در ایجاد پاسخ های نابجای BCR در بیماران مبتلا به cGVHD نقش دارد. افزایش پاسخ دهی BCR در نتیجه افزایش انتقال پیام Notch2 باعث تقویت بیان BLNK در cGVHD می شود. همچنین مشخص شده است که در بیماران cGVHD افزایش مسیر انتقال پیام Notch2-BCR و کاهش بیان IRF4/IRF8 رخ می دهد. بنابراین مهار محور Notch2-BCR توسط مونوکلونال آنتی بادی ها در cGVHD با برتری سلول B را سرکوب می کند اما ایمنی هومورال را حفظ می نماید (۲۲).

مکانیسم های احتمالی نقش سلول های B در بروز cGVHD

در شرایط هومئوستاتیک چندین مکانیسم از طریق تحمل مرکزی و محیطی از عملکرد سلول های B بیماری زا جلوگیری می کنند. در بیمارانی که تحت پیوند آلوژن قرار می گیرند، عملکرد مختل تیموس به علت پیری، سمیت رژیم های مهیاسازی، تاثیر مهار کننده های کلسی نورین، حضور لنفوسیتهای T آلوری اکتیو و رسوب ایمونوگلوبولین ها باعث تولید بیش از حد ایمونوگلوبولین ها توسط سلول های B می شود (۹).

سلول های B بواسطه تولید آلو آنتی بادی در فعال کردن کمپلمان، فرایند مرگ سلولی بواسطه آنتی بادی و عرضه متقاطع کمپلکس های ایمنی نقش دارند و با عرضه آنتی ژن در آماده سازی سلول های +TCD4 و +TCD8 دخیل می باشند.

همچنین می توانند از طریق حذف یا کم کردن سلول های B تنظیمی باعث از دست رفتن تحمل محیطی سلولهای T و تنظیم ایمنی شوند (۲۳).

نقش سلول های B تنظیمی در بروز cGVHD

سلولهای B تولید کننده اینترلوکین ۱۰ یا همان سلول های B تنظیمی، باعث تنظیم اتو ایمنی در موش و انسان می شوند. از طرفی دیگر نقش تنظیمی پلاسماسل های تولید کننده IL-10 نیز در موش ها ثابت شده است. مطالعات ارتباط بین کاهش تعداد سلول های B تنظیمی و افزایش شدت cGVHD را نشان داده اند. از طرفی دیگر توانایی مختل سلولهای B تنظیمی در تولید IL-10، احتمالاً به علت اختلال در مسیر های انتقال پیام STAT3 و ERK2می باشد (۲۱، ۲۴، ۲۵).

تولید IL-10 فقط محدود به یک زیر گروه از سلول های B نمی شود و هر دو جمعیت سلولی CD24(hi)CD27(+) و پلاسمابلاست های CD27(hi)CD38(hi) مقادیر فراوانی از این سایتوکاین را تولید می کنند. همچنین تمایز پلاسمابلاست ها در محیط آزمایشگاهی با افزایش در تعداد سلول های B تولید کننده IL-10 همراه است.

امروزه مشخص شده است که در گیرندگان پیوند آلوژنیک، احیای گنجینه سلول های B تنظیمی خاطره مختل است و بیماران مبتلا به cGVHD دارای سلول های B CD24(hi)CD27(+) تولید کننده IL-10 کمتری هستند.

همچنین در بیماران مبتلا به cGVHD کاهش در تعداد پلاسمابلاست های تولید کننده IL-10 رخ می دهد (۲۶).

به طور کلی نتایج مطالعات نشان می دهند که سلول های B CD24(hi)CD27(+) و IL-10 مشتق از پلاسمابلاست ها در تنظیم cGVHD انسانی دخیل هستند (۲۴).

آنتی ژن های هدف cGVHD

از آنجایی که یک ارتباط مستقیم بیم فرم حاد و مزمن GVHD وجود دارد، برخی معتقدند که آنتی ژن های MHC یا miHC به عنوان آنتی ژن های هدف در cGVHD نیز عمل می کنند (۲۷). اما اینکه همان اپی توپ های مولکولهای سازگاری نسجی دخیل در aGVHD در cGVHD هم نقش دارند یا خیر هنوز مورد سوال است. از طرف دیگر چون تظاهرات بالینی cGVHD مشابه تظاهرات اختلالات اتو ایمنی می باشد آن را به طور کلاسیک جز بیماری های اتو ایمنی نیز طبقه بندی می کنند و تصور بر آن است که همان آنتی ژن های غیر پلی مورف دخیل در بیماری های اتو ایمنی به عنوان اهداف آنتی ژنیک در cGVHD نیز به کار روند (۷).

همچنین توالی یابی BCR در زیر گروه های مختلف سلول B نیز نشان می دهد که CDR3 موجود در ایمونوگلوبولین G دارای ویژگی های چند واکنش گری و خود واکنش گری می باشد و احتمالا می تواند به عنوان هدف آنتی ژنیک در cGVHD مطرح شود (۲۸).

بیومارکرهای cGVHD

در راستای پیشرفت در مدل های حیوانی نوظهور که اخیرا دیدگاهی جدید از بیماری زایی این واکنش مزمن را به همراه داشته اند، بررسی بیومارکرهای cGVHD نیز به عنوان راهکاری موثر در افزایش آگاهی از این فرایند پیچیده بکار می روند (۲۹).

بیومارکرهای cGVHD که به گروه های تشخیصی، پیش بینی کننده و پیش آگهی دهنده تقسیم بندی می شوند، شامل فاکتور های پلاسمایی، واسطه ها، آنتی بادی ها، سلول ها، ژن ها و پلی مورفیسم آنها می باشند (۳۰).

مطالعات نشان داده اند که سطح پلاسمایی BAFF می تواند به عنوان مارکر پیش بینی کننده NRM در زمان تشخیص cGVHD بکار رود (۱۷).

در مورد واسطه ها می توان به افزایش Cxcl9 که جزء بیومارکرهای تشخیصی است و ادیپونکتین با وزن مولکولی بالا که با شدت cGVHD در ارتباط است اشاره کرد (۱۷).

آنتی بادی ها شاخصه های متمایزی برای پاسخ های ایمنی آلوژن می باشند که در این راستا می توان به anti HY(miHC,ch 2) در پیوند های سازگار از نظر جنسی و آنتی PDGFR اشاره کرد (۳۱).

از بیومارکرهای سلولی cGVHD می توان به کاهش تعداد سلول های B تنظیمی و هومئوستاز تغییر یافته ی T تنظیمی اشاره کرد (۱۷).

از طرفی دیگر مطالعات ثابت کرده اند که سلول های B انتقالی با +CD19 +CD10 می توانند به عنوان یک بیومارکر در تشخیص cGVHD و ارزیابی عوارض حاصل از آن نظیر دیس گاما گلوبولینمی وابسته به cGVHD یا cGVHD همراه با BOS کار روند .

برای کسب آگاهی از مکانیسم و پویایی بازسازی و احیای سلول های B، KREC می تواند به عنوان یک بیومارکر مفید برای بررسی تاریخچه تکثیر سلولی بکار رود زیرا ارتباط مثبتی بین KREC و تعداد سلول های B پس از پیوند وجود دارد (۳۲).

فاکتورهای خطر cGVHD

به طور کلی cGVHD طی صد روز یا بیشتر و غالبا به دنبال پیوند آلوژن رخ می دهد و همچنان به عنوان یکی از نگرانی های مهم در میان نجات یافتگان از aGVHD می باشد. دامنه بروز این واکنش مزمن ۷۰-۳۰ درصد است و عواملی نظیر سن و جنس بیماران و اهداکنندگان، نوع بیماری زمینه ای، سابقه aGVHD و درجه آن، وضعیت سرولوژیکی CMV ، اختلاف در HLA ، بیماران مرد با اهدا کنندگان زن، منبع سلول های پروژنیتور و استفاده از سلول های بنیادی خون محیطی، استفاده از TBI، تجویز ATG و شدت رژیم های مهیا سازی از جمله فاکتورهای خطر در بروز cGVHD می باشند (۳۷-۳۳)

معیارهای تشخیص cGVHD

براساس معیارهای تشخیصی NIH ، cGVHD با التهاب، فیبروز و اختلالات سیستم ایمنی سلولار و هومورال همراه است. این واکنش مزمن با درگیری ارگان های مختلف علائمی نظیر سندرم سیکا، اسکلروزیس پوستی، درگیری ریوی و تظاهرات بیماری های اتوایمنی را به همراه دارد (۳۳).

پوئکیلودرما، لیکن پلان، سندرم برونشیولیت ابلیترانت، دپیگمانته شدن پوست، اسکلروزیس، درگیری ریه، web مری و درگیری دستگاه گوارش، فاسئیت، سفتی مفصل و میوزیت از جمله تظاهرات اختصاصی ارگان در این واکنش مزمن می باشند.

سندرم کاهش وزن، بی اشتهایی، التهاب لثه، راش های ماکولو پاپولار، اریتم و اختلالات عملکرد کبدی نیز به شکل شایعی در میان بیماران cGVHD دیده می شود اما جزء معیارهای تشخیصی NIH نمی باشند.

از طرف دیگر پنومونی سازمان دهنده کریپتوژنیک، کاهش پلاکت و آتروفی پانکراس به عنوان سایر ویژگی های cGVHD در نظر گرفته می شوند (۱۲)

در صورتی که درگیری ۲ ارگان یا کمتر با امتیاز ۱ رخ دهد، cGVHD خفیف و اگر درگیری ۳ ارگان یا بیشتر با امتیاز ۱ و یا حداقل درگیری یک ارگان با امتیاز ۲ یا امتیاز ۱برای ریه رخ دهد؛ cGVHD متوسط و اگر حداقل درگیری ۱ ارگان با امتیاز ۳ یا درگیری ریه با امتیاز ۲ یا بیشتر باشد، cGVHD شدید در نظر گرفته می شود (۶) و به طور کلی هرگونه درگیری ریوی شدت بیماری را افزایش می دهد (۶).

درمان cGVHD

cGVHD یک بیماری با درگیری چند ارگان می باشد و با نقص ایمنی قابل توجهی همراه است که درمان با عوامل سرکوبگر سیستم ایمنی را با چالش هایی نظیر افزایش احتمال عفونت های جدی، شدید و تهدید کننده حیات مواجه می کند.

استروئیدها بیشترین کاربرد را به عنوان اولین خط درمان cGVHD متوسط تا شدید با یا بدون همراهی سایر عوامل سرکوب کننده سیستم ایمنی دارند (۳۸).

اگر به دنبال استروئید درمانی، پاسخ مطلوبی حاصل نشود و یا بیماری پیشرفت کند خط دوم درمان مورد نیاز است. بر اساس آزمایشات فاز II، میزان پاسخ به خط دوم درمان ۵۰-۲۵ ٪ می باشد. انتخاب روش درمانی مناسب به عواملی نظیر بیماری های زمینه ای، ارگان درگیر و میزان تجربه تیم درمان بستگی دارد.

استفاده از مهارکننده های کینازی (مهارکننده های جنوس کیناز، روکسولیتینیب، باریسیتینیب، ایبروتینیب، مهار کننده های syk و مهار کننده های Rho کیناز)، مسدود کننده های نقاط بازرسی ایمنی (CTLA4)، تنظیم کننده های سایتوکاینی (IL-2)، مهارکننده های پروتئازوم (بورتزومیب، کارفیلزومیب، ایکسازومیب)، آنتی بادی های مونوکلونال علیه CD20(رتوکسیماب، اوفاتومومب و آبینوتوزوماب) و سلول درمانی (Tregs، سلول های بنیادی مزانشیمی) از جمله راهکارهای درمانی cGVHD در خط دوم درمان می باشند (۵۵-۳۹).

تشکر و قدردانی

از ریاست محترم مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی کمال تشکر را دارم.

References

1. Viale PH. The American Cancer Society's facts & figures: 2020 edition. Journal of the Advanced Practitioner in Oncology. 2020;11(2):135.
2. Bais S, Bartee E, Rahman MM, McFadden G, Cogle CR. Oncolytic virotherapy for hematological malignancies. Advances in virology. 2012;2012.
3. Gürman G, Arat M, Ilhan O, Konuk N, Beksac M, Celebi H, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation without myeloablative conditioning for patients with advanced hematologic malignancies. Cytotherapy. 2001;3(4):253-60.
4. Ng S-A, Sullivan KM. Application of stem cell transplantation to autoimmune diseases. Current opinion in hematology. 2019;26(6):392.
5. Momeni-Varposhti Z, Kazemi MH, Talebi M, Chegeni R, Roshandel E, Hajifathali A, et al. Plasma levels of norepinephrine and expression levels of ß2-adrenergic receptor gene correlate with the incidence of acute graft-versus-host disease. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran. 2020;34:151.
6. Nakasone H, Sahaf B, Miklos DB. Therapeutic benefits targeting B-cells in chronic graft-versus-host disease. International journal of hematology. 2015;101(5):438-51.
7. Toubai T, Sun Y, Reddy P. GVHD pathophysiology: is acute different from chronic? Best Practice & Research Clinical Haematology. 2008;21(2):101-17.
8. Blazar B, White ES, Couriel D. Understanding chronic GVHD from different angles. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2012;18(1):S184-S8.
9. Wu T, Young JS, Johnston H, Ni X, Deng R, Racine J, et al. Thymic damage, impaired negative selection, and development of chronic graft-versus-host disease caused by donor CD4+ and CD8+ T cells. The Journal of Immunology. 2013;191(1):488-99.
10. MacDonald KP, Hill GR. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. 2017;129(1):13-21.
11. Nakasone H, Onizuka M, Suzuki N, Fujii N, Taniguchi S, Kakihana K, et al. Pre-transplant risk factors for cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after hematopoietic cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2013;48(10):1317-23.
12. Brook OR, Mullan CP, Mendiratta-Lala M, Joyce R, Sheiman R, Brook A, et al. Pancreatic atrophy in patients with chronic graft-versus-host disease. Abdominal imaging. 2014;39(2):342-7.
13. Nakasone H, Fukuda T, Kanda J, Mori T, Yano S, Kobayashi T, et al. Impact of conditioning intensity and TBI on acute GVHD after hematopoietic cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2015;50(4):559-65.
14. Sarantopoulos S, Blazar BR, Cutler C, Ritz J. B cells in chronic graft-versus-host

disease. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2015;21(1):16-23.
15. Cancro MP. Peripheral B-cell maturation: the intersection of selection and homeostasis. Immunological reviews. 2004;197(1):89-101.
16. Thien M, Phan TG, Gardam S, Amesbury M, Basten A, Mackay F, et al. Excess BAFF rescues self-reactive B cells from peripheral deletion and allows them to enter forbidden follicular and marginal zone niches. Immunity. 2004;20(6):785-98.
17. Li X, Gao Q, Feng Y, Zhang X. Developing role of B cells in the pathogenesis and treatment of chronic GVHD. British journal of haematology. 2019;184(3):323-36.
18. Gorelik L, Gilbride K, Dobles M, Kalled SL, Zandman D, Scott ML. Normal B cell homeostasis requires B cell activation factor production by radiation-resistant cells. The Journal of experimental medicine. 2003;198(6):937-45.
19. Sarantopoulos S, Ritz J. Aberrant B-cell homeostasis in chronic GVHD. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2015;125(11):1703-7.
20. Allen JL, Fore MS, Wooten J, Roehrs PA, Bhuiya NS, Hoffert T, et al. B cells from patients with chronic GVHD are activated and primed for survival via BAFF-mediated pathways. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2012;120(12):2529-36.
21. Allen JL, Tata PV, Fore MS, Wooten J, Rudra S, Deal AM, et al. Increased BCR responsiveness in B cells from patients with chronic GVHD. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2014;123(13):2108-15.
22. Poe JC, Jia W, Su H, Anand S, Rose JJ, Tata PV, et al. An aberrant NOTCH2-BCR signaling axis in B cells from patients with chronic GVHD. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2017;130(19):2131-45.
23. Dawkins B, Minchinton RM. Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia treated with intragam. The Medical journal of Australia. 1999;170(9):451-2.
24. Brunstein CG, Miller JS, Cao Q, McKenna DH, Hippen KL, Curtsinger J, et al. Infusion of ex vivo expanded T regulatory cells in adults transplanted with umbilical cord blood: safety profile and detection kinetics. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2011;117(3):1061-70.
25. Socié G. Chronic GVHD: B cells come of age. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2011;117(7):2086-7.
26. De Masson A, Bouaziz J-D, Le Buanec H, Robin M, O'Meara A, Parquet N, et al. CD24hiCD27+ and plasmablast-like regulatory B cells in human chronic graft-versus-host disease. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2015;125(11):1830-9.
27. Hahn T, McCarthy Jr PL, Zhang M-J, Wang D, Arora M, Frangoul H, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen–identical sibling transplants for adults with leukemia.

Journal of Clinical Oncology. 2008;26(35):5728.
28. Tata PV, Vincent BG, Kuan P-F, Jones C, Serody J, Sarantopoulos S. High-throughput immunoglobulin heavy chain variable region repertoire analysis of CD27+ B cell subsets from patients with chronic GVHD. American Society of Hematology Washington, DC; 2013.
29. Schultz KR, Miklos DB, Fowler D, Cooke K, Shizuru J, Zorn E, et al. Toward biomarkers for chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: III. Biomarker Working Group Report. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2006;12(2):126-37.
30. Boukouaci W, Busson M, Peffault de Latour R, Rocha V, Suberbielle C, Bengoufa D, et al. MICA-129 genotype, soluble MICA, and anti-MICA antibodies as biomarkers of chronic graft-versus-host disease. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2009;114(25):5216-24.
31. Miklos DB, Kim HT, Miller KH, Guo L, Zorn E, Lee SJ, et al. Antibody responses to HY minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. Blood. 2005;105(7):2973-8.
32. Nakatani K, Imai K, Shigeno M, Sato H, Tezuka M, Okawa T, et al. Cord blood transplantation is associated with rapid B-cell neogenesis compared with BM transplantation. Bone marrow transplantation. 2014;49(9):1155-61.
33. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2015;21(3):389-401. e1.
34. Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, Toubai T, Yokoyama H, Fukuda T, et al. Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. Bone marrow transplantation. 2014;49(2):228-35.
35. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2003;9(4):215-33.
36. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. Blood. 2011;117(11):3214-9.
37. Inamoto Y, Flowers ME. Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. Current opinion in hematology. 2011;18(6):414.
38. Robson NC, Donachie AM, Mowat AM. Simultaneous presentation and cross-presentation of immune-stimulating complex-associated cognate antigen by antigen-specific B cells. European journal of immunology. 2008;38(5):1238-46.

39. Hill L, Alousi A, Kebriaei P, Mehta R, Rezvani K, Shpall E. New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. Therapeutic advances in hematology. 2018;9(1):21-46.
40. MacMillan ML, Robin M, Harris AC, DeFor TE, Martin PJ, Alousi A, et al. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2015;21(4):761-7.
41. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First-and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2012;18(8):1150-63.
42. Kirken R, Wang Y, editors. Molecular actions of sirolimus: sirolimus and mTor. Transplantation proceedings; 2003: Elsevier.
43. Couriel D, Saliba R, Escalon M, Hsu Y, Ghosh S, Ippoliti C, et al. Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. British journal of haematology. 2005;130(3):409-17.
44. Johnston LJ, Brown J, Shizuru JA, Stockerl-Goldstein KE, Stuart MJ, Blume KG, et al. Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2005;11(1):47-55.
45. Lutz M, Mielke S. New perspectives on the use of mTOR inhibitors in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation and graft-versus-host disease. British journal of clinical pharmacology. 2016;82(5):1171-9.
46. Hechinger A-K, Smith BA, Flynn R, Hanke K, McDonald-Hyman C, Taylor PA, et al. Therapeutic activity of multiple common γ-chain cytokine inhibition in acute and chronic GVHD. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2015;125(3):570-80.
47. Choi J, Ziga ED, Ritchey J, Collins L, Prior JL, Cooper ML, et al. IFNγR signaling mediates alloreactive T-cell trafficking and GVHD. Blood. 2012;120(19):4093-103.
48. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. Leukemia. 2015;29(10):2062-8.
49. Im A, Hakim F, Pavletic S. Novel targets in the treatment of chronic graft-versus-host disease. Leukemia. 2017;31(3):543-54.
50. Koreth J, Stevenson KE, Kim HT, Garcia M, Ho VT, Armand P, et al. Bortezomib, tacrolimus, and methotrexate for prophylaxis of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation from HLA-mismatched unrelated donors. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2009;114(18):3956-9.
51. Marcondes AM, Karoopongse E, Lesnikova M, Margineantu D, Welte T, Dinarello CA,

et al. α-1-Antitrypsin (AAT)–modified donor cells suppress GVHD but enhance the GVL effect: a role for mitochondrial bioenergetics. Blood. 2014;124(18):2881-91.

52. Marcondes AM, Hockenbery D, Lesnikova M, Dinarello CA, Woolfrey A, Gernsheimer T, et al. Response of steroid-refractory acute GVHD to α1-antitrypsin. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2016;22(9):1596-601.
53. Lamarthée B, Malard F, Gamonet C, Bossard C, Couturier M, Renauld J-C, et al. Donor interleukin-22 and host type I interferon signaling pathway participate in intestinal graft-versus-host disease via STAT1 activation and CXCL10. Mucosal immunology. 2016;9(2):309-21.
54. Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2017;14(5):269-78.
55. Fløisand Y, Lundin KE, Lazarevic V, Kristiansen JD, Osnes LT, Tjønnfjord GE, et al. Targeting integrin α4β7 in steroid-refractory intestinal graft-versus-host disease. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2017;23(1):172-5.
56.

B cells in chronic graft versus host disease

Mehdizadeh M[1], Kouhestani H[2], Tavakoli ardakani M[3], Roshandel E[4], Soleimani M[5*]

1. Associated Professor Pediatric Hematology and Oncology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran,Iran

2. Ph.D student in Hematology Immunology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran,Iran

3. Associate Professor of Clinical Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran,Iran

4. Ph.D of Hematology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran,Ira

5. Professor of Hematology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran,Iran, hema.197049@gmail.com

Abstract

***Background*:** Although hematopoietic stem cell transplantation is a potential solution in the treatment of many blood malignancies and immune disorders, graft versus host disease (GVHD) has posed many challenges. Chronic (c)GVHD is one of the leading causes of death in acute GVHD survivors. Up to 70% of transplanted patients will experience cGVHD. Various studies have demonstrated the essential role of B cells in the development of cGVHD. These cells use various mechanisms in triggering cGVHD, including production of alloantibodies, activation of complement system, promoting antibody-dependent cell cytotoxicity, and cross-presentation of antigens and immune complexes to CD4+ T and CD8+ T cells. B cells can also interfere the peripheral tolerance of T cells. High level of alloreactive and autoreactive B cells as well as low level of regulatory B cells are observed in cGVHD patients, and are associated with the cGVHD severity. Therefore, B cell subsets should be considered in the transplantation procedure. B cell manipulation and targeting in allogeneic transplantation could be a promising approach to prevent and control cGVHD. In this article, we reviewed the roles of B cells in the pathophysiology of cGVHD.

KeyWords: B cells, chronic graft versus host disease, HSCT.

Citation: Mehdizadeh M, Kouhestani H, Tavakoli ardakani M, Roshandel E, Soleimani M. B cells in chronic graft versus host disease. Yafte. 2021; 23(1):73-85.