

©Borgis

*Sławomira Kyrzcz-Krzemień¹, Dariusz Kata¹, Katarzyna Duda², Ewelina Lieber², Karolina Torba¹, Małgorzata Krawczyk-Kuliś¹, Grzegorz Helbig¹

Rola autologicznego przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu stwardnienia rozsianego

The role of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of multiple sclerosis

¹Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Sławomira Kyrzcz-Krzemień

²Studenckie Towarzystwo Naukowe, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
Opiekun Towarzystwa: prof. dr hab. med. Grzegorz Helbig

Słowa kluczowe

stwardnienie rozsiane, leczenie, autologiczne przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych

Key words

multiple sclerosis, treatment, autologous hematopoietic stem cell transplantation

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane to przewlekła choroba zapalna i neurodegeneracyjna ośrodkowego układu nerwowego, będąca częstym powodem niepełnosprawności, w szczególności u osób młodych. Jest to schorzenie o jak dotąd nie do końca poznanej etiologii. W rozwoju stwardnienia rozsianego bierze się pod uwagę zarówno czynniki genetyczne, klimatyczne, jak i środowiskowe. Charakterystyczna dla tej choroby jest obecność w obrębie struktur ośrodkowego układu nerwowego blaszek demielinizacyjnych, w powstawaniu których znaczącą rolę odgrywa proces autoimmunologiczny z udziałem głównie autoreaktywnych limfocytów T. Podstawowe strategie współczesnej terapii w stwardnieniu rozsianym opierają się na wykorzystaniu leków immunomodulujących wpływających na regulację nieprawidłowej aktywności limfocytów oraz zaburzonej równowagi w produkowaniu cytokin pro- i przeciwzapalnych. Jednak leczenie z użyciem interferonu- β , octanu glatirameru w pierwszej linii, natalizumabu i fingolimodu w drugiej, wykazało swoją ograniczoną skuteczność u chorych z progresywną lub agresywną postacią stwardnienia rozsianego. Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że autotransplantacja komórek krwiotwórczych może być alternatywną opcją terapeutyczną u tych pacjentów. Uważa się, że dzięki tej procedurze znaczna część autoreaktywnych limfocytów zostaje zniszczona, a poprzez odbudowę układu immunologicznego organizm pacjenta jest bardziej odporny na rozwój autoimmunizacji. Niniejsza praca podsumowuje współczesne poglądy na rolę autotransplantacji komórek krwiotwórczych w stwardnieniu rozsianym.

Summary

Multiple sclerosis is a chronic disease of the central nervous system with inflammatory and neurodegenerative component and represents one of the leading causes of neurologic disability especially in young adults. Typical feature of multiple sclerosis is the presence within the structures of the central nervous system demyelinating plaques caused by autoimmune process with the involvement mainly of autoreactive T cells. Standard treatment strategies for multiple sclerosis are based on immunomodulatory drugs that affect the regulation of aberrant cell activity, as well as impaired balance in the production of pro- and anti-inflammatory cytokines. However, the use of interferon- β , glatiramer acetate as the first-line treatment, natalizumab and fingolimod as second-line one, has shown limited efficacy in patients with either a progressive or an aggressive disease course. There is growing evidence that autologous hematopoietic stem cell transplantation may be an alternative treatment modality for those patients. It is believed that through that procedure a significant amount of autoreactive lymphocytes is destroyed and by restoring the immune system of the patient organism is more resistant to the development of autoimmunity. This work summarizes recent views on the role of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis.

Adres/address:

*Sławomira Kyrzcz-Krzemień
Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku SUM
ul. Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice
tel. +48 (32) 259-12-81
klinhem@sum.edu.pl

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex* – SM) jest przewlekłą chorobą zapalną i degeneracyjną ośrodkowego układu nerwowego, stanowiącą istotną przyczynę niepełnosprawności, zwłaszcza wśród osób młodych. W Polsce stanowi istotny problem epidemiologiczny – na SM choruje 65 tys. pacjentów. Prawdopodobnie jednak wskaźnik ten jest wyższy i może osiągnąć około 100 tys., ponieważ wielu chorych jest niezdiagnozowanych. Szacuje się, że każdego roku w Polsce rozpoznanie stwardnienia rozsianego dotyczy 1300-2100 osób, ze wskaźnikiem zachorowalności kobiet do mężczyzn wynoszącym 2:1. Najwięcej zachorowań notuje się u osób w przedziale wiekowym 20-40 lat (1).

Ciągły postęp w poznawaniu patomechanizmów schorzenia daje coraz to nowe możliwości leczenia tej choroby. Jednak mimo to wyniki terapii stwardnienia rozsianego nie u wszystkich pacjentów są satysfakcjonujące, dlatego wciąż poszukuje się alternatywnych metod leczenia. Jedną z nich jest zastosowanie autologicznego przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation* – auto-HSCT).

ETIOLOGIA I PATOGENEZA SM

Etiologia SM nie jest znana, bierze się pod uwagę wpływ wielu czynników, które współdziałając ze sobą, prowadzą do rozwoju choroby. Uważa się, że predyspozycja genetyczna w połączeniu z czynnikami środowiskowymi (m.in. infekcje wirusowe, niedobór witamy D, czynniki klimatyczne, związane z miejscem zamieszkania) mogą przyczynić się do zapoczątkowania procesu autoimmunologicznego (2).

W mechanizmie powstania zmian demielinizacyjnych znaczącą rolę odgrywają autoreaktywne limfocyty T (2, 3). Ostatnio zwraca się również uwagę na istotny udział limfocytów B biorących udział w produkcji przeciwciał, cytokin i prezentacji antygenów limfocytom T (4, 5). Limfocyty kierują swoją odpowiedź przeciwko mielinie, a w wyniku zwiększonej przepuszczalności bariery krew-mózg w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) zostaje zapoczątkowany proces zapalny przy współudziale również innych komórek układu odpornościowego, m.in. makrofagów (6, 7).

Cechą charakterystyczną dla SM jest obecność w OUN rozsianych ognisk, określanych jako blaszki (plaki), będących końcowym stadium procesu zapalenia, demielinizacji i następczej remielinizacji, zmniejszenia liczby oligodendrocytów i zwiększenia puli astrocytów oraz degeneracji neuronalnej i aksonalnej (2).

Klasyfikacja kliniczna SM obejmuje cztery postaci choroby: rzutowo-remitującą (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis* – RRMS), wtórnie postępującą (ang. *secondary progressive multiple sclerosis* – SPMS), pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive multiple sclerosis* – PPMS) i rzutowo-progresywną (ang. *progressive relapsing multiple sclerosis*

– PRMS) (8, 9). Uważa się, że w postaci z rzutami przeżywa proces zapalny, natomiast w postaci wtórnie postępującej – procesy neurodegeneracyjne (10).

WSPÓŁCZESNE LECZENIE STANDARDOWE

Aktualnie w terapii stwardnienia rozsianego w leczeniu pierwszej linii w postaci rzutowo-remitującej wykorzystuje się interferon- β oraz octan glatirameru – leki wykazujące działanie immunomodulacyjne. Mechanizm działania octanu glatirameru nie został jeszcze dokładnie poznany. Prawdopodobnie wykazuje on swoją aktywność poprzez łączenie się z cząsteczkami MHC klasy II na powierzchni komórek prezentujących antygeny. Udowodniono, że *in vitro* współzawodniczy z białkiem zasadowym mieliny (ang. *myelin basic protein* – MBP) o wiązanie się z MHC klasy II (11, 12).

Jako leczenie drugiego rzutu stosuje się natalizumab oraz fingolimod (pierwszy doustny lek stosowany w terapii SM) (13). Natalizumab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko integrynie $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4). Poprzez blokowanie na powierzchni immunokompetentnych komórek VLA-4, natalizumab hamuje migrację komórek immunokompetentnych przez barierę krew-mózg do ośrodkowego układu nerwowego, prowadząc do ograniczenia procesu zapalnego w obrębie OUN (11, 14). Fingolimod to lek immunomodulujący ulegający fosforylacji do czynnego metabolitu – fosforanu fingolimodu. Metabolit ten wiąże się z receptormi sфингозыно-1-fosforanu (S1P), występującymi na limfocytach B i T oraz komórkach nerwowych. Hamuje on uwalnianie limfocytów z węzłów chłonnych oraz ich przenikanie do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych oraz niszczeniu tkanki nerwowej (15).

Terapia innych postaci stwardnienia rozsianego stanowi szczególne wyzwanie dla lekarzy. W postaci wtórnie postępującej stosuje się próby leczenia z użyciem mitoksantronu, antybiotyku antrachinonowego o aktywności przeciwnowotworowej. Ma on silne działanie immunosupresyjne, hamując proliferację makrofagów oraz limfocytów T i B (16). Z zastosowaniem tego cytostatyku wiąże się jednak możliwość indukcji wtórnych nowotworów, w tym ostrych białaczek, co było obserwowane w materiale naszego ośrodka (17).

AUTOLOGICZNE PRZESZCZEPIANIE KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Efekty standardowych terapii często są niezadowalające. Jedną z alternatywnych metod stosowanych w leczeniu, zapoczątkowanych w Polsce w naszym ośrodku, jest auto-HSCT.

Mechanizm terapeutycznego działania auto-HSCT

Pomimo udokumentowanych sukcesów, jakie odniosło przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych w terapii SM, jego dokładny mechanizm działania nadal nie jest do końca poznany. Uważa się, że znacząca ilość autoreaktywnych limfocytów, długo żyjących plazmocytów czy też komórek prezentują-

cych antygeny zostaje wyeliminowana w trakcie leczenia kondycjonującego, stosowanego w procedurze transplantacyjnej, a odbudowany na nowo system immunologiczny wygasza nieprawidłową odpowiedź na własne antygeny (18, 19). Mechanizmy te przypuszczalnie prowadzą do wzbudzenia tolerancji immunologicznej, wstrzymania procesu zapalnego i zapobiegania dalszej progresji choroby.

Muraro i wsp. udowodnili, że uzyskiwana dzięki auto-HSCT remisja w przebiegu choroby w dużej mierze zależy od dramatycznej zmiany, jaka ma miejsce w obrębie obwodowej populacji limfocytów T. Dochodzi do wzrostu poziomu naiwnych limfocytów CD4+ pochodzenia grasiczego (20). Wykazano ponadto, że znaczącą rolę w zniesieniu odpowiedzi zapalnej odgrywa obniżenie ilości limfocytów pomocniczych Th17, natomiast limfocyty Th1 pozostają na niezmiennym poziomie (21). Co więcej, spadek stężenia IL-1 β i IL-6, jaki ma miejsce po auto-HSCT, może oddziaływać na odnowę komórek prezentujących antygeny, które z kolei osłabiają polaryzację limfocytów Th17. Autoprzeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych prowadzi również do znaczących zmian w obrębie komórek odpowiedzialnych za immunoregulację – dochodzi do przejściowego wzrostu poziomu komórek T FoxP3+ oraz komórek NK (ang. *natural killers*) o fenotypie CD56^{high} (22).

Kwalifikacja do auto-HSCT

Według wytycznych Europejskiej Grupy ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (European Group for Blood and Marrow Transplantation – EBMT) do zabiegu auto-HSCT powinni być kwalifikowani: 1) pacjenci z RRMS z dużą aktywnością zmian zapalnych, u których dochodzi do szybkiej progresji choroby pomimo zastosowania jednej lub dwóch linii leczenia, 2) chorzy z agresywną, gwałtownie postępującą postacią SM, 3) można rozważyć wykonanie auto-HSCT u pacjentów z SPMS ze stałym wzrostem stopnia niepełnosprawności w ciągu ostatniego roku, u których jednak nadal stwierdzone są cechy aktywności zapalnej. Nie jest rekomendowane wykonywanie auto-HSCT u osób, które przestały chodzić; punktacja w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) powyżej 6,5 – z wyjątkiem tych z agresywną postacią SM (23).

Poyskiwanie komórek krwiotwórczych i procedura transplantacyjna

Krwiotwórcze komórki macierzyste (CD34+) pozyskuje się od pacjenta na drodze ich izolacji z krwi obwodowej metodą leukafarez. Mobilizację komórek krwiotwórczych – rezydujących w niszach hematopoetycznych szpiku – do krwi obwodowej przeprowadza się z zastosowaniem cyklofosfamidu (w naszym ośrodku w dawce 2,0 g/m²) z następowym użyciem czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) w dawce dziennej wynoszącej 10 μ g/kg m.c. (24). Zastosowanie samego G-CSF wiązało się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby i jej zaostrzenia (25, 26).

Skolekcjonowany materiał komórkowy może być następnie poddany procedurze selekcji krwiotwórczych komórek progenitorowych CD34+, celem pozbycia się autoreaktywnych klonów limfocytów T, jakkolwiek deplecja puli limfocytów T zwiększa niebezpieczeństwo wystąpienia infekcji oportunistycznych i chorób limfoproliferacyjnych (27). Pobrany materiał jest następnie po zamrożeniu przechowywany w parach ciekłego azotu.

Chory przed otrzymaniem rozmrożonych komórek poddawany jest terapii przygotowującej – kondycjonowaniu. Programy terapii kondycjonującej dzieli się na te o wysokiej intensywności – mieloablacyjne, obejmujące procedurę napromieniania całego ciała (ang. *total body irradiation* – TBI) dawką 12 Gy, poprzedzoną infuzją cyklofosfamidu w dawce 60 mg/kg m.c. przez 2 dni, jak również protokoły oparte na busulfanie. Do programów o średniej intensywności zaliczamy najszerzej obecnie stosowany protokół BEAM, zawierający karmustynę, etopozyd, cytarabinę i melfalan. W schematach o niskiej intensywności stosuje się monoterapię cyklofosfamidem (w naszym ośrodku w sumarycznej dawce 200 mg/kg m.c.) lub schematy oparte na fludarabinie (28). U większości pacjentów stosuje się również globulinę antytymocytarną (ATG), w celu deplekcji limfocytów T *in vivo* (29). Bardziej intensywny program kondycjonowania wydaje się nie być związany z lepszymi wynikami odległymi u chorych. W metaanalizie przeprowadzonej przez Restona i wsp. wykazano, że większy odsetek pacjentów osiągał przeżycie wolne od progresji choroby w przypadku zastosowania protokołu o średniej intensywności w porównaniu ze schematami, w których skład wchodziło TBI (79,4% w trakcie obserwacji wynoszącej średnio 39 miesięcy w stosunku do 44,6% po 24 miesiącach) (30).

Początkowo odsetek powikłań śmiertelnych w trakcie auto-HSCT sięgał nawet 20%, obecnie zmalał on do około 1,3% dzięki zastosowaniu mniej agresywnych schematów kondycjonowania, staranniejszej selekcji pacjentów czy też lepszemu leczeniu wspomagającemu (24). Najczęstszymi późnymi powikłaniami stosowania auto-HSCT w leczeniu SM są reaktywacje zakażenia lub infekcje wirusami z rodziny *Herpesviridae* oraz rozwój chorób autoimmunologicznych, głównie zapalenia tarczycy (31).

Wyniki leczenia z zastosowaniem auto-HSCT

W większości prowadzonych badań efektywność leczenia określana była jako przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival* – PFS), czyli brak pogorszenia w skali EDSS o co najmniej 1 punkt.

W 1997 roku Fassas i wsp. opublikowali pierwsze wyniki badania jednoośrodkowego z zastosowaniem auto-HSCT w leczeniu SM, do którego włączono 15 pacjentów z postępującą postacią SM. W trakcie 6 miesięcy obserwacji nie zanotowano progresji objawów neurologicznych ani zgonów, a u 7 osób nastąpiła poprawa w skali EDSS (32).

Saiz i wsp. objęli swoim badaniem 14 pacjentów z ciężką postacią choroby. Trzyletnie przeżycie wolne

od choroby zanotowano u 85,7% pacjentów, po 6 latach odsetek ten spadł do 62,5%. Nie obserwowano żadnych długofalowych powikłań związanych z procedurą przeszczepową (33, 34).

Do swojego kolejnego badania Fassas i wsp. włączyli 35 chorych z agresywnymi postaciami SM. U 16 z nich zaobserwowali krótko trwający spadek EDSS średnio o 1 punkt, natomiast długoterminowa poprawa dotyczyła tylko 2 pacjentów. Przeżycie wolne od progresji przez 15 lat udało się uzyskać u 44% chorych z aktywną fazą choroby, a tylko u 10% z postacią nieaktywną (35).

Badanie przeprowadzone przez Shevchenko i wsp. wykazało spadek średniej wartości EDSS o 1,5 punktu (3,5 do 2) w ciągu 3 lat po przeszczepie u 90 z 95 pacjentów z różnymi postaciami SM. U chorych, u których wykonano przeszczepienie wczesne, prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od progresji wynosiło 92% oraz 73% u pozostałych pacjentów (36).

Mancardi i wsp. przeprowadzili badanie kohortowe na grupie 74 pacjentów, oceniając ich stan kliniczny. U pacjentów po auto-HSCT, których czas obserwacji trwał ponad rok, 8 z 25 z postacią RRMS oraz 1 z 36 z SPMS uzyskało krótkotrwałą poprawę (6-12 miesięcy) w skali EDSS o ponad 1 punkt. Po 5 latach stan kliniczny u 66% pozostawał stabilny lub uległ poprawie. W obserwacji długoletniej (ponad 7 lat) spadek EDSS dotyczył 27% chorych (37).

W badaniu retrospektywnym, przeprowadzonym w Chinach, obejmującym 25 chorych z SM po auto-

-HSCT, u 10 uzyskano poprawę stanu neurologicznego, u 7 stabilizację, a u 8 doszło do progresji choroby. U 10 pacjentów wykazano redukcję średniej wartości EDSS o 3,1 punktu. Przeżycie wolne od progresji wynosiło 74, 65 oraz 48% odpowiednio po 3, 6 i 9 latach po przeszczepieniu (38). Podsumowując, lepsze rezultaty auto-HSCT uzyskuje się w przypadku pacjentów z krótszym czasem trwania choroby (36), z czynnym procesem zapalnym (37, 39), czy też z niższą punktacją w skali EDSS (40). Korzystniejsze rezultaty obserwuje się również u pacjentów z postacią rzutowo-remitującą niż pierwotnie czy wtórnie postępującą (24).

PODSUMOWANIE

SM jest przewlekłą chorobą, która dotyka w dużej mierze osób młodych, i w wielu przypadkach prowadzi do trwałego kalectwa. Mimo iż dostępne są coraz to nowsze formy leczenia farmakologicznego, modyfikującego przebieg choroby, nie u wszystkich pacjentów osiąga się pożądane efekty terapeutyczne. Alternatywną opcją leczniczą dla takich chorych, w szczególności osób młodych, może być autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Metoda ta, zwłaszcza przy zastosowaniu odpowiednich kryteriów włączenia, wydaje się stosunkowo bezpieczna i przynosząca dobre wyniki leczenia, dlatego też może być proponowana pacjentom jako terapia drugiej linii w opornych na leczenie postaciach SM.

PIŚMIENNICTWO

- Potemkowski A: Multiple sclerosis in Poland and worldwide – epidemiological considerations. *Aktualności Neurologiczne* 2009; 9(2): 91-97.
- Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372(9648): 1502-1517.
- Hoglund RA, Maghazachi AA: Multiple sclerosis and the role of immune cells. *World J Exp Med* 2014; 4(3): 27-37.
- Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E: B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol* 2012; 8(11): 613-623.
- Meinl E, Krumbholz M, Hohlfeld R: B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation. *Ann Neurol* 2006; 59(6): 880-892.
- Loma I, Heyman R: Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr Neuropharmacol* 2011; 9(3): 409-416.
- Kasper LH, Shoemaker J: Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology* 2010; 74 (suppl. 1): 2-8.
- McDonald WI, Compston A, Edan G et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50(1): 121-127.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292-302.
- Lassmann H: New concepts on progressive multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7(3): 239-244.
- Minagar A: Current and future therapies for multiple sclerosis. *Scientifica* 2013; 249101(10): 7.
- McGraw CA, Lublin FD: Interferon beta and glatiramer acetate therapy. *Neurotherapeutics* 2013; 10(1): 2-18.
- Palasik W: Biological treatment in multiple sclerosis. Review current development. *Postępy Nauk Medycznych* 2013; XXVI(10): 715-719.
- Selewski DT, Shah GV, Segal BM et al.: Natalizumab (Tysabri). *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31(9): 1588-1590.
- Chun J, Hartung HP: Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33(2): 91-101.
- Szwed M: Mitoxantrone – an anthraquinone antibiotic with antitumor activity applied for the treatment of multiple sclerosis. *Postępy Hig Med Dosw* 2014; 68: 198-208.
- Kata D, Misiek M, Torba K: Wtórna ostra białaczka szpikowa jako powikłanie leczenia cytotatycznego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym – opis dwóch przypadków. *Acta Haematol Pol* 2011; 42: 71.
- Hugle T, Daikeler T: Stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Haematologica* 2010; 95(2): 185-188.
- Holloman JP, Ho CC, Hukki A et al.: The development of hematopoietic and mesenchymal stem cell transplantation as an effective treatment for multiple sclerosis. *Am J Stem Cells* 2013; 2(2): 95-107.
- Muraro PA, Douek DC, Packer A et al.: Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med* 2005; 201(5): 805-816.
- Darlington PJ, Touil T, Doucet JS et al.: Diminished Th17 (not Th1) responses underlie multiple sclerosis disease abrogation after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Neurol* 2013; 73(3): 341-354.
- Abrahamsson SV, Angelini DF, Dubinsky AN et al.: Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis. *Brain* 2013; 136(Pt 9): 2888-2903.
- Snowden JA, Saccardi R, Allez M et al.: Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(6): 770-790.
- Radaelli M, Merlini A, Greco R et al.: Autologous bone marrow transplantation for the treatment of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14(9): 478.
- Openshaw H, Stuve O, Antel JP et al.: Multiple sclerosis flares associated with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *Neurology* 2000; 54(11): 2147-2150.

26. Burt RK, Fassas A, Snowden J et al.: Collection of hematopoietic stem cells from patients with autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(1): 1-12.
27. Blanco Y, Saiz A, Carreras E, Graus F: Autologous haematopoietic-stem-cell transplantation for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4(1): 54-63.
28. Uccelli A, Mancardi G: Stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2010; 23(3): 218-225.
29. Farge D, Labopin M, Tyndall A et al.: Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2010; 95(2): 284-292.
30. Reston JT, Uhl S, Treadwell JR et al.: Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2011; 17(2): 204-213.
31. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C et al.: Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler* 2006; 12(6): 814-823.
32. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A et al.: Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(8): 631-638.
33. Saiz A, Blanco Y, Carreras E et al.: Clinical and MRI outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS. *Neurology* 2004; 62(2): 282-284.
34. Saiz A, Blanco Y, Berenguer J et al.: Clinical outcome 6 years after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Neurologia* 2008; 23(7): 405-407.
35. Fassas A, Kimiskidis VK, Sakellari I et al.: Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology* 2011; 76(12): 1066-1070.
36. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI et al.: Autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis. *Exp Hematol* 2012; 40(11): 892-898.
37. Mancardi GL, Sormani MP, Di Gioia M et al.: Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Mult Scler* 2012; 18(6): 835-842.
38. Chen B, Zhou M, Ouyang J et al.: Long-term efficacy of autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis at a single institution in China. *Neurol Sci* 2012; 33(4): 881-886.
39. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A et al.: Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(10): 1116-1121.
40. Burt RK, Loh Y, Cohen B et al.: Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol* 2009; 8(3): 244-253.

otrzymano/received: 06.05.2015
zaakceptowano/accepted: 22.05.2015