

## Беседа с Элиан Глюкман

Недавно в Марселе (Франция) состоялось крупное международное научное событие — Всемирный конгресс по пуповинной крови, организованный Европейской школой гематологии и международной организацией NETCORD, координирующей деятельность банков пуповинной крови в Европе. Президентом конгресса выступила профессор Парижского университета Элиан Глюкман, выполнившая в 1988 г. первую в мире успешную трансплантацию клеток пуповинной крови и положившая таким образом начало клиническому применению пуповинной крови.

На сегодняшний день число произведенных в мире трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови для лечения злокачественных и незлокачественных заболеваний системы крови у детей и взрослых превышает 20 тыс. Более того, как отметила в своем приветственном слове профессор Элиан Глюкман, обнаружение в пуповинной крови эндотелиальных прогениторных клеток и предшественников стромальных клеток открывает новые неизвестные ранее возможности использования этого доступного материала в медицине.

Несмотря на чрезвычайную занятость, профессор Э. Глюкман любезно согласилась ответить на вопросы редакции нашего журнала.



**— Как и почему, в тепер уже далеком 1988 г., Вы решились на такой смелый шаг — первую в мире трансплантацию стволовых клеток пуповинной крови 6-летнему ребенку с анемией Фанкони? Как Вы тогда оценивали риски этой операции?**

— О, Вы знаете, эта идея пришла мне как-то утром. Наверное из-за того, что перед этим я многие годы работала над анемией Фанкони и постоянно думала об этом. Мы разработали протокол, который был очень успешным для кондиционирования с меньшей интенсивностью для анемии Фанкони. Я многие годы интересовалась апластическими анемиями и проводила трансплантации. Несколько раз я проводила исследования с применением материала фетальной печени. Поэтому, идея с использованием клеток пуповинной крови не была случайной! Сделать это имело смысл!

Первая трансплантация была очень простой, потому что у нас был HLA-идентичный трансплантат пуповинной крови и мы использовали тот самый режим кондиционирования, который выполняли и раньше. Единственная разница была в источнике клеток. Чтобы быть уверенными, что мы не допустили ошибку, у меня был донор в Париже. Таким образом, мы решили, что если трансплантат не приживется, мы сможем взять костный мозг у этого донора как спасение. То есть, для пациента не было большего риска, чем обычно. Но вся эта история была очень новая и очень захватывающая!

**— Какова была реакция Ваших коллег?**

— О, им это не понравилось!

Они сказали, что эта технология может быть использована только для маленьких детей и она не подойдет для взрослых пациентов. Основным опасением было то, что количество пересаживаемых клеток будет недостаточным, и что могут возникнуть осложнения по типу «трансплантат против хозяина», а также — связанные с контаминацией материнскими клетками. Однако, на протяжении последующих лет мы показали что все эти опасения не подтвердились и не являются проблемой!

Было большим вызовом осуществить неродственную HLA-несовместимую трансплантацию пуповинной крови. Вот это было настоящее дело! Потому что в то время не было известно, что трансплантация несовместимой пуповинной крови в связи с низкой антигенностью этого клеточного материала, может проводиться с меньшей частотой развития реакции «трансплантат против хозяина», чем при пересадке костного мозга. Я считаю, что настоящим открытием было только это!

**— Как в дальнейшем сложилась судьба первого реципиента клеток пуповинной крови? Он жив?**

— Да, да, да! Он чувствует себя чрезвычайно хорошо! Сейчас он излечен от своего заболевания, и у него полное гематологическое и иммунологическое восстановление. Он женат, и у него есть ребенок. Он живет абсолютно полноценной жизнью.

**– Как Вы можете прокомментировать аспекты безопасности при трансплантации неродственных аллогенных образцов пуповинной крови взрослым реципиентам?**

– Мы провели некоторые сравнения и показали одинаковые результаты между неродственным костным мозгом и пуповинной кровью. Т.е. в этом проблемы не существует. В большей степени результат зависит от клинического центра, где выполняется операция. Ведь мы знаем, что между центрами есть большая разница. Некоторым центрам нужно учиться и учиться тщательно. Если Вы не проводите много трансплантаций, не накопите свой опыт, то результаты будут недостаточно хороши. Этому необходимо учиться!

**– За прошедшие более чем 20 лет, как изменилось отношение гематологов и других специалистов к трансплантации стволовых клеток пуповинной крови при гематологических и негематологических заболеваниях во Франции и в мире?**

– Вы же видите, что количество трансплантаций пуповинной крови очень возросло и продолжает расти. Это связано с развитием индустрии банкирования пуповинной крови и сформированным за эти годы мнением гематологов, расценивающих пуповинную кровь как альтернативный костному мозгу источник стволовых клеток.

Преимущество пуповинной крови в том, что Вы можете сделать пересадку быстро, потому что трансплантат уже обследован. Кроме того, Вы можете проводить несовместимые по HLA трансплантации. Таким образом, в случае, если у вас нет совместимого сиблинга, вы не обязаны ждать результатов подбора совместимого неродственного донора.

**– Каково Ваше отношение к регенеративной медицине с использованием стволовых клеток пуповинной крови при негематологических за-**

**болеваниях? Считаете ли Вы этот подход обещающим?**

– На сегодняшний день это предмет исследований! Есть несколько обещающих проектов. Но исследования на пациентах пока еще не завершены и окончательные выводы делать рано, необходимо дождаться результатов. Но мы ожидаем эту информацию.

**– С Вашей точки зрения, при каких негематологических заболеваниях могут быть показаны трансплантационные технологии с использованием клеток пуповинной крови?**

– Диабет – одна из безусловных задач! Потому что это аутоиммунное заболевание. Таким образом, мы думаем, что при помощи пуповинной крови мы могли бы индуцировать иммунологическую толерантность и длительное улучшение статуса у больных. Я считаю, что аутоиммунные заболевания могут стать следующей целью!

**– Видите ли Вы будущее у трансплантации стволовых клеток пуповинной крови? Не думаете ли Вы, что этот источник стволовых клеток может быть вытеснен новыми клеточными технологиями – в частности, экспансией *in vitro* гемопоэтических стволовых клеток или *iPS*-клетками?**

– Возможно, все возможно! Но нам надо показать, что другой путь эффективен только тщательными научными исследованиями! И пока мы это не докажем, будем крайне осторожными в выводах!

Редакция журнала «Клеточная трансплантология и тканевая инженерия» сообщает, что Э. Глюкман примет участие в качестве почетного председателя и лектора в ежегодно проводимом научном симпозиуме Института стволовых клеток человека, который пройдет 15 апреля в Москве.

*Беседу записала К.Н. Насадюк*



Э. Глюкман, Х. Броксмейер и первый пациент, вылеченный от анемии Фанкони  
Фото заимствовано [http://eurocord-ed.org/download\\_docs\\_embed/\\_PARTNERS\\_FOLDER/\\_eg\\_plenary\\_04122010.pdf](http://eurocord-ed.org/download_docs_embed/_PARTNERS_FOLDER/_eg_plenary_04122010.pdf)

Профессор Э. Глюкман автор и соавтор более 360 научных работ, среди них:

**Gluckman E., Devergie A., Schaison G. et al.** Bone marrow transplantation in Fanconi anaemia. *Br. J. Haematol.* 1980; 45(4): 557–64.

**Gluckman E., Devergie A., Gerotta I. et al.** Bone marrow transplantation in 65 patients with severe aplastic anemia. *Bull. Cancer* 1981; 68(1): 74–7.

**Gluckman E.** Recent trends in allogeneic bone marrow transplantation. *Clin. Transpl.* 1989; 123–8.

**Gluckman E., Broxmeyer H.A., Auerbach A.D. et al.** Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321(17): 1174–8.

**Broxmeyer H.E., Gluckman E., Auerbach A. et al.** Human umbilical cord blood: a clinically useful source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Int. J. Cell Cloning.* 1990; Suppl 1: 76–89.

**Gluckman E.** Fetal and neonatal hemopoietic stem cells: considerations in transplantation. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1990; 32(6): 421.

**Gluckman E., Devergié A., Bourdeau-Esperou H. et al.** Transplantation of umbilical cord blood in Fanconi's anemia. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1990; 32(6): 423–5.

**Gluckman E., Thierry D., Lesage S. et al.** Clinical applications of stem cell transfusion from cord blood. *Transfus. Sci.* 1992; 13(4): 415–21.

**Gluckman E., Wagner J., Hows J. et al.** Cord blood banking for hematopoietic stem cell transplantation: an international cord blood transplant registry. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 11(3): 199–200.

**Gluckman E., Rocha V., Ionescu I. et al.** Results of unrelated cord blood transplant in fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007; 13(9): 1073–82.

**Gluckman E.** History of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44(10): 621–6.

**Uzan G., Vanneaux V., Delmau C., Ayoubi F., Gluckman E., Larghero J.** Cord blood circulating endothelial progenitors: perspectives for clinical use in cardiovascular diseases. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2009; 193(3): 537–43.

**Rocha V., Crotta A., Ruggeri A., Purtill D., Boudjedir K., Herr A.L., Ionescu I., Gluckman E.** Double cord blood transplantation: extending the use of unrelated umbilical cord blood cells for patients with hematological diseases. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2010; 23(2): 223–9.

**Wagner J.E., Gluckman E.** Umbilical cord blood transplantation: the first 20 years. *Semin. Hematol.* 2010; 47(1): 3–12.

## The talk with Eliane Gluckman

The huge international scientific event – the World Cord Blood Congress, organized by the European School of Hematology and International Organisation NETCORD, coordinating cord blood banking in Europe, has recently taken place in Marseille (France). The President of the Congress was the Professor of the Paris university Eliane Gluckman, who in 1988 performed the first in the world successful cord blood stem cell transplantation and started this way the clinical application of cord blood in medicine.

Today the number of the hematopoietic stem cell transplantations, performed worldwide for the treatment of malignant and non-malignant diseases of blood in children and adults makes up more than 20 thousand. Though at the moment, as Professor Eliane Gluckman outlined in her welcoming speech, the discovery of the endothelial progenitor cells as well as stromal progenitor cells in the umbilical cord blood opens us new unknown earlier opportunities for the application of this accessible material in medical practice.

Despite the extreme stirring life E. Gluckman kindly agreed to answer the questions of our editorial board.

– **Dear Professor! How and why in today far 1988 you resolved upon such a brave and historical step – doing the first in the world the umbilical**

**cord blood stem cell transplantation to the 6 year old child, suffering from Fancony anemia? How did you estimate the risks of that procedure?**

– Ah, you know, I've just got an idea one morning. It was perhaps because I've been working for a long time before on Fancony anemia and I was thinking about it all the time. And we had designed a protocol for reduced intensity conditioning for Fancony anemia which was very successful. And I've been interested in aplastic anemias for many years and performed transplantations. And some times I've done some studies with fetal liver transplants. So the idea with cord blood was no accidental. It made sense to do it!

And the first transplantation was very usual, because we had an HLA-identical cord blood transplant and we used the same conditioning as we did before. The only difference was the source of cells. And to be sure that we didn't make a mistake, I had a donor in Paris. So we decided if the transplant wouldn't succeed we could take some bone marrow from the same donor as a rescue. So for the patient it was not a greater risk than usually! But all this story was new and very exciting!

– **And what was the first and the following reaction of your colleagues?**

– They said that this technology can be only applicable for the small children and it will not be suitable for

adults. The main concern was that the number of cells will not be enough and we could also have some complications like «graft versus host» disease because of the maternal cell contamination. But within the years we showed them that all these concerns were not confirmed and make no problem!

But a big challenge was to do an unrelated mismatched cord blood transplantation. It was a real thing! Because at that time it was not known that mismatched cord blood transplantation because of the lower antigenicity of that cell material could be performed with lower frequency of «graft versus host» disease than bone marrow transplantation. I think only it was a discovery!

**– How did the fortune of the first cord blood recipient work out? Is he alive?**

– Yes, yes, yes! He's doing extremely well! He's now cured of his disease and he has a complete hematological and immunological reconstitution. He's married and he has a child! He's doing his absolutely normal life!

**– And what could you say about the safety aspects of the unrelated cord blood stem cell transplantation in adult recipients?**

– We have done some comparison and have shown the same results with unrelated bone marrow and cord blood. So there's no problem. The outcome depends much more on the clinical centre, where the operation was performed. As we know, there is a big difference between the centres. Some centres need to learn and learn carefully. If you don't perform many transplantations, don't gather your experience, the results are not good enough. It's necessary to learn how to do it!

**– How has the attitude of hematologists and other specialists to the umbilical cord blood stem cell transplantation for the treatment of hematological and non-hematological diseases changed within the recent 20 years in France and worldwide?**

– Ah, you see that the number of cord blood transplants has extremely increased and continues increasing. It is due to the development of cord blood banking industry and to the opinion of hematologists, formed within these years, who value cord blood as an alternative source of stem cells.

The advantage of cord blood is that you can do the transplantation quickly, because the transplant is already tested. Besides, you can perform mismatched transplantations. So in a case you have no matched sibling, you are not obliged to wait for the results of the search of the matched unrelated donor.

**– What is your attitude to the regenerative therapy by cord blood stem cells? Do you find this approach promising?**

– Today this is the subject of research! And there are some promising projects. But the research in humans are not yet finished and it's too early to make final conclusions, it's necessary to wait for more results. And we're waiting for more data!

**– From your point of view what non-hematological diseases do you suppose to be indications for the treatment with transplantation technologies using cord blood cells?**

– Diabetes mellitus is one of the implicit targets! Because it's an autoimmune disease. So we think that with cord blood we could induce immunologic tolerance and longterm improvement of the immunological status of patients. So I think that autoimmune diseases could be the next target!

**– Do you expect the future for the umbilical cord blood stem cell transplantation? Don't you think that this source of stem cells could be substituted by the new cell technologies – in particular hematopoietic stem cells expansion or iPS-cells?**

– Could be, everything could be! But we have to demonstrate that another way is effective only by the careful scientific research! And before we prove it, we have to be extremely careful in our conclusions!

*The talk was recorded by Ch.M. Nasadyuk*