

התגברות על מחסומים גנטיים בהשתלת מח עצם ותאי גזע אחרים



מאת פרופ' יאיר רייזנר

המחסום הגנטי בהשתלות מח עצם

האפשרות לרפא חולי ליקמיה (leukemia) סופניים בעזרת השתלת מח עצם מעסיקה תדיר את אמצעי התקשורת, הנחלצים לסייע במציאת תורם מתאים לחולים אלה. מדוע כה קשה למצוא תורם מתאים? מה נמצא בבסיס השונות האנושית שכה מקשה להתגבר על דחיית השתל?

מחקרים חלוציים, תחילה בעכברים בשנות השישים ואז בבני אדם בשנות השבעים, מיפו בחומר הגנטי (המכיל הרבה מאוד גנים והמכונה "גנום") של בני האדם ושל חיות מעבדה אזורים ייחודיים הקשורים בפעילותה של המערכת החיסונית. בשונה מאזורים רבים בגנום האנושי, שכמעט אינם משתנים, אזורים אלה נוטים להשתנות בקצב יוצא דופן. אזורים שונות אלה נמצאים אצל בני האדם על כרומוזום 6 ומכונים

MHC (Major histocompatibility complex), והם כוללים כמה גנים האמונים על זיהוי פולשים זרים לגוף האדם, כולל שתלי רקמות מתורמים זרים. גנים ייחודיים אלה הם מעין "טביעת אצבע" פרטית לכל אדם ואדם. ככל שהשוני בגנים אלה בין בני אדם רב יותר, כך קשה יותר להתגבר על דחיית השתל. שתל מאח תאום זהה לא ידחה כלל, אך האפשרות שיימצא כזה היא נדירה. סיכויי של שתל מאח או אחות להיות תואם הם אחד מארבעה, ואילו שתל מאחד ההורים לעולם לא יימצא תואם, שכן כל מחצית מהחומר הגנטי של כל אדם מקורה בהורה אחד, ומכאן שלעולם הוא לא יהיה זהה לזה של אחד מצאצאי אותם ההורים.

אחת הדרכים שנוסו כדי להתגבר על מחסום הדחייה היא לרכז מאגרי נתונים של תורמים אפשריים ברחבי העולם המוכנים לתרום מח עצם

הדם – ומומחיותם ביצירת נוגדנים נגד פולשים. כאן המקום להזכיר כי כאשר מתרחשות תקלות בהגדרת העצמי (self) מופיעות מחלות אוטואימוניות שונות. דחיית איבר זר שהושתל בגוף מתבצעת על ידי המערכת החיסונית של אותו גוף בעזרת מנגנון דומה לזה הפועל נגד וירוסים או פתוגנים אחרים. בהשתלת מח עצם מתורם לא תואם נוסף עוד סיבוך, הנובע מהימצאותם של תאי T במח העצם של התורם, המזהים את השונות של המושתל ותוקפים איברים שונים בגופו. סיבוך קשה זה מכונה "תגובת שתל נגד מאכסן" (– Graft Versus Host Disease) (GVHD). באיור 1 אפשר לראות מתקפה של תאי T על העור של החולה. הבעיה קשה הרבה יותר כאשר הם תוקפים איברים פנימיים, שהרי אז הם עלולים לגרום למות החולה.



איור 1. מתקפת שתל נגד מאכסן על ידי תאי T במח העצם של התורם המתבטאת בעור החולה

מניעת מחלת שתל נגד מאכסן בהשתלות מח עצם - ריפוי "ילדי בועה"

במרוצת עבודת הדוקטור שלי במכון ויצמן למדע במעבדתי של זוכה פרס ישראל פרופ' נתן שרון ז"ל נמצאה לנו האפשרות לסלק את תאי ה-T המסוכנים ממח העצם של עכברי מעבדה. התברר כי במהלך ההתמיינות של תאי ה-T חלים שינויים דרמטיים במבנים סוכריים על פני מעטפת התא, ולכן תאי T בשלים נבדלים במבניהם הסוכריים מתאי הגזע

לחולים שאינם בני משפחתם. במשך השנים נאספו, בהשקעה כספית אדירה, נתונים על יותר מ-32 מיליון מועמדים לתרומת מח עצם, אלא שהשונות בין הגנים מקבוצת MHC רבה עד כדי כך שלשניים מתוך חמישה מועמדים להשתלה לא ימצא תורם מתאים במאגרים עצומים אלה.

כיצד נוצרה, ומוסיפה להיווצר, שונות זו? ראשית, בגלל התדירות הגבוהה של מוטציות ושינויים מבניים אחרים בגנים מקבוצת MHC. שנית, תנועת העמים ונישואי בני גזעים שונים הוסיפה רבות לעירוב, להרחבה ולחיזוק של המגוון האנושי, והדבר יצר את היתרון האבולוציוני המוכר כ"חוסן בני התערובת", שהוא הניגוד לחולשה הגנטית הנוצרת מנישואי קרובים. הנטייה להזדווג עם בן זוג בעל שונות גנטית לשם חיזוק מערכת החיסון נמצאה בעכברים. מחקרים הראו כי נקבות העכברים נוטות להזדווג עם בני זוג אקזוטיים, המתאפיינים ב-MHC שונה משלהן. הן מסוגלות לאתר את השונות הגנטית ברחרח הזכרים וכך הן בוחרות את בני הזוג. כך נוצר מטען גנטי מגוון יותר, המסוגל לבלום מגוון גדול יותר של איזומים על הגוף.

זה שנים רבות אני עוסק, לצד עמיתים שונים ברחבי העולם, במחקרים המנסים למצוא דרך שתאפשר שימוש במח עצם מבני משפחה שאינם תואמים. אחד הנושאים המרתקים בבסיס המחקר הזה כרוך ביכולתה של המערכת החיסונית להבחין בין "אויב" ל"ידיד", יכולת המבוססת על הגדרת העצמי (self) מבחינה מולקולרית.

היכולת להבחין בין אויב לידיד נשענת על שני סוגי תאים עיקריים במערכת החיסון: **תאי T**, העוברים בבלוטת התימוס תהליך של "חינוך" המלמד אותם לתקוף ישירות פולשים זרים מבלי לתקוף רקמות עצמיות. **תאי B**, ש"חינוכם" מתרחש בעיקר במח העצם – בית החרושת הבלתי נלאה של מערכת

מחקרנו הראה כי בעזרת שיטה זו ניתן להשתיל את תאי הגזע אשר במח העצם בעכברים בעלי רקע גנטי שונה מזה של התורם בלי כל סימן לתגובת שתל נגד מאכסן.

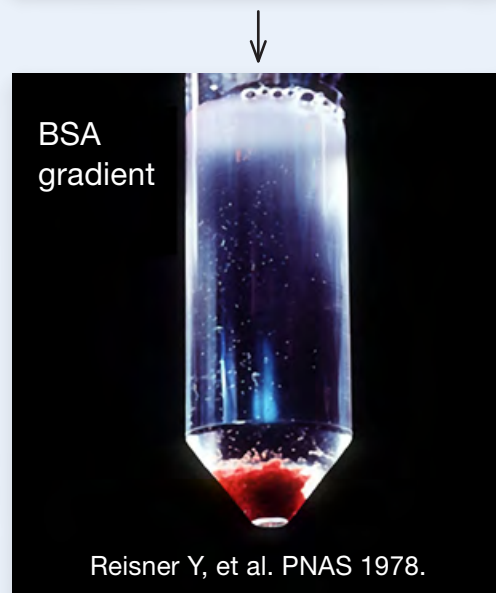
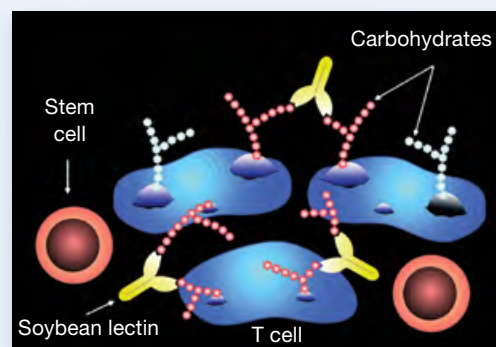
לאחר שהתפרסם מאמר שלי ובו תיאור המחקר הזמין אותי ד"ר בוב גוד, מחלוצי האימונולוגיה המודרנית, למרכז הרפואי סלואן קטרינג שבניו יורק, שבאותו זמן הוא כיהן כנשיאו. ד"ר גוד ביקש לנסות ולהתאים את שיטתנו להפרדת תאי T לצורך השתלת מח עצם ב"ילדי בועה", שנשמרו מבודדים מסביבתם בבועות סטריליות, כיוון שנולדו ללא מערכת חיסונית, בשל פגם גנטי. באותה תקופה כבר היה ידוע כי השתלת מח עצם בילדים אלה יכולה להעניק להם מערכת חיסונית בריאה, אך כאמור בהיעדר אחיות או אחים תואמים, למרביתם לא נמצא תורם מתאים.

בשנת 1980 לאחר שנתיים של שינויים והתאמות בשיטה שפיתחנו הצלחנו ועימנו ד"ר ריצ'רד אוריילי, ראש יחידת ההשתלות, לסלק תאי T ממח עצם לא תואם של אחד ההורים ולהשתילו בהצלחה בזה אחר זה בשלושה ילדי בועה.¹

עד היום טופלו כך מאות ילדי בועה במרכזים שונים ברחבי העולם, ורובם הבריאו לחלוטין בזכות השתלה של מח עצם מנוקה מתאי T שנלקח מאחד ההורים, שכאמור הם כולם לא תואמים. התוצאות לימדו גם כי השתלה מייד עם גילוי המחלה הגנטית לאחר הלידה מונעת התפתחות זיהומים קשים ומביאה לריפוי מוצלח ביותר מ-90% מהמושתלים. (לסקירה מקפת ראו מקור 2 שברשימת המקורות).

בזכות פרסום ההצלחה בהשתלת מח עצם לא תואם מנוקה מתאי T הוזמנתי בשנת 1986 אחרי אסון צ'רנוביל למוסקבה על מנת לנסות ולהשתיל מח עצם בעשרה מהכבאים שנחשפו למנת קרינה

היודעים ליצור מחדש את מערכת הדם, ולכן הם חיוניים להשתלת מח עצם. כבר בשנת 1978 הוכחנו כי ניתן לנצל את ההבדלים במעטפת התא לסילוק תאי T ממח העצם בעזרת חלבון הנמצא בנבטי הסויה, הידוע בשמו – לקטין הסויה. הלקטין נקשר באופן בררני למבנים הסוכריים על פני תאי T בלבד, ובכך מאפשר להפריד אותם מתאי הגזע החיוניים באמצעות השקעתם בתמיסת חלבון אלבומין (ראו איור 2).



איור 2. סילוק תאי T ממח העצם בעזרת לקטין נבטי הסויה שנקשר באופן בררני למבנים סוכריים ייחודיים על פני תאי T ולא לתאי הגזע החיוניים להשתלת מח העצם. למעלה: תיאור סכמטי של הקישור הבררני; למטה: צברי תאי T שהוצמחו על ידי הלקטין, ולכן ניתן להפרידם בהשקעתם בנוזל צמיג כמו למשל תמיסה של החלבון אלבומין.

לאחר מחקרים רבים במודלים פרה-קליניים שעשיתי עם צבי לפידות, שהיה מן הסטודנטים הראשונים במעבדתי, ועם אסתי בכר-לוסטגי, הממשיכה לעבוד איתי גם היום, מצאנו כי ניתן להתגבר על דחיית השתל בעזרת מנות ענק של תאי הגזע של מערכת הדם שאותם אנו אוספים כאמור מהדם ההיקפי לאחר שינועם ממח העצם.^{5, 6} הניסויים הקליניים הראשונים החלו ב-1994 בשיתוף פעולה הדוק עם קבוצתו של ד"ר מסימו מרטלי בפרוג'יה שבאיטליה, שם נמצא מרכז השתלות מוביל באירופה, והם תועדו במאמרים רבים.^{7, 8, 9}

כיום, לאחר כמעט שלושה עשורים, הושתלו בשיטה הזאת בהצלחה במרכזים שונים ברחבי העולם מאות חולים שלא נמצא להם תורם מתאים. שיטה נוספת שנוסחה בחולי ליקמיה כעשור מאוחר יותר, באוניברסיטה ג'ון הופקינס בבלטימור, מבוססת על מתן ציקלופוספאמיד – תרופה היודעת לפגוע בתאי T שמתחלקים בימים הראשונים לאחר ההשתלה. גם שיטה זו תרמה רבות להגדלת מספר המושתלים במח עצם מתורם לא תואם.¹⁰ נגישותן של שתי השיטות הללו הביאה אפוא בשנים האחרונות לשימוש הולך וגובר בתורמים מבני המשפחה שאינם תואמים מבחינה גנטית.

התקדמות לקראת יצירת מערכת חיסונית עם זהות "עצמי" חדשה: השתלה מתורם לא תואם בעזרת קרינה נמוכה בסיוע תאי וטו (veto)

עבודות שונות בשנות השמונים מצאו מנגנון פעולה של תאי T מסוימים המסוגלים לנטרל תאי T המוכוונים נגדם (פעילות הידועה בשם "וטו" [כמו הווטו באומות המאוחדות]). במחקרנו בשנות האלפיים, שהתרכזו בהבנת מנגנון הפעולה שעומד ביסוד היכולת של מנות הענק של תאי הגזע להתגבר על דחיית השתל, גילינו שגם תאים אלה ניחנים

קטלנית, שפגעה קשות במערכת החיסון שלהם. אף שהיו אלה ימי "המלחמה הקרה" תמך משרד החוץ הישראלי ביציאתי למוסקבה, שם ביצעתי בעזרת צוות אמריקאי, בראשות בוב גייל, והצוות המקומי, ארבע השתלות בחולים שלא נמצא להם תורם מתאים במשפחה. שניים מחולים אלה ניצלו לחלוטין.³ לאחר התפרקות ברית המועצות וקריסת מסך הברזל זכיתי לארח במכון ויצמן למדע את ידידי ד"ר ברנוב ז"ל, שעמד בראש הצוות הרוסי, וממנו שמעתי פרטים רבים שהוסתרו מאיתנו בעת שהותנו במוסקבה. רשמיי האישיים מחוויה מיוחדת זו התפרסמו לאחרונה ב"רחון טיים".⁴

חשוב לציין כי במרוצת השנים התפתחו טכנולוגיות נוספות לסילוק תאי T ממח העצם. במיוחד נפוץ השימוש בנוגדנים מסוימים המכילים חלקיקים מגנטיים הנקשרים לתאי T ומאפשרים לשלוף אותם ממח העצם. כמו כן התפתחה שיטה לשינוע תאי הגזע של מערכת הדם ממח העצם אל הדם ההיקפי בעזרת הורמון מסוים. בדרך זו ניתן לאסוף את תאי הגזע מהדם ההיקפי מבלי להזדקק לניתוח הנדרש להפקת תאים אלה ישירות ממח העצם. מדובר בתהליך פשוט למדי, שבו אוספים מהדם את התאים הלבנים בלבד ומחזירים לגוף התורם את התאים האדומים (לויקופורזה).

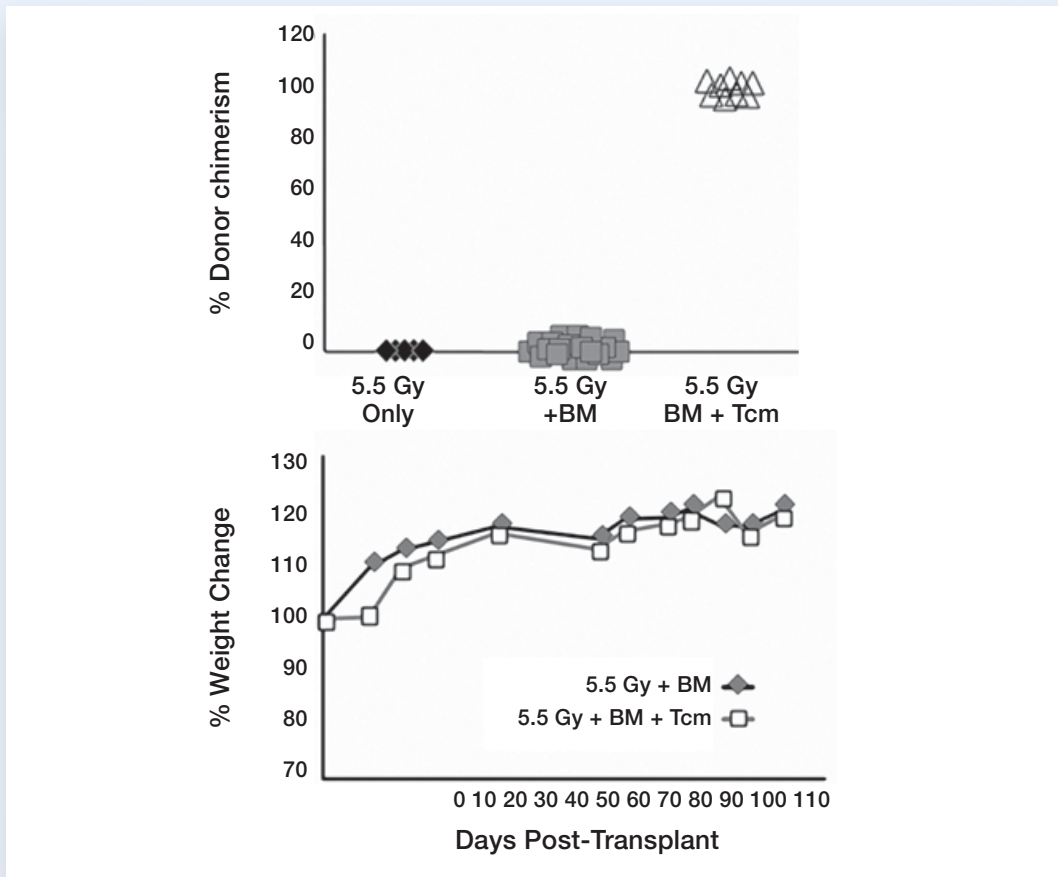
התגברות על דחיית מח עצם מנוקה מתאי T בחולי ליקמיה

על אף ההצלחה הברורה בשנות השמונים במניעת מתקפת שתל נגד מאכסן באמצעות סילוק תאי T משתלי מח העצם שניתנו לילדי הבועה או לנפגעי צ'רנוביל, לא ניכרה התקדמות בהשתלה מתורם לא תואם בחולי ליקמיה. המחסום האימונולוגי של דחיית שתל לא תואם נותר גבוה בחולים אלה גם כאשר המערכת החיסונית עברה דיכוי קיצוני בחשיפה לכימותרפיה או לקרינה גבוהה במיוחד.

מכאן עלה הרעיון לשלב קרינה נמוכה, שכאמור יש בה כדי להקטין את הסיכון לחולה המושתל מפני פגיעת וירוסים ופתוגנים אחרים, עם פעילות נמרצת של תאי וטו. זהו אתגר לא קל כי בהשתלות שנעשות בשימוש בקרינה נמוכה נשאר החולה עם מספר גדול של תאי T ששרדו את הקרינה הנמוכה. אומנם אלה יעניקו לחולה הגנה מפתוגנים שונים, אך כאמור יהיו מכשול קשה יותר לקליטת השתל הזר.

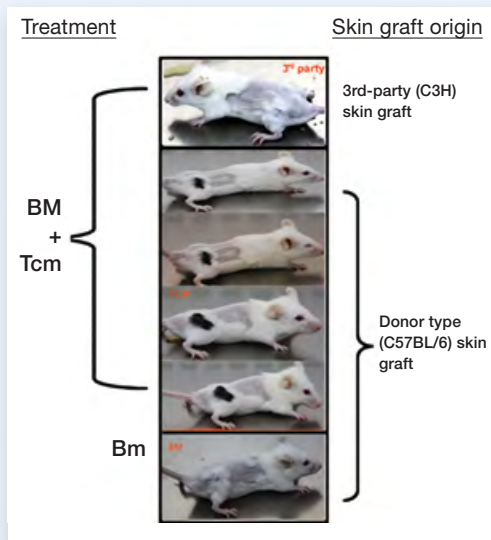
כאן באים לידי ביטוי המחקרים השונים בעניין תאי הווטו, שהם פרי עבודתם של כמה וכמה

בפעילות וטו.^{11, 12} אנחנו ואחרים מצאנו במרוצת השנים אוכלוסיות נוספות של תאים לבנים המגלים פעילות וטו. תובנות אלה הובילו אותנו לעסוק בשנים האחרונות בשאלה אם ניתן להתגבר על דחיית מח עצם בעזרת תגבור של מנות הענק של תאי הגזע בתאי וטו נוספים, שינטרלו את תאי T הדוחים את השתל. הצלחה בתהליך שכזה תאפשר לצמצם מאוד את מנת הקרינה הנדרשת להצלחת ההשתלה בדרך המקובלת. צמצום הקרינה המיועדת להקטין את פעילות תאי T יאפשר להימנע מהפגיעה הקשה במערכת החיסונית, שהיא כשלעצמה מסוכנת מאוד לחולה.



איור 3. תאי וטו (Tcm) מסייעים לקליטת מח עצם מתורם זר (BM) גם לאחר קרינה מופחתת בלי לגרום לתגובת שתל נגד מאכסן. למעלה: עכברים קיבלו קרינה כל־גופית במינון נמוך יחסית (5.5 Gy), שמוחית מערכת חיסונית שיכולה לרחות שתל של מח עצם זר. רק העכברים שקיבלו מח עצם עם תאי וטו יחד קלטו את השתל, כפי שמראה בדיקת שיעור תאי הדם הלבנים שמקורם בתורם מבחינה גנטית (Donor Chimerism); למטה: הוספת תאי הווטו לא גרמה למתקפת שתל נגד מאכסן שנמדדת לפי שיעור הירידה במשקל הגוף. האיור מבוסס על מקור 13 (שברשימת המקורות), באישור מתאים.

חדשה. מצב כזה אפשר לא רק קליטה טובה של מח עצם זר אלא גם קליטה מאותו התורם של רקמת עור הידועה כקשה במיוחד להשתלה ללא התאמה. בימים אלה אנו בעיצומו של ניסוי קליני במרכז להשתלות מח עצם מ.ד. אנדרסון שביוסטון לבדיקת הבטיחות של הזרקת תאי וטו מבני אדם לאחר שימוש בקרינה חלשה יחסית. עד כה התוצאות, בשלושת החולים הראשונים, הן מעודדות מאוד.



איור 4. קליטת מח עצם מתורם זר גורמת ליצירת מערכת חיסונית חדשה ולשינוי בתפיסת העצמי (self), המאפשר קליטה של רקמת עור מאותו התורם. למטה: עכבר שלא קיבל תאי וטו, ולכן לא קלט את מח העצם, גם לא קלט רקמת עור מאותו תורם; באמצע: עכברים שקיבלו בהצלחה מח עצם מתורם זר (C57BL/6 זן) לא דחו שתל עור של עכבר מאותו תורם כי סיגלו לעצמם את זהות התורם; למעלה: עכברים שקיבלו בהצלחה מח עצם מתורם זר (C57BL/6 זן) וסיגלו לעצמם את זהות התורם עדיין מסוגלים לדחות שתל עור של עכבר מתורם אחר (C3H זן). התמונה מבוססת על מקור 13 (שברשימת המקורות), באישור מתאים.

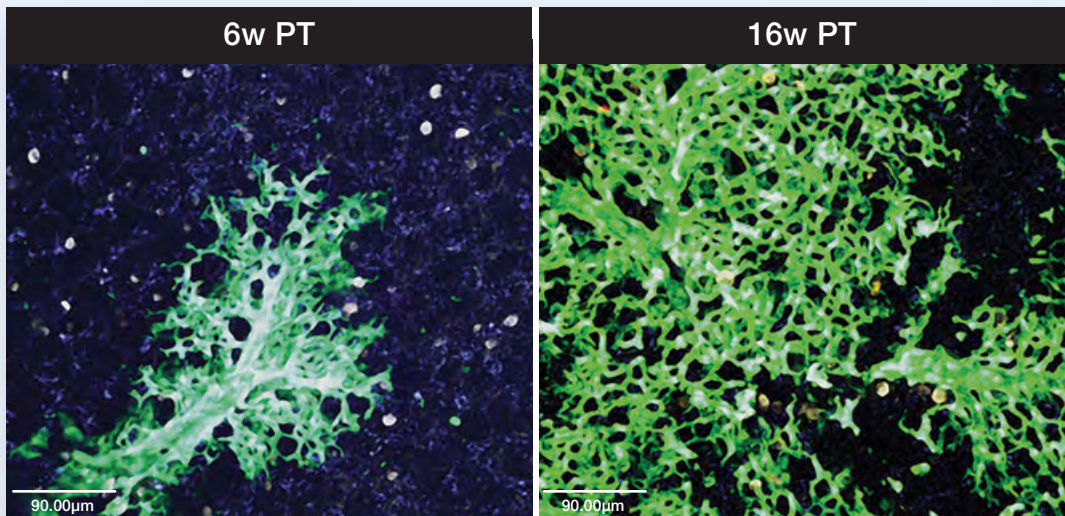
לקראת השתלת תאי גזע של ריאות - קווי דמיון להשתלת מח עצם

לסיום כמה מילים על מחקר נוסף שהתחיל במעבדתי בשיתוף עם חוה רוזן, מהדורות האחרונים של הסטודנטים המצטיינים, והתפרסם לראשונה ב־2015.¹⁵ במחקר זה הראינו כי כמו תאי הגזע של

דורות של תלמידים שהצליחו לגדל כמויות גדולות של תאים אלה מחוץ לגוף. בדרך זו משיגים מספר רב של תאים המוחדרים לגוף החולה ומנטרלים את התנגדות המערכת החיסונית להשתלת מח עצם מתורם לא תואם (ראו איור 3)¹³ (לסקירה מקפת ראו מקור 14 שברשימת המקורות). לשם ההמחשה ניתן לומר כי אנו עוסקים במעין מלחמה בין שני "מחנות": האחד הוא תאי ה-T של המושל ששרדו את הקרינה הנמוכה, והשני, שנלחם עימם, הוא תאי הווטו שנלקחו מהתורם. מכאן שלמספר התאים במחנה תאי הווטו יש משמעות קריטית ביכולת להתגבר על דחיית השתל על ידי תאי T.

השתלות בשיטה זו כרוכות כאמור בסיכון קטן יחסית לחולים ללקות בזיהומים קשים או בתופעות קשות אחרות הקשורות במינוני קרינה וכימותרפיה גבוהים. הן בטוחות יותר ומתאימות לטיפול במחלות שאינן סרטניות, מתקיימות לאורך כמה שנים, ובשונה מליקמיה אינן גורמות לתמותה בתוך תקופה קצרה. כך למשל מחלות דם כמו אנמיה חרמשית, השכיחה בקרב האמריקאים האפריקאים, או תלסמיה (thalassemia), שאותה אנו מוצאים בין השאר באגן הים התיכון. נוסף על זה גישה זו עשויה לאפשר להחליף את המערכת החיסונית התוקפנית מדי במחלות אוטואימוניות שונות. חשוב להדגיש כי בהשתלות אלה אנו יוצרים מערכת חיסונית חדשה, שבה מתקיימים תאי T של התורם לצד תאי T של החולה, בלי לדחות אלה את אלה ומתוך שלום ואחוה... מערכת חיסונית כזאת, אשר מגדירה עצמיות חדשה (new self), עשויה לאפשר גם קליטה של כליה או כבד מתורם מח העצם, בלי צורך כרוני בתרופות לדיכוי המערכת החיסונית, כפי שמקובל היום בהשתלת איברים.

באיור 4 ניתן לראות כי עכברים שקיבלו קרינה נמוכה ולאחר מכן תאי וטו, סיגלו לעצמם זהות



איור 5. ריאות בעכבר שהושתל בתאי גזע של ריאה המסומנים באופן גנטי בחלבון פלואורסנטי (ירוק) 6 שבועות (משמאל) ו־16 שבועות (מימין) לאחר ההשתלה. עכברים עברו טיפול מקדים שפינה את הנישות של תאי הגזע בעכברים המושתלים ואפשר קליטה של תאי גזע מהתורם. האירורים מראים קליטה של תאי הגזע והתפתחות של תאי ריאה חדשים שמקורם בתאי הגזע המסומנים בירוק. התמונה מבוססת על מקור 15 (שברשימת המקורות), באישור מתאים.

לאחר מכן גם בריאות של עכברים בוגרים.¹⁶ לאחרונה הראינו כי ניתן להשתיל בהצלחה תאי גזע ריאתיים גם מתורמים לא תואמים, בדומה לגישות שפיתחנו בהשתלת מח עצם.¹⁷ אנו מקווים כי הדמיון הרב בין השתלת תאי גזע ריאתיים לבין היבטים שונים בהשתלת מח עצם, שאותם אנו מכירים כאמור כבר שנים רבות, עשוי לפתוח בעתיד הקרוב אפשרויות חדשות לריפוי חולים במחלות ריאה סופניות.

כידוע, האתגרים אינם נגמרים לעולם, אולם דבר לא ישווה לחוויה הראשונית שחוויתי כחוקר צעיר בסוף שנות השבעים בניו יורק עת צפיתי בילד הבועה הראשון שיצא מבעתו והתחיל את צעדיו הראשונים אחרי שקיבל מח עצם לא תואם מאימו. אלה היו גם צעדי הראשונים בעולם האימונולוגיה של ההשתלות. ■

מערכת הדם בהשתלת מח עצם, כך גם תאי גזע של הריאה יודעים לנווט את דרכם בגוף עם הזרקתם לווריד אל הריאה הפגועה, ויש ביכולתם לשקם נזק ריאתי (ראו איור 5).

הניסיון הרב שהצטבר בהשתלות מח עצם מלמד כי תאי הגזע המושתלים שורדים בגוף המושתל רק אם הם מוצאים סביבת גידול מתאימה (נישה – niche). נישות אלה תפוסות בדרך כלל על ידי תאי הגזע של המושתל, ועל מנת להשיג השתלה מוצלחת יש לפנותם מהנישות באמצעים כימותרפיים שונים. בחיפושנו אחרי דרך להשתלת תאי גזע של הריאה גילינו פעילות מרשימה של תאי הגזע שאנו אוספים מריאת התורם רק אחרי הכנה מתאימה ופינוי הנישות מתאי הגזע בריאתו של המושתל. פעילות שיקום מרשימה של תאי גזע ריאתיים מצאנו תחילה ברקמה העוברית,¹⁵

תודות: אני אסיר תודה במיוחד לתלמידי הרבים שתרמו לאורך שנים רבות את מיטב כישוריהם וכוחותיהם הרעננים לקידום מחקרנו. עם השנים זכיתי לשתף פעולה גם עם מדענים ועם רופאים נהדרים ברחבי העולם, ולכולם אני חייב רבות.

מקורות:

- 1) **Reisner, Y.**, Kapoor, N., Kirkpatrick, D., Pollack, M. S., Cunningham-Rundles, S., Dupont, B., Hodes, M. Z., Good, R. A. and O'Reilly, R. J. Transplantation for severe combined immunodeficiency with HLA-A,B,D,DR incompatible parental marrow cells fractionated. *Blood*, 1983; 61: 341–348.
- 2) Hagin, D. and **Reisner, Y.** Haploidentical bone marrow transplantation in primary immune deficiency: *Immunol Allergy Clin N Am.*, 2010; 30(1): 45–62.
- 3) Baranov, A., Gale, R. P., Guskova, A., Piatkin, E., Selidovkin, G., Murayova, L., Champlin, R. E., Danilova, N., Yevseeva, L., Petrosyan, L., Pushkareva, S., Konchanovsky, M., Gordeeva, A., Protasova, T., **Reisner, Y.**, Mickey, M. R. and Terasaki, P. I. Bone marrow transplantation following the Chernobyl nuclear accident. *New Engl. J. Med.*, 1989; 321: 205–212.
- 4) **Reisner, Y.** Inside the mission to perform bone-marrow transplants on survivors of the Chernobyl disaster. *TIME*, 2020 April 27. <https://time.com/5826461/chernobyl-doctor/>
- 5) Lapidot, T., Terenzi, A., Singer, T. S., Salomon, O. and **Reisner, Y.** Enhancement by dimethyl myleran of donor type chimerism in murine recipients of bone marrow allografts. *Blood*, 1989; 73: 2025–2032.
- 6) Bachar-Lustig, E., Rachamim, N., Li, H-W., Lan, F. and **Reisner, Y.** Megadose of T cell-depleted bone marrow overcomes MHC barriers in sublethally irradiated mice. *Nature Medicine*, 1995; 1(12): 1268–1273.
- 7) **Reisner, Y.** and Martelli, M. F. Bone marrow transplantation across HLA barriers by increasing the number of transplanted cells. *Immunology Today*, 1995; 16(9): 437–440.
- 8) Aversa, F., Tabilio, A., Velardi, A., Cunningham, I., Terenzi, A., Falzetti, F., Ruggeri, L., Barbabietola, G., Aristei, C., Latini, P., **Reisner, Y.** and Martelli, M. F. Transplantation for high-risk acute leukemia with high doses of T-cell-depleted hematopoietic stem cells from full-haploidentical in incompatible donors. *New Eng. J. Med.*, 1998; 339: 1186–1193.
- 9) **Reisner, Y.**, Hagin, D. and Martelli, M. F. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood*, 2011; 118(23): 6006–6017.
- 10) McCurdy, S. R. and Luznik, L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood*, 2019; 134(21): 1802–1810.
- 11) Gur, H., Krauthgamer, R., Berrebi, A., Klein, T., Nagler, A., Tabilio, A., Martelli, M. F. and **Reisner, Y.** Tolerance induction by megadose hematopoietic progenitor cells: expansion of veto cells by short term culture of purified human CD34+ cells. *Blood*, 2002; 99(11): 4174–4181.
- 12) Gur, H., Krauthgamer, R., Bachar-Lustig, E., Katchman, H., Arbel-Goren, R., Berrebi, A., Klein, T., Nagler, A., Tabilio, A., Martelli, M. F. and **Reisner, Y.** Immune regulatory activity of CD34+ progenitor cells: evidence for a deletion based mechanism TNF- α . *Blood*, 2005; 105(6): 2585–2593.
- 13) Ophir, E., Or-Geva, N., Gurevich, I., Tal, O., Eidelstein, Y., Shezen, E., Margalit, R., Lask, A., Shakhar, G., Hagin, D., Bachar-Lustig, E., Reich-Zeliger, S., Beilhack, A., Negrin, R. and **Reisner, Y.** Murine anti-third-party central-memory CD8(+) T cells promote hematopoietic chimerism under mild conditioning: lymph-node sequestration and deletion of anti-donor T cells. *Reisner Y. Blood*, 2013; 121(7): 1220–1228.
- 14) Or-Geva, N. and **Reisner, Y.** Veto cells for safer non-myeloablative haploidentical HSCT and CAR T cell therapy. *Seminars in Hematology*, 2019; 56(3): 173–182.
- 15) Rosen, C., Shezen, E., Aronovich, A., Klionsky, Y. Z., Yaakov, Y., Assayag, M., Biton, I. E., Tal, O., Shakhar, G., Ben-Hur, H., Shneider, D., Vaknin, Z., Sadan, O., Evron, S., Freud, E., Shoseyov, D., Wilschanski, M., Berkman, N., Fibbe, W. E., Hagin, D., Hillel-Karniel, C., Krentsis, I. M., Bachar-Lustig, E. and **Reisner, Y.** Preconditioning allows engraftment of mouse and human embryonic lung cells, enabling lung repair in mice. *Nat Med.*, 2015; 21(8): 869–879.
- 16) Milman Krentsis, I., Rosen, C., Shezen, E., Aronovich, A., Nathanson, B., Bachar-Lustig, E., Berkman, N., Assayag, M., Shakhar, G., Feferman, T., Orgad, R. and **Reisner, Y.** Lung Injury Repair by Transplantation of Adult Lung Cells Following Preconditioning of Recipient Mice. *Stem Cells Transl Med.*, 2018; 7(1): 68–77.
- 17) Hillel-Karniel, C., Rosen, C., Milman-Krentsis, I., Orgad, R., Bachar-Lustig, E., Shezen, E. and **Reisner, Y.** Multi-lineage lung regeneration by stem cell transplantation across major genetic barriers. *Cell Reports*, 2020; (30): 807–819.