

Köldökszínórvér hasznosítása az orvosi gyakorlatban

Nagy Kálmán dr.

KRIO Intézet Sejt- és Szövetbank, Budapest

A köldökszínór és köldökszínórvér a megszületett gyermekhez tartozó, attól el nem különíthető élettani egység és mégis évtizedeken át veszélyes hulladéknak minősült és megsemmisítésre került. Hálásak lehetünk azoknak, akik észrevették a köldökszínórvérben lévő sejtek biológiai értékét és volt bátorságuk ezen sejtek klinikai felhasználására.

Kulcsszavak: köldökszínórvér, hemopoetikus őssejtek

Clinical use of umbilical cord blood

Umbilical cord and umbilical cord blood belong to newborn babies as inseparable physiological units; however, they have been treated like biohazardous wastes and they have been disposed accordingly for decades. We should respect those who recognised the biological value of umbilical cord blood cells and dared to use them for clinical applications.

Keywords: umbilical cord blood, hemopoetic stem cells

Milyen sejteket hordoz a köldökszínórvér?

- Sejteket, amelyek a hemopoetikus őssejt-csoportba tartoznak, így megfelelő számban az emberi szervezetbe juttatva – megfelelő hisztokompatibilitási egyezés esetén – képesek a csontvelő újraépítésére.
- Sejteket, amelyek az újszülött genetikai lenyomatát hordozzák és mélyfagyasztott állapotban képesek arra, hogy bármely életkorban genetikailag összehasonlíthatók legyenek egy beteg ember megváltozott genomjával.
- Sejteket, amelyek mint potenciális lehetőség – megfelelő biológiai transzformálódás után – képesek betegség, sérülés következtében elvesztett sejtek pótlására.

– Sejteket, amelyek képesek őssejt-transzplantáció kapcsán vagy attól függetlenül kialakuló immunológiai betegségek kezelésére.

Számos felhasználási lehetőség ezek közül vitatott eredményességű és még számos alkalmazási terület jelenleg a kutatás állapotában van, de egy dolog már most sem vitatható: a köldökszínórvér sejtjeinek megőrzése biológiai, kutatási és terápiás haszon lehet gyermek és felnőtt számára egyaránt [1, 2].

Autológ köldökszínórvér őssejt-átültetés

Az autológ őssejt-átültetés, így a köldökszínórvér őssejt-átültetés is egy ún. rescue terápia. A hisztokompati-

bilitási antigének egyezése miatt a sejtek csontvelői megtapadása után ritkán kell számítani általános szövődeményekre és a klinikai értéke azonos a csontvelői őssejt, illetve perifériás őssejt-átültetéssel. Lényegében a transzplantációs rizikó a kondicionáló (reziduális tumor szanáló) kezelés után 8-12 napig rejt némi kockázatot, mégis elenyésző az ilyen típusú felhasználás, pedig különleges értékei is vannak. A legfontosabb a köldökszínórvér őssejt daganatmentessége. A csontvelői, illetve perifériás őssejt változó fokban, de tumor sejtekkel lehet kontaminált. Például Ewing-szarkóma esetén molekuláris genetikai vizsgálatokkal bizonyították, hogy csak 10-12% a tumormentes transzplantátum, ami azt jelenti, hogy kóros (daganatos) sejteket is visszaadunk és így megteremtjük a

Levelezési cím:

Dr. Nagy Kálmán

1026 Budapest, Kelemen László utca 12.

E-mail: hzssznk@vipmail.hu

lehetőségét a daganat recidívának. Ilyenkor a transzplantáció értéke jelentősen csökken és a kondicionáló tumorelles kezelés az esetleges műtét, kemoterápiás kezelés után megmaradt daganat szanálására irányul.

A köldökzsinórvér-össejtek gyakorlatilag mindig daganatmentesek, de sajnos bármennyi köldökzsinórvér-össejt van lefagyasztva a bankokban, anynyi még mindig nincs, hogy nem nagyszámú daganatos gyermekbeteg és a saját köldökzsinórvér-össejt gyakrabban találkozzon egymással, vagyis alig van olyan daganatos gyermek, akinek van fagyasztott össejtje. Igazán nagy áttörés csak akkor lenne lehetséges, ha minden újszülöttnak lefagyasztanák a köldökzsinórvérét. Csökkenti a jelenlegi felhasználást az is, hogy az autológ transzplantáció nem jelentett igazi sikert a korábbi kezeléseknél. Egyes betegségeknel (pl. neuroblastoma esetén) 30-40%-os javulást vártak az eredményességben, de ez korántsem következett be. Még akkor sem, amikor megpróbálták a csontvelői vagy a perifériás össejtek CD 34 monoklonális antitestekkel szelektálni, és így kiszűrni a kóros sejteket. Sajnos vannak olyan daganatok, amelyek felszínén a CD 34 antigén megtalálható.

Az a gyakran felmerülő kérdés, hogy felhasználható-e a saját köldökzsinórvér-össejt a leukémia gyógyítására, még mindig megválaszolatlan, hiszen az eddigi eredmények nem teljesen egyértelműek. Többen, Európában már bizonyítottnak vélték, hogy pl. akut myeloid leukémia esetén az autológ transzplantáció egyértelműen javítja az eredményeket, míg sokan a bevitt idegen össejtek leukémia sejt ellenes aktivitását tartják a legfontosabbnak, de ez a hatás nincs a mai napig sem egyértelműen igazolva.

Allogén köldökzsinórvér össejt-átültetés

Az allogén hemopoetikus össejt-átültetés valódi jelentősége, hogy olyan csontvelőt ültetünk be, amelyből még daganatos betegség (leukémia) soha nem indult ki. Ez kiemelkedően a legnagyobb értéke a beavatkozásnak. Az enyhe lefolyású graft versus host reakció az akut GVHD esetén csak spekuláció. Több alkalommal próbálkoztunk

elsősorban haploidentikus graft esetén az „optimális graft” létrehozására, de ezek csak kis számban voltak eredményesek és a nemzetközi irodalom is azt bizonyította, hogy igen magas volt a késői recidívák száma. Nem tudjuk azt bizonyítani, hogy a teljes remisszió, a beültetett sejtek és a leukémiás sejtek, vagy progenitor sejtek közötti harc eredményeképpen jön létre, de mégis kiemelkedően nagy jelentőségű az allogén hemopoetikus össejt-átültetés a leukémiás betegek esetén. Az allogén össejt-átültetés egy tiszta genetikai terápia, egy olyan kimerizmus létrehozása, ami az eddig beteg vagy potenciálisan beteg csontvelőt eltávolítja, és ha genetikailag nem is azonos, de egészséges csontvelőt ad a betegnek. Ezért a nagyszámú sejtet tartalmazó köldökzsinórvér mindig nagyon hatékony kezelési eszköz lesz a teljes gyógyulás elérésére [3].

A miskolci gyermek-egészségügyi központban négy esetben történt leukémiás vagy leukémiát megelőző állapotban olyan köldökzsinórvér-minták beültetése, amelyeket a testvéreik születésekor gyűjtöttek és magán köldökzsinórvér-bankban tároltak. Minden beteg azóta leukémiamentes, nagy valószínűséggel gyógyultnak tekinthető és csak a beültetett sejtek működnek bennük.

A köldökzsinórvér-össejtek transzplantációját nem lehet összehasonlítani más transzplantációs formákkal, hiszen a köldökzsinórvér-sejtek naiv sejtek, így alacsony a bevitt szekunder infekciók, valamint a transzmittált, genetikailag már előnytelenül módosult sejtek átvitele. Kétségtelen, hogy a sejtszám lehet alacsony a transzplantátumban és a sejtexpanszió nem hozta meg eddig a várt eredményt, de ameddig más meggyőzőbb lehetőség nincs a gyógyíthatatlan leukémiás betegek kezelésére, addig nincs más mód, mint olyan egészséges csontvelői vagy köldökzsinórvér össejt bevittele a betegbe, amelyből előzetesen gyógyszeresen eltávolították a kóros sejteket. **Egyébként a csontvelő leukémiás transzformációjának a lehetősége olyan magas, hogy szinte 100%-os valószínűséggel újra megjelenik a betegség.**

Köldökzsinórvér-össejtek beültetése szerzett vagy veleszületett idegrendszeri betegségek kezelésére – Perinatális léziók kezelési lehetőségei sejterápiával

Az elméleti lehetőséget az teremtette meg, hogy szövettanészetben a hemopoetikus össejt képes neuronális sejt irányában történő differenciálódásra. Hasonlóan elméletileg egy edukációs folyamat eredményeképpen potenciálisan lehetőség van arra, hogy ezek a sejtek a központi idegrendszer sejtjei lehessenek. Megszületéskor az agy mintegy 300 g és egyéves korban 1200 g – és ebbe a növekedési folyamatba kívülről bevitt sejtek is bekapcsolódhatnak. Az újszülöttkori agyi sérülés, vérzés, illetve hipoxiás iszkémiás encephalopathia következtében jöhet létre és mindkettő valódi sejtvesztéssel jár. Pótlásuk alapvető lenne, hiszen a sérülés következményeként elégtelen vaszkularizáció, szabadgyök-hatás, másodlagos citokin-effektus, korai apoptózis, elégtelen mielinizáció jön létre. **Ennek terápiás megoldása már azért is felvetődött, mert kontrollvizsgálatokkal bizonyították, hogy az érintett újszülöttek saját köldökzsinórvér-sejttel történő kezelése mérhető eredményeket hozhat.** A probléma az, hogy a kezelés kapcsán bejutott sejtek differenciálódása, rendszeralkotó képessége nem ismert. Nehezen gondolható végig, hogy mikor, milyen előzetes edukációs folyamatok, kiegészítő gyógyszeres kezelések szükségesek ahhoz, hogy a köldökzsinórvér-össejtek terápiás eszközzé válhassanak. Elgondolkoztató, hogy a korábban sérült, de sérülése után lezárt gyógyulási folyamat után az agy működésébe hogyan kapcsolódnak be a sejtek, hiszen az agy különböző részei morfológia és feladat szempontjából is különbözőek. A sejtek bevitelének időpontja is erősen kérdéses: történjen röviddel a sérülés után vagy a reziduális sérülés maradványtünetekkel bekövetkező gyógyulása után. Az eddigi próbálkozások megjelölt sejtek esetén nem bizonyították, hogy a sejtek az elvesztett sejtek helyére egységesen integrálódnának, de mégsem szabad lebecsülni a köldökzsinórvér-ös-

sejtekkel kapcsolatos terápiás kísérleteket, hiszen az is lehetséges, hogy a probléma nem annyira komplex, mint amilyenek jelen pillanatban látszik. Valószínű, hogy a korai, individuális intenzív fejlesztés eredményeit jelentősen javítaná, ha azok valamilyen materiális anatómiai lehetőségekhez tudnának kapcsolódni. Azok, akik azt mondják, hogy a helyzet megoldhatatlan, szembemennek az orvostudománynak azzal az elvével, amely az örök problémamegoldó képességgel van összefüggésben, és amelyre maga az orvostudomány adta meg a választ eddig gyógyíthatatlannak hitt betegségek esetében.

Néhány amerikai egyetemen elkezdtek a perinatalis leukomalacia sejterápiás gyógyítását. Helyes lenne Magyarországon is egy olyan, kizárólagosan ezzel foglalkozó munkacsoport felállítását, amely segítséget tudna nyújtani azoknak, akik óriási erőfeszítésekkel próbálnak perinatálisan sérült gyermekek fejlődésén javítani és a gyermek számára elérhető legjobb életminőséget elérni [4, 5].

Következtetések

A köldökzsinórvérben lévő hemoetikus őssejtek terápiás felhasználása az 1990-es évektől vált a mindennapok gyakorlatává. A terápiás felhasználás egyre szélesedett és a betegségek köre is kitágult. A sejtek sikeres átültetésével megkezdődött egy olyan folyamat, amely a terápiás módszertan pontos leírásával, az őssejtek kutatásával, azok érési, differenciálódási lehetőségeinek minél teljesebb felhasználásával foglalkozik. Ebben a közleményben a módszerek egy része jelenik csak meg. A terápiás kísérletekkel szinkron megjelentek tudományosan nem megalapozott eljárások is, de megjelent a hatékony, minden szakmai kritériumot betartó őssejt-orvoslás is. Sokan még ezt is számúznék a gyakorlatból, mondván a köldökzsinórvérben lévő sejtek potenciális terápiás lehetőségei kimerültek, ezért feleslegesek azok a szakmai és anyagi erőfeszítések, amelyek a gyógyíthatatlan betegségek kezelésében a köldökzsinórvér-őssejtek vagy azok módosí-

tott formáit (pl. tanulási folyamaton átmenő sejteket) használják fel. Az orvostudomány fejlődése azonban nem célirányos és nem szorítható valódi-nak vélt keretek közé, ezért a módszertanilag megfelelően kidolgozott, szakmai kritériumokat betartó őssejtek, illetve köldökzsinórvér-sejtek felhasználásának mindig helye lesz a betegek kezelésében és az új terápiás célok elérésében.

IRODALOM

1. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 2002; 100: 1611–1618.
2. Barker JN, Scaradavou A, Stevens CE. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood* 2010; 115: 1843–1849.
3. Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hemopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2000; 11: 117–205.
4. Bradley MB, Cairo MS. Cord blood immunology and stem cell transplantation. *Human Immunology* 2005; 66: 431–446.
5. Carmella V. The potential of umbilical cord blood multipotent stem cells for nonhematopoietic tissue and cell regeneration. *Exp Hematol* 2007; 35: 1753–1756.

A cikk megjelenését a KRIO Sejt- és Szövetbank támogatta.

TUDTA ÖN, HOGY MAGYARORSZÁGON MÁR **67** KÖLDÖKZSINÓRVÉR- TRANSZPLANTÁCIÓ TÖRTÉNT?

Itthon két terápiás központban – az Egyesített Szent István és Szent László Kórházban, illetve a B. A. Z. Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórházban – 2001 óta zajlanak transzplantációk köldökzsinórvér eredetű őssejtekkel.

3 ÉRV A SZÜLETÉSKOR GYŰJTHETŐ ŐSSEJTEK MELLETT

- Nemzetközi adatok szerint a gyermekkori őssejt-beültetések **harmadát köldökzsinórvérből** nyert őssejtekkel végzik.
- Az első sikeres transzplantáció óta mintegy **41 000 köldökzsinórvér-felhasználás** történt.
- A világon eddig több mint 500 esetben történt **autológ köldökzsinórvér-felhasználás**.

Újabb sikeres életmentő őssejt-transzplantációra került sor a KRIO Intézetben tárolt minta felhasználásával!

