
Köldökzsínórvér transzplantáció és az őssejtek regenerációs potenciálja

Yanling Liao és munkatársai 166 publikáció alapján készült közleményének összefoglalása, *Experimental Hematology* 2011;39:393–412

Az eltelt 20 év köldökzsínórvér (KZSV) transzplantációi bizonyítják, hogy ez az őssejtforrás hatékony számos jó- és rosszindulatú vérképzőszervi és egyéb daganatos, illetve egyes veleszületett lizoszómás/peroxizómás tárolási betegség kezelésében. A KZSV könnyen beszerezhető és úgy krioprezerválható, hogy sejtjei jelentős mértékben nem veszítenek életképességükből. Összehasonlítva más őssejtterápiákkal, a KZSV alkalmazása nagyobb HLA-eltérést enged meg anélkül, hogy GvHD kialakulna; továbbá jellegéből fakadóan a sejtek látens vírusfertőzése, illetve szomatikus mutációkkal való terheltége kevésbé valószínű. A közelmúltban több KZSV eredetű primitív őssejtpopulációt is elkülönítettek és jellemeztek a regeneratív terápiákban történő lehetséges felhasználásuk szempontjából.

KÖLDÖKZSÍNÓRVÉR TRANSZPLANTÁCIÓ GYERMEKEK ÉS FELNÖTTEK VÉRKÉPZŐSZERVI BETEGSÉGEINÉL

Az allogén őssejt transzplantációt több mint 40 éve alkalmazzák gyermekek és felnőttek esetén egyaránt. Bár korábban a HLA-azonos testvér eredetű csontvelő-transzplantációk voltak túlsúlyban, jelenleg ez az eseteknek csupán mintegy 25%-át teszi ki, tekintettel arra, hogy nem minden esetben sikerül megfelelő csontvelődonort találni. Nemzetközi statisztikák szerint egyre inkább emelkedik a KZSV eredetű transzplantációk száma, de ez a tendencia jellemzően inkább a 20 év alattiak esetén figyelhető meg. Az első KZSV transzplantációk tapasztalatait a 90-es évek közepétől közzétették (leukémiák ill. metabolikus rendellenességek kezelésében) és már akkor megfigyelték, hogy a GvHD előfordulása sokkal kisebb, mint csontvelő alkalmazása esetén.

A jelenlegi tapasztalatok szerint gyermekeknél őssejt-transzplantáció sikeresen alkalmazható többek közt a következők kezelésében: ALL (akut lymphoid leukémia), AML (akut myeloid leukémia), CML (krónikus ML), myelodysplasiás szindróma, Hodgkin-kór, non-Hodgkin lymphoma, súlyos csontvelői elégtelenségek, lizoszomális és egyéb tárolási betegségek. Bár napjainkig még nem készült átfogó tanulmány arról, hogy melyik őssejtforrás a legmegfelelőbb a felsorolt betegségek kezelésében, egy 267 AML, ill. ALL betegről készült összehasonlító elemzés azt mutatja, hogy a transzplantáció sikeressége független a sejtek eredetétől. A transzplantációhoz köthető mortalitás szignifikánsan nagyobb a KZSV őssejtek alkalmazásánál, amelynek oka a nagyobb fertőzési arány, ugyanakkor az egyéves túlélési értékben már nem tapasztalható különbség. Egy 785 gyermekre épülő összehasonlító

tanulmány azt mutatta, hogy az 5 éves leukémiamentes túlélési esélyek hasonlóak a csontvelő-transzplantáltak, ill. az egy vagy két allélban eltérő KZSV mintát kapott transzplantáltak esetén, de abban az esetben, amikor teljes mértékben egyező KZSV került felhasználásra, nagyobb volt a túlélés esélye.

A KZSV transzplantáció könnyebb megvalósíthatósága miatt jelenleg a felnőttek vérképzőszervi betegségeinek kezelésében is számottevő szerephez jut. Egy összefoglaló tanulmányban 98 KZSV transzplantáltat hasonlítottak össze 568 csontvelő-transzplantáción átesett felnőttel. A KZSV-t kapott felnőtteknél lassabb beépülést, ugyanakkor ritkábban előforduló GvHD-t tapasztaltak. A 2 éves túlélési adatok és a leukémiamentes túlélési adatok nem mutattak szignifikáns különbséget. Egy másik tanulmány összehasonlította azokat, akik egy vagy két antigénben eltérő KZSV-t kaptak azokkal, akik egyező vagy egy antigénben különböző csontvelőt kaptak: nem teljesen egyező csontvelő, ill. KZSV esetén lassabb beépülést és nagyobb halálozási arányt tapasztaltak a teljesen egyező csontvelőhöz képest. Egy másik tanulmány 1525 felnőtt adatait hasonlította össze és azt tapasztalta, hogy hosszú távon nincs eltérés a leukémiamentes időszak hosszában. Számos japán tanulmány nem talált különbséget a halálozás gyakoriságában, abban az esetben sem, ha több antigén különbséget mutatott a transzplantált KZSV minta.

A KZSV ALKALMAZÁSÁNAK ELŐNYEI ÉS HÁTRÁNYAI

Több tanulmány foglalkozik azzal, hogy a KZSV transzplantáció közvetlenül követő időszakban megfigyelhető sikertelen átültetések aránya szignifikánsan nagyobb, mint csontvelő-transzplantáció vagy perifériás vér eredetű őssejt-transzplantáció esetén. Ennek az az oka, hogy KZSV transzplantálnál hosszabb időt vesz igénybe a vérképzés folyamatának helyreállása, hosszabb ideig van a szervezet immunhiányos állapotban, így jobban ki van téve pl. opportunista fertőzéseknek. A lassabb regeneráció egyik magyarázata lehet, hogy a KZSV minták TNC értéke, valamint a CD34+/CD45+ HSC őssejtek száma általában kisebb, mint a csontvelőmintákban; az éretlen CD34+ progenitor sejtek száma viszont nagyobb KZSV mintákban. Rámutattak azonban arra, hogy amennyiben a transzplantált KZSV minta TNC értéke meghaladja az $5,1 \times 10^7$ /ttkg értéket, akkor szignifikánsan nő a túlélés mértéke, ha azonban az érték kisebb, mint $2,5 \times 10^7$ /ttkg, akkor szignifikánsan csökken a beteg túlélése. A tanulmány szerint a HLA-ban mutatkozó eltérés ellensúlyozható olyan KZSV mintával, ahol a TNC értéke magasabb. Mára már

A közlemény megjelenését a KRIO Intézet Zrt. tette lehetővé.

egyezményesen elfogadott ún. minimális sejtdózis van érvényben, amely teljes HLA-azonosság esetén $2,5-3 \times 10^7$ /ttkg, 5/6 egyezés esetén 4×10^7 /ttkg, míg 4/6 egyezés esetén 5×10^7 /ttkg értéket javasol. Egy amerikai tanulmány azt ismertette, hogy a nagyobb TNC szám lerövidíti a vérkép helyreállításának idejét annak függvényében, hogy milyen mértékű a HLA-egyezés. Ez a tanulmány foglalkozott részletesen azzal is, hogy minél nagyobb a HLA-eltérés mértéke, annál nagyobb az esély a súlyos GvHD-ra, ugyanakkor nincs összefüggés a HLA-azonosság és a túlélés között. A csontvelő ill. perifériás vér eredetű őssejt-transzplantációk sikerességét jelentősen korlátozza az akut, ill. krónikus GvHD kialakulása, amelynek kockázata a HLA-azonosság mértékével is szorosan összefügg. A KZSV transzplantációknál azonban nagyobb HLA-eltérés esetén sem emelkedik szignifikánsan a GvHD kialakulásának valószínűsége.

KOTRANZPLANTÁCIÓ LEHETŐSÉGE

Az egyszeri beültetéssel – különösen felnőttek esetén – a testtömegre vonatkoztatott TNC nem megfelelő értéke a legnagyobb probléma. Egy 102 gyermek és felnőtt adataira épülő tanulmány mutatott rá arra, hogy kotranszplantáció esetén (akár két különböző donort alkalmazva) jelentősen megnövelhető a sejtdózis. Ugyanakkor jelenleg nincs olyan általánosan elfogadott irányelv, amely szabályozná a felhasznált minták helyes összeválogatását. A gyakorlatban kotranszplantáció esetén legfeljebb 2 HLA lokuszban lehet eltérés a donor és recipiens, valamint a két donorminta között.

KÖLDÖKZSINÓRVÉR ÖSSEJTEK REGENERATÍV POTENCIÁLJA

A KZSV-ben a vérképzés irányában elkötelezett HSC-k, valamint mesenchymalis őssejtek (MSCs) mellett olyan primitívebb pluripotens őssejtek is találhatóak, amelyek egyedi tulajdonságai (pl. hosszabb telomer, nagyobb proliferatív potenciál, fertőzésmentesség, nincs rákos elfajulás) megfelelővé teszi őket a regeneratív medicina számára és jelentősen kiszélesíti a köldökzsinórvér alkalmazásának területeit. Ezek az embrionális őssejtekre jellemző markereket kifejező sejtfarmák mindhárom csírvonal irányában differenciálódhatnak, így lehet belőlük izomsejt, neuron vagy éppen májsejt.

A VSEL sejtek az utóbbi időszak leginkább kutatott sejtfarmái, annak köszönhetően, hogy a csontvelőből a perifériális vérbe mobilizálódva részt vesznek a természetes szöveti regenerációban. A köldökzsinórvérben szintén megtalálhatóak, de általában kisebb sejtszám jellemzi őket és a minták krioprezervációját megelőző lépések, majd a fagyasztás és a felengedtetés folyamata számukat jelentősen csökkentheti.

A KZSV SZEREPE A REGENERATÍV GYÓGYÁSZATBAN

A KZSV-re épülő humán klinikai kísérletek egész sora foglalkozik a súlyos oxigénhiánnyal született újszülöttek, a cukorbetegség, gerincvelői sérülések és a Parkinson-kór gyógyításával, azonban kétségtelenül a két legtöbbet tanulmányozott terület az agyvérzés és a szívinfarktus.

A KZSV használatát állatkísérletekben agyvérzés esetén 2001-ben publikálták először. Az eredeti tanulmányban intravénásan adták be patkány alanyokba 24 órával a mesterségesen előidézett stroke után, és szignifikáns javulást mutattak ki a neurológiai funkciókban – ugyanakkor azt tapasztalták, hogy az injektált sejtek 1%-a volt csak képes arra, hogy átjusson a vér-agy gáton és megfelelő módon differenciálódjon, mivel az injektált sejtek számottevő részét egyéb szervek fogják be. Kísérleti paraméterként felmerült a transzplantáció helyes időpontjának megválasztása is, tekintettel arra, hogy a stroke-ot követő 24 óra után kezdenek felszabadulni azok az ún. kemokinek, amelyek segítenek a sérülés helyére vonzani az őssejteket – így semmiképp nem érdemes 24 óra előtt végezni a beültetést.

Szívinfarktus kezelésére humán klinikai kísérletek során már számos sejttípust alkalmaztak, többek közt szív eredetű őssejteket, MSC-t, HSC-t, és endothel progenitor sejteket is. Általánosságban jótékony hatást tapasztaltak: fokozódott az angiogenezis, csökkent az infarktus mérete ill. javult bal kamra munkavégző képessége; ugyanakkor a donorsejtek intenzív pusztulása is általánosan megfigyelhető volt. Ebből következik, hogy a transzplantált sejtek túlélése és további differenciálódása korlátozott és a hatásmechanizmus feltételezhetően a sérült miokardiumon lezajló parakrin hatásoknak tulajdonítható. Fontos kísérlet volt az, amelyben összevetették, hogy a különböző bejuttatási módok (intramiokardiális, intrakoronáriás vagy intravénás) közül melyik az optimális – különbség csak abban adódott, hogy mennyi sejt szükséges az azonos hatás eléréséhez: intramiokardiális igényli a legkevesebb (4×10^6), míg az intravénás a legtöbb ($1,6 \times 10^7$) sejtet. Az is nyilvánvalóvá vált, hogy a túl sok injektált sejt káros lehet, mivel embóliát és mikroinfarktusok tucatjait válthatják ki.

MEGJEGYZÉSEK

Az összefoglaló tanulmányban közölt három fontos információra szeretnénk felhívni a cikket olvasó szakemberek figyelmét:

1. A cikkben ugyan csak utalás történik rá, de nemzetközi adatok szerint a jelenleg végzett őssejt-transzplantációk közel 30%-át köldökzsinórvérrel valósítják meg, tekintettel a csontvelődonor-keresés nehézségeire. A transzplantációk sikerességét minősítő paraméterekben hosszú távon nincs különbség a két őssejtforrás között.

2. A KZSV plasztikusságának hátterében álló sejtfarmák (pl. VSEL) megőrzése alapvető szempont a KZSV-t volumenredukcióval tároló cégek számára, ezért is szükséges folyamatosan ellenőrizni és minősíteni a tárolást végző cégek technológiáját.

3. A közlemény kiemeli, hogy a nyilvános bankok esetében a tárolt minták alig 12%-a lenne alkalmas egy 60 kg-os ember terápiájához. Bár nincs általános hozzáférés a magánbankokban tárolt minták TNC értékéhez, a saját adataink alapján összeállított és egy korábbi számban bemutatott, 4000 mintára vonatkozó statisztika alapján erre a célra az Intézetünkben tárolt minták ennél jóval több, mintegy 40%-a lenne alkalmas.

A közlemény megjelenését a KRIO Intézet Zrt. tette lehetővé.