

Balogh I., Száraz L.

Autológ őssejt-transzplantációk: mire jó a saját őssejt?

KRIO Intézet Zrt.

Bevezetés

A köldökzsinórvér (KZSV) gyűjtésével kapcsolatban elhangzó egyik leggyakoribb kritika, hogy nem tartalmaz elegendő őssejtet egy nagyobb testtömegű gyermek hatékony kezeléséhez, így az életkor előrehaladtával egyre kevésbé felel meg annak az általánosan elfogadott terápiás elvárásnak, hogy min. $2-3 \times 10^7$ magvas sejtet (TNC) tartalmazzon testtömeg-kilogrammonként.¹ A prekonceptiót a tények egyértelműen cáfolják, hiszen 2006 óta több felnőttél ültetnek be KZSV őssejteket, mint gyermekek esetében (1. ábra), valamint 2003 óta szabadalmaztatott technikák léteznek a KZSV őssejtek *ex vivo* expansziójára.⁵ Ezt a kritikát mi magunk is igyekeztünk cáfolni egy korábbi közleményünkben, amely a 2012-ben Intézetünkben feldolgozott közel 4000 minta statisztikáját mutatta be annak igazolására, hogy az 50 ml-es minimális gyűjtési térfogat és a volumenredukációs technológia révén a minták 40%-a alkalmas lehet egy akár 60 kg-os felnőtt kezelésére is. További kézenfekvő lehetőség a testtömeghatár kiterjesztésére, ha a placentában pangó vér is gyűjtésre kerül, amely átlagosan 25%-kal emeli a minta TNC-értékét.^{2,3}

A másik leggyakoribb kritika, hogy az autológ (saját minta) felhasználásnak je-

lenleg nincs terápiás gyakorlata, így nincs tudományosan alátámasztott indok a köldökzsinórvér saját célú tárolására. Az alábbi összefoglalóban egyrészt 12 magán (családi) köldökzsinórvér-bank autológ felhasználási adatait ismertetjük, másrészt a folyamatban lévő klinikai kísérleteket mutatjuk be azzal a céllal, hogy átfogó képet adjunk a saját célra történő tárolás értelméről/értékéről.

Őssejtbankok és transzplantációs statisztikai adataik

Köldökzsinórvér eredetű őssejteket először 1988-ban használtak transzplantációra Franciaországban, egy Fanconi-anaemiás gyermek kezelésében, és azóta több mint 30 000 KZSV eredetű őssejtbeültetés történt világszerte. Jelenleg a világon több mint 100 közösségi bankban kb. 600 000, 130 családi bankban kb. 780 000 mintát tárolnak. A KZSV eredetű őssejtek felhasználása világszerte növekvő tendenciát mutat: míg 2008-ban az összes őssejtfelhasználás 20%-át (2825 átültetés) tette ki (1. ábra), addig 2011-ben a WMDA (World Marrow Donor Association) adatai szerint már 4000 felett volt a KZSV eredetű őssejt-transzplantációk száma.^{4,5}

Az American Society for Blood and Marrow Transplantation három fő előnyét

emeli ki a fagyasztva tárolt KZSV őssejtek felhasználásának, hangsúlyozva ezzel az őssejtbankok fontos szerepét a gyógyítás folyamatában:

1. a minta bármikor rendelkezésre áll; a beteg kezelése nem függ a donor elérhetőségétől, állapotától, hiszen nem a donort kell behívni mintavételre,

2. a transzplantáció a beteg aktuális állapotának megfelelően tervezhető; hirtelen állapotváltozás esetén halasztható a beavatkozás,

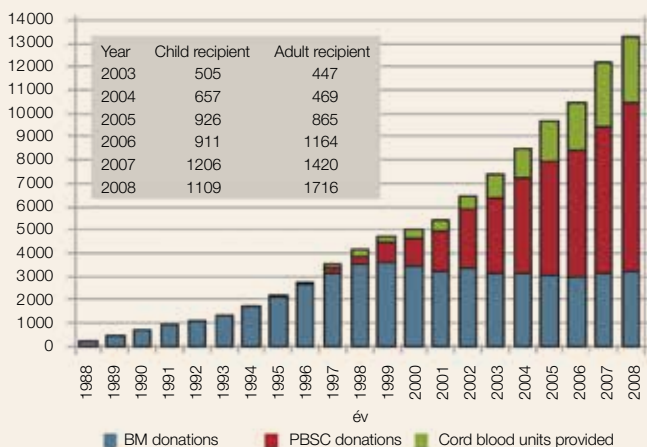
3. a graft-versus-host (GvHD) betegség ritkábban fordul elő.

Az utóbbi időben több cikk számolt be arról, hogy HLA-azonos testvér köldökzsinórvér-transzplantációk eredményei szignifikánsan jobbak, mint amikor egy nem rokon csontvelő vagy köldökzsinórvér kerül felhasználásra. Az is kiemelendő, hogy egyes betegségeknél – pl. agresszíven zajló malignus betegségek, súlyos veleszületett immundefektusok – a beteg nem várhat arra, hogy donor csontvelőhöz jusson, és ilyenkor a családi köldökzsinórvér-bankok jelentősége óriási lehet. Hasonlóan létfontosságú a minták saját (családi) célra történő tárolása azokban a családokban, ahol korábban már fordultak elő pl. hematológiai, anyagcsere-, immunrendszert érintő betegségek.^{4,6}

1. ábra

Csontvelő, perifériális vér, köldökszínórvér eredetű őssejt-transzplantációk száma 1988 és 2008 között

Őssejt-transzplantációk a világon a WMDA adatai szerint, őssejtforrásonként – nem rokon forrásból származó őssejtekkel. Az adatok nem tartalmazzák a 2008-ban először jelentő japán KZSV bank 842 mintáját



(Forrás: Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: the WMDA annual reports LM Foeken, A Green, CK Hurley, E Marry, T Wiegand and Oudshoorn on behalf of the Donor Registries Working Group of the WMDA)

Az autológ beültetések jelentős szerepet játszanak a családi bankok működésének megítélésében, szerepük elismertetésében. Jelen közleményben 12 külföldi családi bank transzplantációs tevékenységét vizsgáltuk részben publikációik, ill. a weboldalukon feltüntetett adatokon keresztül, 1999-től 2012 végéig.⁷ A vizsgált időszakban 321 autológ beültetést dokumentáltak, melyek indikációit az 1. táblázat foglalja össze.

Az autológ felhasználások 82%-ában valamilyen neurológiai sérülés (magzati fejlődés során fennálló oxigénhiányos állapot, cerebralis bénulás) állt a háttérben, ill. 9%-ban 1-es típusú diabetes és 3%-ban aplasticus anaemia. A 321 beültetés a vizsgált 12 bankhoz köthető összes transzplantáció kb. 50%-át reprezentálja (összesen 649 beültetést végeztek), de a *parentsguidecordblood.com* független weboldal által végzett felmérés eredményei alapján nyilvánvaló, hogy a családi bankokban őrzött minták 2005 óta

egyre növekvő százalékban kerülnek autológ felhasználásra (2. ábra).

A felmérésben szereplő családi bankok az összes családi banknak csupán 10%-át reprezentálják, így aligha lehet ezeket az adatokat a teljes egészre vonatkoztatni, de feltételezhetjük, hogy a családi bankokhoz köthető autológ beültetések száma 1999-től napjainkig kb. 1500–2000 között lehet.

Autológ köldökszínórvér-felhasználás indikációi

Az autológ őssejt-transzplantáció elsősorban egyes központi idegrendszeri tumороk, neuroblastoma, ill. Hodgkin- és non-Hodgkin lymphoma kezelésében elfogadott eljárás.⁸ Autológ beültetésnél ugyan fennáll annak a veszélye, hogy a gyűjtött minta kis mennyiségben daganatsejteket is tartalmaz, de ennek kiküszöbölésére a graftot tárolás, ill. visszaadás előtt tisztítani lehet: pozitív szelekcióval a CD34⁺ sejtek izolálhatók, míg

negatív szelekcióval a daganatsejtek távolíthatók el az ellenük termelt monoklonális antitestek segítségével.⁹ A *www.clinicaltrials.gov* oldalon jelenleg fellelhető klinikai kísérletek, valamint a szakirodalom adatai szerint köldökszínórvér eredetű őssejtek autológ felhasználásával még további három fő területen foglalkoznak (24 klinikai kísérlet fele neurológiai sérülések kezelésére irányul):

1. Neurológiai sérülések (*HIE=hypoxic-ischemic encephalopathy, CP=cerebral palsy, traumatic brain injury*): 2004 óta kezelnek ilyen betegeket saját őssejt beültetéssel az USA Duke Egyetemén Prof. Kurtzberg vezetésével. 2009-ig 184 gyermek (átlagéletkor 27 hónap, 6 hónap–9,5 év) végzett 198 autológ köldökszínórvér-transzplantáció gyakorlatilag mellékhatások nélkül volt kivitelezhető és jobb túlélést mutatott, mintha csak hypothermiás kezelést alkalmaztak volna.¹⁰

A napjainkig megjelentett publikációkban már elismerik a felügyelettel (pl. AABB

1. táblázat

Tizenkét családi bankhoz köthető autológ köldökszínórvér-transzplantációk (1999–2012)⁷

Betegség megnevezése	Autológ transzplantációk száma
ALL (acut lymphoblastos leukaemia)	1
Aplasticus anaemia	9
1-es típusú cukorbetegség	30
Agyi sérülés	272
Agydaganat	1
Haemophagocytás lymphohistiocytosis	1
MDS (myelodysplasiás szindróma)	1
Retinoblastoma	2
Szepszis	1
Nem specifikus autológ terápia	3

= American Association of Blood Banks) működő családi bankok létjogosultságát és elfogadják az ott tárolt mintákat klinikai kísérletek céljaira.¹¹

Azt, hogy pontosan mi áll a hatékony terápiák háttérében, egyelőre nem sikerült tisztázni: így a klinikai kísérletekkel együtt számos állatkísérlet is folyik a céllal, hogy kiderüljön az őssejtek szerepe az agy endogén regenerációjában, a véredények regenerálásában és a neurotróf faktorok termelésében.¹²

2. Újabban ritka hematológiai rendellenességek kezelésében is számos sikerről számolnak be, olyan esetekben is, amelyeknél korábban csak az allogén őssejtek felhasználását tekintették egyedül elfogadhatónak. Többek közt a súlyos aplasticus anaemia kezelésében bebizonyosodni látszik, hogy a saját minta felhasználása hamarabb vezethet gyógyuláshoz, mint az idegen donoros transzplantáció.^{13,14}

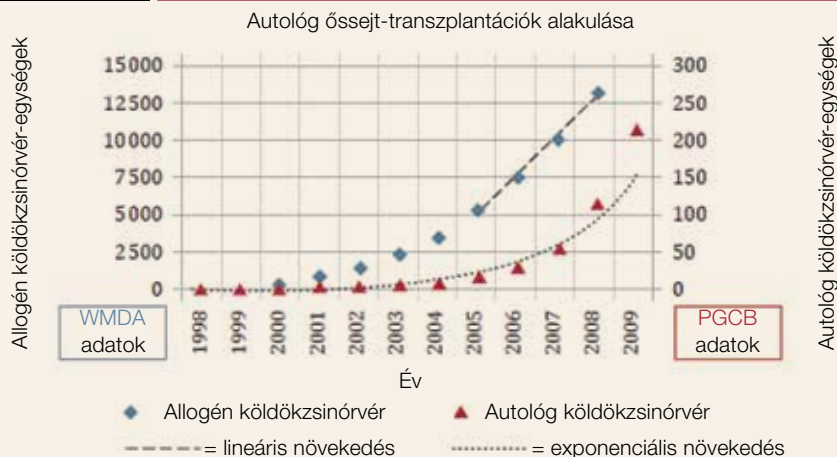
3. Az 1-es típusú cukorbetegség a folyamatban lévő autológ klinikai vizsgálatok meghatározó célcsoportját jelenti. Mivel a mesenchymalis őssejtekkel (MSC) történő kezelések hatását sokkal jobbra értékeli,¹⁵ a vélemények igen megoszlanak az autológ terápiákkal kapcsolatban és többnyire csak átmeneti javulásról szólnak.

Összefoglalás

A köldökzsinórvér-bankok hazai megítélését jelentősen befolyásolja az a tény, hogy saját minta felhasználása még nem történt itthon, kizárólag testvérek (allogén) transzplantációjához járulhatott hozzá családi bank. Ha azonban más országokban működő családi bankok autológ felhasználásait nézzük, akkor teljesen más következtetésre kell jutnunk, hiszen a közlemények és a bankok weboldalai sikeres autológ felhasználásokról tanúskodnak, bár kétségtelenül kisebb számban, mint amennyi allogén transzplantáció történik.

2. ábra

Autológ beültetések száma a parentsguide alapján (1998–2009)



(Forrás: <http://parentsguidecordblood.org>)

Ha pedig azokat a tanulmányokat nézzük, amelyek arról szólnak, hogy a közösségi bankokból beszerzett idegen donoros köldökzsinórvér-transzplantációkban milyen gyakorisággal jelentkezik GVHD-reakció, ill. milyen a sikeressége ezeknek a transzplantációknak, akkor felértékelődik a saját célra tárolt, de a testvérek számára rendelkezésre bocsátott, tehát a szöveti összeférhetőség alapján jobban beépülő minták jelentősége és családi célra történő tárolás értelme.

HIVATKOZÁSOK

1. Superior Health Council tájékoztató adatlap – hozzáférés időpontja: 2014. 01. 20. <http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19081964.pdf>
2. Száraz L, Kocsis A, Balogh I, et al. Köldökzsinórvér feldolgozásának minőségbiztosítási aspektusai a KRIO Intézetben. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2013;2:67–69.
3. Száraz L, Mátrai G, Balogh I, et al. Placentából gyűjtött vérminták összehasonlító értékelése. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2014;1:45–47.
4. Gluckman E, Ruggeri A, Rocha V, et al. Family – directed umbilical cord blood banking. Haematologica. 2011;96(11):1700–1707.
5. Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: the WMDA annual reports – LM Foeken, A Green, CK Hurley, E Marry, T Wiegand and M Oudshoorn on behalf of the Donor Registries Working Group of the World Marrow Donor Association (WMDA)

6. Yoder CM. Cord blood banking and transplantation: advances and controversies. Pediatrics. 2014; 26:163–168.
7. CorCell: www.corcell.com; Cord Blood Registry: www.cordblood.com; Cryo-Cell: www.cryo-cell.com; Cryo-Save: www.cryo-save.com; Inception Canada: www.inception.com; Lifebank: www.lifebankusa.com; Thai Stem Life: www.stemlife.listedcompany.com; Viacord: www.viacord.com; Vita 34 (incl. Secucita and CorCell): www.vita34.de; Polish Stem Cell Bank: www.pbkm.pl; CBC Group: www.cordbloodcenter.com
8. Ljungman P, Bregni M, Brune M. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplantation. 2010;45:219–234.
9. Kriván G, Nagy K. Vérékpező őssejt átültetés gyermekkorban. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle. 2013;4:565–573.
10. Sun J, Allison J, Kurtzberg J, et al. Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders. Transfusion. 2010;50:1980–1987.
11. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. The Journal of Pediatrics. 2014. In Press.
12. Carrol J. Human cord blood for the hypoxic-ischemic neonate. Pediatric Research. 2012;71:459–463.
13. Rosenthal J, Woolfrey A, Pawlowska A, et al. Hematopoietic cell transplantation with autologous cord blood in patients with severe aplastic anemia: an opportunity to revisit the controversy regarding cord blood banking for private use. Pediatric Blood & Cancer. 2011;56:1009–1012.
14. Thornley I, Eapen M, Sung L, et al. Private cord blood banking: Experiences and views of pediatric hematopoietic cell transplantation physicians. Pediatrics. 2009;123(3):1011–1017.
15. Száraz L, Kocsis A, Balogh I, et al. Köldökzsinór eredetű mesenchymalis őssejtek jellemzése, várható terápiás felhasználása. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle 2013;3:114–116.