

Születéskor gyűjthető őssejtek hazai és nemzetközi megítélése napjainkban

Szár az Leonóra dr., Nagy Kálmán dr.

KRIO Intézet Sejt- és Szövetbank, Budapest (ügyvezető igazgató: Takács Zsuzsanna)

Bár az első köldökzsinórvér-transzplantáció (1988) óta 36 000 minta került felhasználásra a világban és az évente végzett kb. 50 000 őssejt-transzplantáció harmadában köldökzsinórvér a vértképző őssejtek forrása, hazánkban még mindig csak kutatásnak minősül ez a terület. A közösségi bank hiánya jelentősen hátráltatja, hogy felnőttek számára is hasznosuljon, pedig a világban jelenleg több felnőttet transzplantálnak köldökzsinórvérrel, mint gyermeket. A 27 milliós nemzetközi őssejtdonor-regiszter megnyugtatóan nagy számnak tűnhet, mégis az a gyakorlati tapasztalat, egy magyar beteg számára megfelelő donor fellelésének valószínűsége ebben a rendszerben csupán kb. 50%.

Kulcsszavak: köldökzsinórvér, vértképző őssejtek, magánbank, közösségi bank

Current international and Hungarian opinion on stem cells collected after childbirth

The first transplantation with umbilical cord blood (UCB) derived stem cells took place in 1988. From this time on, approximately 36,000 UCB units have been applied worldwide and one-third of the annual ~50,000 stem cell transplantation events is based on UCB. However, UCB related transplantation is still considered only a research topic in Hungary. Actually, the number of adult transplant patients obtaining UCB units worldwide exceeds that of children with UCB transplantation; indeed, the lack of a public UCB bank considerably hampers this trend boosting in Hungary. The international stem cell donor registry contains more than 27 million of entries that might be regarded satisfactory – however, according to real world scenarios, the possibility of matching an entry with a Hungarian transplant patient is only 50%.

Keywords: umbilical cord blood, hematopoietic stem cells, private bank, public bank

Bevezetés

A Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle 2009. szeptemberi számában kiemelt témaként szerepelt a köldökzsinórvér gyűjtése az „Útmutató szülés-nőgyógyászok számára a köldökzsinórvér-gyűjtésről” című közleményben [1]. A cikkhez az OTSZ online oldalán írt kommentár, „a modern szervátültetésben kulcsfontosságúvá váló KZSV felhasználásáról” és „a készítmény egyre szélesebb gyakorlati felhasználásáról” tett említést [2]. Bár azóta eltelt közel hét év és a cikkben akkor említett köldökzsinórvér-transzplantációk száma időközben 10 000-ról 36 000-re emelkedett, mégsem tapasztalható, hogy a születéskor gyűjthető őssejtek jelentőségét hazánkban az értékének megfelelően kezelnék (ittthon még mindig kutatásnak minősül), pedig a világban az őssejt-transzplantációk harmadát köldökzsinórvér

eredetű őssejtekkel végzik [3]. Az Európai Parlament 2012. szeptember 11-i állásfoglalása [4] egyértelműen megfogalmazta, hogy törekedni kell a nagyobb arányú köldökzsinórvér őssejt megőrzésre és arra, hogy a magán és a közösségi őssejtbankok szorosabban együttműködjenek. Az, hogy a közösségi tárolás hazánkban miért nem indul el, vagy miért nem működik – a máshol (például Lengyelországban) már régóta alkalmazott – ún. hibrid bank, amely valamelyik hazai tárolást végző akkreditált magán őssejtbank infrastruktúrájára, tárolói kapacitására építve tölti be (akár átmenetileg) ezt a szerepet, az gyakorlatilag érthetetlen. Az állam a felajánlott minták tárolásával esélyt adhatna arra, hogy a jelenleg csontvelő, illetve köldökzsinórvér eredetű őssejtekre váró betegek gyorsabb és jobb minőségű ellátásban részesüljenek, a hazai etnikumok is képviseltetve legyenek, illetve csökkenthető lenne a

külföldi bankokból történő vásárlások miatt nagy költségigényű idegen donoros transzplantációk száma.

A Magyar Őssejtdonor Regiszter 2014. évi szakmai beszámolójában a következő olvasható [5]: „A 25 milliós donorszám ellenére sok beteg számára még mindig nem sikerül olyan mértékű egyezést mutató donort találni, akinek segítségével az átültetés a legkevesebb mellékhatással a gyógyulás reményében végrehajtható. Ezért a legtöbb ország folyamatos erőfeszítéssel igyekszik a saját nemzeti regiszterét fejleszteni, a donorszámot és a kivizsgáltság szintjét folyamatosan növelni, hogy az adott népességre jellemző, egyedi sajátosságokat hordozó donorok hatékonyabban segíthessék a betegek gyógyulását.” Bár a 25 milliós donorszám időközben 27 millióra nőtt [6], de a betegek felében napjainkban sem sikerül megfelelő mértékű egyezést mutató donort találni [7].

Levelezési cím:

Dr. Szár az Leonóra, 1026 Budapest, Kelemen László utca 12., E-mail: szaraz.leonora@krio.hu

Köldökszínórvér felhasználása gyermekek és felnőttek esetén (allogén transzplantáció)

Az első köldökszínórvér-transzplantáció (1988) óta számos malignus és nem malignus vérképzőszervi rendellenesség, csontvelő-elégtelenség esetén bizonyosodott be, hogy a köldökszínórvér – kisebb számban és kevésbé súlyos formában előforduló GvHD mellett – alkalmas rokon donor és recipiens (elsősorban testvérek) transzplantációjára. Az első független (nem rokon) donoros köldökszínórvér-transzplantáció (1993) óta már az is igazolódott, hogy amennyiben a szöveti összeférhetőség csak részben áll fenn a donor és recipiens között (hat tulajdonság egyeztetésekor két, sőt három eltérés is lehetséges), akkor a GvHD súlyosabb formája megelőzhető a transzplantált minta sejtszámának emelésével, pl. két köldökvér adásával.

A köldökszínórvér-felhasználás később olyan betegségek kezelésében is elterjedt, mint egyes örökletes anyagcsere-rendellenességek kezelése, illetve olyan esetekben is ideális összejforrásnak bizonyult, amikor nem volt elérhető megfelelő rokon donor a csontvelő-transzplantációhoz és nem jutott idő független csontvelődonor keresésre. A köldökszínórvér tárolásának nagyobb arányú elterjedése azonban csak akkor indult meg, amikor kétségtelenül bizonyosodott, hogy a csontvelő alternatívájaként hatékonyan alkalmazható a veleszületett immunhiányos és csontvelői rendellenességek kezelésében is [8].

A köldökszínórvért kezdetben kizárólag gyermekeknél találták megfelelő összejforrásnak, tekintettel arra, hogy egységnyi térfogatában kevesebb sejtet tartalmaz, mint a csontvelő vagy a perifériás vér, és ebből a hátrányból adódóan a kezdeti felnőtt transzplantációk nem voltak sikeresek. A felhasználás sikeres-

sége később jelentősen javult a betegek körülmények közötti kiválasztásával, jobb szupportív terápia alkalmazásával (beleértve a megelőző antivirális kezelést is), valamint a magvas sejt szám emelésével (pl. a minták kombinálása révén), így napjainkban évente több felnőtt kap a világban köldökszínórvért, mint gyermek [9]. A jelenlegi kísérletek a sejtek megta padásának hatékonyabbá tételére, valamint a fertőzések megelőzésére és azok kezelésére irányulnak [10].

Saját köldökszínórvér felhasználása (autológ transzplantáció)

A saját minta felhasználása kizárólag hazánkban példa nélküli, ráadásul külföldön nem csupán klinikai kísérletek keretében hasznosul: 2013-ig az autológ transzplantációhoz kiadott 530 minta 9%-a szerzett aplasztikus anémia, illetve szolid tumorok kemoterápia utáni életmentő kezelésére irányult, 82%-a „agyi sérülések” kezelésében hasznosult, magában foglalva pl. hypoxiás iszkémiás encephalopathia, periventrikuláris leukomalacia, bénulás, ataxia, apraxia és traumatikus agyi sérült eseteket. 2009-ben az amerikai Duke Egyetemen indultak el azok a jelenleg is folyó klinikai kísérletek, amelyekben azt vizsgálják, hogy milyen szerepe van a köldökszínórvérnek hypoxia, illetve demielinizációs betegségek kezelésében. Az eddigi tapasztalatok azt mutatják, hogy a saját köldökszínórvér infúziója segíti a központi idegrendszer regenerációját, feltételezhetően enzimoptóló hatásán keresztül [8].

A rendkívül ritka veleszületett leukémia kivételével nincs bizonyíték arra, hogy a gyermekkorban vagy felnőttkorban megjelenő rosszindulatú csontvelő-betegségek (beleértve a leukémiát is) születéskor már meglévő genetikai, illet-

ve molekuláris genetikai eltéréseken alapulna. Ha ilyen létezne, arra éppen a születés után megőrzött köldökszínórvér szolgálna bizonyítékkal. A gyermekkori és felnőttkori leukémiákhoz társuló genetikai eltérések szinte teljesen megfelelnek egymásnak, bár felnőttkorban nagyobb számú genetikai eltérés tapasztalható. Ez a tény azt igazolja, hogy a malignitások döntő többsége szerzett és nem áll rendelkezésre olyan megbízhatóan igazolt genetikai adat, amely alapján a saját köldökszínórvér transzplantációját általánosan korlátozni kellene.

A 2015. évi World Cord Blood Congress kiemelten foglalkozott a koraszülötteknél gyakori halálókként megjelölt bronchopulmonalis dysplasiával, bemutattva azokat a még I. fázisban lévő klinikai kísérleteket, amelyekben a 24-26. hétre született babákat a születésük után 7-14 nappal kezeltek saját köldökszínórvérrel és a légzési paraméterek javulását tapasztalták [11].

Köldökszínórvér európai felhasználása

Az EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) adatai szerint 2013-ban 48 ország (39 európai, illetve 9 társult) 658 transzplantációs központjában 39 209 hematopoetikus összejt (HSC) átültetést végeztek [12]. A beavatkozások 41%-a más személytől származó (allogén) és 59%-a saját összejtek visszaadásával járó (autológ) átültetés volt, ami 5 év alatt 26%-os, 15 év alatt pedig 88%-os növekedést jelent.

Köldökszínórvér felhasználásra 2013-ban 737 esetben került sor:

- a minták 91%-a független donortól, 9%-a HLA identikus (64 eset) vagy nem identikus testvértől (5 eset) származott.
- Az allogén köldökszínórvér-transzplantációk fő indikációi: 32% AML

Köldökszínórvér-felhasználás és -tárolás nemzetközi és hazai statisztikája napjainkban

Nemzetközi adatok	Hazai adatok
Az összejt-beültetések harmadát köldökszínórvérből nyert összejtekkel végzik.	Az összejt-beültetések 3-4%-át köldökszínórvérből nyert összejtekkel végzik.
Az első sikeres transzplantáció óta mintegy 36 000 köldökszínórvér eredetű összejt-beültetés történt a világon.	Évente kb. 10 esetben kerül felhasználásra, még mindig kutatásnak minősül.
Jelenleg több felnőtt részesül köldökszínórvérből nyert összejtekkel életmentő kezelésben, mint gyermek.	Hazánkban felnőtt még soha nem kapott köldökszínórvért.
Kb. 680 000 köldökszínórvér-mintát tárolnak közösségi bankokban és 4 milliót magán (családi) bankokban.	Hazánkban nem működik közösségi bank.
Annak valószínűsége, hogy a 27 millió s nemzetközi csontvelő és köldökszínórvér donor regiszterben megfelelő mintát találnak egy beteg számára, jelenleg 50% .	

(akut mieloid leukémia), 18% ALL (akut limfoid leukémia), 11% MDS/MPN (myelodysplasiás szindróma/myeloproliferatív szindróma) és 10% PID (primer immundeficiencia) voltak.

- Az esetek 57%-ában felnőtt volt a transzplantált beteg.

Az európai köldökzsinórvér-felhasználás 2011 óta szinte állandó értéket mutat (kb. 750-800/év), de ezen belül a magán (családi) bankok által támogatott rokon donoros (HLA identikus és nem identikus) felhasználások száma egyértelműen emelkedik: míg 2011-ben 52 esetet jelentettek, addig 2012-ben 64-et és 2013-ban már 69-et. Az allogén testvér transzplantációkhoz kiadott, magánbankokban tárolt mintákkal végzett beavatkozások pedig bizonyítottan sikeresebbek, mint az allogén idegen donoros transzplantációk, köszönhetően a rokoni kapcsolatból következő nagyobb szöveti egyezőségnek.

Köldökzsinórvér előnyei és hátrányai

Előnyök: érintetlenség, éretlenség, nagyobb HLA-eltérés stb.

- Régóta ismert, hogy a születéskor gyűjthető őssejtek jó eséllyel még érintetlenek – sem fertőzések, sem a sugárzás hatásai nem károsították őket.
- Éretlenségük következménye, hogy kilökődésük ritkább, illetve kevésbé súlyos a GvHD, mint a felnőttekből gyűjtött őssejtek transzplantációja esetén.
- Kevesebb ponton [6] szükséges a donor és recipiens közötti HLA egyezést vizsgálni, mint csontvelőnél vagy perifériás vérnél [12] és nagyobb mértékű eltérést is képes tolerálni a recipiens szervezete [13], így annak valószínűsége, hogy a testvérek mintái egymás számára eltéréssel ugyan, de megfelelőek lesznek, kb. 80%.
- Az értéke nem kizárólagosan a vérképző őssejtekre korlátozódik, hiszen egyéb sejtformáknak is gazdag forrása: VSEL (very small embryonic-like), endothel progenitor és mesenchymalis őssejtek, amelyek a regeneratív medicina ígéretes sejtjei.
- Olyan biológiai minta, amely értékes forrása hatóanyagoknak, vérlemezkéknek, illetve immunsejteknek (pl. NK-sejtek, regulátor T-sejtek) mind

izolálás, mind transzfúzió számára [11].

- Fájdalommentesen, egyszerűen, kockázat nélkül gyűjthető és a tárolt minta áll rendelkezésre, nem csupán egy regiszterben nyilvántartott lehetőség.

Hátrány – kisebb sejtszám

A köldökzsinórvér általában kevesebb sejtet tartalmaz, mint a csontvelő, illetve a perifériás vér, és a közösségi bankok statisztikái is azt mutatják, hogy a gyűjtött minták 8-12%-a lehet csak alkalmas egy 80 kg-os felnőtt kezelésére. A minták azonban a szöveti összeférhetőség alapján kombinálhatóak egymással, így a sejtszám megemelhető [13]. A 2012-ben feldolgozott kb. 4000 mintára készült statisztikánk azt mutatta, hogy ha a gyűjtött minta térfogata eléri az 50 ml-t, akkor kb. 20 kg-os gyermek számára lehet megfelelő, ha pedig az átlagos térfogatú minták közé kerül (85-90 ml), akkor a magvas sejtszáma alapján alkalmas lehet egy kb. 50 kg-os beteg kezelésére [14].

Zárszó

Az első köldökzsinórvér-transzplantáció óta világszerte óriási az érdeklődés a születéskor gyűjthető őssejtek felhasználása és tárolása iránt, így az első amerikai közösségi bank létrejöttét követően napjainkban már további 160 közösségi bank működik, együttesen ~730 000 mintát tárolva, nyilvános használatra. A családi bankok száma ~215, de ennél sokkal informatívabb adat, hogy ezek az intézetek ~4 030 000 köldökzsinórvér-egységet tárolnak, magán (családi) felhasználásra.

Vitathatatlan, hogy a magánbankokban tárolt minták csak kis százaléka hasznosul (2013-ig 1015 felhasználás történt, szemben a közösségi bankokból kiadott 35 000 mintával), ennek ellenére azokban az országokban, ahol van választási lehetőség, a családok többnyire mégsem a közösségi tárolás mellett döntenek [8].

A magyar közösségi köldökzsinórvér-bank létrejötte mellett érvelni magánbankként talán furcsának tűnik, mégis szinte minden évben felajánlja Intézetünk a szabad feldolgozó-tárolói kapacitását arra, hogy legalább egy ún. hibrid bank működjön itthon. Tesszük ezt azért, mert azokban az országokban, ahol a közösségi tárolás is

elérhető, ott az egészségügyben dolgozók automatikusan részt vesznek családok szakszerű tájékoztatásában, és ezzel ők is hozzájárulnak ennek az értékes mintának a megőrzéséhez.

IRODALOM

1. Rebarber A, Saltzman D. Útmutató szülész-nőgyógyászok számára a köldökzsinórvér-gyűjtésről. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle 2009; szeptember: 91–100.
2. Útmutató szülész-nőgyógyászok számára a köldökzsinórvér-gyűjtésről. http://www.otszonline.hu/cikk/utmutato_szulesz_nogyogyaszok_szamara_a_koldokzsinorver_gyujtesrol; utolsó hozzáférés dátuma: 2016.05.17.
3. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. Blood 2013 Jul 25; 122(4): 491–498.
4. Az Európai Parlament 2012. szeptember 11-i állásfoglalása az önkéntes és térítésmentes szövet- és sejtadományozásról (2011/2193(INI)). <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2012-0320+0+DOC+XML+V0//HU&language=HU>; utolsó hozzáférés dátuma: 2016.05.17.
5. Szakmai beszámoló – Magyar Őssejtdonor Regiszter 2014. http://www.ovsz.hu/sites/ovsz.hu/files/ossejtdonacio_dokumentum/mor_szakmai_beszamolo_2014_20150707.pdf; utolsó hozzáférés dátuma: 2016.05.17.
6. Serving blood stem cell organisations worldwide. <https://www.wmda.info/>; utolsó hozzáférés dátuma: 2016.05.17.
7. 25 millió önkéntes őssejtdonor. <http://www.ovsz.hu/csv/25-millio-onkentes-ossejtdonor>; utolsó hozzáférés dátuma: 2016.05.17.
8. Ballen KK, Verter F, Kurtzberg J. Umbilical cord blood donation: public or private? Bone Marrow Transplantation 2015; 1–8.
9. Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: the WMDA annual reports – LM Foeken, A Green, CK Hurley, E Harry, T Wiegand and M Oudshoorn on behalf of the Donor Registries Working Group of the World Marrow Donor Association (WMDA).
10. Querol S. Updating the cord blood unit inventory to meet current needs. ESH/Eurocord World Cord Blood Congress IV and Innovative Therapies for Sickle Cell Disease. 2013.10.24–27. – Monaco, Principauté de Monaco.
11. News of cord blood banking industry (based on the reports of the World Cord Blood Congress (Monaco, 2015)) <http://stemcellbank.org.ua/novosti-industrii-bankirovaniya-pupovinnj-krovi-po-dokladam-vsemirnogo-kongressa-po-pupovinnj-krovimonako-2015/?lang=en>; utolsó hozzáférés dátuma: 2016.05.17.
12. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. Bone Marrow Transplantation 2015; 50: 476–482.
13. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion No. 648 December 2015 Umbilical Cord Blood Banking <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Genetics/Umbilical-Cord-Blood-Banking>; utolsó hozzáférés dátuma: 2016.05.17.
14. Száraz L, Kocsis A, Balogh I, et al. Köldökzsinórvér feldolgozásának minőségbiztosítási aspektusai a KRIO Intézetben. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle 2013; 2: 67–69.