

# A köldökszinórvérből származó őssejtek felhasználásáról

Összeállította: Kapócs Gábor

*Az alábbi összeállítás egy eredetileg más célra készült írás kissé átszerkesztett és kibővített változata, nem tudományos dolgozat. Mégis, a szerkesztőség fontosnak tartja az olvasók tárgyyszerű tájékoztatását egy olyan kérdésről, amelyben az elmúlt hónapokban számos pró és kontra érvt jelent meg a napisajtóban és az elektronikus médiában. Tekintettel az írásban is említett folyamatokra, a LAM az elkövetkező hónapokban rendszeresen visszatér erre a témára. (A szerk.)*

**K**öztudott, hogy az őssejtek olyan, még nem csupán egy irányba specializálódott, számos további osztódásra képes sejtek, amelyek alkalmasak lehetnek különféle elhasználódott, károsodott vagy hiányzó sejtek pótlására bizonyos betegségekben, kóros állapotokban. A vérképző őssejtek transzplantációját évtizedek óta sikeresen alkalmazzák vérképző rendszeri betegségek kezelésében, például leukaemiában. Rangos tudományos folyóiratokban az elmúlt évek során sikeres kísérletekről számoltak be például a szívinfarktus és a sclerosis multiplex őssejtekkel történő kezeléséről is, ezek az alkalmazások azonban egyelőre kísérleti stádiumban vannak, és a legoptimistább megközelítéssel is csupán reménykeltőnek minősíthetők.

## Őssejtek transzplantációja

Az őssejtátültetés történhet a beteg saját szervezetéből nyert őssejtekkel (*autológ*) vagy rokon, illetve idegen donortól nyert (*allogén*) őssejtek felhasználásával. Az őssejtek gyűjtése lehet célzott, illetve adományozó jellegű. Vérképző őssejtek forrásaként szolgálhat a csontvelő, a perifériás vér (úgynevezett őssejt-mobilizáció után), valamint a köldökszinórvér.

„Hagyományos” transzplantációt csontvelői eredetű őssejtekkel először 1963-ban végeztek. 1981-ben került sor az első úgynevezett perifériásőssejt-transzplantációra; ez a keringő vérből kivont őssejtek átültetését jelenti, és idősebb korban is alkalmazható. A köldökszinórvér-őssejtek szintén használhatók ilyen célokra. Köldökszinórvérből származó vérképző őssejtekkel 1988-ban végeztek először allogén transzplantációt.

## Köldökszinórvér-őssejtek tárolása

Három tárolási módozat ismert, ezek Európában és az USA-ban már működnek.

### Közfinanszírozott, allogén felhasználási célú köldökszinórvér-őssejt bank

A sejteket úgynevezett *sejtbankokban* tárolják. A bankoknak két ilyen típusa létezik, a rokonbank és az önkéntes nonprofit bank. *Rokonbank* először Párizsban indult, ahol beteg gyermekek újszülött testvéreitől vettek le tárolásra köldökszinórvért. *Non-profit, közfinanszírozású, allogén felhasználási célú köldökszinórvér-őssejt-bankot* először New Yorkban alapítottak. Önkéntes donáció alapján működik, és a feldolgozott adatok egy nemzetközi számítógépes hálózatba kerülnek. A New York-i példát számos európai bank követte, amelyeknek a működését ma már az Eurocord nevű szervezet irányítja. (Ilyen *allogén típusú rokonbank* Magyarországon – kezdetleges formában – a fővárosi Szent László Kórházban már működik.)

Az allogén felhasználási célú, közfinanszírozott, minden rászoruló számára használható donorbankban minden újszülött köldökszinórvér-őssejtjét le kellene fagyasztani. Az allogén program beindítása évi 90 000 szüléssel számolva, becslések szerint csak az első két évben tízmilliárdos nagyságrendű ráfordítást igényelne. A technológiaértékelés hiányában még nem ismeretek a költség-hatékonysági adatok, ezért egy ilyen méretű beruházás megalapozottsága jelenleg megkérdőjelezhető. Az allogénőssejt-bank egyelőre csak válogatott betegségek kezelése céljából lenne működtethető.

### Részben közforrásokból finanszírozott, közalapítványi formában működő autológ köldökszinórvér-őssejt-bank

A közalapítványi autológ köldökszinórvér-őssejt-bank – miután részben közfinanszírozással működik – szintén jelentős forrásokat kötné le és nem lenne társadalmilag igazságos.

*A köldökszínórvér előnyei és hátrányai*

*Előnyök*

- Könnyen gyűjthető, elhanyagolható veszélyt jelent a donornak.
- Gyorsan, 1-2 hét alatt megszerezhető a köldökszínórvér-bankokból.
- Immungenetikai okok miatt bizonyos esetekben könnyebb megfelelő donort találni, mint a hagyományos módszerekkel.
- Mind az akut, mind a krónikus transzplantációs szövődmény (GVHD) ritkábban és enyhébb formában fordul elő.
- A csontvelőbankokban jelenleg alulképviseelt kisebbségi népcsoportok sem szenvednek hátrányt, mivel a minták előre gyűjthetők.

*Hátrányok*

- A köldökszínórból nyerhető vér mennyisége korlátozott (a tapasztalatok alapján 50 kg-nál kisebb testtömegű betegnek elegendő).
- A beültetett őssejtek megtapadása lassúbb, befogadásuk kisebb határfokú.
- Immunológiai okokból elméletileg nagyobb a leukaemia kialakulásának veszélye.
- A biztonságos tárolás nem megoldott.
- A szakemberek egy része megkérdőjelezi a tárolt köldökszínórvér-őssejtek alkalmazhatóságát csontvelő-transzplantáció céljaira.
- Nincs lehetőség ugyanattól a donortól származó újabb transzplantációra a vérképzés elégtelensége vagy az alapbetegség fellángolása esetén.
- Kevés a tapasztalat a módszer alkalmazásáról, hatékonyságáról.
- Számos pénzügyi, etikai és jogi szabályozási problémát vet fel.

**Egyéni finanszírozású, üzleti alapon működő autológ célú köldökszínórvér-őssejt-bank**

*A magán, egyéni finanszírozású, „üzleti” alapon működő, saját felhasználási célú köldökszínórvér-őssejt-bank csupán később alakult ki és egészen más céllal. Itt kellő javadalmazás fejében az újszülöttek saját őssejtjeit tárolják azzal a céllal, hogy azok az egyén későbbi élete során – akár felnőttkorában is – szükség esetén felhasználhatók legyenek. Szakmailag ma még kevés bizonyíték van az őssejtek ilyen széles körű felhasználhatóságára. Annak az esélye azonban, hogy a gyermeknek valóban szüksége lesz rá, mai tudásunk szerint 1:200 000. Lényeges probléma, hogy a szülők a megfelelő és korrekt tájékoztatás hiányában azt hihetik, hogy a tárolt őssejtek minden bajtól megvédik majd gyermekeiket.*

*A profitorientált tároltatás külföldön – amely ma már tehető polgárok számára hazánkban is hozzáférhető – jogilag nem kellőképpen szabályozott, és nem ad garanciát a transzplantálhatóságra. Azt, hogy ezek a sejtek hosszú évek után egyáltalán felhasználhatók lesznek-e a transzplantáció ma ismert indikációin kívül valami másra, jelenleg nem lehet tudni. Erre vonatkozik az a szellemes hasonlat, amely szerint olyan ez, mintha va-*

laki a Holdon vásárolna telket. A hazai, autológ, profitorientált tárolás szükségessége tehát a jelenlegi tudományos adatok alapján bizonytalan.

Európában ilyen típusú, privát bankból származó őssejtekkel még nem történt transzplantáció. *A közfinanszírozású, allogén őssejtbankok felhasználhatók célzott esetek transzplantációs igényeire is, amennyiben más úton nem található donor.* Magyarország tagja a *Bone Marrow Donor Worldwide* szervezetnek, ahonnan a rászoruló köldökszínórvér-őssejtekhez juthatnak, ugyanakkor egy hazai, közfinanszírozású allogén őssejtbank, ezen belül egy *rokonbank fokozatos kiépítése ezt a munkát elősegítené.*

A szülők korrekt tájékoztatás hiányában azt hihetik, hogy a tárolt őssejtek minden bajtól megvédik majd gyermekeiket.

**A köldökszínórvér-őssejtek transzplantációja**

A köldökszínórvér-őssejtek transzplantációjának indikációi – a kinyerhető őssejtek korlátozott számát figyelembe véve – mai ismereteink szerint nem különböznek az egyéb forrásból – a csontvelőből, illetve a perifériás vérből – nyert őssejtek átültetésére vonatko-

*Figyelembe veendő nemzetközi és magyarországi ajánlások, egyezmények és jogszabályok*

- A Helsinki Nyilatkozat („Etikai irányelvek az emberen történő orvosi kutatások terén”), illetve annak utolsó, 2000. októberi (Edinburgh) módosítása. (Kiemelt jelentőségű az ETT-nek a nyilatkozat 29. §-ához tett megjegyzése.)
- Az Európa Tanács No. R (95)15. számú ajánlása (Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components) 8. (2002. januári) verziójának 20. fejezete (Haemopoetic progenitor cells – 2003. januárban megjelent a 9. verzió).
- Az Európa Tanács No. R (98)2. számú ajánlása (The provision of haemopoetic progenitor cells) és e jogszabály bevezetőjében említett ajánlások: No. R (88)4., (94)1., (95)14., (97)5., illetve Resolution (78)29.
- Az 1997. április 4-én kelt Oviedói Egyezmény (Convention on Human Rights and Biomedicine), illetve ennek kihirdetéséről szóló és hiteles magyar fordítását adó 2002. évi VI. törvény.
- Az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 157–164. (Az emberen végzett orvostudományi kutatások), valamint 202–215. §-ai (Szerv- és szövetátültetés), illetve az eü. törvény alapján a témában született kormány- és ágazati szintű rendeletek.
- Az emberen végzett orvostudományi kutatásokról szóló 23/2002 (V. 9.) EüM. rendelet, valamint Az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatáról és a helyes klinikai gyakorlat alkalmazásáról szóló 24/2002 EüM. rendelet.

zó indikációktól, így ezekre is az Országos Csontvelő Transzplantációs Bizottság állásfoglalása érvényes.

A tudomány jelenlegi állása szerint a köldökzsinórvérben található vérképző őssejtek fagyasztásának és tárolásának ma egyetlen világos gyógyászati célja a transzplantációra szoruló, kis súlyú betegek vérképző őssejttel történő ellátása. Minden egyéb betegség vérképzőőssejt-terápiája (gén-, sejterápia) ma még egyértelműen kutatási stádiumban van. Az ilyen kutatásokra vonatkozóan a kutatási protokollok készítésének szabályai az irányadók.

Allogén köldökzsinórvér-őssejtek transzplantációjára 1988 óta világszerte több mint 2000 esetben került sor (a legtöbb Amerikában és Japánban). Európában évente 22 460 (2000. évi adat) vérképzőszervi őssejttel végzett transz-

plantációra kerül sor, de ebből 1988 óta is csupán néhány százra tehető a köldökzsinórvér-őssejt-transzplantáció, a túlnyomó többség csontvelői, illetve perifériás eredetű. Szakirodalmi adatok szerint eddig 15-20 év volt az a leghosszabb tárolási idő, ami után sikeres transzplantációt végeztek köldökzsinórvér-őssejtekkel. Magyarországon eddig összesen három allogén köldökzsinórvér-őssejt-transzplantáció történt, és autológ köldökzsinórvér-őssejt-transzplantációra még nem került sor.

Mindezek alapján a köldökzsinórvér-őssejt-transzplantáció reális alternatívát jelent a vérképző rendszeri megbetegedések terápiájában, azonban felhasználási területe továbbra is szűk: egyelőre csak gyermekeknél és kis súlyú felnőtteknél alkalmazható, ha más őssejtforrás nem található.

## A vérképző őssejtek felhasználásának követelményrendszere

A vérképző őssejtek klinikai felhasználása csak egészségügyi szolgáltatás formájában képzelhető el. Ez hatósági engedélyhez kötött tevékenység, ahol eleget kell tenni a

### Az ETT állásfoglalásai és javaslatai

- A 2002. októberi állásfoglalás az emberi sejt-, szövet-, DNS- és genetikai adatbank létrehozásának, működtetésének és használatának jogi és etikai szabályozásáról.
- A 2002. októberi állásfoglalás a köldökzsinórvérből nyert őssejtek felhasználásának orvosszakmai, etikai és jogi hátteréről.
- A 2003. márciusi elnökségi javaslat a humángenetika tárgykörébe tartozó tevékenységek jogi szabályozására (ezen belül A köldökzsinórvérből nyert őssejtek felhasználása című fejezet, amely a köldökvért technikailag vérnek, jogilag azonban szövetnek minősíti).

szakmai, jogi és etikai követelményeknek. A pontos követelményrendszer kidolgozását különösen fontosnak teszi, hogy a vérképző őssejtek átültetése igen nagy kockázatú beavatkozás, amelynek során a beteg saját vérképző rendszerét a legtöbb esetben ki kell iktatni (általában majdnem halálos sugárdózissal). Így a gyógyítás során a felhasznált őssejtkészítmény minőségének maximális biztonsága nélkülözhetetlen feltétel.

Magának a köldökzsinórvér-őssejt-transzplantációnak már megvannak a nemzetközileg elfogadott szakmai szabályai, amelyeket hazánkban is alkalmaznak.

Az Európai Unióban néhány éve direktíva szabályozza az emberi eredetű anyagok, így a vér és különböző vérkészítmények biztonságos tárolását és felhasználását. Az Európai Unió tagállamaiban azonban jelenleg a köldökzsinórvérnek mint transzplantációs alapanyagának az előállításával és kezelésével kapcsolatban nincs egységes szabályozás. Németországban például a tárolt köldökzsinórvér gyógyszernek minősül, és fenntartása csak a gyógyszergyártási körülmények biztosítására (is) képes intézetekben engedélyezett. Hollandiában, Olaszországban és Spanyolországban viszont csak önkéntes donoroktól származó köldökzsinórvér-egységeket tároló bankok működhetnek. Az Európai Unióban jelenleg áll véglegesítés alatt az emberi eredetű szövetek és sejtek felhasználásának (ide értve természetesen a levételt és a tárolást is) minőségi és biztonsági követelményeiről szóló, kötelező erejű jogszabály (további információ a CPME Info 117-2003, CPME 2003/025 Final kódokon). A tervezet hatálya immáron kiterjed a köldökzsinórvér-őssejtekre és az autológ célú sejt- és szövetátültetésekre is. Ezzel a jelenlegi szakmai szabályoknál is szigorúbb rendszert teremt az ellenőrzés, jelentés, adatnyilvántartás és az egységes szakmai tesztek követelményei területén is, mivel minden egyes lépés hatósági ellenőrzés alá kerül. Az egységes uniós szabályozás hiányán túlmenően azonban Magyarországon minden egészségügyi tevékenységnek a hazai törvényi szabályozás alapján kell történnie, amely egyúttal a betegek egészséghez fűződő és személyiségi jogainak védelmét is szolgálja.

Saját nemzeti szabályozásunk szerint a 18/1998 (XII. 27.) EüM rendelet 6. sz. melléklete szabályozza, hogy melyek azok a kezelőhelyek, amelyek jogosultak őssejtgyűjtésre (beleértve a köldökzsinórvér-őssejtet is). Más helyeken őssejtgyűjtés nem végezhető!

Jelenleg zajlik a szaktárca háttérintézményeiben egy olyan szakmai ajánlás kidolgozása, amely az összetett szabályozói környezetnek az alapjait kívánja megteremteni (kutatási fázisban az engedélyezési dokumentumok, különösen a vizsgálati protokoll, a későbbiekben a magyarországi akkreditációs feltételrendszert leíró dokumentumok, a módszertani levél, illetve a megvalósítási helyek szabvány műveleti előíratai). Szorosan ide kapcsolódik a miniszterelnök kezdeményezésére az egészségügyi, szociális és családlügyi miniszter vezetésével létrejött, úgynevezett Humángenetikai Bizottság tevékenysége is, amelynek célja, hogy a jövő év során a parlament elé kerülhessen egy korszerű, a humángenetikával kapcsolatos területeket és tevékenység-

geket – így valószínűleg az őssejtek tárolásával kapcsolatos kérdéseket is – szabályozó egységes törvény. A helyzetet tovább színezi, hogy a nyár folyamán egy SZDSZ-es képviselő önálló képviselői módosító indítványt nyújtott be (T/4626 számon) az 1997. évi CLIV. számú egészségügyi törvény módosítására, a köldökzsinórvér adományozása, tárolása és felhasználása tárgyában. Tehát mind az európai, mind a hazai szintéren jelentős folyamatok zajlanak a jogi háttér mielőbbi rendezése érdekében.

A levett és tárolt köldökzsinórvér a szülés során nyert biológiai anyag. Magyarországon ebből *diagnosztikai célból rutinszerűen történik mintavétel*, míg klinikai felhasználási célból történő *tárolására általában nem kerül sor*. A tárolási céllal történő köldökzsinórvér-gyűjtés révén azonban jelentős eszmei, érzelmi és materiális értékű szubsztátumot lehet nyerni. A későbbi sikeres felhasználás lehetősége csak akkor biztosított, ha *megfelelő szaktudású személyek felelős közreműködése, a biztonságos nyilvántartás és a szoros ellenőrzés a teljes folyamat során garantált*.

A szülő döntése – figyelembe véve az anyagi áldozatot, az ezzel elképzelhető nyereszkeskedési célú visszaéléseket, valamint a köldökzsinórvér-tárolás nyújtotta esetlegesen túlzó reményeket – *csak reális, alapos, felelősségteljes, a laikus által teljes mélységében áttekinthető tájékoztatás után* fogadható el.

A teljes folyamatnak, amely a tájékoztatástól a gyűjtésen, szállításon, tároláson keresztül a felhasználásig terjed, pontos szabvány műveleti előírások alapján kell történnie, amit a szolgáltató állít össze és a hatóság fogad el. Ennek alapján az intézet vagy a szolgáltató tevékenysége bármikor ellenőrizhető mind a hatóságok, mind a szolgáltatást megrendelő által.

A *köldökzsinórvér levétele elfogadott eljárás*, amelyet diagnosztikai célra rendszeresen alkalmaznak. A *köldökzsinórvér tárolásával kapcsolatos műveleteket azon-*

*ban az Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT) jelenleg kutatási tevékenységnek minősíti*, ezért e műveletek végrehajtása kapcsán és a beteg tájékoztatása során is a 23/2002. EüM rendeletben foglaltak az irányadók.

## Összefoglalás

Az őssejtek fenntartásának, tárolásának, felhasználásának az optimális módját még nem ismerjük. A csontvelő-átültetés kivételével a köldökzsinórvér-őssejtek terápiás felhasználása ma nem tekinthető rutineljárásnak, ezért az ETT az őssejtek terápiás alkalmazását jelenleg kutatásnak tartja. Az őssejtek klinikai felhasználása csak egészségügyi szolgáltatás formájában képzelhető el. Ez hatósági engedélyhez kötött tevékenység, ahol eleget kell tenni szakmai, jogi és etikai követelményeknek.

A szülőket mindenképp tájékoztatni kell az autológ tárolás buktatóiról, a módszer előnyeiről és hátrányairól.

A profitorientált, privát, autológ tárolás megfelelő szabályozás mellett megvalósítható lenne, egyrészt azonban jelenleg nincs ilyen szabályozás, másrészt szakmailag az őssejtek felhasználhatósága kétséges.

A közfinanszírozású, allogén őssejt-bank használható lenne olyan céltűz esetekben, amikor egyébként nincs más donor.

A minden újszülött köldökzsinórvér-őssejtjét összegyűjtő és tároló őssejtbank kiépítése elméletileg ideális lenne, anyagi szempontból nézve azonban jelenleg nehezen megvalósítható. (Különösen azért, mert az őssejt-transzplantációk számában az európai minimum felét tudjuk csak végrehajtani: pénzühiányra hivatkozva 153 transzplantációt 300 helyett!)

A köldökzsinórvér tárolásával kapcsolatos műveleteket az ETT jelenleg kutatási tevékenységnek minősíti.

## FORRÁSOK

1. Masszi T. Mennyit ér egy köldökzsinórvér-bank-beté? *LAM* 2002;12(5):312-4.
2. Losoncy H. Összefoglaló a köldökzsinórvér-tárolási módokról az ETT Elnökség részére. 2002. december 20.
3. ETT-állásfoglalás a köldökzsinórvérből nyert őssejtek felhasználásának orvosszakmai, etikai és jogi háttéréről. 2002. október
4. Wagner JE. Umbilical cord blood stem cell transplantation. 2002 March.
5. Burgio GR, Gluckmann E, Locatelli F. Ethical reappraisal of 15 years of cord blood transplantation. *Lancet* 2003;361:250-2.
6. Lewis ID. Clinical and experimental use of umbilical cord blood. *Intern Med J* 2002;32(12):601-9.
7. Surbek DV, Holzgreve W. Stem cells from cord blood: current status and future potential. *Ther Umsch* 2002;59(11):577-82.
8. Broxmeyer HE, Srour EF, Hangoc G, Cooper S, Anderson SA, Bodine DM. High efficiency recovery of functioned hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(2):645-50.
9. Kakinuma S, Tanaka Y, Chienzi R, Watanabe M, et al. Human umbilical cord blood as a source of transplantable progenitor cells. *Stem Cell* 2003;21(2):212-27.
10. Deutsches Arzteblatt 96, 19, A-1297-A-1304, 1999.
11. FACT (Foundation For the Accreditation of Cellular Therapy) – NETCORD: International Standards for Cord Blood Collection, Processing, Testing, Banking Selection and Release (Second Edition)
12. EBMT-JACIE: Standards for Blood and Marrow Progenitor Cell Processing, Collection and Transplantation
13. Az USA kormánya Nemzeti Egészségügyi Intézetének (National Institute of Health, NIH) honlapján rendszeresen felújított, minden kérdésre kiterjedő, részletes információk találhatóak az őssejtekéről, a legfrissebb kutatási eredményekről, lehetséges felhasználásukról. A lap címe: <http://stemcells.nih.gov/stemcell/scireport.asp>