

## ETT ÁLLÁSFOGLALÁS A KÖLDÖKZSINÓRVÉRBŐL NYERT ÖSSEJTEK FELHASZNÁLÁSÁNAK ORVOSSZAKMAI, ETIKAI ÉS JOGI HÁTTERÉRŐL

### 1. A köldökzsinórvér-össejtek tárolásának és átültetésének történelmi kialakulása és nemzetközi gyakorlata

**Elnök:**

**Dr. Sótóyi Péter**  
akadémikus

**Alelnök:**

**Dr. Muszbek László**  
akadémikus

**Titkár:**

**Dr. Mandl József**  
egyetemi tanár

**Tagok:**

**Dr. Papp Gyula**  
akadémikus

**Dr. Naszlady Attila**  
főigazgató főorvos

**Dr. Romics László**  
akadémikus

**Dr. Tulassay Zsolt**  
egyetemi tanár

*Össejteknek* nevezzük azokat a sejteket, amelyek mind differenciálódásra, mind pedig önmaguk megújítására képesek. Az egyedfejlődés egymást követő szakaszaiban az össejtek differenciálódási képessége szűkül, így megkülönböztetünk *totipotens* össejteket (mindenféle sejt- és szövettípus kialakítására képes sejtek, beleértve az extraembryonális szöveteket is; ilyenek a zygota és az előébrény korai barázdálódása során létrejövő blastomerák), *pluripotens* össejteket, melyekből minden embryonális és felnőtt szövet kialakulhat, valamint *multipotens* össejteket, amelyekről csupán az mondható el, hogy többféle irányba differenciálódhatnak.

*Haemopoeticus* össejtek saját és más szervezetbe történő átültetését évtizedek óta sikeresen alkalmazzák különféle rosszindulatú és nem malignus vérképzőrendszeri megbetegedések kezelésében, így acut és chronicus leukaemiában, lymphomákban, solid tumorok esetében, immunhiányos állapotokban, veleszületett anyagcserezavarokban, csontvelő-károsodásban, valamint autoimmun és egyéb örökletes megbetegedésekben. A haemopoeticus össejtek átültetése szerepet játszhat kemoterápiában részesülő betegek vérképzőrendszeri működésének helyreállításában is.

A betegség természetétől függően az átültetésre *autológ*, azaz a beteg saját szervezetéből származó, vagy *allogen*, tehát más egyéntől nyert össejtek használhatók fel. Utóbbi esetben a donor lehet a beteg közeli rokona vagy tőle genetikailag független személy.

Vérképző össejtek „hagyományosan” csontvelőátültetés révén juttathatók a szervezetbe. Ilyen beavatkozást 1963-ban végeztek először. A humán leukocyta antigének (HLA) szempontjából történő minél pontosabb egyezés érdekében lehetőleg a beteg testvérétől nyerik a transplantációhoz szükséges csontvelőt, azonban az eseteknek csak 30-40%-ában áll rendelkezésre HLA-szempontból megfelelő donor. Ezért merült fel alternatív össejtforrások kutatásának szükségessége. Magzati májból származó össejtek átültetésére csak néhány esetben került sor, és a recipiens szervezete csupán átmenetileg fogadta be ezeket a sejteket. Keringő vérből kivont össejtek átültetéséről 1981-ben számoltak be először, míg köldökzsinórvért 1988-ban használtak első ízben ilyen célra egy Fanconi-anaemiában szenvedő gyermeknél.

Kezdetben csak testvértől származó *köldökzsinórvér* össejtjeinek átültetésére került sor, majd 1993-ban történt az első nem rokonok közti transplantatio. Ennek sikeressége nyomán merült fel köldökzsinórvér-össejtbankok felállításának igénye. Még ugyanebben az évben létre is jött az első nyilvános, nem saját célú felhasználáshoz történő tárolást végző és kifejezetten erre a tevékenységre szakosodott köldökvérbank New York-ban, P. Rubinstein irányításával (New York Blood Center). Az ezt követő években számos további köldökzsinórvér-össejtbankot hoztak létre - elsősorban az Egyesült Államokban.

E bankoknak alapvetően két típusa különböztethető meg. A fentiekben említett *nyilvános*

(non-profit) bankok az egymással rokonságban nem álló, HLA-tipizálás alapján megfelelőnek ítélt recipiensek számára történő transzplantációhoz gyűjtik, dolgozzák fel és tárolják a köldökzsinórvér-mintákat, míg a leendő szülők felkérésére, születendő gyermekük számára egy későbbi időpontban történő esetleges felhasználás céljából történő tárolást többnyire *magán* (for-profit) köldökvér-bankok végzik. Utóbbi intézmények természetesen az újszülött családtagjai számára is gyűjthetnek és tárolhatnak köldökzsinórvért (*irányított allogén transzplantatio*). Ezek a szervezetek közvetlen és közvetett marketingtevékenységükön keresztül ajánlják fel szolgáltatásaikat a leendő szülőknek. A magánbankok tevékenysége tudományos szempontból ellentmondásos, a módszer értékét alátámasztó tudományos adatok még nem állnak rendelkezésre. A legnagyobb ellenérv a magán-bankokkal szemben az, hogy annak valószínűsége, hogy a tárolt sejteket a donor (újszülött) vagy családtagja valaha fel fogja használni, nagyon csekély (kevesebb, mint 1:200 000). Pontosabban fogalmazva, a gond az, hogy a magánbankok reklámkampányaiból ez legtöbbször nem derül ki, és a gyermekük köldökzsinórvérét fagyasztva tárolni kívánó szülők gyakran azt hiszik, hogy az őssejtek minden bajtól megvédik majd gyermeküket.

Becslések szerint az Egyesült Államokban 20 és 50 között lehet a köldökzsinórvér tárolásával foglalkozó intézmények száma. Pontos adatok nem állnak rendelkezésre, mivel a jelenlegi amerikai szabályozás szerint ezeknek a bankoknak nincs bejelentési kötelezettségük. 2001-es adatok alapján 40 ezer felettire tehető a nem rokonságon belüli felhasználásra, hanem nyilvános célra felajánlott és fagyasztva tárolt köldökzsinórvér-egységek száma - ebből több mint 8000-et a New York Blood Center-ben tárolnak -, és több mint 1500 esetben került sor köldökzsinórvér-őssejtek átültetésére egymással rokonságban nem álló egyének között. A köldökzsinórvér-bankokat nemzetközi nyilvántartásban egyesítik - az európai bankok működését az EUROCORD nevű szervezet irányítja -, amelynek segítségével kikereshető az adott esetben szükséges HLA-típusú vérminta.

## 2. Magyarországi kezdeményezések

Hazánkban a Fővárosi Szent László Kórházban, rokonok közötti vérátömlesztés céljából történő tárolással foglalkozó, kis kapacitású köldökzsinórvér-őssejtbank mellett több cég tett lépéseket köldökzsinórvér-minták gyűjtésére és tárolására. A *Sejtbank Kft.* a mintákat egy amerikai tulajdonú céghez (Cryo-Cell AG, Svájc) szállítja feldolgozás és tárolás céljából. A kft. tulajdonosai elsősorban ügynöki tevékenységet folytatnak. Hasonló alapon működik a *CEPTRA*, mely a pozsonyi székhelyű CEPTRA-Eurocord Slovakia számára, illetve a *Vita 34 Österreich*, amely a hasonló nevű német cég számára végzi a köldökzsinórvér-egységek gyűjtését. Ezekben az esetekben a szolgáltatást igénybe vevők az ügynöki tevékenységet folytató cégekkel állnak szerződéses viszonyban, a gyűjtés és tárolás költségeit nekik fizetik. Lényeges probléma, hogy a szerződésekben nincs utalás arra, rendelkeznek-e a szállítók a külföldre szállításhoz szükséges engedéllyel. Belátható, hogy engedély híján, amennyiben a hatóságok nem engedik ki a mintákat az ország területéről, a szolgáltatást igénybe vevőket jelentős érdeksérelem éri, mert a minták alkalmatlanná válnak a tárolásra, és a mintavétel sem ismételhető meg. További veszélyeket rejt magában az, hogy egy esetleges jogvita esetében két ország jogrendszere alkalmazásának lehetősége merül fel. A nemzetközi jogban alkalmazott gyakorlat szerint vagy a szerződésben megjelölt jogrend alkalmazására kerül sor, vagy ennek hiányában a teljesítés helye az irányadó az alkalmazandó jogrendszer meghatározásának tekintetében. Mivel a fenti cégek szerződéseinek egyike sem köt ki alkalmazott joghatóságot, és a teljesítés helye minden esetben egy külföldi ország, ezért a külföldi jogrend alkalmazása válik irányadóvá. Jogvita esetében az ismertetlen jogszabályok megismerése vagy a külföldi ország eljárásjogában jártas szakember alkalmazásakor a peres eljáráshoz kapcsolódóan olyan pótlólagos költségek merülnek fel, amelyek nagymértékben megnehezíthetik az ügyfelek jogainak érvényesítését.

*A Magyar Gyermekrák Alapítvány* az általa létrehozni kívánt Magyarországi Köldökvér Bank felállításához 135 millió forintos támogatást kapott 2000 decemberében. Egy 2001-ben hozott miniszteri határozat alapján - kétes ügyletei miatt - az állam visszaköveteli az összeget az alapítványtól.

Az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet vezetésével állami cégekből, egyetemekből, országos gyógyintézetekből és kisebb magánvállalkozásokból álló tíztagú konzorcium a Nemzeti Kutatási és Fejlesztési Programok keretén belül „Géntechnológiák fejlesztése nagy mortalitású betegségek sejt- és szövetátültetéssel kombinált terápiájához” c. pályázatával 230 millió forintos támogatást nyert el. Az összejtbankot a jelenleg ivarsejtek fagyasztva tárolásával foglalkozó *Krio Rt.* intézetében működtetnék. A konzorcium fő célja olyan modellrendszer kiépítése, amelyben valamennyi gyakorlati, technológiai, jogi és etikai követelményt igyekeznek figyelembe venni, és a témához kapcsolódó kutatásokat is hangsúlyosan kívánják támogatni. Részben saját gyermek számára, későbbi felhasználás céljából történő, önköltséges köldökzsínórvér-letétet, részben orvosi javallatra (pl. már meglévő, öröklődő hematológiai betegségben szenvedő gyermek esetében) történő, alapítványi vagy egyéb forrásból támogatott összejtárolást, részben pedig a lehető legszélesebb HLA-„típusválasztéknak” megfelelő, államilag finanszírozott összejtbank létrehozását tervezik.

Üzleti alapon kíván működni a *Vital Össejtbank Kft.*, melynek fő tulajdonosa az Eclipse Rt., egy kockázatitőke-befektető társaság. Ez a cég a köldökzsínórvér autológ transplantációs célokra történő begyűjtését, feldolgozását és tárolását tekinti feladatának. Az eddigi információk alapján jó szándékú, hozzáértő szakemberek vállalkozásának tűnik, mely a kibontakozás lehetőségét hordozza magában.

Az igazságosság elve legideálisabban akkor teljesülne, ha a köldökzsínórvér tárolásának lehetősége minden állampolgár számára alanyi jogon járó szolgáltatás lehetne. Mivel azonban az e forrásból származó összejtekkel végzett gyógyítás terén nem rendelkezünk kellő klinikai tapasztalattal, és ezen eljárás jelenleg csak egy szűk betegségcsoport és így a lakosság elenyésző részének kezelésénél alkalmazható, ezért az igazságossági elv tökéletes megvalósításának költségei nem állnak arányban az osztársadalmi szinten nyerhető hasznokkal. Ezért hazánkban a köldökzsínórvér-egységek tárolásának igényét leginkább egy ún. *hármás működési modell* tudná kielégíteni. A modell egyik pillérét az egyéni finanszírozású, üzleti alapon működő („privát”), autológ célú köldökzsínórvér-bankok jelentenék. E bankok tulajdonosai tipikusan gazdasági társaságok, amelyek pénzügyi kockázatot vállalnak, és ennek fejében hosszú távon megtérülést várnak a befektetésükre. Az állam a privat bankok szakmai felügyelete mellett közvetlenül is támogathatja az autológ bankok működését. Ez megnyilvánulhat adókedvezmények formájában, de az állam támogathatja a tárolásban részt vevő magánszemélyek egyes szűrővizsgálatainak költségét is. A privat finanszírozású autológ bankok működését jogi szempontból magánjogi szerződések jellemzik.

A modell másik egységét közfinanszírozású, allogén felhasználású köldökzsínórvérbank képezné. Ebben a köldökzsínórvér-minta tárolása térítésmentes a donorok számára. A tárolás ugyanakkor nem mindenki számára elérhető, mivel a HLA szempontból megfelelően diverzifikált mintaállomány létrehozásához jól megválasztott szelekciós elvek alkalmazása szükséges. Az allogén bank felállításának beruházási és működtetési költségeit az állam finanszírozza. (Az allogén bank számára a saját tárolói kapacitás kiépítése opcionális, a feladat kiadható egy megfelelő szakmai standardok szerint működő privat banknak is.) Az allogén banknak a donorral való kapcsolata beleegyező nyilatkozaton alapul. A donorbank tevékenységének sokrétűsége miatt (kutatási tevékenység, cserealap létrehozása stb.) igényli a jelenlegi jogszabályi környezet megváltoztatását, új jogszabályok alkotását.

A harmadik pillért közforrásokból finanszírozott, közalapítvány formájában működő autológ célú köldökzsínórvérbank jelentené. A közalapítványnak a fenti két modelltől

eltérően nem feladata önálló tárolói kapacitás felállítása, illetve működtetése. Alapvető célja a potenciálisan veszélyeztetett egyének körének megállapítása orvosszakmai és szociális szempontok szerint, és ezen csoportok anyagi támogatása. A közalapítvány olyan személyek támogatását végezné, akik genetikai hátterük miatt nagy valószínűséggel szorulnak köldökzsínórvérből nyerhető őssejtek átültetésére, speciális HLA tulajdonságaik miatt transplantációs igényük nem szolgálható ki allogén köldökzsínórvérbankból, és nem rendelkeznek az autológ tároláshoz szükséges anyagi forrásokkal.

### **3. A köldökzsínórvér-őssejtek tárolásának és átültetésének előnyei**

A köldökzsínórvérből nyert őssejtek átültetése számos előnnyel jár a csontvelőátültetéshez képest.

1. A köldökzsínórvér gyűjtése könnyű, egyszerű, sebészi beavatkozást nem igényel; elhanyagolható veszélyt, illetve kellemetlenséget jelent a donor számára.
2. Míg önkéntes csontvelődonor őssejtjeihez átlagosan 3-6 hónap alatt lehet hozzájutni, a köldökzsínórvérbankban tárolt őssejtek esetében az átfutási idő csak mintegy 1-2 hét.
3. A jelenlegi szűrőmódszerek alapján úgy tűnik, hogy jóval kisebb arányban fordulnak elő kórokozók a köldökzsínórvérben (baktériumok, gombák, vírusok, így pl. cytomegalovírus, Epstein-Barr-vírus, HIV, hepatitis B/C vírus).
4. Igen fontos megállapítás, hogy mind az acut, mind a chronicus graft-versus-host betegség ritkábban és enyhébb formában fordul elő, mint akár csontvelő, akár peripheriás vér eredetű őssejtek átültetése esetében. Mivel ez a hatás jelen tudásunk szerint különválasztható a graft-versus-leukaemia hatástól, az alacsonyabb graft-versus-host hatás önmagában nem csökkenti a köldökzsínórvér felhasználhatóságát.
5. Mivel a köldökzsínórvér-minták prospektív módon gyűjthetők, a gyűjtés során kifejezetten megcélozhatók azok a kisebbségi népcsoportok is, amelyek jelenleg meglehetősen alulképviselet a csontvelőbankokban.

### **4. A módszer hátrányai és tisztázásra váró szempontok**

Számos előnye mellett nem szabad megfeledkeznünk a köldökzsínórvér-őssejtek átültetésének potenciális hátrányairól sem. Ezek az alábbiakban foglalhatók össze.

1. A módszer természetéből fakadóan többnyire nem áll rendelkezésre sem klinikai, sem genetikai információ a donor újszülöttekről, ami magában rejti annak veszélyét, hogy a nem rokon körön belüli átültetés során genetikailag rendellenes sejtek kerülnek átvitelre.
2. A legfőbb hátrány az, hogy az egy őssejtdonortól nyerhető vér mennyisége korlátozott (20-200 ml). Ezen az sem változtat, hogy a köldökzsínórvérben lévő őssejtek osztódási képessége nagyobb a csontvelőiekénél, mert még így is kisebb a recipiens egységnyi testsúlyára eső sejtszám. A köldökvérmenták a legtöbb esetben nem tartalmaznak annyi vérképző sejtet, amennyi a felnőtt szervezetbe történő átültetéshez szükséges. Ezért sok tanulmány foglalkozik azzal, hogyan lehetne a sejtszámot a szervezeten kívül megnövelni. Jelenleg nem ismert pontosan, mennyi és milyen tulajdonságokkal rendelkező őssejtnek kell lennie minimálisan az átültetésre kerülő mintában ahhoz, hogy az eljárás sikerrel végződjék.
3. Az eddigi klinikai eredmények azt igazolják, hogy a myeloid elemek és vérlemezkék befogadása lassabb és kisebb hatásfokú, mint csontvelőátültetés esetén.

4. A köldökszinórvér T-sejtjeinek alacsonyabb immunogenitása elméletileg növeli a fehérvérűség kialakulásának veszélyét a csökkent graft-versus-leukaemia hatás miatt.
5. Nem ismert pontosan a köldökszinórvérhez keveredő anyai T-sejtek hatása sem. Az anyai vérrel történő keveredés következtében graft-versus-kost betegség alakulhat ki. (Jóllehet számos köldökvérminta tartalmaz kismennyiségű anyai sejtet, nem valószínű, hogy ezek a sejtek lennének felelősek az esetlegesen kialakuló graft-versus-kost betegség kialakulásáért.)
6. Keveset tudunk arról is, milyen gyorsan és milyen mértékben áll helyre az immunrendszer működése a köldökszinórvér-összejtek átültetését követően.
7. A csontvelői, illetve a keringő vérből izolált őssejtek átültetésével ellentétben nincs lehetőség újabb transplantációra a vérképzés elégtelensége vagy az alapbetegség fellángolása esetén.
8. Számos pénzügyi, etikai és szabályozási problémával kell szembenéznünk a köldökszinór-vér gyűjtésével, tárolásával és átültetésével kapcsolatban.

### **5. A köldökszinórvér-minták gyűjtésének gyakorlata**

A köldökszinórvér-minták gyűjtésének módja általában véve eltér attól függően, hogy nyilvános (non-profit) vagy magán őssejtbankokban kerül tárolásra a vér. Míg az előbbi esetben erre a feladatra kiképzett személyzet végzi a vérgyűjtést egy erre szakosodott intézmény szülészeti részlegén, addig a magánbankok esetében a köldökvérvétel a szülők által választott szülészeti intézményben, a helyi szakszemélyzet (orvosok, szülésznők) által történik.

Mivel az eddigi adatok alapján úgy tűnik, hogy a köldökszinórvér átömlesztésének klinikai eredményességét elsődlegesen az átültetésre kerülő sejt-maggal rendelkező sejtek száma határozza meg, az anya és az újszülött biztonsága mellett lényeges a megfelelő „őssejthozam” elérése. Ebből a szempontból fontos kérdés a köldökszinórvér-vétel időpontjának megválasztása. Tapasztalatok szerint hüvelyi szülés esetén nagyobb mennyiségű vér nyerhető, ha a köldökszinór lefogására a magzat megszületését követő 30 másodpercen belül kerül sor („korai köldökszinórlefogás”), mint ha ennél hosszabb idő telik el a köldökcsat felhelyezéséig („késői köldökszinórlefogás”), mivel a késői lefogás a vérnek alepényből a magzatba jutásának kedvez. Császármetszés során nem észleltek szignifikáns különbséget a két módszer között. Jóllehet nem állnak rendelkezésre az újszülöttek állapotával kapcsolatos klinikai adatok, amelyek alapján egyértelműen előnyösebbnek tekinthető az egyik vagy a másik időpont, az American College of Obstetricians and Gynecologists és az American Academy of Pediatrics határozottan amellelt foglalt állást, hogy a szokásos szülészeti ellátás lépéseit nem szabad a köldökszinórvér-vétel okán módosítani. Erkölcsileg nehezen igazolható a lefogás időpontjának megváltoztatása a köldökszinórvér gyűjtése érdekében. Ezt az álláspontot fejezi ki egyértelműen a FIGO (Szülész-nőgyógyászok Nemzetközi Szervezete) 1999-ben kiadott bizottsági jelentése is.

Az őssejthozam növelése érdekében egyéb kiegészítő módszerek kerültek kipróbálásra, mint a köldökerek többszöri leszívása, átmosása, továbbá a lepény kezelése. Ezek azonban mind a fertőzés veszélyét, mind pedig az anyai vér hozzákeveredésének kockázatát növelik, így ártalmasak lehetnek a recipiens számára. Randomizált, kontrollált tanulmányok alapján mind a köldökszinórvér-összejtek kinyerése, mind a szülés utáni anyai vérvesztés szempontjából előnyösebb, ha a vérvételre a lepény megszületése előtt kerül sor. Megemlítendő még, hogy nagy nemzetközi köldökszinórvér-bankok az intrauterin gyűjtést még előnyösebbnek tartják. Ilyenkor a nyerhető vér mennyisége mintegy 10 ml-rel növelhető.

## **6. A köldökzsínórvér-össejtek tárolása**

A haemopoeticus össejtek tárolásának módszerei jelentős fejlődésen mentek keresztül az elmúlt évtizedekben. A fejlesztések azonban többnyire empirikus úton történtek, anélkül hogy pontos információkkal rendelkezni az egyes össejtforrások kriobiológiai tulajdonságait illetően. Hasonlóan a csontvelői és peripheriás vérből származó össejtekhez, a köldökzsínórvérből származó össejtek tárolása is  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on folyékony nitrogénben történik. Egyelőre nem ismeretes, mennyi ideig maradnak életképesek a fagyasztva tárolt köldökzsínórvér-össejtek. Laboratóriumi adatokból úgy tűnik, hogy a minták 10 évi tárolás után is tartalmaznak életképes össejteket. Meg kell jegyeznünk azonban, hogy a ma rendelkezésre álló minták többsége 6-7 évnél nem régebbi, így nincs még kellő tapasztalat a kérdés eldöntéséhez.

Indokoltnak látszik a párhuzamosan lefagyasztott köldökzsínórvér-mintákból a vérsejtek életképességének kétévenkénti, de legalább a felhasználás előtti meghatározása.

## **7. A köldökzsínórvér-minták tárolását megelőzően elvégzendő vizsgálatok**

A begyűjtött köldökzsínórvér-mintát - az anyától levett vérmintával együtt - meg kell vizsgálni az átültetéssel potenciálisan átvihető fertőző kórokozókra nézve [HIV, human T-lymphotrop vírus (HTLV), cytomegalovírus, hepatitis B/C vírus, syphilis), valamint el kell végezni a minta bakteriológiai vizsgálatát. Mivel bizonyos kórokozók a folyékony nitrogént tartalmazó tartályokon keresztül fertőzhetik az együtt tárolt mintákat is, lényeges a levett minták karanténban történő fagyasztva tárolása a negatív infektológiai leletek begyűjtéséig.

A feldolgozás során további vizsgálatokra is szükség van, így a minta vércsoportjának, HLA (elsősorban HLA-A, -B, -DR) típusának meghatározására, a teljes vérsejtszám és a CD34+ sejtek számának megállapítására, valamint CFU (colony forming unit) vizsgálatokra. Ezek értelemszerűen elsősorban allogén transzplantáció céljából tárolt vérminták esetében szükségesek.

## **8. Etikai vonatkozások**

Mivel a köldökzsínórvérből nyerhető össejtek nem használhatók fel önálló élet létrehozására, a keresztény felekezetek nem tekintik valláséleti szempontból problematikusnak ezen sejtek tárolását.

Mint korábban említettük, nehezen igazolható erkölcsileg, hogy a köldökzsínórvér lefogásának időpontját a köldökzsínórvér gyűjtése érdekében változtassuk meg. Ugyancsak megválaszolandó kérdés, ki a felelős abban az esetben, ha a köldökzsínórvér gyűjtése a szülés levezetésében részt vevő orvos vagy szülésznő figyelmét az egyéb teendőktől úgy vonja el, hogy az az anyát vagy az újszülöttet veszélyeztetné. Fontos volna ezért biztosítani, hogy a köldökzsínórvér gyűjtésével nem foglalkozhat a szülés levezetésében részt vevő orvos vagy szülésznő, hanem független kívülállónak kell azt lebonyolítania, aki a szülészeti esemény vonatkozásában alárendeltje a szülést levezető orvosnak. Lényeges tehát, hogy ne legyen érdekelt - különösen profitorientált vállalkozás esetén - a köldökzsínórvér gyűjtésében az, aki a szülést vezeti. Nem tisztázott, mennyiben tehető felelőssé a vérvételt végző személy akkor, ha a vérminta fertőzöttnek bizonyul vagy más okból nem használható fel, illetve ha a transzplantációt követően elmarad az össejtek megfelelő befogadása.

Nyilvános, tehát adományozott köldökzsínórvér-mintákat tároló össejtbankok működésének szabályozása során gondot kell fordítani a donorok toborzásának módjára. Fontos a korrekt tájékoztatás, magánbankok esetében a tárgyilagos propaganda: nem szabad, hogy a szülőknél az a tévhit alakuljon ki, hogy az össejtek „minden baj ellen

jók". Lényeges megemlíteni, hogy olyan betegségek is léteznek, amelyek bár gyógyíthatók köldökzsínórvérből nyert őssejtekkel, de ezeknek más személytől kell származniuk. Megtévesztő lehet az is, ha elhitetik, hogy a gyermek megszületésekor a fagyasztva tárolásról meghozott döntés egyszeri és megismételhetetlen. (Ismeretes, hogy egészséges ember néhány napos granulocytakolónia-stimuláló faktorról való kezelése után egy transplantációra elegendő őssejt kerül a keringő vérbe. E rutineljárás gyakorlatilag semmiféle szövődéssel nem jár.) Vita tárgyát képezi, hogy az adományozással kapcsolatos, tájékoztatáson alapuló beleegyezést kinek és mikor kell aláírnia. Számos aggály merült fel azzal kapcsolatban is, miként biztosítható az esélyegyenlőség szem előtt tartása az adományozott vérminták allokációja során.

Állást kell foglalni továbbá arról is, milyen módon értesítendőek a szülők, ha a köldökzsínórvér fertőzöttnek bizonyul, illetve a szűrés során genetikai vagy egyéb rendellenességre derül fény.

## **9. Jogi vonatkozások**

A jelenleg hatályos magyar jogszabályok csak részben szabályozzák a köldökzsínórból levett vér, illetve abból kinyert őssejték tárolására alkalmas bank létrehozásának és működtetésének feltételeit. Az őssejttárolást szabályozó hazai jogi környezet az autológ és a közalapítványi köldökzsínór-vérbank szempontjából nagyrészt kialakult, és illeszkedik az Európai Unió hasonló szintű rendelkezéseibe (ilyen pl. az 1997-ben elfogadott és Magyarország által is ratifikált Oviedói Egyezmény). Ugyanakkor az allogén donorbank jogi működése alapvetően magasabb, törvényi szintű szabályozást igényel.

Az Egészségügyi Törvény (CLIV/1997. tv. az egészségügyről) 206. § (5) bekezdésének szövegéből - „Csontvelő, illetve haemopoetikus őssejt vagy más regenerálódó szövet...” - arra következtethetünk, hogy a jogszabály a köldökvért szövetnek minősíti. Az egészségügyi szolgáltatást nyújtó egyes intézmények szakmai minimumfeltételeit szabályozó 21/1998 (VI. 3.) NM rendelet alapján a haemopoetikus őssejtbank a csontvelőbank speciális formájának minősül. (Álláspontunk szerint a köldökvér, bár „technikailag” vér, de az egészségügyi törvény szerint nem lehet annak venni, mert a vér hatályos törvényünk szerint nem szövet. És ha a köldökzsínórvér nem lenne szövet, akkor jogilag nem lehetne analógiába vonni a szövetátültetéssel az őssejték nyeresének módját, amit a gyakorlat pedig megkíván!)

A köldökzsínórvér levétele nem minősül élő személy testéből történő szöveteltávolításnak, mivel a tárolás céljából történő vérvétel a köldökzsínór átvágását követően, tehát nem a kiskorú személy testéből történik, így a 206. § (5) bekezdésében foglalt kórházi etikai bizottsági jóváhagyásra nincs szükség. A polgári jog általános elve szerint az emberi test nem lehet birtokba vehető dolog, így tulajdonjog tárgya sem, azonban a leválasztott, önállósult, élettelené vált rész már tárgy, így birtokba vehető dolog lehet.

Amennyiben a köldökzsínórvér levétele, szállítása és tárolása szakmai és személyi feltételek szempontjából biztosítható, úgy arra egészségügyi szolgáltatásként, visszerhes polgárjogi ügyletként sor kerülhet akként, hogy a megszületett gyermek törvényes képviselője a gyermek képviseletében köti meg a szerződést, és vállalja annak nagykorúságáig a köldökzsínórvér tárolásával kapcsolatban felmerülő ellenérték megfizetését. Mivel a kiskorú gyermek törvényes képviseletében szülei járnak el, akik a gyermek felett a szülői felügyeleti jogot a Családjogi törvény 72. § (1) bekezdésének értelmében együttesen gyakorolják, a fenti szerződést a szülőknek együttesen kell aláírniuk.

A köldökzsínórvér-őssejték autológ célból történő gyűjtésére és tárolására irányuló egészségügyi szolgáltatás három jogalanyból álló komplex jogviszony. A szülők a köldökzsínórvér tárolására vonatkozó szolgáltatás igénybevételére a szolgáltatóval kötnek

szerződést, amely biztosítja számukra, hogy a gyermek megszületését követően az egészségügyi előírásoknak megfelelő módon a köldökzsinórvért leveszik, elszállítják, majd tárolják, amiért ellenszolgáltatást kötelesek fizetni. Az egészségügyi jogszabályok által előírt módon történő vérlevétel és a vér megfelelő módon történő átadása a szolgáltató javára azon egészségügyi szerv által végzendő, amely a szülés folyamatát bonyolítja. Ezért az egészségügyi szolgáltatónak önálló jogviszonyt kell létrehoznia e tevékenység biztonságos elvégzésére a szülést bonyolító egészségügyi szervvel. A két jogviszonyból álló jogügylet részletes szabályozása a rendelkezésre álló jogszabályok alapján kidolgozható.

A fentiekben kifejtett egészségügyi szolgáltatásra az egészségügyi szolgáltatás nyújtására jogosító működési engedélyekről szóló kormányrendelet -- 69/2002. (IV. 12.) Korm. rendelet az egészségügyi szolgáltatás gyakorlásának általános feltételeiről, a működési engedélyről és az egyéni vállalkozás keretében végezhető egészségügyi szolgáltatásról -- szerint bármely jogi személy jogosult, azonban egészségügyi szolgáltatásnak minősülő tevékenység csak és kizárólag az ÁNTSZ illetékes szerve által kiadott működési engedély birtokában folytatható. A működési engedély kiadásának feltétele többek közt az, hogy a köldökzsinórvér-össejtbank megfeleljen a szakmai minimumfeltételeknek, amelyek a fenti okfejtés nyomán a 21/1998. (VI. 3.) NM rendeletnek a haemopoeticus össejtbank („csontvelőbankok”) szakmai minimumfeltételeit jelentik. A csontvelőbankok számára előírt minimumfeltétel-rendszer ugyanakkor részben meghaladja, részben pedig eltér a köldökzsinórvérből nyerhető össejtek tárolása során a nemzetközi standardok által előírt igényektől, így e feltételrendszer jogszabályi szintű megváltoztatása indokolt lehet.

Tisztázandó kérdés a levett vérminta tulajdonjoga. A jelenlegi szabályozáson túl szükségesnek látszik a legmagasabb szintű jogi garancia biztosítása arra, hogy a letétbe helyezett össejtek a tárolás időtartama alatt bármikor a letétbe helyezők rendelkezésére álljanak, továbbá hogy az érintett újszülött nagykorúságának elérését követően szabadon rendelkezzen azok sorsa felett. A megbízás szempontjából lényeges körülmény, hogy a születés után levett köldökzsinórvér tárolását követően annak felhasználása autológ legyen, vagyis azon személy által kerüljön felhasználásra, akiből a tárolt anyag származik. A felhasználás egyéb módon alapvetően kizárt. Kivételes esetben azon személy - illetve törvényes képviselőjének - hozzájárulásával azonban felhasználható, akitől származik, de ezen esetekben mindenképpen szerződéses feltétel annak szűk körű meghatározása, hogy kinek a javára történhet a felhasználás.

Lényeges a minőségbiztosítás szabályozása. Igen drága módszerről lévén szó, különös figyelmet kell szentelni arra, hogy a profitorientáltság ne váljék a nemzetközileg elfogadott szakmai irányelveknek megfelelő tárolási feltételek biztosításának rovására. Jogszabályban szükséges továbbá rögzíteni a tájékoztatással kapcsolatos követelményeket, az össejtek felhasználásának kérdését a díjfizetés elmaradása, illetve a gyermek vagy a szülők halála esetén, továbbá az össejtek kutatási célú felhasználásának feltételeit. A szabályozásnak ki kell térnie az adatvédelemmel kapcsolatos kérdésekre is. Ugyancsak alapvető jogszabályi változtatásokra van szükség közfinanszírozású össejtbank létrehozásához.

Jelenleg az akkreditált csontvelőátültetést végző intézmények a csontvelői össejteket csak a csontvelő újranelépítésére használhatják fel. Javasolt, hogy a csontvelő-transzplantációs bizottságokhoz hasonlóan a köldökzsinórvér-bankokban tárolt össejtek minden nem a csontvelőt rekonstruáló felhasználásáról az ETT által létrehozott külön bizottság döntsön.

Az allogén donorbank szabályozási környezetének kialakítására alapvetően két jogi megoldás kínálkozik. Új, speciális törvényi szabályozás megalkotásán kívül elképzelhető az is, hogy az össejtek tárolásával analóg, már létező tevékenységre vonatkozó jogi szabályozás kerüljön alkalmazásra, annak esetleges kiterjesztésével. Ilyen lehetséges megoldás az Egészségügyi Törvény ivarsejtek, illetve embriók adományozására

vonatkozó rendelkezéseinek kiterjesztése.

A Polgári Törvénykönyv 74/G § (1) bekezdése szerint a közalapítvány olyan alapítvány, amelyet az országgyűlés, a kormány, valamint a helyi vagy kisebbségi önkormányzat képviselőtestülete közfeladat ellátásának folyamatos biztosítása céljából hoz létre, így a köldökszinórvérből nyert őssejtek tárolása egészségügyi szolgáltatásként közalapítványi formában (a fent részletezett hármass működési modell harmadik pilléréként) is történhet. Fontos annak tisztázása, kik és hogyan döntsék el azt, hogy ki tekinthető rászorulóknak, milyen betegség (potenciális) megléte esetén vállalja a közalapítvány a köldökszinórvér tárolását. Kívánatos, hogy a döntéshozó szerv több diszciplína képviselőit is tartalmazza: szakorvosi képviselők (hematológusok, gyermekgyógyászok) mellett genetikus, etikus, jogász, teológus is tagja legyen a testületnek.

## **10. A köldökszinórvér-tárolás hatása a az őssejtek transplantációjának hazai gyakorlatára**

Hazánkban jelenleg az Országos Gyógyintézeti Központban, a budapesti Szent László Kórházban, Miskolcon és Pécsen végeznek őssejt-transzplantációt, egész Magyarországon évente mintegy 130-at. Az OEP által finanszírozott autológ peripheriás aphaeresis eljárással történő transzplantációk száma - részben a magas költségek (alkalmanként 4-20 millió forint), részben pedig a HLA szempontból megfelelő kompatibilitást jelentő minták korlátozott elérhetősége miatt - a szükségleteknek csak mintegy felét-harmadát fedezi. A köldökszinórvérből nyert őssejtek hazai tárolásának megindítása kiszélesítené a HLA-kompatibilitás alapján potenciálisan elvégezhető transzplantációk számát. Jóllehet a levételi, szállítási, feldolgozási és fagyasztási tevékenység költségei így részben lekerülnének a transzplantációs központok válláról, azonban a köldökszinórvérből nyert őssejtek transzplantációjának költségigénye nem csökkenthető nagyságrendileg, és nem lehet a transzplantációk számának jelentős növekedésére számítani. Feltétlenül szükséges ezért a hazai transzplantációs lehetőségek anyagi bővítése is. Ez elsősorban közfinanszírozási feladat, de a közforrások mellett elképzelhető magánforrások megjelenése is a rendszerben közalapítványi, kockázatközösségi betegalpok formájában.

## **11. A jövő lehetőségei**

A köldökszinórvér kriobiológiai tulajdonságait vizsgáló tanulmányoktól a fagyasztva tárolás folyamatának fejlesztését, ezáltal a felolvasztott mintában található őssejtek életképességének javulását várhatjuk. Köldökszinórvér-őssejtek átültetése kapcsán a csontvelőátültetéshez képest jelenleg magasabb arányban fordul elő a sejtek megtapadásának elmaradása, és a megtapadás folyamata lassabb. E probléma megoldását a kutatók napjainkban alapvetően három irányból közelítik meg.

1. A vérképzést serkentő rekombináns citokinek (pl. interleukin-11) beadásával elősegíthető a myeloid elemek és vérlemezkék befogadása.
2. Mivel a beavatkozás sikeressége függ az átültetésre kerülő mintában jelen lévő magas sejtek számától, a beágyazódás esélye növelhető a haemopoeticus őssejtek beadás előtti, laboratóriumi körülmények közötti szaporításával (*ex vivo expansio*).
3. Néhány kutató a recipiensnél alkalmazott immunsuppressio további erősítésével próbálja növelni a beágyazódás valószínűségét.

Jelentős figyelem irányul ugyanakkor a köldökszinórvér-őssejtekre mint a *postnatalis génelkezés* célsejtjeire. A vérképző őssejtek kiváló célpontjai lehetnek a testi sejteken alapuló génelkezésnek, mivel rendelkeznek azzal a képességgel, hogy folyamatosan képezzenek progenitor sejteket, amelyek egy életen át hordozzák a „gyógyító” gént. A jelenleg alkalmazott eljárás során a saját őssejteket a szervezeten kívül kezelik, retrovírusokat használva vektorként az ép allél bevitelére, s az így kezelt sejteket a beteg

szervezetébe visszaültetik. Jóllehet a köldökzsinórvérrel történő génkezelés hatékonyságát és biztonságosságát kimutatták adenzin dezamináz (ADA) hiányos betegek esetében, a kezdeti eredmények nagyon szerények. Csak az utóbbi időben számoltak be sikeres génkezelésről saját csontvelősejtek retrovirális génátvitellel X kromoszómához kötött súlyos kombinált immunhiányos tünetegyüttes (SCID) esetében. Az eljárás nehézségei közé tartozik, hogy

1. az átvitt gén szabályozása és kifejeződése nem megfelelően ellenőrzött;
2. elégséges génátvitelt egér retrovírus vektorokkal csak akkor lehet elérni, ha az őssejteket növekedési faktorokkal szövettényezetben osztódásra bírjuk, ami viszont azzal a veszéllyel jár, hogy az őssejtek elveszítik multipotens és önmagukat megújító képességüket.

A retrovírussal történő génátvitel módszereinek tökéletesítése mellett újabb génhordozókkal, például lentivírusokkal is végeznek vizsgálatokat. Egyelőre úgy tűnik, ezek megbízhatóan képesek beépülni osztódó és nem osztódó sejtekbe egyaránt.

Az eddigi tapasztalatok szerint a köldökzsinórvér-őssejtek a postnatalis génkezelés ígéretes célsejtjeinek is tekinthetők.

Budapest, 2002. október „02,,

Az Egészségügyi Tudományos Tanács Elnöksége

Az állásfoglalás kialakításához segítséget nyújtó ad hoc bizottság:

Elnök:

Dr. Papp Zoltán

Tagok:

Dr. Dósa Ágnes

Falus András

Dr. Kosztolányi György

Dr. Nagy Kálmán

Dr. Sarkadi Balázs

Dr. Tulassay Tivadar