

Az őssejt kutatás és terápia etikájáról

Mielőtt az őssejt kutatás és a terápia etikájáról tárgyalnánk szükséges néhány alapvető biológiai folyamat vázlatos ismertetése.

Az őssejt kutatás az 1966-ban Ernest A. Mc Culloch és James E. Till kanadai kutatók eredményeiből indult ki.

A megtermékenyített petesejt osztódni kezd. Ezek a sejtek a fejlődés 15. napjáig „mindenre” képesek (totipotensek), azaz mindenféle sejt és szövet képződhet belőlük. Ezek az embrionális őssejtek. A 15. nap után a sejtek már kezdenek specializálódni, a DNS láncban különböző szakaszok aktiválódnak és ennek megfelelően különböző szövetek és szervek alakulnak ki. Elveszítik a „mindenre” képes tulajdonságukat. Ez úgy történik, hogy a mintegy két méter hosszú DNS makromolekulában lévő 3,2 milliárd nukleotid közül az egyes sejtekben más-más DNS szakaszok lépnek működésbe. Kis számban a születés után is maradnak nem teljesen specializálódott sejtek, ezek a szöveti multipotens őssejtek. Ezek feladata a károsodott szövetek regenerálása.

A felnőttekből nyerhető őssejtek legnagyobb számban a csontvelőben vannak. 1975-ben E. Donald Thomas és munkatársai ismertették testvérből származó csontvelői sejtek i.v. adásának eredményességét fehérvérűségben szenvedő betegen. Munkásságáért Nobel díjat kapott. 1989-ben E. Gluckmann köldökzsinórvér transzplantációjával gyógyított másképpen nem kezelhető vérszegénységet. Ezzel bizonyította, hogy a köldökzsinórvér valóban megfelelő őssejt forrás. A szöveti őssejtekhez legkönnyebben a köldökzsinórvérből lehet hozzájutni. A csontvelőben egész életünk folyamán történik a vér különböző sejtjeinek képzése.

A bőrben található őssejteknek köszönhető a bőr sebeinek gyógyulása. A gyomor-bél rendszer nyálkahártyája, a máj és a hasnyálmirigy, sőt a központi idegrendszer és a szívizom sejtjei között is kimutattak igen csekély számban őssejteket. Legújabban a magzatvízből izoláltak csaknem ugyanolyan sokoldalú őssejteket, mint amelyek az embrióban vannak.

Az őssejt kutatáshoz és különösen a terápiához az őssejtek számát növelni kell. Erre az alapot az amerikai Ross Harrison, majd francia kollégája Alexis Carrel munkássága teremtette meg, amikor szövettenyésztés módszerét kidolgozták.

A legtöbb etikai kérdés az embrionális őssejtekkel történő kutatás és terápia esetén vetődik fel. A vita tárgya, hogy emberi életnek tekintjük-e a megtermékenyített petesejtet, vagy csak „magzatképződménynek”?

Az embrionális őssejtekhez három módon lehet hozzájutni:

- az abortusz miatt már elpusztított magzatról
- az in vitro megtermékenyített petesejt osztódásából, ez utóbbi két utat jelent:

- a) őssejt-nyerés céljából megtermékenyített petesejt, amit 14 napos koráig lehet felhasználni. Ezt a módszert etikailag a legtöbben elítélik, mert emberi lényt nem szabad „előállítani” mintegy használati tárgyként.
- b) az asszisztált humán reprodukció „lombikbébi” módszerénél a lefagyasztott és már feleslegessé vált megtermékenyített petesejt lehet az őssejt forrása.

A három módszer lényegében azonos, de valami különbség mégis van közöttük. Az abortusznál már a megsemmisített magzat sejtjeit használják fel. Az in vitro megtermékenyítés egyik formájában azért hozzák létre az emberi életet, hogy az a kutatás, vagy terápia tárgya legyen. A lefagyasztott, megtermékenyített, de feleslegessé vált, „halálra ítélt” sejt pusztulását maga a vizsgáló személy hajtja végre.

Az európai Etikai Csoport /EGE/ véleményezi és javaslatot tesz az őssejt kutatás szabályozására. Koránt sincs az egyes országok között összhang a tiltás vagy a felhasználás szabályozásában, így ezeket nemzeti felelősség körébe utalják. Ennek megfelelően Európa országaiban más-más törvények szabályozzák az embrionális őssejtek nyerését. Az emberi embriók létrehozását kutatási őssejt kinyerése érdekében Európában csak Belgiumban és az Egyesült Királyságokban engedélyezték, de 2007-től erre a célra EU-s pénz nem vehető igénybe.

Egy ország sem hozott törvényt a létszám fölötti embriókból való őssejt-kinyerés szabályozására. Három ország tiltja az őssejt előállítását az abortusz során elpusztított embriókból. Az embrionális őssejtekhez könnyebb hozzájutni az in vitro megtermékenyített petesejtből, mint az abortusz során elpusztított embriókból.

Az embrionális őssejtek előnye a köldökzsinórból és a felnőtt szervezetből előállított őssejtekkel szemben, hogy kevésbé differenciálódtak, ezért könnyebb felhasználni különböző szövetek előállítására.

Az Amerikai Egyesült Államokban a szövetségi költségvetés e célra szánt 250 millió dollárjából csak olyan projekteket támogat, amelyeket természetes úton elvételelt embriókból vett őssejtekkel folytatnak. Az abortuszból származó embriókkal való kísérletezést így nem tiltják, de szövetségi szinten nem is támogatják. Kalifornia viszont 2002-től olyan törvényt fogadott el, amely szerint kifejezetten a művi vetélésből származó őssejtekkel végeznek kutatásokat. Itt nem egyszerűen tűrésről, hanem támogatásról van szó: a törvény előírja, hogy az abortuszt kérő nőket tájékoztassák, hogy az embriót felajánlhatják az őssejt kutatáshoz. Az ilyen vizsgálatokra állami pénzt is folyósítanak.

Az Egyesült Államokban 2009 márciusa óta államilag is támogatható az őssejt kutatás. Barack Obama elnök ekkor oldotta fel az embrionális őssejt kutatás szövetségi finanszírozására vonatkozó nyolc éves tilalmat, melyet elődje George Bush rendelt el. Amerikai konzervatív körök tiltakoztak ez ellen, és az abortuszhoz hasonlítva az embrionális őssejt kutatást kifejezetten gyilkosságnak tartják.

A Katolikus Egyház tanítása szerint a fogantatás pillanatától kezdve emberi lényről van szó, és annak elpusztítása súlyos bűn. Az iszlámban nincs olyan központi hatóság, mint a Vatikán, így nincs egységes vélemény az emberi élet keletkezésének időpontjáról. A többség azt vallja, hogy a lélek a magzati élet 120. napján költözik a testbe. Ennek ellenére az egyiptomi Orvosi Tanács Elnöke úgy nyilatkozott, hogy

„az emberiók esetében emberi életről van szó, így csak a köldökzsinórból származó őssejt felhasználás engedhető meg.”

A köldökzsinórból származó őssejtekkel kapcsolatban nincs lényeges etikai vita. A méhlepényből a köldökzsinóron keresztül a megszületés utáni gyors vérgyűjtés a baba és az édesanya számára egyaránt fájdalom és kockázatmentes. Ha nem történik meg a köldökzsinór levétele, akkor ezt a hasznos vért a méhlepénnyel együtt szerves biológiai hulladékként megsemmisítik. Mennyire etikus vagy etikátlan a köldökzsinór vérének nem felhasználni? Ez azonban gazdasági kérdés is. A köldökzsinór vérének nagy szakértelemmel kell feldolgozni, és a sejteket mélyhűtött állapotban tárolni. Ez komoly összegbe kerül, amit a legtöbb országban, így hazánkban is a szülőknek kell fedezni. A fagyasztott vér tárolására 20 évre kötnek szerződést, s ha ez idő letelik és nem hosszabbítják meg – ami ismét pénzbe kerül –, a vér a készítő intézmény tulajdonába kerül. A módosabb szülők azért vállalják ezeket a költségeket, mert ha gyermekük esetleg súlyosan megbetegszik, ezek a sejtek életmentők lehetnek.

Az őssejt beültetés csak nagyon szigorú immunológiai feltételek esetén alkalmazható. Ha a betegnek saját őssejtjei vannak tárolva, az immunológiai szövődményekkel alig kell számolni. Az idegen /allogén transzplantáció/ őssejtet csak akkor lehet transzplantálni, ha a kapó és adó szervezet immunológiailag közel áll egymáshoz. Ennek a valószínűsége igen csekély. A nem rokonból származó őssejt transzplantáció megkönnyítésére 1986-ban az Egyesült Államokban központi nemzeti donorbankot hoztak létre, ahol az őssejtek immunológiai adatait tárolják.

1988-ban az Európai Vér és Csontvelő Transzplantációs Társaság kezdeményezésére megalakult a Nemzetközi Csontvelődonor Regiszter, ami önkéntes alapon jelentkező őssejt-donorok adatait gyűjti össze. Ehhez csatlakozott később a köldökzsinórvér-egységek gyűjtése és nyilvántartása. Ennek a regiszternek 1992 óta hazánk is tagja. A csontvelői donorok rendszerint a véradókból kerülnek ki. HLA típusú adataikat nyilvántartásba veszik. Sürgős szükség esetén a számítástechnikának köszönhetően hamar megtalálják a megfelelő donort, akitől csak akkor veszik le a csontvelőből a szükséges mennyiséget, ha a tárolt adatok szerint ő valóban megfelelő donor.

A közcélokot szolgáló szövetbankokban az adományozás az egész világon önkéntes. A köldökzsinór vér adományozói aláírásukkal egyszer s mindenkorra lemondanak a szövetmintáról, melynek adatait névtelenül, kódszámmal ellátva tárolják. Mintegy fél évig az „adományozó” kisbaba életét is figyelemmel kísérik, hogy minden szempontból egészséges-e, nem hordoz-e valamilyen örökletes betegséget. Ezek után véglegesen elvágják a még létező „virtuális köldökzsinórt” is, s a bankokban tárolt köldökzsinór vér már nem a babáé vagy a szüleié. Mégsem kell attól tartani, hogy a gyermek nem kaphatja meg saját őssejtjeit, ha netalántán szükség volna rá. A szövetazonosító a HLA-antigének alapján megállapított szövettani egyezésen alapuló keresés a kódolt minták közül is egyértelműen kiadja, hogy a legjobb donor maga a recipiens (kapó). Az adományok tárolásáért természetesen nem kell fizetni.

A nemzetközi regiszter csontvelői és köldökzsínórvér-összejtek tekintetében is szigorúan védett adatbázis. Az adatvédelem a gyógyítók szakmai és jogi védelmét is szolgálja. A nemzetközi adatbázisban a magyar szakemberek éppúgy kereshetnek donort betegeiknek, mint bármelyik külföldi kollegájuk. Tehát akinek magyarországi kezelőorvos nem talál donort, az tudhatja, hogy egyelőre számára az ideális donor nem is létezik. Fölösleges tehát emiatt külföldön próbálkozni.

Az Európai Parlament az önkéntes és térítésmentes adományozást, a nemzetközi regiszterhez csatlakozó donorok számát kiemelten kívánja támogatni a csontvelő és köldökzsínór összejek esetében. (2004/23 EK EU irányelve. 2004. 03. 29. EU „Ethical aspects”) A transzplantáció lehetősége és eredményessége attól is függ, hogy mennyi adatot tárolnak a bankban.

Össejtek nyerhetők az egészséges felnőtt ember csontvelőjéből is. Ezt vagy közvetlenül a csontvelőből veszik le, vagy olyan gyógyszeres kezelésnek vetik alá az adományozót, ami elősegíti az összejek kijutását a perifériás vérbe. Ezekről a kockázatokról részletesen kell tájékoztatni a leendő adományozót, mert ez a beavatkozás fájdalmas, és az összejek száma is kevesebb, osztódása lassúbb, mert öregebb szervezetből származik. Az összejt-nyerés ezen módszere költségesebb is.

A kezelés eredményessége nemcsak az immunológiai egyezéstől, hanem a beadott összejek számától is függ. Az USA-ban és Japánban olyan eljárást szabadalmaztak, melyek segítségével az összejek száma növelhető.

A düsseldorf-i Heinrich Heine Egyetemen csontvelő összejtekkel elősegítették a máj regenerációját, így kedvezőbbé tették a máj tumoros részének eltávolítását.

Az utóbbi években a magzatvízből *csaknem* olyan sokoldalú összejteket nyertek, mint az embrióból. Olyan módszert dolgoztak ki, mely sem az anya, sem a magzat egészségét nem károsította. Ezekből az összejtekből laboratóriumi körülmények között izom, csont, zsír, véredény, ideg és máj szöveteket tudtak előállítani.

Az összejt-terápia korántsem szövődménymentes. Még nagyon sok kérdés vár megoldásra, pl. a sejtek szaporodása nem vezet-e rosszindulatú daganatok képződéséhez? Biztos olyan szövet alakul-e ki az összejtből, amit tervezünk? Ezért a legtöbb országban szigorú korlátok közé szorított engedélyek birtokában folytathatnak kutatásokat és kezeléseket. Mégis több olyan állam van, ahol virágzik az összejt turizmus. Ezek közé tartozik: Ukrajna, Kína, Oroszország, Argentína és a Dominikai Köztársaság. Ezekben az országokban illegálisan, vagy legálisan, de az etikai szakmai szabályoknak nem megfelelő intézményekben, klinikákon folynak a beavatkozások. A közelmúltban hazánkban is kirobbant egy botrány, amikor nem megfelelő etikai és szakmai körülmények között folytattak kutatásokat és terápiás beavatkozásokat embrionális összejtekkel. Az orvoscsoport munkáját felfüggesztették és ellenük büntetőeljárást kezdeményeztek.

Hazánkban, mintegy 20 éve legálisan folynak összejtekkel kutatások és terápiás beavatkozások. A Szent László Kórházban 1992 óta végeznek összejt transzplantációt. Évente mintegy száz esetben, túlnyomó többségében rosszindulatú hematológiai betegségekben szenvedőknél. Sajnos a születések visszaesése miatt egyre nehezebb test-

vérdonort találni. A nem rokondonorból végzett átültetések súlyos szövődményekkel, sőt halállal is járhatnak. Minden terápia ellenére gyorsan halálhoz vezető betegségek esetében a kellő tájékoztatás és beleegyezés után indokolt ezt a terápiát alkalmazni. A következőkben röviden ismertetem a Szent László Kórházban akut fehérvérűségben szenvedő beteg történetét, aki őssejt transzplantációban részesült, és akit vese elégtelenség szövődmény miatt küldtek hozzám. A beteg kórlefolysását a Magyar Nefrológiai Társaság 2008-as kongresszusán ismertettük.

35 éves nő betegnél, akut myeloid leukémiát állapítottak meg. Ez a betegség őssejt transzplantáció nélkül halálos. Rokon hiányában idegen, felnőtt férfi perifériás vérből nyert őssejt beültetésben részesült. Az átültetés előtt saját kóros sejtjeit el kellett pusztítani, és így a védekezőképesség is jelentősen csökkent. A transzplantáció után is olyan gyógyszereket kellett adni, amely az immunrendszer működését csökkentette. Minden intézkedés ellenére a transzplantáció után súlyos, életveszélyes fertőzés lépett fel, amit heroikus küzdelemben sikerült legyőzni, de ennek következtében veseelégtelenség alakult ki. Az átültetés óta 5 és fél év telt el, fehérvérűsége gyógyult, veseelégtelensége krónikussá vált, de jelentősen javult. A beteg teljes időben dolgozik.

A felnőtt csontvelő őssejtjei erek újraképződését idézhetik elő, és így a végtag amputációját is megakadályozhatják. Szegeden a kemoterápia előtt a beteg saját vérből őssejteket gyűjtenek. A kemoterápia után ezeket a saját egészséges vérképző őssejteket adják vissza a vérképzés visszaállítására. Debrecenben saját csontvelőből származó őssejteket ültettek be az elhalt szívizomba, jó eredménnyel. Ezek a hazai eredmények is jól bizonyítják, hogy lehet eredményes őssejt átültetéseket végezni etikailag elfogadott módon is.

A Katolikus Egyház támogatja a felnőtt őssejtek felhasználását. A Vatikán 2,7 millió dollárt adományozott az Amerikai Marylandi Egyetem által irányított őssejt kutatásra. A Vatikán által finanszírozott kutatási tervben tevékenykedő orvosok fel akarják mérni a bélrendszerben található őssejtek felhasználásának lehetőségét. Ezeknek a sejteknek a gyűjtése egyszerű, akár egy rutin endoszkópos eljárással is lehetséges.

Az őssejt transzplantáció technikailag is bonyolult, és sokszor életveszélyes szövődményekkel jár. Vannak kutatók, kik őssejt beültetés helyett a szervezet minden szövetében meglévő „alvó” őssejteket szeretnék megfelelő helyen és időben aktiválni. Azt kutatják lehet-e, és ha igen, hogyan irányítani az őssejtek osztódását saját mikrokörnyezetükben.

A jövőben ma még nem, vagy csak alig gyógyítható olyan betegségek hatékony kezelését várjuk az őssejt terápiától, mint az Alzheimer-kór, a Parkinson-kór, a sclerosis multiplex, a cukorbetegség és különböző izomsorvadások.

Az idegrendszeri betegségek őssejt terápiájához a magzati és nem embrionális őssejteket lehet használni. Egy amerikai közlemény szerint az orrból nyert őssejt gerincvelőbe ültetésével sikeresen kezeltek autóbaleset okozta gerincvelői sérülést.

Az embrionális őssejtek klinikai alkalmazása egyelőre nem lehetséges, mert nem kizárt, hogy az idegrendszerbe akár csont, vagy más oda nem való szövetek kép-

zódnek. A másik veszély, ha az őssejtek olyan idegsejtekké fejlődnek, melyek új ideghálózatot vagy idegpályákat alakítanak ki, és ezzel kóros mértékben fokoznák az adott agyterület aktivitását.

A biotechnológiai ipar őssejtekből szöveteket, egyszerűbb szervek előállítását tervezi (szívbillentyűk, porckorongok) melyek beültetve átvennék beteg szervek működését.

Jelenleg Magyarországon az egészségről szóló 1997. évi CLIV. törvényben szabályozták az embrió kutatással kapcsolatos kérdéseket. Az embriót, ivarsejtet kizárólag meghatározott kutatási célok érdekében lehet felhasználni. Fontos kitétel, hogy embrió kutatási célból nem hozható létre, kutatáshoz csak a mesterséges megtermékenyítési eljárások során létrejött embriót szabad felhasználni. A felhasznált embriót nem lehet emberi szervezetbe visszaültetni, illetve a felhasznált embrió legfeljebb 14 napig tartható életképes állapotban.

Összefoglalás

Az őssejt terápia már ma is olyan betegségek gyógyításának eszköze, mely néhány évtizeddel ezelőtt még csak a fantasztikus irodalom témája lehetett. Az őssejt kutatása és terápiás alkalmazása azonban éles etikai vitákat váltott ki, mert a legkönnyebben hozzáférhető embrionális őssejtek a megfogant és elpusztított embrióból nyerhetők. Hazai példák is bizonyítják, hogy felnőttből származó őssejtekkel is nagyszerű eredmények érhetők el. A köldökzsínórból és a magzatvízből nyert őssejtek megközelítik az embrionális őssejtek tulajdonságait. A Katolikus Egyház erkölcsileg és anyagilag is támogatja a nem embrionális őssejt kutatásokat.

Irodalom

A. J. BECKER – E. A. McCULLOCH – J. E. TILL: Cytological demonstration of the clonal nature spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 197 (1963), 452–454.

L. E. SIMINOVITCH – E. A. McCULLOCH – J. E. TILL: The distribution of colony-forming cells among spleen colonies. *Journal of Cellular and Comparative Physiology* 62. (1963), 327–336.

B. E. TUCH: Stem cells a clinical update. *Australian family physician* 35. (2006/9) 719–721.

BODA Z. és munkatársai: Autologous bone marrow-derived stem cell therapy in patients with severe peripheral arterial disorder. *Orvosi Hetilap* 2008/149, 531–540.

KISS L. és munkatársai: Ósterápia alkalmazásának eredményei perifériás érbetegségekben. *Érbetegségek* XVII. 2010. 33–38.

D. ORLIC et al: Bone marrow cell regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410. (2001) 701–705.

JOBBÁGYI GÁBOR: Magzat kísérletek. In JOBBÁGYI GÁBOR: *Orvosi jog*. Szent István Társulat, Budapest 2007, 185–186.