

## ASPECTE ETICE PRIVIND RECOLTAREA SÂNGELUI DIN CORDONUL OMBILICAL ÎN SCOP DIAGNOSTIC

Elena Tătăranu<sup>1,2</sup>, Maria Stamatin<sup>1,2</sup>, Smaranda Diaconescu<sup>1,3</sup>,  
Angelica Cristina Marin<sup>1</sup>, Cornelia Săvescu<sup>1,3</sup>, Marin Burlea<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

<sup>2</sup>Clinica de Neonatologie, Maternitatea „Cuza Vodă”, Iași

<sup>3</sup>Clinica II Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași

### REZUMAT

Aprofundarea studiilor privind mecanismele genetice și epigenetice (determinate de mediu) ale atopiei a adus dezvoltări privind debutul intrauterin al alergiei, dovedit de prezența IgE în sângele cordonului ombilical. Depistarea acestor nou-născuți și includerea lor într-un program de îngrijiri specifice reduc morbiditatea ulterioară din cadrul marșului alergic cu efecte incontestabile asupra calității vieții și a costurilor de îngrijire medicală.

Creșterea dramatică a prevalenței atopiei în ultimele decenii sugerează importanța determinărilor IgE în cordonul ombilical. Utilizarea în scop diagnostic a sângelui cordonului ombilical impune însă legi și reguli clare care fac obiectul dezbaterii din prezenta lucrare.

**Cuvinte cheie:** consimțământ informat, sânge din cordon ombilical, atopie, IgE

### INTRODUCERE

Numeroase studii au evidențiat impactul unor factori de risc pentru alergii din perioada perinatală: vârsta mamei, sexul nou-născutului, numărul de sarcini anterioare, modul și sezonul nașterii, antecedentele personale patologice, eventuala medicație, istoricul familial de boli alergice și evenimente alergice înainte de sarcină, asupra eventualei prezențe a unei afecțiuni alergice și modalitatea de exprimare a acesteia.

Caracteristica principală care distinge persoanele atopice de non-atopice este predispoziția lor pentru dezvoltarea de anticorpi IgE antigen-specifiți atunci când este expusă în mod regulat la proteinele străine în doze mici frecvente (polen, praf sau alimente de lux) (Koning et al.1996). Tendința de a produce IgE este determinată genetic (Marsh DG, Meyer SDA, Bias WB 1981, 1551-9) și/sau secundar deviațiilor genice sub presiunea factorilor din mediu (mecanism epigenetic) (1,2).

IgE din sângele cordonului ombilical este o dovadă a sensibilizării specifice fetale deoarece

această imunoglobulină nu este transferată transplacentar.

Sângele din cordonul ombilical este una dintre propunerile actuale pentru utilizarea în diagnosticul atopiei la sugari, având în vedere corelarea nivelurilor crescute a IgE din sângele ombilical cu posibila dezvoltare a unei boli alergice.

Dezbaterea actuală dorește să ofere o analiză teoretică și critică a consimțământului informat, în vederea colectării sângelui din cordonul ombilical pentru cercetare, diagnostic sau tratament. Deoarece sângele din cordonul ombilical este adesea evaluat pentru potențialul său terapeutic și într-un plan secundar pentru cercetare sau donare predestinată, problemele din jurul consimțământului pentru recoltare, terapie și cercetare se suprapun în mare măsură.

### Fundalul științific al sângelui din cordonul ombilical

Sângele din cordonul ombilical este definit ca sângele placentar rezidual colectat din cordonul nou-născutului.

Adresa de corespondență:

Smaranda Diaconescu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași

E-mail: smaranda.diaconescu@umfiasi.ro

În 1924, Marcel Mauss, (n. 10 mai 1872, Épinal - d. 1 februarie 1950, Paris) sociolog, antropolog și etnolog francez, scrie o lucrare considerată esențială, *Essai sur le don (Eseu despre dar) - Forme et Raison de l'Échange dans les Sociétés Archaiques*, despre donare, primire și returnare – concepte biologice profunde descrise pentru prima dată (3).

Succesorul său, Alain Caille, în *Critique de la Raison Utilitariste* și în *L'Esprit du Don*, statuează că aceste gesturi sunt decisive pentru dezvoltarea societăților (6).

Numeroase studii au demonstrat că celulele stem din sângele ombilical se pot diferenția în diverse tipuri de celule, evidențiind astfel potențialul enorm de utilizare a acestora în scop diagnostic și terapeutic.

Studiile efectuate pe gemeni sugerează că specificitatea antigenică a sângelui din cordonul ombilical este puternic influențată de factori de mediu (5), în timp ce această alternativă este considerată de unii autori ca fiind puțin probabilă, aceștia din urmă susținând că anticorpii IgE par a fi rezultatul unei producții spontane nespecifice, având ca și cauză un proces de suprimare, mai degrabă decât de stimulare antigenică exogenă.

### **Cadrul juridic privind utilizarea sângelui din cordonul ombilical**

Majoritatea țărilor europene nu dețin nici o legislație specifică în ceea ce privește colectarea sângelui din cordonul ombilical și/sau depozitarea; doar câteva (ex. Italia) au adoptat norme stricte referitoare la această problemă. Când reglementările privind țesuturile/sângele uman sunt generale și nespecifice (ex.: Franța), sângele din cordon este considerat un țesut, deoarece celulele progenitoare hematopoietice pe care le conține sunt utilizate în transplantare (6).

Directiva Parlamentului European și a Consiliului aferent, privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea țesuturilor și a celulelor umane, adoptată la 02 martie 2004, face referiri la celulele hematopoietice progenitoare, dar exclude sângele și alte produse din sânge.

Comitetul European de Sănătate a Consiliului Europei a creat, de asemenea, un proiect de recomandare privind băncile de sânge pentru transplant autolog, rămas momentan la stadiul de opinie, nefiind încă adoptat de către Comitetul de Miniștri. În această recomandare sunt indicate următoarele (7):

1. *În cazul în care sunt stabilite bănci de sânge din cordonul ombilical, acestea trebuie să rezulte*

*din donarea altruistă și voluntară de sânge din cordonul ombilical și utilizate pentru transplant alogen și sau cercetări aferente.*

2. *Promovarea donării și realizarea băncilor de sânge din cordonul ombilical pentru uz autolog nu ar trebui să fie sprijinită de statele membre sau de serviciile lor de sănătate publică.*

3. *Informații exacte ar trebui să fie furnizate populației cu privire la avantajele și dezavantajele depozitării sângelui din cordonul ombilical.*

4. *În cazul în care depozitele de sânge sunt realizate, publicitatea și informațiile furnizate familiilor trebuie să fie corecte și consimțământul informat al pacientului trebuie obținut.*

5. *Băncile de sânge pentru transplant autolog care sunt realizate trebuie să respecte aceleași standarde de calitate și siguranță stabilite în cadrul Ghidului de siguranță al Consiliului Europei privind asigurarea calității organelor, țesuturilor și celulelor.*

Din anul 1999, România are un reprezentant în Comitetul de Transplant al Consiliului Europei (Prof. Dr. Irinel Popescu) și astfel s-au adoptat prevederile europene privind transplantul.

În anul 1998 a fost emisă prima lege modernă a transplantului în România – Legea nr. 2/1998 „privind prelevarea și transplantul de țesuturi și organe umane“, care stabilește toate condițiile de recoltare/transplantare de organe și țesuturi. Această lege a fost revizuită cu titlul VI „Privind prelevarea și transplantul de organe, țesuturi și celule de origine umană în scop terapeutic“ din Legea nr. 95/2006 „privind reforma în domeniul sănătății“, în care există, de asemenea, un capitol detaliat privind transplantul de celule și țesuturi; totodată aceste reglementări sunt actualizate.

### **Considerații etice privind sângele din cordonul ombilical**

Există mai multe principii și valori etice fundamentale ce pot fi considerate relevante pentru colectarea sângelui din cordonul ombilical:

- Principiul respectării demnității și integrității umane, care susține ideea non-comercializării corpului uman;
- Principiul autonomiei sau dreptul la autodeterminare bazat pe informații complete și corecte;
- Principiile justiției și solidarității privind accesul echitabil la serviciile de sănătate;
- Principiul binefacerii sau obligația de a face bine, în special în domeniul sănătății publice;
- Principiul non-nedreptății sau obligația de a nu face rău, inclusiv obligația de a proteja

grupuri și indivizi vulnerabili, obligația de a respecta viața privată și confidențialitatea;

- Principiul proporționalității, ce presupune menținerea unei balanțe între mijloace și obiective.

### Colectarea sângelui din cordonul ombilical în scop diagnostic

Probabil că nivelurile de IgE din sângele din cordonul ombilical, la care se adaugă un posibil transfer placentar matern al acestei imunoglobuline, sunt rezultate în primul rând dintr-o reacție imună fetală intrauterină la alergeni și alți factori (exemplul cel mai cunoscut este fumatul), reacție realizată pe un fundal de bază reprezentat de determinanți genetici ai mamei.

Câteva constatări sprijină rolul nivelurilor de IgE din sângele din cordonul ombilical ca marker de predicție a sindroamelor atopice (1, 2, 8), ipoteză susținută prin următoarele: fătul poate produce IgE pornind de la 11 săptămâni de gestație (9), IgE matern nu trece bariera placentară (10) (prezența IgE matern e explicată de unele studii prin posibila contaminare), corelații între un nivel ridicat de IgE la nou-născuți și tendința de a dezvolta o boală atopică în timpul copilăriei sau la maturitate (11).

Alți markeri identificați în sângele din cordonul ombilical, care au fost evaluați ca predictorii ai bolilor alergice sunt numărului de eozinofile, scăderea celulelor T supresoare, creșterea limfocitelor Th2, anumite fenotipuri ale  $\alpha$ -1-antitripsinei, IgG specific anti- $\beta$  lactoglobulină, nivelurile IL4 și interferon gamma, aceștia fiind implicați și în reglarea IgE.

### Consimțământul informat în colectarea sângelui din cordonul ombilical

Consimțământul recoltării sângelui din cordonul ombilical prezintă multe considerații comune cu acordul formulat în alte situații de donare de țesut, cercetare și/sau terapie. Astfel, este util să înțelegem contextul istoric în care au apărut practicile formale de obținere a consimțământului atât din punct de vedere etic, dar mai ales justificarea sa integrată în principiul autonomiei.

Principiul respectului pentru autonomie a apărut în timpul ultimului sfert de secol XX, ca justificare primară a practicilor de obținere a consimțământului informat în medicina clinică și de cercetare biomedicală (12). „Triumful autonomiei“ în bioetică este descris ca o concepție total opusă „paternalismului“ care a predominat anterior practica medicală și de cercetare și, în general, cu tradiția lui Hipocrate (13,14). Ideea consimțământului infor-

mat a evoluat în timpul unei perioade îndelungate și a fost modelat de mai mulți factori și transformări sociale. Aceste concepte de autonomie au o importanță extraordinară în contextul asistenței medicale și în practica obținerii consimțământului informat. Cercetătorii care lucrează cu subiecți umani au ca scop final acumularea de cunoștințe ce ulterior vor contribui la sănătatea și bunăstarea umană. În acest proces este, fără îndoială, necesar să se asigure că aceste considerente ce țin de binele societății nu sunt atinse cu prețul sacrificiului uman, iar autonomia personală a indivizilor este respectată chiar dacă aceștia sunt considerați subiecți.

Problema centrală baleiază în jurul dezbaterii apartenenței sângelui din cordonul ombilical. Biologic, aproape toate componentele cordonul ombilical și conținutul său aparțin din punct de vedere genetic sugarului, nu mamei (cordonul ombilical derivă embriologic din alantoidă).

În această măsură copilul este un donator involuntar de sânge și/sau țesuturi, cu mama de multe ori în calitate de proxy pentru semnarea consimțământului informat.

Momentul solicitării consimțământului informat a rămas un subiect controversat în practica clinică (15). Două distincții sunt importante în acest sens: prima, între consimțământul informat pentru colectarea sângelui din cordonul ombilical versus stocarea/utilizarea acestuia, iar cea de-a doua între colectarea în utero versus cea ex-utero. S-a ajuns la un consens general care susține că, consimțământul informat pentru recoltarea, stocarea și utilizarea sângelui din cordon trebuie obținut înainte de declanșării travaliului (15).

Organizațiile profesionale din Statele Unite, Canada și Marea Britanie susțin că consimțământul matern este necesar și suficient pentru donarea de sânge din cordonul ombilical; acesta fiind, de altfel și standardul de practică în programele naționale de recoltare a sângelui ombilical în aceste țări (16, 17). Multe recoltări se realizează *in vivo*, în cea de-a treia etapă a travaliului, înainte de expulzia placentei, astfel încât aceasta poate fi considerată o „extensie“ a corpului femeii, iar recoltarea sângelui din cordonul ombilical ca o manevră asupra mamei și nu asupra copilului (18). Chiar și pentru colectarea ex vivo, sângele ombilical poate fi considerat ca un produs al travaliului mamei în cursul nașterii.

Netcord-FACT, organizația cu cea mai mare recunoaștere mondială în domeniul terapiilor celulare, sugerează o flexibilitate mai mare în stabilirea perioadei de obținere a consimțământului pentru recoltarea sângelui ombilical, permițând obținerea consimțământului inițial, în orice moment

anterior expulziei (după o detaliere a scopului principal, a beneficiilor, riscurilor și a manevrelor ce urmează a fi efectuate) și a celui scris, la o dată ulterioară. De aceea, în cazurile în care consimțământul complet nu poate fi obținut în perioada prenatală, aceste ghiduri par să permită abordarea viitoarelor mame în timpul travaliului; odată ce sângele din cordonul ombilical a fost recoltat și testat (și numai dacă mostra se dovedește a fi viabilă clinic), mamele vor fi abordate în perioada post-partum (de obicei în primele 48 ore, având în vedere necesitatea controlului calitativ) în scopul de a consimți depozitarea și utilizarea sângelui recoltat.

Părinții trebuie informați că sângele ombilical va fi folosit pentru determinarea nivelurilor unor indicatori biochimici și celulari și că ei vor fi informați asupra rezultatelor și a potențialelor patologii, clarificând în același timp că mostrele colectate vor fi utilizate exclusiv în scopuri de cercetare și terapeutice, iar ligaturarea precoce nu va produce complicații și că sângele neonatal nu va fi blocat în placentă.

Legitimitatea utilizării sângelui din cordonul ombilical fie în caz de stocare, fie în caz diagnostic trebuie atent evaluată în funcție de opțiunile terapeutice. De multe ori acestea promit mult mai mult decât pot oferi, ceea ce ridică serioase probleme de etică medicală.

Astfel de manipulări trebuie să fie operate în condiții stricte și justificate din punct de vedere

diagnostic și terapeutic pentru viitoare recoltări, să nu fie de natură ipotetică și să aibă indicații precise. Din perspectivă economică, este posibil ca această practică să determine discriminări sociale deoarece, din cauza limitărilor conferite de costurile aferente, nu poate fi aplicată extensiv la toți pacienții, nici măcar ca metodă de screening.

## CONCLUZII

Nivelurile IgE din sângele ombilical sunt considerate un factor predictiv al patologiei alergice la copil. Nu există suficiente date care să explice influența caracteristicilor materne și paterne, a placentei, a tributelor fetale și a mediului înconjurător asupra acestui marker și care să facă obligatorie recoltarea sângelui ombilical.

Există la scară largă o lacună în ceea ce privește obținerea consimțământului informat privind colectarea sângelui ombilical în scopuri diagnostice, în special în ceea ce privește nivelurile IgE ca și factori predictivi puternici ai sensibilității atopice.

În teorie, consimțământul informat este o dovadă de respect față de pacient, iar practica de obținere a acestuia a evoluat ca un răspuns la numeroasele abuzuri din domeniul cercetării medicale și ca un mod de a contracara aceste acuzele de abuz în practica medicală.