

ТРЕХМЕРНАЯ БИОПЕЧАТЬ ОРГАНОВ: ЭТИЧЕСКИЕ И ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

А. Мелерзанов¹, кандидат медицинских наук,

А. Мишра¹,

Н. Мантурова², доктор медицинских наук

¹Московский физико-технический институт

²РНМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

E-mail: m83071@gmail.com

3D (трехмерная) биопечать – перспективная альтернатива донорству, которая должна решить проблему нехватки донорских органов. Однако существует ряд этических и законодательных вопросов, которые необходимо решить к моменту создания первых пригодных для трансплантации органов (3D-конструкций) и осуществления первых пересадок.

Ключевые слова: трансплантология, трехмерная биопечать, этика, законодательство, клеточные технологии.

Трансплантация органов – признанный метод лечения при терминальном состоянии функции органа реципиента. Трансплантация в России регулируется Законом Российской Федерации (РФ) от 22.12.92 №4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» в редакции № 91-ФЗ от 20.06.00, №160-ФЗ от 16.10.06, №15-ФЗ от 09.02.07). «Трансплантация (пересадка) органов и (или) тканей человека является средством спасения жизни и восстановления здоровья граждан и должна осуществляться на основе соблюдения законодательства Российской Федерации и прав человека в соответствии с гуманными принципами, провозглашенными международным сообществом, при этом интересы человека должны превалять над интересами общества или науки» (ФЗ-91 от 20.06.00) [1].

Нехватка пригодных для пересадки органов является огромной проблемой. Согласно данным Американского департамента здоровья и медицинской помощи, 21 человек в день умирает, не дождавсь пересадки [2]. На 31.12.14 в РФ функционировали 44 центра трансплантации органов, из которых трансплантацию почки осуществляли 36, печени – 14, сердца – 9, поджелудочной железы – 5, легких – 3. Лист ожидания трансплантации почки в 2014 г. включал в себя 4636 потенциальных реципиентов (примерно 16% от 29 тыс. пациентов, получающих диализ). Уровень донорской активности в 2014 г. составил 3,2 на 1 млн населения [3].

Если учесть развитие современных медицинских технологий и рост продолжительности жизни, очевидно, что потребность в донорских органах будет возрастать [4], как и нехватка донорских органов, а развитие трехмерной биопечати дает потенциальным реципиентам шанс на получение сконструированного биологического трансплантата, который способен частично или полностью восстановить утраченную функцию.

Основная цель трехмерной биопечати – создание тканеинженерной конструкции с применением клеточного материала, наносимого на биологическую или синтетическую подложку. В регенеративной медицине тканеинженерные

конструкции имплантируются в тело путем хирургического вмешательства. Трехмерные тканеинженерные конструкции могут использоваться также для тестирования лекарственных средств – как для их разработки, так и для персонализированного подбора, могут применяться в симуляционной медицине.

Клеточный материал и подложку можно получить из разных источников. Клетки могут быть аутологичными, включая индуцированные плюрипотентные, аллогенными, эмбриональными и ксеногенными. Подложка также может представлять собой аллогенный или ксеногенный, биологический или синтетический материал. С понятиями конечного продукта, производителя материалов для изготовления, патентоспособности связан ряд вопросов, требующих законодательного регулирования. Важен также вопрос о показаниях к использованию тканеинженерных трансплантатов – временных и постоянных; здесь, помимо юридических вопросов, возникает вопрос об этичности применения таких конструкций.

Современное международное и национальное законодательство запрещает торговлю человеческими органами в любых вариантах [5]. В частности, в Европе действует соответствующая директива ЕС (2010/45) [6], которая входит в национальное законодательство европейских стран. Принят ряд документов, регулирующих перемещение и использование донорских органов [7]. Все перечисленные и остальные документы, принятые странами ЕС и другими государствами в период 2007–2015 гг., касаются только легальных и этических аспектов забора, транспортировки и трансплантации человеческих органов, полученных от живых или погибших доноров.

Никаких легальных документов, регулирующих вопросы, связанные с трансплантацией тканеинженерно сконструированных органов, не существует, так как пока выполнены лишь единичные операции по экспериментальной трансплантации человеку полых органов, созданных в биореакторе с применением аутологичных клеток и подложек из нанокompозитных материалов [8] или коллагеновых конструкций [9]. В биореакторе создавались также конструкции кожи и хряща [10], но не паренхиматозных органов, обладающих более сложной архитектурой и функциями. Первая попытка экспериментальной трансплантации напечатанного на трехмерном принтере паренхиматозного органа (щитовидной железы) предпринята в России в 2015 г. [11].

В ортопедии уже используются персонализированные титановые конструкции, полученные путем трехмерной биопечати [12]. Трехмерные, напечатанные на принтере конструкции применяются для реконструкции костей черепа, а также в челюстно-лицевой хирургии, активно внедряются в стоматологии. Расширяется применение трехмерной печати для восстановления утраченных конечностей и других частей тела [13], в том числе для создания бионических протезов, регулируемых посредством интерфейса мозг–компьютер.

Существует несколько технологий биопечати: использование «биочернил» – клетки в жидкой форме наносятся на субстрат, как в обычном трехмерном принтере с применением термических либо акустических сил для выброса капли; другой метод – микроэкструзия – позволяет использовать гидрогели и биополимеры [14]; 3-й метод – лазерный биопринтинг – обеспечивает послойное наложение клеток для создания тканей и (в перспективе) органов [15]. Во всех слу-

чаях при трехмерной биопечати используются клетки человека, которыми заселяются подложки в соответствии с компьютерным моделированием органов [16].

Несмотря на то, что технология трехмерного биопринтинга только начинает развиваться и пока позволяет создавать лишь небольшие конструкции и полые органы, перспективы биопечати очевидны. Развитие трехмерной биопечати, включая создание новых типов подложек и программного обеспечения для компьютерного дизайна и печати органов, дало надежду пациентам, ожидающим трансплантации. Однако следует отметить, что развитие этой новой области медицинской науки законодательно никак не регулируется. Поскольку создание законодательных норм, регулирующих новые области медицинской науки, — процесс чрезвычайно сложный и длительный, как мы видим на примере проекта Закона о клеточных технологиях, считаем, что уже сейчас следует начать разработку законодательных актов, регулирующих трехмерную биопечать, чтобы они существовали к моменту появления первых пригодных для клинического применения органов (предположительно — через 7–10 лет).

Наиболее вероятно, что для биопечати будут использоваться незрелые или индуцированные плюрипотентные аутологичные клетки, так как они не вызывают реакции отторжения. К тому же это не вызовет значительных дискуссий, касающихся этической стороны дела, как в случае применения аллогенных и тем более эмбриональных клеток. Кроме того, развитие технологий получения индуцированных плюрипотентных клеток открывает прекрасные перспективы для аутологичной биопечати. Однако в ряде ситуаций аутологичные клетки не могут быть применены, в частности в случае наличия генетических заболеваний. Кроме того, деление «взрослых стволовых клеток» ограничено, что также ограничивает их использование для биопечати органов, которые могут быть применены для ауто-трансплантации. Тем не менее тенденция к аутологичному применению клеток наиболее выражена. При этом могут использоваться не только находящиеся все большее применение мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [17], но и клетки, получаемые из плаценты, пупочного канатика и пуповинной крови.

Проект Федерального закона «О биомедицинских клеточных продуктах» [18] имеет погрешности; в частности, в нем недостаточно учтена разница между применением аутологичных и аллогенных продуктов клеточных технологий. При этом дискуссия о расширении прав пациента на использование собственных клеток продолжается [19]. Обсуждение прав собственности на биоматериалы началось почти одновременно с появлением первых работ о МСК [20]. Особенно остро вопрос о праве на применение собственных клеток и клеточных продуктов стоит в эстетической регенеративной медицине, где фактически давно применяются аутологичные клетки стромально-васкулярной фракции при липофилинге и липоскульптуре [21].

Крайне важен также вопрос об источнике финансирования как разработок, так и клинического применения «напечатанных» органов. Необходимо решение об отнесении трансплантации созданных с помощью трехмерной биопечати органов к высокотехнологичным видам медицинской помощи с введением принятых в системе обязательного медицинского страхования тарифов, квот и пр. Весьма сложно классифицировать пересадку таких органов. Сразу возникает вопрос, является ли «напечатанный» орган трансплантатом

или медицинским изделием. От этого зависит то, каким законом регулируется его применение, к какому виду лицензируемой медицинской помощи относится трансплантация, как регистрируется и т.д.

Многие вопросы касаются трансплантата: источник клеток, природа подложки, стабильность трансплантата, возможные побочные эффекты и реакция «хозяин против трансплантата», особенно в случае применения аллогенных клеточных линий, когда возможно развитие и обратной реакции (трансплантат против хозяина). Все перечисленные моменты вызывают дискуссии, и ответы на перечисленные вопросы должны быть утверждены определенным порядком. Отдельный вопрос — о применении ксеногенных материалов. Благодаря современным технологиям геномной инженерии могут быть созданы генетически модифицированные животные [22], способные стать донорами соединительнотканых каркасов (подложек) для последующего засеивания человеческими клетками с целью создания трансплантатов. При этом приходится опасаться переноса зоонозных инфекций и вирусов; кроме того, из религиозных соображений применение этой технологии в отдельных странах может быть ограничено.

Важный вопрос — показания к пересадке органов. Сегодня потоки донорских органов контролируются международными и национальными законодательствами, запрещающими их коммерческое применение. Трансплантация осуществляется по жизненным показаниям людям из реестра (очереди) в соответствии с утвержденным порядком в специализированных медицинских учреждениях при строгом учете. Создание медицинского изделия в виде трансплантата резко повысит доступность трансплантации и может привести к размыванию показаний и созданию нового бизнеса — улучшение качества жизни. Отсутствие прозрачного регулирования может привести к злоупотреблению новыми возможностями и пересадками без достаточных показаний. Существуют 2 подхода: безусловно бесплатная сдача биоматериала, как при трансплантации органов [23], и оплачиваемое донорство — как при донорстве других биоматериалов.

При оплачиваемом донорстве (например, сдача клеток стромально-васкулярной фракции, полученной из жировой ткани), при котором в отличие от донорства органов речь не идет о существенном вреде здоровью, этические нормы соблюдены. Однако требуются детальное описание количества сдаваемых биоматериалов, указание частоты сдачи, критериев здоровья для разрешения донорства и пр. Необходимо также предусмотреть возможность анонимного донорства и защиту информации о доноре в целом.

Особая проблема — патентование технологии и собственной клеточной линии для создания органов с помощью трехмерной биопечати. Возможно ли создание коммерческого продукта с применением аллогенных клеток донора [24]? Возникает также вопрос об этичности патентования технологии создания трехмерной биопечати органов, так как это может ограничить доступность трансплантации для лиц, нуждающихся в ней по жизненным показаниям. Сегодня законодательство запрещает патентование продуктов, существующих в естественном виде, однако генетически модифицированные продукты патентуются [25]. Поскольку «напечатанный» орган будет содержать естественные продукты в виде клеток, можно ли будет его запатентовать?

Еще одна проблема — доклинические и клинические исследования. Технологии трехмерной биопечати должны быть

отработаны на животных моделях. Поэтому следует создать соответствующие протоколы и оценить этическую сторону вопроса (минимизация страданий животных и забор человеческого материала для эксперимента). Необходимо правильно оформить документацию для последующих клинических исследований, соблюсти все нормы по получению информированного согласия донора на забор у него клеточного материала, в доступной форме разъяснить ему дальнейшую судьбу забранных биоматериалов. Следует также разъяснить все преимущества и риски потенциальным реципиентам [26]. Статистика смертности пациентов, не дождавшихся трансплантации, удручает. Поэтому пациенты из очереди на трансплантацию – это потенциальные участники клинических исследований. Тем не менее должны быть разработаны критерии включения людей из реестра в программу клинических исследований.

Таким образом, несмотря на очевидную перспективность развития трехмерной биопечати, до внедрения трансплантации «напечатанных» органов в клиническую практику предстоит решить ряд сложных этических и регуляторных вопросов.

Литература

1. www.garant.ru
2. The Need Is Real: Data, U.S. Dep't Health&Hum. Services, <http://www.organdonor.gov/about/data.html>
3. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в РФ в 2014 VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантол. и искусственных органов. – 2015; 17 (2): 7–22.
4. Varkey M., Atala A. Organ Bioprinting: A closer look at Ethics and policies / Winston-Salem, North Carolina, USA: Wake Forest Institute for Regenerative Medicine.
5. Consolidated versions of the Treaty on European Union and the Treaty on the Functioning of the European Union and the Charter of Fundamental Rights of the European Union. <http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-6655-2008-REV-8/en/pdf>
6. Organ transplantation legal aspects: <http://www.drze.de/>
7. Communication from the commission: <http://ec.europa.eu/health>
8. Macchiarini P. Bioartificial tracheobronchial transplantation. Interview with Paolo Macchiarini // Regen Med. – 2011; 6 (6 Suppl.): 14–5.
9. De Filippo R., Kornitzer B., Yoo J. et al. Penile urethra replacement with autologous cell-seeded tubularized collagen matrices // J. Tissue Eng. Regen Med. – 2015; 9 (3): 257–64.
10. Atala A. et al. Engineering Complex Tissues, 4 SCI // Translational Med. – 2012; 160 (2): <http://stn.scicncemag.org/content/4/160/160rv12>.
11. 3D Bioprinting Solutions Succeeds in Performing the First 3D Printed Thyroid Transplant by Clare Scott. Nov 4, 2015. 3D Printing, Health 3D Printing.
12. First 3D Printed Titanium Jaw Implant Successful, Brooke Kaclin, 3D Printer World (Aug. 16, 2013). <http://www.3dprinterworld.com/article/first-3d-printcd-titanium-in-jaw-implant-successful>
13. The Future of Prosthetics: 3D Printed Nose, Ear and Eye, 3DERS (Nov. 8, 2013), <http://www.3ders.org/articles/20131108-the-future-of-prosthetics3d-printed-nose-ear-and-eye.html> (describing the printing of ears, noses, and eyes).
14. Nair K. et al. Characterization of Cell Viability During Bioprinting Processes // Biotech. J. – 2009; 1168: 1174–5.
15. Michael S. et al. Tissue Engineered Skin Substitutes Created by Laser-Assisted Bioprinting Form Skin-Like Structures in the Dorsal Skin Fold Chamber in mice // PLoS One. – 2013; 8 (3): e57741.
16. Mironov V. et al. Organ Printing: Tissue Spheroids as Building Blocks // Bioprinting. – 2009; 30 (12): 2164–74.
17. Zaher W. et al. An Update of Human Mesenchymal Stem Cell Biology and Their Clinical Use // Arch. Toxicol. – 2014; 88: 1069–76.
18. Проект Ф3 «О биомедицинских клеточных продуктах» <http://www.rosminzdrav.ru/>
19. Chirba M., Noble A. Our Bodies, Our Cells: FDA Regulation of Autologous Adult Stem Cell Therapies. Bill of Health Petrie-Flom Center <http://blogs.harvard.edu/>
20. Richard E. Body Parts, Property rights and the ownership of Human biological materials // J. Law Technol. – 1997; 10 (2): 240.
21. Мелерзанов А., Мантурова Н. Минимально манипулированный клеточный продукт в пластической хирургии и регенеративной медицине // Врач. – 2015; 8: 78–80.
22. Зиновьева Н.А., Мелерзанов А.В., Петерсен Е.В. и др. Использование трансгенных GAL-KO свиней в ксенотрансплантации: проблемы и перспективы // Сельскохозяйственная биология. – 2014; 2: 42–9.
23. Thasler W. et al. Charitable State-Controlled Foundation Human Tissue and Cell Research: Ethic and Legal Aspects in the Supply of Surgically Removed Human Tissue for Research in the Academic and Commercial Sector in Germany // Cell Tissue bank. – 2003; 49: 51.
24. Williams Faulkner G. et al. Patenting of Stem Cells // Regenerative Med. – 2006; 80: 697.
25. Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc., 113 S. Ct. 2107 (2013).
26. Kapp M. Ethical and Legal Issues in Research Involving Human Subjects: Do You Want a Piece of Me? // J. Clin. Pathol. – 2006; 59: 335–7.

THREE-DIMENSIONAL BIO-PRINTING OF ORGANS: ETHICAL AND LEGISLATIVE ASPECTS

A. Melerzanov¹, Candidate of Medical Sciences; **A. Mishra¹**, **N. Manturova²**, MD
¹Moscow Institute of Physics and Technology
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

3D (three-dimensional) bio-printing is a promising alternative to donation, which must solve the problem of donor organ shortage. However, there are a number of ethical and legislative problems that should be solved by the time that the first transplantation-suitable organs (3D constructions) are designed and the first transplantations done.

Key words: three-dimensional bio-printing, ethics, legislation, cell technologies.