

BANCA DE ȚESUTURI ȘI CELULE ÎN ASIGURAREA SĂNĂTĂȚII POPULAȚIEI

Viorel NACU,
Școala de Management în Sănătate Publică,
USMF Nicolae Testemițanu,
Laborator Inginerie tisulară și Culturi celulare,
Banca de Țesuturi Umane, IMSP SCTO

Summary

The tissue and cellular bank role in ensuring population health

This article represents an overview of the modern activities in tissues and cells banking activity for transplantation, including in the Republic of Moldova. It describes the types of tissues banks and grafts, history of tissue and cells harvesting, processing and preservation. It provides an analysis of the European and national legislation in this area and discusses the needs of modern medicine in such medical structures.

Keywords: human tissue bank, tissue grafts, cells graft, advanced treatment medical products.

Резюме

Тканевой и клеточный банк в обеспечении здоровья населения

Эта статья представляет собой обзор актуальных проблем, связанных с банковской деятельностью в области консервации тканей и клеток для трансплантации, в том числе в Молдове, видов банков и трансплантатов. Также проанализированы история консервации тканей, европейское и национальное законодательства в этой области, современные потребности медицины в таких медицинских структурах.

Ключевые слова: человеческие ткани, консервация тканей, стволовые клетки, передовые медицинские продукты для лечения.

Introducere

O gamă foarte largă de țesuturi pot fi donate pentru transplant. Multe dintre aceste țesuturi pot fi donate doar după moarte, însă unele pot fi colectate și de la donatorii vii. Țesuturile donate pentru transplant după deces sunt acumulate într-un fond comun, pentru a fi utilizate în funcție de necesități și, de obicei, nu pot fi direcționate către o anumită persoană. În unele cazuri, celulele din măduva osoasă, dedicate transplantării, pot fi donate de către o persoană unei alte persoane concrete (de exemplu, donarea de către o rudă apropiată, mamă, frate; sau în caz de colectare a sângelui ombilical de la nou-născut pentru un frate mai mare bolnav de leucemie). În general, însă, țesutul donat este recomandat de a fi folosit pentru uz general, pentru persoanele care necesită acet tip de grefe. Sunt cazuri în care un țesut ar putea fi stocat ca autogrefă; de exemplu, o porțiune din calota craniană, atunci când, după intervenția chirurgicală, ea nu poate fi reaplicată în defect, din cauza unui proces septic, dar se aplică peste un timp, după înlăturarea acestui proces inflamator [1, 9, 20].

Transplantul de țesuturi și organe, în ultimele decenii, a devenit tot mai frecvent. Astfel, pe parcursul anului 2012, în țările Uniunii Europene, cu o populație de peste 500 milioane de locuitori, au fost transplantați 18854 rinichi, 6845 ficate, 1960 inimi, 1756 pulmoni, 825 pancreasuri, 34 de intestine. În total, au fost supuși transplantului 30274 de pacienți [27]. Referitor la transplantul de țesuturi umane, de exemplu în Franța, care are o populație de 65,3 milioane de oameni, s-au transplatat – în anul 2012 – 4372 cornee, 295905 grefe de piele, 207 țesuturi cardiace (valve), 1341 vase sangvine, 31540 țesuturi musculo-scheletale și 2398 grefe din membrana amniotică [27].

În Republica Moldova, pe parcursul anului 2013, au fost transplantate numai 40 de grefe de cornee alogene, peste 200 de grefe osoase, piele și tendoane. Totodată, nu este încă stabilită necesitatea de diferite tipuri de grefe de țesuturi și celule pentru IMSP din Republica Moldova [4].

Stocarea de țesuturi a devenit un element important pentru medicina contemporană, deoarece aceste alogrefe sunt utilizate pentru restabilirea defectelor tisulare. Banca de os asigură ortopedia-traumatologia, neurochirurgia, oncologia cu grefe scheletice, necesare pentru a recupera defectele diverselor segmente osoase, apărute ca urmare a rezeceției unor porțiuni de os afectate (tumori, osteite), sau în rezultatul pierderii de substanță osoasă în traume [26, 30, 33].

L. Ollier a prezentat, în 1858, la Lyon, pentru prima dată, o lucrare științifică referitoare la utilizarea grefelor osoase, în particular a xenogrefelor. Prima alogrefă osoasă la om a fost utilizată de Mac Even în 1878, la Glasgow, Marea Britanie, dar nu s-a bucurat de succes, din cauza complicațiilor de natură infecțioasă. E. Lexer, în anul 1925, a raportat despre utilizarea a 34 de alogrefe articulare, constatând rezultate pozitive în 50% cazuri. Primele loturi importante de grefe osoase au fost utilizate în pseudartroze și în artrodeze lombosacrate de către frații R. și J. Judet în 1954, Sicart-Mouly, Merle d'Aubigné (1966), M. Volkov (1970), C. E. Ottolenghi (1972) etc. [26, 28, 39].

În Republica Moldova, transplantul de țesuturi a început în anul 1960, preponderent prin utilizarea țesuturilor scheletice congelate sau liofilizate, importate din Kiev, Harkov și Moscova (os lung cortical și spongios). În anul 1962, sub egida profesorilor L. Gladîrevski și N. Testemițanu, a fost fondat Laboratorul de conservare a țesuturilor în cadrul Stației Republicane de Transfuzie a Sângelui, în baza Ordinului Ministerului Sănătății RM, nr. 46 din 28.02.1962.

În anul 1967, laboratorul a fost transferat la Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie. Pe parcursul a 50 de ani de activitate, au fost preparate alogrefe pentru chirurgia plastică și reconstructivă – peste 30 000 grefe din os cortical și spongios, tendon-os-tendon, grefe de cartilaj, alotendoane și semiarticulații [26].

De la 1 noiembrie 2011, prin hotărârea Ministerului Sănătății, a fost creată Banca de Țesuturi în cadrul IMSP SCTO, într-un spațiu adaptat pentru acest gen de activitate (filtru de intrare, cameră curată, sector de stocare, sector de distribuire etc.), fiind dotat cu utilaj care permite diversificarea metodelor de conservare și lărgirea spectrelor grefelor prezervate (cornee, vase, valve cardiace, sânge ombilical etc.). Ea este unica Bancă de țesuturi în Republica Moldova și este destinată asigurării IMSP-urilor din țara noastră cu grefele tisulare necesare pentru tratamentul pacienților cu defecte tegumentare posttraumatice și postrezecționale [26, 31].

O bancă de țesuturi modernă trebuie să fie o unitate autonomă, dotată cu utilaj modern de prelevare, conservare și depozitare a grefelor osoase, în corespundere cu cerințele înaintate de structurile de profil ale Uniunii Europene și serviciile sanitare naționale autorizate.

Tipurile de bănci

Băncile, în funcție de fondatori, pot fi *private* sau *publice* (de stat).

Conform țesuturilor prelevate, procesate și stocate, există:

- Bănci de țesuturi scheletice (Bancă de os);
- Bănci de ochi (cornee, membrană amniotică);
- Bănci de sânge ombilical și/sau măduvă osoasă;
- Bănci mixte de țesuturi și celule.

Din momentul prelevării și până la transplantarea grefei, se parcurg o serie de etape, sistematizate după un anumit protocol, structurat în funcție de sursa folosită pentru prepararea grefei. Fiecare grefă este înregistrată în baza de date informatizată, specificându-se: data recoltării, proveniența (specia, circumstanțele recoltării, regiunea anatomică), forma, lungimea, lățimea, diametrul, greutatea și alte teste de laborator conform procedurilor-standard de operare, elaborate în Banca de țesuturi pentru fiecare tip de grefă [3, 5, 6, 10, 22].

Organismul matur posedă capacități de autoreparare și, în acest sens, un rol important este atribuit celulelor stem capabile, în caz de necesitate, să stea la baza formării diferitelor țesuturi. Pioneratul în efectuarea acestor cercetări îi aparține savantului rus A. Fridenștein, care a inițiat studiul acestor celule nu numai în calitate de predecesoare hematopoietice, dar a început și lucrul de elucidare a rolului lor în regenerarea altor țesuturi [2].

Actualmente, multiple cercetări au pus în evidență faptul că celulele din măduva osoasă, crescute în laborator în condiții specifice, se dezvoltă în celule osoase, cartilajinoase, adipoase și musculare. Astfel, celulele măduvei osoase sunt o

sursă nu numai pentru celulele hemopoietice, ci și pentru cele mezenchimale, dezvoltarea cărora poate fi direcționată în formarea *in vitro* a celulelor necesare. Probabil, după prelucrarea corespunzătoare și inocularea în mediul respectiv, aceste celule pot fi capabile să restabilească integritatea morfologică și cea funcțională a țesuturilor în regiunea administrării [1, 2, 7, 26].

Prima Bancă de celule stem a fost inaugurată în 1990, în SUA, în prezent existând în lume mai multe unități de acest fel. În pofida discuțiilor controversate privind eficacitatea, siguranța și oportunitatea utilizării celulelor stem în terapia umană, se lărgeste spectrul maladiilor în care se studiază activ eficiența lor în tratament: hematologie (leucemiile); cardiologie (infarctul miocardic); endocrinologie (diabetul); dermatologie (bolile țesutului conjunctiv); oncologie (leucemiile); sistemul nervos central și cel periferic (traumatisme craniocerebrale, cu afectarea țesutului neural); hepatologie (ciroza hepatică, hepatitele cronice); oftalmologie; otorinolaringologie; ortopedie și traumatologie (consolidări lente, pseudoartroze, artroze deformante, osteomielite etc.).

În mai multe domenii ale medicinei, utilizarea celulelor stem ca metode de tratament se află în deja în faza II sau III de cercetare clinică. Astfel, dacă în Programele-cadru de cercetare FP6, FP7 accentul se pune pe studiul particularităților de dezvoltare, obținere, caracterizare a celulelor stem prin studii experimentale *in vitro* și *in vivo*, deja în Programul-cadru *Orizont 2020*, accentul este pus pe implementarea utilizării clinice a celulelor stem și a produselor medicale pentru terapii avansate. Deja există, în SUA și Europa, laboratoare ce activează pe lângă centrele de combustii sau în cadrul băncilor de țesuturi, care cultiva autocelule, fibroblaste, cheratinocite pentru tratamentul pacienților cu combustii cu suprafața mai mare de 50%. Astfel, pentru unele maladii sunt deja în curs de elaborare politici în domeniul transplantării celulare. Există mai multe produse care conțin celule vii alogene și sunt aprobate pentru utilizare clinică și comercializare, de exemplu, substituenții de piele *Apligraf* (fibroblaste alogene), *Dermagraft* (fibroblaste neonatale) [2, 7, 34, 43].

O atenție deosebită se acordă celulelor stem după anul 1998, când cercetătorii Tompson D. și Gherhard D. au obținut tulpini imortale de celule stem. În 1999, revista *Science* a apreciat această descoperire ca fiind a treia după importanță după descifrarea spiralei de ADN și a genomului uman. Concomitent, diverse companii, activitatea cărora este legată de biotehnologii, au obținut mai mult de 1500 de patente ce vizează utilizarea, cultivarea celulelor stem. Totodată, este la început de cale folosirea acestor celule pentru obținerea biotransplanturilor care ar înlocui organele donatoare, destinate transplantării. Necesitățile medicinei în acest tip de material sunt enorme. Numai la 10-20% din cei care necesită transplant de organ li se efectuează acest transplant și obțin o șansă de supraviețuire, iar 80%

decedează fără a obține tratamentul necesar, din cauza lipsei donatorilor, fiind pe lista de așteptare a transplanturilor [21, 28].

Băncile publice prelevează și conservează unități de sânge ombilical pentru o posibilă necesitate (SOP). În lume există sute de bănci de SOP, repartizate în felul următor: 40% în Europa, 30% în Statele Unite și Canada, 20% în Asia și 10% în Australia. Au trecut deja 25 de ani de la primul transplant de sânge ombilical. Până în 2013, mai mult de 600 000 de unități de sânge ombilical au fost stocate și mai mult de 30 000 au fost transplantate, în majoritatea cazurilor pentru patologiile sangvine [21].

Consiliul Europei a studiat problema donării de sânge ombilical timp de mai mulți ani și a fost întotdeauna preocupat de creșterea numărului de bănci private pentru sânge din cordonul ombilical, dedicate colectării și stocării lui în scopuri autologice. Acest lucru a dus la adoptarea Recomandărilor *Rec(2004) 8* ale Comitetului de Miniștri pentru statele-membre cu privire la băncile de sânge din cordonul ombilical autolog. *Rec(2004) 8* recomandă ca statele-membre să permită doar bănci pe baza de donații altruiste și de voluntariat de sânge din cordonul ombilical. Deoarece sângele din cordonul ombilical pentru utilizare autologă este foarte rar folosit și calitatea sângelui autolog nu întotdeauna corespunde rigorilor, în timp ce cel alogen este supus unui control de calitate riguros și sunt păstrate în bancă numai probele care conțin numărul necesar de celule și corespund unui volum minim care este necesar pentru a-l utiliza.

Mai mult decât atât, nu există nicio dovadă științifică că sângele din cordonul ombilical pentru uz autolog poate fi stocat pe un timp îndelungat, pentru a fi de folos pentru marea majoritate a donatorilor. Cele mai multe bănci private de sânge din cordonul ombilical autolog sunt bazate, mai degrabă, pe obiective financiare, decât pe cele altruiste, și caută să realizeze aceste obiective comerciale prin asigurarea părinților de beneficii terapeutice pentru viitor [27, 36, 42].

Legislația europeană în domeniul transplantului

În 2004, Comisia Europeană a emis directivele UE referitoare la transplantul de celule și țesuturi (2004/23/CE, 2006/17/CE și 2006/86/CE), modificate prin Regulamentul (CE) nr. 596/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 18 iunie 2009. Aceste directive au fost concepute pentru a asigura standarde armonizate, de calitate înaltă și de siguranță pentru donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea celulelor și țesuturilor umane, pentru a facilita mișcarea lor transfrontalieră și pentru a asigura disponibilitatea acestor tipuri de grefe în UE. În 2007, directivele au fost completate cu Regulamentul privind produsele medicamentoase pentru terapie avansată (ATMPs) (CE 1394/2007), inclusiv țesuturi umane obținute prin inginerie tisulară

și produse de celule somatice umane. Regulamentul ar trebui să permită liberă circulație a ATMPs în cadrul pieței UE, accesul pacienților la cele mai bune ATMPs, un nivel înalt de protecție a sănătății pacienților, competitivitatea UE într-un domeniu-cheie, care este biotehnologia, și asigurarea unui curs de dezvoltare ascendent [35, 37, 42].

Legislația Națională în domeniul transplantului de țesuturi și celule umane

În anul 2008, Parlamentul Republicii Moldova a adoptat *Legea nr. 42- XVI din 06.03.2008 privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane*. Această lege a fost adoptată pentru a o înlocui pe cea din perioada URSS și a avut scopul de a asigura protecția drepturilor donatorilor și beneficiarilor de organe, țesuturi și celule umane; facilitarea transplantului de organe, țesuturi și celule și armonizarea legislației naționale la cea europeană. Această lege a intrat în vigoare la 25 octombrie 2008, însă abia în luna mai 2010, prin Hotărârea Guvernului nr. 386 din 14.05.2010 *Cu privire la instituirea Agenției de Transplant*, a fost instituită Agenția de Transplant, care are destinația de supraveghere și coordonare a activității de transplant în țară [16, 17].

Alte acte relevante pentru transplantul de organe, țesuturi și celule umane sunt: Ordinul Ministerului Sănătății nr. 548 din 06.08.2010 privind realizarea actelor legislative privitor la Transplantul de organe, țesuturi și celule umane, organizarea băncilor de țesuturi și celule; Ordinul nr. 234, din 24.03.2011 privind organizarea și desfășurarea activității de prelevare și transplant de țesuturi, organe și celule de origine umană. (ce reprezintă un Ghid Național în transplantarea de organe, țesuturi și celule umane, în care sunt stipulate cerințe concrete față de instituțiile medicale, bănci pentru realizarea activității de prelevare, prelucrare și transplantare) [29, 30, 31]; Hotărârea nr. 1020 din 29.12.2011 cu privire la tarifele pentru serviciile medico-sanitare; Anexa nr. 3 la Hotărârea Guvernului nr. 1020 din 29 decembrie 2011 cu privire la tarifele pentru serviciile medico-sanitare [19].

De asemenea, pentru activitatea în domeniul transplantului sunt relevante următoarele acte legislative: *Legea nr. 263-XVI din 27 octombrie 2005* cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului [23]; *Legea nr. 552 din 18.10.2001* privind evaluarea și acreditarea în sănătate; *Legea nr. 1585-XIII din 27 februarie 1998* cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală [24]; *Legea Republicii Moldova nr. 261 din 06 decembrie 2007* pentru ratificarea Protocolului adițional la Convenția privind drepturile omului și biomedicina vizând transplantul de organe și țesuturi de origine umană [25]; *Legea nr. 10-XVI din 03 februarie 2009* privind supravegherea de stat a sănătății publice; *HG nr. 1387 din 10 decembrie 2007* – Programul unic al asigurării obligatorii de asistență medicală [12]; *HG nr. 379 din 07.05.2010* cu privire la Programul de dezvoltare a asistenței me-

dicale spitalicești pe anii 2010-2012 [13]; HG nr. 663 din 23 iulie 2010 pentru aprobarea Regulamentului sanitar privind condițiile de igienă pentru instituțiile medico-sanitare [14]; și alte acte [15, 18, 32].

Aceste terapii avansate pot schimba tratamentul și vor îmbunătăți prognosticul la o serie de maladii (de exemplu, infarctul miocardic, maladia Alzheimer, maladia Parkinson etc.). Ele dețin un potențial enorm atât pentru pacienți, cât și pentru acest tip de industrie. În domeniul *Advanced Therapies Medicinal Products* (ATMP), cei mai importanți jucători nu sunt companiile farmaceutice mari, ci mai degrabă întreprinderile mici și mijlocii sau spitalele universitare. Odată cu aceste reglementări, se introduce și o serie de cerințe destul de înalte și costisitoare, asemănătoare standardelor din industria farmaceutică, cum ar fi Sistemul de Management al Calității (SMC); Bunele Practici de Fabricație (GMP) pentru domeniul transplantării. Astfel, sunt necesare investiții majore în modernizarea producției [9, 11, 34, 40, 41].

Actualmente, în Republica Moldova necesitatea grefelor din diferite țesuturi și celule este destul de mare. Deși până în anul 2008, până la intrarea în vigoare a Legii nr 42 din 06.03.2008, se utilizau pe larg alogrefe în diferite ramuri ale medicinei autohtone, până în anul 2013, cu excepția grefelor autologice, se foloseau numai grefe alogene de os, tendon și fascii. Abia în 2013 s-au început prelevările de cornee, fiind efectuate pe parcursul anului 40 de transplantări reușite. Tot în 2013 au fost efectuate primele prelevări și transplantări de piele alogenă la pacienții cu combustii. Încă nu sunt utilizate grefe alogene în chirurgia vasculară, chirurgia cardiacă, neurochirurgie, chirurgia cosmetică, în tratamentul leucemiilor etc. [2, 4].

Dotarea Băncii de țesuturi și celule cu tehnica medicală de performanță, cu echipament medical modern, conform cerințelor UE și OMS de evidență și control, va oferi medicinei din Republica Moldova acces la utilizarea unor grefe conservate prin metode avansate (congelare, cricongelare programată) și lărgirea spectrului acestora: piele, cornee, vase sangvine, valve cardiace, capuri de os femural, os alogenic, amnion (pentru oftalmologie), grefe celulare autologice din măduvă osoasă, grefe celulare din sânge ombilico-placentar, pancreas, ficat etc. Introducerea unor tehnologii moderne în domeniul transplantului de țesuturi și celule umane va optimiza rezultatele tratamentului, în scopul sporirii speranței de viață și micșorării mortalității, invalidității și morbidității populației Republicii Moldova [8, 9, 11, 37].

Prin dotarea Băncii de țesuturi și celule umane cu utilaj performant va fi crescută încrederea populației și a medicilor în implementarea politicii guvernamentale în problemele transplantării țesuturilor și celulelor de origine umană în organizarea calitativă a asistenței medicale de profil, conform standardelor medicale, protocoalelor clinice și ghidurilor internaționale.

Concluzii

1. Banca de țesuturi este necesară pentru a asigura sistemul sanitar al Republicii Moldova cu alogrefe de țesuturi și celule, pentru utilizarea în chirurgia reconstructivă și plastică la adulți și copii: în traumatologie și ortopedie, oncologie, neurochirurgie, oftalmologie etc.

2. Este necesar de a identifica numărul de pacienți care anual ar necesita grefe de țesuturi sau celule pe diferite nosologii, pentru a fi posibil de a planifica activitatea Băncii de țesuturi și celule umane, resursele umane și financiare necesare pentru asigurarea activității ei.

3. Rămâne de a stabili necesitatea creării mai multor bănci de țesuturi și celule sau asigurarea cu echipament necesar a unei singure structuri, care ar satisface cerințele specialiștilor din Republica Moldova pentru transplantul de țesuturi și celule.

Notă. Acest articol a fost elaborat în cadrul Școlii de Management în Sănătate Publică a USMF Nicolae Testemițeanu și în cadrul Programului de Stat *Regenerare prin terapie celulară a țesuturilor și a organelor afectate.*

Bibliografie

1. Ababii I., Ciobanu P., Ghidirim Gh., Nacu V., Șroit I. *Optimizarea regenerării reparatorii a țesuturilor și imuno-genezei locale în contextul funcționării nanosistemelor naturale.* 2011, Chișinău, 336 p.
2. Ababii I., Ciobanu P., Nacu V., Topor B., Gornea F. *Transplantarea celulară: actualități și perspective.* In: Akademos, 2013, nr. 3 (30), septembrie, p. 72-76.
3. Council of Europe. Treaty Office. *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine CET S no. 164.* Available from: <http://conventions.coe.int/Treaty/Commun/QueVoulezVous.asp?NT=164&CL=ENG>.
4. *Darea de seamă a Băncii de Țesuturi Umane a IMSP SCTO pe anul 2013.*
5. *Directiva 2006/86/CE a Comisiei din 24 octombrie 2006 de punere în aplicare a Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului cu privire la cerințele de trasabilitate, notificarea reacțiilor și a incidentelor adverse grave, precum și la anumite cerințe tehnice pentru codificarea, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuția țesuturilor și a celulelor umane.*
6. *Directiva 2004/23/CE a Parlamentului european și a Consiliului din 31 martie 2004 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuția țesuturilor și a celulelor umane.*
7. Freshney R.J. *Culture of animal cells.* Fifth edition, Wiley-Liss, 2010, 691 p.
8. Glucman E. *Hematopoietic Stem-Cell transplants using umbilical-cord blood.* In: N. Engl. J. Med., 2001, nr. 344 (24), p. 1860-1861.
9. *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.* European Directorate for the

- quality of Medicines & Health Care Council of Europe. First edition, 2013, 371 p.
10. *Guide to the Safety and Quality Assurance for the Transplantation of Organs, Tissues and cells*. Directorate for the quality of Medicines & Health Care Council of Europe. European Committee of Experts on Organ Transplantation, 2011, 313 p.
 11. Herpel E., Röcken Ch., Manke H., Schirmacher P., Flechtenmacher Ch. *Quality management and accreditation of research tissue banks: experience of the National Center for Tumor Diseases (NCT) Heidelberg*. Springer-Verlag, October, 2010.
 12. HG nr.1387 din 10 decembrie 2007. *Programul unic al asigurării obligatorii de asistență medicală*.
 13. HG nr. 379 din 07.05.2010 *Cu privire la Programul de dezvoltare a asistenței medicale spitalicești pe anii 2010-2012*.
 14. HG nr. 663 din 23 iulie 2010 *Pentru aprobarea Regulamentului sanitar privind condițiile de igienă pentru instituțiile medico-sanitare*.
 15. HG nr. 756 din 09.10.2012 *Cu privire la aprobarea Programului național de transplant pentru anii 2012-2016*.
 16. HG nr. 386 din 14 mai 2010 *Cu privire la instituirea Agenției de Transplant*. În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2010, nr. 78-80, art. 457.
 17. Hotărârea Guvernului nr. 1207 din 27.12.2010 *Privind aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a Comisiei independente de avizare pe lângă Ministerul Sănătății și a criteriilor de autorizare pentru desfășurarea activităților de prelevare și transplant*.
 18. Hotărârea Guvernului nr. 1120 din 15 octombrie 2007 *Cu privire la aprobarea proiectului de lege pentru ratificarea Protocolului adițional la Convenția privind drepturile omului și biomedicina vizând transplantul de organe și țesuturi de origine umană, încheiat la Strasbourg la 24 ianuarie 2002*. În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2007, nr. 165-167, art. 1163.
 19. Hotărârea nr. 1020 din 29.12.2011 *Cu privire la tarifele pentru serviciile medico-sanitare*. 13.01.2012. În: Monitorul Oficial al RM, nr. 7-12, art 25. Anexa nr. 3 la Hotărârea Guvernului nr. 1020 din 29 decembrie 2011 *Cu privire la tarifele pentru serviciile medico-sanitare*. În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2012, nr. 7-12, art. 25.
 20. Johnson E.J., Goldstein D. *Do defaults save lives?* In: Science. 2003; nr. 302, p. 1338-1339. Medline:14631022 doi:10.1126/science.1091721.
 21. Karen K. Ballen, Eliane Gluckman and Hal E. Broxmeyer *Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond*. In: Blood, 2013, nr. 122, p. 491-498.
 22. *Legea privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane*, nr.42-XVI din 06.03.2008. În: Monitorul Oficial, nr.81/273 din 25.04.2008.
 23. *Legea nr. 263-XVI din 27 octombrie 2005 Cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului*.
 24. *Legea nr. 1585-XIII din 27 februarie 1998 Cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală*.
 25. *Legea Republicii Moldova nr. 261 din 06 decembrie 2007 Pentru ratificarea Protocolului adițional la Convenția privind drepturile omului și biomedicina vizând transplantul de organe și țesuturi de origine umană*, În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2007, nr. 198-2002, art. 763.
 26. Nacu V. *Optimizarea regenerării osoase posttraumatice dereglate*. Chișinău: Tipografia Sirius, 2010, 188 p.
 27. *Newsletter transplant*, vol. 18, nr. 1, September 2013.
 28. *Notify exploring vigilance notification for organs, tissues and cells*. Bologhna, 2011, 133 p.
 29. Ordinul Ministerului Sănătății nr. 548 din. 06.08.2010 *Privind realizarea actelor legislative privitor la Transplantul de organe, țesuturi și celule umane, organizarea băncilor de țesuturi și celule*.
 30. Ordinul MS nr. 234, din 24.03.2011, *Privind organizarea și desfășurarea activității de prelevare și transplant de țesuturi, organe și celule de origine umană*.
 31. Ordin MS al RM Nr.273 din 18.03.13 *Cu privire la autorizarea Băncii de țesuturi umane din cadrul IMSP Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie pentru desfășurarea activităților de prelevare, testare procesare și transport de țesuturi de origine umană*.
 32. Ordin MS Nr.725 de la 01.11.2010 *Cu privire la aprobarea Regulamentului Consiliului Consultativ de pe lângă Agenția de Transplant*.
 33. Ordin MS Nr.548 *Cu privire la implementarea prevederilor Legii 42-XVI din 06.03.2008 privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane și Hotărârii Guvernului nr. 386 din 14.05.2010 cu privire la instituirea Agenției de Transplant*.
 34. Pirnay Jean-Paul, Vanderkelen A., Ectors N., Delloye C et al. *Beware of the commercialization of human cells and tissues: situation in the European Union*. Cell Tissue Bank, 2012, nr. 13, p. 487-498.
 35. *Recommendation no. R (98) 2 of the Committee of Ministers to member states on provision of haematopoietic progenitor cells*.
 36. *Recommendation Rec(2004)8 of the Committee of Ministers to member states on autologous cord blood banks*.
 37. *Resolution (78) 29 on harmonisation of legislations of member states relating to removal, grafting and transplantation of human substances*.
 38. Stevenson S. *Biology of bone grafts*. In: Orthop. Clin. N. Am., 1999, nr. 30 (4), p. 543-551.
 39. *Global observatory on donation and transplantation (GODT). Global transplant data. Data reports*. Available from: www.transplant-observatory.org.
 40. Council of Europe. *International figures on donation and transplantation 2011*. In: Newsletter Transplant 2012; nr. 17, p. 1. Available from: <http://www.transplant-observatory.org/Documents/NEWSLETTE R2012.pdf>.
 41. European Union. Eur - Lex. Access to European Union law. *Directive 2010/53/EU of the European Parl. and of the Council of 7 Jul 2010 on standards of quality and safety of human organs intended for transpl.* Eur-lex32010L0053 <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32010L0053:EN:NOT>.
 42. Warwick R. M., Fehily D., Brubaker S.A., Eastland T. *Tissue and Cell Donation en essentielle guide*. 2009, 277 p.

Viorel Nacu, dr. hab. med., profesor,
USMF Nicolae Teateșanu
Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 192
Tel.: +373 22 244644; 069118444
E-mail: viorel.nacu@usmf.md