



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ
ΟΜΦΑΛΙΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ

ΚΟΝΤΙΝΗ ΑΝΤΩΝΙΑ- ΑΓΓΕΛΙΚΗ
ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΒΕΖΥΡΑΚΗ ΠΑΤΡΩΝΑ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ
ΟΜΦΑΛΙΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ

ΚΟΝΤΙΝΗ ΑΝΤΩΝΙΑ- ΑΓΓΕΛΙΚΗ BSc
ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΒΕΖΥΡΑΚΗ ΠΑΤΡΩΝΑ MD, PhD

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια, η χρήση των βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος. Πιο συγκεκριμένα, τα βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από τον ιστό και το αίμα του ομφαλίου λώρου και του πλακούντα, έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο για τη θεραπεία κακοήθων νοσημάτων, όσο και για τη θεραπεία μη κακοήθων. Τα βλαστικά κύτταρα από τον ιστό του ομφαλίου λώρου είναι, κυρίως, Μεσεγχυματικά, ενώ η παρουσία των Αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων είναι αμφιλεγόμενη.

Αντιθέτως, το αίμα του ομφαλίου λώρου είναι πλούσιο σε Αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της Αναιμίας Fanconi, διάφορων τύπων Λευχαιμιών, τη Β- Θαλασσαιμία, και πλήθος άλλων ασθενειών. Μελέτες έχουν δείξει ότι χρήση των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, όπως είναι η σκλήρυνση κατά πλάκας και ο Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος, μπορούν να καταστείλουν ή και να βελτιώσουν τα συμπτώματα της νόσου, γεγονός που οφείλεται στις ανοσοκατασταλτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους. Τέλος, η συλλογή και η φύλαξη τους σε δημόσιες ή ιδιωτικές είναι εύκολη και ανώδυνη, γεγονός που τα κάνει ιδιαίτερα ελκυστικά.

ΛΕΞΕΙΣ- ΚΛΕΙΔΙΑ: Ομφάλιος λώρος, Αιμοποιητικά Βλαστικά Κύτταρα, Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα, Θεραπεία

ABSTRACT

In recent years, the use of stem cells for the treatment of various diseases is increasingly wins. In particular, stem cells derived from the tissue and the blood of the umbilical cord and placenta have been used both for the treatment of malignant diseases and to treat non- malignant. Stem cells from umbilical cord tissue are mainly mesenchymal, while the presence of hematopoietic stem cells is controversial. In contrast, umbilical cord blood is rich in hematopoietic stem cells, which are used to treat Fanconi anemia, various types of leukemia, β -thalassemia, and a plurality of other diseases. Studies have shown that the use of mesenchymal stem cells in patients with autoimmune diseases, such as multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus, can suppress or improve the symptoms of the disease, due to their immunosuppressive and anti-inflammatory properties. Finally, their collection and storage in public or private is easy and painless, which makes them particularly attractive.

KEYWORDS: Umbilical Cord, Hematopoietic Stem Cells, Mesenchymal Stem Cells, Treatment

Η έγκριση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)

KONTINI ANTONIA- AGGELIKH BSc

Μαία, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Φοιτήτρια Μεταπτυχιακού Προγράμματος, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ: 05.07.2021

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ : BEZYRAKH PATRONA MD, PhD

Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Ιατρικού Τμήματος, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. BEZYRAKH PATRONA MD, PhD

Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Ιατρικού Τμήματος, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

2. AGGELIDHS CHARALAMPIOS BSc, PhD

Καθηγητής Βιολογίας, Ιατρικού Τμήματος, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

3. SYRPOY MARIKA BSc, PhD

Καθηγήτρια Γεν. Βιολογίας/Ιατρικής Γενετικής Εργαστηρίου Γενικής Βιολογίας, Ιατρικού Τμήματος, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα τελευταία χρόνια ο όρος «Αναγεννητική Ιατρική» έρχεται στο προσκήνιο ολοένα και περισσότερο. Η Αναγεννητική Ιατρική είναι ένας σχετικά νέος, ειδικός τομέας της Ιατρικής σε συνδυασμό με την Βιολογία, που στόχο έχει τη θεραπεία βεβλαμμένων ή κατεστραμμένων ιστών και οργάνων. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση των βλαστικών κυττάρων.

Τα βλαστικά κύτταρα είναι πρόγονα, αδιαφοροποίητα κύτταρα, με αυξημένο δυναμικό διαφοροποίησης και ικανότητα αυτό-ανανέωσης. Η πιο σημαντική τους ιδιαιτερότητα είναι ότι μπορούν να διαφοροποιηθούν *in vitro*. Πιο συγκεκριμένα, μπορούν να απομονωθούν, να καλλιεργηθούν και να διαφοροποιηθούν σε πολλαπλούς ιστικούς κυτταρικούς τύπους στο περιβάλλον του εργαστηρίου.

Παρά το μεγάλο αριθμό πλεονεκτημάτων και την αναγκαιότητά τους στην κλινική πράξη, έχουν δημιουργήσει προβλήματα νομικά, πολιτικά, οικονομικά αλλά, κυρίως, ηθικά, καθώς υπήρξε η δυνατότητα δημιουργίας γενετικά καθορισμένων εμβρύων με σκοπό την θεραπεία μελών της οικογένειας.

Μέχρι σήμερα, έχουν απομονωθεί κύτταρα από διάφορους ιστούς. Οι πιο πλούσιες πηγές αδιαφοροποίητων κυττάρων είναι το περιόστεο, το λίπος, το δέρμα και οι μύες, με πιο διαδεδομένη αυτή του μυελού των οστών.

Τα βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από το αίμα και τον ιστό του ομφάλιου λώρου και του πλακούντα, ορίζονται ως «πολυδύναμα», δηλαδή μπορούν να διαφοροποιηθούν σε οποιονδήποτε κυτταρικό τύπο, και αυτό είναι ένα από τα πλεονεκτήματά τους σε σύγκριση με άλλα βλαστικά κύτταρα που βρίσκονται στο σώμα των ενηλίκων. Άλλα πλεονεκτήματα είναι η εύκολη και ανώδυνη συλλογή τους και το φθινό κόστος, παράγοντες που τα κάνουν ιδιαίτερα ελκυστικά για χρήση.

Ήδη έχουν ξεκινήσει να χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά για τη θεραπεία ενός μεγάλου αριθμού παθήσεων, όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, οι βλάβες του νωτιαίου μυελού, τα αυτοάνοσα και μολυσματικά νοσήματα, και τα αιματολογικά.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανάδειξη και ανάλυση της χρησιμότητας των βλαστικών κυττάρων ομφαλοπλακουντιακής προέλευσης σε έναν αριθμό παθήσεων όπως είναι ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, η Σκλήρυνση Κατά Πλάκαας, η Β-Θαλασσαιμία, αλλά και η Νόσος Κοροναϊού 2019 (COVID-19).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
1.1 ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ	11
1.2 ΟΜΦΑΛΙΟΣ ΛΩΡΟΣ	15
1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	19
2.2 ΤΥΠΟΙ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ	20
2.3 ΤΥΠΟΙ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟΝ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΟΜΦΑΛΙΟ ΛΩΡΟ	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	
3.1 MSC ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	
4.1 ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ	48
4.2 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ HSC	48
4.3 Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ	53
4.4 ΒΑΡΙΑ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΟΣΟΕΠΑΡΚΕΙΑ	58
4.5 ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	
ΝΟΣΟΣ ΚΟΡΟΝΑΪΟΥ 2019	64
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	
6.1 ΤΡΑΠΕΖΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	67
6.2 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΙΔΙΩΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΩΝ ΤΡΑΠΕΖΩΝ ΦΥΛΑΞΗΣ	67
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΕΠΙΛΟΓΟΣ	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	71

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ

Ο πλακούντας (plakuios = επίπεδο κέικ) είναι ένα όργανο που πήρε την ονομασία του εξαιτίας της ανατομικής του εμφάνισης. Ξεκινά να αναπτύσσεται κατά την εμφύτευση της βλαστοκύστης και γεννιάται κατά το τρίτο στάδιο του τοκετού (υστεροτοκία) μετά τη γέννηση του νεογνού. (Hill M. 2020)

Ως εξωσωματικό σύστημα, ο πλακούντας προάγει την διαδικασία της εμφύτευσης του εμβρύου και μεταφέρει θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο (O₂). Πιο συγκεκριμένα, εξυπηρετεί πολλές λειτουργίες του εμβρυϊκού οργανισμού όπως η ανταλλαγή αερίων (αναπνοή), η απέκκριση ουσιών, η απορρόφηση ουσιών (θρέψη) και η θερμορρύθμιση. Επιπλέον, αποτελεί φραγμό στην είσοδο βλαπτικών παραγόντων στον εμβρυϊκό οργανισμό και παράγει στεροειδείς και πρωτεϊνικές ορμόνες, όπως την προγεστερόνη και τα οιστρογόνα. (Κοκοβίδης Α.2019) Η προγεστερόνη είναι απαραίτητη για την ομαλή εξέλιξη της κύησης, αφού η εμφύτευση και η ανάπτυξη του φθαρτού απαιτούν την προηγούμενη εμφύτευση του ενδομητρίου με προγεστερόνη. Τα οιστρογόνα βοηθούν στη διαδικασία της εμφύτευσης καθώς αυξάνουν τη μητροπλακουντιακή αιμάτωση. Η παραγωγή, τόσο τα προγεστερόνης όσο και των οιστρογόνων, μέχρι την 7^η – 8^η εβδομάδα υποστηρίζεται από το ωχρό σωματίο της κύησης, μετά το ρόλο αυτό της σύνθεσής τους την αναλαμβάνει ο πλακούντας. (Hill M., 2020)

Αν και ο πλακούντας είναι ένας ισχυρός φραγμός για τα περισσότερα παθογόνα βακτήρια, παρ' όλα αυτά το έμβryo μπορεί να μολυνθεί από το παράσιτο *Toxoplasma gondii* που προκαλεί συγγενή τοξοπλάσμωση, από τον ιό της ερυθράς, από το βακτήριο *Treponema pallidum* που προκαλεί την σύφιλη κ.α. (Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας, ΕΟΔΥ).

Διαμέσου της πλακουντιακής μεμβράνης που παρεμβάλλεται μεταξύ της εμβρυϊκής και μητρικής κυκλοφορίας, γίνεται ανταλλαγή συστατικών. Ακόμη, ο πλακούντας συμμετέχει στην ανοσοβιολογική ρύθμιση του ενδομητρίου για την αναγνώριση του κυήματος και την μη απόρριψή του από το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας. Επιτρέπει στα μητρικά αντισώματα να περάσουν στην κυκλοφορία του εμβρύου για να το προστατέψουν καθώς το ανοσοποιητικό του σύστημα είναι ακόμα ανώριμο. (Κοκοβίδης Α., 2019, Hill M.,2020)

1.1.1 Δημιουργία

Το πρώτο κύτταρο που προκύπτει κατά την 5^η ημέρα μετά την γονιμοποίηση, μετά την ένωση του ωαρίου με το σπερματοζώαριο, ονομάζεται βλαστοκύστη και περιέχει 58 κύτταρα. Σε 6-7 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση, η βλαστοκύστη θα εμφυτευτεί στη μήτρα. Τα κύτταρα της βλαστοκύστης διαχωρίζονται και δημιουργούν δύο κυτταρικές ομάδες: α) την έσω κυτταρική μάζα (ICM) ή εμβρυοβλάστη, ομάδα κεντρικά τοποθετημένων βλαστομεριδίων που αποτελείται από

5 κύτταρα και από αυτή προκύπτει το έμβρυο, και β) την έξω κυτταρική μάζα ή τροφοβλάστη, λεπτή στιβάδα βλαστομεριδίων που εντοπίζεται στην περιφέρεια, αποτελείται από 53 κύτταρα και από αυτή θα σχηματιστεί η εμβρυική μοίρα του πλακούντα, οι εμβρυικές μεμβράνες και ο ιστός ο οποίος έρχεται σε επαφή με το ενδομήτριο. Την 7^η- 8^η ημέρα, η πρόσφυση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο είναι χαλαρή και γίνεται σταθερή με τη βοήθεια διαφόρων παραγόντων. (Κοκοβίδης Α., 2019)

Μετά την πρόσφυση, ακολουθεί η διείσδυση της βλαστοκύστης στα βαθύτερα στρώματα του ενδομητρίου και δώδεκα ημέρες μετά τη γονιμοποίηση, το ενδομήτριο επουλώνεται και καλύπτεται, αρχικά, από πήγμα ινώδους που στη συνέχεια επιθηλιοποιείται (πλήρης εμφύτευση). (Κοκοβίδης Α., 2019)

Σε μερικές περιπτώσεις, το σημείο εμφύτευσης δεν επουλώνεται, μπορεί να αιμορραγεί και να εμφανίζεται ως σταγονοειδής αιμόρροια, γνωστή και ως φαινόμενο Hartman. Ταυτόχρονα, η δομή και η λειτουργία του ενδομητρίου αρχίζει να μεταβάλλεται, αρχικά, μόνο στο σημείο της εμφύτευσης, αλλά αργότερα επεκτείνεται σε όλο το ενδομήτριο, με σκοπό να προσαρμοστεί στην κύηση. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται φθαρτοποίηση. (Hill M., 2020; Κοκοβίδης Α., 2019)

Κατά την 3^η εβδομάδα, ο τροφοβλαστικός ιστός αναπλάθεται και σχηματίζει, σε όλη την έκταση του κήματος, ακτινοειδείς προσεκβολές, που ονομάζονται λάχνες. Οι λάχνες εισχωρούν μέσα στο φθαρτό μέχρι τη βασική του στιβάδα, και διακρίνονται σε προσφυτικές και τροφικές λάχνες. Οι προσφυτικές λάχνες προσφέρουν στήριξη στο κήμα και προσφύονται, ενώ οι τροφικές λάχνες παραμένουν ελεύθερες και προορίζονται για την διατροφή του κήματος. (Hill M., 2020)

Οι λάχνες διακρίνονται σε πρωτογενείς, δευτερογενείς και τριτογενείς ή οριστικές λάχνες. Οι πρωτογενείς αποτελούνται από κυτταροτροφοβλαστικό μίσχο και ένα συγκυτιοτροφοβλαστικό περίβλημα. Στο στάδιο αυτό η τροφοβλάστη δημιουργεί την χοριακή κοιλότητα μέσα στην οποία βρίσκεται το έμβρυο, το οποίο συνδέεται με την τροφοβλάστη με την βοήθεια ενός συνδετικού μίσχου. Στη συνέχεια, οι λάχνες αποκτούν, στο κέντρο τους, μεσεγγυματικό υπόστρωμα και ονομάζονται δευτερογενείς λάχνες. Η συγκυτιοτροφοβλάστη διατείνεται, και οι κενοί χώροι γεμίζουν με μητρικό αίμα και ονομάζονται μεσολάχνιοι χώροι. Τέλος, σε ένα πιο προχωρημένο στάδιο αποκτούν αγγείωση και ονομάζονται τριτογενείς ή οριστικές λάχνες. Αυτό το στάδιο αφορά την επικοινωνία των ελικοειδών αρτηριδίων με τους μεσολάχνιους χώρους, την εγκατάσταση της εμβρυοπλακουντιακής κυκλοφορίας, την ψευδοαγγειογένεση των ελικοειδών αρτηριδίων και την μετατροπή τους σε αγγεία μεγάλης διαμέτρου από την μία, και μικρών αντιστάσεων από την άλλη. Με αυτό τον τρόπο, εξασφαλίζεται η οξυγόνωση του εμβρύου, η παροχή θρεπτικών ουσιών σε αυτό και η αποβολή τοξικών μεταβολικών προϊόντων. (Κοκοβίδης Α., 2019; Μπαρμπούτη Α., 2018)

Κατά την εξέλιξη της κύησης, οι τριτογενείς λάχνες παρουσιάζουν στην επιφάνειά τους πολλαπλές προσεκβολές προς το μεσολάχινο χώρο, που ονομάζονται μικρολάχνες.

Οι λάχνες σκεπάζουν όλη την επιφάνεια του χοριακού σάκου έως την 8^η εβδομάδα.

1.1.2 Κοτυληδόνες

Καθώς ο σάκος μεγαλώνει, οι λάχνες, που είναι συνδεδεμένες με το θυλακοειδές φθαρτό, πέζονται και η παροχή αίματος σε αυτές ελαττώνεται με αποτέλεσμα να εκφυλίζονται και να σχηματίζουν μια γυμνή επιφάνεια, γνωστή ως λείο χορίο.

Οι λάχνες, που είναι συνδεδεμένες με το βασικό φθαρτό αυξάνουν γρήγορα σε αριθμό, διακλαδίζονται εκτεταμένα και μεγαλώνουν. Αυτό το τμήμα από το χοριακό σάκο, γνωστό ως λαχνωτό χορίο, σχηματίζει το εμβρυικό τμήμα του πλακούντα.

Καθώς οι λάχνες διαβρώνουν το βασικό φθαρτό αφήνουν ανέπαφες πολλές περιοχές από φθαρτογενή ιστό, που καλούνται πλακουντιακά διαφράγματα. Αυτά διαιρούν το εμβρυικό μέρος το πλακούντα σε 12- 15 έως 20 άνισες περιοχές , που ονομάζονται κοτυληδόνες. Η κοτυληδόνα καθορίζει τη λειτουργική μονάδα και περιλαμβάνει τον αριθμό των λαχνών που διαβρέχονται από μια σπειροειδή αρτηρία. Στο συγκύτιο υπάρχουν πολλά κενोटόπια που έχουν τη τάση να συνενωθούν για να σχηματίσουν αύλακες, οι οποίες αποτελούν τους πρωτογενείς μεσολάχιους χώρους, στους οποίους χύνεται φλεβικό αίμα από τα άκρα των μητρικών φλεβιδίων, που φθάνουν στο φθαρτό. (Κοκοβίδης Α., 2019)

Κατά την 50^η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, ο πλακούντας παίρνει την τελική του μορφή. Αποτελείται από δύο πλευρές, τη μητρική, η οποία καλύπτεται από το βασικό πέταλο του φθαρτού, και την εμβρυική, η οποία καλύπτεται από το χοριακό πέταλο και τα χοριακά αγγεία που συγκλίνουν στον ομφάλιο λώρο. (Hill M., 2020) Μεταξύ των δύο πετάλων θα δημιουργηθούν 10 έως 12 μεγάλοι κοτυληδόνες στο μεσολάχινο χώρο (μέχρι την 225^η μέρα). Μετά σταματάει ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός ενώ το μέγεθος του πλακούντα συνεχίζει να αυξάνεται επειδή υπερτρέφονται τα κύτταρα αυτά. Στο τέλος της κύησης, ο πλακούντας έχει δισκοειδές σχήμα με διάμετρο 15 – 20 εκατοστά, και ζυγίζει περίπου 500- 600 γραμμάρια. Μετά την έξοδό του, κατά το 3^ο στάδιο του τοκετού (υστεροτοκία), στην εμβρυική επιφάνεια αναγνωρίζονται τα χοριακά αγγεία που συγκλίνουν και σχηματίζουν τον ομφάλιο λώρο, ενώ στη μητρική όψη αναγνωρίζονται οι κοτυληδόνες. (Hill A., 2020) Η πρόσφυση του ομφαλίου λώρου στην εμβρυική επιφάνεια είναι συνήθως έκκεντρη, και, σπανιότερα, μπορεί να είναι παραχείλια, δηλαδή να προβάλλει από το χείλος του πλακούντα ή υμενώδης, δηλαδή να εκπορεύεται από τους υμένες. (Κοκοβίδης Α., 2019)

1.1.3 Ο πλακούντας ως ενδοκρινές όργανο

Μια από τις πολλές λειτουργίες του πλακούντα είναι και αυτή της παραγωγής πρωτεϊνικών και στεροειδών ορμονών, ενζύμων και ειδικών πρωτεϊνών. (Παράσχος Θ., 2020) Η ανθρώπινη χοριακή Συνθετική Ωοθηλακιοτρόπος Ορμόνη (BCG) και το Ανθρώπινο Πλακουντιακό Γαλακτογόνο (HPL) ανήκουν στην ομάδα των πρωτεϊνικών ορμονών. (Παράσχος Θ., 2020)

Η ανθρώπινη χοριακή Συνθετική Ωοθηλακιοτρόπος Ορμόνη είναι μία γλυκοπρωτεΐνη διπλής αλυσίδας, MB 38400, αποτελούμενη από δύο ανόμοιες υποομάδες. Η α-υποομάδα είναι ίδια για όλες τις γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες όπως η LH, η FSH και η TSH, αλλά η β-υποομάδα είναι διαφορετική. (Παράσχος Θ., 2020) Παράγεται κυρίως από τα τροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα κατά τη διάρκεια της κύησης. Μικρότερες ποσότητες παράγονται επίσης στην υπόφυση, το ήπαρ και το παχύ έντερο. Η HCG καταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ, αν και περίπου το 20% απεκκρίνεται στα ούρα. Η βήτα υποομάδα αποικοδομείται στο νεφρό για να δημιουργήσει ένα θραύσμα πυρήνα που μετράται με εξετάσεις hCG ούρων. (Benz D. and Fane K., 2020) Τα επίπεδα μπορούν πρώτα να ανιχνευτούν με εξέταση αίματος περίπου 11 ημέρες μετά τη σύλληψη και περίπου 12- 14 ημέρες μετά τη σύλληψη με εξέταση ούρων. Συνήθως, τα επίπεδα θα διπλασιάζονται κάθε 48- 72 ώρες. Τα επίπεδα της ορμόνης θα φτάσουν στο αποκορύφωμά τους κατά την 8^η με 11^η εβδομάδα της κύησης. (American Pregnancy Association, 2019) Η πιο γνωστή λειτουργία της ορμόνης είναι η διατήρηση του ωχρού σωματίου και της ικανότητάς του να παράγει προγεστερόνη με αποτέλεσμα τη διατήρηση της κύησης. (Bancos I., 2018) Τέλος, είναι πιθανό να παίζει κάποιο ρόλο στον μηχανισμό της διαφοροποίησης των γονάδων των αρρένων εμβρύων. (Παράσχος Θ., 2020)

Το ανθρώπινο Πλακουντιακό Γαλακτογόνο (HPL) ή, αλλιώς, χοριακή σωματοτροπίνη παράγεται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη περίπου από τη στιγμή που αρχίζει να μειώνεται η παραγωγή της HCG, περίπου κατά την 8^η εβδομάδα της κύησης και τα επίπεδά του στο πλάσμα αυξάνονται σταθερά και η παραγωγή του είναι ανάλογη με την ανάπτυξη του πλακούντα. (Bhagavan Nv., 2002) Πιο συγκεκριμένα, είναι μια πεπτιδική ορμόνη με μοριακό βάρος 21600, με μια απλή πολυπεπτιδική αλυσίδα 191 αμινοξέων και δυο δισουλφιδικούς δεσμούς. (Παράσχος Θ., 2020) Χημικά συγγενεύει με την προλακτίνη και την αυξητική ορμόνη. Ο ρόλος της δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, όμως φαίνεται να προάγει την κατακράτηση αζώτου και λιπαρών οξέων και να δημιουργεί μια κατάσταση ήπιας αντίστασης στην ινσουλίνη που ωφελεί το έμβρυο καθώς αυξάνει τη διαθεσιμότητα της μητρικής γλυκόζης για κατανάλωσή της από το έμβρυο. (Bhagavan Nv., 2002, Παράσχος Θ., 2020) Επιπλέον, φαίνεται να προάγει την ανάπτυξη των πόρων και των κυψελίδων του μαστικού αδένος κατά το 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, φαίνεται ότι η προλακτίνη είναι πιο σημαντική για αυτό το αποτέλεσμα. (Bhagavan Nv., 2002, Palomba S. et Daolio J., 2018)

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ο πλακούντας, εκτός από τις πρωτεϊνικές ορμόνες, παράγει και στεροειδείς ορμόνες, όπως η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα.

Η προγεστερόνη παίζει σημαντικό ρόλο κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο κύριος ρόλος της είναι να προετοιμάζει το ενδομήτριο να δεχτεί το κύημα. Επιπλέον, συμβάλει στη μείωση της δραστηριότητας της μήτρας, και είναι υπεύθυνη για τις μητρικές μεταβολές όπως αύξηση της βασικής θερμοκρασίας του σώματος, μείωση της εντερικής κινητικότητας, μείωση του αγγειακού τόνου, και διαφοροποίηση των μαστικών αδένων. Κύρια πηγή της προγεστερόνης, έως την 8^η εβδομάδα, είναι το ωχρό σωματίο και στη συνέχεια κύρια πηγή καθίσταται ο πλακούντας. Η μέτρηση της προγεστερόνης του πλάσματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αρχή της κύησης ως προγνωστικός δείκτης για την έκβαση της. Η μέτρηση έχει χρησιμοποιηθεί επίσης ως μέθοδος εκτίμησης της πλακουντιακής λειτουργίας, αλλά δεν είναι ιδιαίτερα ακριβής και χρήσιμη λόγω του ότι η κατανομή των φυσιολογικών τιμών είναι ιδιαίτερα ευρεία. (Παράσχος Θ., 2020)

Τα οιστρογόνα εμπλέκονται στη διαδικασία της εμφύτευσης. Στα ούρα των εγκύων γυναικών έχουν ανιχνευθεί περισσότερα από είκοσι είδη οιστρογόνων, με τα κυριότερα να είναι η οιστρόνη (E1), η 17β-οιστραδιόλη (E2), η οιστριόλη (E3) και η οιστετρόλη (E4). (Παράσχος Θ., 2020) Από αυτά, την μεγαλύτερη αύξηση έκκρισης παρουσιάζει η οιστριόλη, η οποία βοηθά στην ανάπτυξη της μήτρας και προετοιμάζει το σώμα για τον τοκετό. (Nichols H., 2020) Μείωση της οιστριόλης μπορεί να εμφανιστεί στην πλακουντιακή ανεπάρκεια και ως εκ τούτου η μέτρησή της μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης αξιολόγησης της καλής λειτουργίας του πλακούντα. (Παράσχος Θ., 2020, Nichols H., 2020)

1.2 ΟΜΦΑΛΙΟΣ ΛΩΡΟΣ

Ο ομφάλιος λώρος είναι ένας αγγειακός μίσχος που ενώνει τον ομφαλό του εμβρύου με τον πλακούντα. Σχηματίζεται περίπου κατά την 5^η εβδομάδα της κύησης και μπορεί να μεγαλώσει έως 2 ίντσες μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης. Φυσιολογικά αποτελείται από μία φλέβα και δύο αρτηρίες. Η φλέβα είναι κεντρικά τοποθετημένη σε σχέση με τις αρτηρίες, οι οποίες είναι τοποθετημένες έκκεντρα. (Κοκοβίδης Α., 2019) Μια άλλη ουσία, που ονομάζεται Wharton κι έχει βλεννώδη σύσταση (Wharton's Jelly) περιβάλλει τα αγγεία αυτά. Η ουσία Wharton είναι πλούσια σε πολυσακχαρίτες και δρα προστατευτικά για τα αιμοφόρα αγγεία, τα οποία είναι τυλιγμένα από παχύ στρώμα αμνιακού υμένα. (Harley R., 2019)

Οι αρτηρίες έχουν μεγαλύτερο μήκος από τη φλέβα αλλά μικρότερο διάμετρο και εκφύονται από τις έσω λαγόνιες αρτηρίες του εμβρύου, που η κάθε μία αιματώνει το μισό πλακούντα. (Κοκοβίδης Α., 2019) Ο ομφάλιος λώρος εισέρχεται στο έμβρυο μέσω της κοιλιά και διαχωρίζεται σε δύο κλάδους: ο ένας συνδέεται με την ηπατική πυλαία φλέβα στο ήπαρ, και ο άλλος συνδέεται με την καρδιά μέσω της κάτω κοίλης φλέβας. Αυτοί οι δύο κλάδοι σχηματίζουν ένα κύκλωμα στο σώμα του εμβρύου και επανασυνδέονται με τον ομφάλιο λώρο έξω. (Harley R., 2019) Τα αγγεία που

διαγράφονται στην εμβρυική επιφάνεια του πλακούντα προέρχονται από μεσολάχιους χώρους και αθροίζονται στο χοριακό πέταλο των κοτυληδόνων προς τα ομφαλικά αγγεία, με τα οποία τελικά συνδέονται. (Κοκοβίδης Α., 2019)

1.3 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Ο πλακούντας είναι ένα μοναδικό αγγειακό όργανο που λαμβάνει αίμα τόσο από το μητρικό όσο και από το εμβρυικό σύστημα, κι έτσι έχει δύο ξεχωριστά κυκλοφοριακά συστήματα για το αίμα: 1) την κυκλοφορία του αίματος στο σύστημα μητέρας-πλακούντα (μητροπλακουντιακή κυκλοφορία), και 2) την κυκλοφορία του αίματος στο σύστημα έμβρυο- πλακούντας (εμβυοπλακουντιακή κυκλοφορία). (Wang Y., Zhao S., 2010)

1.3.1 Μητροπλακουντιακή Κυκλοφορία

Η φυσιολογική, πρόιμη ανάπτυξη του πλακούντα, έχει ως αποτέλεσμα το μετασχηματισμό των σπειροειδών αρτηριών, που εκτείνονται από το ενδομήτριο, στο στρώμα των μυών (μυομήτριο). Η κλασική περιγραφή της κυκλοφορίας του πλακούντα έγινε βάσει μελετών πλακούντων 2^{ου} και 3^{ου} τριμήνου. Πιο συγκεκριμένα, το μητρικό αίμα εισέρχεται στον πλακούντα μέσω των ενδομήτριων αρτηριών της βασικής πλάκας (σπειροειδείς αρτηρίες), διεισδύει σε διάφορους χώρους και ρέει γύρω από τα πεδία, όπου συμβαίνει ανταλλαγή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών με το εμβρυικό αίμα. (Wang Y., Zhao S., 2010). Έχει εκτιμηθεί ότι υπάρχουν περίπου 120 σπειροειδείς αρτηριακές εισοδοί στον ενδιάμεσο χώρο. Το μητρικό αίμα διασχίζει το διάκενο του πλακούντα και αποστραγγίζεται μέσω των φλεβικών οπών στη βασική πλάκα και, κατόπιν, επιστρέφει τη μητρική συστηματική κυκλοφορία μέσω των φλεβών της μήτρας. Η ροή του αίματος στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία προωθείται από τη μητρική αρτηριακή πίεση, εξαιτίας της ξεχωριστής φύσης των μητροπλακουντιακών κυττάρων χαμηλής αντίστασης, τα οποία διευκολύνουν τη μαζική αύξηση της αιμάτωσης της μήτρας κατά τη διάρκεια της κύησης. (Wang Y., Zhao S., 2010)

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο όγκος του μητρικού αίματος αυξάνεται σταδιακά από την 6^η- 8^η εβδομάδα κύησης, και φτάνει το μέγιστο περίπου την 32^η-34^η εβδομάδα κύησης, και στη συνέχεια διατηρείται σταθερός μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης. Ο Gowland και η ομάδα του μελέτησαν το μητρικό αίμα στον ανθρώπινο πλακούντα από την 20^η εβδομάδα κύησης έως το τέλος, με τη χρήση εικονικής απεικόνισης (EPI). Διαπίστωσαν ότι σε φυσιολογικές κήσεις ο μέσος ρυθμός διάχυσης ήταν περίπου 176+₋24ml/100gr/min.

Η ροή αίματος του πλακούντα αυξάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο όγκος της ροής του αίματος του πλακούντα είναι περίπου 600- 700 ml/dl (80% της αιμάτωσης της μήτρας) στο διάστημα. Οι απότομες πτώσεις της πίεσης εμφανίζονται κατά την μετάβαση από τις μητρικές αρτηρίες σε διάσπαρτους χώρους. Η πίεση είναι περίπου 80- 100 mmHg στις αρτηρίες της μήτρας, 70 mmHg στις σπειροειδείς αρτηρίες και μόνο 10 mmHg εντός του διαλείποντα χώρου. Η χαμηλή αντοχή των

μητροπλακουντιακών κυττάρων και η κλίση της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των αρτηριών της μήτρας και του πλακουντιακού ενδιάμεσου χώρου, επιτρέπουν στο μητρικό αίμα να διαχέει τον ενδιάμεσο χώρο. Συνεπώς, το αίμα στον ενδιάμεσο χώρο αντικαθίσταται, εντελώς, 2 έως 3 φορές ανά λεπτό. Γενικά, οι σπειροειδείς αρτηρίες είναι κάθετες στο τοίχωμα της μήτρας, ενώ οι φλέβες είναι παράλληλες προς το τοίχωμα της αυτής. Αυτή η διάταξη διευκολύνει το κλείσιμο των φλεβών κατά τη διάρκεια των συστολών της μήτρας κι εμποδίζει τη συμπίεση του μητρικού αίματος από τον ενδιάμεσο χώρο. (Wang Y., Zhaos S., 2010)

1.3.2 Εμβυοπλακουντιακή Κυκλοφορία

Σε αυτού του είδους την κυκλοφορία, κύριο ρόλο διακατέχει ο ομφάλιος λώρος, ο οποίος, όπως αναφέρθηκε, περιέχει μία φλέβα και δύο αρτηρίες που περικλείονται από την ουσία Wharton (γνωστή ως Wharton's Jelly). Η ομφαλική φλέβα μεταφέρει οξυγονωμένο, πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά, αίμα από τον πλακούντα στο έμβρυο, και οι ομφαλικές αρτηρίες φέρουν αποξυγονωμένο, θρεπτικό αίμα, από το έμβρυο στο πλακούντα. Οποιαδήποτε βλάβη στη ροή αίματος μέσα στον ομφάλιο λώρο μπορεί να αποβεί μοιραία για το έμβρυο. (Wang Y., Zhaos S., 2010)

Τα ομφαλικά αγγεία είναι ευαίσθητα σε διάφορους αγγειοενεργοποιητές, όπως η σεροτονίνη, η αγγειοτασίνη II και η οκυτοκίνη. Επίσης, η συσταλτικότητα των λειών μυών στα τοιχώματα των αγγείων επηρεάζεται από ουσίες που παράγονται από τα γειτονικά ενδοθηλιακά κύτταρα με παρακρινικό τρόπο. Τα κύτταρα του ομφαλίου λώρου παράγουν πολλά ισχυρά αγγειοδιασταλτικά. Για παράδειγμα, μια *in vitro* μελέτη έδειξε ότι το ενδοθήλιο από την ομφαλική φλέβα (HUVECs) παράγει περισσότερες προσταγλανδίνες από το ενδοθήλιο των ομφαλικών αρτηριών (HUAECs). Είναι ενδιαφέρον ότι η σύνθεση και η παραγωγή της προστακυκλίνης (PGI₂) και της PGE₂ είναι σημαντικά λιγότερη από τα HUVECs εγκύων γυναικών με διαβήτη και καπνιστριών, σε σχέση με τις έγκυες γυναίκες χωρίς προβλήματα υγείας. Τόσο το PGI₂ και το PGE₂ είναι ισχυροί αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες και αναστολείς για τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. (Wang Y., Zhaos S., 2010)

Το οξείδιο του αζώτου (NO) και το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) υπάρχουν και στα ομφαλικά αγγεία. Οι Giles et al, μελέτησαν τη συσχέτιση της δραστηριότητας συνθετάσης νιτρικού οξειδίου (NOS), σε πλακούντα με υπέρηχο Doppler (μέτρηση της ταχύτητας ροής της ομφαλικής αρτηρίας). Διαπίστωσαν ότι οι πλακούντες από γυναίκες με μη φυσιολογικές κυματομορφές ταχύτητας ροής ομφαλικής αρτηρίας, έδειξαν σημαντικά χαμηλότερη μέση NOS δραστηριότητα απ ότι οι πλακούντες γυναικών με φυσιολογικές μορφές.

Στη διασταύρωση του ομφαλίου λώρου και του πλακούντα, ο κλάδος των ομφαλικών αρτηριών σχηματίζει χοριονικές αρτηρίες και διασχίζει την εμβρυική επιφάνεια του πλακούντα στη χοριακή πλάκα και διακλαδίζεται περαιτέρω προτού εισέλθει στην κοιλότητα. Οι χοριονικές αρτηρίες αναγνωρίζονται εύκολα επειδή πάντοτε διασχίζουν τις χοριακές φλέβες. Αυτά τα αγγεία ανταποκρίνονται σε

αγγειοδραστικές ουσίες όπως ήδη αναφέρθηκε παραπάνω. Περίπου τα 2/3 των χοριακών αρτηριών σχηματίζουν δίκτυα που τροφοδοτούν τις κοτυληδόνες. Οι υπόλοιπες χοριακές αρτηρίες βρίσκονται στην άκρη του πλακούντα. (Wang Y., Zhaos S 2010)

Τα τριχοειδή αγγεία είναι κλάδοι των ομφαλικών αγγείων και τα τριχοειδή δίκτυα είναι η λειτουργική μονάδα εμβρυομητρικής ανταλλαγής. Η πίεση του αίματος στις ομφαλικές αρτηρίες είναι περίπου 50 mmHg, και το αίμα ρέει μέσω μικρότερων αγγείων που διεισδύουν στη χοριακή πλάκα, στα τριχοειδή αγγεία όπου η αρτηριακή πίεση του αίματος πέφτει στα 30 mmHg. Στην ομφαλική φλέβα η πίεση είναι 20 mmHg. Η πίεση στα εμβρυικά αγγεία είναι πάντα μεγαλύτερη από την πίεση του ενδιάμεσου χώρου. Αυτό προστατεύει τα εμβρυικά αγγεία από κατάρρευση. (Wang Y., Zhaos S 2010)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Το ανθρώπινο σώμα περιέχει εκατοντάδες διαφορετικά είδη κυττάρων που είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της υγείας του οργανισμού. Τα κύτταρα αυτά είναι υπεύθυνα για διάφορες βασικές λειτουργίες, όπως να κάνουν τα νεφρά να καθαρίζουν το αίμα, την επιδερμίδα να ανανεώνεται και ούτω καθεξής.

Τα βλαστοκύτταρα έχουν τραβήξει την προσοχή του τομέα της ιατρικής, όχι μόνο λόγω της ικανότητάς τους να επιδιορθώνουν δυσλειτουργικά ή κατεστραμμένα κύτταρα, αλλά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως σύστημα παράδοσης φαρμάκων μετά την τροποποίησή τους. Ο πλακούντας, και περισσότερο ο ομφάλιος λώρος αποτελούν πηγή για αυτόλογα και αλλογενή βλαστικά κύτταρα που είναι χρήσιμα για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Σε αντίθεση με τα εμβρυονικά και εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα, τα βλαστοκύτταρα του ομφαλίου είναι ηθικά μη αμφισβητούμενα, φθηνά και αποτελούν μια εύκολη πηγή κυττάρων. Ο ομφάλιος λώρος, το αμνιακό υγρό, το Wharton's Jelly είναι πλούσια σε πολλούς τύπους πολυδύναμων πληθυσμών βλαστικών κυττάρων, ικανών να σχηματίσουν πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων. (Alatyyats et al., 2020)

Το βλαστικό κύτταρο είναι ένα, αρχικά, αδιαφοροποίητο κύτταρο που έχει την ικανότητα να διαφοροποιείται σε ιστικά εξειδικευμένους κυτταρικούς τύπους. Έτσι, είναι σε θέση να δρα επισκευαστικά, αναδημιουργώντας κύτταρα οργάνων κατά τη διάρκεια της ζωής του οργανισμού. (Γεωργάτος Σ, Κούκλης Π, Λαζαρίδης Γ, Μελιδώνη Α, 2008)

Πιο συγκεκριμένα, τα βλαστικά κύτταρα, είναι κύτταρα που πληρούν τρία βασικά κριτήρια. Πρώτον, ανανεώνονται καθ όλη τη διάρκεια της ζωής τους, δηλαδή τα κύτταρα χωρίζονται για να παράγουν πανομοιότυπα θυγατρικά κύτταρα κι έτσι διατηρούν τον πληθυσμό τους. Δεύτερον, αυτά τα κύτταρα έχουν την ικανότητα να υφίστανται διαφοροποίηση για να γίνουν εξειδικευμένα απόγονα κύτταρα. Όταν τα βλαστικά κύτταρα διαφοροποιούνται, μπορούν να διαιρεθούν ασύμμετρα για να δώσουν ένα πανομοιότυπο κι ένα θυγατρικό κύτταρο, που αποκτά ιδιότητες ενός συγκεκριμένου τύπου κυττάρου, για παράδειγμα, συγκεκριμένη μορφολογία, φαινότυπο, και φυσιολογικές ιδιότητες που το κατηγοριοποιούν ως κύτταρο που ανήκει σε συγκεκριμένο ιστό. (Weiss M., Troyer D., 2006/ 2013)

Τα βλαστικά κύτταρα που μπορούν να διαφοροποιηθούν προς όλους τους κυτταρικούς τύπους, και αποτελούν τους πρόδρομους, από τους οποίους προέρχονται οι τρεις εμβρυϊκές στιβάδες, που σχηματίζονται μετά τη γαστριδίωση, ονομάζονται *πολυδύναμα*. Το καλύτερο παράδειγμα των πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων είναι να εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα (ESCs) που προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα των πρώιμων εμβρύων. Σε αντίθεση με τα ESCs, τα περισσότερα

βλαστικά κύτταρα, τα οποία έχουν χαρακτηριστεί, είναι πλειοδύναμα και μπορούν να διαφοροποιηθούν μόνο προς συγκεκριμένους κυτταρικούς τύπους. (Weiss M., Troyer D., 2006/ 2013)

Η τρίτη ιδιότητα των βλαστικών κυττάρων είναι ότι μπορούν να ανανεώσουν τους ιστούς που ζουν. Όλοι οι ιστοί περιέχουν κύτταρα που ικανοποιούν τον ορισμό των βλαστικών κυττάρων, και ο ρυθμός με τον οποίο τα βλαστικά κύτταρα συμβάλλουν στην αντικατάσταση κυττάρων ποικίλει σε όλο το σώμα. Για παράδειγμα, τα βλαστοκύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος, τα βλαστικά του εντερικού επιθηλίου, καθώς και τα βλαστοκύτταρα του δέρματος, πρέπει να αντικαθίστανται συνεχώς. Αντίθετα, τα βλαστικά κύτταρα του νευρικού συστήματος, που αντικαθιστούν τους νευρώνες, είναι ήσυχα και δε συμμετέχουν στην ανανέωση των ιστών ή αντικαθιστούν τους νευρώνες που έχουν καταστραφεί είτε από τραυματισμό είτε από κάποια ασθένεια. (Weiss M., Troyer D., 2006/2013)

Στο σώμα, τα βλαστικά κύτταρα είναι εγκατεστημένα σε εξειδικευμένο μικροπεριβάλλον, που ονομάζεται θώκος. Ο θώκος περιλαμβάνει τα συστατικά του χώρου που περιβάλλει τα βλαστικά κύτταρα, και τα μηνύματα που μεταφέρονται από τα γειτονικά κύτταρα και επηρεάζουν τη λειτουργία τους (ECM, μη πρωτεϊνικοί παράγοντες, αυξητικοί και αγγειογόνοι παράγοντες). Λειτουργικά, ο θώκος μπορεί να οριοθετηθεί ως το σύνολο των δομών που είναι αναγκαίες και ικανές για την ασύμμετρη διαίρεση (διαδικασία κατά την οποία τα βλαστικά κύτταρα αναπαράγουν τον εαυτό τους, δίνοντας ταυτόχρονα απογόνους οι οποίοι μπορούν να διαφοροποιηθούν προς άλλες ιστικές κατευθύνσεις) του ενοίκου βλαστικού κυττάρου. Ο θώκος παραμένει λειτουργικά ενεργός ακόμα και απουσία βλαστικών κυττάρων. . (Γεωργάτος Σ, Κούκλης Π, Λαζαρίδης Γ, Μελιδώνη Α, 2008)

2.2 ΤΥΠΟΙ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

- **Κύτταρα τροφοβλαστών- τροφοβλαστικά κύτταρα**

Κύριες λειτουργίες του πλακούντα εκτελούνται από τροφοβλαστικά κύτταρα (Trophoblastic cells). Η εμφάνιση της τροφοβλάστης είναι σημαντική καθώς καθορίζει την εξέλιξη του πλακούντα στα θηλαστικά. Ο όρος "τροφοβλάστη" χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Ολλανδό εμβρυολόγο Ambrosius Arnold Willem Hubrecht το 1889, για να περιγράψει κύτταρα τα οποία μεταφέρουν θρεπτικά συστατικά και σχηματίζουν το προστατευτικό "φράγμα" μεταξύ μητέρας και εμβρύου. (Pijnenborg and Vercauysse., 2013; Turco M. and Moffett A., 2019) Παρατήρησε, επίσης, ότι η τροφοβλάστη είναι εγγενώς διαβρωτική κι εξαρτάται από το φθαρτό για να υποστηρίξει την ανάπτυξή του. (Hubrecht., 1908; Turco M, Moffett A., 2019). Σύμφωνα με αυτές τις μελέτες έχουν εντοπιστεί κάποιοι υπότυποι ανθρωπίνων τροφοβλαστικών κυττάρων όπως:

- I. Κύτταρα συγκυτιοτροφοβλάστης (SCT): μεγάλα, πολυπύρηννα κύτταρα με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και ασαφή όρια.

- II. Κυτταροτροφοβλαστικά ή κύτταρα Langhans: μικρά, ομοιογενή κύτταρα με καθαρό ή κοκκώδες κυτταρόπλασμα. Διατηρούν την κυτταρική τους μεμβράνη και εμφανίζουν μιτωτική δραστηριότητα.
- III. Ενδιάμεσα τροφοβλαστικά κύτταρα: κυρίως μονοπύρρηνα με χαρακτηριστικές σχισμές στον πυρήνα. (Turco M. Moffett A., 2019)

Τα κύτταρα της συγκυτιοτροφοβλάστης επενδύουν εξωτερικά τις λάχνες του πλακούντα και βρίσκονται σε άμεση επαφή με τις μητρικές αδενικές εκκρίσεις και, αργότερα, με το μητρικό αίμα που ρέει στον ενδιάμεσο χώρο. Η συγκυτιοτροφοβλάστη είναι ο κύριος τόπος ανταλλαγής αερίων και θρεπτικών ουσιών που είναι απαραίτητα για τη μητέρα και το έμβρυο για την ανάπτυξη της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας. Η συγκυτιοτροφοβλάστη είναι πολυπύρρηνη χωρίς κυτταρικά σύνορα, κάτι που επιβεβαιώνεται με μικροέγχυση δεξτρονίων με επισήμανση φλουορεσκεϊνης, και έχει σαν αποτέλεσμα τη διευκόλυνση της διάχυσης και την προστασία του εμβρύου από τους παθογόνους μικροοργανισμούς. (Gaunt and Occlford.,1986)

Οι πρωτεϊνικές αναλύσεις των μεμβρανών της συγκυτιοτροφοβλάστης δείχνουν ότι οι μικρόβιλοι είναι πλούσιοι σε υποδοχείς για αυξητικούς παράγοντες και ορμόνες. (Robinson et al., 2009) Η συγκυτιοτροφοβλάστη έχει και ενδοκρινική λειτουργία καθώς εκκρίνει ορμόνες και πρωτεΐνες στη μητρική κυκλοφορία για να ξεκινήσουν οι φυσιολογικές και μεταβολικές προσαρμογές στην εγκυμοσύνη. Επιπροσθέτως, λειτουργεί ως ανοσολογικό φράγμα επειδή δεν εμφανίζει ποτέ μόρια ανθρώπινου αντιγόνου λευκοκυττάρων (HLA). Αυτό σημαίνει ότι, παρά την παρουσία του αλλογονικού εμβρύου, τα κυκλοφορούντα ανοσοκύτταρα δεν ανιχνεύουν τη συγκυτιοτροφοβλάστη ως αντιγόνο. (Moffett et Loke,2006)

Επίσης, τα κύτταρα της συγκυτιοτροφοβλάστης εκφράζουν το νεογνικό υποδοχέα Fc (FcRn), ο οποίος επιτρέπει τη μεταφορά των μητρικών αντισωμάτων IgG στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. (Roopenian and Akilesh., 2007) Σε αυτόν τον υποδοχέα συνδέονται, κυρίως, αντισώματα IgG1, με αποτέλεσμα την προστασία του εμβρύου πριν από τη γέννηση. (Jennewein et al, 2019)

Τα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης είναι μονοπύρρηνα και βρίσκονται κάτω από τη συγκυτιοτροφοβλάστη, σε μια βασική μεμβράνη. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες, η κυτταροτροφοβλάστη, αρχικά, θεωρήθηκε ως το βλαστικό στρώμα των τροφοβλαστών, επειδή παρουσιάζει μιτωτική δραστηριότητα και εκφράζει πολλαπλασιαστικούς δείκτες. (Simpson et al, 1992)

- ***Άλλα κύτταρα του πλακούντα***

Εκτός από τα τροφοβλαστικά κύτταρα, ο πλακούντας περιέχει μια σειρά κυττάρων εντός του στρωματικού πυρήνα των λαχνών, συμπεριλαμβανομένων των ινοβλαστών, των αγγειακών κυττάρων και των κυττάρων του ανοσοποιητικού. Σύμφωνα με τον Boss, όλα αυτά τα κύτταρα πιστεύεται ότι δημιουργούνται από το εξωτερικό εμβρυϊκό μεσέγγυμα, η προέλευση του οποίου στον άνθρωπο είναι

αβέβαιη. (Boss et al, 2018/ Turco M., and Moffett A., 2019) Κάποιοι πιστεύουν ότι το εξωεμβρυικό μεσέγγυμα προκύπτει από τα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης που υφίστανται EMT, δηλαδή μετασχηματισμό του επιθηλιακού φαινοτύπου σε μεσεγγυματικό. Μια άλλη θεωρία είναι ότι το εξωεμβρυικό μεσέγγυμα προκύπτει από την υποβλάστη, το ενδοδερμικό παράγωγο της ICM (Εσωτερικής Κυτταρικής Μάζας), με τη συμβολή του εμβρυικού μεσοδέρματος μετά τη γαστρίδωση. (Boss et al. 2018)

Πιο συγκεκριμένα, στον πλακούντα ανευρίσκονται μεσεγγυματικά κύτταρα, μεσεγγυματικά μακροφάγα (Κύτταρα Hofbauer), και ινοβλάστες που βρίσκονται εντός του πυρήνα, μεταξύ των τροφοβλαστών και των εμβρυικών αγγείων. Τα κύτταρα Hofbauer συνθέτουν VEGF και άλλους προαγγειογόνους παράγοντες, που ξεκινούν την αγγειογένεση στον πλακούντα. Επιπλέον, ανευρίσκονται εμβρυικά αγγειακά κύτταρα που περιλαμβάνουν αγγειακά κύτταρα λείου μυός, περιαγγειακά κύτταρα (περικύτταρα) και ενδοθηλιακά κύτταρα. (Wang Y., Zhao Y., 2010)

Οι Demir και άλλοι ανέλυσαν τη δομή ανθρώπινων πλακωδών ιστών του πλακούντα από την 21^η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση έως και την 40^η εβδομάδα κύησης. Διαπίστωσαν ότι τα πρώιμα εμβρυικά κύτταρα, 21 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση, προέρχονται από μεσεγγυματικά πρόδρομα κύτταρα που μοιάζουν με μακροφάγα- μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα. Αυτά διαφοροποιούνται με αγγειογένεση. Στο αρχικό στάδιο της ανάπτυξης του πλακούντα, τα μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα μετατρέπονται σε αγγειοβλαστικά "κορδόνια", τα οποία φαίνεται ότι είναι οι πρόδρομοι των τριχοειδών, ενδοθηλιακών κυττάρων και των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων. (Demir R. et al, 1989/ Wang Y., and Zhao Y., 2010). Τα μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα μπορούν, επίσης, να διαφοροποιηθούν σε περιαγγειακά κύτταρα, τα οποία θεωρούνται πρόδρομοι των τριχοειδών ενδοθηλιακών κυττάρων. (Wang Y., Zhao Y., 2010)

Το 1903 ο Hofbauer περιέγραψε τα κύτταρα Hofbauer, τα οποία είναι τα μακροφάγα στο φλεβικό στρώμα του πλακούντα. Αυτά τα κύτταρα είναι μεσεγγυματικής προέλευσης και αναπτύσσονται κατά το 1^ο και 2^ο τρίμηνο στους ιστούς του πλακούντα. (Hofbauer J., 1903) Είναι κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα στον πλακούντα, τα οποία παίζουν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της άμυνας του ξενιστή. Αυτά τα μακροφάγα του πλακούντα συμβάλλουν στη διαφοροποίηση και την αγγειογένεση των τροφοβλαστών παράγοντας κυτοκίνες και διάφορους αυξητικούς παράγοντες. Επιπλέον, τα κύτταρα Hofbauer εκφράζουν και παράγουν πολλούς αγγειογενείς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των VEGF, FGF, αγγειοτροπίνης και τον παράγοντα πολλαπλασιασμού των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων. (Khan S., Katabuchi H., et al, 2000/ Demir R, Kayisli Ua., et al, 2004)

Ο παράγοντας VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor- Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας) είναι ένα εξαιρετικά μιτογόνο ενδοθηλιακών κυττάρων που προκαλεί πολλαπλασιασμό του ενδοθηλίου, μετανάστευση κυττάρων και αναστέλλει την απόπτωση. In vivo, ο παράγοντας VEGF προάγει την

αγγειογένεση και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμισή της. (Demir R., Kayisli UA et al., 2004)

Οι Demir et al, διαπίστωσαν ότι τα κύτταρα Hofbauer συχνά βρίσκονται σε κυτταροτροφοβλάστες, αγγειογόνα και αγγειογενή πρόδρομα κύτταρα στο φλεβικό ιστό. Τα αναπτυξιακά πρότυπα έκκρισης και έκφρασης του VEGF από τα κύτταρα Hofbauer, υποδηλώνουν ότι εμπλέκονται στη στρατολόγηση, τη διατήρηση και το σχηματισμό αγγειογενετικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του πυρήνα. Οι μοριακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του VEGF, που προέρχεται από τα κύτταρα Hofbauer, με τους υποδοχείς του VEGFR-1 (Flt-1) ή VEGFR-2 (Flk-1/ KDR) σε αγγειακά πρόδρομα κύτταρα- στόχους, ρυθμίζουν την αγγειογένεση του πλακούντα. (Demir R., Kayisli UA., 2004)

Τα κύτταρα Hofbauer εκφράζουν, επίσης, τις πρωτεΐνες Spry, καθώς και την πρωτεΐνη αλληλεπίδρασης Spry c- Cb1. (Anteby EY., Natanson- Yaron S., et al. 2005; Wang Y., Zhao S., 2010) Μεταξύ των τεσσάρων πρωτεϊνών Spry, αυτή που εμπλέκεται στη σηματοδότηση FGF είναι η Spry 2, καθώς διαμορφώνει διαφορετικούς τύπους διακλάδωσης ιστών κατά την ανάπτυξη του πλακούντα. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι σημαντικοί ρυθμιστές μορφογένεσης και σηματοδότησης αυξητικού παράγοντα. Έχει αποδειχθεί ότι κατευθύνουν τη σωληνοειδή μορφογένεση που σχετίζεται με την ανάπτυξη της τραχείας/ πνεύμονα, της μήτρας και της ενδοθηλιακής αγγειογένεσης. Αν και ο ρόλος τους στην ανάπτυξη των τροφοβλαστών δεν έχει ακόμα καθοριστεί, τα κύτταρα Hofbauer ρυθμίζουν τη μετανάστευση και τη διακλάδωση των τροφοβλαστών κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των χοριακών βλαστών. (Anteby EY., Natanson- Yaron S., 2005)

Μια άλλη κατηγορία κυττάρων είναι τα περικύτταρα, τα οποία περιβάλλουν το τριχοειδές ενδοθήλιο και τα φλεβίδια. Τα περικύτταρα έχουν την ικανότητα να υποστηρίζουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτή η λειτουργία είναι πολύ σημαντική για τη διατήρηση της σταθερότητας των αγγείων, καθώς περιορίζουν τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων που προκαλείται από αυξητικό παράγοντα. (Hirschi KK., D Amore PA., 1996)

Επιπροσθέτως, τα περικύτταρα επηρεάζουν τις λειτουργίες των αιμοφόρων αγγείων, καθώς και τη μικροαγγειακή συσταλτικότητα, τη διαπερατότητα της διαλυτής ουσίας και τη λειτουργία των βλαστικών κυττάρων λείου μυός. (Zhao Y., Wang Y., 2010)

Η λειτουργία των περικυττάρων στον πλακούντα δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Φαίνεται ότι τα περικύτταρα προέρχονται από μεσεγχοματικά βλαστικά κύτταρα και συμμετέχουν σε διάφορες φάσεις αγγειογένεσης του πλακούντα. (Zhao Y., Wang Y., 2010)

Σύμφωνα με τους Challier et al, όταν αυτά τα κύτταρα συγκαλλιεργούνται με ενδοθηλιακά κύτταρα, γρήγορα γίνονται ο κυρίαρχος τύπος κυττάρου, παρουσιάζοντας υψηλότερο πολλαπλασιαστικό δυναμικό σε σχέση με τα

ενδοθηλιακά κύτταρα. Τόσο τα περικύτταρα όσο και τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμπλέκονται στο σχηματισμό αγγειακών οζιδίων που παρατηρούνται σε *in vitro* καλλιέργεια. Ανάλογα με τη λειτουργική του κατάσταση, το βαθμό διαφοροποίησης και τη χωρική σχέση με τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους τροφοβλάστες, τα περικύτταρα διαδραματίζουν διαφορετικούς ρόλους κατά τη διάρκεια της αγγειακής ανάπτυξης του πλακούντα και της αγγειογένεσης. (Challier JC., Kacemir A., Oliver G., 1995)

Τα μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα του πλακούντα παρουσιάζουν σημαντικές αλλαγές στην αγγειογενετική τους κατάσταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η έμφυτη αγγειογενής ρύθμιση αυτών των κυττάρων, οι αλληλεπιδράσεις τους με τα περιφερικά κύτταρα και οι κατάλληλες αποκρίσεις αγγείωσης απαιτούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα να αναδιαμορφώνονται και να προσαρμόζονται γρήγορα, παράλληλα με τις ειδικές ανάγκες της εγκυμοσύνης, οι οποίες είναι όλες γενετικά προγραμματισμένες. Αυτά τα κύτταρα του πλακούντα εκφράζουν τον παράγοντα VEGF και τους υποδοχείς του, ιντεγκρίνες, θρομβομοντουλίνη, μόρια προσκόλλησης και HLA- BC. Παρόλα αυτά, η κατανόηση της μοριακής και λειτουργικής ρύθμισης των κυττάρων αυτών κατά την ανάπτυξη του πλακούντα δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. (Dye JF., Jablenska R., et al, 2001)

Οι Lang και άλλοι, απομόνωσαν ενδοθηλιακά κύτταρα από την εμβρυική αρτηρία και την εμβρυική φλέβα ανθρώπινου πλακούντα, που ονομάζονται HPAECS και HPVECS, αντίστοιχα. Οι διαφορές που διαπιστώθηκαν μεταξύ αυτών των κυττάρων αφορούσαν τον φαινότυπο, το γονότυπο και τη λειτουργία τους. Τα HPAECS έχουν πολυγωνικό σχήμα με λεία επιφάνεια που αναπτύσσεται σε χαλαρές διαρρυθμίσεις και σχηματίζουν στιβάδες μονές με κλασική ενδοθηλιακή μορφολογία, δίκην πλακόστρωτου. Αντιθέτως, τα HPVECS είναι κύτταρα με σχήμα ατράκτου και πολυάριθμες μικρολάχνες στην επιφάνειά τους. Αυτά τα κύτταρα αναπτύσσονται στενά το ένα απέναντι στο άλλο, σχηματίζουν ινοβλαστοειδή στροβιλιζόμενη μορφολογία και έχουν διπλάσιο πληθυσμό από τα HPAECS. (Lang I. et al, 2008)

Τα HPAECS εκφράζουν περισσότερα γονίδια που σχετίζονται με την αρτηρία, όπως το *hey-2* (Hairy/enhancer- of- split) που σχετίζεται με το μοτίβο YRPW2, το *connexin 40* (κονσεξίνη) και το *Depp* (decidua protein προκαλούμενη από προγεστερόνη), και περισσότερα γονίδια που σχετίζονται με το ενδοθήλιο. Τα HPVECS εκφράζουν περισσότερα γονίδια που σχετίζονται με την ανάπτυξη, όπως το *gremlin*, το μεσεγχοματικό *homeobox 2* και την πρωτεΐνη βλαστικών κυττάρων *DSC54*. Αυτά τα κύτταρα έχουν αυξημένη δυνατότητα διαφοροποίησης σε λιποκύτταρα και οστεοβλάστες, σε σύγκριση με τα HPAECS. Επιπλέον, τα HPAECS έχουν μεγαλύτερη πολλαπλασιαστική απόκριση στη διέγερση από τον παράγοντα VEGF, ενώ τα HPVECS ανταποκρίνονται περισσότερο στον παράγοντα PlGF. (Lang I., Schweizer A. et al, 2008)

2.3 ΤΥΠΟΙ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟΝ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΟΜΦΑΛΙΟ ΛΩΡΟ

Ο ανθρώπινος πλακούντας και το αίμα του ομφαλίου λώρου είναι πλούσιοι σε αιμοποιητικά προγονικά και αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα (HSC), τα οποία έχουν την ικανότητα να δημιουργούν όλους τους τύπους κυττάρων του αίματος, συμπεριλαμβανομένων όλων των κυττάρων της μυελώδους σειράς (μονοκύτταρα και μακροφάγα, ουδετερόφιλα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα, ερυθροκύτταρα, μεγακαρυοκύτταρα/ αιμοπετάλια και δενδριτικά κύτταρα) και λεμφοειδών κυττάρων (κύτταρα Tα και κύτταρα B). (Wang Y., Zhao S., 2010)

Τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα μπορούν εύκολα να απομονωθούν και να κρυοσυντηρηθούν, επιτρέποντας τη δημιουργία τραπεζών βλαστικών κυττάρων τύπου HLA. (Rogers I., Casper R., 2004) Τα HSCs του ομφαλίου λώρου έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία διάφορων γενετικών διαταραχών, όπως η λευχαιμία, ορισμένων τύπων καρκίνου και κάποιων κληρονομικών διαταραχών. Το δρόμο για τη χρήση HSCs ομφαλίου λώρου σε αυτές τις ασθένειες, άνοιξε η επιτυχημένη μεταμόσχευση αίματος ομφαλίου λώρου σε παιδιά με αναιμία Fanconi. (Wang Y., Zhao S., 2010)

Εκτός από τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα, ο πλακούντας είναι πλούσιος και σε μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα (MSCs). Τα MSCs είναι πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα που μπορούν να απομονωθούν από τον ομφάλιο λώρο και χρησιμοποιούνται θεραπευτικά λόγω της ικανότητάς τους να διαφοροποιούνται σε διάφορους τύπους κυττάρων, καθώς και της ανοσοκατασταλτικής και της αντιφλεγμονώδους ιδιότητάς τους. Διαφοροποιούνται κυρίως σε λιποκύτταρα, οστεοβλάστες, χονδροκύτταρα, αλλά είναι πιθανό να διαφοροποιούνται και σε ηπατοκύτταρα, καρδιομυοκύτταρα, σκελετικά μυοκύτταρα και νευρώνες. (Hassan G., Kasem I., 2017)

Μελέτες έδειξαν, επίσης, ότι τα MSCs θα μπορούσαν να διαφοροποιηθούν σε β-παγκρεατικά κύτταρα. Η χορήγηση τέτοιων κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την αναγέννηση β-παγκρεατικών κυττάρων στα νησίδια Langerhans και την αποτροπή της νεφρικής βλάβης σε διαβητική ζώα. (Wang Y., Zhao S., 2010)

Πρόσφατα, τα MSCs χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στην αναγεννητική ιατρική λόγω της ικανότητάς τους να θεραπεύουν τραυματισμένους ιστούς. Ως εκ τούτου, αποτελούν μέρος της κλινικής πρακτικής για περισσότερο από 10 χρόνια και απομονώθηκαν επιτυχώς από διάφορους ιστούς όπως ο μυελός των οστών, ο λιπώδης ιστός, το αίμα του ομφαλίου λώρου, ο πλακούντας, το αμνιακό υγρό και ο ιστός του ομφαλίου λώρου. (Hassan G., Kasem I., 2017) Επιπλέον, μπορούν να απομονωθούν από μια ποικιλία εμβρυικών ιστών όπως οι πνεύμονες, το πάγκρεας, ο σπλήνας, οι νεφροί. (Seko M., et al 2009)

Τα MSCs είναι καλά ανεκτά από τον ξενιστή, με αποτέλεσμα να αποφεύγεται η νόσος του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GvHD). (Wang Y., Zhao S., 2010). Επηρεάζουν τα δενδριτικά και τα T-κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν κυτοκίνες και δημιουργούν ένα τοπικό ανοσοκατασταλτικό μικροπεριβάλλον. (Ryan JM., Barry FP et al., 2005)

Ο μυελός των οστών είναι μία από τις κύριες πηγές MSCs, τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο σε πειράματα όσο και στην κλινική πράξη. Επιπλέον, οι περισσότερες από τις γνώσεις για τα MSCs έχουν αποκτηθεί μελετώντας τον μυελό των οστών. Παρόλα αυτά, τα MSCs του μυελού μειώνονται σημαντικά με την ηλικία και η απομόνωσή τους είναι επεμβατική με αποτέλεσμα αρκετές φορές να προκαλούνται διάφορες ανεπιθύμητες παρενέργειες όπως είναι η αιμορραγία, οι λοιμώξεις και ο χρόνιος πόνος. (Stenderup K., Justuensen J., Clausen et al., 2003)

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια το ανθρώπινο αίμα ομφαλίου λώρου έχει θεωρηθεί ως μια εναλλακτική πηγή μεταμόσχευσης και θεραπείας κυττάρων B, λόγω των αιμοποιητικών και των μεσεγχυματικών συστατικών του. Η λήψη αίματος από τον ομφάλιο λώρο γίνεται αμέσως μετά τη γέννηση του νεογνού. Η διαδικασία είναι μη επεμβατική, ανώδυνη και δεν προκαλεί βλάβες στη μητέρα ή το νεογνό. (Seko M., Zuccone E., et al, 2009)

Τα Αιμοποιητικά Βλαστικά Κύτταρα (HSCs) από αίμα ομφαλίου λώρου έχουν ήδη αποδειχθεί χρήσιμα στη θεραπεία διάφορων αιματολογικών διαταραχών. Ωστόσο, η παρουσία MSCs στο αίμα του ομφαλίου λώρου είναι αμφιλεγόμενη. Κάποιοι ερευνητές κατάφεραν να τα απομονώσουν ενώ κάποιοι άλλοι όχι. Κάποιοι ερευνητές έχουν αναφέρει επιτυχία στην απομόνωση MSCs από τη φλέβα του ομφαλίου λώρου και από το Wharton's Jelly. Οι Seko και άλλοι, συνέκριναν δέκα δείγματα ομφάλιων λώρων και αίματος αυτών, τόσο για την παρουσία MSCs όσο και για το δυναμικό διαφοροποίησης τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο ομφάλιος λώρος είναι πλούσιος σε Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα που είναι σε θέση να διαφοροποιηθούν σε διάφορες κυτταρικές σειρές in vitro, ενώ τα MSCs από αίμα του ομφαλίου λώρου ελήφθησαν μόνο από ένα δείγμα. (Seko M., et al, 2009)

2.3.1 Συλλογή Αιμοποιητικών Βλαστικών Κυττάρων από το αίμα του Ομφαλίου Λώρου

Αμέσως μετά τον τοκετό, ο ομφάλιος λώρος παρακεντείται με μια ειδική βελόνη και το αίμα συλλέγεται σε ειδικό ασκό. Το αίμα του ομφαλίου λώρου συλλέγεται είτε ενώ ο πλακούντας βρίσκεται ακόμα μέσα στη μήτρα, είτε αμέσως μετά τη γέννηση αυτού. Τις περισσότερες φορές η διαδικασία είναι σύντομη. Έχει αποδειχθεί ότι το τελευταίο αίμα, το οποίο συλλέγεται λίγο πριν ο ομφάλιος λώρος σταματήσει να πάλλεται, περιέχει την υψηλότερη ποσότητα HSCs (CD34+) χωρίς διακύμανση της περιεκτικότητάς τους σε πυρηνικά κύτταρα. Η βέλτιστη συλλογή δειγμάτων αίματος είναι η βάση για την ανάκτηση μεγάλου αριθμού HSCs, το οποίο, επίσης, ωφελεί την

ex vivo κυτταρική επέκταση. Επιπλέον, είναι ενδιαφέρον ότι το stress, κατά τη διάρκεια του τοκετού, φαίνεται να συσχετίζεται με τον αριθμό HSCs στο αίμα του ομφαλίου λώρου. (Koestenbauer S., Zisch A. et al, 2009)

2.3.2 Συλλογή Μεσεγχυματικών Βλαστικών Κυττάρων από τον Ομφάλιο Λόρο

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα MSCs μπορούν να απομονωθούν από μονάδες ομφαλίου λώρου. Η απομόνωσή τους είναι ευκολότερη, δεν απαιτεί επεμβατική διαδικασία και έχει υψηλότερο δυναμικό πολλαπλασιασμού σε σύγκριση με άλλες πηγές. Επιπλέον, ο ομφάλιος λώρος απορρίπτεται μετά τη γέννηση, οπότε η συλλογή των κυττάρων δεν εγείρει σημαντικά ηθικά ζητήματα. (Hassan G., Kasem I. Et al, 2017) Ωστόσο, όπως ήδη αναφέρθηκε, η παρουσία τους στο αίμα του ομφαλίου λώρου είναι αμφιλεγόμενη.

Οι Seko M., Zuccone E., και άλλοι, στο Κέντρο Ερευνών Ανθρώπινου του Γονιδιώματος στο Σαο Πάολο της Βραζιλίας, συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της λήψης MSCs από δείγματα ομφαλίου λώρου και αίματος, τα οποία συλλέχθηκαν από τους ίδιους δότες και υποβλήθηκαν σε επεξεργασία ταυτόχρονα, και κάτω από τις ίδιες συνθήκες καλλιέργειας. Πιο συγκεκριμένα, συγκέντρωσαν δέκα ανθρώπινους ομφάλιους λώρους καθώς και αίμα από αυτούς, έπειτα από τη συγκατάθεση των μητέρων-δοτριών. Από κάθε δείγμα, το αίμα του ομφαλίου λώρου συλλέχθηκε και συντηρήθηκε με 100mM EDTA αντιπηκτικό στους 22°C. Μέρη ομφαλίου λώρου, περίπου 8-10 cm, που συνήθως απορρίπτονται, πλύθηκαν εσωτερικά με αλατόνερο εμπλουτισμένο με φωσφορικά (PBS), που περιείχε 300U/ml πενικιλίνη και 300μg/ml στρεπτομυκίνη, και βυθίστηκε, αμέσως, στην τροποποιημένη γλυκόζη Eagle της Dulbecco, εμπλουτισμένη με 10% βόειο εμβρυικό ορό (FBS), 300U/ml πενικιλίνη και 300μg/ml στρεπτομυκίνη. Όλα τα δείγματα υποβλήθηκαν σε επεξεργασία εντός 12 έως 15 ωρών μετά τη συλλογή τους. (Seko M., Zuccone E. et al, 2009)

Σύμφωνα με τους ερευνητές, μετά την επίστρωση MNCs από το αίμα του ομφαλίου λώρου, παρατηρήθηκαν διαφορετικοί τύποι κυττάρων. Τα περισσότερα από αυτά εμφάνισαν μια οβάλ μορφολογία, με λίγες ή καθόλου κυτταροπλασματικές επεκτάσεις. Ορισμένα κύτταρα εμφάνισαν φαινότυπο τύπου MSCs, αλλά τα περισσότερα από αυτά δεν εξαπλώθηκαν, δεν μετανάστευσαν αλλά και ούτε πολλαπλασιάστηκαν μετά από 14 μέρες στην καλλιέργεια, με εξαίρεση ένα δείγμα. (Seko M., Zuccone E. Et al, 2009)

Από την άλλη μεριά, όλα τα δείγματα του ομφαλίου λώρου δημιούργησαν προσκολλημένες καλλιέργειες, με τα κύτταρα να εμφανίζουν έναν φαινότυπο τύπου MSCs. Μετά από τέσσερις ημέρες καλλιέργειας, αυτά τα κύτταρα αναπτύχθηκαν σε αποικίες. Τα περισσότερα από αυτά είχαν σχήμα ατράκτου, που μοιάζει με ινοβλάστες. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν ορισμένες ομάδες κυττάρων που έμοιαζαν με

ενδοθήλιο, οι οποίες όμως δεν πολλαπλασιάστηκαν. Ο αριθμός των MSCs μειώθηκε ελαφρώς μετά την κατάψυξη και την απόψυξη, και τα υπόλοιπα βιώσιμα κύτταρα επεκτάθηκαν με επιτυχία σε διαδοχικές ημέρες. (Seko M., Zuccone E. et al, 2009)

Όλα τα προσκολλημένα κύτταρα, που προέρχονταν από τον ομφάλιο λώρο, εξετάστηκαν με κυτταρομετρία ροής και δεν εξέφραζαν αιμοποιητικούς δείκτες (CD34, CD45, CD117) αλλά ούτε και ενδοθηλιακούς δείκτες (CD31). Επιπροσθέτως, η πλειοψηφία των κυττάρων εξέφρασε υψηλά επίπεδα σημάτων προσκόλλησης (CD29, CD90) και μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων (SH3). Τα κύτταρα που απομονώθηκαν από τον ομφάλιο λώρο ήταν θετικά για HLA- Τάξης I (HLA-ABC), αλλά αρνητικά για HLA- Τάξης II (HLA-DR). (Seko M., Zuccone E, et al, 2009)

Αν και τα Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα από το αίμα του ομφάλιου λώρου ελήφθησαν από μόνο ένα στα δέκα δείγματα, οι ερευνητές κατάφεραν να δημιουργήσουν πρωτογενείς καλλιέργειες MSCs από όλα τα δείγματα του ομφάλιου λώρου. Τα MSCs από τον ομφάλιο λώρο απομονώνονται με μια γρήγορη και απλή διαδικασία, χρησιμοποιώντας σύντομη ενζυματική πέψη, η οποία παρέχει μεγάλο αριθμό κυττάρων χωρίς κίνδυνο για τον δότη, και μπορούν εύκολα να αναπτυχθούν *in vitro*, να αποθηκευτούν κρυογονικά και να αποψυχθούν. (Seko M., Zuccone E., et al, 2009)

Ένα σημαντικό ζήτημα στις μελέτες κυτταρικής θεραπείας είναι η διαθεσιμότητα εναλλακτικών πηγών βλαστικών κυττάρων και η αποτελεσματικότητα των τεχνικών απομόνωσης για την απόδοση μιας λογικής ποσότητας βιώσιμων κυττάρων, που θα μπορούσαν να επεκταθούν επιτυχώς. Παρά τα πλεονεκτήματα των HSCs από το αίμα του ομφάλιου λώρου στην αιμοποιητική ανασύσταση (Cohen Y., Nagler A., 2003), τα αποτελέσματα από το Σαο Πασαλο έδειξαν ότι ο ομφάλιος λώρος, και όχι το αίμα από αυτόν, είναι η καλύτερη επιλογή για την απομόνωση των MSCs για μελλοντικές χρήσεις. Μέχρι πριν μερικά χρόνια, η κύρια πηγή για MSCs εθεωρείτο ο μυελός των οστών. Όμως, οι Panerucci RA, Siufi JL και άλλοι απέδειξαν ότι τα μεσεγχυματικά βλαστικά που προέρχονται από τον ομφάλιο λώρο και τα MSCs που προέρχονται από τον μυελό των οστών, είναι παρόμοια στο επίπεδο της μεταγραφής, ενισχύοντας έτσι τη χρησιμότητα του ομφάλιου λώρου των νεογνών. (Panerucci RA., Siufi JL. Et al, 2004)

Οι Seko και άλλοι, συμπεραίνουν ότι ο ομφάλιος λώρος είναι η ευκολότερη βιολογική πηγή μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων. Οι τράπεζες φύλαξης, είτε δημόσιες είτε ιδιωτικές, απορρίπτουν μια πολύτιμη πηγή. Επιπλέον, οι ερευνητές προτείνουν στους δωρητές να χωρίσουν δείγματα, αποθηκεύοντας τα τόσο σε δημόσιες όσο και σε ιδιωτικές τράπεζες. Η αποθήκευση του αίματος αλλά και του ίδιου του ομφάλιου λώρου, θα επέτρεπε τη μέγιστη ανάκτηση των HSCs και των MSCs για πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές στο μέλλον. Θεωρούν ότι η πιθανότητα πρόελευσης διαφορετικών κυτταρικών σειρών που προέρχονται από ομφάλιο λώρο μωρών που γεννιούνται με δυσπλασίες και γενετικές διαταραχές, μπορεί να παρέχουν

νέα ερευνητικά μοντέλα για την κατανόηση παθολογικών μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για αυτές τις καταστάσεις. (Seko M., et al, 2009)

Μια μελέτη των Hassan G., και άλλων ερευνητών, αναφέρει ότι οι βασικές μέθοδοι που εφαρμόζονται για την απομόνωση των UCMSCs (μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα ομφαλίου λώρου) είναι δύο: η εκφυτική και η ενζυματική, οι οποίες θα μπορούσαν να διαφέρουν από εργαστήριο σε εργαστήριο. Επιπλέον, τα περισσότερα πρωτόκολλα εξακολουθούν να χρησιμοποιούν εμβρυϊκό βόειο ορό (FBS) για την απομόνωση και την καλλιέργεια των MSCs, παρά τους αρκετούς περιορισμούς του, με κυριότερο την ζωική του προέλευση. Εναλλακτικά, έχουν χρησιμοποιηθεί προϊόν λύσης αιμοπεταλίων, ορός ενήλικων ανθρώπων, ανθρώπινο πλάσμα και ορός ανθρώπινου ομφαλίου λώρου. (Hassan G., Kasem I., et al, 2017)

Οι ίδιοι ερευνητές δοκίμασαν ένα απλό πρωτόκολλο για την απομόνωση UCMSCs με τη μέθοδο της εμφύτευσης και ελάχιστο χειρισμό του ομφαλίου λώρου, καλλιεργώντας μέρη αυτού μήκους 5 mm. Στη συνέχεια, καλλιέργησαν αυτά τα τεμάχια χρησιμοποιώντας ορό αίματος ομφαλίου λώρου (CBS) ως συμπλήρωμα, χωρίς την προσθήκη αυξητικού παράγοντα, και έδειξαν ότι τα MSCs απομονώνονται εύκολα από τον ιστό του ομφαλίου λώρου. Αυτό δείχνει ότι η χρήση της μεθόδου της εμφύτευσης σε συνδυασμό με CBS θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση για το FBS. (Hassan G., Kasem I., et al, 2017)

Σε μοριακό επίπεδο, τα MSCs χαρακτηρίζονται από την έκφραση μεσεγγυματικών επιφανειακών δεικτών και δεικτών μορίων προσκόλλησης κυττάρων (CD105, CD73, CD29, CD44, CD106, CD90) και στερούνται της έκφρασης των δεικτών αιμοποιητικών αντιγόνων (CD34, CD45, CD14, CD11b, CD19, CD79α). (Chao YH., Wu HP., Chan CK., et al, 2012) Τα δεδομένα των Hassan G., και άλλων από την κυτταρομετρία ροής, τον ανοσοφθορισμό και την RT-PCR δείχνουν ότι τα κύτταρα, με μέσο συμπλήρωσης είτε FBS είτε CBS, δεν άλλαξαν την έκφραση των επιφανειακών τους δεικτών MSCs κατά την περίοδο απομόνωσης και ανάπτυξης. Η έκφραση των επιφανειακών δεικτών CD90, CD105 και CD44 ήταν σημαντικά υψηλότερη σε CBS από ότι σε FBS, υποδεικνύοντας έτσι ένα ευνοϊκό προφίλ κατά την καλλιέργεια κυττάρων σε CBS. Με βάση όλα τα παραπάνω, φαίνεται ότι η απλότητα και η ευκολία αυτού του πρωτοκόλλου το καθιστούν ευνοϊκό για την κλινική έρευνα. (Hassan G., Kasem I., et al, 2017)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 MSCs ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα MSCs έχουν τη δυνατότητα να αυτοανανεώνονται, να επισκευάζουν τους κατεστραμμένους ιστούς και να διαφοροποιούνται σε πολλαπλούς τύπους μεσοδερμικών κυττάρων. Επίσης, έχουν ανοσορυθμιστική λειτουργία με δυνατότητα αναστολής ή καταστολής αυτοάνοσων και χρόνιων φλεγμονωδών αντιδράσεων με άμεση κυτταρική επαφή, έκκριση και απελευθέρωση παρακρινινών ή/και έκκριση κυτοκίνης. (Cheng RJ, et al, 2019)

Μια από τις λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος είναι να προστατεύει το σώμα απομακρύνοντας του μικροοργανισμούς (ιοί, βακτήρια), παράγοντας αντισώματα ή λεμφοκύτταρα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ανοσολογική απόκριση δεν ενεργοποιείται εναντίον των κυττάρων του οργανισμού. (American Autoimmune Related Diseases Association, AARDA, 2018)

Όμως, σε ορισμένες περιπτώσεις τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος επιτίθενται στα ίδια κύτταρα που προορίζονται να προστατεύσουν, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται τα αυτοάνοσα νοσήματα, τα οποία είναι χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες. (AARDA, 2018)

Είναι η κύρια αιτία χρόνιων ασθενειών, καθώς υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι. Ενδεικτικά, κάποια από τα πιο γνωστά είναι: ο Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος, η Σκλήρυνση κατά Πλάκας, η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, η Μυασθένεια, η Αυτοάνοση Ηπατίτιδα, οι Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (Νόσος Chron και Ελκώδης Κολίτιδα), η Ψωρίαση, η Ψωριασική Αρθρίτιδα, ο Διαβήτης τύπου I, η Νόσος Graves, η Νόσος Addison, Hashimoto, η Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα, η Λεύκη, το Σύνδρομο Sjogren, η Αμυλοείδωση, ο Σκληροατροφικός Λειχήνας και ο Λειχήνας Planus, η Νόσος Balo, η Μυοσίτιδα, η Πολυεστιακή Κινητική Νευροπάθεια (MMN- MMNCB), το Σκληρόδερμα, το Σύνδρομο Lambert- Eatone, το Σύνδρομο Raynaud. (AARDA, 2018) Η λίστα συνεχίζεται και περιλαμβάνει αρκετά ακόμα νοσήματα, άλλα πιο συχνά και άλλα πιο σπάνια. Στη συνέχεια του κεφαλαίου αυτού θα αναλυθούν μερικά από αυτά καθώς και η χρήση των Μεσεγχυματικών Βλαστικών Κυττάρων που προέρχονται από τον Ομφάλιο Λώρο (UCMSCs).

3.1.1 Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος (ΣΕΛ)

Ο Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος είναι μια χρόνια ασθένεια που προκαλεί εκτεταμένη φλεγμονή και βλάβη των ιστών στα προσβεβλημένα όργανα. Επηρεάζει τις αρθρώσεις, το δέρμα, τους πνεύμονες, τα νεφρά, τον εγκέφαλο και το αιμοποιητικό σύστημα. (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 2018)

Ο ΣΕΛ είναι ο πιο συνηθισμένος και ο πιο σοβαρός τύπος Λύκου. Άλλοι τύποι είναι ο Δερματικός, που προσβάλλει το δέρμα με τη μορφή εξανθήματος και μπορεί

να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, ο Λύκος που προκαλείται από φαρμακευτικές ουσίες ως αντίδραση σε αυτές, με τα συμπτώματα να ξεκινούν 3 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής και εξαφανίζεται με τη διακοπή της, και ο Νεογενικός Λύκος που εμφανίζεται όταν το βρέφος αποκτά αντισώματα από μια μητέρα με ΣΕΛ. Σε αυτή την περίπτωση, το πιο σοβαρό πρόβλημα είναι ο Συγγενής Καρδιακός Αποκλεισμός, όπου απαιτείται βηματοδότης και έχει ποσοστό θνησιμότητας περίπου 20%. (CDC, 2018)

Σύμφωνα με το Lupus Foundation της Αμερικής, εκτιμάται ότι 1,5 εκατομμύρια Αμερικανοί, και περίπου 5 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως, έχουν κάποια μορφή Λύκου, με το 90% αυτών να είναι γυναίκες, κυρίως αναπαραγωγικής ηλικίας, χωρίς αυτό να αποκλείει την εκδήλωσή του σε άνδρες, παιδιά και έφηβους. Κάθε χρόνο εμφανίζονται περίπου 16.000 νέες περιπτώσεις, 9 στους 10 ενήλικους ασθενείς είναι γυναίκες και 1 στους 3 ασθενείς υποφέρει από πολλαπλές αυτοάνοσες ασθένειες. (Lupus Foundation of America, LFA, 2016)

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ο Λύκος επηρεάζει πολλά μέρη του σώματος με αποτέλεσμα τα άτομα με ΣΕΛ να παρουσιάζουν μια ποικιλία συμπτωμάτων. Τα πιο συνηθισμένα, κοινά για άνδρες και γυναίκες, είναι το αίσθημα κόπωσης, άλγος ή/και οίδημα στις αρθρώσεις, κεφαλαλγία, υποθερμία ή υπερθερμία, φωτοευαισθησία, άλγος στο στήθος κατά την αναπνοή, απώλεια μαλλιών, εξάνθημα σε σχήμα πεταλούδας στα μάγουλα και τη μύτη. (LFA, 2016) Κάποιοι ενήλικες εμφανίζουν περιόδους έξαρσης και ύφεσης των συμπτωμάτων, ενώ άλλοι ενδέχεται να εμφανίσουν συμπτώματα πιο συχνά καθ' όλη της διάρκειας της ζωής του. (CDC, 2018)

Μέχρι σήμερα τα αίτια του ΣΕΛ είναι άγνωστα. Είναι πιθανό να προκύπτει από ένα συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντολογικών παραγόντων. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα με κληρονομική προδιάθεση μπορεί να αναπτύξουν την ασθένεια όταν έρχονται σε επαφή με έναν πιθανό ενεργοποιητή όπως η ηλιακή ακτινοβολία, τα φάρμακα (αντιβιώσεις κ.α.) και κάποιες λοιμώξεις. Οι παράγοντες κινδύνου είναι το φύλο (πιο συχνό στις γυναίκες), η ηλικία (διαγιγνώσκεται συχνότερα μεταξύ των ηλικιών 15- 45) και η φυλή (πιο συχνό στους Αφροαμερικανούς, Ισπανόφωνους, Ασιάτες- Αμερικάνους). (Mayo Clinic, 2020)

Η νεφρική νόσος έχει τον υψηλότερο δείκτη θνησιμότητας σε ασθενείς με ΣΕΛ. Επιπλέον, υψηλό δείκτη θνησιμότητας έχουν οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε συμβατικές θεραπείες και οι ασθενείς που πάσχουν και από Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (PAH). (Cheng RJ., Xiong AJ, et al, 2019). Τα αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν βελτιώσει την επιβίωση των ασθενών με ΣΕΛ. (Bernatsky S, et al, 2006)

Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα MSCs έχουν μια ισχυρή ανοσοκατασταλτική ικανότητα. Χάρη σε αυτή τους την ιδιότητα, η μεταμόσχευση MSCs έχει προταθεί ως μια πιθανή ωφέλιμη θεραπεία για αυτοάνοσες ασθένειες, παρόλο που οι μηχανισμοί στους

οποίους βασίζεται η ανοσορυθμιστική δράση των MSCs δεν είναι πλήρως κατανοητοί. (Cheng RJ., Xiong AJ, et al, 2019)

Το 2017, οι Wang και άλλοι, δημοσίευσαν μια μελέτη η οποία διήρκησε 6 χρόνια και στόχος της ήταν να μελετηθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια της μεταμόσχευσης αλλογενών UC- MSCs σε ασθενείς με επιμένον ΣΕΛ, οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με στεροειδή και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Τα αλλογενή UC- MSCs μεταμοσχεύθηκαν σε 9 ασθενείς το 2009, και παρατηρήθηκαν οι πιθανές ανεπιθύμητες παρενέργειες, άμεσες και μακροπρόθεσμες. Οι εξετάσεις, όπως η γενική αίματος και ούρων, έλεγχος ηπατικής λειτουργίας, η αξονική θώρακος, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, καθώς και οι τιμές των AFP (Αλφα- φετοπρωτεΐνη), CEA (καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο) , CA125(καρκινικό αντιγόνο 125), CA199 (υδατανθρακικό αντιγόνο) προσδιορίστηκαν πριν την έγχυση και 1, 2, 4 και 6 χρόνια μετά. Και στους 9 ασθενείς η έγχυση έγινε δύο φορές (0 και 7 ημέρα) και μόνο ένας παρουσίασε ήπια συμπτώματα, όπως ζάλη και αίσθημα καύσους κατά την έγχυση, τα οποία εξαφανίστηκαν γρήγορα. (Wang D., Niu L, et al, 2017b)

Κατά τη διάρκεια των έξι χρόνων δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στον αριθμό των Ερυθρών και Λευκών αιμοσφαιρίων, και Αιμοπεταλίων. Επιπλέον, οι εξετάσεις του ήπατος έδειξαν ότι η ALT/SGPT (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης στον ορό), η AST/SGOT (οξαλοξική τρανσαμινάση), η ολική και η άμεση χολερυθρίνη παρέμειναν στα φυσιολογικά επίπεδα, στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και στην αξονική θώρακος δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές, και δεν αυξήθηκαν οι ογκογόνοι δείκτες (AFP, CEA, CA125, CA199) στον ορό, πριν και έξι χρόνια μετά τις εγχύσεις. (Wang D., Niu L, et al, 2017b)

Οι Barbado και άλλοι, ανέφεραν ότι πέτυχαν κλινική ύφεση ή μειωμένη δραστηριότητα της νόσου μετά από μεταμόσχευση αλλογενών MSCs από υγιή άτομα. Πιο συγκεκριμένα, τρεις ασθενείς διαφόρων εθνοτήτων που πάσχουν από χρόνια ΣΕΛ και παρουσίασαν βλάβες στους νεφρούς, οι οποίες επιβεβαιώθηκαν με βιοψία, υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αλλογενή MSCs, και παρακολουθήθηκαν για εννέα μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πρωτεϊνουρία βελτιώθηκε σημαντικά και οι βαθμολογίες SLEDAI (δείκτες δραστηριότητας νόσου SLE- αντιγόνα λεμφοκυττάρων/ αντισώματα αντί-HIA) παρουσίασαν πρώιμες ανθεκτικές και σημαντικές υποχωρήσεις που ήταν ολοκληρωτικές για τους δύο από τους τρεις ασθενείς. Για τον τρίτο ασθενή, τα αποτελέσματα του επέτρεψαν να μειώσει τις δόσεις των φαρμάκων του κατά 50 – 90%. (Barbado J., Tabera S, et al, 2018)

Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη, διπλή- τυφλή, δοκιμή των Deng DQ και άλλων, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα των hUC-MSCs για τη θεραπεία της νεφρίτιδας του Λύκου (LN), καθώς προηγούμενες αναφορές είχαν δείξει ότι αυτά τα κύτταρα θα μπορούσαν να έχουν δραματική επίδραση στη θεραπεία. Οι ερευνητές χορήγησαν τυχαία hUC- MSCs και εικονικό φάρμακο (placebo) σε 18 ασθενείς με LN σταδίου III ή IV, σύμφωνα με τα κριτήρια σταδιοποίησης τους Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Όλοι έλαβαν ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα

hUC- MSCs δεν είχαν εμφανή επιπρόσθετη επίδραση πέρα από την τυπική ανοσοκαταστολή, δηλαδή σταθερή ή βελτιωμένη νεφρική λειτουργία, μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων στα ούρα και της πρωτεϊνουρίας, βελτίωση της λευκοματίνης ορού. Επιπλέον, ένας ασθενής που έλαβε εικονικό φάρμακο υπέστη εγκεφαλικό επεισόδιο, και ένας άλλος εμφάνισε ασκίτη. Ένας ασθενής που έλαβε hUC- MSCs εμφάνισε λευκοπενία, πνευμονία και υποδόριο απόστημα, ενώ ένας άλλος απεβίωσε από πνευμονία. (Deng DQ, Zhang P, et al, 2017)

Μια ανασκόπηση των Cheng RJ και άλλων, αναφέρει ότι τα αλλογενή μεταμοσχευμένα MSCs από άτομα χωρίς γνωστό ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, μπορεί να είναι ανοσοκατασταλτικά σε ασθενείς με ΣΕΛ και μπορούν να βελτιώσουν τα συμπτώματα της νόσου, αλλά τα αυτόλογα MSCs από ασθενείς με ΣΕΛ, δεν έχουν αυτές τις δυνατότητες, καθώς είναι δυσλειτουργικά στον πολλαπλασιασμό και την ανοσορύθμιση, και φαινοτυπικά γερασμένα. Τόσο οι γενετικοί παράγοντες όσο και το ανοσοποιητικό σύστημα φαίνεται να συμβάλλουν στην ανοσοκατασταλτική δυσλειτουργία των MSCs από ασθενείς με ΣΕΛ. Η γήρανση των MSCs είναι αποτέλεσμα αρκετών γονιδίων που σχετίζονται με τη γήρανση και τα μονοπάτια μεταγωγής σήματος. Επιπλέον, οι φλεγμονώδεις καταστάσεις που δημιουργούνται από τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος στο ΣΕΛ, συμβάλλουν στις ανωμαλίες των MSCs. (Cheng RJ, Xiong An, et al, 2019)

Ο ερευνητής Wen και οι συνεργάτες του, σε μια μελέτη κοορτής, όπου συνεργάστηκαν το Νοσοκομείο Affiliated Drum Tower της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου του Ναντζινγκ και το Νοσοκομείο APHP Saint- Louis του Πανεπιστημίου Paris Diderot, χρησιμοποίησαν BM- MSCs και UC- MSCs για μεταμόσχευση. Οι 69 ενήλικοι ασθενείς είχαν δείκτη δραστηριότητας νόσου SLE (SLEDAI) από 8 έως 34 (Μ.Ο 13) και παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον ένα χρόνο μετά από 1 ή 2 διαδοχικές ενδοφλέβιες ενέσεις αλλογενών BM- MSCs ή UC- MSCs. Τα συμπτώματα ΣΕΛ και το SLEDAI αξιολογήθηκαν κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να προσδιοριστεί η χαμηλή δραστηριότητα της νόσου (LDA) και κλινική ύφεση (CR) στους 1, 3, 6 και 12 μήνες. Από τους 69 ασθενείς, οι 40 (58%) πέτυχαν LDA και οι 16 (23%) πέτυχαν CR με SLEDAI 9 (4- 20), 8 (0-16), 6(0-18) και 5 (0-8) μετά από 1, 3, 6 και 12 μήνες, αντίστοιχα. Η πορεία της νόσου εκτιμήθηκε με τους δείκτες SLEDAI, ορολογικούς δείκτες και βελτιωμένη νεφρική λειτουργία. (Wen L, Laborin M, et al, 2019)

Μια μετά-ανάλυση, για την αποτελεσματικότητα των MSCs στο ΣΕΛ, ανέλυσε οκτώ μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 213 ασθενείς. Από αυτές, οι τρεις ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 66 ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα MSCs μπορούν να βελτιώσουν τη δραστηριότητα της νόσου, να μειώσουν την πρωτεϊνουρία εικοσιτετράωρου και να αυξήσουν το συμπλήρωμα C3. Από τις οκτώ μελέτες, στις τέσσερις αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως πυρετός, διάρροια και κεφαλαλγία κατά τη διάρκεια της έγχυσης. (Lius Guo YL, et al, 2018)

Αυτή τη στιγμή, το Πανεπιστήμιο Ιατρικής της Νότιας Καρολίνας, τρέχει μια μελέτη (NCT02633163- clinical trial) με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των MSCs που λαμβάνονται από τον ομφάλιο λώρο, για τη θεραπεία των ενήλικων με ΣΕΛ. Η δοκιμή είναι ελεγχόμενη, με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη (εκχωρείται τυχαία), διπλή- τυφλή (ούτε ο ερευνητής ούτε ο ασθενής γνωρίζουν εάν έχουν χορηγηθεί MSCs χαμηλής/ υψηλής δόσης ή εικονικό φάρμακο). Μερικά από τα κριτήρια ένταξης είναι η ηλικία(18- 65, άνδρες ή γυναίκες ανεξαρτήτου φυλής), απόδειξη θετικού ANA εντός 6 μηνών από τον έλεγχο, SLEDAI \geq 6 παρά την τυπική θεραπεία, ικανότητα και προθυμία για γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση. Μερικά από τα κριτήρια εξαίρεσης ήταν ο ενεργός λύκος CNS που επηρεάζει την ψυχική υγεία, η ενεργή νεφρίτιδα Λύκου που χρήζει αιμοκάθαρσης, η εγκυμοσύνη, ο θηλασμός, οι Ηπατίτιδες Β και C, η φυματίωση, ο Ιός Ανθρώπινης Ανοσοεπάρκειας, το ιστορικό κακοήθους νεοπλασίας την τελευταία πενταετία (εξαιρούνται ο καρκίνος του Δέρματος που έχει θεραπευτεί και το καρκίνωμα in situ του τραχήλου της μήτρας), συννοσηρότητες που απαιτούν θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η μελέτη βρίσκεται στη φάση II. Έχει ξεκινήσει από τον Οκτώβριο του 2018, τα πρώτα αποτελέσματα αναμένονται τον Ιούνιο του 2021, ενώ τα τελικά αποτελέσματα αναμένονται τον Ιούνιο του 2023. (ClinicalTrials:NCT02633163)

3.1.2 Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

Η Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ΣΚΠ) ή Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι μία απομυελινωτική νόσος, κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα στρέφεται εναντίον του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (εγκέφαλο, νωτιαίο μυελό, οπτικά νεύρα). Πιο συγκεκριμένα, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος δεν αναγνωρίζουν τη μυελίνη – τη λιπαρή ουσία που περιβάλλει και μονώνει τις νευρικές ίνες- ως δικό τους ιστό με αποτέλεσμα να προκαλείται φλεγμονή που βλάπτει τη μυελίνη, καθώς και τις ίδιες τις νευρικές ίνες και τα κύτταρα που την παράγουν. Όταν η μυελίνη ή οι νευρικές ίνες καταστρέφονται, τα μηνύματα εντός του ΚΝΣ τροποποιούνται ή σταματούν εντελώς. (National Multiple Sclerosis Society, NMSS, 2020)

Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά πιο συχνά διαγιγνώσκεται σε άτομα ηλικίας μεταξύ 20 και 40 ετών και προσβάλλει κυρίως γυναίκες. (NHS, 2018)

Τα αίτια της ΣΚΠ είναι ακόμα άγνωστα, αν και ένας συνδυασμός γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων φαίνεται να είναι υπεύθυνος. Σύμφωνα με τη Mayo Clinic οι παράγοντες κινδύνου είναι:

- Ηλικία
- Φύλο: οι γυναίκες έχουν 2 έως 3 φορές περισσότερες πιθανότητες από τους άνδρες να εμφανίσουν ΣΚΠ.
- Οικογενειακό ιστορικό

- Ορισμένες λοιμώξεις: μια ποικιλία ιών έχει συνδεθεί με την εμφάνιση της νόσου, συμπεριλαμβανομένου του ιού Epstein- Barr που προκαλεί τη λοιμώδη μονοπυρήνωση
- Φυλή: οι λευκοί, κυρίως της Βόρειας Ευρώπης, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ σε σύγκριση με τους κατοίκους της Ασίας, της Αφρικής και της Αμερικής.
- Κλίμα: πιο συχνά απαντάται σε χώρες με εύκρατο κλίμα όπως ο Καναδάς, οι Βόρειες Ηνωμένες Πολιτείες, η Νέα Ζηλανδία, η νοτιανατολική Αυστραλία και η Ευρώπη.
- Βιταμίνη D: χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ
- Άλλες αυτοάνοσες ασθένειες: άτομα με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως κακοήθης αναιμία, ψωρίαση, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΣΚΠ
- Κάπνισμα

(Mayo Clinic, 2020)

Η βλάβη σε περιοχές του ΚΝΣ μπορεί να προκαλέσει ένα ευρύ φάσμα νευρολογικών συμπτωμάτων και να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Τα συμπτώματα είναι απρόβλεπτα και διαφέρουν από άνθρωπο σε άνθρωπο. Κάποια από αυτά αναπτύσσονται και επιδεινώνονται σταθερά με την πάροδο του χρόνου ενώ άλλα έρχονται και φεύγουν. Οι περίοδοι που τα συμπτώματα επιδεινώνονται είναι γνωστές ως υποτροπές της νόσου, ενώ οι περίοδοι που αυτά βελτιώνονται ή εξαφανίζονται είναι γνωστές ως ύφεση της νόσου. (NHS, 2018)

Μερικά από τα πιο κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν την κούραση (εμφανίζεται περίπου σε 80% των περιπτώσεων), το μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα (προσώπου, σώματος ή άνω και κάτω άκρων), προβλήματα κινητικότητας-βάδισης (ακούσιοι μυϊκοί σπασμοί κυρίως στα κάτω άκρα), προβλήματα όρασης (περίπου 1 στις 4 περιπτώσεις- θαμπή όραση, άλγος κατά την κίνηση του οφθαλμού, αχρωματοψία, διπλή όραση), ζάλη και ίλιγγος, προβλήματα στην ουροδόχο κύστη και το έντερο, σεξουαλικά προβλήματα, νευροπαθητικός και μυοσκελετικός πόνος, κνησμός, γνωστικές αλλαγές (αναφέρεται σε μια σειρά εγκεφαλικών λειτουργιών υψηλού επιπέδου που επηρεάζονται σε περισσότερο από το 50% των ατόμων με ΣΚΠ, συμπεριλαμβανομένης της δυνατότητας επεξεργασίας εισερχόμενων πληροφοριών, εκμάθησης και απομνημόνευσης νέων πληροφοριών, οργάνωσης και επίλυσης προβλημάτων). Λιγότερο συχνά συμπτώματα είναι τα προβλήματα στην ομιλία (δυσαρθρία, δυσφωνία, τραύλισμα), τρόμος σε διάφορα μέρη του σώματος λόγω των κατεστραμμένων περιοχών κατά μήκος των πολύπλοκων νευρικών οδών που είναι υπεύθυνες για το συντονισμό των κινήσεων, προβλήματα κατάποσης, απώλεια ακοής, αναπνευστικά προβλήματα, επιληπτικές κρίσεις. (NHS, 2018)

Τα δευτερογενή συμπτώματα είναι οι επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν ως αποτέλεσμα των πρωτογενών συμπτωμάτων. Για παράδειγμα, η δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης μπορεί να προκαλέσει επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Τα τριτογενή συμπτώματα προκύπτουν από τον αντίκτυπο της νόσου στη ζωή των ασθενών. Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν της κοινωνικές, επαγγελματικές και ψυχολογικές επιπλοκές. Για παράδειγμα, προβλήματα με τον έλεγχο της ουροδόχου κύστης, τον τρόμο ή την κατάποση μπορεί να κάνουν τους ανθρώπους να αποσυρθούν από τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις και να απομονωθούν. (NMSS, 2020)

Τέλος, η κατάθλιψη είναι πολύ συχνή σε άτομα με ΣΚΠ και είναι και πρωταρχικό και τριτογενές σύμπτωμα, καθώς μπορεί να προκληθεί από την ίδια τη νόσο αλλά και ως αποτέλεσμα των πρωταρχικών συμπτωμάτων. (NMSS, 2020)

Η διάγνωση της ΣΚΠ, συχνά, γίνεται με την απόκλιση άλλων καταστάσεων που μπορούν να προκαλέσουν παρόμοια σημεία και συμπτώματα. Οι εξετάσεις που γίνονται είναι η οσφυϊκή παρακέντηση για τη διάγνωση ανωμαλιών στα αντισώματα που σχετίζονται με την ΣΚΠ και τον αποκλεισμό λοιμώξεων και άλλων καταστάσεων, οι εξετάσεις αίματος (ο έλεγχος συγκεκριμένων βιοδεικτών βρίσκονται υπό ανάπτυξη), η μαγνητική τομογραφία που μπορεί να αποκαλύψει βλάβες ή πλάκες στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, και η καταγραφή των ηλεκτρικών σημάτων που παράγονται από το νευρικό σύστημα ως απόκριση σε ερεθίσματα. Ένα οπτικό μοτίβο ή μικρές ηλεκτρικές ώσεις εφαρμόζονται στα νεύρα των άνω και κάτω άκρων, και τα ηλεκτρόδια μετρούν πόσο γρήγορα ταξιδεύουν οι πληροφορίες στα νευρικά μονοπάτια. (Mayo Clinic, 2020)

Προς το παρόν δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για τη ΣΚΠ. Η θεραπεία της νόσου εξαρτάται από τα συμπτώματα και τις δυσκολίες που έχει κάθε ασθενής και μπορεί να περιλαμβάνει θεραπεία για την υποτροπιάζουσα ΣΚΠ με κορτικοστεροειδή (για προσωρινές εξάρσεις), θεραπεία συγκεκριμένων συμπτωμάτων (αναλγητικά, μυοχαλαρωτικά, φυσιοθεραπεία, αντικαταθλιπτικά), και θεραπεία για τη μείωση του αριθμού των υποτροπών (θεραπείες τροποποίησης της νόσου) (NHS, 2018)

Οι τρέχουσες εγκεκριμένες θεραπείες δεν προάγουν την επιδιόρθωση των ιστών, ούτε σταματούν την εξέλιξη της νόσου. Τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν ότι τα βλαστικά κύτταρα παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον στην αναγεννητική ιατρική και, κατά συνέπεια, έχουν διερευνηθεί ευρέως ως πιθανή θεραπεία για τη ΣΚΠ. (Oliveira AG, Goncalves M et al, 2019)

Μελέτες σε ζώα έχουν επιβεβαιώσει ότι τα MSCs μπορούν να φτάσουν στη θέση του τραυματισμού μέσω διάφορων οδών και να διαφοροποιηθούν σε βλαστικά κύτταρα νεύρων, ώριμους νευρώνες και νευρογλοιακά κύτταρα, και μπορούν να βελτιώσουν με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα τη λειτουργική

ανάκαμψη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. (Kassis I, Grigoriadis N, Gauda- Kurkalli B et al, 2008)

Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευτεί αρκετές μελέτες για τη χρήση και την αποτελεσματικότητα των βλαστικών κυττάρων, που προέρχονται από τον ομφάλιο λώρο, στη ΣΚΠ.

Η ΣΚΠ μπορεί να προκληθεί από κυτταροτοξικά κύτταρα (CD8+ T κύτταρα) μαζί με CD4+ T κύτταρα που αμβλύνουν την επισκευή της μυελίνης και προκαλούν απόπτωση των ολιγοδενδροκυττάρων μέσω της δράσης του FasL¹ σε υποδοχείς Fas. Η κυτταρική θεραπεία για ΣΚΠ έχει επικεντρωθεί στην επιβράδυνση της εξέλιξης του νευροεκφυλισμού. (Rajanhalli P, Pearson JR, et al, 2019) Για παράδειγμα, μια μελέτη έδειξε ότι το 83% των ασθενών που έλαβαν UCMSCs από το Wharton's Jelly δεν παρουσίασαν υποτροπή της ασθένειας για ένα χρόνο. (Jin X, Lu S, Yao Y, 2018)

Οι κατασταλτικές λειτουργίες των Tregs², που έχουν εξασθενήσει στην ΣΚΠ, φαίνεται να αντιστρέφονται με θεραπεία με UCMSCs. Επιπλέον, αντιφλεγμονώδη μόρια, συμπεριλαμβανομένων των TGF-b1, IL- 10 και PGE2, ήταν αυξημένα, και η προφλεγμονώδης IFN- γ μειώθηκε μετά τη χρήση UCMSCs. (Yang H, Sun J, Wang F et al, 2016)

Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι, σε ασθενείς που χορηγήθηκαν 1 έως 2 x 10⁶ κύτταρα/ Kg UCMSCs μειώθηκαν τα επίπεδα κυτοκίνης που σχετίζονται με τη φλεγμονή του ΚΝΣ. (Meng M, Liu Y et al, 2018)

Πιο συγκεκριμένα, η μεταμόσχευση UCMSCs έγινε σε δύο ασθενείς για 7 φορές. Κατά τη διάρκεια της, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν, κυρίως, ζάλη, κεφαλαλγία, ερυθρότητα δέρματος και αγγειακός ερεθισμός. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ο πυρετός αλλά δεν απαιτήθηκε παρέμβαση και η θερμοκρασία των ασθενών επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα εντός 36 ωρών. Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα, όπως το ασταθές περπάτημα, η ψυχική κατάσταση, η όρεξη, η ικανότητα συντονισμού, η δυσκοιλιότητα και το μούδιασμα των άκρων, μετριάστηκαν και στους δύο ασθενείς. (Meng M, Liu Y et al, 2018)

Τα ευρήματα της MRI έδειξαν ότι ο αριθμός των εστιών μειώθηκε, υποδηλώνοντας ότι η μεταμόσχευση UCMSCs προήγαγε την επαναμυελίνωση. In vivo, ανοσολογικές παράμετροι αποκάλυψαν ότι, καθώς η κατάσταση του ασθενούς

¹ Διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου II που ανήκει στην οικογένεια του παράγοντα νέκρωσης όγκου (INF). Η δέσμευσή του με τον υποδοχέα του προκαλεί απόπτωση. Οι αλληλεπιδράσεις FasLingand/ Υποδοχέας, παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και στην πρόοδο του καρκίνου.

² Ρυθμιστικά T κύτταρα. Παίζουν ρόλο στη ρύθμιση ή καταστολή άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Ελέγχουν την ανοσοαπόκριση σε αντιγόνα και βοηθούν στην πρόληψη της αυτοάνοσης νόσου. Καταστέλλουν την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την παραγωγή κυτοκίνης των CD4+ T κυττάρων και των CD8+ T κυττάρων, και καταστέλλουν τα B κύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα. (Halima M, 2020)

σταθεροποιήθηκε, η έκφραση mRNA κάθε κυτοκίνης μειώθηκε, υποδεικνύοντας τις ανοσορυθμιστικές ιδιότητες των MSCs. (Meng M, Liu Y et al, 2018)

Τα UCMSCs μπορούν να ρυθμίσουν παθολογικές ανοσοαποκρίσεις και να καταστείλουν τις IL-17c, HLA-PRB1 και IL-2. Οι Foxp3 και TGF-b2 είναι σημαντικοί προστατευτικοί παράγοντες στο σώμα, βοηθώντας στην προστασία από τις επιθέσεις αντισωμάτων. Ωστόσο, λόγω του χαμηλού αριθμού των περιπτώσεων στην παρούσα μελέτη, οι ερευνητές κατέληξαν ότι θα πρέπει να γίνουν και άλλες μελέτες, πιο μεγάλες, για να επικυρωθούν τα αποτελέσματα της έρευνάς τους. (Meng M, Liu Y et al, 2018)

Μελέτη των Riordan NH και άλλων, εγκρίθηκε από την Επιτροπή Θεσμικής Αναθεώρησης του Παναμά (Comite Nacional de Etica de la Investigacion) και καταχωρήθηκε στη βάση δεδομένων Clinical Trial.gov (NCT02034188). Συμμετείχαν 20 άτομα, άνδρες και μη έγκυες γυναίκες (60%), ηλικίας από 18 έως 55 ετών (Μ.Ο 41 έτη) τα οποία είχαν διαγνωστεί σύμφωνα με τα κριτήρια McDonald, και είχαν βαθμολογία EDSS 2,0- 7,0(αξιολογήθηκε τουλάχιστον 3 μήνες μετά την οξεία επίθεση ΣΚΠ). Ο μέσος όρος διάρκειας της νόσου ήταν τα 7,7 έτη. Το 75% των ατόμων (15) είχαν διαγνωστεί με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα ΣΚΠ, 20% με πρωτογενή προοδευτική ΣΚΠ και 5% με δευτερογενή προοδευτική ΣΚΠ. Το 55% χρειαζόταν κάποιο βοήθημα στήριξης (μπαστούνη, αναπηρική καρέκλα) κατά την έναρξη. Δεν απαιτήθηκε να διακόψουν την αγωγή που ήδη λάμβαναν. (Riordan NH, Morales I, et al, 2018)

Οι ασθενείς έλαβαν 140×10^6 UCMSCs με ενδοφλέβια έγχυση κατά τη διάρκεια 7 επισκέψεων (20×10^6 UCMSCs/ ημέρα). Οι επισκέψεις αξιολόγησης είχαν προγραμματιστεί για 1, 3, και 12 μήνες μετά τη θεραπεία. Σε όλες τις επισκέψεις έγινε φυσική εξέταση (ζωτικά σημεία), ηλεκτροκαρδιογράφημα, και εξετάστηκαν για ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και για συγχωρηγούμενα φάρμακα. Οι παράμετροι αποτελεσματικότητας εκτιμήθηκαν κατά την έναρξη, ένα μήνα μετά και ένα έτος μετά, και περιελάμβαναν την κλίμακα κατάστασης διευρυμένης αναπηρίας του Kurtzke (EDSS- Expanded Disability Status Scale), την κλίμακα νευρολογικής αξιολόγησης Scripps (SNRS), το τεστ 9 οπών (9HPT-9- Hole Peg Test), το 25- Foot Walk Test- (25FWT), το ερωτηματολόγιο RAND Short Form- 36 (SF-36) για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής, και η MRI (εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού κατά την έναρξη και ένα χρόνο μετά, από ανεξάρτητο ακτινολόγο). (Riordan NH, Morales I, 2018)

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι εγχύσεις με UCMSCs μπορεί να έχει οφέλη, καθώς αυτή η μικρή ομάδα μελέτης σημείωσε βελτίωση στη λειτουργία της ουροδόχου κύστης, του εντέρου, της σεξουαλικής δυσλειτουργίας, το περπάτημα, τη λειτουργία των άνω άκρων. Επιπλέον, οι αλλαγές ήταν εμφανείς και στις MRI. Η ποιότητα ζωής και η γενική υγεία των συμμετεχόντων βελτιώθηκαν. Παρόλα αυτά, οι ερευνητές τονίζουν ότι θα πρέπει να γίνουν περισσότερες κλινικές μελέτες ούτως

ώστε να τεκμηριωθούν τα ειδικά οφέλη της έγχυσης UCMSCs ως πιθανή θεραπεία. (Riordan NH, Morales I, 2018)

Οι πιο πρόσφατες κλινικές δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε μια σοβαρή φάση ΣΚΠ με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να διερευνηθεί ο πρωταρχικός ρόλος των UCMSCs στο αρχικό στάδιο. Το 2019 έγινε μια μελέτη στην Κίνα με σκοπό να εξεταστεί η επίδραση των μεταμοσχευμένων UCMSCs σε ένα μοντέλο πιθήκου cynomolgus πολλαπλής σκλήρυνσης. Οι ερευνητές δημιούργησαν με επιτυχία το πειραματικό μοντέλο αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (EAE) σε πθήκους cynomolgus³, το οποίο είναι το πιο συνηθισμένο μοντέλο για τη μίμηση της ΣΚΠ σε πρώιμο στάδιο. Στη συνέχεια, τους μεταμοσχεύθηκαν ενδοφλεβίως UCMSCs. Τα UCMSCs φάνηκε να έχουν θεραπευτικά αποτελέσματα μέσω της προώθησης των Tregs, της διατήρησης των περιφερικών T κυττάρων και της αναστολής της ενεργοποίησης των αστροκυττάρων. Αυτά είχαν σαν αποτέλεσμα την καταστολή της παραγωγής προφλεγμονώδων παραγόντων σε περιφερειακά δευτερογενή λεμφογενή όργανα, και αναστολή της φλεγμονής και απομυελίνωσης του ΚΝΣ. (Liu S, Wang J, et al, 2019)

Η θεραπεία με UCMSCs ενισχύει τους πληθυσμούς Tregs και τα κύτταρα NK, και καταστέλλει την ενεργοποίηση των αστροκυττάρων. Επιπλέον, βελτιώνουν την έκφραση των ανοσορρυθμιστικών κυτοκινών (IL-4, IL-10) και μειώνουν τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IFN- γ , GM-CSF, IL-17a) στο μοντέλο EAE. (Liu S, Wang J, et al, 2019)

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης του μοντέλου cynomolgus έναντι των τρωκτικών είναι ότι έχουν σημαντικότερες γενετικές ανοσολογικές ομοιότητες με τον άνθρωπο, ενώ τα τρωκτικά έχουν λιγότερες ομοιότητες. (Wang J, Liu S et al, 2019)

Τέλος, έχουν γίνει ακόμα κάποιες μελέτες για τη χρήση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων που είτε προέρχονται από τον ομφάλιο λώρο και το Wharton's Jelly, είτε από τον πλακούντα, για τη θεραπεία της αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας (EAE). Για παράδειγμα, hUCMSCs μεταμοσχεύθηκαν ενδοφλεβίως (2×10^7) σε θηλυκά ποντίκια 5C57BL/6 με αποτέλεσμα την βελτίωση της πορείας της νόσου. Τα WJMSCs μεταμοσχεύθηκαν ενδοφλεβίως (2×10^6) σε θηλυκούς αρουραίους με αποτέλεσμα την βελτίωση την πορεία της νόσου. Ενώ hPMSCs μεταμοσχεύθηκαν ενδοεγκεφαλοκοιλιακά (ICV) (2×10^5) σε θηλυκά ποντίκια C3H.SW ή C57b1 με EAE, με αποτέλεσμα τη μείωση της σοβαρότητας της νόσου στα μεταμοσχευμένα ζώα σε σύγκριση με την ομάδα που είχε λάβει αλατούχο διάλυμα. Συμπερασματικά, τα UCMSCs προκάλεσαν ανοσοδιαμόρφωση και νευροπροστασία. (Fisher-Shoval et al, 2012)

3.1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 (Τ1ΣΔ) και ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (Τ2ΣΔ) είναι ευρέως διαδεδομένες μεταβολικές ασθένειες με διαφορετική

³ Οι πίθηκοι ανοσοποιήθηκαν με MOG34-56 και εμφάνισαν σοβαρά κλινικά συμπτώματα όπως παραπληγία και απομυελίνωση του ΚΝΣ.

παθοφυσιολογία. Ο T1ΣΔ εκδηλώνεται λόγω αυτοάνοσης καταστροφής των β-παγκρεατικών κυττάρων, τα οποία βρίσκονται στα Νησίδια Langerhans, με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Ο T2ΣΔ προέρχεται από μια κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία και τη μείωση της μάζας των β-κυττάρων. (Cho J, D Antuono M, et al, 2018)

Από τους πολυάριθμους ανοσολογικούς διαμεσολαβητές που πιστεύεται ότι επηρεάζουν αυτή την ασθένεια, τα ρυθμιστικά κύτταρα T (Tregs) έχουν μελετηθεί ως ουσιαστικός παράγοντας. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, τα κύτταρα Tregs καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, αποτρέποντας την υπερβολική ενεργοποίηση και την αυτοάνοση βλάβη. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια Treg μπορούν, έτσι να οδηγήσουν σε μειωμένη ικανότητα αυτών των κυττάρων να εκτελούν τη συνηθισμένη ρυθμιστική τους λειτουργία και είναι, τουλάχιστον εν μέρει, υπεύθυνη για ανοσοδιαμεσολαβούμενη βλάβη στον T1ΣΔ. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, αυτή τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, όταν συνδυάζεται και με περιβαλλοντολογικούς παράγοντες ή ιούς, θεωρείται ότι στην καταστροφή των β-παγκρεατικών κυττάρων και, κατά συνέπεια, στην ικανότητα του σώματος να εκκρίνει ινσουλίνη ή/και να ρυθμίζει τα επίπεδα της γλυκόζης. (Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G, 2010. Cho J, D Antuono et al, 2018)

Η ασθένεια διαγιγνώσκεται συχνότερα σε παιδιά και εφήβους, συνήθως παρουσιάζοντας ένα κλασικό τρίπτυχο συμπτωμάτων- πολυδιψία, πολυφαγία, πολουρία- παράλληλα με εμφανή υπεργλυκαιμία, θέτοντας την άμεση ανάγκη για εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης εφόρου ζωής, (Atkinson M, 2012)

Οι πιο γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση T1ΣΔ είναι:

- Οικογενειακό Ιστορικό
- Γενετική προδιάθεση (μεταλλάξεις ορισμένων γονιδίων)
- Γεωγραφία (η συχνότητα εμφάνισης τείνει να είναι αυξημένη σε χώρες που βρίσκονται πιο μακριά από τον Ισημερινό)
- Ηλικία (Mayo Clinic, 2020)

Με την πάροδο του χρόνου, ο T1ΣΔ, ειδικά αν δεν ρυθμίζεται ικανοποιητικά, μπορεί να επηρεάσει και άλλα όργανα του σώματος όπως η καρδιά, τα αιμοφόρα αγγεία, τα μάτια, τα νεύρα και τα νεφρά. (Mayo Clinic, 2020)

Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν:

- Καρδιαγγειακά νοσήματα (στεφανιαία νόσος, καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο, αθηροσκλήρωση)
- Νευροπάθεια
- Νεφροπάθεια (νεφρική ανεπάρκεια, μη αναστρέψιμη νεφρική νόσο τελικού σταδίου όπου απαιτείται αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρών)
- Βλάβες στα μάτια (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, καταρράκτης, γλαύκωμα)

- Επιπλοκές κατά την κύηση (αποβολή, θνησιγένεια, γενετικές ανωμαλίες, υπέρταση, προεκλαμψία, διαβητική κετοξέωση) (Dansinger M, 2019)

Η διάγνωση γίνεται με τη δοκιμασία γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης⁴ (HbA1C ή A1C), τυχαίος έλεγχος σακχάρου στο αίμα και έλεγχος σακχάρου αίματος νηστείας. Επιπλέον, ο έλεγχος αντισωμάτων που είναι κοινά στον Τ1ΣΔ, είναι χρήσιμος ώστε να γίνει η διάκριση μεταξύ Τ1ΣΔ και Τ2ΣΔ όταν η διάγνωση είναι αβέβαιη. Τέλος, η εξέταση ούρων είναι απαραίτητη καθώς η παρουσία κετονών⁵ σε αυτά υποδηλώνει Τ1ΣΔ. (Mayo Clinic, 2020)

Παρά την Παγκόσμια αυξανόμενη επικράτηση τόσο του Τ1ΣΔ όσο και του Τ2ΣΔ, ακόμα δεν υπάρχει ιατρικά καθορισμένη θεραπεία. Μέχρι στιγμής, η θεραπεία του Τ1ΣΔ περιλαμβάνει την χορήγηση της ινσουλίνης και τη μεταμόσχευση είτε ολόκληρων οργάνων (πάγκρεας) είτε απομονωμένων Νησιδίων Langerhans. Αν και αυτού του είδους οι μεταμοσχεύσεις έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικά, η χρήση του είναι περιορισμένη λόγω της έλλειψης δοτών. Επιπλέον, η ποιότητα του παγκρέατος του δότη είναι ένα σημαντικό κριτήριο για την απομόνωση των Νησιδίων Langerhans. (Wang HS, Shyu JF, Shen WS, et al, 2011)

Πρόσφατα, τα Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα έχουν προταθεί ως μια πιθανή μέθοδος θεραπείας. Τα βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από το αίμα του ομφαλίου λώρου έχει αποδειχθεί ότι μπορούν να διαφοροποιηθούν σε παγκρεατικά β- κύτταρα, ενεργοποιώντας το Pdx1⁶, και μπορούν να ρυθμίσουν την ινσουλίνη σε φυσιολογικά επίπεδα. Το Ανθρώπινο Λευκοκυτταρικό Αντιγόνο G (HLA-G) που απελευθερώνεται από τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα του ομφαλίου λώρου (UCMSCs) μπορεί να προκαλέσει ανάπτυξη των κυττάρων Tregs, που βοηθούν στην εξισορρόπηση της αναλογίας Teff/Treg, και στη μείωση του Th1. Επιπλέον, το Wharton's Jelly είναι πιθανό να έχει μεγαλύτερη δυνατότητα διαφοροποίησης σε β-κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη. (Cho J, D Antuono et al, 2018)

Τα παγκρεατικά ενδοδερμικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να διατηρούν σταθερά τα επίπεδα των c-πεπτιδίων με τη συνεργασία των διαφοροποιημένων UCMSCs προς κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη. Έτσι, σύμφωνα με του Rajanahalli και άλλους, τα UCMSCs μπορούν να αποτελέσουν μια πιθανή θεραπεία για τον Τ1ΣΔ. (Rajanahalli P, Pearson JR et al, 2019)

Έχει αποδειχθεί ότι τα β-κύτταρα, που παράγουν ινσουλίνη, θα μπορούσαν να αναπτυχθούν από μονοπύρηνια κύτταρα που προέρχονται από αίμα του ομφαλίου λώρου, καθώς και από μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από μυελό των οστών και από λιπώδη ιστό. (Parekh VS, Joglekar MV, Jardikar AA, 2009)

⁴ Δείχνει το μέσο επίπεδο του σακχάρου αίματος τους τελευταίους δύο με τρεις μήνες.

⁵ Υποπροϊόντα από τη διάσπαση του λίπους.

⁶ Παράγοντας Προαγωγού Ινσουλίνης 1. Παράγοντας Μεταγραφής στο σύμπλεγμα γονιδίων ParaHox. Απαραίτητος για την ανάπτυξη του παγκρέατος, της ωρίμανσης των β- κυττάρων και της διαφοροποίησης του δωδεκαδακτύλου.

Επιπλέον, βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από το Wharton's Jelly έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα που μοιάζουν με τα κύτταρα των Νησιδίων Langerhans, με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται για αλλογενή μεταμόσχευση. (Chao KC, Chao KF, Chen C, Liu S, 2008. Weiss M, Anderson C, Medicetty S et al, 2008)

Το 2011, οι Wang HS, Shyu JF και άλλοι ερευνητές, δημοσίευσαν μια μελέτη που σκοπό είχε να διερευνήσει εάν τα ανθρώπινα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από το στρώμα του ομφαλίου λώρου, θα μπορούσαν να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα παράγουν ινσουλίνη και, κατ'επέκταση, εάν αυτά τα κύτταρα είχαν κάποια θεραπευτική επίδραση όταν μεταμοσχεύθηκαν στα συκώτια των ποντικών NOD⁷, μεταβάλλοντας τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα UCMSCs θα μπορούσαν να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη επωάζοντάς τα υπό συγκεκριμένες συνθήκες. In vitro, η έκφραση γονιδίων, που σχετίζονται με την ανάπτυξη β-κυττάρων, εξετάστηκε με RT-PCR και PCR πραγματικού χρόνου, πριν και μετά την επαγωγή διαφοροποίησης. Μετά τη διαφοροποίηση, για 17 ημέρες, τα κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη εξέφραζαν τα γονίδια των β-παγκρεατικών κυττάρων: Pax4, MafA, NeuroD, ISL-1, Glut-2 και ινσουλίνη. Η PCR πραγματικού χρόνου έδειξε ότι η έκφραση του Glut-2 ήταν περίπου έξι φορές μεγαλύτερη μετά από 17 ημέρες. Επιπλέον, αυτά τα κύτταρα είχαν αυξημένη έκφραση του C-πεπτιδίου, ως απόκριση τους στην υψηλή γλυκόζη. (Wang HS, Shyu JF, Shen Ws, 2011)

In vivo, τα διαφοροποιημένα κύτταρα μεταμοσχεύθηκαν σε ποντίκια NOD. Μετά τη μεταμόσχευση, τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα μειώθηκαν και το C-πεπτίδιο μπορούσε να αναγνωριστεί στα μεταμοσχευμένα κύτταρα στο ήπαρ, υποδηλώνοντας ότι τα μεταμοσχευμένα κύτταρα εκκρίνουν λειτουργική ινσουλίνη. Ωστόσο, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα των ποντικών NOD δεν επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα. Τα συμπεράσματα των ερευνητών ήταν ότι τα hUCMSCs είναι μια καλή πηγή και μπορούν να λειτουργήσουν ως κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη, τόσο in vitro όσο και in vivo. Ωστόσο, απαιτούνταν περαιτέρω έρευνα για την εξέταση των θεραπευτικών επιδράσεων σε μεγαλύτερα ζωικά μοντέλα και τον άνθρωπο. (Wang HS, Shyu JF, Shen Ws, 2011)

Το 2016, οι Sarang S και Viswanaathan C κατάφεραν να απομονώσουν UCMSCs και να τα διαφοροποιήσουν β-κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη, in vitro. Αυτά τα κύτταρα εξέφραζαν το παγκρεατικό και δωδεκαδακτύλιο homeobox 1 (PDX1), τη νευρογενίνη 3 (Ngn-3), το μεταφορέα γλυκόζης 2 (Glut2) και άλλους δείκτες παγκρεατικών κυττάρων, όπως η γλυκαγόνη, η σωματοστατίνη και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, και σταματούσαν να εκφράζουν τους δείκτες CD73 και CD105 των MSCs. Επιπλέον, είχαν τη δυνατότητα να απελευθερώνουν ινσουλίνη και c-πεπτίδιο ως απόκριση σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης. (Sarang S, Viswanaathan C, 2016)

⁷ Μη παχύσαρκος διαβητικός ποντικός. Αναπτύσσει αυθόρμητα Τ1ΣΔ εξαρτώμενο από ινσουλίνη.

Ως εκ τούτου, συμπεραίνουν ότι τα UCMSCs θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια σημαντική β-κυττάρων για χρήση τους μέσα σε διάστημα 2-3 εβδομάδων, για κυτταρική θεραπεία του διαβήτη. (Sarang S, Viswanaathan C, 2016)

Το 2019, ξεκίνησε μια μελέτη από το Γενικό Νοσοκομείο Φουζχού (Fuzhou). Οι ερευνητές υπέθεταν ότι η έγχυση UCMSCs μπορεί να βοηθήσει στην αναγέννηση β-κυττάρων σε ασθενείς με Τ1ΣΔ, με αποτέλεσμα την βελτίωση του διαβητικού ελέγχου. Συμμετείχαν 44 άτομα ηλικίας 18- 40 ετών, ανεξαρτήτου φύλου με Τ1ΣΔ. Οι ασθενείς είχαν HbA1C $\geq 7,5$ και C-πεπτιδίο $\leq 0,3$ ng/ml. Η έγχυση UCMSCs (1×10^6 /Kg) έγινε μέσω της παγκρεατικής αρτηρίας, μαζί με μονοπύρηνα κύτταρα. Μια άλλη, ίδια δόση UCMSCs χορηγήθηκε μια εβδομάδα μετά. Η μελέτη δημοσιεύθηκε πρώτη φορά στη βάση δεδομένων Clinical Trials.gov με αριθμό NCT01374854 το 2011, και ενημερώθηκε τελευταία φορά το 2012. Μέχρι στιγμής, φαίνεται να βρίσκεται στη φάση 2 και δεν έχουν δημοσιευθεί αποτελέσματα. (Fuzhou General Hospital, 2012)

Τα θετικά μεταβολικά αποτελέσματα που αποδεικνύονται από τη βιβλιογραφία, πρόσφεραν ελπίδα για τη χρήση των UCMSCs ως θεραπεία για τον Τ2ΣΔ, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα. (Guan Lx, Guan H, Li HB, Ren CA, 2015) Ωστόσο, παρά τα ευνοϊκά αποτελέσματα δεν είναι ακόμα σίγουρο εάν τα UCMSCs είναι χρήσιμα για τη θεραπεία του Τ1ΣΔ, και χρειάζονται παραπάνω έρευνες τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπους. (Cho J, D Antuono et al, 2018)

3.1.4 Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD)

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει δύο καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα. Αυτές είναι: η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα. (CDC, 2018)

Στην ελκώδη κολίτιδα η φλεγμονή εμφανίζεται στο παχύ έντερο (κόλον) και το ορθό. Μικρά έλκη αναπτύσσονται στην επένδυση του παχέος εντέρου, τα οποία παράγουν πύον και αιμορραγούν. Οι κατεστραμμένες περιοχές είναι συνεχείς και, συνήθως, ξεκινούν από το ορθό και εξαπλώνονται στο παχύ έντερο. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι η επαναλαμβανόμενη διάρροια, η οποία μπορεί να περιέχει αίμα, βλέννα ή πύον, κοιλιακό άλγος, έντονο αίσθημα κόπωσης, απώλεια όρεξης και βάρους. Επίσης, κατά τη διάρκεια της εκδήλωσης της νόσου, ορισμένα άτομα εμφανίζουν συμπτώματα και από άλλα σημεία του σώματος, όπως επώδυνες και πρησμένες αρθρώσεις, στοματικά έλκη, ερεθισμένα και κόκκινα μάτια. Η νόσος χαρακτηρίζεται από περιόδους ύφεσης και έξαρσης. (NHS, 2019)

Η νόσος του Crohn μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του γαστρεντερικού σωλήνα, από το στόμα έως τον πρωκτό, αλλά τις περισσότερες φορές επηρεάζει τμήμα του λεπτού εντέρου. Οι κατεστραμμένες περιοχές εμφανίζονται σαν μπαλώματα που βρίσκονται δίπλα σε περιοχές υγιούς ιστού. (CDC, 2018) Η νόσος προσβάλλει άτομα όλων των ηλικιών. Τα συμπτώματα ξεκινούν, συνήθως, στην

παιδική ηλικία ή την πρόωμη ενηλικίωση, και τα κυριότερα είναι η διάρροια, άλγος στο στομάχι και κράμπες, αίμα στα κόπρανα, αίσθημα κόπωσης και απώλεια βάρους. Όπως η ελκώδης κολίτιδα, έτσι και η νόσος του Crohn χαρακτηρίζεται από περιόδους έξαρσης και ύφεσης. (NHS, 2018)

Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, το 1999 καταγράφηκαν 2 εκατομμύρια ενήλικες (0,9%) που είχαν διαγνωστεί με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (είτε ελκώδη κολίτιδα είτε νόσο του Crohn) στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, ενώ το 2015 εκτιμάται ότι 1,3% (3 εκατομμύρια) των ενηλίκων των Η.Π.Α ανέφεραν ότι είχαν διαγνωστεί με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. (CDC, 2020)

Μέχρι σήμερα δεν είναι σαφείς οι αιτίες που προκαλούν τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, αλλά το πιθανότερο είναι να οφείλεται σε συνδυασμό γενετικών παραγόντων (κληρονομικότητα) και δυσλειτουργιών του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπλέον, τα άτομα που καπνίζουν έχουν διπλάσιες πιθανότητες να νοσήσουν από τη νόσο του Crohn, σε σχέση με τους μη καπνιστές. Άτομα οποιασδήποτε ηλικίας μπορούν να προσβληθούν, αλλά η διάγνωση γίνεται μεταξύ των ηλικιών 15 έως 40. (NHS, 2020)

Η διάγνωση της νόσου γίνεται με συνδυασμό ενδοσκόπησης (για νόσο του Crohn), κολonosκόπησης (για ελκώδη κολίτιδα) και μεθόδους απεικόνισης, όπως ακτινογραφία, μαγνητική τομογραφία (MRI) και αξονική τομογραφία (CT). Η διάγνωση ολοκληρώνεται με εξέταση κοπράνων, για να αποκλειστούν οι φλεγμονές, και εξετάσεις αίματος. (CDC, 2018)

Προς το παρόν δεν υπάρχει θεραπεία για την ελκώδη κολίτιδα ή τη νόσο του Crohn. Η θεραπεία στοχεύει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και περιλαμβάνει αλλαγές στον τρόπο ζωής, φαρμακευτικές ουσίες και χειρουργικές επεμβάσεις. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι τα αμινοσαλικυλικά, τα κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη), τα ανοσοκατασταλτικά (για τη μείωση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού), τα αντιβιοτικά και θεραπείες που βασίζονται στα αντισώματα, οι οποίες χορηγούνται με ενέσιμα διαλύματα και στοχεύουν σε ένα συγκεκριμένο μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος. (NHS, 2020)

Σε σοβαρές μορφές της νόσου μπορεί να απαιτείται χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση κατεστραμμένων τμημάτων του γαστρεντερικού σωλήνα, αλλά η πρόοδος στη φαρμακευτική θεραπεία έχει μειώσει τον αριθμό των περιπτώσεων αυτών. Τέλος, οι χειρουργικές επεμβάσεις είναι διαφορετικές για τις δύο αυτές καταστάσεις, δεδομένου ότι επηρεάζονται διαφορετικά μέρη του γαστρεντερικού σωλήνα. (CDC, 2018)

Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες ώστε να αναπτυχθούν νέες και πιο αποτελεσματικές θεραπείες, με στόχο να αποφευχθούν οι παρενέργειες της μακροχρόνιας χρήσης φαρμάκων. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα έχουν ανοσολογικές ιδιότητες και την ικανότητα να επισκευάζουν

κατεστραμμένους ιστούς. Ως εκ τούτου, θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια καλή λύση και για τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Διαφορετικές πηγές MSCs έχουν και διαφορετικές θεραπευτικές ιδιότητες. (Kang J, Luo L, Zhang Li, et al.,2018)

Η θεραπεία με Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών (BM-MSCs) ήταν ευρέως η πιο χρησιμοποιούμενη αλλογενής θεραπεία με βλαστικά κύτταρα σε εργαστηριακές έρευνες και μελέτες κλινικών επιστημών. Η έγχυση BM-MSCs είχε αρκετά θετικά αποτελέσματα όπως την ανασυγκρότηση της διαπερατότητας του εντερικού βλεννογόνου. (Sun T, Gao GZ, Li RF et al, 2015) Ωστόσο, η απομόνωση των BM-MSCs είναι επεμβατική και επώδυνη με αποτέλεσμα, η χρήση τους στην κλινική αναγεννητική ιατρική να είναι περιορισμένη. (Ciccocioppo R, Cangemi GC., et al, 2016)

Τα Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα που προέρχονται από τον ομφάλιο λώρο (UC-MSCs) είναι πολλά υποσχόμενα για θεραπευτική χρήση στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου λόγω της μη επεμβατικής και ανώδυνης απομόνωσης τους. Οι ερευνητές πραγματοποίησαν μια σειρά πειραμάτων για να συγκρίνουν τις πολλαπλασιαστικές ικανότητες και τις ικανότητες διαφοροποίησης μεταξύ των BM-MSCs και των UC-MSCs. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα δεύτερα ήταν προτιμότερα. (Baksh D, Yao R, Tuan RS., 2007. Kang J et al.,2018)

Σύμφωνα με τους Mao et al, τα hUCMSCs θα μπορούσαν να ανακουφίσουν τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, που προκαλείται από θεικό νάτριο δεξτράνης (DSS), η οποία οφείλεται κυρίως στην απορύθμιση του iS-Iox1, που εκφράζεται στα μακροφάγα, μέσω της μείωσης της φωσφορυλίωσης STAT3. Πιο συγκεκριμένα, η έκφραση του γονιδίου IL-10 αυξήθηκε, ενώ η έκφραση των γονιδίων TNF- α , IL-1 β , IL-6, iNOS και IL-7 μειώθηκε στους ιστούς του παχέος εντέρου και στους σπλήνες των ποντικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Επιπλέον, η in vitro καλλιέργεια με εξωσώματα ανέστειλε την έκφραση των iNOS και IL-7 στα μακροφάγα του εντέρου ποντικού. Επίσης, η έκφραση της IL-7 ήταν υψηλότερη στους ιστούς του παχέος εντέρου των ασθενών με κολίτιδα παρά στα υγιή ποντίκια. (Mao F, Wu Y, Tang X et al., 2017)

Οι ερευνητές κατέληξαν ότι τα εξωσώματα από hUCMSCs αναστέλλουν την έκφραση της IL-7 στα μακροφάγα και ανακουφίζουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, οι οποίες εξασθενούν την, επαγόμενη από DSS, κολίτιδα σε ποντίκια. Ως εκ τούτου, η χρήση των εξωσωμάτων από hUCMSCs μπορεί να παρέχει μια νέα προσέγγιση για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. (Mao F., Wu Y., Tang X., et al, 2017)

Το 2015 έγινε μια μελέτη που σκοπό είχε να εξετάσει την χορήγηση εξωγενών hUCMSCs έναντι της οξείας κολίτιδας, που προκαλείται από θεικό νάτριο δεξτράνης, σε ποντίκια με ανοσοεπάρκεια. Τα UCMSCs εγχύθηκαν ενδοφλεβίως μέσω της ουράς την 1^η και 4^η ημέρα μετά τη χορήγηση DSS. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα UCMSCs είναι ικανά να αποτρέψουν την, επαγόμενη από DSS,

κολίτιδα, βελτιώνοντας τόσο τα κλινικά όσο και τα ιστολογικά συμπτώματα. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν αυτά τα ποντίκια με στόχο να αποδείξουν ότι τα UCMSCs έχουν άμεση προληπτική δράση, εκτός από τις ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες των T-κυττάρων που είναι ήδη γνωστές. Τέλος, τα αποτελέσματά τους εμπλέκουν άμεσα τους αναστολείς στρες MMP και ER. Η χορήγηση UCMSCs σε κολικούς ποντικούς είναι σε θέση να μειώσει την ενεργοποίηση MMP και ER, με αποτέλεσμα λιγότερη επιθηλιακή αποδόμηση και φλεγμονή. Κατά συνέπεια, η παραγωγή ROS είναι χαμηλότερη και η επιθηλιακή βλάβη αναστέλλεται. Ως εκ τούτου, οι αναστολείς στρες MMP και ER θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι. (Banerjee A., Bizzaro D., Burra P, et al., 2015)

Το 2019 οι Pan Xh, Li Qq, et al., δημιούργησαν οξεία και χρόνια μοντέλα IBD ποντικού, με τη χρήση διαλύματος θεικού νατρίου δεξτράνης (DSS). Τα MSCs προέρχονταν από τον ομφάλιο λώρο ανθρώπων και ποντικών Kummung. Τα KMmUCMSCs εξέφρασαν υψηλά επίπεδα δεικτών CD90 και CD105, και χαμηλά επίπεδα δεικτών CD34. Τα hUCMSCs εξέφρασαν τους δείκτες CD73, CD90 και CD105 σε υψηλά επίπεδα, ενώ τους δείκτες CD34, CD45 και HLA-DR σε χαμηλά επίπεδα. Τόσο τα KMmUCMSCs όσο και τα hUCMSCs είχαν την δυνατότητα να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα οστών, χόνδρων και λιποκυττάρων. Οι εγχύσεις των UCMSCs έγιναν ενδοφλεβίως και ενδοπεριτοναϊκά, αλλά το αποτέλεσμα των ενδοπεριτοναϊκών ενέσεων ήταν ανώτερο από αυτό των ενδοφλέβιων, τουλάχιστον στη θεραπεία της οξείας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Μετά την έγχυση των UCMSCs στο σώμα, αυτά διανεμήθηκαν στο έντερο, στο σπλήνα, στους πνεύμονες και στα νεφρά, με μεγαλύτερη συγκέντρωση στο σπλήνα. (Pan Xh, Li Qq, et al, 2019)

Τόσο τα hUCMSCs όσο και τα KMmUCMSCs μείωσαν την εντερίτιδα και τη θνησιμότητα των μοντέλων ποντικών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, υποδηλώνοντας ότι και οι δύο πηγές UC-MSCs έχουν θεραπευτικά αποτελέσματα. (Pan Xh, Li Qq, et al, 2019)

Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, οι ερευνητές διατύπωσαν έναν πιθανό μηχανισμό με τον οποίο τα UC-MSCs επιδρούν θεραπευτικά στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, τα UC-MSCs προάγουν την έκφραση των εντερικών πρωτεϊνών occludin και claudin-1, μειώνουν την διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου και, αποτρέπουν εντερικές τοξίνες και άλλα αλλεργιογόνα να εξαπλωθούν στο αίμα και σε άλλα όργανα, περιορίζοντας την εξάπλωση της φλεγμονής. Τα UC-MSCs ρυθμίζουν την πρωτεϊνική έκφραση του δείκτη αυτοφαγίας LC3A/B στο κόλον, καθυστερώντας τον αυτοφαγικό θάνατο των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, και βοηθώντας στη διατήρηση του μηχανικού φραγμού του εντερικού τοιχώματος. Τέλος, τα UC-MSCs προκαλούν αυξημένη έκφραση VEGF-A και VEGFR-1 στην κατεστραμμένη περιοχή, γεγονός που συμβάλει στην αναγέννηση των τριχοειδών αγγείων. Η αγγειογένεση είναι ένα κρίσιμο βήμα στη διαδικασία

επούλωσης των ιστών, καθώς τα αιμοφόρα αγγεία μεταφέρουν θρεπτικά συστατικά⁸ στους γύρω ιστούς και τα κύτταρα. (Pan Xh, Li Qq, et al, 2019)

Συμπερασματικά, η χρήση των UC-MSCs για την αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων φαίνεται να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, καθώς έχουν πολλά οφέλη και δεν προκαλούν πολύ σοβαρές παρενέργειες, όπως συμβαίνει με την μακροχρόνια λήψη φαρμακευτικών ουσιών. Ωστόσο, είναι αναγκαίο να γίνουν περισσότερες έρευνες πριν ξεκινήσουν να χρησιμοποιούνται ευρέως στα πλαίσια της αναγεννητικής κλινικής ιατρικής.

⁸ Διευκολύνουν τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των κυττάρων, αλλά και άλλες βασικές δραστηριότητες της ζωής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (HSC)

Το αίμα του ομφάλιου λώρου, που συλλέγεται μετά τον τοκετό, είναι μια πλούσια πηγή αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων και αποτελεί μια εναλλακτική λύση στη μεταμόσχευση του μυελού των οστών. Τα HSC που υπάρχουν στο αίμα του ομφάλιου λώρου είναι πιο πρωτόγονα από τα αντίστοιχα βλαστικά κύτταρα που βρίσκονται στον μυελό των οστών και το περιφερικό αίμα. (Hordyjewska A, Popiolek L, Horecka A.,2015)

Τα βλαστικά κύτταρα από αίμα του ομφάλιου λώρου (UCB- HSCs) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία των ερυθρών αιμοσφαιρίων, κοκκιοκυττάρων και αιμοπεταλίων. Εναλλακτικά, το αίμα του ομφάλιου λώρου μπορεί να επαναπρογραμματιστεί σε επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (iPSCs) ή να χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία κυτταρικών σειρών, οι οποίες μπορούν στη συνέχεια να διαφοροποιηθούν σε διαφορετικές κυτταρικές σειρές για μετάγγιση ή να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικά αντιδραστήρια. (Watt SM, Hua P., 2017)

Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα των αιμοποιητικών και προγονικών βλαστικών κυττάρων είναι η παρουσία του αντιγόνου CD34. Αυτό το αντιγόνο είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, η οποία ανήκει στα μόρια προσκόλλησης που είναι γνωστά ως σιαλομακίνες. Το κυτταροπλασματικό μέρος του αντιγόνου CD34 έχει δύο θέσεις για τη φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης C, και μια θέση για φωσφορυλίωση τυροσίνης. Επομένως, η λειτουργία του σχετίζεται με την εμφάνιση διαμεμβρανικής σηματοδότησης. Το αντιγόνο CD34 εμπλέκεται στη ρύθμιση της προσκόλλησης αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων στο στρώμα. Επιπλέον, τα κύτταρα που έχουν το αντιγόνο CD34+, στη φάση S ή G₂/M του κυτταρικού κύκλου, εμφανίζουν αυξημένη έκφραση του αντιγόνου CD38+. Τέλος, ένα άλλο αντιγόνο, που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του βαθμού ωριμότητας, είναι το CD90, γνωστό και ως Thy-1. (Hordyjewska A, Popiolek L., 2015)

4.2 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ HSC

Το αίμα του ομφάλιου λώρου αποτελεί μια εναλλακτική πηγή HSC για αλλογενή μεταμόσχευση, σε σύγκριση με τα βλαστοκύτταρα του περιφερικού αίματος (PBSC) και τα HSC από τον μυελό των οστών, καθώς υπάρχει άμεση πρόσβαση σε αυτά μέσω των τραπεζών φύλαξης. (Broxmeyer HE, 2010)

Πιο συγκεκριμένα, η χρήση του αίματος του ομφάλιου λώρου για μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Μεταξύ των πλεονεκτημάτων είναι η δυνατότητα ταχύτερου προγραμματισμού της μεταμόσχευσης καθώς το αίμα αποθηκεύεται και είναι έτοιμο για χρήση. Επιπλέον, φαινομενικά υπάρχει μειωμένη ανάγκη για ακριβή

αντιστοίχιση ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου HLA (σε 1 έως 2 από τους 6 τύπους HLA που εξετάζονται επί του παρόντος στη μεταμόσχευση UCB) και ως εκ τούτου, χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης και μειωμένη σοβαρότητα της οξείας και χρόνιας νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD), η οποία αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας , σε σύγκριση με τον μυελό των οστών. (Park SK, Won JH., 2009) Επίσης, η διαδικασία συλλογής είναι λιγότερο επεμβατική με αποτέλεσμα να εξαλείφεται ο κλινικός κίνδυνος για τον δότη κατά τη διάρκεια των διαδικασιών προμήθειας αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων, και μπορεί να χρησιμοποιηθούν και από μη Καυκάσιες εθνοτικές ομάδες, που δεν έχουν "ταιριαστό" μυελό των οστών ή δωρητή περιφερικού αίματος. (Watt MS, Hua P.,2017)

Επιπλέον, στα πλεονεκτήματα συμπεριλαμβάνονται ο μειωμένος κίνδυνος μετάδοσης λανθάνουσας λοίμωξης (πχ κυτταρομεγαλοϊός, ιός Epstein-Barr, ιός ηπατίτιδας, ιός ανθρώπινης ανοσοεπάρκειας), η υψηλότερη συχνότητα σπάνιας αναπαράστασης απλότυπου HLA στην ομάδα των δωρητών, και ο γρήγορος ρυθμός ανοσολογικής ανασύστασης. (Shahrokhi S, Mena F, Alimoghaddam K, McGuckin C, Ebtekar M., 2012)

Το κυριότερο μειονέκτημα, σε σύγκριση με τον μυελό των οστών και το περιφερικό αίμα, περιλαμβάνουν τον μικρό και, μερικές φορές, περιοριστικό αριθμό κυττάρων που συλλέγονται από μεμονωμένους δότες, και πολλές φορές μπορεί να μην επαρκούν για πολλούς ενηλίκους ή παιδιά με αυξημένο βάρος. (Watt MS, Hua P.,2017) Άλλα μειονεκτήματα είναι ο υψηλότερος κίνδυνος απόρριψης μοσχευμάτων λόγω πιθανής μετάφρασης του ανώριμου ανοσοποιητικού συστήματος σε αμβλεία αλλογενή δράση που προκαλείται από T λεμφοκύτταρα δότη (δηλ. ανοσολογικά εμπόδια στη μεταμόσχευση), η καθυστερημένη αιμοποιητική ανασύσταση μετά τη μεταμόσχευση, λόγω μειωμένου αριθμού αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων που μπορούν να συμβάλουν περαιτέρω σε σοβαρές λοιμώξεις, και το κόστος καθώς η συλλογή και η συντήρηση αυτών των είναι αρκετά δαπανηρή και δεν είναι εφικτή για τους οικονομικά ασθενέστερους. (Shahrokhi S, Mena F, Alimoghaddam K, McGuckin C, Ebtekar M., 2012)

Επίσης, ο δότης μπορεί να έχει ανοσολογικές ή αιμοποιητικές διαταραχές που δεν εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια της δωρεάς ή κατά τη διάρκεια παρακολούθησης της μεταμόσχευσης. (Watt MS, Hua P.,2017) Για παράδειγμα, μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι μια κοινή ασθένεια κατά την εγκυμοσύνη, όπως είναι η προεκλαμψία, μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων που προέρχονται από αίμα του ομφάλιου λώρου. Οι αποικίες των προγονικών HSCs από την ομάδα της προεκλαμψίας ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αυτό σχετίζεται με τον μειωμένο όγκο αίματος στον ομφάλιο λώρο, και τον χαμηλό αριθμό κυττάρων TNC και CD34+. (Nordin F., et al, 2020)

Οι μεταμοσχεύσεις αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων που χρησιμοποιούν βλαστικά κύτταρα από αίμα ομφάλιου λώρου, χρησιμοποιούνται παγκοσμίως για τη θεραπεία κακοήθων και μη κακοήθων διαταραχών. Οι διαδικασίες μεταμόσχευσης από αυτή την πηγή βλαστικών κυττάρων έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στην επιτυχή θεραπεία διάφορων αιματολογικών, ανοσολογικών, κακοήθων και κληρονομικών μεταβολικών διαταραχών. (Gupta A, Wagner J., 2020)

Το έτος 2013 σηματοδότησε την 25^η επέτειο της πρώτης μεταμόσχευσης αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων από αίμα του ομφάλιου λώρου, σε ένα παιδί με αναιμία Fanconi. (Watt MS, Hua P., 2017) Αυτή η αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή εκδηλώνεται με προοδευτική πανκυτταροπενία, προδιάθεση για νεοπλασία και μη αιμοποιητικές αναπτυξιακές ανωμαλίες. Το αγόρι μεταμοσχεύθηκε με κρυοσυντηρημένο αίμα ομφάλιου λώρου από μια αδελφή που αποδείχθηκε, από προγεννητικό έλεγχο, ότι δεν πάσχει από αυτή τη διαταραχή, και ήταν HLA πανομοιότυπη. (Gluckman E., et al., 1989) Ο παραλήπτης παραμένει ζωντανός και καλά στην υγεία του, έχοντας επιτύχει πλήρη χημειοθεραπεία. (Watt MS, Hua P., 2017)

Μέχρι το έτος 2020 πραγματοποιήθηκαν πάνω από 40.000 μεταμοσχεύσεις, παγκοσμίως. (Gupta A, Wagner J., 2020) Το 2014, το αίμα του ομφάλιου λώρου αντιπροσώπευε το 8% των αλλογενών μεταμοσχεύσεων με αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα στην Ευρώπη, και περισσότερες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και την Ιαπωνία. (Watt MS, Hua P., 2017)

4.2.1 Ενδείξεις και περιορισμοί

Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων εφαρμόζεται για, απειλητικές για τη ζωή, κακοήθεις και μη κακοήθεις ασθένειες του αίματος και του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτά τα κύτταρα προέρχονται είτε από τον ασθενή είτε από δότη, και χρησιμοποιούνται για αυτόλογη και αλλογενή μεταμόσχευση, αντίστοιχα. Οι Dessels C. et al, ομαδοποίησαν τις ενδείξεις σε δύο κατηγορίες θεραπειών: μεταμόσχευση και αναγεννητική ιατρική. Οι στρατηγικές μεταμόσχευσης περιλάμβαναν ενδείξεις όπου το αίμα του ομφάλιου λώρου χρησιμοποιήθηκε για την αντικατάσταση ή την ανασύσταση κυττάρων του αίματος και του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτές ήταν:

- 1) Σύνδρομα ανεπάρκειας μυελού των οστών (απλαστική αναιμία, αναιμία Fanconi, αναιμία Diamond- Blackfan, συγγενής δυσκεράτωση)
- 2) Αιμοσφαιρινοπάθειες (Α και Β θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική νόσος)
- 3) Ιστοκυττάρωση (αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, ιστοκυττάρωση κυττάρων Langerhans)
- 4) Ανοσολογικές ανεπάρκειες (σύνδρομο Chediak- Higash, σύνδρομο Wiskott- Aldrich, σύνδρομο γυμνών λεμφοκυττάρων, ανεπάρκεια προσκόλλησης λευκοκυττάρων, σύνδρομο Omen)

- 5) Λευχαιμίες (οξεία και χρόνια λεμφοβλαστική, οξεία και χρόνια μυελογενής, νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία, χρόνια λευχαιμία ηωσινοφιλίας, οξεία διφαινοτυπική λευχαιμία, επεμβατική λευχαιμία κυττάρων NK)
- 6) Λεμφώματα (Hodgkin και non- Hodgkin)
- 7) Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο, μύελωμα, διαταραχή κυττάρων πλάσματος μη προσδιοριζόμενη αλλιώς, λευχαιμία κυττάρων πλάσματος)
- 8) Μυελοδυσπλαστικές και μυελοπολλαπλασιαστικές ασθένειες (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, μυελοπολλαπλασιαστικό νεόπλασμα, βασική θρομβοκυτταραιμία, πολυκυτταραιμία Vera, πρωτοβάθμια μυελοϊνωση)
- 9) Στερεοί όγκοι (νευροβλάστωμα, ρετινοβλάστωμα, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, όγκος σιελογόνων αδένων, σάρκωμα Ewing, πρωτόγονος νευρωνικός όγκος, καρκίνος του μαστού)
- 10) Κληρονομικές ανωμαλίες Αιμοπεταλίων (συγγενής αιμακαρυοκυττάρωση, θρομβασθένεια Glanzmann) (Dessels C., Alessandrini M., et al, 2018 ; Watt MS, Hua P., 2017)

Εάν οι μονάδες αίματος του ομφάλιου λώρου πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για την αναγέννηση κυττάρων, ιστών ή οργάνων με στόχο τη δημιουργία ή βελτίωση της φυσιολογικής λειτουργίας μετά από τραυματισμό ή ασθένεια, τότε οι ενδείξεις θεωρούνται ότι προορίζονται για αναγεννητική ιατρική. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται οι παρακάτω:

- 1) Νευρολογικές διαταραχές (οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα, εγκεφαλοπάθεια, υδροκεφαλία, υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, λευκοδυστροφία, νόσος του Krabbe, μεταχρωματική λευκοδυστροφία, νόσος Pelizaeus- Merzbacher, μυϊκή δυστροφία, βαριά μυασθένεια, ημιπληγία, εγκεφαλική παράλυση, αναπτυξιακή καθυστέρηση)
- 2) Μεταβολικές ασθένειες και ασθένειες απορρόφησης (Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1, διαβητικό πόδι, βλεννοπολυσακχαρήτιδα, νόσος Wolman, νόσος Gaucher, σύνδρομο Lesch- Nyhan, νευρωνική κηροειδής λιποφουσκίνωση, νόσος Sandhoff) (Dessels C., Alessandrini M., et al, 2018)

Είναι αναγκαίο να τονιστεί ότι η χρήση του αίματος, που προέρχεται από τον ομφάλιο λώρο, για σκοπούς αναγεννητικής ιατρικής, εξακολουθεί να θεωρείται πειραματική και στις περισσότερες περιπτώσεις βρίσκεται υπό διερεύνηση σε κλινικές δοκιμές. (Dessels C., Alessandrini M., et al, 2018)

Οι ερευνητές αναφέρουν ότι η θεραπεία των νευρολογικών παθήσεων και του εγκεφαλικού τραυματισμού με αίμα προερχόμενο από τον ομφάλιο λώρο, βασίζεται σε επιχειρήματα ότι αυτό είναι σε θέση να βοηθήσει στην αναγέννηση κατεστραμμένων εγκεφαλικών κυττάρων, στη μείωση των φλεγμονωδών και ανοσολογικών αντιδράσεων, στην προώθηση της επιβίωσης των κυττάρων, στην

ικανότητα να προκαλέσει μετανάστευση, πολλαπλασιασμό και διαφοροποίησης, και τέλος να προάγει την αγγειογένεση. (Min K., Song, Kong JY., et al, 2013 ; Dessels C., Alessandrini M., et al, 2018)

Το αίμα του ομφάλιου λώρου, εκτός από αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα, περιέχει μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και άλλα πρόδρομα στρωματικά κύτταρα. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός αιμοποιητικών και μη αιμοποιητικών πολυδύναμων προγονικών κυττάρων, και όχι μεμονωμένου υποπληθυσμού, είναι σημαντικός για τη βελτίωση της φυσιολογικής λειτουργίας σε ασθένειες και τραυματισμούς του εγκεφάλου. Αν και η θεραπεία νευρολογικών καταστάσεων με UCB είναι ακόμα πειραματική, έχουν αναφερθεί θετικά αποτελέσματα σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση και υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια. (Gonzales-Portillo GS, Reyes S, Aguirre D., et al., 2014 ; Primentel- Coelho PM, Rosado-de-Castro PH, Dafonseca LM et al., 2012 ; Sun JM, Kurtzberg J., 2017)

Όσον αφορά τους περιορισμούς, ένας από τους πιο γνωστούς είναι ο αριθμός των κυττάρων που περιέχονται τις μονάδες του ομφάλιου λώρου και το δυναμικό διαφοροποίησής τους. Η συγκέντρωση των κυττάρων εξαρτάται από το φύλο του παιδιού, το βάρος γέννησης του νεογνού, το μαιευτικό ιστορικό, την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό και την ηλικία της μητέρας. Πιο συγκεκριμένα, τα θηλυκά βρέφη φαίνεται να έχουν υψηλότερη συγκέντρωση T- κυττάρων (CD34+/ CD3+) σε σχέση με τα αρσενικά βρέφη, αλλά τα TNC ήταν περίπου στα ίδια επίπεδα και στα δύο φύλα. (McGuckin C.P, Basford C, Hanger K, Habibollah S, Forraz N.,2007)

Ο αριθμός των κυήσεων φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση τόσο στη μείωση των TNC αίματος του ομφάλιου λώρου σε επόμενες κυήσεις, όσο και στη μείωση των πληθυσμών αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων πρώιμου σταδίου (CD45+/ CD34+/ CD133+), δένδριτικών κυττάρων που εκφράζουν στην επιφάνειά τους MHC τάξης II αντιγόνα (Lin1-/ CD11c+/ HLA-DR+), και ενεργοποιημένων T- κυττάρων (CD45+/ CD56+/ CD3-). (Shahrokhi S, Mena F, Alimoghaddam K, McGuckin C, Ebtekar M., 2012)

Μια μελέτη του 2007, στην οποία συμπεριλήφθησαν νεογνά με βάρος γέννησης από 2,585 Kg έως 4,425 Kg (M.O 3,571 Kg), έδειξε ότι τα μωρά με χαμηλότερο βάρος γέννησης τείνουν να έχουν λιγότερα TNC, αλλά υπάρχουν και εξαιρέσεις. Επιπλέον, το βάρος γέννησης επηρεάζει τις συγκεντρώσεις των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων, ειδικά αυτά του ενδιάμεσου σταδίου (CD45+/ CD133+/ CD34+), με αποτέλεσμα όσο αυτό αυξάνεται, τόσο να αυξάνεται και η συγκέντρωση των HSC. Φαίνεται ότι ένα βάρος γέννησης μεταξύ 3,250 και 3,750 είναι το ιδανικό καθώς δίνει τη βέλτιστη απόδοση των δένδριτικών κυττάρων που εκφράζουν MHC τάξης II, και αυξάνονται τα T- κύτταρα. (McGuckin C.P, Basford C, Hanger K, Habibollah S, Forraz N.,2007)

Όσον αφορά την ηλικία κύησης, οι ερευνητές πιστεύουν ότι τα μωρά που γεννιούνται πρόωρα ή μετά τις 40 εβδομάδες μπορεί να έχουν διαφορετικά επίπεδα κυττάρων στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Τα βέλτιστα επίπεδα Β-κυττάρων απαιτούν διάρκεια κύησης 38 έως 40 εβδομάδες, ενώ τα επίπεδα των Τ-κυττάρων και των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων όψιμου σταδίου (CD45+/ CD34+/ CD133-) αυξάνονται στις κυήσεις που διαρκούν άνω των 40 εβδομάδων. Επιπροσθέτως, η ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό-από 18 έως 43 ετών- έχει σημαντική επίδραση. Όσο αυξάνεται η ηλικία, η συγκέντρωση των HSC μειώνεται, ιδιαίτερα αυτών του όψιμου σταδίου, των ρυθμιστικών Τ-κυττάρων (CD45+/ CD4+/ CD3+) και των λεμφοκυττάρων. Ωστόσο, μητέρες κάτω των 20 ετών και άνω των 37 ετών τείνουν να γεννούν μωρά με χαμηλότερη συγκέντρωση TNC. (McGuckin C.P, Basford C, Hanger K, Habibollah S, Forraz N.,2007)

Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι μονάδες ομφάλιου λώρου που θα είναι χρήσιμες για φύλαξη και μεταμόσχευση αίματος ομφάλιου λώρου προέρχονται από τελειόμηνα νεογνά με ικανοποιητικό βάρος άνω των 2,585 kg που γεννιούνται από νεότερες μητέρες με μικρό αριθμό προηγούμενων κυήσεων. Αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν τόσο την επιλογή της μονάδας αίματος του ομφάλιου λώρου για αιματολογική μεταμόσχευση, όσο και την επιλογή της τεχνικής επεξεργασίας. Αυτά τα ευρήματα είναι σημαντικά καθώς ο μικρότερος αριθμός TNC και λεμφοκυττάρων μπορεί να έχουν αντίκτυπο στην υγεία του παιδιού. Ωστόσο, οι ερευνητές καταλήγουν ότι θα πρέπει να γίνουν παραπάνω μελέτες που θα συμπεριλαμβάνουν την εθνικότητα, το μέσο ύψος και βάρος της μητέρας, και το είδος του τοκετού. (Shahrokhi S, Mena F, Alimoghaddam K, McGuckin C, Ebtakar M., 2012)

4.3 Β- Θαλασσαιμία

Η β- θαλασσαιμία είναι μια διαταραχή του αίματος κατά την οποία μειώνεται η παραγωγή αιμοσφαιρίνης. Η αιμοσφαιρίνη είναι μια πρωτεΐνη που παρέχει σίδηρο στα ερυθρά αιμοσφαίρια και μεταφέρει οξυγόνο σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού. Τα μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης οδηγούν σε έλλειψη οξυγόνου σε πολλά μέρη του σώματος, καθώς και μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων, με αποτέλεσμα να προκαλείται αναιμία. (Genetics Home Reference, 2020)

Γενικά, οι θαλασσαιμίες προκαλούνται από μεταλλάξεις στο DNA των κυττάρων που παράγουν αιμοσφαιρίνη. Η φυσιολογική αιμοσφαιρίνη αποτελείται από εξειδικευμένες πρωτεΐνες που ονομάζονται σφαιρίνες, συγκεκριμένα δύο αλυσίδες άλφα (α) και δύο πρωτεΐνες βήτα (β) αλυσίδας, συνδεδεμένες σε έναν κεντρικό άξονα αίμης. (Muncie H. for National Organization of Rare Disorders, 2020)

Οι περισσότερες περιπτώσεις β-θαλασσαιμίας προκαλούνται εξαιτίας μιας μετάλλαξης στο γονίδιο HBB. Σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, η απώλεια γενετικού υλικού (διαγραφή) που περιλαμβάνει το γονίδιο HBB, προκαλεί την διαταραχή. Σε φυσιολογικές συνθήκες, το HBB κωδικοποιεί αλυσίδες πρωτεΐνης β-σφαιρίνης. Μια μετάλλαξη σε ένα γονίδιο HBB έχει ως αποτέλεσμα είτε μειωμένη είτε καθόλου παραγωγή β-αλυσίδων. Το μη επηρεασμένο αντίγραφο του γονιδίου HBB λειτουργεί κανονικά και παράγει αρκετή πρωτεΐνη β-αλυσίδας αποτέλεσμα τα ερυθρά αιμοσφαίρια να είναι μικρά, να αναπτύσσεται μια ήπια αναιμία αλλά να μην εκδηλώνονται σοβαρά συμπτώματα. Αντιθέτως, μια μετάλλαξη σε δύο HBB οδηγεί σε σημαντικά μειωμένα επίπεδα β-αλυσίδων ή σε πλήρη έλλειψη τους. Αυτή η μείωση, ή και η έλλειψη των αλυσίδων β-σφαιρίνης, οδηγεί σε ανισορροπία με τις αλυσίδες α-σφαιρίνης, που παράγονται κανονικά και, σε ελαττωματικό σχηματισμό ερυθρών αιμοσφαιρίων, σε έλλειψη λειτουργικής αιμοσφαιρίνης και, τέλος, στην αποτυχία παροχής επαρκών ποσοτήτων οξυγόνου στο σώμα. (NORD, 2020)

Υπάρχουν διάφοροι τύποι της β-θαλασσαιμίας. Η μείζονα ή αναιμία του Cooley είναι η πιο σοβαρή μορφή, καθώς υπάρχουν δύο κατεστραμμένα γονίδια. Η ελάσσονα β-θαλασσαιμία προκαλεί λιγότερο σοβαρή αναιμία, καθώς μόνο ένα γονίδιο είναι κατεστραμμένο. Κάποια άτομα εμφανίζουν ήπιας μορφής, ή και καθόλου, συμπτώματα, ενώ σε άλλα άτομα εκδηλώνεται ήπια ή σοβαρή αναιμία (Intermediate Θαλασσαιμία). (Johns Hopkins Medicine, 2021)

Αυτή η αιματολογική διαταραχή κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Οι υπολειπόμενες γενετικές διαταραχές εμφανίζονται όταν ένα άτομο κληρονομεί ένα ανώμαλο γονίδιο από κάθε γονέα. Εάν ένα άτομο λάβει ένα φυσιολογικό γονίδιο και ένα μη φυσιολογικό γονίδιο για την ασθένεια, τότε θα είναι φορέας της νόσου, αλλά συνήθως δεν εμφανίζει συμπτώματα. Ο κίνδυνος για δύο γονείς-φορείς να περάσουν και οι δύο το ανώμαλο γονίδιο, και ως εκ τούτου να αποκτήσουν ένα προσβεβλημένο, από την ασθένεια, παιδί είναι 25% σε κάθε εγκυμοσύνη. Ο κίνδυνος να αποκτήσουν ένα παιδί-φορέα είναι 50% για κάθε εγκυμοσύνη. Ο κίνδυνος για άνδρες και γυναίκες είναι ίδιος. (NORD, 2020)

Σε ένα μικρό ποσοστό οικογενειών, η μετάλλαξη του γονιδίου HBB κληρονομείται με αυτοσωμικό κυρίαρχο χαρακτήρα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ένα αντίγραφο του τροποποιημένου σε κάθε κύτταρο είναι αρκετό για να προκαλέσει σημεία και συμπτώματα της διαταραχής. (Genetic and Rare Diseases Information Center, GARD, 2021)

Στατιστικά, η β-θαλασσαιμία είναι πιο συχνή στη Μεσόγειο⁹, τη Μέση Ανατολή, τη Βόρεια Αφρική, την Κεντρική και Νοτιανατολική Ασία, και την Ινδία, ενώ είναι πιο σπάνια στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Παρ όλα

⁹ Είναι γνωστή και ως Β-Μεσογειακή Αναιμία

αυτά, είναι μια από τις πιο συχνές αυτοσωμικές υπολειπόμενες διαταραχές στον κόσμο, και η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικών ατόμων εκτιμάται ότι είναι περίπου 1 στα 100.000 άτομα στο γενικό πληθυσμό. (NORD, 2020)

Η βάση δεδομένων *Human Phenotype Ontology (HPO)* έχει ταξινομήσει τα συμπτώματα ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης τους. Έτσι, το 80% με 99% των περιπτώσεων εμφανίζουν μη φυσιολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, μικροκυτταρική αναιμία, χλωμό δέρμα και σπληνομεγαλία. Μη φυσιολογική μορφολογία κρανίου, ανωμαλία ομοιόστασης σιδήρου, ανωμαλία ρύθμισης της θερμοκρασίας, ηπατομεγαλία, υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, ευερεθιστότητα, μυϊκή αδυναμία, μειωμένη οστική πυκνότητα και αναπνευστική ανεπάρκεια μπορούν να εμφανιστούν στο 30% με 79% των συμπτωματικών περιπτώσεων. Ενώ, χολολιθίαση, ηπατίτιδα, υπερτροφική καρδιοπάθεια, δερματικό έλκος, θρομβοπενία και φλεβική θρόμβωση είναι δυνατόν να εμφανιστούν στο 5% με 29% των περιπτώσεων. Τέλος, ένα πολύ μικρό ποσοστό μπορεί να εκδηλώσει υποχρωματική μικροκυτταρική αναιμία. (GARD, 2021)

Όσον αφορά τη θεραπεία, αυτή καθορίζεται ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενή. Περιλαμβάνει τακτικές μεταγγίσεις αίματος, φάρμακα για μείωση των επιπέδων του σιδήρου από το σώμα, χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του σπλήνα ή της χοληδόχου κύστης (όπου είναι απαραίτητο), καθημερινή λήψη φολικού οξέος, τακτικοί έλεγχοι της λειτουργίας της καρδιάς κι του ήπατος, γενετικές δοκιμές και μεταμόσχευση μυελού των οστών, ενώ είναι σημαντικό να αποφεύγεται η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου. (Johns Hopkins Medicine, 2021)

Η πρώτη μεταμόσχευση αίματος του ομφάλιου λώρου από HLA-πανομοιότυπο αδελφό, με στόχο τη θεραπεία της β-θαλασσαιμίας, έγινε το έτος 1998 στην Κίνα. (Huang SL, Fang JP, Zhou DH, et al., 1998) Από τότε και μέχρι το 2003, οχτώ ασθενείς είχαν μεταμοσχευθεί με αίμα ομφάλιου λώρου που προερχόταν από αδελφό, και έξι ασθενείς είχαν μεταμοσχευθεί με βλαστικά κύτταρα περιφερικού αίματος (PBSCT). Τα ποσοστά ανάκαμψης ήταν 50% και 80%, αντίστοιχα. (Huang ST, Fang JP, Chen C et al., 2001; Fang J, Huang S, Chen C, Zhou D., 2003)

Το 2005, ερευνητές από την Κίνα δημοσίευσαν μια μελέτη στην οποία είχαν ως στόχο να παρατηρήσουν και να αξιολογήσουν τις επιπτώσεις της μεταμόσχευσης αίματος του ομφάλιου λώρου σε ασθενείς με μείζονα β-θαλασσαιμία. Συμμετείχαν δώδεκα ασθενείς, ηλικίας 1.3 έως 8.3 ετών –οχτώ άνδρες και τέσσερις γυναίκες. Οι έντεκα από τους δώδεκα δωρητές ήταν αδέρφια και ένας δεν είχε κάποια σχέση. Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Pesaro, δέκα ασθενείς ανήκαν στην τάξη I ή II, και δύο ανήκαν στην κατηγορία III. (Sun X, Liu S, Hao Wg., et al., 2005)

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με βαθμό I και II που μεταμοσχεύθηκαν με αίμα από HLA- πανομοιότυπα αδέρφια είχαν υψηλό δείκτη επιβίωσης χωρίς νόσο, σε μέση παρακολούθηση 23 μηνών. Ένας ασθενής έπαθε σοβαρή απλαστική αναιμία, ενώ ένας άλλος απεβίωσε από σοβαρή λοίμωξη. Τα περιστατικά του βαθμού I και του βαθμού II aGVHD ήταν 60% (6/10) και 40% (4/10), αντίστοιχα. Μακροχρόνιες επιπλοκές στους επιζώντες χωρίς νόσο δεν υπήρχαν. (Sun X, Liu S, Hao Wg., et al., 2005)

Οι Sun X, Hao WG, Liu S και άλλοι, σε μια έρευνά τους αναφέρουν ότι η συνδυασμένη μεταμόσχευση αίματος ομφάλιου λώρου και μυελού των οστών, μπορεί να είναι ένας αποτελεσματικός και ασφαλής τρόπος για τη θεραπεία της μείζονος β-θαλασσαιμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, διεξήγαγαν συνδυασμένη μεταμόσχευση από HLA-πανομοιότυπο αμφιθαλή αδελφό σε τρεις ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αιμοποιητική ανάκαμψη ήταν ταχύτερη σε σχέση με αυτή που συμβαίνει μετά από μεταμόσχευση αίματος του ομφάλιου λώρου. Το πρόβλημα ήταν ότι και οι τρεις ασθενείς, ενώ είχαν λάβει το σχήμα προετοιμασίας από βουσουλφάνη, κυκλοφωσφαμίδη και αντιθυμοκυτταροσφαιρίνη, εμφάνισαν οξεία νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (aGVHD) βαθμού I. Όμως, οι αιμοσφαιρίνη σταθεροποιήθηκε στα φυσιολογικά επίπεδα χωρίς μεταγίσεις. (Sun X, Hao WG, Liu S, Xia T, Li Y, Liao., 2007)

Το 2000, οι Goussetis E, Peristeri J, και άλλοι, είχαν δημοσιεύσει μια παρόμοια μελέτη στην οποία συμμετείχαν τρία παιδιά με μείζονα μορφή της διαταραχής, τάξης II, III και III σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Pesaro. Τα παιδιά μεταμοσχεύθηκαν με αίμα ομφάλιου λώρου και βλαστοκύτταρα μυελού των οστών από αδέρφια που ήταν HLA-συμβατά. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν άμεση εμφύτευση με ανάκτηση ουδετερόφιλων και ανάκαμψη αιμοπεταλίων, σε σύντομο χρονικό διάστημα. Επιπλέον, σε έναν ασθενή είχε αυξηθεί η HbF αξιοσημείωτα (31%, 19% 12% σε 3, 6, 12 μήνες, αντίστοιχα), κάτι που υποδηλώνει ότι η αιμοποιητική ανασύσταση οφείλεται στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Το αποτέλεσμα ήταν ότι και οι τρεις ασθενείς δεν χρειάστηκαν μετάγγιση για 23, 18 και 16 μήνες, αντίστοιχα¹⁰. (Goussetis E, Peristeri J, Kitra V, Kattamis A, et al., 2000)

Επιπρόσθετα, συνδυασμένη μεταμόσχευση χρησιμοποίησαν και οι ερευνητές του Τμήματος Παιδιατρικής του Νοσοκομείου Nanfang (Southern Medical University) το 2012. Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 23 ασθενείς- 13 αγόρια και 10 κορίτσια- ηλικίας 4 έως 12 ετών. Οι δωρητές ήταν ηλικίας 1 έως 4 ετών και πανομοιότυποι κατά HLA. Η αιμοποίηση επιτεύχθηκε σε όλους τους ασθενείς σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων από τη μεταμόσχευση. Αρκετοί εμφάνισαν διάφορα προβλήματα υγείας, όπως μόλυνση και ήπια φλεβική αποφρακτική νόσο, οξεία νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή εμφάνισαν τέσσερις

¹⁰ Πιθανή συσχέτιση με το βάρος. Οι ασθενείς ήταν 16kg, 62kg και 50kg.

ασθενείς, ενώ χρόνια GVHD μόνο ένας. Το μειονέκτημα ήταν ότι απεβίωσαν τρεις ασθενείς σε διάστημα 32 ημερών, 47 ημερών και 22 μηνών μετά τη μεταμόσχευση, από λοίμωξη των πνευμόνων και καρδιακή ανεπάρκεια, πολυοργανική ανεπάρκεια και πνευμονική λοίμωξη, αντίστοιχα. (Xuedong W, Chunfu L, Feng X, et al., 2012)

Στο συμπέρασμα ότι η συνδυασμένη μεταμόσχευση με αίμα προερχόμενο από τον ομφάλιο λώρο και βλαστοκύτταρα από τον μυελό των οστών, από πανομοιότυπο κατά HLA αδελφό, είναι μια αποτελεσματική επιλογή σε παιδιά με β-θαλασσαιμία, καταλήγουν και άλλοι ερευνητές. Μάλιστα, σύμφωνα με μια μελέτη, το 5ετές ποσοστό επιβίωσης χωρίς θαλασσαιμία ήταν 87,7% στην ομάδα της συνδυασμένης μεταμόσχευσης, και 84,6% στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκαν μόνο βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών. (Wen J, Haque Q, Pei F, et al., 2018) Ωστόσο, πρέπει να δοθεί μεγάλη προσοχή στις επιπλοκές που έπονται της μεταμόσχευσης (Xuedong W, Chunfu L, Feng X et al, 2012) παρά το γεγονός ότι η νόσος του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή είναι λιγότερο σοβαρή. (Wen J, Haque Q, Pei F., et al., 2018)

Μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2015 στο *Ινδικό Περιοδικό Αιματολογίας και Μετάγγισης Αίματος* αναφέρει ότι το αίμα που προέρχεται από τον ομφάλιο λώρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική πηγή σε άτομα που πάσχουν από β-θαλασσαιμία και στερούνται κατάλληλου συγγενικού δότη. Στη έρευνα έλαβαν μέρος εννιά παιδιά τα οποία, αφού προετοιμάστηκαν κατάλληλα με τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής¹¹, μεταμοσχεύθηκαν με αίμα ομφάλιου λώρου από HLA-συμβατό δότη. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας από 1,5 έως 7 ετών, και είχαν βάρος 10,5 έως 17 κιλά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι πέντε από τους εννιά ασθενείς απέκτησαν αμέσως 50 – 100% χιμαιρισμό δότη (56%). Τρεις ασθενείς δεν χρειάστηκαν μετάγγιση για 36, 18 και 9 μήνες, αντίστοιχα. Η κύρια επιπλοκή ήταν η πρωταρχική απόρριψη μοσχεύματος. Μετά τη μεταμόσχευση, οι κύριες επιπλοκές ήταν η ήπια ηπατική φλεβοαποφρακτική ασθένεια, η οξεία νόσος του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή δευτέρου βαθμού, και η πνευμονία ως αποτέλεσμα λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Λόγω έλλειψης μητρών δωρητών μυελού των οστών στην Ινδία, η αλλογενής μεταμόσχευση αίματος ομφάλιου λώρου από συγγενείς και δωρητές, αποτελεί μια καλή εναλλακτική λύση, όταν το παιδί φτάνει στην ηλικία των 18 μηνών. (Shah S, Shah K, Patel K, Anand A., 2015)

Τέλος, σύμφωνα με έρευνα που έγινε το 2018, η συνδυασμένη μεταμόσχευση αίματος του ομφάλιου λώρου και μυελού των οστών, οδήγησε σε μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση υποτροπής και θνησιμότητας. Στη συγκεκριμένη μελέτη οι πηγές των βλαστικών κυττάρων περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το αίμα του ομφάλιου λώρου, το περιφερικό αίμα και έναν συνδυασμό μυελού των οστών και αίματος του ομφάλιου λώρου, ή έναν συνδυασμό μυελού των οστών και

¹¹ Βουσουλφάνη, κυκλοφωσφαμίδη, φλουδαραβίνη, αντιθυμοκυτταροσφαιρίνη

περιφερικού αίματος από έναν μόνο δότη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μεταμόσχευση αίματος που προερχόταν από τον ομφάλιο λώρο, ήταν ένας από τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για μειωμένο ανοσοποιητικό σύστημα, και ότι αυτού του τύπου η μεταμόσχευση μπορεί να σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών χωρίς θαλασσαιμία. Οι πιθανότητες συνολικής επιβίωσης πέντε ετών και η επιβίωση χωρίς θαλασσαιμία με την πρώτη μεταμόσχευση HSCs ήταν 83,1% και 67,3 % , αντίστοιχα. Η κύρια επιπλοκή και αιτία αποτυχίας στην μεταμόσχευση αίματος ομφάλιου λώρου ήταν η ανεπάρκεια του μοσχεύματος. (Li XY, Sun X, Chen J, Qin MQ., 2018)

Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, είναι πιθανό ότι θα πρέπει να προτιμάται η συνδυασμένη μεταμόσχευση με αίμα του ομφάλιου λώρου και μυελού των οστών, σε αντίθεση με τη μεταμόσχευση μόνο με αίμα του ομφάλιου λώρου ή μυελού των οστών ή βλαστικών κυττάρων περιφερικού αίματος, καθώς φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική και να προκαλούνται λιγότερο σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες.

4.4 Βαριά Συνδυασμένη Ανοσοεπάρκεια (Severe Combined Immunodeficiency- SCID)

Η Βαριά Συνδυασμένη Ανοσοεπάρκεια είναι ένα σπάνιο, θανατηφόρο σύνδρομο γενετικής αιτιολογίας, στο οποίο συνυπάρχουν η έλλειψη T-λεμφοκυτταρικής και B-λεμφοκυτταρικής λειτουργίας, και σε πολλές περιπτώσεις της λειτουργίας των φυσικά φονικών NK-λεμφοκυττάρων. Σήμερα, οι διαταραχές αυτές είναι γνωστές ως SCID. Η πιο διαδεδομένη μορφή SCID είναι η ανεπάρκεια της Γάμμα Κοινής Αλύσου (γ-κοινή αλυσος) έξι διαφορετικών υποδοχέων κυτταροκινών, που οφείλεται σε μια μετάλλαξη ενός γονιδίου στο X χρωμόσωμα που κωδικοποιεί την αλυσίδα που είναι κοινή στους υποδοχείς 6 κυτταροκινών. Είναι η πιο διαδεδομένη μορφή που προσβάλλει σχεδόν το 45% του συνόλου των περιπτώσεων. Κληρονομείται με το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα, νοσούν μόνο άρρενες αλλά οι γυναίκες μπορούν να φέρουν το γονίδιο και να το μεταβιβάσουν στους γιους τους. Άλλες μορφές SCID είναι η ανεπάρκεια Απαμινάσης της Αδενοσίνης (ADA ανεπάρκεια), η ανεπάρκεια της αλυσίδας Άλφα του υποδοχέα της IL-7 (IL-7Ra ανεπάρκεια), η ανεπάρκεια της Janus κινάσης 3 (Jak3 ανεπάρκεια), οι ανεπάρκειες των αλυσίδων του μορίου CD3 και η ανεπάρκεια του μορίου CD45. Επιπλέον, άλλες αιτίες της SCID είναι η ανεπάρκεια στα γονίδια ενεργοποίησης του ανασυνδυασμού 1 και 2 (RAG1 και RAG2), γνωστή ως Σύνδρομο Ommen, η ανεπάρκεια Άρτεμις και η ανεπάρκεια της Λιγάνης 4. Αυτές οι μορφές κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και έχουν φαινότυπο Tα-, B-, και NK+. (International Patient Organization for Primary Immunodeficiency, IPOPI, 2007)

Η ασθένεια είναι, επίσης, γνωστή ως η νόσος της φούσκας (bubble boy disease, bubble baby disease) επειδή οι ασθενείς είναι εξαιρετικά ευάλωτοι σε

μολυσματικές ασθένειες. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με SCID συνήθως προσβάλλονται από σοβαρές βακτηριακές, ιογενείς ή μυκητιασικές λοιμώξεις και συχνά εμφανίζουν διάμεση πνευμονοπάθεια, χρόνια διάρροια και αδυναμία ανάπτυξης. (Aloj G, Giardino T, Valentino L, et al., 2012) Εάν τα μωρά αυτά δεν υποβληθούν σε θεραπεία, συνήθως αποβιώνουν εντός του πρώτου έτους ζωής λόγω σοβαρών επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων, εκτός εάν έχουν μεταμοσχευθεί επιτυχώς με αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα, ή έχουν λάβει γονιδιακή θεραπεία. (Rohr K., 2019)

Σύμφωνα με μια μελέτη των Knutsen AP και Wall DA, το αίμα του ομφάλιου λώρου θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πηγή βλαστικών κυττάρων με στόχο την ανοσολογική ανασύσταση σε παιδιά με σοβαρές διαταραχές πρωτοπαθούς ανεπάρκειας T-κυττάρων, όπως είναι το SCID, αλλά και η θυμική δυσπλασία και το σύνδρομο Wiskott- Aldrich (WAS), όταν δεν υπάρχει συμβατός δότης. (Knutsen AP, Wall DA., 2000)

Πιο συγκεκριμένα, οκτώ παιδιά ηλικίας από 2 εβδομάδες έως 8 ετών, μεταμοσχεύθηκαν με βλαστικά κύτταρα αίματος του ομφάλιου λώρου, αφού πρώτα είχαν λάβει την καθιερωμένη αγωγή για τη θεραπεία συνδυασμένων ασθενειών ανοσοεπάρκειας. Η συμβατότητα κατά HLA ήταν 3/6 σε δύο παιδιά, 4/6 σε τέσσερα παιδιά και 5/6 σε δυο παιδιά, με συμβατότητα μοριακού HLA-DR σε τρία από τα οκτώ παιδιά. Για την ανασύσταση των ουδετερόφιλων ($>500/\text{mm}^3$) χρειάστηκαν, κατά μέσο όρο, δώδεκα μέρες, και για την ανασύσταση των αιμοπεταλίων ($>20.000/\text{mm}^3$) χρειάστηκαν, κατά μέσο όρο, τριάντα έξι μέρες. Η μεταμόσχευση των βλαστικών κυττάρων οδήγησε στην ανάπτυξη T-, B- και φυσικών φονικών κυττάρων (NK). Η νόσος του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή ήταν συχνή αλλά όχι σοβαρή, καθώς πέντε από τους έξι ασθενείς παρουσίασαν GvHD βαθμού I, και μόνο ένας ασθενής εμφάνισε δερματικές και εντερικές εκδηλώσεις. (Knutsen AP, Wall DA., 2000)

Μια άλλη μελέτη αναφέρει ότι το αίμα του ομφάλιου λώρου ως θεραπεία σε παιδιά με SCID, προσφέρει μεγαλύτερη πιθανότητα ανασύστασης των B-κυττάρων. Πολλές φορές η ανασύσταση των κυττάρων αυτών δεν επιτυγχάνεται μετά τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων που προέρχονται από τον μυελό των οστών, και πάνω από τους μισούς ασθενείς (58%) χρήζουν θεραπείας με ανοσοσφαιρίνη. Στη παρούσα έρευνα, δύο αδέρφια μεταμοσχεύθηκαν με αίμα ομφάλιου λώρου και μόνο ο ένας έλαβε συνδυασμό αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων¹². Η μεταμόσχευση και η λειτουργία των β-κυττάρων επιτεύχθηκε στον αδελφό που έλαβε τον συνδυασμό HSCs. Αυτό το αποτέλεσμα είναι σύμφωνο με μια ανασκόπηση δεκαεννιά παιδιών με SCID που μεταμοσχεύθηκαν με αίμα του ομφάλιου λώρου. Η λειτουργία των β-κυττάρων (όπως αποδεικνύεται και από την μη ανάγκη θεραπείας με ανοσοσφαιρίνη)

¹² Αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα από μυελό των οστών και από αίμα του ομφάλιου λώρου

αποκαταστάθηκε στο 80% των ασθενών, οι οποίοι μεταμοσχεύθηκαν με αίμα του ομφάλιου λώρου. (Chan WY, Roberts RL, Moore TB, Stiehn RE., 2013)

Συμπερασματικά, τα οφέλη του αίματος που προέρχεται από τον ομφάλιο λώρο, περιλαμβάνουν την ταχεία και αξιόλογη ανάκαμψη της ανοσολογικής λειτουργίας, τον μειωμένο κίνδυνο GvHD, τον μειωμένο ρυθμό μετάδοσης ιών και τη μεγαλύτερη πιθανότητα ανασύστασης Β-κυττάρων.

4.5 Λευχαιμία

Η λευχαιμία είναι ο καρκίνος των πρώιμων κυττάρων του αίματος. Συνήθως περιλαμβάνει τα λευκά αιμοσφαίρια. Ο μυελός των οστών παράγει υπερβολική ποσότητα μη φυσιολογικών λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία δεν λειτουργούν σωστά. Ανάλογα με τον τύπο των κυττάρων που εμπλέκονται και την ταχύτητα εξέλιξης της νόσου, ταξινομείται σε Λεμφοκυτταρική και Μυελογενή, οξεία και χρόνια. (Mayo Clinic, 2021)

Στην οξεία λευχαιμία τα ανώμαλα κύτταρα του αίματος είναι ανώριμα αιμοσφαίρια, τα οποία δεν μπορούν να εκτελέσουν τις κανονικές τους λειτουργίες και πολλαπλασιάζονται γρήγορα. Αντιθέτως, στη χρόνια λευχαιμία προσβάλλονται τα πιο ώριμα κύτταρα του αίματος, τα οποία αναπαράγονται ή συσσωρεύονται πιο αργά και μπορούν να λειτουργούν κανονικά για κάποια χρονική περίοδο. (Mayo Clinic, 2021)

Όσον αφορά τον τύπο των κυττάρων που προσβάλλονται, στη λεμφοκυτταρική λευχαιμία επηρεάζονται τα λεμφοκύτταρα, τα οποία σχηματίζουν τον λεμφικό ιστό. Στη μυελογενή λευχαιμία επηρεάζονται τα μυελοειδή κύτταρα, τα οποία δημιουργούν ερυθρά, λευκά αιμοσφαίρια και κύτταρα που παράγουν αιμοπετάλια. (Mayo Clinic, 2021)

Από τις παραπάνω ταξινομήσεις προκύπτουν και οι τύποι της λευχαιμίας, οι οποίοι είναι:

- Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία: ξεκινά στον μυελό των οστών και είναι πιο συχνή στα παιδιά
- Οξεία μυελογενής λευχαιμία ή οξεία κοκκιοκυτταρική λευχαιμία (AML) : είναι πιο συχνή στους ηλικιωμένους
- Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL): ξεκινά από τα λευκά αιμοσφαίρια στον μυελό των οστών, επηρεάζει κυρίως τους ηλικιωμένους και αντιπροσωπεύει το 1/3 όλων των λευχαιμιών
- Χρόνια μυελοειδής λευχαιμία (CML): ξεκινά στα κύτταρα που σχηματίζουν το αίμα του μυελού των οστών και εισβάλλει στο αίμα, και αντιπροσωπεύει μόνο το 10% όλων των περιπτώσεων λευχαιμίας
- Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML): επηρεάζει κυρίως τους ηλικιωμένους

- Παιδική λευχαιμία: ο πιο κοινός τύπος καρκίνου σε παιδιά και εφήβους, καθώς αντιπροσωπεύει μία στις τρεις περιπτώσεις καρκίνου. Η πιο συχνή μορφή είναι η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία και ακολουθεί η οξεία μυελογενής λευχαιμία. Οι χρόνιες μορφές είναι σπάνιες. (American Cancer Society, ACS, 2021)

Στους παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων λευχαιμίας περιλαμβάνονται οι γενετικές διαταραχές (σύνδρομο Down), η έκθεση σε ορισμένα χημικά (βενζόλιο), το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό λευχαιμίας και η προηγούμενη θεραπεία για καρκίνο με ορισμένους τύπους χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. (Mayo Clinic, 2021)

Οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται είναι η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων αίματος του ομφάλιου λώρου είναι μια ολοένα και περισσότερο χρησιμοποιούμενη θεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με μια ποικιλία διαφορετικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των νεοπλασματικών αιματολογικών ασθενειών, όπως η οξεία μυελοειδής λευχαιμία. (Crow J., Youens K, Michalowski S, et al., 2010)

Αυτού του τύπου οι μεταμοσχεύσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία τόσο των παιδιών όσο και των ενηλίκων με λευχαιμία, από τις αρχές της δεκαετίας τους 1990. Μέχρι και το 2015 είχαν πραγματοποιηθεί περισσότερες από 35.000 μεταμοσχεύσεις σε όλο τον κόσμο, και οι περισσότερες από αυτές είχαν ως στόχο την θεραπεία της λευχαιμίας. (Ballen KK, Verter F, Kurtzberg J., 2015)

Η πρώτη μεταμόσχευση με αλλογενή αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα ομφάλιου λώρου έγινε το 1996 σε είκοσι πέντε παιδιά με ποικιλία κακοθών και μη κακοθών ασθενειών. Η συνολική επιβίωση των 100 ημερών ήταν στο 64%. (Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C., et al,1996)

Το 2000, το Κέντρο Διεθνούς Έρευνας Μεταμόσχευσης Αίματος και Μυελού (CIBMTR) σύγκρινε μεταμοσχεύσεις βλαστικών κυττάρων που προέρχονταν από τον μυελό των οστών και το αίμα του ομφάλιου λώρου, από HLA συμβατά αδέρφια. Η UCBT συσχετίστηκε με καθυστερημένη μεταμόσχευση κοκκιοκυττάρων και αιμοπεταλίων, μειωμένη οξεία και χρόνια GVHD, αλλά παρόμοια ποσοστά επιβίωσης. Αυτή η πρώτη ανάλυση έδειξε ότι η νόσος του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή μειώθηκε όταν χρησιμοποιήθηκαν κύτταρα που δεν προέρχονταν από τον μυελό των οστών αλλά από το αίμα του ομφάλιου λώρου. (Gluckman E, Rocha V, Boyer- Chamard A., et al, 2000)

Μια μελέτη με 147 ασθενείς, οι περισσότεροι με οξεία λευχαιμία, έδειξε ότι η αθροιστική συχνότητα ανάκτησης ουδετερόφιλων ήταν 90%, η συχνότητα εμφάνισης οξείας και χρόνιας GVHD ήταν 12% και 10% σε δύο χρόνια, αντίστοιχα, και η πιθανότητα επιβίωσης χωρίς νόσο ήταν 44%.Σημαντικοί

παράγοντες για αυτά τα αποτελέσματα ήταν τόσο η κατάσταση της υγείας του ασθενούς, όσο και η κυτταρική δόση που έλαβε. (Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer H., 2013)

Μια μετά-ανάλυση μελετών που συνέκριναν την μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων αίματος του ομφάλιου λώρου και μυελού των οστών σε παιδιά, διαπίστωσε ότι η συχνότητα εμφάνισης χρόνιας GVHD ήταν χαμηλότερη σε αυτά που έλαβαν τα βλαστικά κύτταρα του ομφάλιου, αλλά η συχνότητα εμφάνισης οξείας GVHD βαθμού III και IV δεν διέφερε. (Hwang WY, Samuel M, Tan D, Kon LP et al, 2007)

Παρά τα θετικά αποτελέσματα της μεταμόσχευσης σε παιδιά, η πρώτη εμπειρία με ενήλικες δεν ήταν καλή, καθώς το 40% των ασθενών απεβίωσε πριν την 100^η ημέρα. (Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, et al., 2001) Το 2011, μελέτη που συμμετείχαν 514 ασθενείς έδειξε ότι το 37% επιβίωσαν για ένα χρόνο. Σε αυτό, σημαντικό ρόλο έπαιξε η βελτιωμένη επιλογή ασθενών, η καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα και η χορήγηση υψηλότερης δόσης κυττάρων, η οποία συσχετίστηκε με μεγαλύτερο ποσοστό επιβίωσης. (Cohen YC, Scaradavou A, Stevens CE, Rubinstein P, Gluckman E., et al, 2011)

Επιπλέον, άλλες δύο μελέτες ανέφεραν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και αιματολογικές κακοήθειες, με ποσοστό επιβίωσης 30% και 46%, αντίστοιχα (Robin M, et al, 2011 ; Sanz J, et al, 2012)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η αυξανόμενη χρήση της μεταμόσχευσης αίματος, που προέρχεται από τον ομφάλιο λώρο, πηγάζει από τα δύο ξεχωριστά οφέλη που έχει έναντι στην παραδοσιακή μεταμόσχευση μυελού των οστών και την μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων περιφερικού αίματος, όπως η διαθεσιμότητα του αίματος και η μείωση ορισμένων επιπλοκών. Παρόλα αυτά, μια καταστροφική επιπλοκή που εμφανίζεται με παρόμοια συχνότητα σε όλες τις μεταμοσχεύσεις αιμοποιητικών κυττάρων ανεξαρτήτου πηγής είναι η επανεμφάνιση της αρχικής νόσου του ασθενούς. Σε παιδιά που μεταμοσχεύθηκαν με UCB για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, η συνολική τριετής επιβίωση χωρίς νόσο κυμαίνεται από 20 έως 35% ανάλογα με το χρόνο μεταμόσχευσης. Παρόμοια ποσοστά υποτροπής έχουν αναφερθεί και σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία και μελοειδή λευχαιμία. Σε αυτή την περίπτωση, το ποσοστό της διευτούς επιβίωσης κυμαίνεται από 22 έως 65%, ανάλογα με το στάδιο της νόσου που έγινε η μεταμόσχευση. (Gong JR, Bayerl MG, Sandhaus LM, Sebastian S et al, 2006)

Άλλες, πιο σπάνιες επιπλοκές, είναι η μεταμοσχευτική λεμφοπολλαπλασιαστική διαταραχή (PTLD) και η λευχαιμία των κυττάρων των δοτών. Πιο συγκεκριμένα, η PTLD είναι ένας νεοπλασματικός πολλαπλασιασμός των B- κυττάρων, που προκαλείται συνήθως από τον ιό Epstein-Barr. Εμφανίζεται σε λιγότερο από το 2% των ασθενών. Παρόλο που η PTLD στις

μεταμοσχεύσεις στερεών οργάνων προέρχεται από τον αποδέκτη, στην μεταμόσχευση των βλαστικών κυττάρων συνήθως προέρχεται από τον δότη. (Gong JR, Bayerl MG, Sandhaus LM, Sebastian S et al, 2006)

Όσον αφορά την λευχαιμία των κυττάρων των δοτών, το ποσοστό εμφάνισής της είναι δύσκολο να προσδιοριστεί εξαιτίας της σπανιότητάς της. Σε μια μεγάλη μελέτη, εντοπίστηκαν μόνο 14 περιπτώσεις σε 10.000 ασθενείς που είχαν μεταμοσχευθεί. Σε μελέτη του 2016, αναφέρθηκε μια νέα περίπτωση DCL μετά από μεταμόσχευση UCB, η οποία εκδηλώθηκε ως φαινοτυπική επανάληψη της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Η DCL σε αυτό τον ασθενή είχε μονοσωμία 7. Στην περίπτωση αυτή φαίνεται ότι η λευχαιμία προέκυψε μετά τη μεταμόσχευση επειδή η νέα γενετική ανωμαλία (μονοσωμία 7) δεν υπήρχε στο δείγμα του αίματος του ομφάλιου λώρου. Μέχρι στιγμής δεν έχει καθιερωθεί ένα πρωτόκολλο παρακολούθησης των δοτών. Εάν αποδειχθεί ότι η λευχαιμία των κυττάρων δότη οφείλεται μόνο σε παράγοντες ξενιστές και όχι σε απόκρυφη λευχαιμία ή σε άλλες παθολογίες του δότη, τότε δεν φαίνεται να υπάρχει λόγος για τον έλεγχο των δοτών. (Crow J, Youens K, Michalowski S, et al, 2010)

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι σε παιδιατρικούς ασθενείς με λευχαιμία ή άλλη αιματολογική διαταραχή, πρέπει να γίνεται αλλογενής μεταμόσχευση και όχι αυτόλογη. Έχει αποδειχθεί ότι τόσο τα παιδιά όσο και οι έφηβοι, όταν νοσούν με λευχαιμία, έχουν γεννηθεί με αυτή τη γενετική ανωμαλία, και ως εκ τούτου δεν είναι ασφαλής η χρήση αίματος που προέρχεται από δικό τους ομφάλιο λώρο, καθώς είναι πιθανό να φέρει τη μετάλλαξη της λευχαιμίας. (Parents' Guide to Cord Blood Foundation, 2021)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΝΟΣΟΣ ΚΟΡΟΝΑΪΟΥ 2019

Ήταν Δεκέμβρης τους 2019 όταν μια σειρά περιπτώσεων πνευμονίας αγνώστου αιτιολογίας εμφανίστηκαν στην πόλη Wuhan, της επαρχίας Hubei, και σε άλλα μέρη της Κίνας. (Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al, 2020) Λίγο αργότερα, ο αιτιολογικός παράγοντας ταυτοποιήθηκε ως νέος κοροναϊός, ονομαζόμενος SARS-CoV-2, και αυτός ο τύπος πνευμονίας ονομάστηκε *Νόσος Κοροναϊού 2019 (COVID-19)*. (Zhou P, Yang XL, et al, 2020 ; Xu X, Chen P et al, 2020)

Μέχρι και τις 20 Μαρτίου 2021 είχαν αναφερθεί συνολικά 121.882.440 κρούσματα, και 2.692.806 θάνατοι σε παγκόσμιο επίπεδο. Στην Ελλάδα, μέχρι σήμερα, τα κρούσματα έχουν ξεπεράσει τις 233.079 και οι θάνατοι είναι περισσότεροι από 7.261. (CSSEGI Sand Data)

Σύμφωνα με στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η θνησιμότητα της νόσου COVID-19 είναι 5,17% σε ορισμένα μέρη. Λαμβάνοντας υπόψη τα υψηλά ποσοστά επικράτησης και μόλυνσης, ο ΠΟΥ έχει κηρύξει το COVID-19 ως πανδημία και έχει εξελιχθεί σε κατάσταση έκτακτης ανάγκης για τη δημόσια υγεία διεθνούς ενδιαφέροντος. (World Health Organization, 2020)

Η μέση περίοδος επώασης ήταν τέσσερις ημέρες, με εύρος από δύο έως επτά ημέρες. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα σαράντα επτά έτη. Τα πιο κοινά κλινικά χαρακτηριστικά είναι ο πυρετός (88,7%) και ο βήχας (67,8%), ενώ η ναυτία ή ο έμετος (5%) και οι διαρροϊκές κενώσεις (3,8%) δεν είναι συχνά. Επίσης, στα συμπτώματα περιλαμβάνονται η ρινική συμφόρηση, η κεφαλαλγία, ο πονόλαιμος, η συμφόρηση επιπεφυκότα, η δυσκολία στην αναπνοή, η κούραση, η μυαλγία και η αρθραλγία. (Guan WJ, Ni JY, Hu Y, Lang WH, Ou C, et al, 2020)

Οι ερευνητές πιστεύουν ότι η COVID-19 νόσος, οφείλεται σε μια υπερφλεγμονώδη κατάσταση, και υπερδραστηριότητα της ανοσολογικής απόκρισης, σε συνδυασμό με έκρηξη κυτοκίνης και ανοσοθρόμβωση, που προκαλείται από λοίμωξη SARS-CoV-2. Οι ασθενείς με σοβαρή νόσο συχνά αναπτύσσουν Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS), το οποίο σχετίζεται με κακή πρόγνωση και θνησιμότητα (52,4% θνησιμότητα σε συνύπαρξη COVID-19 και ARDS). Επιπλέον, η θνησιμότητα στη συγκεκριμένη νόσο σχετίζεται και με ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων. (Lanzoni G, Litetsky E, Correa D, et al, 2021)

Εξαιτίας του μεγάλου ποσοστού θνησιμότητας και της μη ύπαρξης συγκεκριμένης θεραπευτικής αγωγής, ξεκίνησαν να γίνονται κάποιες έρευνες κατά τις οποίες χρησιμοποιήθηκαν Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα που προέρχονταν από τον ομφάλιο λώρο. Είναι γνωστό ότι αυτός ο τύπος κυττάρων έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως, όχι μόνο για αυτοάνοσες ασθένειες, αλλά και για μολυσματικές. (McIntyre LA, Stewart DJ, Mei S, et al, 2018 ; Zheng G, Huang L, Tong H, et al, 2014) Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι έχουν προστατευτικό ρόλο στην οξεία πνευμονική

βλάβη που σχετίζεται με τον ιό της γρίπης A/ H5N1. (Loy H, Kuok D, Hui K, Choi M, et al, 2019)

Μια ομάδα ερευνητών από το Huangshi Hospital of Traditional Chinese Medicine της επαρχίας Hubei πραγματοποίησαν μια μελέτη με σκοπό να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα των hUC- MSCs στη θεραπεία της σοβαρής λοίμωξης COVID-19. Τα κριτήρια για τη διάγνωση της σοβαρής νόσου ήταν το επιδημιολογικό ιστορικό, μια θετική δοκιμασία SARS-CoV-2 νουκλεϊκού οξέος με τον προσδιορισμό της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής σε πραγματικό χρόνο (PT-PCR) για το SARS-CoV-2 RNA, και η απεικόνιση της πνευμονίας με ακτινολογικό έλεγχο. Επιπροσθέτως, άλλα κριτήρια ήταν η αναπνευστική δυσχέρεια (≥ 30 αναπνοές ανά λεπτό), ο κορεσμός οξυγόνου $\leq 93\%$ σε κατάσταση ηρεμίας, και $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$). Ασθενείς με τυπική θεραπεία για επτά έως δέκα ημέρες, προτάθηκαν να συμμετέχουν σε αυτή τη μελέτη. Συνολικά, έλαβαν μέρος δώδεκα ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με hUC-MSCs και είκοσι εννέα ασθενείς στην ομάδα ελέγχου. Η μέση ηλικία ήταν τα εξήντα ένα έτη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αντιβιοτικά φάρμακα για επτά έως δέκα ημέρες, και γλυκοκορτικοστεροειδή για περίπου πέντε ημέρες. . (Shu Li, Niu C, Li R, Huang T, et al, 2020)

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα θεραπείας, τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της IL-6 μειώθηκαν σημαντικά από την τρίτη ημέρα της έγχυσης. Η επιστροφή του δείκτη οξυγόνωσης, σύμφωνα με τα αρτηριακά αέρια αίματος, και του αριθμού των Λευκών Αιμοσφαιρίων στο φυσιολογικό εύρος, ήταν ταχύτερος στην ομάδα θεραπείας. Τα ίδια αποτελέσματα έδειξε και ο απεικονιστικός έλεγχος. Όσον αφορά τα κλινικά συμπτώματα, όπως το σφίξιμο στο στήθος, τη δύσπνοια και την κόπωση, αυτά βελτιώθηκαν σημαντικά και σε λιγότερο χρονικό διάστημα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, οι ασθενείς που έπασχαν και από διαβήτη, φάνηκε να χρειάζονται μικρότερη δόση εξωγενούς ινσουλίνης μετά την έγχυση hUC-MSCs. Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι αυτή η θεραπεία φαίνεται να είναι αποτελεσματική αλλά μπορεί να είναι πιο ιδανική για διαβητικούς ασθενείς με COVID-19, καθώς ο διαβήτης αποτελεί παράγοντα κινδύνου θανάτου σε ασθενείς με COVID-19. (Shu Li, Niu C, Li R, Huang T, et al, 2020)

Πρόσφατα, οι Lanzoni G, Correa D, και άλλοι ερευνητές, δημοσίευσαν μια νέα, τυχαιοποιημένη, διπλή- τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη που στόχο είχε να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα των αλλογενών εγχύσεων hUC-MSCs στη θεραπεία του Συνδρόμου Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) εξαιτίας της νόσου COVID-19. Συνολικά, συμμετείχαν είκοσι τέσσερα άτομα, δώδεκα άτομα τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα θεραπείας και δώδεκα στην ομάδα ελέγχου. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα πενήντα εννέα έτη. Τα άτομα στην ομάδα θεραπείας έλαβαν δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων.

Συνολικά καταγράφηκαν εννέα θάνατοι, οι δύο στην ομάδα θεραπείας, εκ των οποίων το ένα άτομο απεβίωσε λόγω αποτυχημένης ενδοτραχειακής διασωλήνωσης,

επομένως θεωρήθηκε ότι δεν σχετίζεται με τη νόσο COVID-19. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στις 28 ημέρες μετά την έγχυση, η επιβίωση των ασθενών ήταν 91% στην ομάδα θεραπείας και 42% στην ομάδα ελέγχου, ενώ αναφέρθηκαν μόνο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα θεραπείας, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου όπου αναφέρθηκαν δεκαέξι. Επομένως, επηρεάστηκαν δύο και οκτώ ασθενείς, αντίστοιχα. Αξίζει να αναφερθεί ότι παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων των κυτοκινών που εμπλέκονται στο COVID-19, συμπεριλαμβανομένων των IFN γ , IL-6 και TNF α .

Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι οι εγχύσεις UC-MSc σε ασθενείς με ARDS είναι ασφαλείς, και η θεραπεία συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, της θνησιμότητας και του χρόνου νοσηλείας, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν τυπική θεραπεία. (Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, et al, 2021)

Συμπερασματικά, αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα είναι σε θέση να ρυθμίσουν τον κυτταρικό θάνατο, που εμφανίζεται σε νόσους των πνευμόνων, συμπεριλαμβανομένων και του ARDS, και μπορεί να εξαρτάται από παρακρινικούς ή άλλου παράγοντες. Όμως, θα πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω εάν αυτά τα κύτταρα έχουν την ίδια ικανότητα, δηλαδή την αναστολή του κυτταρικού θανάτου, στη νόσο COVID-19. (Shu L, Niu E, et al, 2020) Το μόνο σίγουρο είναι ότι η θεραπεία με hUC-MSc είναι μια πολύ αποτελεσματική και πολλά υποσχόμενη μέθοδος, αλλά ο σχετικός μηχανισμός πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

6.1 ΤΡΑΠΕΖΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Οι τράπεζες φύλαξης διακρίνονται σε δημόσιες, ιδιωτικές και άμεσης δωρεάς. Οι δημόσιες τράπεζες προάγουν την δημόσια υγεία καθώς η παροχή και η φύλαξη είναι δωρεάν, το αποθηκευμένο αίμα είναι διαθέσιμο για οποιονδήποτε το έχει ανάγκη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ερευνητικό έργο. Από την άλλη μεριά, οι ιδιωτικές ή εμπορικές τράπεζες αποθηκεύουν το αίμα και τους ιστούς μόνο από τον δότη και την οικογένειά του, και χρεώνουν ένα ποσό επεξεργασίας και ένα ετήσιο ποσό αποθήκευσης. Τέλος, οι τράπεζες άμεσης δωρεάς είναι ένας συνδυασμός δημόσιων και ιδιωτικών τραπεζών. Αποθηκεύουν αίμα ομφάλιου λώρου για δημόσια χρήση αλλά δέχονται και δωρεές που προορίζονται για οικογένειες, και η φύλαξη είναι δωρεάν. (McCarthy C, 2017)

Διεθνείς οργανισμοί διαπίστευσης έχουν θεσπιστεί για να διασφαλίσουν ότι οι διαθέσιμες στο κοινό τράπεζες πληρούν αυστηρούς κανόνες για τα πρότυπα ποιότητας. Τα δεδομένα των αποτελεσμάτων συλλέγονται τακτικά και είναι διαθέσιμα για ανάλυση μέσω διεθνών μητρώων δεδομένων. Η δραστηριότητα αυτών των διεθνών μητρώων, όπως το Eurocord και το Κέντρο Διεθνούς Έρευνας για τη Μεταμόσχευση Αίματος και Μυελού (CIBMTR), παρέχει πληροφορίες για τη χρήση αλλογενούς μεταμόσχευσης. Οι ιδιωτικές τράπεζες θα πρέπει να πληρούν τα ίδια πρότυπα, τον έλεγχο ποιότητας και τις απαιτήσεις διαπίστευσης με εκείνα που απαιτούνται για τις δημόσιες τράπεζες αίματος. (Gluckman E, Ruggeri A, Rocha V, Boudaux E, et al, 2011)

6.2 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΙΔΙΩΤΙΚΩ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΩΝ ΤΡΑΠΕΖΩΝ ΦΥΛΑΞΗΣ

Σύμφωνα με την Ένωση Ελληνικών Τραπεζών Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος, στις δημόσιες ή δωρητικές τράπεζες το δείγμα δωρίζεται και η οικογένεια χάνει κάθε δικαίωμα επάνω του. Στην περίπτωση που κάποιο μέλος της οικογένειας χρειαστεί μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, τότε θα πρέπει να αναζητηθεί συμβατός δότης ανά τον κόσμο. Σε αυτή την περίπτωση, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή είναι αρκετά υψηλός, συγκριτικά με την λήψη δείγματος από συγγενικό πρόσωπο ίσης ιστοσυμβατότητας. Τα έξοδα αγοράς ενός συμβατού δείγματος ανέρχονται σε 17.000 έως και 23.000 ευρώ. Επιπλέον, εάν τα δείγματα κριθούν ακατάλληλα για φύλαξη, τότε μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικούς σκοπούς. (Ένωση Ελληνικών Τραπεζών Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος, ΕΕΟΤΑ, 2021)

Όσον αφορά τις οικογενειακές τράπεζες, εκεί το δείγμα ανήκει αποκλειστικά στην οικογένεια, η οποία ενημερώνεται πάντα μ επίσημο πιστοποιητικό αναλυτικών εργαστηριακών αναλύσεων που αφορά την επιτυχή φύλαξη των κυττάρων. Σε περίπτωση που χρειαστούν τα δείγματα, τότε αυτά είναι άμεσα διαθέσιμα χωρίς να υπάρχουν έξοδα για την ανάκτησή τους. Τέλος, σε περίπτωση αλλογενούς

μεταμόσχευσης, η πιθανότητα εκδήλωσης GVHD μειώνεται και οι πιθανότητα επιβίωσης είναι διπλάσιο όταν το μόσχευμα προέρχεται από ιστοσυμβατό συγγενή. (Ένωση Ελληνικών Τραπεζών Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος, ΕΕΟΤΑ, 2021)

Πριν τη συλλογή του αίματος, οι γονείς θα πρέπει να αποφασίσουν το είδος της τράπεζας που θα στείλουν τα βλαστικά κύτταρα του μωρού τους και να έρθουν σε επικοινωνία αρκετό καιρό πριν τον τοκετό. Οι δημόσιες τράπεζες που λειτουργούν στην Ελλάδα είναι η Δημόσια Τράπεζα Βλαστοκυττάρων Ακαδημίας Αθηνών και η Τράπεζα Βλαστοκυττάρων του Νοσοκομείου Γ. Παπανικολάου στη Θεσσαλονίκη. Στην περίπτωση που οι γονείς επιλέξουν ιδιωτική οδό, είναι σημαντικό να γνωρίζουν εάν η τράπεζα είναι μέλος της ΕΕΟΤΑ καθώς έτσι εξασφαλίζουν ότι η έδρα της είναι στην Ελλάδα, λειτουργεί σεβόμενη την επιστημονική δεοντολογία και είναι συμβεβλημένη με τις υπόλοιπες τράπεζες- μέλη, οι οποίες θα συνεχίσουν την συντήρηση των δειγμάτων σε περίπτωση που παρουσιαστούν προβλήματα στην τράπεζα εκλογής τους. (Καλόγηρος Κ., 2019) Συνοψίζοντας, οι ιδιωτικές τράπεζες θα πρέπει να πληρούν τα ίδια πρότυπα, τον έλεγχο ποιότητας και τις απαιτήσεις διαπίστευσης με εκείνα που απαιτούνται στις δημόσιες τράπεζες αίματος. (Gluckman E, Ruggeri A, Rocha V, Baudaux E., et al, 2011)

Στην Ελλάδα, ιδιωτικές τράπεζες φύλλαξης εδρεύουν στην Αθήνα, τη Θεσσαλονίκη και τη Λάρισα, και το κόστος ξεκινάει από 800 ευρώ και μπορεί να φτάνει και τα 1300 ευρώ για φύλαξη είκοσι ετών. (Καλόγηρος Κ., 2019)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ο πλακούντας, και κατ' επέκταση ο ομφάλιος λώρος, είναι το μοναδικό ανθρώπινο όργανο που δημιουργείται για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο, για ένα συγκεκριμένο σκοπό, και στη συνέχεια αποβάλλεται. Η δημιουργία του είναι αναγκαία για τη θρέψη του εμβρύου με τη μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών, την αποβολή των μεταβολικών προϊόντων, και την παραγωγή ορμονών που είναι χρήσιμες για τη διατήρηση της κύησης. Επιπλέον, ο πλακούντας είναι μια πηγή κυττάρων καθώς περιλαμβάνει διάφορες κατηγορίες κυττάρων, όπως είναι τα τροφοβλαστικά, τα κύτταρα Hofbauer, οι ινοβλάστες και τα βλαστικά κύτταρα.

Τα βλαστικά κύτταρα είναι αδιαφοροποίητα κύτταρα με ικανότητα αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης. Από τον πλακούντα και το αίμα του ομφάλιου λώρου απομονώθηκαν αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα, ενώ μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα απομονώθηκαν, κυρίως, από τον ιστό του ομφάλιου λώρου.

Ο τρόπος λήψης τόσο των αιμοποιητικών, όσο και των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων από τον πλακούντα και τον ομφάλιο λώρο είναι ανώδυνος και χωρίς ηθικά διλήμματα, σε σύγκριση με άλλες πηγές και άλλους τύπους βλαστικών κυττάρων.

Τα MSC έχουν χρησιμοποιηθεί, και συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται, για την επιδιόρθωση βεβλαμμένων ιστών και οργάνων, και για τη θεραπεία ορισμένων ασθενειών. Εξαιτίας της ανοσοκατασταλτικής και αντιφλεγμονώδους ιδιότητάς τους, τα τελευταία χρόνια ερευνάται η χρήση τους για τη μείωση των κλινικών εκδηλώσεων στα αυτοάνοσα νοσήματα. Πιο συγκεκριμένα, στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, διάφορες μελέτες αναφέρουν ότι τα αλλογενή MSC μπορούν να προκαλέσουν ανοσοκαταστολή και βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων, ενώ η χρήση αυτόλογων MSC αντενδείκνυται, καθώς είναι δυσλειτουργικά στον πολλαπλασιασμό και φαινοτυπικά γερασμένα.

Τα MSC συνέβαλαν στην αναστολή της φλεγμονής και απομυελίνωσης του ΚΝΣ, αλλά και στην επαναμυελίνωση των νευρώνων σε ασθενείς με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας. Επιπλέον, φάνηκε να βελτιώνουν την έκφραση των ανοσορρυθμιστικών κυτοκινών, αλλά και να μειώνουν τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες.

Επιπλέον, τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε β-παγκρεατικά κύτταρα και να διατηρήσουν τα επίπεδα της ινσουλίνης στα φυσιολογικά όρια, γεγονός που τα κάνει ελκυστικά για χρήση στη θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1, αλλά χρειάζονται περαιτέρω έρευνες.

Όσον αφορά τη χρησιμότητα και την αποτελεσματικότητα των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων, αυτή έχει ήδη επιβεβαιωθεί με τη χρήση τους για τη

θεραπεία της αναιμίας Fanconi σε παιδιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο, η μεταμόσχευσή τους έχει πλεονεκτήματα, όπως ο γρήγορος ρυθμός ανοσολογικής ανασύστασης, και μειονεκτήματα, όπως ο περιορισμένος αριθμός κυττάρων σε σύγκριση με τον μυελό των οστών.

Η μεταμόσχευση HSC εφαρμόζεται για κακοήθεις και μη κακοήθεις ασθένειες του αίματος, όπως η β-θαλασσαιμία, η βαριά συνδυασμένη ανοσοεπάρκεια και η λευχαιμία, αλλά η χρήση τους στην αναγεννητική ιατρική θεωρείται πειραματική. Επιπλέον, στην περίπτωση της β-θαλασσαιμίας προτιμάται η συνδυασμένη μεταμόσχευση αίματος του ομφάλιου λώρου και του μυελού των οστών, καθώς τα αποτελέσματα ερευνών έδειξαν μεγαλύτερα ποσοστά μείωσης των υποτροπών και της θνησιμότητας.

Οι μονάδες του ομφάλιου λώρου που θα είναι χρήσιμες για φύλαξη σε δημόσιες και ιδιωτικές τράπεζες, αξιολογούνται με βάση το μαιευτικό ιστορικό, την ηλικία κύησης, το φύλο του εμβρύου και άλλους παράγοντες. Η επιλογή της τράπεζας εξαρτάται από τις προσδοκίες της κάθε οικογένειας.

Τέλος, η χρήση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων που προέρχονται από τον ομφάλιο λώρο, φάνηκε να είναι αποτελεσματική και ασφαλής σε ασθενείς με νόσο των πνευμόνων και ARDS, και ως εκ τούτου θα πρέπει να διερευνηθεί περισσότερο η χρησιμότητά τους έναντι της νόσου του νέου Κορωνοϊού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wang Y, Zhao S.,(2010) Placental Tissue and Cord Blood Stem Cells *Vascular Biology of the Placenta* (10) Morgan & Claypool Life Sciences Bookshelf ID: NBK53250
2. Weiss ML, Troyer DL., (2013) Stem cells in the umbilical cord *Stem Cell Rev* 2(2):155-162 doi:10.1007/s12015-006-002-y
3. Call M, Elzarka M, Kunesh M, Hura N, Birk DE, Kao WW (2019) Therapeutic efficacy of mesenchymal stem cell for the treatment of congenital and acquired corneal opacity *Molecular Vision* 25:415-426 PMID:31523119
4. Chijimatsu R, Ikeya M, Yasui Y, Ikeda Y, Ebina K, Moriguchi Y, et al (2017) Characterization of Mesenchymal Stem Cell- Like Cells Derived from Human iPSCs via Neural Crest Development and their Application from Osteochondral *Stem Cells International* Article ID: 1960965 doi:10.1155/2017/1960965
5. Kozłowska U, Krawczenko A, Futoma K, Jurek T, Rorat M, Patrzalek D, Klimczak A, (2019) Similarities and differences between mesenchymal stem/progenitor cells derived from various human tissues *World Journal of Stem Cells* 11(6):347-374 PMID:31293717 doi:10.4252/wjsc.v11.i6.347
6. Hill M.A (2020) Embryology *Placenta Development* ISBN:978 0 7334 2609 4
7. Κοκοβίδης Α.,(2019) Πλακούντας *Εμβρυομητρική Ιατρική* Accessed on December 2020
8. Κοκοβίδης Α.,(2019) Ομφάλιος Λώρος *Εμβρυομητρική Ιατρική* Accessed on December 2020
9. Turco MY, Moffet A(2019) Development of the human placenta *Development* 146 (22):dev163428 PMID:31776138 doi:10.1242/dev.163428
10. Gamage TK, Chamley LW, James JL (2016) Stem cell insights into human trophoblast lineage differentiation *Hum Reprod update* 23(1):77-103 PMID:27591247 doi:10.1093/humupd/dmw026
11. Harley R. (2019) What is the umbilical cord? Definition & Function *Life Span Development Phycology: Tutoring Solution* 11(5) Accessed on December 2019
12. Wang Y, Zhao Y (2010) Placental Blood Circulation *Vascular Biology of Placenta* 2 Bookshelf ID:NBK53254 Morgan & Claypool Life Sciences
13. Ivor L, Phan TT (2014) Epithelial and Mesenchymal Stem Cells from the Umbilical Cord Lining Membrane *Cell Transplantation* 23(4-5):497-503 doi:10.3727/0963689/4X678846 PMID:24636188
14. Castellucci M, Celona A, Bartels H, Steininger B, Benedetto V, Kaufman P. (1987) Mitosis of the Hofbauer Cell: Possible implications for a fetal macrophage *ELSEVIER* 8(1)65-76
15. Παράσχος Θ. (2019) Η λειτουργία του πλακούντα. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: www.ivf-embryo.gr

16. Wang Y, Zhao S. (2010) Cell Types of the placenta *Vascular biology of the Placenta* Chapter 4 Morgan& Claypool Life Sciences Bookshelf ID: NBK53245
17. Betz D, Fane K. (2020) Human Chorionic Gonadotropin *StatPearls Publishing LLC* Bookshelf ID: 532950 PMID:30422545
18. Endocrine Society Hormone (2020) Human Chorionic Gonadotropin Hormone. Accessed on December 2020 Διαθέσιμο στον ιστότοπο: www.Hormone.org
19. Bhagavan NV (2002) Endocrine Metabolism V: Reproductive system *Medical Biochemistry* 4(34):781-801
20. Palomba S, Daolio J. (2018) Pregnancy Endocrinology *Encyclopedia of Endocrine Diseases* 2(2):408- 417
21. Endocrine Society Hormone (2020) Progesterone and Progestin Accessed on October 2020 Διαθέσιμο στον ιστότοπο: www.Hormone.org
22. Alatyats SM, Alasmari Hm, Aleid O, Abdel MS, Elsherbiny N. (2020) Umbilical Cord stem Cells: Background, Processing and Applications *Tissue Cell* 65: 291-313 doi:10.1016/j.tice.2020.101351 PMID:32746993
23. Kadam S, Govindasamy V, Bhonde R. (2012) Generation of functional islets from human umbilical cord and placenta derived mesenchymal stem cells. *Methods Mol Biol* 879:291-313 PMID:22610566 doi:10.1007/978-1-61779-815-3_17
24. Longo UG, Loppini M, Berton A, Verdi LL, Khan WS, Denaro V. (2012) Stem cells from umbilical cord and placenta for musculoskeletal tissue engineering. *Curr Stem Cell Res Ther* 7(4):272-81 PMID:22563663 doi:10.2174/157488812800793054
25. Gonzalez XR, Keene CD, Verfaillie CM, Low WC. (2004) Neural induction of adult bone marrow and umbilical cord stem cells. *Curr Neurovasc Res* 1(3):207-13 PMID:16181071 doi:10.2174/1567202043362342
26. Liang H, Suo H, Wang Z, Feng W. (2020) Progress in the treatment of osteoarthritis with umbilical cord stem cells. *Human Cells* 33(3):470-475 PMID:32447573 doi:10.1007/s13577-020-00377-2
27. Oh SY, Choi YM, Kim HY, Park YS, Park JU et al. (2019) Application of Tonsil- Derived Mesenchymal Stem Cells in Tissue Degeneration: Concise Review. *Stem Cells* 37(10):1252-1260 PMID:31287931 doi:10.1002/stem.3058
28. Mihiu CM, Mihiu D, Costin N, Ciortea R, et al. (2008) Isolation and characterization of stem cells from the placenta and umbilical cord. *Rom J Morphol Embryol* 49(4):441-6 PMID:19050791
29. Demir R, Kaufmann P, Castellucci M. (1989) Fetal Vasculogenesis and Angiogenesis in human placental villi. *Acta Anat (Basel)* 136(3):190-203 doi:10.1159/000146886
30. Hofbauer J. (1903) Uber das konstante vorkommen bisher unbekannter zelliger. Formelemente in de choriozotte der menschlichen plazenta und uber embryotrophe. *Wien. Wochenschr* 16 :871-887

31. Khan S, Katabuchi H, Araki M, Nishimura R, Okamura H. (2000) Human villus macrophage- conditioned media enhance human trophoblast growth and differentiation in vitro. *Biol Reprod* 62(4):1075- 1083 doi:10.1095/biolreprod62-4-1075
32. Demir R, Kayisli UA, Seval Y, Celik-Ozenci C, Korgum EI, Demir- Weusten AY, Huppertz B. (2004) Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental Vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta* 25(6):560-572 doi:10.1016/j.placenta.2003.11.011
33. Anteby EY, Natanson-Yaran S, Greenfield C, Goldman- Wohl D, Haimov- Kochman R, Holzer H, Yagel S. (2005) Human placental Hofbauer cells express sprout proteins: a possible modulating mechanism of villous branching. *Placenta* 26(6): 476-483 doi:10.1016.j.placenta.2004.08.008
34. Hirschi KK, Damore PA. (1996) Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc Res* 32: 687-698
35. Challier JC, Kalemir A, Oliver G. (1995) Mixed culture of Pericytes and endothelial cells from fetal microvessels of human placenta. *Cell Mol Biol* 41(2):233-241
36. Dye JF, Jablenska R, Donnelly JL, Lawrence L, Leach L, Clark P, Firth JA. (2001) Phenotype of the endothelium in the human term placenta. *Placenta* 22:32-43 doi:10.1053
37. Lang I, Schweizer A, Hiden U, Ghaffari- Tabrizi N, Hagendorfer G, Bilban M, Pabst MA, Korgum EI, Dogr G, Desoye G. (2008) Human fetal placental endothelial cells have a mature arterial and a juvenile venous phenotype with adipogenic and osteogenic differentiation potential. *Differentiation* 76(10):1031-1043 doi:10.1111
38. Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, Mahon BP. (2005) Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J Inflamm* 26(2):8
39. Stenderup K, Justuensen J, Clausen C, et al. (2003) Aging is associated with decreased maximal life span and accelerated senescence of bone marrow stromal cells. *Bone* 33:919-926
40. Koestenbauer S, Zisch A, et al. (2009) Protocols for Hematopoietic stem cell expansion from umbilical cord blood. *Cell Transplantation* 18:1059-1068
41. Cohena Y, Nagler A. (2003) Hematopoietic stem- cell transplantation using umbilical cord blood. *Leuk Lymphoma* 44:1287-1299
42. Panepucci RA, Siufi JL, Silva WA, et al. (2004) Comparison of gene expression of umbilical cord vein and bone marrow- derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 22:1263-1278
43. American Autoimmune Related Diseases Association (2018) *List* Accessed on November 2019
44. Cheng RJ, et al (2019) Mesenchymal stem cells: Allogeneic MSC may be immunosuppressive but autologous MSC dysfunctional in Lupus patients. *Front Cell Dev Biol* doi:10.3389/fcell.2019.00285

45. Lupus Foundation of America (2016) Lupus facts and statistics. Accessed on November 2019
46. Centers for Disease Control and Prevention (2018) Systemic Erythematosus Lupus. Accessed on November 2018
47. Mayo Clinic (2020) Lupus. Accessed on January 2020
48. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L. et al, (2006) Mortality in systemic lupus erythematosus. *Llin Exp Med* 54(8):2550-7
49. Wang D, Niu L, et al (2017b) Long term safety of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation for systemic lupus erythematosus: a 6-year follow-up study. *Llin Exp Med* 17:333-340 doi: 10.1007/510238-016-0427-0
50. Barbado J, Tabera S, et al. (2018) Therapeutic potential of allogeneic mesenchymal stromal cells transplantation of lupus nephritis. *Lupus* 27:2161-2165 doi: 10.1177/0961 2033 18804922
51. Deng DQ, Zhang P, et al. (2017) A randomized double- blind placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord- derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis. Randomized Controlled Trial. *Ann Rheum Dis* 76(8):1436-1439
52. Wen L, Labopin M, et al (2019) Prognostic factors for clinical response in systemic lupus erythematosus patients treated by allogeneic mesenchymal stem cells. *Stem Cells International* vol.2019 (7) doi:7061408.7pages.2019
53. Liu S, Guo YL, et al. (2018) Efficacy of mesenchymal stem cells on systemic lupus erythematosus: a meta- analysis. *Beijing Da Xue Bao Yi Xue Ban* 50 (6):1014- 1021 PMID:30562774
54. Clinical Trials.gov: NCT02633163 Phase 2 Trial of mesenchymal stem cells in systemic lupus erythematosus (MiSLE)
55. National Multiple Sclerosis Society (2020) Definition of Multiple Sclerosis. Accessed on December 2020
56. NHS (2018) Multiple Sclerosis: Overview. Accessed on December 2020
57. Mayo Clinic (2020) Multiple Sclerosis: Causes and Risk Factors. Accessed on December 2020
58. NHS (2018) Multiple Sclerosis: Symptoms. Accessed on December 2020
59. National Multiple Sclerosis Society (2020) Multiple Sclerosis: Symptoms. Accessed on December 2020
60. Mayo Clinic (2020) Multiple Sclerosis: Diagnosis and Treatment. Accessed on December 2020
61. Oliveira AG, Goncalves M, et al. (2019) Growing evidence supporting the use of mesenchymal stem cell therapies in multiple sclerosis: a systemic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* doi:101860
62. Jin X, Lu S, Yao Y (2018) Mesenchymal stem cell based approaches for systemic lupus erythematosus immunotherapy. *Stem Cells for Cancer and Genetic Diseases treatment. Springer, Cham* 101-113
63. Yang H, Sun J, Wang F, Lin Y, Bi J, et al. (2016) Umbilical cord- derived mesenchymal stem cells reversed the suppressive deficiency of T regulatory

- cells from peripheral blood of patients with multiple sclerosis in a co- culture- a preliminary study. *Oncotarget* 7: 72537- 72545
64. Rajanhalli P, Pearson JR, De Silva CV, Mahadevan P. (2019) Current perspectives of umbilical cord stem cell therapy for treating autoimmune disease. *Moi Biol* 8:3
 65. Meng M, Liu Y, Wang W, Wei C, Liu F, et al. (2018) Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of multiple sclerosis. *Am J Transl Res* 10: 212- 223
 66. Riordan NH, Morales I, Fernadez G, et al. (2018) Clinical feasibility of umbilical cord tissue- derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Translational Medicine* 10 (57) doi:s12967-018-1433-7
 67. Liu S, Wang J, Han R, Meng M, et al. (2019) Therapeutic effect of transplanted umbilical cord mesenchymal stem cells in cynomolgus monkey model of multiple sclerosis. *American Journal of Translational Research* 11(4): 2516- 2531
 68. Cho J, D Antuono M, et al. (2018) A review of clinical trials: mesenchymal stem cells transplant therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Stem Cells* 7(4): 82- 93
 69. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. (2010) Review Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 464(7293): 1293- 1300
 70. Atkinson M. (2012) The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2(11): a007641
 71. Mayo Clinic (2020) Type 1 diabetes: Symptoms and Causes. Accessed on February 2020
 72. Dansinger M. (2019) Type 1 Diabetes. Available on www.WebMD.com Accessed on February 2020
 73. Mayo Clinic (2020) Type 1 Diabetes: Diagnosis and Treatment. Accessed on February 2020
 74. Wang HS, Shyu JF, Shen WS et al. (2011) Transplantation of insulin-producing cells derived from umbilical cord stromal mesenchymal stem cells to treat NOD mice. *Cell Transplantation* 20(3): 455- 466
 75. Parekh VS, Joglekar MV, Hardikar AA. (2009) Differentiation of human umbilical cord blood- derived mononuclear cells to endocrine pancreatic lineage. *Differentiation* 78: 232- 240
 76. Chao KC, Chao KF, Chen C, Liu S. (2008) A novel human stem cell co- culture system that maintains the survival and function of culture islet- like cell clusters. *Cell Transplant* 17: 657- 664
 77. Weiss M, Anderso C, Medicetty S, et al. (2008) Immune properties of human umbilical cord Wharton's Jelly- derived cells. *Stem Cells* 26: 2865- 2874
 78. Sarang S, Viswanaathan C. (2016) Umbilical cord derived mesenchymal stem cells useful in insulin production- another opportunity in cell therapy. *International Journal of Stem Cells* 9(1): 60- 69

79. Fuzhou General Hospital (2012) Umbilical mesenchymal stem cells and mononuclear cells infusion in type 1 diabetes mellitus. NCT:01374854 Available on www.ClinicalTrials.gov
80. Guan LX, Guan H, Li H, Ren CA (2015) Therapeutic efficacy of umbilical cord- derived mesenchymal stem cells in patients with type 2 diabetes. *Spandidos Publications* 10. 3892: 1623- 1630
81. Centers for Disease Control and Prevention (2018) Inflammatory bowel disease. Accessed on December 2020
82. NHS (2019) Conditions: Ulcerative Colitis. Accessed on December 2020
83. NHS (2018) Conditions: Crohn's Disease. Accessed on December 2020
84. Centers for Disease Control and Prevention (2020) Inflammatory Bowel Disease: Data and Statistics. Accessed on December 2020
85. NHS (2020) Conditions: Inflammatory Bowel Disease. Accessed on December 2020
86. Kang J, Luo L, Zhang Li, et al. (2018) Systemic exposition of mesenchymal stem cell for inflammatory bowel disease and its associated colorectal cancer. *Biomed Research International* 2018:9652817
87. Sun T, Gao GZ, Li RF, Li X, Li DW, Wu SS, Yeo AE, Jin B (2015) Bone marrow- derived mesenchymal stem cell transplantation ameliorates oxidative stress and restores intestinal mucosal permeability in chemically induced colitis in mice. *Am J Transl Res* 7(5): 891- 901
88. Ciccocioppo R, Cangemi GC, Kruzliak P, Corazza GR (2016) Concise review: Cellular therapies: the potential to regenerate and restore tolerance in immune- mediated intestinal diseases. *Stem Cells* 34(6): 147- 186
89. Baksh O, Yao R, Tuan RS (2007) Comparison of proliferative and multiline age differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow. *Stem Cells* 25 (6): 1384- 1392
90. Mao F, Wu Y, Tang X, Kang J, Zhang B, Yan Y, Qian H, Zhang X, Xu W (2017) Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells relieves inflammatory bowel disease in mice. *Biomed Research International* PMID: 2017: 5356760 doi: 10/1155/2017/537760
91. Banerjee A, Bizzaro D, Burra P, et al. (2015) Umbilical cord mesenchymal stem cells modulate dextran sulfate sodium induced acute colitis in immunodeficient mice. *Stem Cell Research and therapy* 79(6) doi:513287-015-0073-6
92. Pan XH, Li Q, Zhu ZQ, Li Z, et al. (2019) Mechanism and therapeutic effect of umbilical cord mesenchymal stem cells in inflammatory bowel disease. *Scientific Reports* 9:17646 doi: s41598-019-54194-y
93. Hordyjewska A, Popiolek L, Horecka A. (2015) Characteristics of hematopoietic stem cells of umbilical cord blood. *Cytotechnology* 67(3): 387-396
94. Watt SM, Hua P. (2017) Umbilical cord blood hematopoietic stem and progenitor cell expansion for therapeutic use. *Umbilical cord blood banking for clinical application and regenerative medicine* 6 doi:10.5772164851

95. Broxmeyer HE (2010) Cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Book: The stem cell research community* doi:10.3824/stembook.1.52.1
96. Nordin F et al. (2020) Preeclampsia in pregnancy affecting the stemness and differentiation potency of hematopoietic stem cell of umbilical cord blood. *BMC Pregnancy and Childbirth* 20:399
97. Gupta A, Wagner J. (2020) Umbilical cord blood transplants current status and evolving therapies. *Frontiers in Pediatrics* 8: 570282
98. Gluckman E, et al. (1989) Hematopoietic Reconstitution in a Patient with Fanconis Anemia by means of umbilical- cord blood from an HLA- identical sibling. *New England Journal of Medicine* 321: 1174- 1178 doi:10.1056/NEJM198910263211707
99. Dessels C, Alessandrini M, Pepper MS. (2018) Factors Influencing the umbilical cord blood stem cell industry: An evolving treatment landscape. *Stem Cells Translational Medicine* 7(9): 643-650 doi:10.1002/sctm.17-0244
100. Min K, Song JY, Kong JY, et al. (2013) Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral stlisy: a double-blind, randomized, placebo- controlled trial. *Stem Cells* 31: 581- 591
101. Gonzales- Portillo GS, Reyes S, Aguirre D, et al. (2014) Stem cell therapy for neonatal hypoxic- ischemic encephalopathy. *Front Neurol* 5: 1-10
102. Primentel- Coelho PM, Rosado- de- Castro PH, Dafonseca LM, et al. (2012) Umbilical cord blood mononuclear cell transplantation for neonatal hypoxic- ischemic encephalopathy. *Pediatr Res* 71: 464- 473
103. Sun JM, Kurtzberg J. (2017) Cord blood therapies for genetic and acquired brain injuries. In: Horwitz M, Chao N. eds. Cord blood transplantations. Advances and controversies in hematopoietic transplantation and therapy. *Cham: Springer International Publishing* 217- 229
104. Genetics Home Reference (2020) Genetics: Condition: Beta Thalassemia. www.medplu.gov Accessed on January 2021
105. Muncie H. (2020) Rare Diseases: Beta Thalassemia *National Organization for Rare Disorders*
106. Genetic and Rare Diseases Information Center, GARD. (2018) Diseases: Beta- Thalassemia. Accessed on January 2021
107. Johns Hopkins Medicine (2021) Health: Conditions and Diseases: Beta Thalassemia. Available on www.JohnsHopkinsMedicine.com Accessed on January 2021
108. Huang ST, Fang JP, Zhou DH. (1998) Umbilical cord blood transplantation for a patient with β - thalassemia major. *Chin J Pediatr* 36: 671-673
109. Huang ST, Fang JP, Chen C, et al. (2001) A clinical study on allohematopoietic stem cell transplantation for children with hematological diseases. *Chin J Pediatr* 39: 583- 587

110. Fang J, Huang S, Chen C, Zhou D. (2003) Unrelated umbilical cord blood transplant for β - thalassemia major. *Journal of Tropical Pediatrics* 49: 71- 73
111. Sun X, Liu S, Hao WG, et al. (2005) Umbilical cord blood transplantation for patients with beta thalassemia major. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 43(3): 178- 182
112. Sun X, Hao WG, Liu S, Xia T, Li Y, Li A. (2007) Combined transplantation of umbilical cord blood and bone marrow from same sibling donor in children with beta- thalassemia major. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 15 (4) : 801- 804
113. Goussetis E, Peristeri J, Kitra V, Kattamis A, Petropoulos D, Papassotiriou I, Graphakos S. (2000) Combined umbilical cord blood and bone marrow transplantation in the treatment of β - thalassemia major. *Pediatric Hematology and Oncology* 17 (4): 307- 314 doi: org/10.1080/0888001000276299
114. Xuedong W, Chunfu L, Feng X, He Y, Zhou X, Liu Q. (2012) Combined Transplantation of bone marrow and umbilical cord blood of same sibling in twenty three children with beta- thalassemia major. *Blood* 120(21):4506 doi: org/10.1182/blood.v120.21.4506.4506
115. Wen J, Haque Q, Pei F, et al. (2018) Transplant outcomes in beta-thalassemia major. Patients receiving combined granulocyte colony-stimulating factor- primed bone marrow and cord blood graft compared to granulocyte colony- stimulating factor- primed bone marrow alone. *Acta Haematol* 140: 20- 29 doi: org/10.1159/000490407
116. Wang L, Ott L, Seshareddy K, Weiss ML, Detamore MS. (2011) Musculoskeletal tissue engineering with human umbilical cord mesenchymal stromal cells. *Regen Med* 6(1): 95- 109 doi: 10.2217/rme.10.98 PMID: 2175290
117. Secco M, Zucconi E, Vieira N, Okamoto OK, Muotri AR, Zatz M, et al. (2008) Mesenchymal stem cells from umbilical cord: Do not discard the cord. *Neuromuscular Disorders Journal* 18(1): 17- 18
118. Secco M, Zucconi E, Vieira N, Fogaca L, Cerqueira A, Denise M, Carvalho F, et al. (2009) Multipotent stem cells from umbilical cord: cord is richer than blood! *Stem Cells Journal* 26(1): 146- 150 doi: 10.1634/stemcells.2007-0381
119. Zatz M, Passos- Bueno MR, Vainzaf M. (2016) Neuromuscular disorders: genes, genetic, counseling and therapeutic trials. *Genet Mol Biol* 39(3): 339- 348 doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0019 PMID:27575431
120. Can A, Balci D. (2011) Isolation, culture and characterization of human umbilical cord stroma- derived mesenchymal stem cells. *Methods Mol Biol* 698:51- 62 doi: 10.1007/978-1-999-4_5 PMID:21431510
121. Liang B, Chen J, Li T, Wu H, Yang W, Li Y, Li J, et al. (2020) Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human

- umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine(Baltimore)* 99(31):e21429 doi:10.1097/MD.000000000021429 PMID: 32756149
122. Hassan G, Kasen I, Soukkarieh C, Aljamali M. (2017) A simple method to isolate and expand human umbilical cord derived mesenchymal stem cells: using explant method and umbilical cord blood serum. *International Journal of Stem Cells* 10(2): 184- 192 doi: 10.15283/ijsc17028 PMID:28844128
 123. Watt SM, Hua P. (2016) Umbilical cord blood hematopoietic stem and progenitor cell expansion for therapeutic use. *Umbilical cord blood banking for clinical application and regenerative medicine* doi: 10.5772/64851
 124. Kassis I, Grigoriadis N, Gauda- Kurkalli B, et al. (2008) Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arch Neurol* 65(6): 753- 761
 125. Zappia E, Casazz S, et al. (2005) Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T- cell energy. *Blood* 106(5): 1755- 1761
 126. Liu R, Zhang Z, et al. (2013) Human umbilical cord stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis by regularity immunoinflammation and remyelination. *Stem Cells Dev* 22:1053- 1062
 127. Shan S, Shah K, Patel K, Anand A. (2015) Unrelated umbilical cord blood transplant for children with β - thalassemia major. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* 31(1) doi:10.1007/s12288-014-039—3
 128. Li XY, Sun X, Chen J, Qin MQ. (2018) Hematopoietic stem cell transplantation for children with β - thalassemia major: multicenter experience in China. *World Journal of Pediatrics* 14(1) doi: 10.1007/s12519-017-0107-s
 129. Shahrokhi S, Mena F, Alimoghaddam K, McGuckin C, Ebtekar M. (2012) Insights and thopes in umbilical cord blood stem cell transplantations. *Bio Med Research International* vol2012.(11) Article ID 572821
 130. International Patient Organization for Primary Immunodeficiency, IPOPI (2007) Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Patient and Family for Primary Immunodeficiency Diseases- Immunodeficiency Foundation* Accessed on March 2021
 131. Aloj G, Giardino G, Valentino L, Maio F, Gallo V, Esposito T, Naddei R, Cirillo E, Pignata C. (2012) Severe combined immunodeficiencies: new and old scenarios. *Int Rev Immunol* 31(1): 43- 65
 132. Rohr K. (2019) Gene therapy restores immunity in infants with rare immunodeficiency disease. *National Institutes of Health (NIH)* Retrieved 2020
 133. Knutsen AP, Wall DA. (2000) Umbilical cord blood transplantation in severe T- cell immunodeficiency disorders: two- year experience. *Clinical Trial>J Clin Immunol* 20(6): 466- 476 doi:10.1023/a:1026463400925

134. Chan WY, Roberts RL, Moore TB, Stiehn RE. (2013) Cord blood transplants for SCID: better B- cell engraftment? *Journal Pediatr Hematol Oncol* 35(1): e14- 18 doi: 10.1097/MPH.ob013e31824e15b8
135. Crow J, Youens K, Michalowski S, Perrine G, et al. (2010) Donor cell Leukemia in umbilical cord blood transplant patients. *The Journal of Molecular Diagnostics* 12(4): 530- 537 doi: 10/2353/jmoldx.2010.090215
136. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. (2013) Umbilical cord blood transplantation : the first 25 years and beyond. *Blood* 122(4) : 491- 498 doi : 10.1128/blood/-20b-02-453175
137. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C, et al. (1996) Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 335(3) : 157- 166
138. Hwang WY, Samuel M, Tan D, Koh LP, et al. (2007) Review: a meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 13(4): 444- 453
139. Gluckman E, Rocha V, Boyer- Chammard A, et al. (2000) Outcome of cord blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 337(6): 373- 381
140. Laughlin MJ, Banker J, Bambach B, et al. (2001) Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 344(24): 1815- 1822
141. Cohen YC, Scaradavou A, Stevens CE, Rubinstein P, Gluckman E, et al. (2011) Factors affecting mortality following myeloablative cord blood transplantation in adults: a pooled analysis of three international registries. *Bone marrow Transplant* 46(1): 70- 76
142. Robin M, Sanz GF, Ionescu I, Rio B, et al. (2011) Unrelated cord blood transplantation in adults with myelodysplasia or secondary acute myeloblastic leukemia: a survey on behalf of Eurocord and CLWP of EBMT. *Leukemia* 25(1): 75- 81
143. Sanz J, Boluda JC, Martin C, Gonzalez M, et al. (2012) Single- unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with hematological malignancy using busulfanthiotepa, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 47(10): 1287- 1293
144. Gong JZ, Bayerl MG, Sandhaus LM, Sebastian S, et al. (2006) Post transplant lymph proliferative disorder after umbilical cord blood transplantation in children. *Am J Surg Pathol* 30(3): 328- 336
145. Crow J, Youens K, Michalowski S, et al. (2010) Donor cell Leukemia in umbilical cord blood transplant patients. *J Mol Diagn* 12(4): 530- 537
146. Parents' Guide to cord blood foundation (2021) Home >Faq> Can cord blood cure leukemia? Accessed on March 2021
147. McCarthy C. (2017) Banking blood umbilical cord. *Harvard Health Publishing*

148. Gluckman E, Ruggeri A, Rocha V, Boudaux E, et al. (2011) Family-directed umbilical cord blood banking. *Haematologica* 96(11): 1700- 1707 [For Eurocord, Netcord, World Marrow Donor Association and National Marrow Donor Program].
149. Mayo Clinic (2021) Diseases-Conditions: Leukemia Symptoms and Causes Available at www.MayoClinic.com Accessed on March 2021
150. American Cancer Society (2021) Cancer: Leukemia Available at www.AmericanCancerSociety.com Accessed on March 2021
151. Ένωση Ελληνικών Τραπεζών Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος, ΕΕΟΤΑ (2021) Διαφορές δημόσιας φύλαξης Διαθέσιμο στο: www.eeota.gr Accessed on March 2021
152. Καλόγηρος Γ. (2019) Εγκυμοσύνη και τοκετός: συλλογή βλαστικών κυττάρων. Accessed on March 2021
153. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Rhou H, Li X, et al. (2020) Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk human transmission. *China Life Sci* 63: 457- 460
154. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. (2020) A pneumonia outbreak associated with new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579: 270- 273
155. CSSEGI Sand Data (2021) Covid-19 Accessed on March 2021
156. Guan WJ, Ni JY, Hu Y, Lang WH, Ou C, et al. (2020) Clinical characteristics of coronavirus diseases 2019 in China. *The New England Journal of Medicine* 382: 1708- 1720
157. Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, Cayetano SM, Alvarez RA, et al. (2021) Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double- blind, phase1/2a randomized controlled trial. *Stem cells translational Medicine* 20-0472
158. McIntyre LA, Stewart DJ, Mei S, Courtman D, Watpool I, Granton J, et al. (2018) Cellular immunotherapy for septic shock: a phase I clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 197: 337- 347
159. Zheng G, Huang L, Tong H, et al (2014) Treatment of acute respiratory distress with allogeneic adipose- derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo- controlled pilot study. *Respir Res* 15:39
160. Loy H, Kuo K, Hui K, Choi M et al. (2019) Therapeutic implications of human umbilical cord mesenchymal stromal cells in attenuating influenza A (H5N1) virus- associated acute lung injury. *J Infect* 219: 186- 196
161. Shu L, Niu C, Li R, Huang T, Wang Y, Huang M, et al. (2020) Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cells Research & Therapy* 11: 361