



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες (BBE)»

Κατεύθυνση: «Βλαστικά κύτταρα- Γονιδιακή- Κυτταρική θεραπεία (Αναγεννητική
Ιατρική)»

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (ΜΔΕ)

«ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ»

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΖΕΡΒΑ

ΙΑΤΡΟΣ

Επιβλέπων Καθηγητής: Παναγιώτης Κούκλης

Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Βιολογίας

Ιωάννινα, 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες (BBE)»

Κατεύθυνση: «Βλαστικά κύτταρα- Γονιδιακή- Κυτταρική θεραπεία (Αναγεννητική
Ιατρική)»

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (ΜΔΕ)

«ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ»

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΖΕΡΒΑ

ΙΑΤΡΟΣ

Επιβλέπων Καθηγητής: Παναγιώτης Κούκλης

Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Βιολογίας

Ιωάννινα, 2024

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)».

«ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ»

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών: **«Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες»**

Κατεύθυνση: Βλαστικά κύτταρα-Γονιδιακή-Κυτταρική θεραπεία (Αναγεννητική Ιατρική)

Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Φοιτήτρια: Αικατερίνη Ζέρβα

Επιβλέπων Καθηγητής: Παναγιώτης Κούκλης

Αναπληρωτής Καθηγητής Βιολογίας

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Επιτροπή:

Παναγιώτης Κούκλης -- Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Βιολογίας (Επιβλέπων)

Πατρόνα Βεζυράκη – Ομότιμη Καθηγήτρια Φυσιολογίας (Μέλος)

Μαρία Καραγεώργου – ΕΔΙΠ Βιολογίας (Μέλος)

Ημερομηνία παρουσίασης: 15/10/2024

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο: «Βλαστικά κύτταρα στην Οστεοαρθρίτιδα» εκπονήθηκε στα πλαίσια του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες» του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Πρόκειται για μία βιβλιογραφική μελέτη στην οποία συγκεντρώνονται πληροφορίες σχετικά με τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα αλλά και τη χρήση τους στην κλινική πράξη και κυρίως στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας.

Η ολοκλήρωση αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας δεν θα ήταν δυνατή χωρίς την πολύτιμη καθοδήγηση και υποστήριξη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής μου. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον επιβλέποντα καθηγητή της εργασίας μου, τον κ. Παναγιώτη Κούκλη, Αναπληρωτή Καθηγητή Γενικής Βιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου το θέμα της παρούσας εργασίας και για τις υποδείξεις και τις συμβουλές του καθ' όλη την διάρκεια συγγραφής της διπλωματικής μου εργασίας. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα άλλα μέλη της τριμελούς επιτροπής και συγκεκριμένα την κα. Πατρώνα Βεζυράκη, Ομότιμη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και τέως Διευθύντρια του συγκεκριμένου Μεταπτυχιακού Προγράμματος, και την κα. Μαρία Καραγεώργου, ΕΔΙΠ του Εργαστηρίου Γενικής Βιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Τις ευχαριστώ θερμά για την καθοδήγηση, τις συμβουλές τους και την γόνιμη συνεργασία μας.

Μεγάλο ευχαριστώ χρωστάω στην κα. Αικατερίνη Νάκα, Καθηγήτρια του Τμήματος Καρδιολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ) και Διευθύντρια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες», για την βοήθεια που μου παρείχε.

Τέλος, ευχαριστώ πολύ την οικογένεια μου για την αδιάκοπη στήριξή τους σε κάθε μου βήμα. Χωρίς αυτούς τίποτα δεν θα ήταν ίδιο.

Αικατερίνη Ζέρβα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	5
ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	8
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ	11
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	12
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ- ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	15
1. Οστεοαρθρίτιδα	15
1.1. Ορισμός.....	15
1.2. Τύποι ΟΑ	15
1.3. Παθογένεση	16
1.4. Παράγοντες κινδύνου.....	18
1.5. Κλινική εικόνα.....	25
1.6. Διάγνωση.....	25
1.7. Επιδημιολογία.....	27
1.8. Θεραπεία.....	28
1.8.1. Μη χειρουργική- Συντηρητική θεραπεία.....	29
1.8.2. Χειρουργική θεραπεία	32
1.8.3. Νεότερες θεραπείες	41
2. Βλαστικά κύτταρα	43
2.1. Ορισμός και γενικά στοιχεία	43
2.2. Ιστορική αναδρομή	44
2.3. Τύποι βλαστικών κυττάρων.....	47
2.3.1. Παντοδύναμα βλαστικά κύτταρα	48
2.3.2. Πολυδύναμα κύτταρα- Εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα.....	48

2.3.3.	Επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα- iPSCs	50
2.3.4.	Πλειοδύναμα βλαστικά κύτταρα – Μεσεγχυματικά κύτταρα	51
2.3.5.	Ολιγοδύναμα κύτταρα	51
2.3.6.	Μονοδύναμα κύτταρα	51
2.3.7.	Ενήλικα βλαστικά κύτταρα.....	52
2.4.	Μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα.....	52
2.4.1.	Ορισμός	52
2.4.2.	Ιστορική αναδρομή.....	54
2.4.3.	Τύποι MSCs και πηγές προέλευσης	56
2.5.	Τρόποι διαφοροποίησης των βλαστικών κυττάρων.....	58
2.5.1.	MSCs	58
2.6.	Προκλινικές δοκιμές με βλαστικά κύτταρα	59
2.7.	Κλινικές δοκιμές με βλαστικά κύτταρα	62
2.7.1.	Βλαστικά κύτταρα σε σκελετικές παθήσεις.....	63
2.7.2.	Βλαστικά κύτταρα σε παθήσεις του νευρικού συστήματος	64
2.7.3.	Βλαστικά κύτταρα σε παθήσεις του ανοσοποιητικού συστήματος	66
2.7.4.	Βλαστικά κύτταρα σε παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος ..	67
2.7.5.	Βλαστικά κύτταρα στη θεραπεία του καρκίνου.....	69
2.8.	Προϊόντα βλαστικών κυττάρων που έχουν εγκριθεί.....	70
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	71
3.	Μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα στην ΟΑ.....	71
3.1.	Ποια προβλήματα λύνουν (Θεραπευτικοί μηχανισμοί των MSCs στην ΟΑ)	71
3.1.1.	Επιδιόρθωση των ιστών - Χονδρογένεση και οστεογένεση.....	72
3.1.2.	Ρύθμιση της φλεγμονής	74
3.1.3.	Μείωση του πόνου	75
3.1.4.	Επαγωγή αγγειογένεσης	75

3.1.5.	Αντιοξειδωτική δράση	76
3.2.	Προκλινικές μελέτες	76
3.2.1.	Μελέτες σε αρουραίους	76
3.2.2.	Μελέτες σε κουνέλια	77
3.2.3.	Μελέτες σε αιγοπρόβατα	78
3.2.4.	Μελέτες σε σκύλους.....	79
3.2.5.	Μελέτες σε χοίρους	79
3.2.6.	Μελέτες σε άλογα	79
3.3.	Κλινικές δοκιμές	80
3.3.1.	BM-MSCs	80
3.3.2.	AD-MSCs	81
3.3.3.	UC-MSCs.....	83
3.3.4.	SD-MSCs	84
3.4.	Με ποιους τρόπους χρησιμοποιούνται στη γενική πρακτική	86
3.5.	Μελλοντικές προοπτικές	89
3.5.1.	Βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των MSCs	89
3.5.2.	Εξωκυτταρικά κυστίδια (Extracellular vesicles, EV)	90
3.5.3.	Εύρεση εναλλακτικών πηγών MSCs – χρήση των iPSCs	91
3.5.4.	Βελτίωση των MSCs μέσω γονιδιακής τροποποίησης.....	92
3.5.5.	Εξατομικευμένη θεραπεία με τη χρήση της τεχνητής νοημοσύνης	93
4.	Συζήτηση	95
ΠΕΡΙΛΗΨΗ		98
ABSTRACT.....		100
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		102

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1. Μηχανισμοί που συμμετέχουν στην καταστροφή της άρθρωσης (Szponder et al., 2023).....	17
Εικόνα 1.2. Δομικές αλλαγές σε αρθρώσεις νέων (Α), ηλικιωμένων (Β) ατόμων και πασχόντων από ΟΑ (C). (O'Brien & McDougall, 2019).	19
Εικόνα 1.3. Φαινότυπος της ΟΑ (Yao et al., 2023).....	19
Εικόνα 1.4. Σχηματική αναπαράσταση της απορρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος σε υπέρβαρα / παχύσαρκα άτομα (Nedunchezhiyan et al., 2022).....	21
Εικόνα 1.5. Η ΟΑ έχει ευρύ φαινότυπο που περιλαμβάνει την ΟΑ που σχετίζεται με την παχυσαρκία (Sellam & Berenbaum, 2013).....	21
Εικόνα 1.6. Βιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων επηρεάζονται γονίδια που σχετίζονται με την ΟΑ και έτσι εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου (Reynard & Loughlin, 2013).....	22
Εικόνα 1.7. Πολυμορφισμοί μονών νουκλεοτιδίων (SNP) που σχετίζονται στενά με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΟΑ (Bortoluzzi et al., 2018).	22
Εικόνα 1.8. Σχηματική αναπαράσταση της παθοφυσιολογίας της μετατραυματικής ΟΑ (Evers, 2022).....	23
Εικόνα 1.9. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου στην εμφάνιση της ΟΑ (Johnson & Hunter, 2014).....	24
Εικόνα 1.10. Προετοιμασία και χορήγηση PRP. α) Απεικόνιση της διαδικασίας από το Orthopedic center of Illinois, β) Φωτογραφία δείγματος PRP, διαχωρισμός μετά την φυγοκέντρηση, από το Γενικό Νοσοκομείο της Άρτας.....	32
Εικόνα 1.11.Εικόνες από την Ορθοπεδική Κλινική του Γ.Ν. Άρτας α) τα 3 αρθροσκοπικά portals με την κάμερα και τα ειδικά εργαλεία αρρθσκόπησης και β) εικόνα αρθροσκόπησης με ΟΑ και εκφυλιστικές αλλοιώσεις στον μηνίσκο, τόσο στον μηριαίο όσο και στον κνημιαίο κόνδυλο. Δρ Χουλιάρης Β. και Δρ. Ζέρβα Α...	34
Εικόνα 1.12. Περιφερική οστεοτομία του μηριαίου (DFO). (α) προεγχειρητική ακτινογραφία. (β). Ακτινογραφία μετά την εφαρμογή περιφερικής οστεοτομίας του μηριαίου (Brumat et al., 2022).....	36
Εικόνα 1.13. Αρθρόδεση ποδοκνημικής άρθρωσης (α) ακτινογραφία πριν την αρθρόδεση (β) ακτινογραφία μετά την αρθρόδεση.....	37

Εικόνα 1.14. Τα συστατικά ενός εμφυτεύματος που χρησιμοποιείται για την ΤΗΑ (αριστερά) και το εμφύτευμα μετά την τοποθέτηση στο ισχίο (δεξιά) (https://orthoinfo.aaos.org/en/treatment/revision-total-hip-replacement)	39
Εικόνα 1.15. Ολική αρθροπλαστική ισχίου λόγω ΟΑ ισχίου. (α) ακτινογραφία πριν το χειρουργείο (β) ακτινογραφία μετά από χειρουργείο THR που διεξήχθη από τον Δρ. Μαντέλλο Γ., τον Δρ Τζουμάκα Κ. και την Δρ. Ζέρβα Α. στο ΓΝ Άρτας.	39
Εικόνα 1.16. Ολική αρθροπλαστική του γόνατος λόγω βαριάς ΟΑ α) ΟΑ γονάτων άμφω β) ακτινογραφία TKR αριστερά (F+P). Εικόνες από χειρουργείο που έγινε στο ΓΝ Άρτας από τον Δρ Μπουλή Σ. και την Δρ Ζέρβα Αικατερίνη	40
Εικόνα 1.17. Θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση της ΟΑ και η αποτελεσματικότητά τους (Gherghel et al., 2023).	43
Εικόνα 2.1. Διάγραμμα του Valentin Häcker το 1892 που απεικονίζει το βλαστικό κύτταρο στο έμβρυο του οστρακοειδούς Cyclops (Häcker, 1892) (Ramalho-Santos & Willenbring, 2007).	45
Εικόνα 2.2. Ανακαλύψεις - ορόσημα στη βασική έρευνα και τις κλινικές εφαρμογές των βλαστικών κυττάρων (Hoang et al., 2022).	47
Εικόνα 2.3. Διάκριση των βλαστικών κυττάρων ανάλογα με τον βαθμό διαφοροποίησης που διαθέτουν (Kolios & Moodley, 2013).	47
Εικόνα 2.4. Προέλευση, πλαστικότητα και ικανότητα διαφοροποίησης των διαφόρων τύπων βλαστικών κυττάρων. Μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου in vitro, τα πολυδύναμα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα σχηματίζονται ως κυτταρική μάζα στο εσωτερικό της βλαστοκύστης (Charitos et al., 2021).	49
Εικόνα 2.5. Φαινότυποι των κυττάρων που προκύπτουν από την διαφοροποίηση των MSCs (Caplan, 1991).	51
Εικόνα 2.6. Διαφοροποίηση των MSCs στους τρεις κύριους κυτταρικούς τύπους, δηλαδή στα λιποκύτταρα, τα χονδροκύτταρα και τους οστεοβλάστες. (Skarpas, 2023, 3 rd Regenerative Medicine Orthopaedic Summit).	53
Εικόνα 2.7. Απεικόνιση της πολυδυναμίας των MSCs σε σχέση με τα άλλα είδη βλαστικών κυττάρων (Hoang et al., 2022).	53
Εικόνα 2.8. Ανακαλύψεις - ορόσημα στην έρευνα των MSCs (Coelho et al., 2020).	55
Εικόνα 2.9. Οι δύο κύριες πηγές προέλευσης των MSCs (Hoang et al., 2022).	56
Εικόνα 2.10. Διαδικασία απομόνωσης των MSCs.	59
Εικόνα 2.11. Πηγές προέλευσης των MSCs και τρόποι διαφοροποίησής τους σε δομές που σχετίζονται με την ανάπτυξη και διαχείριση της ΟΑ (Gherghel et al., 2023).	59

Εικόνα 2.12. Διαφορετικοί παράγοντες λαμβάνονται υπόψιν και επηρεάζουν την επιλογή κατάλληλου ζωϊκού μοντέλου σε κάθε προκλινική μελέτη (Frey-Vasconcells et al., 2012).	61
Εικόνα 2.13. Συνοπτική απεικόνιση των ασθενειών στη θεραπεία των οποίων βρίσκει εφαρμογή η χρήση των βλαστικών κυττάρων (Charitos et al., 2021).	63
Εικόνα 2.14. Κλινικές μελέτες που αφορούν τη χρήση βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία παθήσεων του σκελετικού συστήματος (J. Chen et al., 2021).....	64
Εικόνα 2.15. Κλινικές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη και αφορούν παθήσεις ή τραυματισμούς του νευρικού συστήματος (Namiot et al., 2022).	64
Εικόνα 2.16. Πηγές προέλευσης, τύποι βλάστοκυττάρων και η σχέση τους με την θεραπεία νευρολογικών παθήσεων (Namiot et al., 2022).	65
Εικόνα 2.17. Κλινικές δοκιμές που βρίσκονται σε εξέλιξη και εξετάζουν τη χρήση βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία παθήσεων του ανοσοποιητικού συστήματος (J. Chen et al., 2021).....	67
Εικόνα 2.18. Κλινικές μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί και αφορούν τη χρήση MSCs στη θεραπεία του συνδρόμου ARDS (Majolo et al., 2021).....	67
Εικόνα 2.19. Επίδραση της μεταμόσχευσης των MSCs σε ασθενείς με COVID-19 και πνευμονία στην «καταιγίδα κυτοκινών» (Leng et al., 2020).....	68
Εικόνα 3.1. Σχηματική αναπαράσταση των μηχανισμών μέσω των οποίων τα MSCs συμβάλουν στην αναγέννηση του χόνδρου και τη θεραπεία της OA (Kwon et al., 2022).....	72
Εικόνα 3.2. Σχηματική αναπαράσταση της προκλινικής μελέτης που διεξήγαγαν οι Xing et al. (Xing et al., 2021).	77
Εικόνα 3.3. α) Απεικόνιση AD-MSCs κυττάρων στο μικροσκόπιο και β) διαδικασία απομόνωσης και επεξεργασίας των AD-MSCs κυττάρων για τη θεραπεία βλαβών της άρθρωσης (εικόνες από εργαστήριο με άδεια Δρ Σκάρπας Γ. και εταιρείας Theracell)	82
Εικόνα 3.4. Απεικόνιση του έσω μηριαίου κονδύλου αμέσως μετά τη μεταμόσχευση SD-MSCs με τη χρήση μήτρας (Akgun et al., 2015).	84
Εικόνα 3.5. Ενδοαρθρικές ενέσεις MSCs (εικόνες με άδεια από Δρ Σκάρπα Γ.)	87
Εικόνα 3.6. Αναπαράσταση της ауτολόγης μεταμόσχευσης MSCs ή χονδροκυττάρων. (εικόνες με άδεια του καθηγητή κ. Σκάρπα Γ. και της εταιρείας Theracell)	88

Εικόνα 3.7. Σχηματική απεικόνιση των κύριων θεραπευτικών στρατηγικών για τη χρήση των MSCs στην κλινική πρακτική για τη θεραπεία της OA (Carneiro et al., 2023).....	89
Εικόνα 3.8. Η τεχνική CRISPR/Cas9 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη γενετική τροποποίηση των MSCs με σκοπό τη βελτίωση των ιδιοτήτων τους, πριν τη μεταμόσχευσή τους στον ασθενή (Hazrati et al., 2022).....	93
Εικόνα 3.9. Το μέλλον της θεραπείας της OA. Ανάλυση του γονιδιώματος μέσω μεγά- δοδομένων και AI (Kwon et al., 2022).....	94

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 2-1. Προϊόντα βλαστικών κυττάρων που έχουν εγκριθεί για χρήση.....	70
--	----

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ACI	Autologous chondrocyte implantation, αυτόλογη εμφύτευση χονδροκυττάρων
AD	Adipose tissue, λιπώδης ιστός
ALP	Alkaline phosphatase, αλκαλική φωσφατάση
AMIC	All-autologous matrix-induced chondrogenesis, επαγωγή χονδρογένεσης από την μήτρα
AVN	Avascular necrosis, αγγειακή νέκρωση
BM	Bone marrow, μυελός των οστών
CRP	C-reactive protein, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CT	Computed tomography, αξονική τομογραφία
DFO	Distal femoral osteotomy, περιφερική οστεοτομία του μηριαίου
EMA	European Medicines Agency, Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων
ESCs	Embryonic stem cells, εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα
ET	Electrotherapy, ηλεκτροθεραπεία
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast growth factor, ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας
GDF- 5	Growth/differentiation factor-5, παράγοντας ανάπτυξης και διαφοροποίησης-5
HGF	Hepatocyte growth factor, ηπατικός αυξητικός παράγοντας
HTO	High tibial osteotomy, υψηλή οστεοτομία κνήμης
IACs	Intra-articular corticosteroid injections, ενδοαρθρικές ενέσεις κορτικοστεροειδών

IAHA	Intra-articular hyaluronic acid injections, ενδοαρθρικές ενέσεις υαλουρονικού οξέος
IGF- 1	Insulin-like growth factor 1, ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1
IL- 1	Interleukin-1, ιντερλευκίνη-1
iPSCs	Induced pluripotent stem cells, επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα
MAMI	Matrix-assisted autologous mesenchymal stem cell implantation
MMPs	Matrix metalloproteinases, μεταλλοπρωτεϊνάσες της μήτρας
MRI	Magnetic resonance imaging, μαγνητική τομογραφία
MSCs	Mesenchymal stem cells, μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα
OPG	Osteoprotegerin, οστεοπροτεγερίνη
PET	Positron emission tomography, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων
PPIs	Proton pump inhibitors, αναστολείς αντλίας πρωτονίων
PRP	Platelet- rich plasma, πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια
PTOA	Post traumatic OA, μετα- τραυματική OA
RF	Radiofrequency, ραδιοσυχνότητες
SCFE	Slipped capital femoral epiphysis, ολισθηρή μηριαία επίφυση
SC	Stem cell, βλαστικό κύτταρο
THA	Total hip arthroplasty, ολική αρθροπλαστική ισχίου
TKA	Total knee arthroplasty, ολική αρθροπλαστική γόνατος
TNF- α	Tumor necrosis factor α , παράγοντας νέκρωσης όγκων α
UC	Umbilical cord, ομφάλιος λώρος
UKA	Unicompartmental (partial) knee arthroplasty, μερική αρθροπλαστική γόνατος
VEGF	Vascular endothelial growth factor, αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΜΣΑΦ	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
ΟΑ	Οστεοαρθρίτιδα
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΣΔΤ2	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
ΤΚΕ	Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ- ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Οστεοαρθρίτιδα

1.1. Ορισμός

Η Οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) είναι μία κοινή, χρόνια, εκφυλιστική πάθηση των αρθρώσεων, στην οποία παρατηρείται προοδευτική αποδόμηση του αρθρικού χόνδρου και επακόλουθη φλεγμονή. Ταυτοχρόνως, συνοδεύεται από υπερτροφία του υποχόνδριου οστού, δημιουργία οστεοφύτων και οστική ανακατασκευή. Σχεδόν 600 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από οστεοαρθρίτιδα παγκοσμίως. Η ΟΑ αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες χρόνιου πόνου, αναπηρίας και υποβάθμισης της ποιότητας ζωής στους ηλικιωμένους παγκοσμίως (Abramoff & Caldera, 2020; Hunter & Bierma-Zeinsträ, 2019).

1.2. Τύποι ΟΑ

Η ΟΑ ταξινομείται σε δύο κατηγορίες: την πρωτοπαθή (ιδιοπαθή) και την δευτεροπαθή, ανάλογα με το εάν υπάρχει υποκείμενη αιτία (Abramoff & Caldera, 2020; Kohn et al., 2016). Η πρωτοπαθής ΟΑ είναι μια φυσική κατάσταση που οφείλεται σε εκφυλιστικές αλλαγές στην άρθρωση. Η αιτιολογία εμφάνισης της πρωτοπαθούς ΟΑ δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί, αλλά φαίνεται ότι η κληρονομικότητα και η ηλικία παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο.

Η πρωτοπαθής ΟΑ ταξινομείται σε δύο κατηγορίες, στην εντοπισμένη ΟΑ που προσβάλλει μία μόνο άρθρωση και στη γενικευμένη ΟΑ η οποία επηρεάζει περισσότερες από μία αρθρώσεις (Szponder et al., 2023).

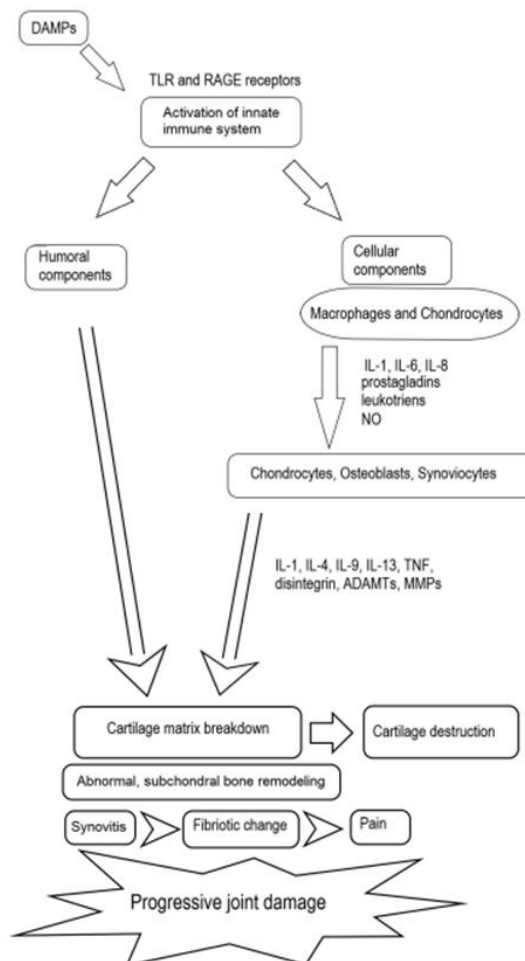
Όσον αφορά τη δευτεροπαθή ΟΑ, έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνισή της αρκετοί παράγοντες όπως το φύλο, οι λοιμώξεις, το τραύμα, η παχυσαρκία κ.α. Οι πιο συχνά προσβαλλόμενες αρθρώσεις είναι το γόνατο, το ισχίο, οι αρθρώσεις της άκρας χείρας καθώς και η πρώτη μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση (Abramoff & Caldera, 2020; Fuggle et al., 2020). Λιγότερο συχνά εμφανίζεται στις αρθρώσεις του άκρου πόδα και στη σπονδυλική στήλη, ενώ ακόμα πιο σπάνια μπορεί να αναπτυχθεί στον

αστράγαλο, τον καρπό και τον ώμο. Ο πιο καλά μελετημένος και συχνότερος τύπος ΟΑ είναι η ΟΑ του γόνατος η οποία μαζί με την ΟΑ του ισχίου επηρεάζουν περίπου το 10-25% των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών (Midgley, 2021).

1.3. Παθογένεση

Μεγάλος αριθμός μελετών έδειξε ότι η σκλήρυνση του υποχόνδριου οστού είναι ένας από τους κύριους παράγοντες εμφάνισης της ΟΑ που σχετίζεται με την ηλικία. Ο αρθρικός χόνδρος παρέχει μια επιφάνεια για την κίνηση της άρθρωσης και αποτελείται από κολλαγόνο τύπου I, II και πρωτεογλυκάνες. Από την άλλη μεριά, νέα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ΟΑ είναι μια ενεργή δυναμική διαδικασία που προκύπτει από μια ανισορροπία μεταξύ της επιδιόρθωσης και της καταστροφής των αρθρικών ιστών και όχι μια παθητική εκφυλιστική ασθένεια ή μία ασθένεια «φθοράς» όπως περιγραφόταν τα προηγούμενα χρόνια (Hunter & Bierma-Zeinsträ, 2019). Η ανώμαλη αναδιαμόρφωση των οστών που σχετίζεται με τη μη φυσιολογική ισορροπία μεταξύ των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην έναρξη και την ανάπτυξη της ΟΑ (Yao et al., 2023). Άλλες έρευνες δείχνουν ότι και το ανοσοποιητικό σύστημα παίζει καθοριστικό ρόλο στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς εμφάνισης της ΟΑ (Szponder et al., 2023). Πάντως, η καταστροφή του αρθρικού χόνδρου είναι το συνηθέστερο χαρακτηριστικό της πλειονότητας των περιπτώσεων της ΟΑ. Τα χονδροκύτταρα υφίστανται απόπτωση και αυτοφαγία. Τα αρθρικά χονδροκύτταρα έχουν μικρή αναγεννητική ικανότητα και χαμηλή μεταβολική δραστηριότητα σε φυσιολογικές αρθρώσεις και συνθέτουν συστατικά της μήτρας πολύ αργά. Ως απόκριση σε παθολογικές διεργασίες παρουσιάζουν μια παροδική αυξημένη ικανότητα πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης συστατικών της μήτρας αλλά με αυτόν τον τρόπο δημιουργούν προϊόντα αποικοδόμησης της μήτρας και προφλεγμονώδεις μεσολαβητές που απορρυθμίζουν τη λειτουργία των χονδροκυττάρων και δρουν στον παρακείμενο αρθρικό υμένα διεγείροντας προφλεγμονώδεις αποκρίσεις. Συγκεκριμένα, το υποχόνδριο οστό υφίσταται ανώμαλη αναδιαμόρφωση στην επιφάνεια μεταξύ του οστού και του ασβεστοποιημένου χόνδρου. Οι απελευθερωμένες μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) αποικοδομούν τη μήτρα και τον αρθρικό χόνδρο. Αυτό οδηγεί στον σχηματισμό υποχόνδριων κύστεων και οστεοφύτων για τη διόρθωση της αστάθειας της άρθρωσης. Ακόμη, ως απόκριση σε

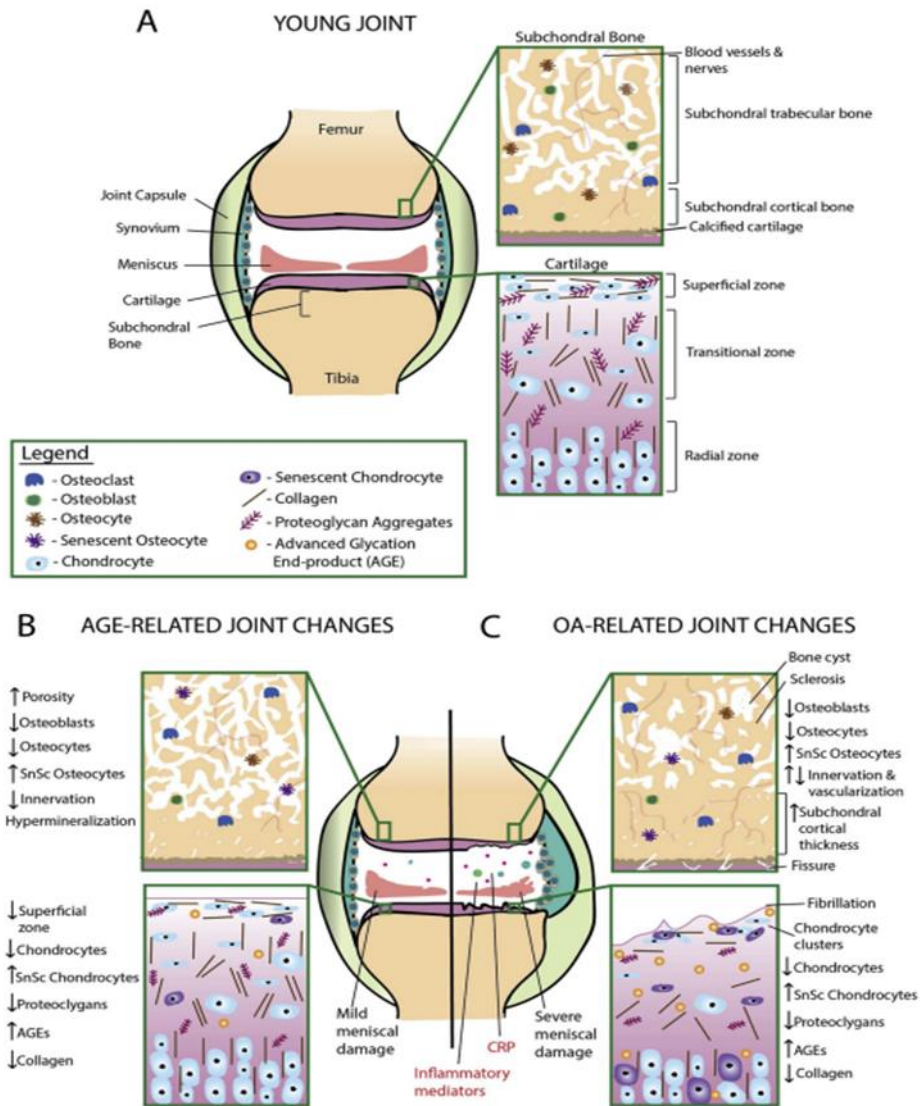
ιστική βλάβη, απελευθερώνονται προφλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α), διεγείροντας την παραγωγή αρθρικών πρωτεασών. Η χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία ευαισθητοποιεί υποδοχείς σχετικούς με την πάθηση και η συνεχής διέγερσή τους οδηγεί σε περαιτέρω ευαισθητοποίηση. Κατά συνέπεια, ακόμη και ένα τυπικό ερέθισμα μπορεί να προκαλέσει την αίσθηση πόνου. Επιπλέον, η ικανότητα επιδιόρθωσης του χόνδρου είναι περιορισμένη λόγω της χαμηλής μιτωτικής του δραστηριότητας, της έλλειψης αγγειακής και νευρικής τροφοδοσίας και της ακινησίας του (**Error! Reference source not found.**) (Szponder et al., 2023). Ωστόσο, ο μηχανισμός μέσω του οποίου αλληλεπιδρούν ο αρθρικός χόνδρος με το υποχόνδριο οστό και οδηγούν τελικά στην έναρξη και ανάπτυξη της ΟΑ δεν είναι πλήρως κατανοητός και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης (Yao et al., 2023).



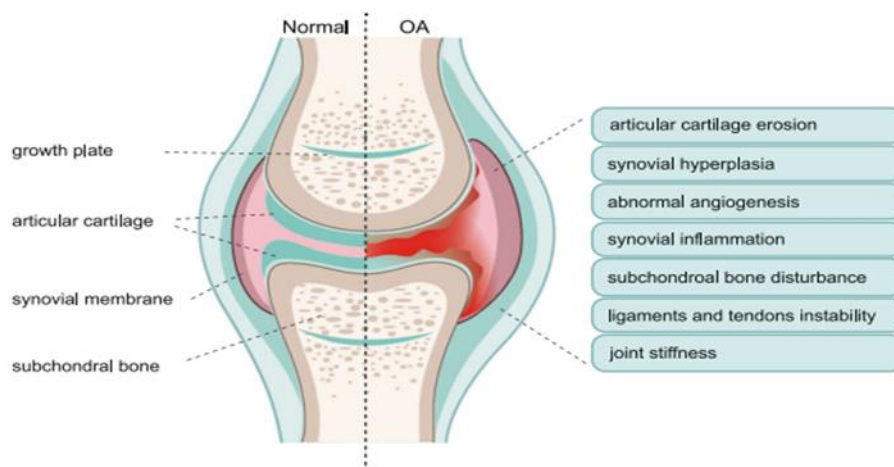
Εικόνα 1.1. Μηχανισμοί που συμμετέχουν στην καταστροφή της άρθρωσης (Szponder et al., 2023).

1.4. Παράγοντες κινδύνου

Η ΟΑ είναι πολυπαραγοντική νόσος με κυριότερο επιβαρυντικό παράγοντα την ηλικία (Johnson & Hunter, 2014). Οι παγκόσμιες εκτιμήσεις δείχνουν ότι το 9.6% των ανδρών και το 18% των γυναικών άνω των 60 ετών έχουν συμπτωματική ΟΑ, δηλαδή έχουν συμπτώματα όπως πόνο και δυσκαμψία και συμβατά ακτινογραφικά ευρήματα (Yao et al., 2023). Η γήρανση έχει άμεση επίδραση στη βλάβη του οστού και του χόνδρου λόγω της ανισορροπίας που προκαλείται μεταξύ των οστεοκλαστών / οστεοβλαστών και άλλων καταβολικών διεργασιών. Πιο συγκεκριμένα, με την αύξηση της ηλικίας παρατηρείται μια ανισορροπία μεταξύ της οστικής απορρόφησης, που δεν συνοδεύεται από επαρκή οστική αντικατάσταση. Αυτό τελικά οδηγεί σε απώλεια οστικής πυκνότητας και κατ' επέκταση σε διαταραχή της ακεραιότητας της άρθρωσης. Επίσης, με την αύξηση της ηλικίας, η περιεκτικότητα του χόνδρου σε νερό μειώνεται και έτσι ο χόνδρος γίνεται άκαμπτος και εύθραυστος και αδυνατεί να απορροφά τις δυνάμεις που δέχεται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα φορτία να μεταδίδονται υποχόνδρια, προκαλώντας οστικές βλάβες (O'Brien & McDougall, 2019) (Εικόνα 1.2). Μαζί με την ηλικία συνδέεται και το φύλο. Άνδρες κάτω των 50 ετών είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν ΟΑ από ότι οι γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας. Μετά την ηλικία των 50 ετών, ο επιπολασμός αλλάζει και ο κίνδυνος εμφάνισης της ΟΑ είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες (Abramoff & Caldera, 2020). Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η ανάπτυξη ΟΑ μπορεί να πυροδοτείται και από την πτώση των επιπέδων των ορμονών του φύλου που παρατηρούνται κατά την εμμηνόπαυση. Παρόλα αυτά, οι διαφορές φύλου στην ΟΑ δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση από την ερευνητική κοινότητα (Tschon et al., 2021; Yao et al., 2023).

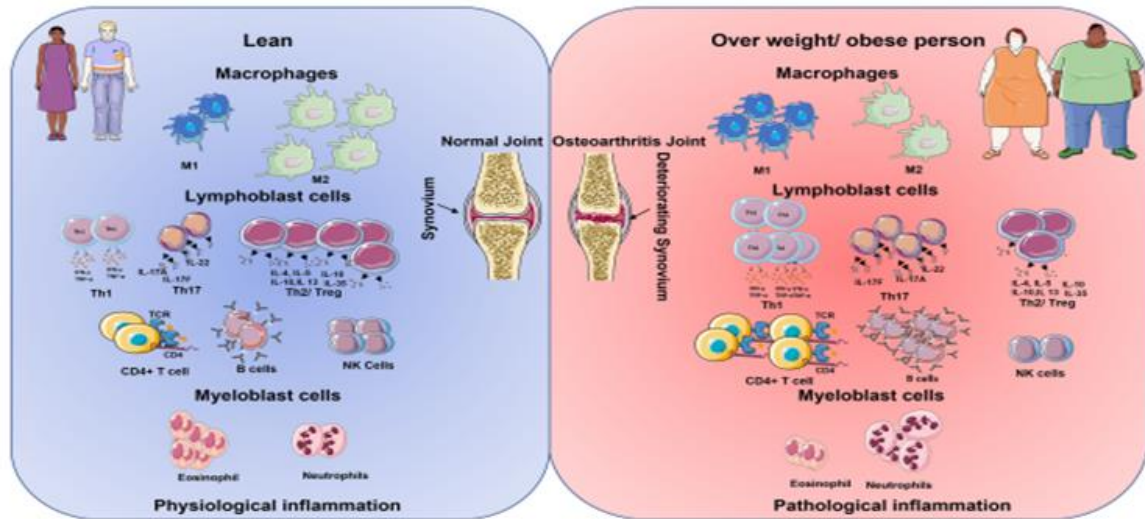


Εικόνα 1.2. Δομικές αλλαγές σε αρθρώσεις νέων (A), ηλικιωμένων (B) ατόμων και πασχόντων από OA (C). (O'Brien & McDougall, 2019).

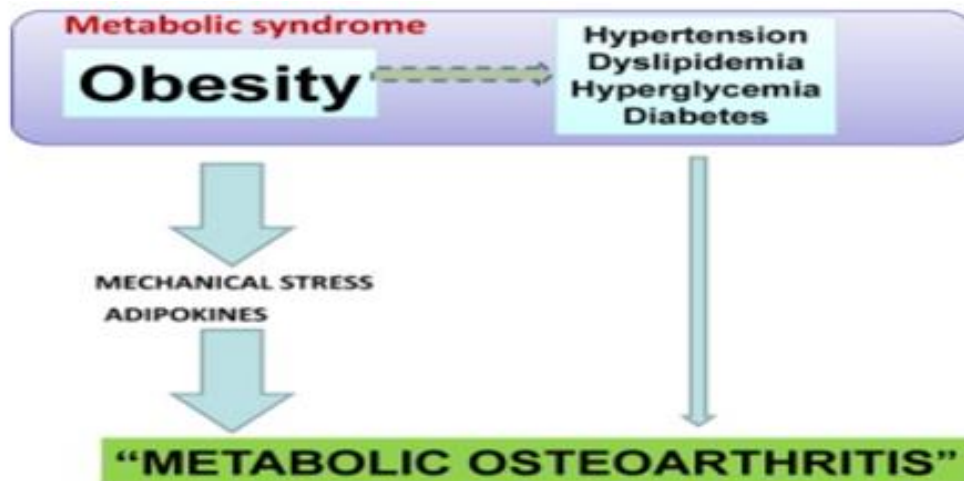


Εικόνα 1.3. Φαινότυπος της OA (Yao et al., 2023).

Η παχυσαρκία αποτελεί έναν ακόμη ισχυρό παράγοντα στην εμφάνιση και την εξέλιξη της ΟΑ και κυρίως στην ΟΑ του γόνατος και του ισχίου (Johnson & Hunter, 2014; Yao et al., 2023). Τα άτομα που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα έχουν περίπου 2.5 έως 4.6 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΟΑ γόνατος από ότι τα άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος (versusarthritis.org, 2019). Μία μεγάλη μετα-ανάλυση έδειξε ότι για κάθε 5 μονάδες αύξησης του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) υπάρχει συσχετιζόμενος κίνδυνος εμφάνισης ΟΑ του γόνατος, με μια υπεροχή στο γυναικείο φύλο (Jiang et al., 2012). Μια προφανής εξήγηση για τη σχέση μεταξύ της ΟΑ και της παχυσαρκίας είναι η αυξημένη χρόνια μηχανική καταπόνηση που εφαρμόζεται στις αρθρώσεις. Τα χονδροκύτταρα και οι οστεοβλάστες εκκρίνουν προφλεγμονώδεις παράγοντες και άλλους διαλυτούς μεσολαβητές που ασκούν επιβλαβείς επιδράσεις τόσο στο ίδιο το οστό, όσο και στον υπερκείμενο χόνδρο λόγω του μηχανικού «στρες» που υφίστανται (Εικόνα 1.5) (Sellam & Berenbaum, 2013). Ωστόσο, αυτό δεν εξηγεί πλήρως τη σχέση της παχυσαρκίας με την ΟΑ, καθώς η ΟΑ των χεριών είναι ανεξάρτητη του βάρους των παχύσαρκων ατόμων (Sellam & Berenbaum, 2013; Yao et al., 2023). Υπάρχει λοιπόν η πεποίθηση ότι ευθύνονται και συστηματικοί παράγοντες στην ΟΑ, στα παχύσαρκα άτομα. Συγκεκριμένα, κυτοκίνες που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό (αδipoκίνες), απελευθερώνονται στην κυκλοφορία οδηγώντας στην ενεργοποίηση και άλλων φλεγμονωδών κυτοκινών (TNF-α, IL-1, IL-6, and IL-8), με τελικό αποτέλεσμα τη φλεγμονή των αρθρώσεων (Εικόνα 1.4) (Sellam & Berenbaum, 2013; Yao et al., 2023). Μερικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (ΣΔΤ2) αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ΟΑ, που δεν σχετίζονται με την παχυσαρκία (Abramoff & Caldera, 2020; Sellam & Berenbaum, 2013; Szponder et al., 2023). Σε άλλες μελέτες φάνηκε ότι ο ΣΔΤ2 και ο αυξημένος ΔΜΣ αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες πρόκλησης της ΟΑ (Nedunchezhiyan et al., 2022).



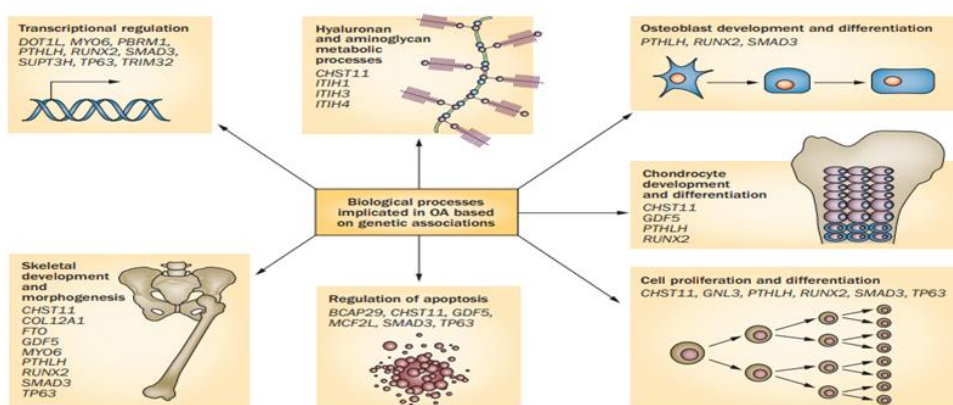
Εικόνα 1.4. Σχηματική αναπαράσταση της απορρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος σε υπέρβαρα/ παχύσαρκα άτομα (Nedunchezhiyan et al., 2022).



Εικόνα 1.5. Η OA έχει ευρύ φαινόμενο που περιλαμβάνει την OA που σχετίζεται με την παχυσαρκία (Sellam & Berenbaum, 2013).

Στην εμφάνιση της OA, σημαντικό ρόλο παίζουν και οι γενετικοί παράγοντες σε ποσοστό τουλάχιστον 60% για την OA του ισχίου και του χεριού, και έως 40% για την OA του γόνατος (Johnson & Hunter, 2014). Στην παθογένεση της OA φαίνεται ότι εμπλέκονται πάνω από 80 γονίδια (Abramoff & Caldera, 2020; Musumeci et al., 2015). Πιο κοινή μετάλλαξη αποτελεί ο πολυμορφισμός ενός νουκλεοτιδίου, του rs143383 που βρίσκεται στην 3' αμετάφραστη περιοχή (3'UTR) του γονιδίου του παράγοντα ανάπτυξης και διαφοροποίησης 5 (GDF5) ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη

σκελετική ανάπτυξη, τη συντήρηση και την επιδιόρθωση των αρθρώσεων. Τα γονίδια για τους υποδοχείς της βιταμίνης D (VDR) και ο αυξητικός παράγοντας 1 που μοιάζει με ινσουλίνη (IGF-1) φαίνεται επίσης να εμπλέκονται στις παθοφυσιολογικές οδούς της OA (Εικόνα 1.6) (Musumeci et al., 2015; Reynard & Loughlin, 2013). Έχει επίσης τεκμηριωθεί ότι και η επιγενετική επηρεάζει τον επιπολασμό της OA. Οι πιο εμφανείς αλλοιώσεις που φαίνεται να βρίσκονται υπό επιγενετική ρύθμιση είναι αυτές του MMP-13 και της IL-1β. Το MMP-13 είναι ένα ένζυμο που εμπλέκεται στην αποικοδόμηση του χόνδρου μέσω της ιδιαίτερης ικανότητάς της να διασπά το κολλαγόνο τύπου II (Musumeci et al., 2015). Τα δεδομένα του γενετικού κινδύνου πρέπει να επαληθευτούν και να διερευνηθούν περαιτέρω καθώς μπορεί να ανοίξουν νέους δρόμους στην επιβράδυνση της εξέλιξης της OA μέσω μεταφραστικής παρέμβασης (Yao et al., 2023).



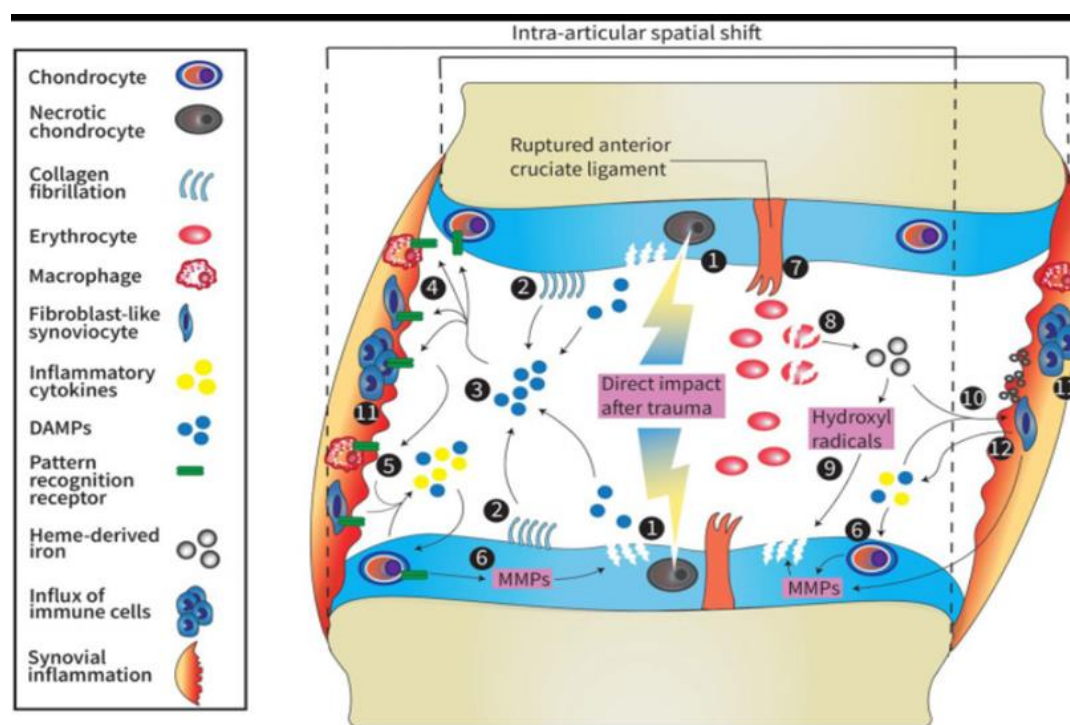
Εικόνα 1.6. Βιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων επηρεάζονται γονίδια που σχετίζονται με την OA και έτσι εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου (Reynard & Loughlin, 2013).

SNP (locus)	Nearest gene	Gender	Ethnicity	Joint involved	Odds Ratio	Protein function
rs3815148 (7q22)	COG5	Both	European	Knee and Hand	1.1	Golgi morphology and function
rs11718863 (3q21.3)	DUS4L	Both	European	Knee	1.1	Unknown
rs7775228 (6p21.32)	COL6A4P1	Both	Asian	Knee	1.5	Collagen
rs19847262 (6p21.32)	HLA, QB1	Both	Asian	Knee	1.5	Antigen presentation
rs12107036 (3q28)	BTNL2	Both	Asian, European	Knee	1.5	Immunomodulatory function, T cell response
rs8044769 (16q12.2)	TP63	Female	European	Knee	1.5	Transcription factor
rs6976 (3p21.1)	FTO	Female	European	Knee	1.1	Unknown
rs11842874 (13q34)	GLTSD1	Both	European	Knee	1.1	Glycosyltransferase
rs10948172 (6p21.1)	MCF2L	Both	European	Hip and Knee	1.1	Cell movement
rs12901499 (15q22.33)	SUPT3H	Male	European	Hip and Knee	1.1	Unknown
variant in gene 19p13.11 (c1141G > C)	SMAD3	Both	European	Hip and Knee	1.1	TGF-β signalling
r532464664 (22q13.2)	COMP	Both	European (Icelandic)	Hip	10.0	Extracellular matrix
rs143383 (20q 11.22)	CHADL	Both	European (Icelandic)	Hip	5.0	Chondroadherin like protein
rs12982744 (19p13.3)	GDF5	Both	Asian	Hip	1.5	Extracellular grow factor
rs4836732 (9q33.1)	DOT1L	Male	European	Hip	1.5	Histone and chromatin modifier
rs116855389 (20q13)	ASTN2	Female	European	Hip	1.5	Neural migration
rs835487 (12q23.3)	NCOA3	Both	European	Hip	1.5	Nuclear receptor coactivator 3
rs10492367 (12p11.22)	CHST11	Both	European	Hip	1.1	Chondroitin sulphatation
rs9350591 (6q13-q14.1)	KLHL42 PTHLH	Both	European	Hip	1.1	Hormone
rs12915901 (15q21.3)	FILIP1	Both	European	Hip	1.1	Interact with flaming
	SNP6	Both	European	Hip	1.1	Ubiquitin like molecules
	ALDH12	Both	European	Hand	1.5	Retinoic acid regulatory gene

List of abbreviations: SNP, Single Nucleotide Polymorphism; TGF-β, Transforming growth factor beta.

Εικόνα 1.7. Πολυμορφισμοί μονών νουκλεοτιδίων (SNP) που σχετίζονται στενά με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης OA (Bortoluzzi et al., 2018).

Ένας ακόμη παράγοντας που συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεση της ΟΑ είναι το τραύμα (Abramoff & Caldera, 2020; Yao et al., 2023). Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι αρθρώσεις που έχουν τραυματιστεί έχουν πέντε φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΟΑ σε σχέση με τις αρθρώσεις που δεν έχουν υποστεί ποτέ βλάβη. Η μετατραυματική ΟΑ (post-traumatic osteoarthritis, PTOA) αντιπροσωπεύει το 12-42% της ΟΑ και το ποσοστό εμφάνισης ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία (Yao et al., 2023). Η μετατραυματική ΟΑ μπορεί να προκληθεί από οποιοδήποτε συμβάν που οδηγεί σε βλάβη της άρθρωσης, συμπεριλαμβανομένου των καταγμάτων, της χόνδρινης βλάβης, του τραυματισμού των συνδέσμων ή/και των τραυματισμών του μηνίσκου (Εικόνα 1.8). Το τραύμα, επηρεάζει σε ποσοστό 20% έως 78% την εμφάνιση ΟΑ στην ποδοκνημική, 10% την ΟΑ γόνατος και 2% την ΟΑ του ισχίου (Abramoff & Caldera, 2020). Από αυτές, καλύτερα μελετημένη είναι η μετατραυματική ΟΑ του γόνατος και φαίνεται ότι η τραυματική ρήξη προσθίου χιαστού συνδέσμου, η ρήξη του μηνίσκου και η χόνδρινη βλάβη, συνδέονται πολύ στενά με την πρόωμη ανάπτυξη ΟΑ. Οι τραυματισμοί στο γόνατο μπορεί να οδηγήσουν σε μετατραυματική ΟΑ στο 25-50% των ασθενών και συνήθως αφορά νεαρά άτομα (Evers et al., 2022; Johnson & Hunter, 2014).

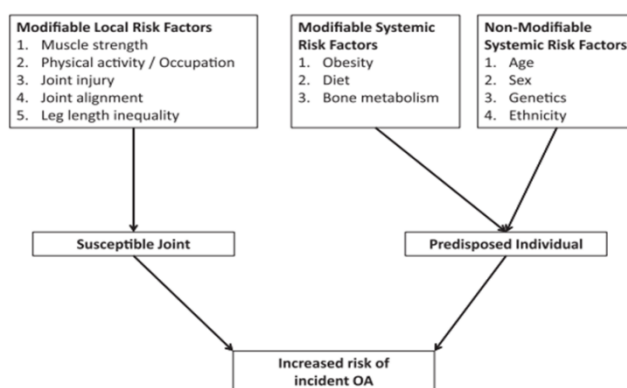


Εικόνα 1.8. Σχηματική αναπαράσταση της παθοφυσιολογίας της μετα- τραυματικής ΟΑ (Evers, 2022).

Επίσης, αθλήματα υψηλής πρόσκρουσης όπως οι μαραθώνιοι, οι αγώνες ταχύτητας, το ποδόσφαιρο, το πατινάζ και η άρση βαρών, προκαλούν βλάβη στον αρθρικό χόνδρο εξαιτίας της επαναλαμβανόμενης πρόσκρουσης και φόρτισης (Abramoff & Caldera, 2020). Αξίζει να σημειωθεί ότι, τα άτομα των οποίων τα επαγγέλματα απαιτούν θέση οκλαδόν ή γονατιστή θέση, έχουν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης ΟΑ γονάτου, συγκριτικά με άτομα, τα επαγγέλματα των οποίων δεν απαιτούν σωματική δραστηριότητα. Η αναλογία αυτή αυξάνεται μεταξύ υπέρβαρων ατόμων ή ατόμων των οποίων η εργασία απαιτεί τη μεταφορά ή την ανύψωση αντικειμένων (Johnson & Hunter, 2014). Ακόμη, οι συγγενείς ανωμαλίες των αρθρώσεων, οι ανατομικές ανωμαλίες όπως το συγγενές εξάρθρωμα του ισχίου (συγγενής δυσπλασία), ο βλαισός μέγας δάκτυλος κ.α προδιαθέτουν σε εμφάνιση ΟΑ (Abramoff & Caldera, 2020).

Μία ακόμη παράμετρος επιβαρυντική για την εμφάνιση και την εξέλιξη της ΟΑ του γόνατος και του ισχίου είναι η έλλειψη των βιταμινών C, D, K (Abramoff & Caldera, 2020; Johnson & Hunter, 2014). Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί ακόμη εάν η υψηλή πρόσληψη οποιουδήποτε από τα προαναφερθέντα αντιοξειδωτικά θρεπτικά συστατικά μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης της ΟΑ ή επηρεάζει τον όγκο του χόνδρου του γόνατος και του ισχίου (Johnson & Hunter, 2014).

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι η φυλή και η εθνικότητα παίζουν ρόλο στον επιπολασμό της ΟΑ στους διάφορους πληθυσμούς. Η ΟΑ είναι πιο διαδεδομένη στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) από ότι σε άλλα μέρη του κόσμου (Abramoff & Caldera, 2020).



Εικόνα 1.9. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου στην εμφάνιση της ΟΑ (Johnson & Hunter, 2014).

1.5. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της ΟΑ ποικίλλει και μπορεί να παρουσιαστεί από ένα ασυμπτωματικό τυχαίο εύρημα σε κάποια απεικονιστική εξέταση, μέχρι και σοβαρή αναπηρία. Ο πόνος είναι το πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα της ΟΑ και ο κύριος λόγος για τον οποίο οι πάσχοντες αναζητούν ιατρική βοήθεια (Yao et al., 2023). Ο έντονος πόνος στις αρθρώσεις σε συνδυασμό με το οίδημα και την δυσκαμψία με περιορισμό της κίνησης, αποτελούν τα κυριότερα συμπτώματα της ΟΑ. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να παρουσιάσουν μυϊκή αδυναμία και ανισορροπία. Η μειωμένη κίνηση οδηγεί σε αδυναμία των μυών και τελικά οι ασθενείς με ΟΑ αδυνατούν να εκτελέσουν καθημερινές σωματικές δραστηριότητες. Οι ασθενείς με ΟΑ παραπονιούνται στον ιατρό τους για πρωινή δυσκαμψία η οποία βελτιώνεται σε περίπου 30 λεπτά, και πόνο ο οποίος αυξάνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας ή/και έπειτα από αυξημένη δραστηριότητα.

Άλλα συμπτώματα της ΟΑ αποτελούν ο χαρακτηριστικός ήχος σαν κρότος ή τρίξιμο, το μπλοκάρισμα της άρθρωσης, οι κράμπες και η παραμόρφωση. Ασθενείς αναφέρουν επίσης συμπτώματα αστάθειας ή αίσθημα «υποχώρησης» της άρθρωσης (Tschon et al., 2021). Αξίζει να τονιστεί ότι η ΟΑ δεν συνοδεύεται από συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, απώλεια βάρους ή παθολογικές εξετάσεις αίματος (Abramoff & Caldera, 2020). Πέρα από τη σωματική λειτουργία, η ΟΑ επηρεάζει επίσης αρνητικά τη ψυχική υγεία καθώς οι άνθρωποι δεν μπορούν να εκτελέσουν εύκολα τις καθημερινές τους δραστηριότητες ή δραστηριότητες της αρεσκείας τους (Bortoluzzi et al., 2018), με αποτέλεσμα να μειώνεται η ποιότητα ζωής των ατόμων αυτών. Μελέτες έδειξαν ότι οι άνθρωποι με ΟΑ έλειπαν περισσότερο χρόνο από την εργασία τους σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό (Abramoff & Caldera, 2020).

1.6. Διάγνωση

Η ύπαρξη της ΟΑ επιβεβαιώνεται μέσω κλινικής διάγνωσης. Δίνεται βάση στα συμπτώματα (πόνος, πρωινή δυσκαμψία και λειτουργικοί περιορισμοί) και στη φυσική εξέταση (κρίγμός, μειωμένο εύρος παθητικής και ενεργητικής κίνησης, ευαισθησία και οίδημα των αρθρώσεων και παραμόρφωση των οστών).

Οι βασικές μέθοδοι απεικόνισης που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της ΟΑ είναι τρεις: η συμβατική ακτινογραφία, η μαγνητική τομογραφία και ο υπέρηχος (Roemer et al., 2020). Σημαντικό ρόλο στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της ΟΑ και στον αποκλεισμό άλλης παθολογίας παίζει η απλή ακτινογραφία (Abramoff & Caldera, 2020). Το 1961, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) υπέδειξε το σύστημα ταξινόμησης Kellgren-Lawrence ως το πρότυπο για τη βαθμολόγηση της βαρύτητας της ΟΑ (Piccolo et al., 2023; Roemer et al., 2020). Η ακτινογραφία θεωρείται χρυσό εργαλείο στη διάγνωση της ΟΑ λόγω της υψηλής εξειδίκευσης, της ευρείας διαθεσιμότητας και του χαμηλού κόστους της. Στον απλό ακτινολογικό έλεγχο στα άτομα με ΟΑ εμφανίζεται συνήθως στένωση του μεσάρθριου διαστήματος, υποχόνδρια σκλήρυνση, σχηματισμός οστεοφύτων και κύστες.

Ωστόσο, με την απλή ακτινογραφία δεν μπορεί να εντοπιστεί η πρόιμη βλάβη των χόνδρων και οι αλλαγές των μαλακών μορίων. Για τον σκοπό αυτό, εξαιρετική είναι η Μαγνητική Τομογραφία (MRI) λόγω της υψηλής χωρικής της ανάλυσης και της ικανότητάς της να απεικονίζει βέλτιστα όλες τις δομές της άρθρωσης, όπως ο αρθρικός χόνδρος, ο αρθρικός υμένας, οι μηνίσκοι, οι σύνδεσμοι, τα οστά, οι μύες και οι τένοντες, χωρίς τη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας (Piccolo et al., 2023). Η MRI είναι χρήσιμη στον εντοπισμό αλλαγών πλήρους ή μερικού πάχους του αρθρικού χόνδρου στην ΟΑ και μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό παραγόντων προδιάθεσης της εμφάνισης της πάθησης όπως είναι οι βλάβες στον μηνίσκο και οι βλάβες του προσθίου χιαστού συνδέσμου. Επιπλέον, μέσω της MRI καθίσταται δυνατή η ανίχνευση της ΟΑ σε βαθύτερες αρθρώσεις όπως είναι το ισχίο και ο ώμος, τις οποίες οι υπέρηχοι δεν μπορούν να αξιολογήσουν (Abramoff & Caldera, 2020). Παρά τα πλεονεκτήματά της, η MRI δεν χρησιμοποιείται συχνά για τη διάγνωση της ΟΑ λόγω της περιορισμένης διαθεσιμότητάς της, του υψηλού κόστους, του μεγάλου χρόνου σάρωσης και των αντενδείξεων σε ορισμένες περιπτώσεις όπως π.χ. σε ασθενείς με βηματοδότη (Piccolo et al., 2023).

Το υπερηχογράφημα μπορεί επίσης να αξιολογήσει τον αρθρικό υμένα για υπερτροφία και φλεγμονή και χρησιμοποιείται ως επιλογή δεύτερης γραμμής μετά από αρνητικά ακτινογραφικά ευρήματα (Piccolo et al., 2023). Η τεχνολογία υπερήχων προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα, όπως χαμηλό κόστος, έλλειψη ιονίζουσας ακτινοβολίας, ικανότητα δυναμικής δομής εικόνας και μπορεί επιπλέον να

χρησιμοποιηθεί σε επεμβατικές διαδικασίες. Παρόλα αυτά δεν είναι κύριο διαγνωστικό εργαλείο στην ΟΑ.

Στη φαρέτρα των απεικονιστικών εξετάσεων είναι και η αξονική τομογραφία (CT scan) η οποία είναι κατάλληλη για την απεικόνιση των οστών και των οστεοφύτων, όχι όμως για τον χόνδρο και τα μαλακά μέρη. Η ακτινοβολία που εκπέμπει δεν την καθιστά πρώτη επιλογή. Συγκεκριμένα η CT είναι χρήσιμη για την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό της σχετικής ανοργανοποίησης των ιστών, όπως η χονδροασβέστωση, η οποία θεωρείται ότι παίζει ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της νόσου. Τα νεότερα ειδικά συστήματα CT κωνικής δέσμης των άκρων, μπορούν να εξετάσουν το γόνατο και άλλες περιφερικές αρθρώσεις με τη χρήση τρισδιάστατης απεικόνισης υψηλής χωρικής ανάλυσης τόσο σε θέσεις που φέρουν βάρος όσο και σε θέσεις που δεν φέρουν βάρος. Η ποιότητα της εικόνας που προκύπτει είναι εξαιρετική όσον αφορά τα οστά και επαρκής για την απεικόνιση των μαλακών μορίων. Η τετραδιάστατη CT έχει χρησιμοποιηθεί για κινηματικές λήψεις αξονικής τομογραφίας περιφερικών αρθρώσεων. Τέλος, και η απεικόνιση PET (PET/MRI, PET/CT) μπορεί να είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της ΟΑ (Roemer et al., 2020).

Οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι συνήθως φυσιολογικές σε ασθενείς με ΟΑ. Αποτελούν χρήσιμο εργαλείο στη διαγνωστική διαδικασία μόνο όταν η διάγνωση είναι αβέβαιη. Τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), η ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ) και η αλκαλική φωσφατάση (ALP) μπορεί να είναι χρήσιμα στην αξιολόγηση συστηματικών φλεγμονωδών καταστάσεων και αυτοάνοσων διαταραχών. Το επίπεδο ουρικού οξέος μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας (Abramoff & Caldera, 2020).

1.7. Επιδημιολογία

Η ΟΑ είναι η συχνότερη μορφή αρθρίτιδας. Σήμερα, εκτιμάται ότι σχεδόν 600 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από ΟΑ παγκοσμίως ποσοστό που αντιπροσωπεύει περίπου το 7,6% του παγκόσμιου πληθυσμού, με 40 εκατομμύρια από αυτούς να είναι στην Ευρώπη. Στην Ελλάδα τα άτομα που πλήττονται από ΟΑ, είναι περίπου 1 εκατομμύριο (Arruda et al., 2024).

Τις τελευταίες δεκαετίες, ο επιπολασμός της νόσου αυξήθηκε παγκοσμίως κατά 113.25% (από 247.51 εκατομμύρια το 1990 σε 527.81 εκατομμύρια το 2019) κυρίως λόγω της γήρανσης και των αυξημένων ποσοστών παχυσαρκίας. Περίπου το 73% των ατόμων που πάσχουν από ΟΑ είναι άνω των 55 ετών και το 60% είναι γυναίκες (WHO). Επίσης εκτιμάται ότι η ΟΑ αποτελεί την τέταρτη κύρια αιτία αναπηρίας παγκοσμίως.

Για τους λόγους αυτούς, η ΟΑ αποτελεί σήμερα ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα της δημόσιας υγείας παγκοσμίως (Tschoen et al., 2021; Yao et al., 2023). Η ΟΑ επηρεάζει σημαντικά την κοινωνική και οικονομική κατάσταση τόσο των πασχόντων από την ασθένεια όσο και του οικογενειακού τους περιβάλλοντος και δυστυχώς μέχρι στιγμής δεν υπάρχει ολοκληρωμένη, αποτελεσματική θεραπεία (Cui et al., 2020; Tschoen et al., 2021; Yao et al., 2023).

1.8. Θεραπεία

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η οστεοαρθρίτιδα είναι μια εκφυλιστική κατάσταση που επηρεάζει ολόκληρη την άρθρωση με το υποκείμενο οστό, αντιπροσωπεύοντας μια σημαντική πηγή πόνου, αναπηρίας και κοινωνικοοικονομικού κόστους παγκοσμίως. Η ηλικία θεωρείται ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου, αν και η μη φυσιολογική εμβιομηχανική, η μορφολογία, η συγγενής ανωμαλία, η παραμόρφωση, η κακή ευθυγράμμιση, η διαφορά μήκους των άκρων, ο τρόπος ζωής και ο τραυματισμός μπορεί να αυξήσουν περαιτέρω τον κίνδυνο ανάπτυξης και εξέλιξης της οστεοαρθρίτιδας.

Παρά τα πρόσφατα επιτεύγματα στη γνώση σχετικά με την παθογένεια της νόσου, η θεραπεία εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση και σε αντίθεση με τις φλεγμονώδεις ασθένειες των αρθρώσεων, δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα φάρμακα τροποποίησης της νόσου για την ΟΑ. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, μέχρι στιγμής δεν υπάρχει ολοκληρωμένη θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της ΟΑ. Οι θεραπευτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν τη συντηρητική θεραπεία που στοχεύει στη βελτίωση των συμπτωμάτων της ΟΑ και την επιβράδυνση της εξέλιξης της, και τη χειρουργική θεραπεία. Τα τελευταία χρόνια έχουν αυξηθεί οι αναφορές σχετικά με νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στις οστεοαρθριτικές, αποικοδομητικές και φλεγμονώδεις διεργασίες στον χόνδρο, στον αρθρικό υμένα ή

στα οστά, πολλές από τις οποίες δοκιμάζονται σήμερα σε κλινικές μελέτες. Στα αρχικά στάδια της ΟΑ, η θεραπεία εστιάζει στη μείωση του πόνου και της δυσκαμψίας. Οι πρώιμες εκδηλώσεις της οστεοαρθρίτιδας επιδέχονται τροποποίηση του τρόπου ζωής, επαρκή διαχείριση του πόνου και φυσικοθεραπεία. Σε προχωρημένα στάδια της πάθησης, η θεραπεία επικεντρώνεται στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας της άρθρωσης και συχνά απαιτεί χειρουργική θεραπεία (Abramoff & Caldera, 2020; Brumat et al., 2022).

1.8.1. Μη χειρουργική- Συντηρητική θεραπεία

Στις περισσότερες περιπτώσεις ΟΑ αρχικού σταδίου συνίσταται η εφαρμογή συντηρητικής, μη χειρουργικής θεραπείας (Lim & Al-Dadah, 2022). Η μη χειρουργική θεραπεία στοχεύει στη βελτίωση των συμπτωμάτων της ΟΑ, συμπεριλαμβανομένου του πόνου, της μυϊκής αδυναμίας και του περιορισμού της κίνησης καθώς επίσης και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της πάθησης (Michael et al., 2010). Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει τόσο μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις (φυσικοθεραπεία, σωματική άσκηση, απώλεια βάρους, ορθωτικά κ.α.) όσο και φαρμακολογικές (λήψη μη στεροειδών αναλγητικών φαρμάκων από το στόμα ή τοπικά, ενδοαρθρική χορήγηση παραγόντων, συμπληρώματα διατροφής με χονδροϊτίνη ή γλυκοζαμίνη κ.α.), καθώς επίσης και τον συνδυασμό όλων των παραπάνω (Liles et al., 2024). Σε κάθε περίπτωση πριν τη σύσταση θεραπείας, οι κλινικοί οφείλουν να παρέχουν λεπτομερή ενημέρωση στον ασθενή για την ΟΑ, την εξέλιξη και τις πιθανές επιπλοκές της.

Σε όλους τους ασθενείς με ΟΑ γόνατος συνίσταται αρχικά αποφυγή δραστηριοτήτων που υπερφορτώνουν τις αρθρώσεις, εντατική φυσικοθεραπεία και δομημένα προγράμματα ασκήσεων εδάφους (Kolasinski et al., 2020) για την αύξηση της μυϊκής δύναμης. Προτείνεται επίσης και η χρήση εργοθεραπευτικών δομών όπως στηρίγματα, νάρθηκες, βακτηρίες ή άλλων ορθοπεδικών βοηθημάτων (Mintarjo et al., 2023). Σε υπέρβαρους ασθενείς, παράλληλα με τα παραπάνω, απαιτείται η εφαρμογή αυστηρού προγράμματος διατροφής για την απώλεια βάρους. Η υδρόβια άσκηση συνιστάται επίσης σε άτομα που νοσούν από ΟΑ γόνατος καθώς αποδεδειγμένα μειώνει τον πόνο και επαναφέρει τη λειτουργικότητα της άρθρωσης. Ωστόσο, πρέπει

να αποφεύγεται από ασθενείς με ΟΑ που έχουν έντονη μυϊκή αδυναμία καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος τραυματισμού (Bannuru et al., 2019).

Στις συνιστάμενες λοιπόν μη φαρμακολογικές επιλογές για άτομα με ΟΑ είναι η διατροφή, η υδάτινη άσκηση, τα βοηθήματα βάδισης, η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία με συστατικό άσκησης και τα προγράμματα αυτοδιαχείρισης (Bannuru et al., 2019).

Τα τελευταία χρόνια, στην ΟΑ του γόνατος προτείνεται επίσης η ηλεκτροθεραπεία (electrotherapy, ET), δηλαδή η ηλεκτρική διέγερση συγκεκριμένων περιοχών γύρω από το σημείο της βλάβης (π.χ. του τετρακέφαλου μυός). Έρευνες δείχνουν ότι η ηλεκτρική διέγερση στην ΟΑ γόνατος μειώνει τον οξύ και χρόνιο μετατραυματικό πόνο, τους μυϊκούς σπασμούς, τη μυϊκή ατροφία και βελτιώνει την κυκλοφορία του αίματος και το εύρος της κίνησης (Mintarjo et al., 2023).

Ένα άλλο πεδίο αφορά στη χρήση ραδιοσυχνοτήτων (radiofrequency, RF) για τη θεραπεία της ΟΑ του γόνατος. Αυτές οι διαδικασίες «ερεθίζουν» θερμικά τα αισθητήρια νεύρα της άρθρωσης και έτσι μειώνεται η αίσθηση του πόνου. Παρότι δεν έχει μελετηθεί εκτενώς, φαίνεται ότι οι ραδιοσυχνότητες εκτός από ελαχιστοποίηση του πόνου, μειώνουν και την αναπηρία (J. Liu et al., 2022; Mintarjo et al., 2023).

Άλλες καινοτόμες προσεγγίσεις που δοκιμάζονται περιλαμβάνουν την κρυοθεραπεία και τον εμβολισμό των αρτηριών (Abramoff & Caldera, 2020).

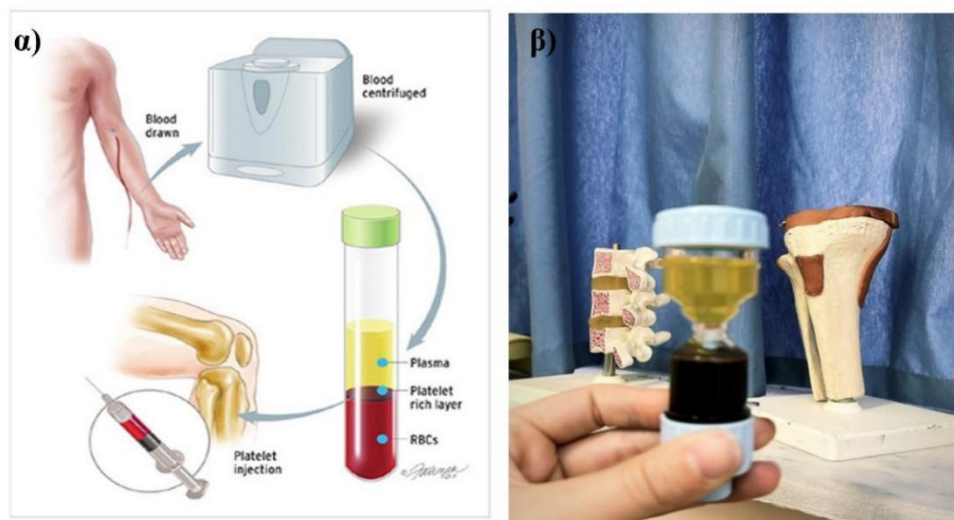
Οι φαρμακολογικές προσεγγίσεις στην ΟΑ γόνατος αφορούν κυρίως τη χορήγηση τοπικών ΜΣΑΦ. Τα τοπικά ΜΣΑΦ συνίστανται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με ΟΑ γόνατος καθώς δρουν ευεργετικά και έχουν ελάχιστες και ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα περισσότερα ΜΣΑΦ παράγουν αρκετά υψηλή συγκέντρωση στο χόριο, στους μύες, στον αρθρικό υμένα και στον χόνδρο της άρθρωσης ώστε να έχουν αξιοσημείωτο αποτέλεσμα. Η χορήγηση ΜΣΑΦ από το στόμα παραμένουν η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη φαρμακευτική θεραπεία για τον πόνο που σχετίζεται με την ΟΑ. Ωστόσο, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη το προφίλ κινδύνου ενός ασθενούς. Για παράδειγμα, σε άτομα με αυξημένο καρδιαγγειακό ή νεφρικό κίνδυνο, προτείνεται περιορισμός ή αποφυγή των ΜΣΑΦ, αντίστοιχα (Richard et al., 2023), ενώ λόγω του κινδύνου γαστρεντερικών παρενεργειών (π.χ. ερεθισμός στομάχου ή παλινδρόμηση οξέος), συνιστάται υπό όρους η χρήση μη εκλεκτικών από

του στόματος ΜΣΑΦ με αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) ή οι εκλεκτικοί αναστολείς του COX-2 (κοξίμπες) (Bannuru et al., 2019).

Επίσης, στην ΟΑ γόνατος εφαρμόζεται πλέον ευρέως η ενδοαρθρική χορήγηση ουσιών όπως κορτικοστεροειδών (IACS), υαλουρονικού οξέος (IAHA) κ.α. (Kolasinski et al., 2020). Οι ενέσεις κορτικοστεροειδών ενδείκνυνται σε ασθενείς με οξύ πόνο ή έξαρση άλλων συμπτωμάτων σχετικών με την ΟΑ του γόνατος (Ayhan, 2014). Τα κορτικοστεροειδή εγχέονται απευθείας σε μια άρθρωση για να παρέχουν βραχυπρόθεσμη ανακούφιση από τον πόνο (<4 εβδομάδες). Μπορεί επίσης να χορηγηθεί ενδοαρθρικά και υαλουρονικό οξύ (IAHA). Το IAHA είναι μια τοπική μέθοδος θεραπείας χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται μετά από ένεση κορτικοστεροειδούς ΙΑ ή από του στόματος χορήγηση αναλγητικών και ΜΣΑΦ καθώς και μια δευτερεύουσα επιλογή σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε φαρμακολογικές θεραπείες ΟΑ πρώτης γραμμής. Τα οφέλη ήταν ιδιαίτερα αισθητά στις 5-13 εβδομάδες μετά την ενδοαρθρική χορήγηση υαλουρονικού οξέος ενώ φτάνει στο μέγιστο της αποτελεσματικότητάς του στις 8 εβδομάδες (Bannuru et al., 2019). Η έγχυση υαλουρονικού οξέος υψηλού μοριακού βάρους μπορεί να βελτιώσει την ιξωδοελαστικότητα, την ενυδάτωση και τη δομική ακεραιότητα στις αρθρώσεις. Επιπλέον η χορήγηση υαλουρονικού οξέος μακροπρόθεσμα φαίνεται ότι είναι πιο αποτελεσματική και ασφαλής από ότι η επαναλαμβανόμενη έγχυση κορτικοστεροειδών ενδοαρθρικά. Σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος που υποφέρουν από διάχυτο πόνο και κατάθλιψη μπορεί να χορηγηθούν οι παραπάνω φαρμακευτικές επιλογές σε συνδυασμό με ντουλοξετίνη (duloxetine) (Micala C. Oscani 2019, Bannuru, 2018). Η ντουλοξετίνη είναι ένας συνδυασμένος αναστολέας της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (5-HT) και νορεπινεφρίνης (NE). Επίσης, αναστέλλει, ασθενώς, την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης (Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων).

Επανάσταση έφερε η ενδοαρθρική ένεση πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (PRP). Το PRP είναι αυτόλογο ορθοβιολογικό προϊόν που αποκτάται μέσω της φυγοκέντρησης ολικού αίματος, με αποτέλεσμα την υψηλότερη συγκέντρωση αιμοπεταλίων σε σύγκριση με το πλήρες αίμα. Διαθέτει υψηλή συγκέντρωση αιμοπεταλίων που είναι εμπλουτισμένα με αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες και βιοενεργά μόρια, τα οποία σχετίζονται με την ομοιόσταση των ιστών. Εμπλέκεται τόσο στις διαδικασίες επούλωσης των ιστών όσο και στην ανοσορύθμιση και τη ρύθμιση της φλεγμονής (Kon et al., 2024). Η θεραπεία με PRP έχει αναδειχθεί για την

ΟΑ κυρίως του γόνατος αλλά και άλλων αρθρώσεων όπως ώμος, αγκώνα κ.α. Αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι το PRP είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία. Έρευνες έδειξαν ότι μειωμένος πόνος σημειώθηκε ήδη μετά από ένα μήνα μετά την ένεση με τα καλύτερα αποτελέσματα να παρατηρούνται μετά από 6 μήνες (Moretti et al., 2022). Το PRP έχει αναδειχθεί ως επιλογή ενέσιμης θεραπείας για τη διαχείριση της πρώιμης έως μέτριας οστεοαρθρίτιδας του γόνατος (Jang et al., 2021).



Εικόνα 1.10. Προετοιμασία και χορήγηση PRP. α) Απεικόνιση της διαδικασίας από το Orthopedic center of Illinois, β) Φωτογραφία δείγματος PRP, διαχωρισμός μετά την φυγοκέντρηση, από το Γενικό Νοσοκομείο της Άρτας.

Παρότι δεν είναι πολύ καλά μελετημένη, στην πολυαρθρική μορφή της ΟΑ μπορεί να προταθούν και πάλι συγκεκριμένες ασκήσεις εδάφους σε συνδυασμό με τη χορήγηση ΜΣΑΦ από το στόμα, πάντα υπό συνεχή παρακολούθηση του ιατρού (Bannuru et al., 2019).

1.8.2. Χειρουργική θεραπεία

Οι στόχοι της χειρουργικής επέμβασης για ασθενείς με ΟΑ είναι η μείωση του πόνου και της αναπηρίας, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και παράλληλα προσφέρει αποκατάσταση της φυσικής βιομηχανικής της άρθρωσης. Η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών, τη σοβαρότητα - το στάδιο της ΟΑ και τη φύση της υποκείμενης νόσου. Η χειρουργική θεραπεία της

ΟΑ προτείνεται εφόσον η συμπτωματική εξέλιξη της νόσου έχει επιβεβαιωθεί με ακτινογραφικές μεθόδους. Οι κύριες χειρουργικές επεμβάσεις που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΟΑ περιλαμβάνουν αρθροσκοπικές επεμβάσεις (arthroscopic interventions), μερική ή ολική αντικατάσταση της άρθρωσης (arthroplasty), τεχνικές διατήρησης της άρθρωσης (οστεοτομίες) ή διαδικασίες σύντηξης του οστού (αρθροδέσεις) (Brumat et al., 2022; Glyn-Jones et al., 2015).

Η αρθροσκόπηση είναι μία ασφαλής, αναίμακτη, ελάχιστα επεμβατική και ανώδυνη τεχνική που χρησιμοποιεί μικρές κάμερες και ειδικά εργαλεία τα οποία τοποθετούνται στο εσωτερικό των αρθρώσεων μέσω 2 ή 3 μικρών οπών (portals). Η ανακάλυψη της αρθροσκόπησης άλλαξε τα δεδομένα στο πεδίο της Ορθοπαιδικής καθώς χάρη σε αυτή κατέστη δυνατή η παροχή ανατομικών λύσεων με ελάχιστες τομές στον ιστό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μειωμένες απαιτήσεις φροντίδας του ασθενούς, μειωμένο κόστος και ταχύτερη αποκατάσταση (Brumat et al., 2022). Κατά την τεχνική αυτή, ένα ενδοσκόπιο με οπτική ίνα ψυχρού φωτισμού εισάγεται στην άρθρωση μέσω μιας μικρής οπής στο δέρμα (συνήθως 4mm), όπου μέσω αυτής ο ιατρός αξιολογεί το επίπεδο της βλάβης και προσδιορίζει ακριβώς το σημείο που έχει αλλοιωθεί. Η αρθροσκόπηση υπερτερεί έναντι άλλων χειρουργικών παρεμβάσεων καθώς ο τραυματισμός των ιστών είναι ελάχιστος και έτσι μειώνεται ο μετεγχειρητικός πόνος και ο χρόνος ανάρρωσης του ασθενούς. Επιπλέον έχει πολύ μικρότερο ποσοστό επιπλοκών σε σχέση με τις ανοιχτού τύπου επεμβάσεις. Η αρθροσκόπηση επιλέγεται συνήθως στην αντιμετώπιση της ΟΑ του γόνατος, του ισχίου και του ώμου, ωστόσο μπορεί να γίνει και στον αγκώνα, τον καρπό - άκρα χείρα, την ποδοκνημική - άκρο πόδα και πιο σπάνια στην σπονδυλική στήλη. Οι βασικές ενδείξεις για αρθροσκόπηση είναι αστάθεια της άρθρωσης, οστεοαρθρίτιδα, ρήξη συνδέσμων και τενόντων, ρήξη μηνίσκων, οστεοχόνδρινες βλάβες, έκπλυση της άρθρωσης κ.α. (Carr et al., 2015; Shin, 2012). Η αρθροσκόπηση του ισχίου ενδείκνυται κυρίως σε νεαρούς ενήλικες με εκφυλιστικές βλάβες του επιχείλιου χόνδρου. Η τεχνική επιτρέπει μεταξύ άλλων, τη λεπτομερή απεικόνιση της κοτύλης, του βοθρίου, του αρθρικού χόνδρου και του αρθρικού υμένα (Jamil et al., 2018). Έτσι, οποιαδήποτε παθολογία αυτών των δομών που μπορεί να σχετίζεται με την παθογένεση της ΟΑ μπορεί να αντιμετωπιστεί με την αρθροσκόπηση (Bannuru et al., 2019; Jamil et al., 2018).



Εικόνα 1.11. Εικόνες από την Ορθοπαιδική Κλινική του Γ.Ν. Άρτας α) τα 3 αρθροσκοπικά portals με την κάμερα και τα ειδικά εργαλεία αρθροσκόπησης και β) εικόνα αρθροσκόπησης με ΟΑ και εκφυλιστικές αλλοιώσεις στον μηνίσκο, τόσο στον μηριαίο όσο και στον κνημιαίο κόνδυλο. Δρ Χουλιάρας Β. και Δρ. Ζέρβα Αικατερίνη

Η οστεοτομία αποτελεί μία επεμβατική τεχνική που στοχεύει στην αναδιαμόρφωση των οστών και πραγματοποιείται όταν η φθορά του χόνδρου είναι σχετικά περιορισμένη. Μπορεί να πραγματοποιηθεί σε κάθε οστό όταν υπάρχει στροφική ή αξονική παραμόρφωση. Κατά την επέμβαση αυτή, ο χειρουργός προκαλεί τεχνικό κάταγμα στο οστό και στη συνέχεια διαμορφώνει εκ νέου τα τμήματα προκειμένου να ευθυγραμμιστεί η κατεύθυνση του άξονα της άρθρωσης, να ελαττωθεί η πίεση που ασκείται σε αυτή, να διορθωθούν τυχόν παραμορφώσεις, να βελτιωθεί η μηχανική φόρτιση και να ανακουφιστεί ο ασθενής από τον πόνο (H. Peng et al., 2021). Η οστεοτομία διατηρεί την ανατομική δομή της άρθρωσης και παράλληλα προλαμβάνει ή επιβραδύνει την εξέλιξη της ΟΑ, της συμπτωματικής εκφύλισης της άρθρωσης και της ενδεχόμενης ανάγκης για ολική αρthroπλαστική (York et al., 2017). Επιπλέον, η εν λόγω τεχνική διατηρεί την ιδιοδεκτικότητα και προσφέρει ταχεία ανάκτηση της λειτουργικότητας της άρθρωσης. Για τους λόγους αυτούς, η οστεοτομία πλεονεκτεί έναντι των άλλων χειρουργικών μεθόδων και προτείνεται κυρίως σε πιο νέους (<60 χρονών) και δραστήριους ασθενείς (H. Peng et al., 2021). Η οστεοτομία σταθεροποιείται έπειτα με κατάλληλα υλικά οστεοσύνθεσης (πλάκες ή βίδες). Η οστεοτομία πραγματοποιείται συνηθέστερα στην ΟΑ του γόνατος και σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μπορεί να γίνει και στην ΟΑ του ισχίου, του αγκώνα, του καρπού και την ΟΑ ποδοκνημικής (Brumat et al., 2022). Πριν την εφαρμογή της οστεοτομίας και προκειμένου να επιτευχθεί το βέλτιστο αποτέλεσμα, απαιτείται επιλογή των ασθενών και προσεκτικός προεγχειρητικός σχεδιασμός (Kanakamedala et al., 2022).

Η οστεοτομία που γίνεται γύρω από το γόνατο είναι μία καλά εγκαθιδρυμένη τεχνική στην αντιμετώπιση της ΟΑ του γόνατος. Αποτελεί τη συχνότερη μορφή οστεοτομίας και ενδείκνυται στη συμπτωματική μεμονωμένη ΟΑ ενός διαμερίσματος του γόνατος η οποία είτε συνοδεύεται είτε όχι, από συνδεσμική αστάθεια. Εμβιομηχανικά, το 60%-80% του φορτίου μεταδίδεται στο έσω διαμέρισμα της άρθρωσης του γόνατος σε κανονικό βάδισμα και έτσι η οστεοαρθρίτιδα και στένωση του έσω διαμερίσματος του γόνατος είναι πιο συχνή. Στόχος της τεχνικής είναι να εξισορροπηθούν οι δυνάμεις και να διορθωθεί ο μηχανικός άξονας μεταφέροντας το βάρος από το παθολογικό διαμέρισμα στο υγιές (Brouwer et al., 2014; H. Peng et al., 2021). Με την οστεοτομία γύρω από το γόνατο επιβραδύνεται σημαντικά η εξέλιξη της ΟΑ και μειώνεται άμεσα ο πόνος του ασθενούς. Συνήθως πριν την τελική οστεοτομία και κατά τη διάρκεια του ίδιου χειρουργείου πραγματοποιείται αρθροσκόπηση του γόνατος ώστε να ελεγχθεί η βαρύτητα της βλάβης του χόνδρου και να αντιμετωπιστούν τυχόν παθολογικές αλλοιώσεις των μηνίσκων, του πρόσθιου χιαστού ή του αρθρικού χόνδρου. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές οστεοτομίας με συνηθέστερες την υψηλή οστεοτομία κνήμης (High tibial osteotomy, HTO) και την περιφερική οστεοτομία του μηριαίου (Distal femoral osteotomy, DFO) (Εικόνα 1.12). Οι δύο αυτοί τύποι οστεοτομίας μπορούν να πραγματοποιηθούν γύρω από το γόνατο είτε με ανοιχτή (open wedge osteotomy) είτε με κλειστή γωνία (closed wedge osteotomy) στην εσωτερική ή την εξωτερική πλευρά της κνήμης ή του μηριαίου (H. Peng et al., 2021). Σε περιπτώσεις πολύ κακής ευθυγράμμισης του γόνατος μπορεί να χρησιμοποιηθούν συνδυαστικά και οι δύο τεχνικές (Saragaglia et al., 2020). Σε πολύ σοβαρή βλάβη της άρθρωσης η οστεοτομία δεν επαρκεί και απαιτείται αφαίρεση των φθαρμένων περιοχών του χόνδρου και ολική ή μερική αντικατάστασή τους από τεχνητό υλικό (αρθροπλαστική).

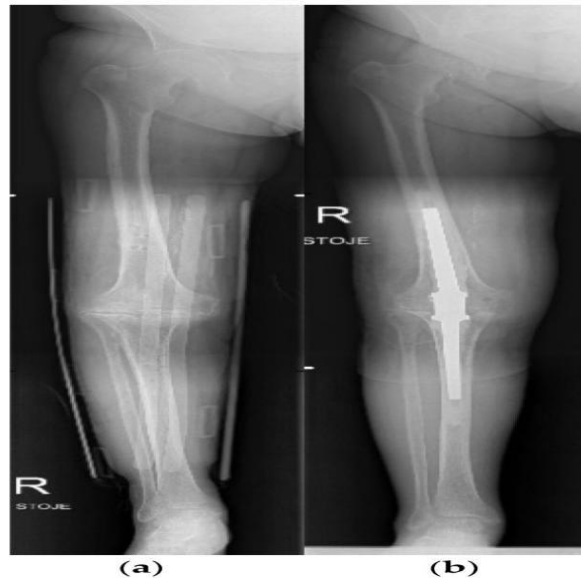


Εικόνα 1.12. Περιφερική οστεοτομία του μηριαίου (DFO). (α) προεγχειρητική ακτινογραφία. (β). Ακτινογραφία μετά την εφαρμογή περιφερικής οστεοτομίας του μηριαίου (Brumat et al., 2022).

Τυπικές ενδείξεις για την οστεοτομία του ισχίου αποτελούν: η μηροκοτυλαία πρόσκρουση (ενδο/εξω-αρθρική), η ολισθηρή μηριαία επίφυση (SCFE, slipped capital femoral epiphysis), οι παραμορφώσεις ως αποτέλεσμα της νόσου Perthes και η αγγειακή νέκρωση (avascular necrosis, AVN) της μηριαίας κεφαλής. Όλες αυτές οι παθολογικές καταστάσεις εάν δεν αντιμετωπιστούν μπορεί να οδηγήσουν σε εκδήλωση OA (Brumat et al., 2022). Ανάλογα με το πρόβλημα η οστεοτομία πραγματοποιείται στο μηριαίο ή/ και στη λεκάνη.

Άλλη χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση σοβαρών περιπτώσεων OA που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με άλλον τρόπο ή στις οποίες οι εναλλακτικές θεραπείες έχουν αποτύχει, είναι η αρθρόδεση. Κατά την αρθρόδεση, δύο οστά μιας άρθρωσης συγχωνεύονται, σχηματίζοντας έναν ενιαίο οστικό ιστό που εξασφαλίζει σταθερότητα. Η αρθρόδεση είναι συχνή στην αντιμετώπιση της σοβαρής OA της ποδοκνημικής τελικού σταδίου (Εικόνα 1.13). Έρευνες έδειξαν ότι αποτελεί μία αξιόπιστη τεχνική για τη θεραπεία αυτών των περιστατικών καθώς στο 90% των ασθενών προσφέρει καλύτερο έλεγχο του πόνου, με μικρό χρόνο αποκατάστασης και χαμηλό κόστος (Brumat et al., 2022).

Τα τελευταία χρόνια η αρθρόδεση της ποδοκνημικής πραγματοποιείται κυρίως αρθροσκοπικά και συνήθως χρησιμοποιούνται βίδες ή πλάκες ώστε να συγκρατηθούν τα οστά στη σωστή θέση για την ένωσή τους. Υπάρχει περίπτωση να χρησιμοποιηθεί και οστικό μόσχευμα για την ένωση των οστών. Η αρθρόδεση πρέπει να αποφεύγεται σε περιπτώσεις που συνυπάρχει αγγειακή νόσος καθώς μειώνει τη δυνατότητα για επούλωση ή όταν η ποιότητα του οστού είναι ανεπαρκής.

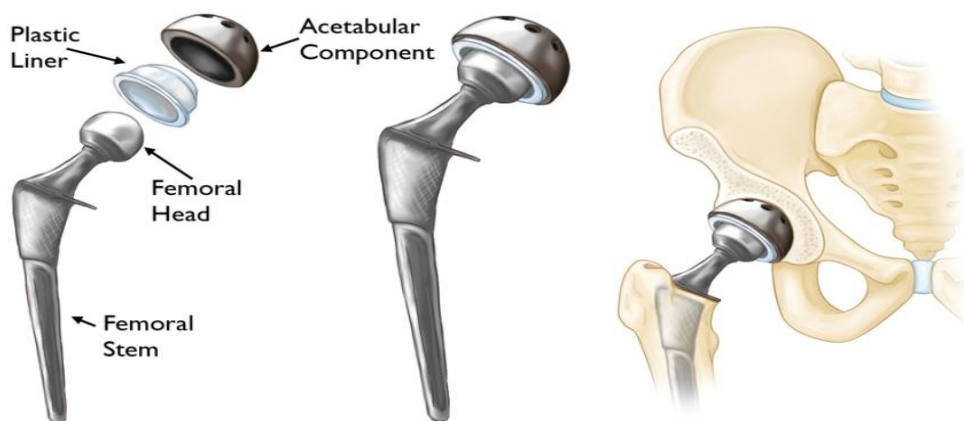


Εικόνα 1.13. Αρθρόδεση ποδοκνημικής άρθρωσης (α): ακτινογραφία πριν την αρθρόδεση (β): ακτινογραφία μετά την αρθρόδεση.

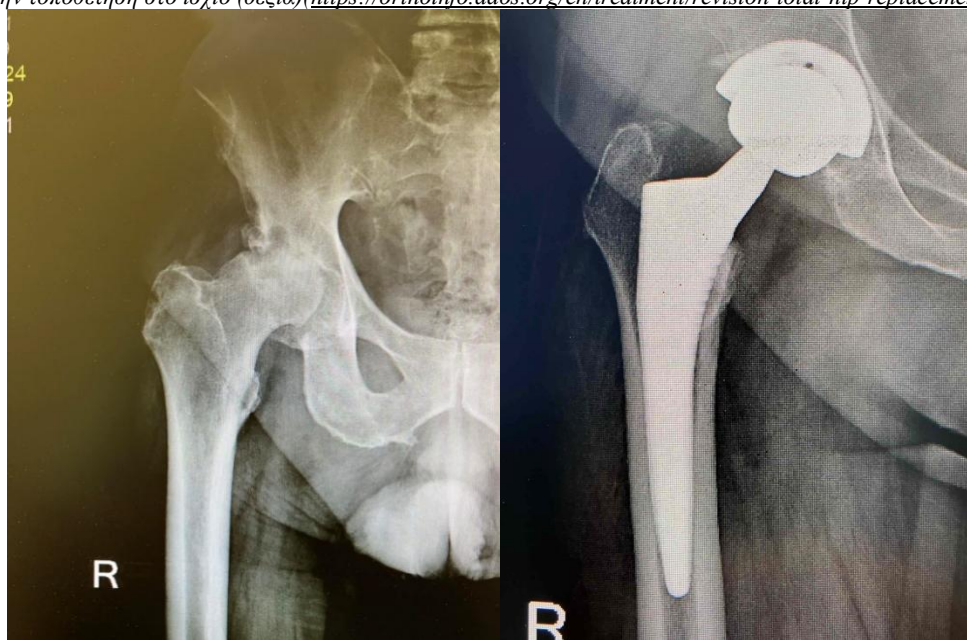
Τέλος, η μερική και η ολική αρθροπλαστική της άρθρωσης θεωρούνται καλά εγκαθιδρυμένες θεραπευτικές στρατηγικές πρώτης εκλογής, σε ασθενείς με σοβαρή ΟΑ που δεν ανταποκρίνεται στη συντηρητική θεραπεία ή στους οποίους ο πόνος επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα της ζωής τους (Abramoff & Caldera, 2020). Αποτελούν ένα από τα πιο αποτελεσματικά μέτρα της υγειονομικής περίθαλψης για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΟΑ (Brumat et al., 2022; Hart, 2004). Η ολική αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου είναι μια από τις πιο επιτυχημένες επεμβάσεις σε όλη την ιατρική. Οι συστάσεις για χειρουργική επέμβαση βασίζονται στον πόνο και την αναπηρία του ασθενούς και όχι στην ηλικία. Οι περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου είναι ηλικίας 50 έως 80 ετών, αλλά οι ορθοπαιδικοί χειρουργοί αξιολογούν τους ασθενείς μεμονωμένα. Κατά την αρθροπλαστική, η κατεστραμμένη άρθρωση αντικαθίσταται από τεχνητά εμφυτεύματα. Πρωταρχικός στόχος της εν λόγω επέμβασης είναι η ανακούφιση του

πόνου του ασθενούς με παράλληλη αποκατάσταση της φυσικής επιφάνειας της άρθρωσης, της βιομηχανικής και της λειτουργίας της (Abramoff & Caldera, 2020; Brumat et al., 2022). Πλέον στην αρθροπλαστική χρησιμοποιούνται πολλοί, διαφορετικοί συνδυασμοί εμφυτευμάτων διαφόρων υλικών, μεγεθών και σχεδίων (Brumat et al., 2022). Ολική ή μερική αρθροπλαστική πραγματοποιείται συνηθέστερα σε ασθενείς που υποφέρουν από ΟΑ γόνατος ή ισχίου. Οι επεμβάσεις αυτές έχουν πολύ καλή έκβαση. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που δέχονται ολική αρθροπλαστική ισχίου ανακτούν τη μεγαλύτερη λειτουργικότητα περίπου έξι μήνες μετά το χειρουργείο ενώ στην ολική αρθροπλαστική γόνατος μπορεί να χρειαστεί έως και ένα έτος για την ανάκτηση της λειτουργίας (Abramoff & Caldera, 2020). Ωστόσο η μείωση του πόνου είναι πολύ πιο άμεση. Περίπου το 90% των ληπτών εμφυτευμάτων ισχίου και το 80% των ασθενών που έλαβαν εμφυτεύματα γόνατος αναφέρουν ελάχιστο έως καθόλου πόνο αμέσως μετά το χειρουργείο, κατά την περίοδο της αποκατάστασης (Beswick et al., 2012; Katz et al., 2021).

Η ολική αρθροπλαστική του ισχίου (total hip arthroplasty, THA) (Error! Reference source not found.), έχει πολύ υψηλή αναλογία κόστους - οφέλους σε περιπτώσεις σοβαρής ΟΑ ισχίου και γι' αυτό επιλέγεται συχνότερα σε τέτοιες περιπτώσεις από ότι οι χειρουργικές στρατηγικές που αναφέρθηκαν παραπάνω (Mellon et al., 2013). Για πολλούς ερευνητές η αρθροπλαστική ισχίου αποτελεί την καλύτερη χειρουργική ανακάλυψη του 20^{ου} αιώνα, χάρη στα άριστα αποτελέσματα, την υψηλή ικανοποίηση των ασθενών και την αξιοσημείωτη βελτίωση της ποιότητας ζωής (Zagra, 2017). Η THA αποτελείται από ένα εμφύτευμα κοτύλης («κυπέλιο»), μία εσωτερική επένδυση του κυπέλιου (insert), ένα μηριαίο εμφύτευμα και μια κεφαλή που αρθρώνεται με το insert. Η THA γίνεται με τη χρήση τσιμέντου οστών στις προθέσεις ή χωρίς τσιμέντο -press fit-, ή με την επιλεκτική χρήση τσιμέντου (υβρίδιο) στο κυπέλιο ή στη μηριαία πρόθεση. Το μηριαίο εμφύτευμα συνδέεται με μία σφαιρική κεφαλή, ενώ το κοτυλιαίο εμφύτευμα έχει μια κοίλη σφαιρική επιφάνεια ίδιας διαμέτρου με την κεφαλή. Η κεφαλή και η σφαιρική επιφάνεια ενώνονται και εφαρμόζουν απόλυτα, επιτρέποντας μεγάλο εύρος κινήσεων (Brumat et al., 2022; Salih & Hamer, 2013). Η κεφαλή μπορεί να δημιουργηθεί από ανοξείδωτο χάλυβα, χρωμιοκοβάλτιο ή κεραμικά υλικά. Η κοτύλη αποτελείται συνήθως κράμα μετάλλων χρησιμοποιώντας μια επένδυση (insert) από πολυαιθυλένιο, κεραμικό ή μεταλλικό υλικό.



Εικόνα 1.14. Τα συστατικά ενός εμφυτεύματος που χρησιμοποιείται για την THA (αριστερά) και το εμφύτευμα μετά την τοποθέτηση στο ισχίο (δεξιά) (<https://orthoinfo.aaos.org/en/treatment/revision-total-hip-replacement>)



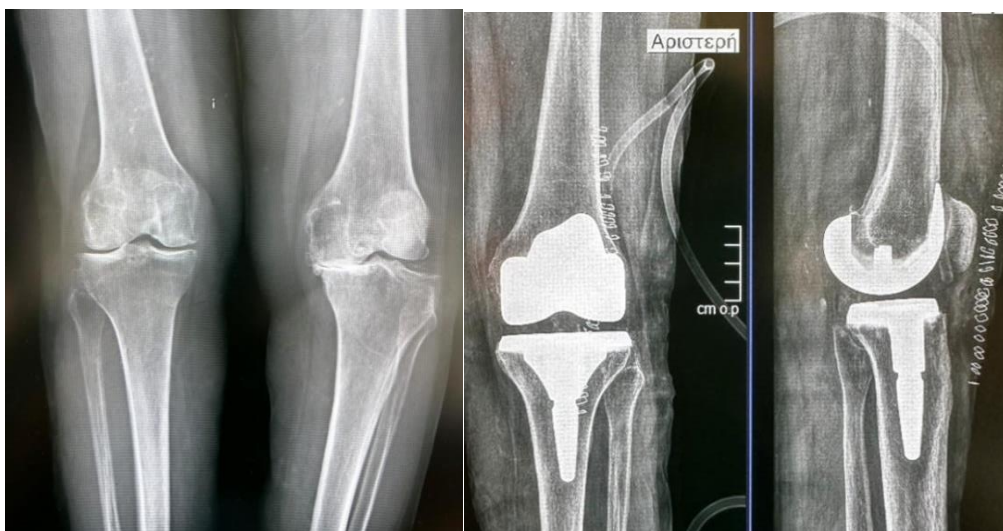
Εικόνα 1.15. Ολική αρθροπλαστική ισχίου λόγω ΟΑ ισχίου. (α): ακτινογραφία πριν το χειρουργείο (β) ακτινογραφία μετά από χειρουργείο THR που διεξήχθη από τον Δρ. Μαντέλλο Γ., τον Δρ Τζουμάκα Κ. και την Δρ. Ζέρβα Α. στο ΓΝ Άρτας.

Η ολική αρθροπλαστική του γόνατος (total knee arthroplasty, TKA) (**Error! Reference source not found.**) αποτελεί μία από τις πιο συμφέρουσες από άποψη κόστους - οφέλους και πιο αξιόπιστες επανορθωτικές χειρουργικές επεμβάσεις στην Ορθοπαιδική, για τη θεραπεία συμπτωματικής πρωτοπαθούς ΟΑ γόνατος τελικού σταδίου (Brumat et al., 2022; Schmitt et al., 2017).

Ο χειρουργός αντικαθιστά το φθαρμένο χόνδρο και οστό με μεταλλικά εμφυτεύματα που αναδημιουργούν την επιφάνεια της άρθρωσης. Μεταξύ των μεταλλικών εξαρτημάτων για να δημιουργηθεί μια λεία επιφάνεια ολίσθησης εισάγει ένα πλαστικό από πολυαιθυλένιο. Αυτά τα μεταλλικά μέρη μπορεί να κολληθούν με

τσιμέντο οστών ή χωρίς (press fit) ή επιλεκτική χρήση τσιμέντου (υβρίδιο). Υπάρχουν διαφόρων ειδών προθέσεις που χρησιμοποιούνται στην ΤΚΑ. Οι προσθέσεις οπίσθιου χιαστού έχουν κατάλληλο σχεδιασμό ώστε να στηρίζονται στον υγιή, διατηρημένο οπίσθιο χιαστό σύνδεσμο και να παρέχει σταθερότητα κατά την κάμψη. Επίσης υπάρχουν και προθέσεις αφαίρεσης οπίσθιου χιαστού συνδέσμου με κατάλληλο σχεδιασμό ώστε να στηρίζονται στο πολυαιθυλενιο και να έχουν σταθερότητα κατά την κάμψη. Σε περίπτωση χαλάρωσης πλάγιων συνδέσμων ή αναθεώρηση μιας παλιάς ΤΚΑ υπάρχει και η επιλογή συνδεδεμένου γόνατος τύπου μεντεσέ. Τα μηριαία εμφυτεύματα έχουν καμπυλωτή επιφάνεια που αγκαλιάζει το περιφερικό άκρο του μηριαίου οστού. Πέρα από τη διατήρηση της φυσικής κινητικής λειτουργίας του γόνατος, τα εμφυτεύματα διατηρούν το οστικό απόθεμα (Skarpas et al., 2017). Όλες οι επεμβάσεις αυτές μπορούν να γίνουν και με την χρήση εξειδικευμένου πλοηγού για την ακριβή μέτρηση των γωνιών και την διόρθωσή τους,

Τα άτομα με συμπτωματική ΟΑ η οποία περιορίζεται είτε στο μεσαίο είτε στο πλάγιο διαμέρισμα του γόνατος, μπορεί να επωφεληθούν από μερική (partial) αρthroπλαστική γόνατος (unicompartmental (partial) knee arthroplasty, UKA). Τα εμφυτεύματα αυτά αντικαθιστούν την αρθρική επιφάνεια είτε του έσω είτε του πλάγιου μηριαίου κονδύλου και του κνημιαίου οροπεδίου (plateau). Η μερική αρthroπλαστική γόνατος επαναφέρει σε μεγαλύτερο βαθμό την φυσική κίνηση του γόνατος και έχει ταχύτερο χρόνο αποκατάστασης σε σχέση με την ολική αρthroπλαστική (Campi et al., 2018).



Εικόνα 1.16. Ολική αρthroπλαστική του γόνατος λόγω βαριάς ΟΑ α) ΟΑ γονάτων άμφω β) Ακτινογραφία ΤΚΡ αριστερά (F+P). Εικόνες από χειρουργείο που έγινε στο ΓΝ Άρτας από τον Δρ Μπουλή Σ. και την Δρ Ζέρβα Α.

1.8.3. Νεότερες θεραπείες

Η εξέλιξη της έρευνας και η καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου οδήγησαν στην ανάπτυξη νέων θεραπειών για την αντιμετώπιση της ΟΑ.

Η αναγεννητική θεραπεία αποτελεί μια από τις πιο πρόσφατες και ταχέως αναπτυσσόμενες στρατηγικές για τη θεραπεία της ΟΑ. Όπως έχει προαναφερθεί η προσέγγιση αυτή, στηρίζεται στη θεωρία ότι το πλάσμα που είναι πλούσιο σε αιμοπετάλια (platelet-rich plasma, PRP), μπορεί να συλλεχθεί από το αίμα του ασθενούς και να εγχυθεί στο σημείο της βλάβης, προσφέροντας σημαντικούς παράγοντες ανάπτυξης και επούλωσης. Μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα βελτίωσε σημαντικά την κλινική εικόνα της πάθησης έως και 12 μήνες μετά την έγχυση (Meheux et al., 2016).

Μία άλλη καινοτόμα θεραπευτική στρατηγική αφορά το ρανελικό στρόντιο (strontium ranelate) το οποίο αναστέλλει την υποχόνδρια οστική απορρόφηση ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα της οστεοπροτεγερίνης (osteoprotegerin, OPG) και των μεταλλοπρωτεϊνών της μήτρας (matrix metalloproteinases) που παράγονται από τους οστεοβλάστες. Συνοπτικά διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και αναστέλλει τον σχηματισμό των οστεοκλαστών. *In vitro*, το ρανελικό στρόντιο προάγει τη σύνθεση της πρωτεογλυκάνης η οποία διεγείρει τον σχηματισμό της μήτρας του χόνδρου (Rodrigues et al., 2018). Το ρανελικό στρόντιο δοκιμάστηκε σε δύο διακριτές δόσεις 1 ή 2gr/ημέρα για τρία χρόνια σε ασθενείς και των δύο φύλων, σε τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή κλινική δοκιμή ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντική βελτίωση της δομής του χόνδρου στους ασθενείς που έλαβαν αυτές τις δύο δόσεις ρανελικού στρόντιου και μείωση του πόνου και των συμπτωμάτων σε αυτούς που έλαβαν την υψηλότερη δόση (Reginster et al., 2013). Αξίζει να σημειωθεί ότι σήμερα κυκλοφορεί στην αγορά εμπορικό προϊόν με ρανελικό στρόντιο για την αντιμετώπιση της σοβαρής οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων και της σοβαρής οστεοπόρωσης σε άνδρες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Ωστόσο ο EMA συνέστησε περιορισμό στη χρήση του καθώς φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών καρδιακών προβλημάτων.

Ο αυξητικός νευρωνικός παράγοντας (NGF) είναι μία νευροτροφίνη που ρυθμίζει τα σήματα που ελέγχουν την έκφραση των περιφερικών και κεντρικών ουδών πόνου και ευαισθητοποιεί παρακείμενους νευρώνες του πόνου ως απάντηση σε κάποιο ερέθισμα. Η φλεγμονή και ο τραυματισμός των περιφερικών νεύρων οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα NGF (Nair, 2018). Το Tanezumab είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 το οποίο δρα με εξαιρετική εκλεκτικότητα έναντι του NGF. Σε διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή Φάσης III με εικονικό φάρμακο, η λήψη τανεζουμάβης από του στόματος έδειξε εξαιρετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με σοβαρή ΟΑ γόνατος βελτιώνοντας σημαντικά τη λειτουργία και μειώνοντας τον πόνο. Ωστόσο η χορήγησή της μπορεί να επιφέρει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένου της οστεονέκρωσης. Επίσης μεγάλο μέρος της υπάρχουσας γνώσης προέρχεται από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζωικά μοντέλα και αυτό δεν αντιπροσωπεύει με ακρίβεια την ανθρώπινη ύπαρξη και για το λόγο αυτό το φάρμακο δεν έχει λάβει ακόμη έγκριση από τον FDA (Brown et al., 2013). Παρόλα αυτά ο ρόλος του NGF στον πόνο και τη δημιουργία και τη διατήρηση του χρόνιου πόνου τον οδήγησαν να γίνει ένας νέος και ελκυστικός στόχος θεραπευτικών πόνων για τη θεραπεία καταστάσεων χρόνιου πόνου. Τέλος αξίζει να αναφερθεί πως U.S. FDA ενέκρινε το φάρμακο (fast track) σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και χρόνια οσφυαλγία που είναι ανθεκτικοί στα συμβατικά φάρμακα με εφάπαξ υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες με καλό προφίλ ασφάλειας αλλά πολύ υψηλό κόστος (Nair, 2018).

Τέλος, τα τελευταία χρόνια ερευνάται διεξοδικά η χρήση των **μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων (mesenchymal stem cells, MSCs)** στη θεραπεία της ΟΑ. Τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα είναι πλειοδύναμα κύτταρα τα οποία συλλέγονται εύκολα από διάφορους ιστούς όπως ο μυελός των οστών, ο λιπώδης ιστός, το αίμα του ομφάλιου λώρου και ο πλακούντας. Τα κύτταρα αυτά χαρακτηρίζονται από γρήγορο πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση σε οστεοβλάστες, χονδροκύτταρα, λιποκύτταρα, μυοκύτταρα. Επίσης τα MSCs προσφέρουν ανοσοκαταστολή, αυτοανανέωση και ανοσοτροποποίηση (Tanabe, 2014).

Ο ρόλος των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων στην αντιμετώπιση της ΟΑ αποτελεί το θέμα της παρούσας εργασίας και αναλύεται εκτενώς στα επόμενα κεφάλαια.

Treatment	Administration	Therapeutic Effect in OA
Physical measures	lifestyle change, weight loss, adapted exercise, braces	
Pharmacological options		
Acetaminophen	systemic	↓ pain
NSAIDs	systemic, topical	↓ pain, ↓ inflammation
Opioids	systemic	↓ pain
Glucocorticoids	intra-articular injection	↓ pain, ↓ inflammation
Duloxetine	systemic	↓ pain
Capsaicin	topical	↓ pain
PRP	intra-articular injection	↓ pain, ↓ inflammation, ↑ tissue regeneration, ↑ function
Hyaluronic acid	intra-articular injection	↓ pain, ↑ function
Glucosamine and chondroitin sulfate	systemic	↑ function
MSCs	intra-articular injection	↑ bone and cartilage regeneration, ↓ pain, ↑ function
Surgical intervention		
Joint debridement	arthrotomy, arthroscopy	↓ pain, ↑ function
Marrow stimulation methods	subchondral drilling	↑ cartilage repair
Osteotomy		↓ pain, ↓ degenerative process
Joint lavage	arthroscopy	↓ pain, ↓ inflammation
Arthrodesis		↓ pain
Autologous chondrocyte implantation		↓ pain, ↑ cartilage repair
Joint replacement		↓ pain, ↑ function

OA = osteoarthritis, NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs, PRP = platelet-rich plasma, MSCs = mesenchymal stem cells, ↓ = decrease; ↑ = increase.

Εικόνα 1.17. Θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση της ΟΑ και η αποτελεσματικότητά τους (Gherghel et al., 2023).

2. Βλαστικά κύτταρα

2.1. Ορισμός και γενικά στοιχεία

Τα βλαστικά κύτταρα ή βλαστοκύτταρα (stem cells, SC) είναι ένας πληθυσμός αδιαφοροποίητων κυττάρων που απαντώνται στα εμβρυικά, τα νεογνικά και τα ενήλικα στάδια της ζωής (Kolios & Moodley, 2013). Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των κυττάρων αυτών είναι ότι έχουν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται ευρέως (ικανότητα «αυτοανανέωσης») και να διαφοροποιούνται σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων και ιστών, κάτι που εξασφαλίζεται μέσω της συμμετρικής και της ασύμμετρης διαίρεσής τους. Συνήθως προέρχονται από ένα μόνο κύτταρο, δηλαδή τα χαρακτηρίζει η κλωνικότητα (Charitos et al., 2021; Tian et al., 2023). Οι ιδιότητες αυτές των βλαστικών κυττάρων διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων τύπων. Για παράδειγμα, τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από τη βλαστοκύστη, έχουν μεγαλύτερη ικανότητα «αυτοανανέωσης» και διαφοροποίησης σε σχέση με τα βλαστοκύτταρα που απαντώνται σε ενήλικους ιστούς (Kolios & Moodley, 2013).

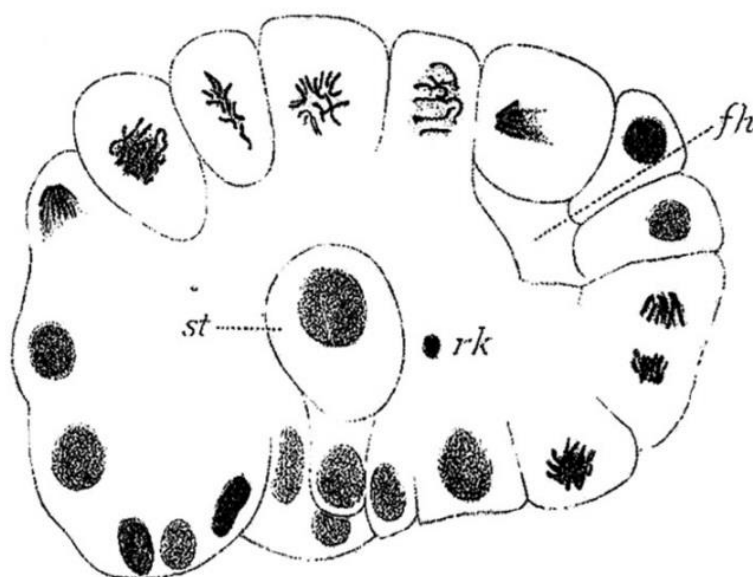
Τα βλαστοκύτταρα χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως στον ερευνητικό τομέα της Ιατρικής, συμβάλλοντας στη βασική έρευνα για την ανθρώπινη ανάπτυξη, στην ασφαλή και πιο εξειδικευμένη ανάπτυξη των φαρμάκων, και στη θεραπεία της

αποκατάστασης ή αντικατάστασης κατεστραμμένων ιστών και οργάνων του σώματος στο πλαίσιο της αναγεννητικής ιατρικής. Τα βλαστοκύτταρα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με τη δυνατότητα διαφοροποίησής τους σε 5 ομάδες: παντοδύναμα, πλειοδύναμα, πολυδύναμα, ολιγοδύναμα και μονοδύναμα (Charitos et al., 2021).

2.2. Ιστορική αναδρομή

Ο όρος «βλαστικό κύτταρο» χρησιμοποιήθηκε ήδη από τον 19^ο αιώνα στη βιβλιογραφία, από τον Γερμανό βιολόγο Ernst Haeckel. Πιο συγκεκριμένα, το 1868 ο ερευνητής χρησιμοποίησε τον όρο «Stammzelle» (βλαστικό κύτταρο στη γερμανική γλώσσα) για να περιγράψει τον πρόγονο μονοκύτταρο οργανισμό από τον οποίο υπέθεσε ότι εξελίχθηκαν όλοι οι πολυκύτταροι οργανισμοί (E. Haeckel, 1868). Ο Haeckel όντας σπουδαίος θαυμαστής του Δαρβίνου και της θεωρίας της εξέλιξης, σχεδίασε έναν αριθμό φυλογενετικών δέντρων προκειμένου να αναπαραστήσει την εξέλιξη των οργανισμών με καταγωγή από κοινούς προγόνους και ονόμασε αυτά τα δέντρα «Stammbaume», το οποίο στη γερμανική γλώσσα σημαίνει οικογενειακά ή «βλαστικά» δέντρα και χρησιμοποίησε τον όρο «Stammzelle» που σημαίνει στα γερμανικά «βλαστικό κύτταρο». Το 1877, ο Haeckel μεταπήδησε από τη φυλογενετική στην εμβρυολογία και πρότεινε ότι ένα γονιμοποιημένο ωάριο θα έπρεπε να αποκαλείται «βλαστικό κύτταρο» (E. H. P. A. Haeckel, 1877) (Ramalho-Santos & Willenbring, 2007).

Αργότερα τον ίδιο αιώνα, άλλοι ερευνητές χρησιμοποίησαν επίσης τον όρο «βλαστικό κύτταρο», αναφερόμενοι σε ένα ξεχωριστό εμβρυϊκό κύτταρο το οποίο είναι ικανό να δημιουργήσει πιο εξειδικευμένα κύτταρα. Το 1892, ο ερευνητής Häcker μελετώντας την ανάπτυξη του οστρακοειδούς *Cyclop*, ταυτοποίησε ένα μεγάλο κύτταρο το οποίο μεταναστεύει στο εσωτερικό του εμβρύου κατά το στάδιο της γαστριδίωσης. Ο ερευνητής αποκάλεσε αυτό το κύτταρο «βλαστικό» κύτταρο και παρατήρησε ότι το εν λόγω κύτταρο υποβλήθηκε σε ασύμμετρη διαίρεση. Μετά τη διαίρεση, ένα από τα θυγατρικά του κύτταρα έδωσε γένεση στο μεσόδερμα ενώ τα υπόλοιπα σχημάτισαν τα γαμετικά κύτταρα (Εικόνα 2.1) (Häcker, 1892)(Ramalho-Santos & Willenbring, 2007).



Εικόνα 2.1. Διάγραμμα του Valentin Häcker το 1892 που απεικονίζει το βλαστικό κύτταρο στο έμβryo του οστρακοειδούς *Cyclops* (Häcker, 1892) (Ramalho-Santos & Willenbring, 2007).

Η μελέτη των βλαστικών κυττάρων ξεκίνησε πολύ αργότερα, στις αρχές της δεκαετίας του 1960. Πρωτοπόροι στην έρευνα αυτή ήταν ο Ernest Armstrong McCulloch και ο James Edgar Till οι οποίοι μελέτησαν τα βλαστικά κύτταρα με την ποσοτική μέθοδο της κλωνοποίησης. Οι ερευνητές εισήγαγαν κύτταρα στον μυελό των οστών επιμυών, τους οποίους προηγουμένως είχαν εκθέσει σε ακτινοβολία. Μετά την είσοδο των κυττάρων στους επίμυες, παρατήρησαν σχηματισμό οζιδίων στο επίπεδο του σπλήνα. Οι αποικίες αυτές των κυττάρων είχαν προέλθει στην πραγματικότητα από ένα μόνο προγονικό κύτταρο. Μαζί με τον βιολόγο Lou Siminovitch συμπέραναν ότι τα κύτταρα έχουν την ικανότητα να «αυτοανανεώνονται» και να δημιουργούν αυτές τις αποικίες.

Το 1958, ο ογκολόγος Georges Mathé πραγματοποίησε την πρώτη αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών σε μη συγγενικά πρόσωπα. Το 1963, θεράπευσε για πρώτη φορά ασθενή με λευχαιμία χάρη στη μεταμόσχευση μυελού των οστών (Charitos et al., 2021).

Το 1981, οι βιολόγοι Sir Martin John Evans και Matthew Kaufman καλλιέργησαν για πρώτη φορά εμβρυικά βλαστικά κύτταρα ποντικίου στο εργαστήριο. Μάλιστα, το 2007 απέσπασαν μαζί με τον Mario Capecchi και τον Oliver Smithies βραβείο Nobel στη Φυσιολογία και την Ιατρική για την εργασία τους αυτή (Hansson, 2007). Το 1988 πραγματοποιήθηκε η πρώτη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων από αίμα ομφάλιου

λώρου σε παιδί με αναιμία Fanconi. Από τότε μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί περισσότερες από 6000 αυτόλογες ή ετερόλογες μεταμοσχεύσεις.

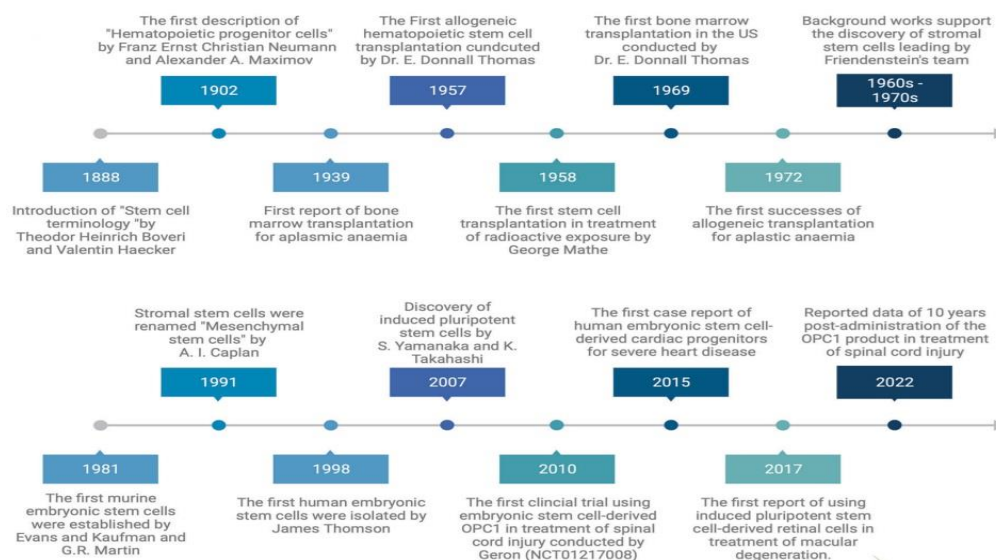
Το 1992 ιδρύθηκαν στις ΗΠΑ η πρώτη δημόσια και η πρώτη ιδιωτική τράπεζα βλαστοκυττάρων. Τρία χρόνια αργότερα, το 1995, τα βλαστοκύτταρα του ομφάλιου λώρου χαρακτηρίστηκαν ως ισοδύναμα σε θεραπευτικές εφαρμογές με τα βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών (Ballen et al., 2015).

Το 1998, ο βιολόγος James Alexander Thomson απομόνωσε και καλλιέργησε για πρώτη φορά στο εργαστήριο ανθρώπινα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα και το 2007 κατάφερε να μετατρέψει ανθρώπινα κύτταρα του δέρματος σε κύτταρα που μοιάζουν πολύ με τα ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα βάζοντας τα θεμέλια για την ανάπτυξη των επαγόμενων πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων (induced pluripotent stem cells, iPSCs). Παράλληλα, το 2004 ο Gesine Koehler και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν ότι στο αίμα του ομφάλιου λώρου εκτός από αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα υπάρχουν και πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (Charitos et al., 2021).

Το 2009, ο Πρόεδρος των ΗΠΑ Barack Obama ανακοίνωσε την άρση των περιορισμών στη χρηματοδότηση της έρευνας για τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (Wolinsky, 2009).

Το 2012 οι Shinya Yamanaka και John Gurdon απέσπασαν από κοινού Βραβείο Νόμπελ στη Φυσιολογία και την Ιατρική για την ανακάλυψη της τεχνικής της επαγωγικής πολυδυναμίας και της δημιουργίας των iPSCs (Colman, 2013), μέσω της εισαγωγής τεσσάρων γονιδίων (Oct3/4, Sox2, Klf4 και c-Myc) τα οποία καλούνται «Yamanaka factors» (X. Liu et al., 2008).

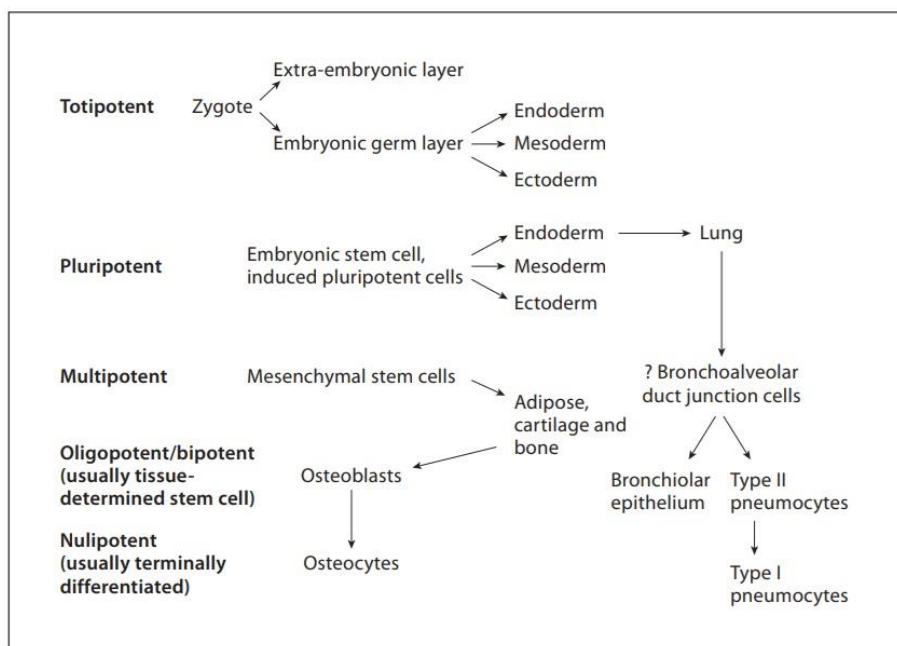
Η έρευνα για τα βλαστικά κύτταρα συνεχίζει να εξελίσσεται με ραγδαίους ρυθμούς, ανοίγοντας νέους δρόμους για θεραπείες που αναμένεται να μετασχηματίσουν ριζικά το πεδίο της σύγχρονης ιατρικής (Εικόνα 2.2).



Εικόνα 2.2. Ανακαλύψεις- ορόσημα στη βασική έρευνα και τις κλινικές εφαρμογές των βλαστικών κυττάρων (Hoang et al., 2022).

2.3. Τύποι βλαστικών κυττάρων

Τα βλαστικά κύτταρα ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησης τους μπορούν να διακριθούν σε πέντε κατηγορίες: παντοδύναμα, πολυδύναμα, πλειοδύναμα, ολιγοδύναμα και μονοδύναμα βλαστικά κύτταρα (Εικόνα 2.3) .



Εικόνα 2.3. Διάκριση των βλαστικών κυττάρων ανάλογα με τον βαθμό διαφοροποίησης που διαθέτουν (Kolios & Moodley, 2013).

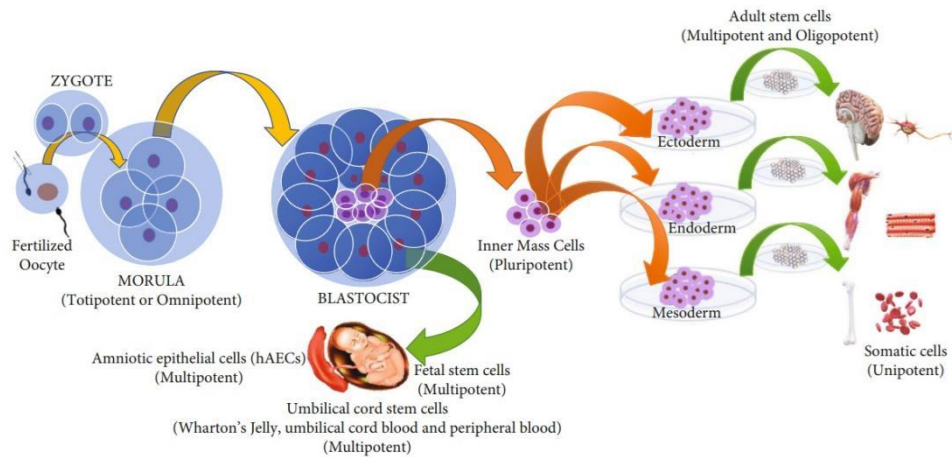
Τα βλαστικά κύτταρα μπορούν επιπλέον να διακριθούν σε κατηγορίες, με βάση την πηγή προέλευσής τους. Έτσι υπάρχουν τα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα (ESCs) που απομονώνονται από την βλαστοκύστη, τα βλαστικά κύτταρα ενήλικων ιστών (adult somatic stem cells), τα εμβρυικά κύτταρα (fetal stem cells) που απομονώνονται από εκτρώσεις έως 12 εβδομάδων, τα αμνιακά κύτταρα (amniotic epithelial cells) προερχόμενα από τον πλακούντα και τα κύτταρα ομφαλίου λώρου (umbilical cord epithelium cells). Τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (iPSCs) χαρακτηρίζονται ως άλλος ένας τύπος βλαστικών κυττάρων

2.3.1. Παντοδύναμα βλαστικά κύτταρα

Τα παντοδύναμα (totipotent) βλαστικά κύτταρα είναι τα πιο αδιαφοροποίητα κύτταρα που υπάρχουν και απαντώνται κατά την πρώιμη ανάπτυξη. Παντοδύναμα κύτταρα αποτελούν το γονιμοποιημένο ωάριο, και τα κύτταρα που προέρχονται από τις δύο πρώτες διαιρέσεις της ζωής. Τα κύτταρα αυτά διαφοροποιούνται τόσο σε εμβρυϊκούς όσο και σε εξωεμβρυϊκούς ιστούς, σχηματίζοντας έτσι το έμβρυο και τον πλακούντα (Kolios & Moodley, 2013; Rossant, 2001).

2.3.2. Πολυδύναμα κύτταρα- Εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα

Τα πολυδύναμα (pluripotent) βλαστοκύτταρα έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε κύτταρα που προκύπτουν από τις τρεις βλαστικές στιβάδες, δηλαδή το εξώδερμα, το ενδόδερμα και το μεσόδερμα, από τις οποίες αναπτύσσονται τελικά όλοι οι ιστοί και τα όργανα. Τα πιο γνωστά πολυδύναμα βλαστοκύτταρα ονομάζονται εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα (embryonic stem cells, ESCs) και προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης η οποία αποτελεί στάδιο του προεμφυτευτικού εμβρύου στις 5- 6 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση (Εικόνα 2.4) (Charitos et al., 2021; Kolios & Moodley, 2013).



Εικόνα 2.4. Προέλευση, πλαστικότητα και ικανότητα διαφοροποίησης των διαφόρων τύπων βλαστικών κυττάρων. Μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου *in vitro*, τα πολυδύναμα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα σχηματίζονται ως κυτταρική μάζα στο εσωτερικό της βλαστοκύστης (Charitos *et al.*, 2021).

Η βλαστοκύστη αποτελείται από δύο στρώματα κυττάρων: την εσωτερική κυτταρική μάζα η οποία θα δημιουργήσει το έμβρυο και την εξωτερική κυτταρική μάζα που καλείται και τροφοβλάστη από την οποία θα δημιουργηθεί ο πλακούντας. Για την ανάπτυξη ESCs στο εργαστήριο, τα κύτταρα από το εσωτερικό στρώμα κυττάρων διαχωρίζονται προσεκτικά από τις τροφοβλάστες και μεταφέρονται σε πιάτο καλλιέργειας. Κάτω από πολύ συγκεκριμένες συνθήκες, από τα κύτταρα αυτά αναπτύσσονται τα ESCs (Bongso & Richards, 2004). Τα ESCs χαρακτηρίζονται από την παρουσία των μεταγραφικών παραγόντων Nanog και Oct4, χάρη στους οποίους διατηρούνται σε αδιαφοροποίητη κατάσταση και διαθέτουν την ικανότητα αυτοανανέωσης. Εφόσον τα αναπτυσσόμενα στο πιάτο ESCs είναι αδιαφοροποίητα, έχουν την ικανότητα αυτοανανέωσης και δεν διαθέτουν γενετικές ανωμαλίες, μπορούν να ψυχθούν, να αποψυχθούν και να χρησιμοποιηθούν πειραματικά. Η διατήρηση κατάλληλων συνθηκών καλλιέργειας είναι απαραίτητη για τη διατήρηση των ESCs σε αδιαφοροποίητο στάδιο. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιείται συνήθως θρεπτικό μέσο που περιέχει τον ανασταλτικό παράγοντα της κυτοκίνης της λευχαιμίας που δρα κατά της διαφοροποίησης (anti-differentiation cytokine leukemia inhibitory factor, LIF). Απόρριψη του παράγοντα αυτού από το θρεπτικό μέσο των κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό των αποκαλούμενων «εμβρυοειδών σωμάτων» (embryoid bodies) στα οποία εμφανίζονται και οι τρεις βλαστικές στιβάδες (ενδόδερμα, μεσόδερμα και εξώδερμα). Συγκεκριμένα, αποτελούν συσσωματώματα που σχηματίζονται από πολυδύναμα βλαστοκύτταρα, τα ESCs και τα iPSCs (Kolios & Moodley, 2013).

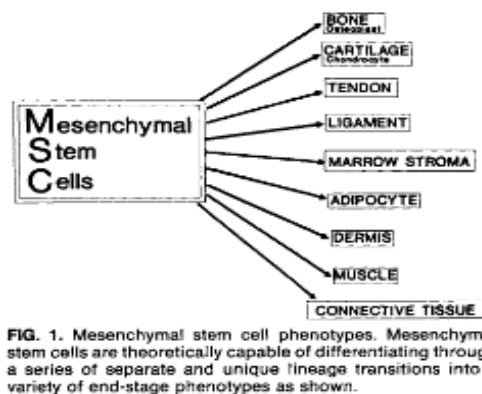
Πλέον είναι δυνατή η ανάπτυξη πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων από τον επαναπρογραμματισμό (reprogramming) σωματικών κυττάρων (Kolios & Moodley, 2013). Τα κύτταρα αυτά καλούνται επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (induced pluripotent stem cells, iPSCs) και έχουν κοινά χαρακτηριστικά με τα ESCs (Cerneckis et al., 2024).

2.3.3. Επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα- iPSCs

Τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα iPSCs προέρχονται από ενήλικα σωματικά κύτταρα τα οποία «επαναπρογραμματίζονται» γενετικά με τέτοιο τρόπο ώστε να φτάσουν σε μία κατάσταση παρόμοια με τα ESCs. Τα πρώτα iPSCs ποντικού αναπτύχθηκαν το 2006 από τους Takahashi και Yamanaka (Takahashi & Yamanaka, 2006). Οι ερευνητές τροποποίησαν ινοβλάστες ποντικού μέσω της ένθεσης τεσσάρων γονιδίων που κωδικοποιούν: τον μεταγραφικό παράγοντα OCT3/4, τον SOX2, την ογκοπρωτεΐνη c-MYC και τον παράγοντα KLF4. Με την χρήση των ίδιων παραγόντων, κατέστη δυνατή, έναν χρόνο αργότερα και η ανάπτυξη ανθρώπινων iPSCs (Takahashi et al., 2007; Yu et al., 2007). Τα ανθρώπινα iPSCs είναι παρόμοια με τα ανθρώπινα ESCs όσον αφορά τη μορφολογία, την ικανότητα πολλαπλασιασμού, τα αντιγόνα επιφάνειας που διαθέτουν, την έκφραση γονιδίων και τη δραστικότητα της τελομεράσης. Επιπλέον, τα iPSCs μπορούν να διαφοροποιηθούν *in vitro* σε κυτταρικούς τύπους και των τριών βλαστικών στιβάδων (Kolios & Moodley, 2013). Τα iPSCs είναι τρομερά χρήσιμα στην κλινική πράξη και έχουν άμεσες ή έμμεσες εφαρμογές στην υγεία του ανθρώπου. Έμμεσα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή κυττάρων κάθε τύπου. Επιπλέον, στο πεδίο της ανάπτυξης νέων φαρμάκων, μπορούν να λειτουργήσουν ως μοντέλα προσομοίωσης ασθενειών ή διεργασιών του οργανισμού για τη δοκιμή νέων ουσιών. Άμεσα, τα ίδια τα iPSCs μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κυτταρική θεραπεία, στα πλαίσια της αναγεννητικής ιατρικής, που έχει ως στόχο την αποκατάσταση της λειτουργικότητας ενός οργάνου ή την επιδιόρθωση ενός τραυματισμένου ιστού. Αξίζει να τονιστεί ότι τα iPSCs ξεπερνούν όλους τους ηθικούς περιορισμούς και τις ανησυχίες της χρήσης των ESCs (Ortuño-Costela et al., 2019).

2.3.4. Πλειοδύναμα βλαστικά κύτταρα – Μεσεγχυματικά κύτταρα

Τα πλειοδύναμα βλαστικά κύτταρα (multipotent) είναι τα κύτταρα που απαντώνται στους περισσότερους ιστούς, με ικανότητα αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης σε κύτταρα από μία μόνο βλαστική στιβάδα. Τα πιο γνωστά κύτταρα αυτής της κατηγορίας είναι τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (mesenchymal stem cells, MSCs) τα οποία μπορούν να προέλθουν από πολλούς ιστούς συμπεριλαμβανομένου του μυελού των οστών, του λιπώδους ιστού, του αίματος του ομφάλιου λώρου, του αμνιακού υγρού, των δοντιών και του περιφερικού αίματος. Τα MSCs μπορούν να διαφοροποιηθούν σε ιστό που προέρχεται από το μεσόδερμα όπως ο λιπώδης ιστός, τα οστά, ο χόνδρος, οι τένοντες και οι μύες (Εικόνα 2.5). Τα κύτταρα αυτά αναλύονται εκτενώς στο επόμενο κεφάλαιο (Costela-Ruiz et al., 2022; Kolios & Moodley, 2013).



Εικόνα 2.5. Φαινότυποι των κυττάρων που προκύπτουν από την διαφοροποίηση των MSCs (Caplan, 1991).

2.3.5. Ολιγοδύναμα κύτταρα

Τα ολιγοδύναμα βλαστικά κύτταρα (oligopotent) μπορούν να αυτοανανεώνονται και να σχηματίζουν δύο ή περισσότερες σειρές ενός συγκεκριμένου ιστού. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα τα οποία μπορούν να διαφοροποιούνται τόσο σε μυελικά όσο και σε λεμφοειδή στρώματα.

2.3.6. Μονοδύναμα κύτταρα

Τα μονοδύναμα βλαστικά κύτταρα (unipotent, nulipotent) μπορούν να αυτοανανεωθούν και να διαφοροποιηθούν σε έναν μόνο συγκεκριμένο τύπο

κυττάρων. Παράδειγμα αποτελούν τα μυϊκά βλαστικά κύτταρα τα οποία μπορούν να διαφοροποιηθούν μόνο σε ώριμα μυϊκά κύτταρα και όχι σε άλλα είδη κυττάρων (Kolios & Moodley, 2013).

2.3.7. Ενήλικα βλαστικά κύτταρα

Τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα (adult stem cells, ASCs) προέρχονται από ενήλικους ιστούς. Τα ASCs διακρίνονται σε περαιτέρω κατηγορίες ανάλογα με την οδό διαφοροποίησης που έχουν προγραμματιστεί να ακολουθήσουν και τον ιστό που πρόκειται να αναπτύξουν. Έτσι υπάρχουν αιμοποιητικά, εντερικά, νευρικά, επιθηλιακά, μαστικά βλαστικά κύτταρα, βλαστικά κύτταρα του δέρματος κ.α.

Πειραματικά, τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα έχουν δοκιμαστεί κυρίως σε τραυματισμούς σε ζωικά μοντέλα και έχει φανεί ότι διαθέτουν σημαντικές αντιφλεγμονώδεις και επιδιορθωτικές ικανότητες. Σε αρκετές *in vivo* μελέτες, η μεταμόσχευση ενήλικων βλαστοκυττάρων αποκατέστησε κατεστραμμένα όργανα (όπως π.χ. μέσω επιδιόρθωσης του οστικού ιστού). Σε άλλες μελέτες αποδείχθηκε ότι τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν μοριακούς μεσολαβητές με αντιαποπτωτικές, ανοσοτροποποιητικές, αγγειογενετικές ή/και χημειοελκτικές ιδιότητες, οι οποίες προάγουν την αποκατάσταση (Chimutengwende-Gordon & Khan, 2012).

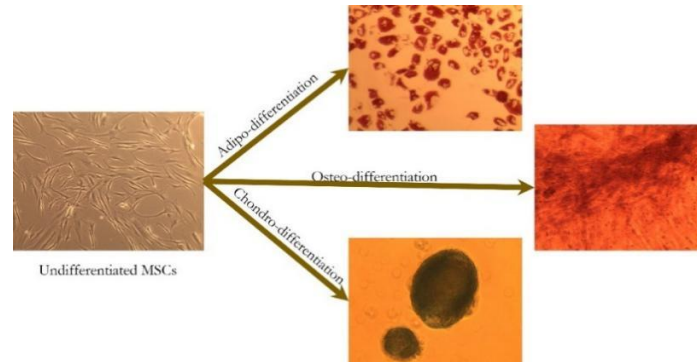
Σε σχέση με τα ESCs, τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα έχουν περιορισμένη ικανότητα διαφοροποίησης (ολιγοδύναμα ή μονοδύναμα κύτταρα) ωστόσο μπορούν να διαφοροποιηθούν *in vitro*, σε ιστούς διαφορετικών βλαστικών στιβάδων (Moodley et al., 2011). Τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα υπερέχουν σε κλινικές δοκιμές έναντι των άλλων τύπων βλαστικών κυττάρων καθώς είναι αυτόλογα και δεν εγείρουν ηθικά ζητήματα ή προβλήματα απόρριψης από το σώμα (Kolios & Moodley, 2013; Korblyng & Estrov, 2003).

2.4. Μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα

2.4.1. Ορισμός

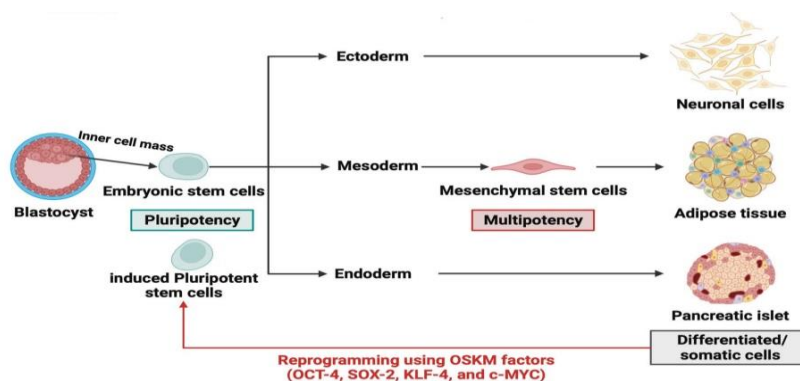
Τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (mesenchymal stem cells, MSCs) είναι πλειοδύναμα (multipotent) μη-αιμοποιητικά κύτταρα τα οποία προέρχονται από το μεσόδερμα και μπορούν να διαφοροποιηθούν *in vitro*, σε τουλάχιστον τρεις

μεσοδερμικές στιβάδες, δηλαδή στα χονδροκύτταρα, τα λιποκύτταρα και τους οστεοβλάστες (Εικόνα 2.6) (Εικόνα 2.7) (Hoang et al., 2022; Sheng, 2015).



Εικόνα 2.6. Διαφοροποίηση των MSCs στους τρεις κύριους κυτταρικούς τύπους, δηλαδή στα λιποκύτταρα, τα χονδροκύτταρα και τους οστεοβλάστες. (Skarapas, 2023, 3rd Regenerative Medicine Orthopaedic Summit)

Εκτός από αυτούς τους κύριους κυτταρικούς τύπους, τα MSCs μπορούν να διαφοροποιηθούν σε τενοντοκύτταρα, μυοκύτταρα και αστροκύτταρα (Ghergel, 2023). Τα MSCs έχουν βρεθεί σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του μυελού των οστών, του αίματος του ομφάλιου λώρου, του αμνιακού υγρού, του πλακούντα, του λιπώδους ιστού, του αρθρικού υμένα, του περιφερικού αίματος καθώς επίσης και των δοντιών. Οι πρωταρχικές πηγές θεραπευτικών MSCs βρίσκονται στον λιπώδη ιστό και τον μυελό των οστών (Gherghel et al., 2023; Saghahazrati et al., 2019). Τα MSCs έχουν μορφολογία που ομοιάζει τους ινοβλάστες και αυτό τα διακρίνει από άλλα βλαστικά κύτταρα (Gherghel et al., 2023). Το πιο χρήσιμο χαρακτηριστικό των MSCs που αναφέρεται είναι το μη ανοσογονικό προφίλ τους αλλά και η ανοσοτροποποιητική δράση που διαθέτουν μέσω της αλληλεπίδρασης κυττάρου-κυττάρου και της παρακρινικής δραστηριότητάς τους (Costela-Ruiz et al., 2022). Τέλος έχουν εύκολη διαθεσιμότητα καθώς και λίγες ηθικές ανησυχίες (Si et al., 2011).



Εικόνα 2.7. Απεικόνιση της πολυδυναμίας των MSCs σε σχέση με τα άλλα είδη βλαστικών κυττάρων (Hoang et al., 2022).

2.4.2. Ιστορική αναδρομή

Από τη δεκαετία του 1960, ο Alexander Friedenstein ήταν ένας από τους πρωτοπόρους στη μελέτη των βλαστικών κυττάρων και ένας από τους πρώτους ερευνητές που ταυτοποίησαν τα αρχέγονα κύτταρα. Η έρευνά του κατά τη δεκαετία του 1960-1970 τον οδήγησε στη διαπίστωση ότι ο μυελός των οστών ποντικών καθώς επίσης και άλλα αιμοποιητικά όργανα, περιέχει κλωνογόνα προγονικά κύτταρα τα οποία μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ινοβλαστών και άλλων κυττάρων του μεσοδέρματος, υπό κατάλληλες συνθήκες στην κυτταροκαλλιέργεια. Ο Friedenstein, διαπίστωσε επίσης ότι αν και τα κύτταρα αυτά αποτελούν προγόνους του αρθρικού χόνδρου και κυττάρων που σχηματίζουν τα οστά, δεν ανήκουν στην αιμοποιητική κυτταρική γενεαλογία (Coelho et al., 2020; Friedenstein et al., 1968). Από τον μυελό των οστών, ο Friedenstein κατάφερε επιπλέον να απομονώσει και προσκολλώμενα κύτταρα τα οποία ομοιάζαν αρκετά με τους ινοβλάστες και αναπτύσσονταν ταχύτατα *in vitro*. Τα κύτταρα αυτά είχαν την ικανότητα να αναπτύσσουν διακριτές αποικίες οι οποίες ονομάστηκαν «colony forming unit-fibroblast» (CFU-F). Τα κύτταρα που απομονώθηκαν από τις CFU-F είχαν την ικανότητα να διαφοροποιούνται περαιτέρω *in vitro*, σε χονδροκύτταρα, οστεοβλάστες και λιποκύτταρα (Friedenstein et al., 1974). Τα κύτταρα αυτά, ονομάστηκαν αργότερα από τον Arnold Caplan ως «μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα», το 1991. Με τον ορισμό αυτό, ο Caplan καθιέρωσε ομοιότητες των MSCs με τα βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από μεσοδερμικούς ιστούς στο εμβρυονικό επίπεδο τα οποία είναι ικανά να αναπτυχθούν από ενήλικους ιστούς (Caplan, 2009; Somoza et al., 2014).

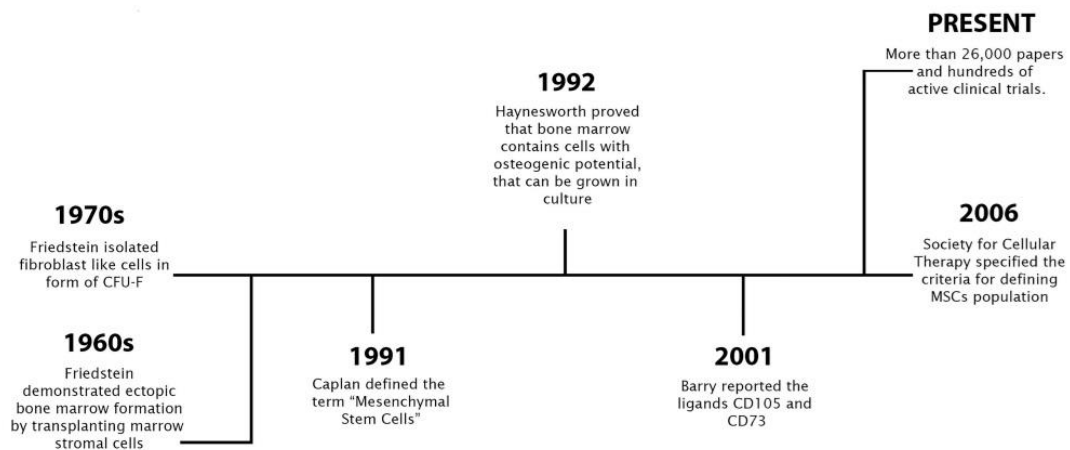
Η ερευνητική ομάδα των Haynesworth et al. (Haynesworth, Goshima, et al., 1992) κατάφερε να αναπτύξει και να επεκτείνει μεσεγχυματικά κύτταρα τα οποία απομόνωσε από τον ερυθρό μυελό της λαγόνιας ακρολοφίας της λεκάνης ανθρώπινων δοτών. Με τον τρόπο αυτό, έγινε αντιληπτή η ικανότητα του ανθρώπινου μυελού να παράγει κύτταρα που διαθέτουν δυνατότητα ανάπτυξης στην κυτταροκαλλιέργεια και οστεογένεση. Η ίδια ερευνητική ομάδα ταυτοποίησε επίσης του δείκτες SH-2, SH-3 ως ειδικά κυτταρικά αντιγόνα των MSCs (Haynesworth, Baber, et al., 1992). Μερικά χρόνια αργότερα, το 2001, οι Barry et al., (Barry et al., 2001) ταυτοποίησαν τους δείκτες CD105 και CD73 ως συνδέτες των SH-2 και SH-3 αντίστοιχα (Coelho et al., 2020). Τα χρόνια που ακολούθησαν πραγματοποιήθηκαν πολλές μελέτες με MSCs. Ο μυελός των οστών ήταν το πρώτο όργανο που αναγνωρίστηκε ως πηγή προέλευσης

των MSCs αλλά πλέον κοινή πηγή απομόνωσης αποτελεί και ο ενήλικος λιπώδης ιστός (Gomez-Salazar et al., 2020) (Εικόνα 2.8).

Έκτοτε, τα MSCs μονοπώλησαν το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας χάρη στην πολύτιμη κλινική τους αξία. Ωστόσο, τα ξεχωριστά χαρακτηριστικά τους και η ονοματολογία τους δεν είχαν πλήρως αποσαφηνιστεί μέχρι το 2006 που η Διεθνής Εταιρεία Κυτταρικής Θεραπείας (International Society for Cellular Therapy, ISCT) καθιέρωσε τέσσερα ελάχιστα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται ώστε να θεωρηθεί ένα κύτταρο μεσεγχυματικό (Dominici et al., 2006).

Τα κριτήρια αυτά είναι τα εξής:

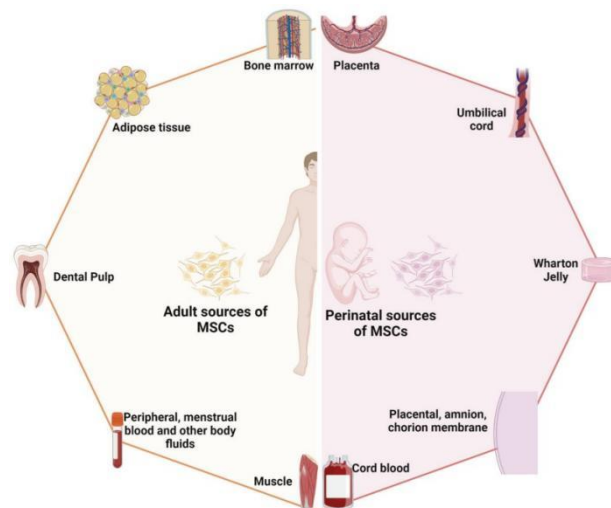
1. η προσκόλληση σε πλαστική επιφάνεια (plastic- adherent)
2. η έκφραση των ειδικών αντιγόνων κυτταρικής επιφάνειας CD105, CD90 και CD73
3. η μη έκφραση των ειδικών αντιγόνων κυτταρικής επιφάνειας CD45, CD19, CD14 CD11b, CD34, CD79a και HLA-DR
4. η ικανότητα διαφοροποίησης σε λιποκύτταρα, χονδροκύτταρα και οστεοβλάστες (Coelho et al., 2020).



Εικόνα 2.8. Ανακαλύψεις- ορόσημα στην έρευνα των MSCs (Coelho et al., 2020).

2.4.3. Τύποι MSCs και πηγές προέλευσης

Τα MSCs μπορούν να απομονωθούν από πλήθος διαφορετικών ιστών, ωστόσο όλοι αυτοί οι τύποι μπορούν να οργανωθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τους ενήλικους και τους περιγεννητικούς ιστούς (Εικόνα 2.9) (Hoang et al., 2022).



Εικόνα 2.9. Οι δύο κύριες πηγές προέλευσης των MSCs (Hoang et al., 2022).

Οι ενήλικες πηγές απομόνωσης των MSCs περιλαμβάνουν ιστούς όπως ο μυελός των οστών, ο λιπώδης ιστός, το περιφερικό αίμα, ο ομφάλιος λώρος, ο πλακούντας και ο οδοντικός πολφός. Τα ενήλικα MSCs βρίσκονται συνήθως στους ιστούς αυτούς μέσα σε ειδικές δομές (stem cell niches) που παρέχουν κατάλληλες συνθήκες (αυξητικούς παράγοντες, διακυτταρική επαφή, εξωτερικά σήματα κ.α.) υπεύθυνες για τη διατήρηση της βλαστικότητας και της ικανότητας διαφοροποίησής τους. Η πρώτη πηγή προέλευσης ενήλικων MSCs που ταυτοποιήθηκε ήταν ο μυελός των οστών και μέχρι σήμερα αποτελεί την καλύτερα μελετημένη και πιο κοινή πηγή απομόνωσης ενήλικων MSCs. Τα κύτταρα αυτά καλούνται μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού των οστών (BM-MSCs). Παρά τα πολλά πλεονεκτήματα των BM-MSCs, υπάρχουν κάποιοι παράγοντες που επηρεάζουν την ικανότητα διαφοροποίησής τους και αυτοί είναι η σοβαρότητα της νόσου, η ηλικία του λήπτη και ο κίνδυνος μόλυνσης κατά τον διαχωρισμό των κυττάρων του μυελού των οστών. Τα MSCs αποτελούν μόνο το 0,001-0,01% των κυττάρων του BM. Τα BM-MSCs απομονώνονται και καλλιεργούνται *in vitro* μέσω αναρρόφησης από το μυελό των οστών και διαχωρισμού με τη μέθοδο της φυγοκέντρωσης. Η δεύτερη πιο κοινή πηγή

απομόνωσης ενήλικων MSCs είναι ο λιπώδης ιστός (AD-MSCs). Τα AD-MSCs απομονώνονται από τα στρωματικά αγγειακά κλάσματα μέσω τεχνικών λιποαναρρόφησης, λιποπλαστικής ή λιπεκτομής. Συγκεκριμένα μπορούν να απομονωθούν από το άνω μέρος του βραχίονα, την έσω μηρία επιφάνεια, τους γλουτούς, τον τροχαντήρα, τις κοιλιακές λιποαποθήκες, ακόμη και το υποεπιγονατιδικό λιπώδες σώμα της άρθρωσης του γόνατος. Οι διαδικασίες αυτές συλλογής ιστού είναι επεμβατικές, επίπονες και επιφέρουν κίνδυνο σοβαρής μόλυνσης του ασθενούς. Αξίζει να αναφερθεί ότι ο αριθμός των MSCs στο λιπώδη ιστό είναι τουλάχιστον 500 φορές υψηλότερος από ότι στο μυελό των οστών (Gherghel et al., 2023; Hoang et al., 2022).

Οι περιγεννητικές πηγές προέλευσης των MSCs περιλαμβάνουν συστατικά που προέρχονται από τον ομφάλιο λώρο (UC-MSCs), όπως ο ομφάλιος λώρος, η γέλη του Wharton και το αίμα του ομφάλιου λώρου. Επίσης MSCs μπορούν να ληφθούν από τον πλακούντα, το άμνιο και το αμνιακό υγρό. Σε αντίθεση με τη συλλογή των ενήλικων MSCs, η απομόνωση των περιγεννητικών MSCs είναι μη επεμβατική και ανώδυνη. Επίσης η συλλογή τους δεν επιδέχεται ηθικούς περιορισμούς καθώς ο πλακούντας, ο ομφάλιος λώρος και το άμνιο θεωρούνται παραπροϊόντα τα οποία απορρίπτονται μετά τη γένεση (de la Torre & Flores, 2021).

Παρότι στον ομφάλιο λώρο, τα MSCs αποτελούν μόλις το 10^{-7} % του κυτταρικού πληθυσμού, έχουν ταχύτατο ρυθμό πολλαπλασιασμού και έτσι σε *in vitro* καλλιέργειες διπλασιάζονται εύκολα και γρήγορα. Μάλιστα τα UC-MSCs έχουν ταχύτερο ρυθμό διπλασιασμού από τα BM-MSCs και τα AD-MSCs. Μεταξύ των δύο τελευταίων τα AD-MSCs πολλαπλασιάζονται ταχύτερα από τα BM-MSCs διαθέτοντας υψηλότερη ικανότητα σχηματισμού αποικιών (Han et al., 2017; Hoang et al., 2022).

Τα τρία είδη MSCs δηλαδή τα BM-MSCs, τα AD-MSCs και τα UC-MSCs έχουν παρόμοια μορφολογία και πληρούν τα τέσσερα ελάχιστα κριτήρια του ISCT ώστε να θεωρούνται μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα. Παρόλα αυτά εμφανίζουν ορισμένες διαφορές μεταξύ τους. Για παράδειγμα, τα MSCs που λαμβάνονται από τον ομφάλιο λώρο, το άμνιο και τον λιπώδη ιστό έχουν καλύτερες ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες από αυτά του μυελού των οστών. Επίσης τα UC-MSCs έδειξαν σημαντικά υψηλότερη ικανότητα οστεογονικής διαφοροποίησης από τα BM-MSCs ή AD-MSCs (Hoang et al.,

2022). Τέλος να αναφερθεί ότι τα MSCs του πλακούντα διαθέτουν τη μικρότερη ανοσοτροποποιητική ικανότητα (Gherghel et al., 2023).

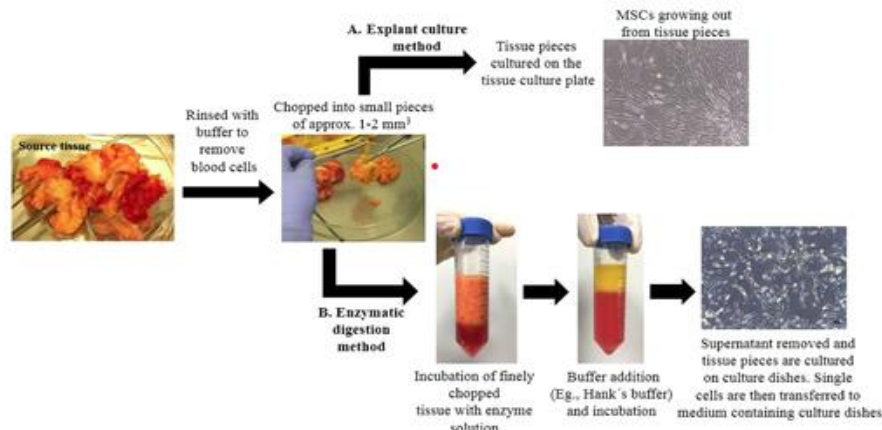
Διαφορές έχουν και ως προς την ικανότητα διαφοροποίησης. Έτσι, τα BM-MSCs διαφοροποιούνται ευκολότερα σε χονδροκύτταρα και οστεοβλάστες. Από την άλλη πλευρά, τα AD-MSCs έχουν τάση διαφοροποίησης προς κύτταρα του λιπώδους ιστού. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα UC-MSCs έχουν ικανότητα διαφοροποίησης και προς τους τρεις κυτταρικούς τύπους: λιποκύτταρα, οστεοκύτταρα και χονδροκύτταρα, με ισχυρότερη ικανότητά διαφοροποίησής τους σε οστεοκύτταρα από αυτή των BM-MSCs (Han et al., 2017; Hoang et al., 2022).

2.5. Τρόποι διαφοροποίησης των βλαστικών κυττάρων

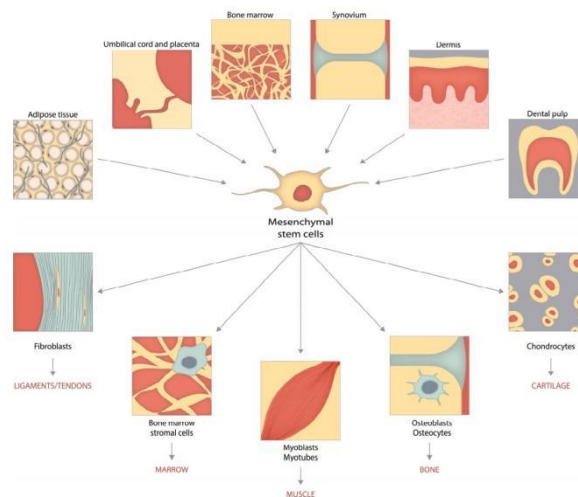
2.5.1. MSCs

Τα MSCs έχουν ισχυρή δυνατότητα διαφοροποίησης σε μεσεγχυματικές κυτταρικές σειρές. Όπως αναφέρθηκε, υπό κατάλληλες συνθήκες κυτταροκαλλιέργειας (θρεπτικό μέσο, αυξητικοί παράγοντες κ.α.) μπορούν να διαφοροποιηθούν *in vitro* σε λιποκύτταρα, οστεοκύτταρα και χονδροκύτταρα (Εικόνα 2.10) (Εικόνα 2.11) (Coelho et al., 2020; Gherghel et al., 2023). Όσον αφορά τη θεραπεία της ΟΑ, σε αντίθεση με τα χονδροκύτταρα, τα MSCs είναι ευκολότερο να καλλιεργηθούν *in vitro* και μάλιστα έχουν την ικανότητα να οδηγήσουν στην ανάπτυξη χόνδρου. Η διαφοροποίηση των BM-MSCs σε χονδροκύτταρα *in vitro* έχει αποδειχθεί με τη χρήση δεικτών διαφοροποίησης όπως η BMP-7 και ο TGF-1. Τα διαφοροποιημένα κύτταρα εκφράζουν σημαντικούς δείκτες ειδικούς προς τον χόνδρο όπως το κολλαγόνο τύπου II και οι θεικές πρωτεογλυκάνες (Gherghel et al., 2023).

Τα MSCs απομονώνονται συνήθως ως κυτταρικός πληθυσμός από ομοιάζοντα προσκολλημένα κύτταρα χρησιμοποιώντας απλές μεθόδους λήψης, συμπεριλαμβανομένων της ιστικής πολτοποίησης, ενζυμικού καταβολισμού και κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε συνθετική επιφάνεια. Η καλλιέργεια ιστικών μοσχευμάτων που αποτελεί μία από τις αρχαιότερες τεχνικές απομόνωσης κυττάρων (Mushahary et al., 2018).



Εικόνα 2.10. Διαδικασία απομόνωσης των MSCs



Εικόνα 2.11. Πηγές προέλευσης των MSCs και τρόποι διαφοροποίησής τους σε δομές που σχετίζονται με την ανάπτυξη και διαχείριση της ΟΑ (Gherghel et al., 2023).

2.6. Προκλινικές δοκιμές με βλαστικά κύτταρα

Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε το σύνολο των δράσεων των βλαστοκυττάρων, καθώς και τα προκλινικά δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία. Τα υπάρχοντα μοντέλα παρέχουν σημαντικές πληροφορίες, αλλά έχουν περιορισμούς σε διάφορες κατηγορίες ασθενειών και μπορεί να διαφέρουν ως προς το μέγεθος και την παθοφυσιολογία του ανθρώπου. Οι ποικίλες πηγές προέλευσης και απομόνωσης των βλαστικών κυττάρων, το πλήθος των εν δυνάμει θεραπευτικών εφαρμογών τους αλλά και ο διαφορετικός μηχανισμός δράσης κάθε τύπου βλαστικών κυττάρων, καθιστά δύσκολη την ανάπτυξη ενιαίου πρωτοκόλλου για την προκλινική μελέτη των κυτταρικών αυτών θεραπειών. Στην

ανάπτυξη και εφαρμογή προκλινικών ζωικών μοντέλων για τα βλαστικά κύτταρα προκλήσεις επιφέρουν επίσης ειδικά τεχνικά ζητήματα που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση ανθρώπινων κυττάρων σε ζώα και τον χαρακτηρισμό των μεταμοσχευμένων αυτών κυττάρων (Frey-Vasconcells et al., 2012).

Οι προκλινικές μελέτες καθίστανται απαραίτητες για τον καθορισμό της δραστηριότητας και της ασφάλειας των βλαστικών κυττάρων πριν την κλινική τους χρήση. Η επιλογή του κατάλληλου ζωικού μοντέλου συχνά αποτελεί αντικείμενο διαμάχης μεταξύ των ερευνητών. Σε πολλές περιπτώσεις, όπως συμβαίνει και με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις, δεν υπάρχει αξιόπιστο ζωικό μοντέλο που να προσομοιάζει επαρκώς την εκάστοτε ανθρώπινη συνθήκη ή ασθένεια (Frey-Vasconcells et al., 2012). Ενώ άλλοι υποστηρίζουν την ανάγκη ανάπτυξης νέων, μεγαλύτερων ζωικών μοντέλων για την επέκταση του φάσματος των τρεχουσών μελετών, καθώς οι περισσότερες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε τρωκτικά. Η απουσία αξιόπιστου ζωικού μοντέλου για πολλές ασθένειες έχει οδηγήσει πολλούς ερευνητές σε προσπάθειες παράκαμψης των προκλινικών μελετών κατά την ανάπτυξη θεραπειών με βλαστικά κύτταρα για τον άνθρωπο. Ωστόσο αυτές οι προσεγγίσεις είναι επικίνδυνες και μπορούν να αποβούν μη αποτελεσματικές, κοστοβόρες αλλά και επιζήμιες για τους ασθενείς (Harding et al., 2013). Παρόλο που οι προκλινικές μελέτες δεν είναι πάντα εφικτές, προσφέρουν πληροφορίες σχετικά με το εύρος ασφαλούς κλιμάκωσης της δόσης για τους ανθρώπους. Τα σημάδια ασφαλείας που παρατηρούνται στα ζώα διευκολύνουν την εκτίμηση μιας ασφαλούς δόσης εκκίνησης για τον ανθρώπινο πληθυσμό.

Ανάλογα με το είδος της μελέτης (π.χ. μελέτες proof of concept, μελέτες τοξικότητας και ασφάλειας κλπ) μπορεί να κριθεί πιο κατάλληλο διαφορετικό ζωικό μοντέλο καθώς διαφορετικά κριτήρια πρέπει να ληφθούν υπόψιν (Εικόνα 2.12).

Category	Considerations
Animal model selection	Species Immunocompetent or immunocompromised Diseased versus healthy animals Practical considerations (e.g., the ability to deliver intended volume, use intended delivery device)
General design considerations	In all studies, the model should mimic the intended clinical application as closely as possible Manufacture the cell product using methods comparable to the intended clinical methods Small pilot studies can inform the design of pivotal preclinical studies
Proof-of-concept studies	Typically use animal models of disease or injury Endpoints might be survival, organ function, behavioral improvement, cell engraftment, or other indicators of cellular activity Examine durability of the response These results help inform clinical trial design endpoints
Biodistribution studies	Examine chronic and acute time points Dose and route of administration should mimic intended clinical use
Safety studies	Dose ranging Short- and long-term toxicity Tumorigenicity

Εικόνα 2.12. Διαφορετικοί παράγοντες λαμβάνονται υπόψη και επηρεάζουν την επιλογή κατάλληλου ζωικού μοντέλου σε κάθε προκλινική μελέτη (Frey-Vasconcells et al., 2012).

Η ανακάλυψη των εμβρυονικών βλαστικών κυττάρων ποντικού το 1981 έφερε επανάσταση στο πεδίο της Αναπτυξιακής βιολογίας και από τότε μέχρι σήμερα, οι μύες χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά στη μελέτη της βιολογίας των βλαστικών κυττάρων (Cibelli et al., 2013). Τα εν λόγω πειραματόζωα προσφέρουν ένα οικονομικό και εύχρηστο ζωικό μοντέλο με ταχεία αναπαραγωγικότητα. Επιπλέον, στους μύες καθίσταται εύκολα εφικτή η γενετική τροποποίηση (Harding et al., 2013).

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια αμφιβολίες διεγείρονται σχετικά με την αξία τους ως ζωικά μοντέλα στην αναγεννητική ιατρική. Η αδυναμία των ποντικών να προσομοιάσουν με ακρίβεια συγκεκριμένους φαινοτύπους ασθενειών του ανθρώπου στρέφει όλο και περισσότερους ερευνητές στην αξιοποίηση μεγαλύτερων ζωικών μοντέλων για την μελέτη των βλαστικών κυττάρων. Θηλαστικά όπως τα κουνέλια, οι σκύλοι, τα γουρούνια, οι κατσίκες και τα πρόβατα φαίνεται ότι προσφέρουν καλύτερη εναλλακτική από τα ποντίκια. Αρχικά, έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής το οποίο διευκολύνει τη διεξαγωγή μακροχρόνιων μελετών οι οποίες είναι υψίστης σημασίας στις περισσότερες εφαρμογές των βλαστικών κυττάρων. Επίσης, αρκετές φυσιολογικές παράμετροι όπως ιδιότητες του ανοσοποιητικού συστήματος οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην αντίδραση του ζώου - ξενιστή στη μεταμόσχευση των κυττάρων, ομοιάζουν περισσότερο με αυτές των μεγάλων θηλαστικών από ότι των τρωκτικών. Επιπλέον, από τα μεγαλύτερα ζώα μπορούν να εξαχθούν περισσότερα κύτταρα και περισσότεροι τύποι βλαστικών κυττάρων. Συν τοις άλλοις, το κεντρικό νευρικό σύστημα, οι νευρολογικές διαταραχές και η συμπεριφορά των μη ανθρώπινων πρωτευόντων παρουσιάζουν σημαντικές ομοιότητες με εκείνες των

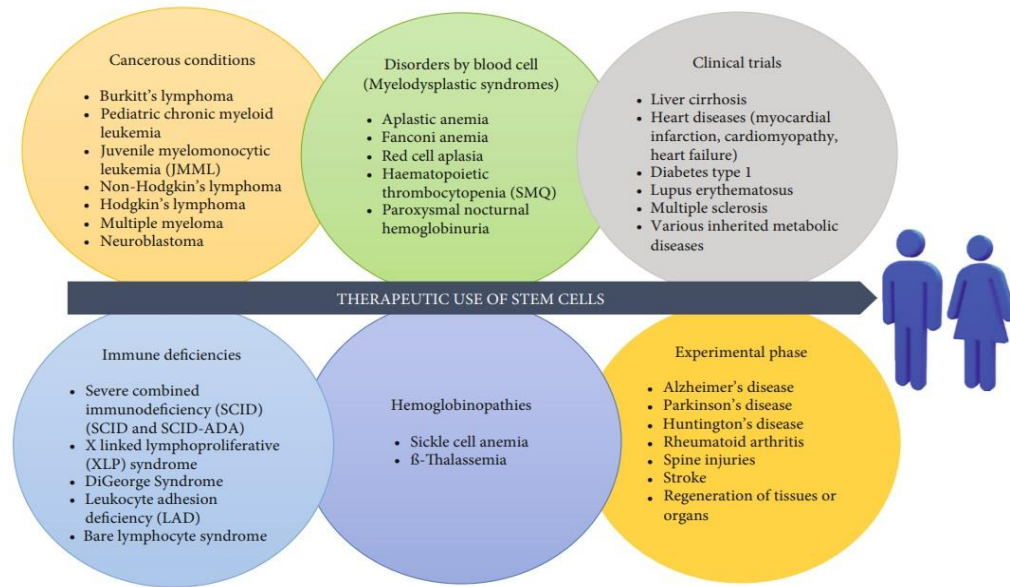
ανθρώπων και καθίστανται ιδανικά μοντέλα στη διερεύνηση της χρήσης βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία νευρολογικών παθήσεων, όγκων του εγκεφάλου αλλά και τραυμάτων της σπονδυλικής στήλης (Harding et al., 2013).

Οι μαϊμούδες, παρότι προσομοιάζουν αρκετά τη φυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού, δεν χρησιμοποιούνται συχνά σε προκλινικές μελέτες βλαστικών κυττάρων γιατί απαιτούν ειδικές συνθήκες φροντίδας και εκτροφής οι οποίες έχουν υψηλό κόστος, ειδικά όταν οι μελέτες είναι μακροχρόνιες.

Παρά τα πλεονεκτήματά τους, υπάρχουν ακόμη περιορισμοί όσον αφορά τη χρήση μεγάλων ζώων στην έρευνα των βλαστικών κυττάρων. Για παράδειγμα, υπάρχει περιορισμένη διαθεσιμότητα αντιγόνων και αυξητικών παραγόντων που είναι ειδικοί σε κάθε είδος. Επιπλέον, στα μεγάλα ζώα όπως είναι οι σκύλοι, οι χοίροι και τα βοοειδή καθίσταται δύσκολη η ανάπτυξη αυθεντικών ESCs. Το μειονέκτημα αυτό περιορίστηκε εν μέρει με τη δημιουργία iPSCs από αυτά τα είδη μέσω τεχνικών επαναπρογραμματισμού. Έχει αποδειχθεί, ότι χοίρος ότι είναι το πιο κατάλληλο μοντέλο μεγάλου ζώου για προκλινικές μεταμοσχεύσεις κυττάρων iPSCs (Cibelli et al., 2013). Άλλα ζητήματα σχετίζονται με ηθικούς προβληματισμούς σχετικά με τη χρήση μεγάλων ζώων σε πειράματα και ιδιαίτερα σε αυτά που προκαλούν πόνο και δυσφορία (π.χ. εφαρμογές βλαστικών κυττάρων στην αποκατάσταση τραυμάτων της σπονδυλικής στήλης).

2.7. Κλινικές δοκιμές με βλαστικά κύτταρα

Αρκετές θεραπείες με βλαστικά κύτταρα κατάφεραν να ξεπεράσουν το προκλινικό στάδιο και προχώρησαν σε κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους. Σήμερα 1426 κλινικές δοκιμές που βρίσκονται σε εξέλιξη, διερευνούν τις θεραπευτικές δράσεις των MSCs σε πλήθος διαφορετικών ασθενειών. Ο αριθμός των κλινικών δοκιμών τετραπλασιάστηκε από το 2013 (Hoang et al., 2022). Πρώιμα αποτελέσματα από πολλές κλινικές μελέτες δείχνουν ότι τόσο τα MSCs όσο και άλλα είδη βλαστικών κυττάρων έχουν υψηλή θεραπευτική ικανότητα σε πλήθος ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου παθήσεων του σκελετικού συστήματος, του νευρικού συστήματος, του αναπνευστικού συστήματος, αυτοάνοσων νοσημάτων αλλά και του καρκίνου (Εικόνα 2.13).



Εικόνα 2.13. Συνοπτική απεικόνιση των ασθενειών στη θεραπεία των οποίων βρίσκει εφαρμογή η χρήση των βλαστικών κυττάρων (Charitos et al., 2021).

2.7.1. Βλαστικά κύτταρα σε σκελετικές παθήσεις

Οι σκελετικές παθήσεις αποτελούν μια από τις μεγαλύτερες κατηγορίες παθήσεων που εξετάζονται σε κλινικές μελέτες με βλαστικά κύτταρα. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι στο 63.76% των κλινικών δοκιμών που αφορούν παθήσεις του σκελετικού συστήματος, δοκιμάζονται τα MSCs (J. Chen et al., 2021; Mahla, 2016) (Εικόνα 2.14). Ακολουθούν τα ASCs στο 13.97%. Τα MSCs αποτελούν κατάλληλους υποψήφιους για τη θεραπεία σκελετικών παθήσεων καθώς πέρα από την υψηλή ικανότητα διαφοροποίησής τους σε χονδροκύτταρα και οστεοκύτταρα, διαθέτουν σημαντικές ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες και καλό προφίλ ασφαλείας. Στις περισσότερες μελέτες, η δράση των MSCs ενισχύεται ή/και διευκολύνεται από την παράλληλη εμφύτευση ειδικών βιοσυμβατών υλικών τα οποία είναι κατάλληλα για εφαρμογές της μηχανικής ιστών, όπως είναι το κολλαγόνο (J. Chen et al., 2021). Προκλινικά δεδομένα από τις μελέτες δείχνουν ότι τα ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά του δότη και του λήπτη των MSCs έχουν σημαντικό αντίκτυπο στο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Από τις παθήσεις του σκελετικού συστήματος, το 38.43% των κλινικών δοκιμών αφορούν τη διαχείριση της OA (J. Chen et al., 2021).

Stem cells and the skeletal system diseases.

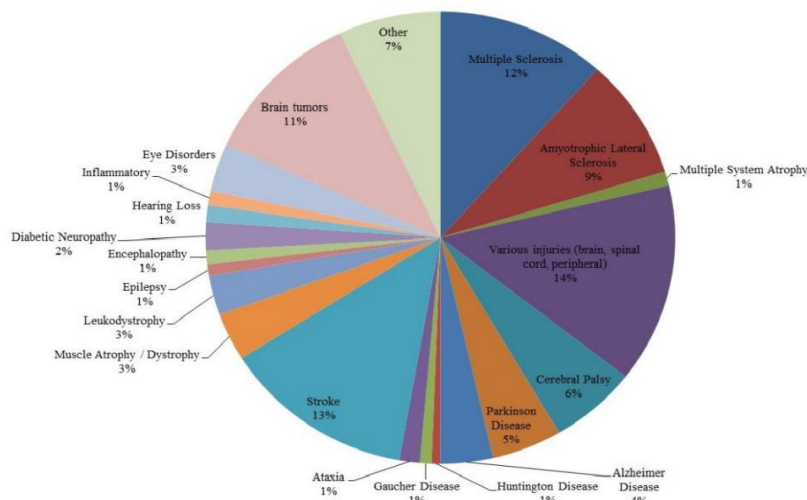
Diseases	Item numbers	Constituent ratio (%)	Cell type	Item numbers	Constituent ratio (%)
OA	88	38.43	MSCs	55	24.02
Spinal Cord Injury	34	14.85	UC-MSCs	38	16.59
Cartilage Injury	18	7.86	ASCs	32	13.97
Degenerative Disc Disease	14	6.11	BM-SCs	29	12.66
RA	14	6.11	AD-MSCs	29	12.66
Rotator Cuff Tear	9	3.93	BM-MSCs	24	10.48
Bone Fracture	8	3.49	NSCs	6	2.62
Ligament injury	8	3.49	multiple stem cells (2 Categories)	6	2.62
Osteonecrosis	7	3.06	Cord Blood stem cells	3	1.31
Muscular Dystrophy	5	2.18	BMNCs	2	0.87
Tendon Injury	5	2.18	PBSCs	2	0.87
Bone Defect	4	1.75	ESCs	1	0.44
Spinal Fusion	3	1.31	HSCs	1	0.44
bone nonunion	3	1.31	Progenitor Cells	1	0.44
Osteoporosis	3	1.31	Total	229	100
others	6	2.62	Total for different MSCs	146	63.76
Total	229	100			

Εικόνα 2.14. Κλινικές μελέτες που αφορούν τη χρήση βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία παθήσεων του σκελετικού συστήματος (J. Chen et al., 2021).

2.7.2. Βλαστικά κύτταρα σε παθήσεις του νευρικού συστήματος

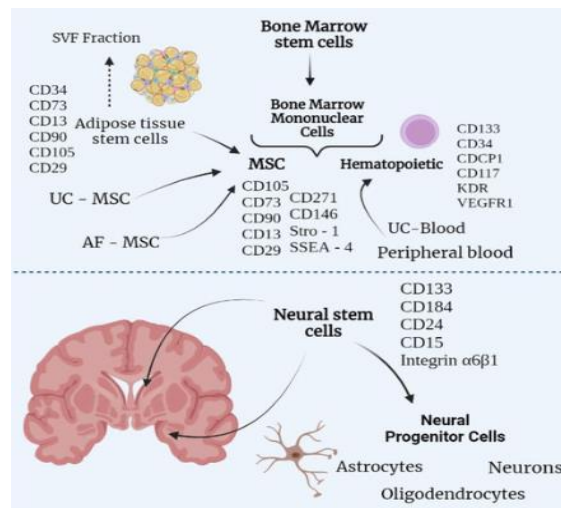
Οι παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) αποτελούν από τις κυριότερες αιτίες θανάτου και αναπηρίας στον γενικό πληθυσμό. Το ανθρώπινο κεντρικό νευρικό σύστημα δεν διαθέτει φυσική ικανότητα αναγέννησης. Αυτό καθιστά μη αναστρέψιμη τη λειτουργικότητά των νευρώνων μετά από τραύμα ή εκφυλιστική ασθένεια. Ελπίδα στην αποκατάσταση του ΚΝΣ έδωσε η αξιοποίηση των βλαστικών κυττάρων (Εικόνα 2.16) (J. Chen et al., 2021; Ying et al., 2023).

Οι πιο κοινές νευρολογικές παθήσεις στη θεραπεία των οποίων δοκιμάζονται τα βλαστικά κύτταρα αυτή τη στιγμή σε κλινικές δοκιμές, είναι τα τραύματα του εγκεφάλου, της σπονδυλικής στήλης και των περιφερικών νευρώνων σε ποσοστό 14%, το εγκεφαλικό επεισόδιο (13%), η πολλαπλή σκλήρυνση (12%) και ο καρκίνος του εγκεφάλου (11%) (Εικόνα 2.15).



Εικόνα 2.15. Κλινικές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη και αφορούν παθήσεις ή τραυματισμούς του νευρικού συστήματος (Namiot et al., 2022).

Στο 83% των κλινικών δοκιμών που βρίσκονται σε εξέλιξη, χρησιμοποιούνται τα MSCs. Παρόλα αυτά η επιλογή του κατάλληλου τύπου βλαστικών κυττάρων εξαρτάται από τη νευρολογική διαταραχή. Η θεραπεία με βλαστοκύτταρα προσφέρει πολλά υποσχόμενα οφέλη όσον αφορά την προώθηση της ενδογενούς νευρογένεσης, τη νευροπροστασία, τα αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα και τη βελτίωση της επιβίωσης των κυττάρων (J. Chen et al., 2021).



Εικόνα 2.16. Πηγές προέλευσης, τύποι βλαστοκυττάρων και η σχέση τους με την θεραπεία νευρολογικών παθήσεων (Namiot et al., 2022).

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση (Namiot, 2022) φάνηκε ότι από τις 492 κλινικές δοκιμές που αφορούν τη χρήση βλαστικών κυττάρων σε παθήσεις του νευρικού συστήματος μόνο δύο από αυτές έχουν προχωρήσει σε Φάση IV. Η πρώτη μελέτη αφορά τη θεραπεία της Μυϊκής Δυστροφία Duchenne (Duchenne Myopathy, DM) (NCT03633565) μέσω της μεταμόσχευσης MSCs σε συνδυασμό με τη λήψη των φαρμάκων σιλденаφίλη (sildenafil) και πρεδνιζολόνη (prednisolone). Η δεύτερη μελέτη που βρίσκεται σε Φάση IV (NCT00336531) αφορά τη θεραπεία συμπαγών καρκινικών όγκων σε νεαρούς ασθενείς με τη συνδυαστική δράση της χημειοθεραπείας, της αυτόλογης μεταμόσχευσης αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων και της ιτρακοναζόλης (itraconazole) με σκοπό τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Μέχρι στιγμής δεν έχουν δημοσιευτεί αποτελέσματα από τις μελέτες αυτές. Όλες οι υπόλοιπες κλινικές δοκιμές που αφορούν νευρολογικές παθήσεις βρίσκονται ακόμη σε Φάση I, II ή σε μετάβαση μεταξύ των δύο αυτών Φάσεων (Namiot et al., 2022).

2.7.3. Βλαστικά κύτταρα σε παθήσεις του ανοσοποιητικού συστήματος

Τα βλαστικά κύτταρα διερευνώνται σήμερα και για τη θεραπεία παθήσεων του ανοσοποιητικού συστήματος. Όπως και στις άλλες κατηγορίες παθήσεων, έτσι και στις παθήσεις του ανοσοποιητικού συστήματος, στην πλειοψηφία των κλινικών δοκιμών χρησιμοποιούνται MSCs, σε ποσοστό 62.14% έναντι των άλλων τύπων βλαστικών κυττάρων (Εικόνα 2.17). Οι περισσότερες κλινικές δοκιμές (48.33%) που βρίσκονται σήμερα σε εξέλιξη αφορούν την ελαχιστοποίηση της εμφάνισης της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (graft-versus-host disease, GvHD). Η GvHD είναι μία κοινή επιπλοκή η οποία ακολουθεί την αλλογενή μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Ουσιαστικά, στην κατάσταση αυτή τα T-λεμφοκύτταρα του «νέου» ανοσοποιητικού συστήματος αναγνωρίζουν λανθασμένα τα κύτταρα του δέκτη ως ξένα και τους επιτίθενται. Η νόσος δεν προκαλείται στις αυτόλογες μεταμοσχεύσεις (Choe & Ferrara, 2021).

Την τελευταία δεκαετία αυξήθηκαν σημαντικά οι κλινικές δοκιμές που αφορούν τη θεραπεία φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, όπως είναι η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα. Το ενδιαφέρον των ερευνητών στράφηκε στα βλαστικά κύτταρα για τη θεραπεία των εν λόγω αυτοάνοσων παθήσεων έπειτα από την ταυτοποίηση των προφλεγμονωδών ιδιοτήτων των MSCs. Τα MSCs φαίνεται ότι δρουν ευεργετικά κατά την πρώιμη φάση έναρξης της φλεγμονής ρυθμίζοντας τις απαντήσεις του ανοσοποιητικού συστήματος. Μέσω της παραγωγής χημειοκινών, τα MSCs μπορούν να προσελκύσουν T-λεμφοκύτταρα στα ενεργά σημεία της φλεγμονής συμβάλλοντας έτσι στον περιορισμό της (J. Chen et al., 2021; Ko et al., 2020). Δυστυχώς, εξαιτίας του περιορισμένου αριθμού δοκιμών, είναι απαραίτητο να αντιμετωπιστούν πολλά εμπόδια προκειμένου να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα των θεραπειών (Hoang et al., 2022).

Άλλες παθήσεις του ανοσοποιητικού συστήματος για τις οποίες διεξάγονται κλινικές δοκιμές με βλαστικά κύτταρα περιλαμβάνουν τη νεφρίτιδα του λύκου, την ψωρίαση και την ατοπική δερματίτιδα (J. Chen et al., 2021).

Disease	Item numbers	Constituent ratio (%)	Cell type	Item numbers	Constituent ratio (%)
GVHD	58	48.33	MSCs	39	27.86
Inflammatory Bowel Diseases/Crohn's Disease/ Ulcerative Colitis	36	30.00	HSCs	20	14.29
SCID/Vaccine Response	16	13.33	BM-MSCs	20	14.29
SLE/Lupus Nephritis	11	9.17	UC-MSCs	19	13.57
Psoriasis	8	6.67	AD-MSCs	9	6.43
Atopic Dermatitis	7	5.83	ASCs	8	5.71
Others	5	4.17	UCB/Placenta-Derived Cells	7	5.00
Total	140	100.00	PSCs	6	4.29
Total for different MSCs	87	62.14	multiple stem cells (2 Categories)	3	2.14
			BM-SCs	2	1.43
			Decidual Stromal Cells	4	2.86
			Autologous stem cells	1	0.71
			CD34+ Stem Cells	2	1.43
			Total	140	100.00

Εικόνα 2.17. Κλινικές δοκιμές που βρίσκονται σε εξέλιξη και εξετάζουν τη χρήση βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία παθήσεων του ανοσοποιητικού συστήματος (J. Chen et al., 2021).

2.7.4. Βλαστικά κύτταρα σε παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος

Οι κύριες παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος για τη θεραπεία των οποίων έχει διερευνηθεί σε προκλινικά ζωικά μοντέλα η χρήση των βλαστικών κυττάρων είναι η ιογενής πνευμονία, η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Η πανδημία COVID-19, αναδείχθηκε ως μείζον πρόβλημα πνευμονικής υγείας παγκοσμίως και γρήγορα έγιναν πολλές νέες κλινικές μελέτες για την αντιμετώπισή της νόσου. . Στις δοκιμές αυτές έμφαση δόθηκε στη χρήση των κυττάρων MSCs για την αναστολή της φλεγμονής που επιφέρει ο COVID-19 (J. Chen et al., 2021; Hoang et al., 2022; Majolo et al., 2021).

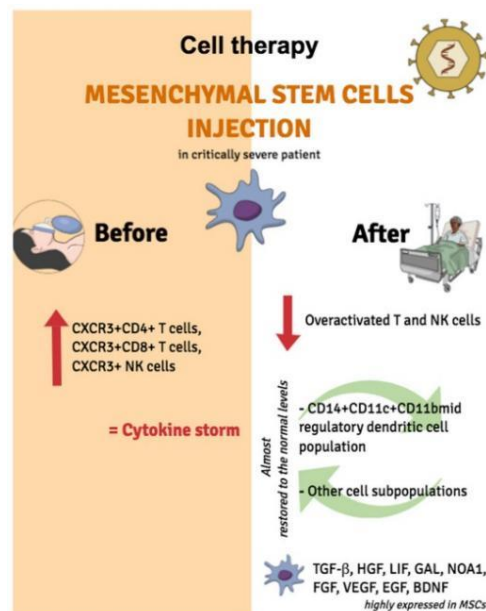
Μέχρι στιγμής έχουν ολοκληρωθεί στις ΗΠΑ τρεις κλινικές δοκιμές αναπνευστικών παθήσεων με βλαστικά κύτταρα και όλες αφορούν το σύνδρομο ARDS. Στις δύο από αυτές έχει ολοκληρωθεί η μελέτη Φάσης I και στη μία η μελέτη Φάσης II. Αξίζει να αναφερθεί ότι και στις τρεις μελέτες τα βλαστικά κύτταρα που εξετάστηκαν ήταν τα MSCs (Εικόνα 2.18).

 	ClinicalTrials.gov Identifier	Conditions	Study Design	Objective	Study Start / End	Country	Participants / Ages Eligible for Study	Interventions
Not related to coronavirus								
Phase 1	NCT01775774	ARDS	Multi-center	To assess the safety of hMSCs in patients with ARDS.	July, 2013 / February, 2015	United States	9 / 18	Allogeneic BM-MSCs
	NCT02804945	ARDS	Pilot study - interventional (clinical trial)	To learn about the safety of giving mesenchymal stem cells (MSCs) to patients who have ARDS. Researchers also want to learn if these cells can help control ARDS when given with drugs that are routinely used to treat ARDS.	February, 2017 / June, 2019	United States	20 / 18	Blood and marrow transplantation MSCs
Phase 2	NCT02097641	ARDS	Prospective, randomized, multi-center - interventional	This trial is the extension of the Phase I pilot trial (NCT01775774).	March, 2014 / February, 2018	United States	60 - 18	Allogeneic BM-MSCs Plasma-Lyte A

Εικόνα 2.18. Κλινικές μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί και αφορούν τη χρήση MSCs στη θεραπεία του συνδρόμου ARDS (Majolo et al., 2021)

Από τις κλινικές δοκιμές που βρίσκονται αυτή τη στιγμή σε εξέλιξη, οι δέκα σχετίζονται με τον COVID-19. Έξι από αυτές βρίσκονται σε Φάση Ι και οι υπόλοιπες σε Φάση ΙΙ. Όλες οι δοκιμές αφορούν τη χρήση MSCs τα οποία προέρχονται είτε από τον μυελό των οστών (BM-MSCs) είτε από τον ομφάλιο λώρο (UC-MSCs) (Majolo et al., 2021).

Πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με τη θεραπεία του COVID-19 έχουν ήδη φανεί σε μία μελέτη που διεξάγεται στο Νοσοκομείο Youan του Πεκίνου. Η μελέτη διεξάγεται σε ασθενείς με COVID-19 και πνευμονία και αφορά την έγχυση MSCs με σκοπό την αναστολή της εμφάνισης της «καταιγίδας κυτοκινών». Σύμφωνα με τα πρώιμα αποτελέσματα, πριν τη μεταμόσχευση των MSCs οι ασθενείς βρίσκονταν σε κρίσιμη κατάσταση και είχαν σημαντική αύξηση των T- κυττάρων CD4+, CD8+ και τους φυσικούς φονείς (Natural killers, NK). Μόλις έξι ημέρες μετά τη μεταμόσχευση των MSCs, χάρη στην ανοσορρυθμιστική τους δράση, τα επίπεδα των T- λεμφοκυττάρων και των NK μειώθηκαν σημαντικά. Επίσης αποκαταστάθηκαν τα επίπεδα και άλλων κυττάρων όπως τα δενδριτικά κύτταρα CD14+, CD11c+ και CD11b (Εικόνα 2.19) (Leng et al., 2020; Majolo et al., 2021).



Εικόνα 2.19. Επίδραση της μεταμόσχευσης των MSCs σε ασθενείς με COVID-19 και πνευμονία στην «καταιγίδα κυτοκινών» (Leng et al., 2020).

2.7.5. Βλαστικά κύτταρα στη θεραπεία του καρκίνου

Σήμερα πάνω από 25 κλινικές δοκιμές εγγεγραμμένες στο ClinicalTrials.gov εξετάζουν τη χρήση MSCs κυττάρων για τη θεραπεία του καρκίνου. Οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται σε Φάση I και II και επικεντρώνονται στην αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της κυτταρικής θεραπείας (Hoang et al., 2022). Μερικές μελέτες εξετάζουν τη συνδυαστική δράση των MSCs και της ογκολυτικής ιοθεραπείας. Αυτός ο συνδυασμός βασίζεται στη δυνατότητα να στοχεύονται επιλεκτικά τα καρκινικά κύτταρα και να τα εξαλείφονται χωρίς να επηρεάζονται τα περιβάλλοντα υγιή κύτταρα. Μία από αυτές τις μελέτες, Φάσης I/II ολοκληρώθηκε με επιτυχία δίνοντας ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Στη μελέτη δοκιμάστηκαν BM-MSCs τα οποία είχαν διαμολυνθεί με τον ογκολυτικό αδενοϊό ICOVIR- 5 με σκοπό τη θεραπεία μεταστατικών συμπαγών όγκων σε παιδιά και ενήλικους ασθενείς. Η μελέτη απέδειξε την ασφάλεια της θεραπείας και έδωσε ελπιδοφόρα προκαταρκτικά αποτελέσματα σχετικά με το θεραπευτικό της δυναμικό (Melen et al., 2016). Η ίδια ερευνητική ομάδα δημοσίευσε επίσης μία κλινική περίπτωση κατά την οποία παρατηρήθηκε ολική εξαφάνιση του καρκίνου σε παιδί με μεταστατικό νευροβλάστωμα, τρία χρόνια μετά τη χορήγηση των MSCs- ICOVIR- 5 κυττάρων (García-Castro et al., 2010; Hoang et al., 2022).

Παρότι τα βλαστικά κύτταρα θεωρούνται καινοτόμα και πολλά υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική για τον καρκίνο, οι προκλινικές μελέτες έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την αντικαρκινική τους δράση. Επίσης αξίζει να τονιστεί ότι σήμερα υπάρχουν κλινικές που προσφέρουν τρεις κυτταρικές θεραπείες για τη διαχείριση του καρκίνου. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν την έγχυση στρωματικού αγγειακού κλάσματος (stromal vascular fraction, SVF) αλλά και την αυτόλογη μεταμόσχευση HSCTs και MSCs κυττάρων. Ωστόσο καμία κλινική βλαστικών κυττάρων δεν έχει πάρει μέχρι στιγμής έγκριση από τον FDA και οι θεραπείες που προσφέρουν δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους (Hoang et al., 2022).

2.8. Προϊόντα βλαστικών κυττάρων που έχουν εγκριθεί

Ορισμένα προϊόντα που βασίζονται σε βλαστικά κύτταρα έχουν εγκριθεί σήμερα για ιατρική χρήση. Τα προϊόντα αυτά και οι ασθένειες για τις οποίες ενδείκνυται αναφέρονται συνοπτικά στον Πίνακας 2-1 (Matsushita et al., 2020).

Πίνακας 2-1. Προϊόντα βλαστικών κυττάρων που έχουν εγκριθεί για χρήση

Εμπορική ονομασία	Δραστική ουσία	Ενδείξεις	Υπεύθυνος κυκλοφορίας	Έγκριση
Alofisel	Δαρβαδστροσέλη που περιέχει ανεπτυγμένα βλαστοκύτταρα του λιπώδους ιστού (eASC)	Θεραπεία των σύνθετων περιπρωκτικών συριγγίων σε ενήλικες ασθενείς με μη ενεργή/ήπια ενεργή ενδοαυλική νόσο του Crohn	Takeda Pharmaceutical Company	EMA (2018)
Allocord	HPC ομφαλικό αίμα	Για χρήση σε διαδικασίες μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων από μη συγγενείς δότες	SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center	FDA (2019)
Cartistem	Ανθρώπινα UC-MSCs	Θεραπεία ΟΑ γόνατος	Medipost Co., Ltd.	MFDS για κυκλοφορία στη Νότια Κορέα (2012)
JACE	Αυτόλογα καλλιεργούμενα επιδερμικά κύτταρα	Θεραπεία εγκαυμάτων και ελκών	Japan Tissue Engineering Co., Ltd.	Εγκρίθηκε στην Ιαπωνία
Hearticell gram-AMI	Αυτόλογα BM- MSCs	Αντιμετώπιση εμφράγματος του μυοκαρδίου	Pharmicell	MFDS για κυκλοφορία στη Νότια Κορέα (2011)

Holoclar	<i>Ex vivo</i> διευρυμένα αυτόλογα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς τα οποία περιέχουν βλαστικά κύτταρα	Θεραπεία κατεστραμμένων κυττάρων στο επιθήλιο του κερατοειδούς	Chiesi Farmaceutici	EMA (2015)
MACI	Εμφύτευση αυτόλογων χονδροκυττάρων μέσω μήτρας	Θεραπεία της βλάβης του χόνδρου του γόνατος	Vericel Corporation.	FDA (2016)
Stemirac	Αυτόλογα MSCs	Θεραπεία οξείας φάσης τραύματος της ΣΣ	Nipro Corporation	Εγκρίθηκε στην Ιαπωνία (2019)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

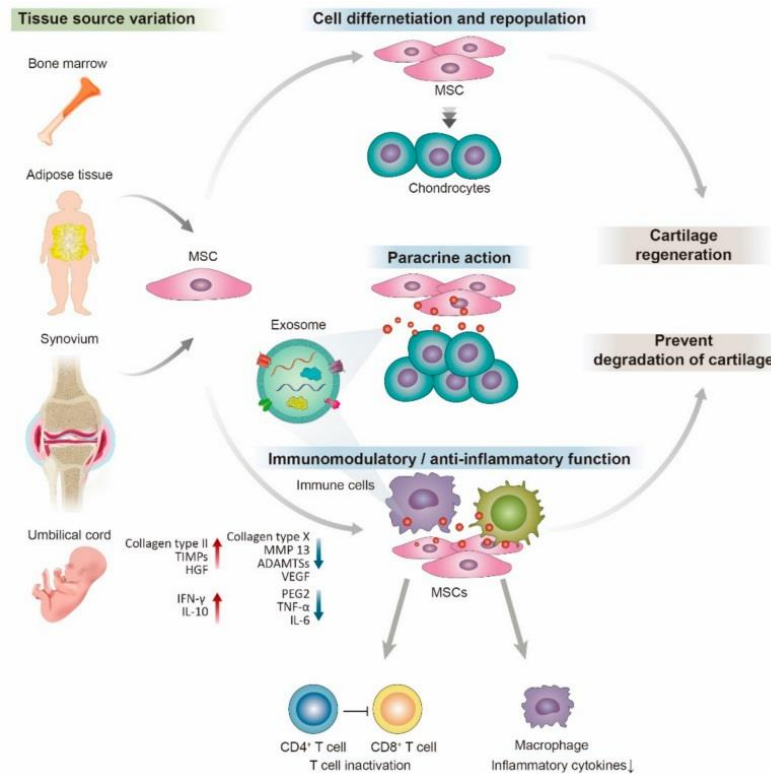
3. Μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα στην ΟΑ

3.1. Ποια προβλήματα λύνουν (Θεραπευτικοί μηχανισμοί των MSCs στην ΟΑ)

Όπως αναφέρθηκε, τα MSCs είναι πλειοδύναμα βλαστικά κύτταρα που λαμβάνονται κυρίως από τον μυελό των οστών, το λιπώδη ιστό, τον ομφάλιο λώρο και τον αρθρικό υμένα, και έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε λιποκύτταρα, χονδροκύτταρα και οστεοβλάστες. Οι ιδιότητές τους αυτές, σε συνδυασμό με την ευρεία διαθεσιμότητα και τη χαμηλή ανοσογονικότητα που διαθέτουν, τα καθιστούν ιδανικούς υποψηφίους στα πεδία της Αναγεννητικής Ιατρικής και στη θεραπεία χρόνιων εκφυλιστικών ασθενειών, όπως είναι η ΟΑ.

Παρότι ακόμη δεν έχει εξακριβωθεί ο ακριβής μηχανισμός δράσης των MSCs και δεν έχουν ταυτοποιηθεί όλοι οι τρόποι με τους οποίους η μεταμόσχευση MSCs επιδρά θετικά στην εξέλιξη της ΟΑ, σε πλήθος προκλινικών και κλινικών δοκιμών τα κύτταρα αυτά έχουν ήδη αναδειχθεί ως μία πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για την εν λόγω νόσο. Εκτός από την ικανότητα διαφοροποίησής τους σε κυτταρικές σειρές του χόνδρου, τα MSCs εκκρίνουν πλήθος αντιφλεγμονωδών και

αυξητικών παραγόντων οι οποίοι προάγουν την αναγέννηση των ιστών που έχουν υποστεί βλάβη. Έτσι, συνολικά τα MSCs μειώνουν τη φλεγμονή, επιβραδύνουν την εξέλιξη της ΟΑ, βελτιώνουν τη λειτουργικότητα των αρθρώσεων και μειώνουν τον πόνο του ασθενούς (Εικόνα 3.1).



Εικόνα 3.1. Σχηματική αναπαράσταση των μηχανισμών μέσω των οποίων τα MSCs συμβάλουν στην αναγέννηση του χόνδρου και τη θεραπεία της ΟΑ (Kwon et al., 2022).

3.1.1. Επιδιόρθωση των ιστών - Χονδρογένεση και οστεογένεση

Η κύρια θεραπευτική δράση των MSCs στην ΟΑ είναι η επιδιόρθωση των κατεστραμμένων ιστών. Χάρη στην πλειοδυναμία τους, τα κύτταρα αυτά είναι ικανά να διαφοροποιούνται σε χονδροκύτταρα και οστεοκύτταρα, συμβάλλοντας στην αναγέννηση του κατεστραμμένου χόνδρου.

Η χονδρογένεση και η οστεογένεση των MSCs είναι συγγενείς διαδικασίες. Τα MSCs σχηματίζουν οστά μέσω δύο τρόπων: την ενδοχόνδρια (endochondral) και την ενδομεμβρανώδη (intramembranous) οστεοποίηση. Στην ενδοχόνδρια οστεοποίηση, τα MSCs διαφοροποιούνται αρχικά σε χονδροκύτταρα και εκκρίνουν συστατικά της μήτρας του χόνδρου και έπειτα διεγείρονται από τους οστεοβλάστες προς σχηματισμό

οστού. Αντιθέτως, στην ενδομεμβρανώδη οστεοποίηση, τα MSCs διαφοροποιούνται απευθείας σε οστεοβλάστες και σχηματίζουν το οστό (Beederman et al., 2013).

Το «πεπρωμένο» της κυτταρικής διαφοροποίησης των MSCs επηρεάζεται από πλήθος χημικών, φυσιολογικών και βιολογικών παραγόντων. Οι παράγοντες αυτοί ενεργοποιούν διαφορετικά σηματοδοτικά μονοπάτια και επηρεάζουν την έκφραση μεταγραφικών παραγόντων οι οποίοι ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση των MSCs στα διαφορετικά είδη κυττάρων (Q. Chen et al., 2016; Kim et al., 2022).

Η σηματοδότηση του TGF- β (transforming growth factor beta), της Wnt/ β -catenin και του Notch είναι τα κύρια μονοπάτια που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση των MSCs σε χονδροκύτταρα. Οι κύριοι μεταγραφικοί παράγοντες που παίζουν ρόλο στην διαδικασία αυτή είναι ο Sox9, ο Runx2, ο TGF- β και ο FGF (fibroblast growth factor) (Robert, 2020). Από αυτούς, ο Sox9 φαίνεται ότι είναι ο παράγοντας - κλειδί της χονδρογένεσης και η έκφρασή του θεωρείται πρώιμο σημάδι του σχηματισμού των χονδροκυττάρων. Η ολική απαλοιφή του γονιδίου του Sox9, αποτρέπει τον σχηματισμό του χόνδρου ενώ η υπερέκφρασή του, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των χονδροκυττάρων (Lefebvre & Dvir-Ginzberg, 2017). Ο Sox9 αποτελεί επίσης ρυθμιστή της έκφρασης του γονιδίου του Τύπου II κολλαγόνου, το οποίο αποτελεί δείκτη του σχηματισμού του χόνδρου. Σημαντικό ρόλο στην χονδρογένεση παίζει και ο παράγοντας TGF- β , ο οποίος επάγει τη διαφοροποίηση των MSCs σε χονδροκύτταρα και αναστέλλει την τελική διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων σε μαστοκύτταρα (Y. Peng et al., 2023).

Τα κύρια σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην οστεογονική διαφοροποίηση των MSCs είναι αυτό του παράγοντα BMP (bone morphogenetic protein), του Wnt και του Notch. Οι κύριοι μεταγραφικοί παράγοντες που συμμετέχουν είναι ο Runx2, η β -κατενίνη (β -catenin) και η osterix (Almalki & Agrawal, 2016). Από αυτούς, ο Runx2 αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της οστεογένεσης και είναι το κύριο σημείο σύνδεσης πολλών σηματοδοτικών μονοπατιών. Ο Runx2 επάγει τη διαφοροποίηση των MSCs σε οστεοβλάστες και αναστέλλει τη διαφοροποίησή τους σε λιποκύτταρα ή χονδροκύτταρα. Εκτός από τη συμμετοχή του στα αρχικά στάδια της διαφοροποίησης των MSCs σε οστεοβλάστες, ο Runx2 ρυθμίζει επίσης την ωρίμανση των οστεοβλαστών σε μεταγενέστερα στάδια μέσω της ρύθμισης πρωτεϊνών της εξωκυττάριας μήτρας όπως είναι το κολλαγόνο

Τύπου II και η αλκαλική φωσφατάση (ALP, alkaline phosphatase). Ο BMP επάγει την έκφραση του Runx2 και με τον τρόπο αυτό συμμετέχει έμμεσα στη διαφοροποίηση και την ωρίμανση των οστεοβλαστών (Komori, 2017).

Το μικροπεριβάλλον της OA επηρεάζει σημαντικά την εξέλιξη των σηματοδοτικών μονοπατιών και έτσι επιδρά στην οδό διαφοροποίησης που θα ακολουθήσουν τα MSCs. Στους παράγοντες του μικροπεριβάλλοντος της OA, ανήκουν η συγκέντρωση οξυγόνου, το όξινο pH, οι κυτοκίνες της φλεγμονής και η ωσμωτική πίεση. Επιπλέον, εξωγενείς παράγοντες όπως η πηγή προέλευσης των MSCs, φάρμακα που λαμβάνονται παράλληλα από τους ασθενείς, το βιολογικό υλικό κατασκευής των ικριωμάτων κ.α. επηρεάζουν επίσης τη διαφοροποίηση των MSCs (Y. Peng et al., 2023).

3.1.2. Ρύθμιση της φλεγμονής

Πολλές κλινικές μελέτες έχουν ήδη αναδείξει την ισχυρή ανοσορυθμιστική ικανότητα των MSCs, χάρη στην οποία τα κύτταρα αυτά δρουν θεραπευτικά σε πολλές φλεγμονώδεις και ανοσολογικές διαταραχές (Lv et al., 2023). Η ανοσορυθμιστική δράση των MSCs συμβάλει σημαντικά και στη διαχείριση της OA. Τα MSCs καταστέλλουν τις ισχυρές φλεγμονώδεις απαντήσεις του ανοσοποιητικού συστήματος που λαμβάνουν χώρα στην OA (Ghannam et al., 2010; Kwon et al., 2022), προωθώντας έτσι την αναγέννηση των τραυματισμένων ιστών. Πιο συγκεκριμένα, η OA χαρακτηρίζεται από μία μαζική εισροή (influx) κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στον αρθρικό υμένα. Η πλειοψηφία των κυττάρων αυτών είναι μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα. Επιπλέον, ο αρθρικός υμένας της OA περιέχει κύτταρα φυσικούς φονείς (NK), δένδριτικά κύτταρα, B-κύτταρα και μαστοκύτταρα. Τα MSCs φαίνεται ότι μπορούν να εξισορροπήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα με τρεις τρόπους. Αρχικά, τα BM-MSCs μπορούν να καταστείλουν την ανάπτυξη ώριμων δένδριτικών κυττάρων (Spaggiari et al., 2009) και να μειώσουν την κυτταροτοξικότητα των NK κυττάρων (Spaggiari et al., 2006) ελέγχοντας με αυτό τον τρόπο την έμφυτη ανοσία (Lv et al., 2023). Δεύτερον, τα MSCs μπορούν να τροποποιήσουν την επίκτητη ανοσία αποτρέποντας την απόπτωση των κυττάρων και επιβραδύνοντας την ανάπτυξη των T και B-κυττάρων (Benvenuto et al., 2007). Τρίτον, τα MSCs, μπορούν να αλλάξουν τον φαινότυπο των μακροφάγων από M1 σε

M2, δηλαδή να τα μετατρέψουν από φλεγμονώδη κύτταρα σε κύτταρα που καταστέλλουν τη φλεγμονή και προωθούν την αναγέννηση ιστών (Lv et al., 2023). Αυτή η ικανότητα των MSCs να τροποποιούν το φαινότυπο των μακροφάγων φαίνεται ότι ρυθμίζεται από τον παράγοντα TNF- α ο οποίος διεγείρει την έκφραση των TSG-6, της προσταγλανδίνης E2 (prostaglandin E2, PGE2) και της ινδολεαμινικής 2,3-διοξυγενάσης (indoleamine 2-dioxygenase 3-dioxygenase, IDO) (Fernandez, 2020). Στην OA η επαγωγή των M2 μακροφάγων είναι πολύ κρίσιμη καθώς μειώνεται σημαντικά η περιαρθρική φλεγμονή. Συν τοις άλλοις, εκτός από την ανοσορρυθμιστική τους δράση, τα MSCs εκκρίνουν τα ίδια αντιφλεγμονώδεις παράγοντες όπως ο TGF- β , οι οποίοι ακούν συνεργιστική δράση στη μείωση της φλεγμονής κατά την OA (Kwon et al., 2022).

3.1.3. Μείωση του πόνου

Πέρα από τη μείωση της καταστροφής των ιστών, OA τα MSCs συμβάλουν επίσης σημαντικά στην ανακούφιση από τον πόνο στην OA. Τα κύτταρα αυτά αναστέλλουν την έκφραση του πεπτιδίου CGRP (calcitonin gene related peptide), μειώνουν την έκφραση του ADAMTS5 και αυξάνουν την έκφραση του TSG-6 (TNF- α stimulated gene/protein-6). Συνδυαστικά, οι δράσεις τους αυτές καταστέλλουν την κεντρική ευαισθητοποίηση και μειώνουν τον χρόνιο πόνο, ο οποίος είναι κοινό χαρακτηριστικό της OA (He et al., 2020; Kwon et al., 2022).

3.1.4. Επαγωγή αγγειογένεσης

Τα MSCs εκφράζουν αυξητικούς παράγοντες όπως ο TGF- β , ο VEGF (vascular endothelial growth factor), ο FGF (fibroblast growth factor) και ο HGF (hepatocyte growth factor) οι οποίοι επάγουν τον πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση διαφορετικών ειδών κυττάρων. Αυτό βοηθά στη βελτίωση της αιμάτωσης των αρθρώσεων και την παροχή θρεπτικών συστατικών, απαραίτητων για την αναγέννηση των ιστών (Kwon et al., 2022; Molnar et al., 2022).

3.1.5. Αντιοξειδωτική δράση

Άλλος σημαντικός ρόλος των MSCs είναι ότι μπορούν να μειώσουν το οξειδωτικό στρες που συμβαίνει κατά την OA και παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη διαδικασία της φλεγμονής όσο και στην εξέλιξη της νόσου. Τα MSCs είναι ανθεκτικά σε οξειδωτικά περιβάλλοντα και μάλιστα αυξάνουν την αντιοξειδωτική ικανότητα των ιστών, εκφράζοντας τα ίδια αντιοξειδωτικούς παράγοντες (Stavelly & Nurgali, 2020). Επιπλέον, τα MSCs εκφράζουν αγγειογενετικούς και αντι-αποπτωτικούς παράγοντες όπως ο IGF-1, η IL-6, ο VEGF, ο HGF και ο παράγοντας TGF-1 β που προστατεύουν τα κύτταρα από την απόπτωση κατά το οξειδωτικό στρες (Kwon et al., 2022).

3.2. Προκλινικές μελέτες

Πολλά διαφορετικά ζωικά μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της OA. Στην πλειοψηφία των προκλινικών μελετών ερευνάται η θεραπεία της OA γόνατος και τα MSCs χορηγούνται στα πειραματόζωα μέσω ενδοαρθρικών ενέσεων. Από όλα τα ζωικά μοντέλα που έχουν δοκιμαστεί, η ανατομία και η εμβιομηχανική της άρθρωσης του γόνατος της κατσίκας είναι αυτή που προσομοιάζει περισσότερο την άρθρωση του ανθρώπου και επιπλέον η πάχυνση του χόνδρου είναι επαρκής για την πραγματοποίηση προκλινικών θεραπειών. Για τους λόγους αυτούς, η κατσίκα θεωρείται το ιδανικότερο ζωικό μοντέλο για τη μελέτη ελλειμμάτων του χόνδρου (Lv et al., 2023).

Μερικά από τα σημαντικότερα ευρήματα των προκλινικών μελετών για κάθε ζωικό μοντέλο (X. Zhang et al., 2021) αναλύονται παρακάτω.

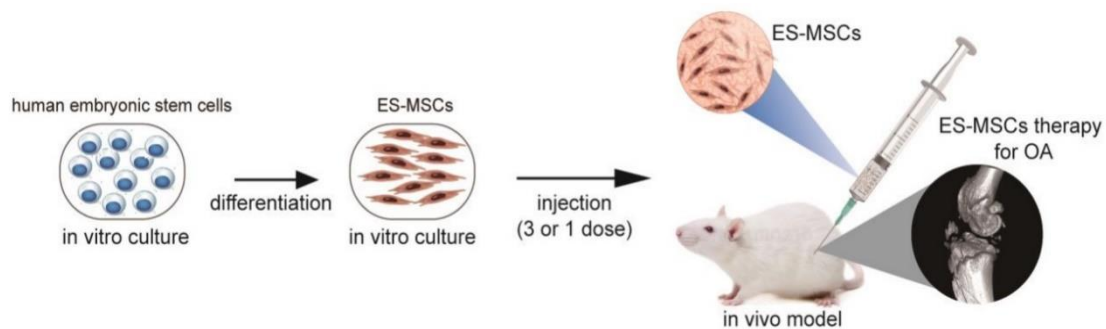
3.2.1. Μελέτες σε αρουραίους

Η ερευνητική ομάδα των Horie et al., διερεύνησε την αποτελεσματικότητα ενδοαρθρικών ενέσεων MSCs προερχόμενα από αρουραίο (rMSCs) ή ανθρώπινα MSCs (hMSCs) για τη θεραπεία της OA γόνατος σε μοντέλο αρουραίων. Η OA είχε προκληθεί στους αρουραίους μέσω μηνισκεκτομής. Η ένεση ανθρώπινων MSCs αύξησε την έκφραση του κολλαγόνου Τύπου II στους αρουραίους και ανέστειλε την εξέλιξη της OA (Horie et al., 2012).

Η ομάδα των Ozeki et al., μελέτησε τις επιδράσεις μεμονωμένων και επαναλαμβανόμενων ενδοαρθρικών ενέσεων MSCs του αρθρικού υμένα, σε

αρουραίους Lewis με OA λόγω αφαίρεσης του προσθίου χιαστού συνδέσμου. Οι εβδομαδιαίες ενέσεις MSCs διατήρησαν τον χόνδρο και έτσι ανέστειλαν σημαντικά την εξέλιξη της OA γόνατος, μέσω της απελευθέρωσης τροφικών παραγόντων σε αντίθεση με την ομάδα αρουραίων που τους χορηγήθηκε εφάπαξ ενδαρθρική ένεση MSCs (Ozeki et al., 2016)

Οι Xing et al., χορήγησαν μία δόση ES-MSCs ή τρεις δόσεις αυτών (1 δόση / εβδομάδα) σε αρουραίους με OA λόγω αφαίρεσης προσθίου χιαστού συνδέσμου, 4 εβδομάδες μετά την επέμβαση αυτή (Εικόνα 3.2). Παρατήρησαν ότι στις 6 εβδομάδες μετά τη χορήγηση και τα δύο θεραπευτικά σχήματα βελτίωσαν σημαντικά την εξέλιξη της OA. Στις 10 εβδομάδες, οι αρουραίοι που δέχθηκαν τριπλή δόση ES-MSCs είχαν σημαντικά καλύτερη εξέλιξη από αυτούς που δέχθηκαν μονή δόση. Άρα οι πολλαπλές ενέσεις έδειξαν ανώτερα θεραπευτικά αποτελέσματα που διατηρήθηκαν τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα (Xing et al., 2021).



Εικόνα 3.2. Σχηματική αναπαράσταση της προκλινικής μελέτης που διεξήγαγαν οι Xing et al. (Xing et al., 2021).

Με αρουραίους δούλεψε και η ερευνητική ομάδα των Yang et al. Οι ερευνητές χορήγησαν MSCs του λιπώδους ιστού σε αρουραίους στους οποίους προκλήθηκε OA γόνατος μέσω έγχυσης ιωδίου οξικού νατρίου (sodium iodoacetate). Τα AD-MSCs συνέβαλαν σημαντικά στην αναγέννηση του χόνδρου και τη βελτίωση των συμπτωμάτων της OA (Lv et al., 2023; Yang et al., 2022).

3.2.2. Μελέτες σε κουνέλια

Η ερευνητική ομάδα των Zellner et al., διερεύνησε την αυτόλογη μεταμόσχευση MSCs στη θεραπεία της OA σε ζωικό μοντέλο κουνελιού. Οι ερευνητές απομόνωσαν MSCs από το μυελό των οστών, τα πολλαπλασίασαν στην κυτταροκαλλιέργεια και τα

ανέπτυξαν πάνω σε ικρίωματα από κολλαγόνο και υαλουρονικό οξύ. Στη συνέχεια τοποθέτησαν τα ικρίωματα στον τραυματισμένο χόνδρο. Τα ικρίωματα με MSCs προκάλεσαν σημαντική αύξηση στην έκφραση των γονιδίων του κολλαγόνου Τύπου II και βελτίωσαν την αποκατάσταση των ζώων (Zellner et al., 2017).

Οι Mata et al., διερεύνησαν *in vitro* και *in vivo* την χονδρογονική ικανότητα ανθρώπινων MSCs από τον οδοντικό πολφό. Αρχικά, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι *in vitro* τα MSCs εκφράζουν κολλαγόνο Τύπου II και αγκρεκάνη. Στα *in vivo* πειράματά τους, χρησιμοποίησαν χονδροκύτταρα ή hDPSCs, ανέπτυξαν τα βλαστικά κύτταρα σε αλγινική υδρογέλη και στη συνέχεια τοποθέτησαν χειρουργικά την υδρογέλη στον τραυματισμένο χόνδρο γονάτων κουνελιών. Τρεις μήνες μετά το χειρουργείο, στα ζώα που έλαβαν MSCs σημειώθηκε σημαντική αποκατάσταση του χόνδρου (Mata et al., 2017).

Η ομάδα των Jeong et al., χορήγησε MSCs από το αίμα του ομφάλιου λώρου σε κουνέλια με OA. Τα MSCs αύξησαν σημαντικά την παραγωγή κολλαγόνου Τύπου II και πρωτεογλυκανών, μείωσαν τη φλεγμονή στον αρθρικό υμένα και την άρθρωση, και συνολικά βελτίωσαν τα συμπτώματα της OA (Jeon et al., 2020).

3.2.3. Μελέτες σε αιγοπρόβατα

Σε μία πρώτη προκλινική μελέτη σε μοντέλο κατσίκας με OA, οι Murphy et al., χορήγησαν MSCs από τον μυελό των οστών στις τραυματισμένες αρθρώσεις των ζώων. Μετά τη μεταμόσχευση παρατήρησαν αυξημένη αναγέννηση του χόνδρου (Murphy et al., 2003)

Οι Saw et al., πραγματοποίησαν ενδοαρθρικές ενέσεις με αυτόλογα BM-MSCs και υαλουρονικό οξύ σε κατσίκες στις οποίες είχε προκληθεί χειρουργικά έλλειμμα χόνδρου και OA γόνατος. Ο συνδυασμός των MSCs και του υαλουρονικού οξέος οδήγησε σε σημαντική επιδιόρθωση των τραυματισμένων ιστών, η οποία ήταν υψηλότερη από αυτή που προκάλεσε η ενδοαρθρική ένεση μόνο υαλουρονικού οξέος (Saw et al., 2009).

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, οι Feng et al., διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της ενδοαρθρικής ένεσης αλλογενών MSCs του λιπώδους ιστού σε συνδυασμό με υαλουρονικό οξύ σε μοντέλο OA προβάτου. Παρατήρησαν ότι η συνδυαστική

χορήγηση των παραγόντων, μείωσε σημαντικά τη φλεγμονή, αναγέννησε χόνδρο τοπικά και ανέστειλε την εξέλιξη της OA (Feng et al., 2018).

3.2.4. Μελέτες σε σκύλους

Μία μικρή, τυφλή μελέτη πραγματοποιήθηκε σε οχτώ σκύλους που έπασχαν από σοβαρή OA ισχίου, προκειμένου να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης MSCs του λιπώδους ιστού. Τα ζώα που έλαβαν ενδοαρθρικά τα αυτόλογα AD-MSCs σημείωσαν σημαντική βελτίωση στην κίνηση, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες (Vilar et al., 2014). Υπήρξαν μελέτες που υποστήριξαν ότι μία μόνο ενδοαρθρική AD-MSCs είναι αρκετή για να βελτιωθεί το εύρος κίνησης των σκύλων (Lv et al., 2023).

Σε μία πιο πρόσφατη έρευνα, αλλογενή AD-MSCs από υγιείς σκύλους-δότες, χορηγήθηκαν ενδοαρθρικά δύο φορές (σε διάστημα δύο εβδομάδων), σε έξι Labrador retriever με OA. Μετά τη θεραπεία, η κινητικότητα και η ποιότητα ζωής των ζώων βελτιώθηκε σημαντικά (Huňáková et al., 2020).

3.2.5. Μελέτες σε χοίρους

Σε ζωικό μοντέλο χοίρων με OA δούλεψε η ομάδα των Lee et al. Οι ερευνητές χώρισαν σε 3 ομάδες τα ζώα και χορήγησαν στην ομάδα 1 αυτόλογα BM-MSCs και HA, ενώ στην ομάδα 2 και 3 χορήγησαν HA και φυσιολογικό ορό αντίστοιχα. Όλα τα ζώα είχαν έλλειμμα χόνδρου στον έσω μηριαίο κόνδυλο. Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην επούλωση του χόνδρου στην ομάδα 1 κάτι που ήταν εμφανώς τόσο μακροσκοπικά όσο και μικροσκοπικά. Αξίζει να αναφερθεί ότι στις 12 εβδομάδες από την έγχυση φάνηκαν οι σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων (K. B. L. Lee et al., 2007).

3.2.6. Μελέτες σε άλογα

Οι McIlwraith et al., πραγματοποίησαν μία προκλινική μελέτη σε έντεκα άλογα προκειμένου να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα ενδοαρθρικών ενέσεων με υαλουρονικό οξύ και την ταυτόχρονη έγχυση υαλουρονικού οξέος και MSCs του μυελού των οστών. Στα άλογα προκάλεσαν συμπτωματολογία της OA χειρουργικά,

μέσω της διάνοιξης οπών 1 cm² με αρθροσκόπηση στον έσω μηριαίο κόνδυλο και των δύο αρθρώσεων. Ένα μήνα μετά την αρθροσκόπηση, χορήγησαν ενδοαρθρικά είτε υαλουρονικό οξύ (στη μία άρθρωση) είτε υαλουρονικό οξύ με BM-MSCs (στη δεύτερη άρθρωση). Η αποκατάσταση των ζώων αξιολογήθηκε στους 12 μήνες μετά το χειρουργείο. Παρότι και στις δύο ομάδες φάνηκε αυξημένη αποκατάσταση δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα των δύο θεραπευτικών σχημάτων (Lv et al., 2023; McIlwraith et al., 2011).

3.3. Κλινικές δοκιμές

Τα ελπιδοφόρα θεραπευτικά αποτελέσματα των προκλινικών μελετών, οδήγησαν πολύ γρήγορα στη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών με σκοπό την αξιολόγηση της θεραπευτικής δράσης της μεταμόσχευση MSCs από διαφορετικές πηγές προέλευσης, σε ασθενείς με ΟΑ.

3.3.1. BM-MSCs

Τα MSCs που προέρχονται από τον μυελό των οστών αποτελούν τα συνηθέστερα βλαστικά κύτταρα που δοκιμάζονται για τη θεραπεία ασθενειών, χάρη στην ευκολία απόκτησής τους και στον ταχύ ρυθμό πολλαπλασιασμού τους και στη μικρή πιθανότητα ανοσολογικής τους απόρριψης. Επιπλέον, τα κύτταρα αυτά διατηρούν για μεγάλο χρονικό διάστημα την ικανότητα διαφοροποίησης (Volarevic et al., 2017).

Η πρώτη κλινική δοκιμή με μεταμόσχευση BM-MSCs για τη θεραπεία βλαβών του αρθρικού χόνδρου πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία, πριν από περίπου 20 χρόνια. Στη μελέτη συμμετείχαν 24 ασθενείς με ΟΑ γόνατος (σταδίου I,II) στους οποίους πραγματοποιήθηκε οστεοτομία (high tibial) και οι 12 εξ' αυτών έλαβαν παράλληλα αυτόλογη μεταμόσχευση BM-MSCs. Στις 42 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση (second look), παρατηρήθηκε ότι τα BM-MSCs μπορούν δυνητικά να βοηθήσουν υπό κατάλληλες συνθήκες στο σχηματισμό νέου ομοιάζοντος με υαλώδη χόνδρο ιστού (Wakitani et al., 2002).

Σε μία επόμενη κλινική μελέτη συμμετείχαν 56 ασθενείς μέσης ηλικίας τα 51 έτη, με μονοδιαμερισματική ΟΑ γόνατος, οι οποίοι είχαν αντιμετωπιστεί με οστεοτομία (HTO) λόγω ραιβών γονάτων και μικροκατάγματα. Στη μελέτη υπήρξαν δύο ομάδες

όπου η μία έλαβε ενδοαρθρική ένεση καλλιεργημένων MSCs με υαλουρονικό οξύ 3 εβδομάδες μετά την επέμβαση, ενώ στην ομάδα ελέγχου εγχύθηκε μόνο υαλουρονικό οξύ. Ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, έγινε ανάλυση στο σημείο της βλάβης με MRI και διαπιστώθηκε ότι η ομάδα που έλαβε αυτόλογα BM-MSCs είχε σημαντική αναγέννηση του χόνδρου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Wong et al., 2013).

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη Φάσης I/II (*NCT00225095*), συμμετείχαν 55 ασθενείς στους οποίους είχε γίνει μερική μηνισκεκτομή. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Στις δύο ομάδες χορηγήθηκε εφάπαξ ενδοαρθρική ένεση αλλογενών BM-MSCs σε δύο διαφορετικές δόσεις 7-10 ημέρες μετά το χειρουργείο και η τρίτη ομάδα αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου. Δύο χρόνια μετά τη μεταμόσχευση των βλαστικών κυττάρων δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες και οι δύο ομάδες μεταμοσχευμένων ασθενών σημείωσαν αξιοθαύμαστη αύξηση στον όγκο του μηνίσκου χωρίς σχηματισμό έκτοπου οστού στην MRI και σημαντική μείωση του πόνου (Vangsness et al., 2014).

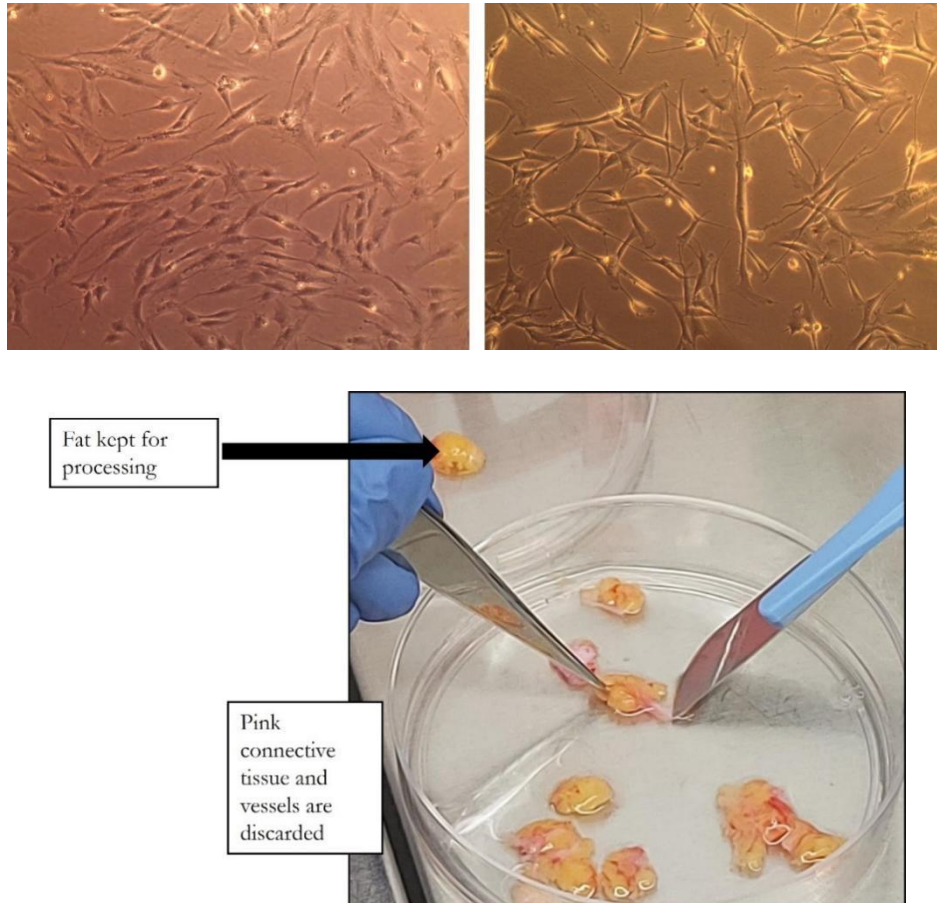
Άλλη κλινική δοκιμή Φάσης I/II (*NCT02123368*) σύγκρινε τη δράση δύο διαφορετικών δόσεων αυτόλογων BM-MSCs, με τη χορήγηση υαλουρονικού οξέος, σε 30 ασθενείς με OA γόνατος. Μετά από 4 χρόνια παρακολούθησης, οι ασθενείς που δέχθηκαν μεταμόσχευση των βλαστικών κυττάρων είχαν σημαντική βελτίωση στη συμπτωματολογία της OA, τόσο σε χαμηλές όσο και σε υψηλές δόσεις (Lamo-Espinoso et al., 2016).

Αντίστοιχα αποτελέσματα φάνηκαν και σε άλλη μελέτη με BM-MSCs και OA γόνατος στην οποία οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 5 έτη μετά τη μεταμόσχευση (*NCT00550524*). Οι ασθενείς που δέχθηκαν τη μεταμόσχευση είχαν σημαντική βελτίωση στη λειτουργικότητα της άρθρωσης και στη μείωση του πόνου, στους 6 μήνες από τη μεταμόσχευση και καλύτερη έκβαση ακόμη και έπειτα από 5 χρόνια (Davatchi et al., 2016; C. Zhu et al., 2021).

3.3.2. AD-MSCs

Ενδιαφέρουσα εναλλακτική πηγή λήψης MSCs αποτελεί ο λιπώδης ιστός. Τα AD-MSCs έχουν ισχυρότερο δυναμικό πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης από ότι τα BM-MSCs (H. T. Chen et al., 2012) και τα τελευταία χρόνια αρκετές κλινικές δοκιμές

έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα των εν λόγω βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία ασθενειών.



Εικόνα 3.3. α) Απεικόνιση AD-MSCs κυττάρων στο μικροσκόπιο και β) διαδικασία απομόνωσης και επεξεργασίας των AD-MSCs κυττάρων για τη θεραπεία βλαβών της άρθρωσης (εικόνες από εργαστήριο με άδεια Δρ Σκάρπας Γ. και εταιρείας Theracell)

Όσον αφορά την ΟΑ, σε μία κλινική δοκιμή Φάσης Ι (NCT01585857), 18 ασθενείς ηλικίας 50-75 ετών με συμπτωματική και σοβαρή ΟΑ γόνατος, δέχθηκαν εφάπαξ τοπική ένεση με αυτόλογα AD-MSCs σε τρεις διαφορετικές δόσεις. Η πρώτη ομάδα ασθενών, έλαβε μικρή δόση (2×10^6 κύτταρα), η δεύτερη ομάδα μέτρια δόση (10×10^6 κύτταρα) και η τρίτη ομάδα, υψηλή δόση (50×10^6 κύτταρα). Στους 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, οι ασθενείς ανέκτησαν σε σημαντικό βαθμό τη λειτουργικότητα της άρθρωσης ανεξαρτήτως δόσης AD-MSCs και δεν παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες (Pers et al., 2016). Αυτή η μελέτη ανέδειξε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης AD-MSCs για την ΟΑ του γόνατος, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν μικρός και η

παρακολούθηση των ασθενών δεν ήταν μακροχρόνια ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα (C. Zhu et al., 2021).

Μεγαλύτερη χρονική διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση, είχε μία άλλη κλινική δοκιμή στην οποία οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 24 μήνες μετά τη θεραπεία. Πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής θεραπείας της ΟΑ γόνατος μέσω μικροκαταγμάτων με αυτή της μεταμόσχευσης αυτόλογων AD-MSCs συνδυαστικά με την εφαρμογή των μικροκαταγμάτων. Στη μελέτη συμμετείχαν 80 ασθενείς, ηλικίας 18- 50 ετών με ΟΑ γόνατος μέτριου έως σοβαρού βαθμού. Στους 24 μήνες μετά τη θεραπεία, δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών παρά μόνο στην ανακούφιση του πόνου υπέρ της ομάδας με τα AD-MSCs (Koh et al., 2016).

Πιο πρόσφατα, πραγματοποιήθηκε μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή Φάσης IIb (*NCT 02658344*) με placebo για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μεταμόσχευσης αυτόλογων AD-MSCs σε 24 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 έως 75 ετών με συμπτωματική ΟΑ γόνατος. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν 1, 3 και 6 μήνες μετά την ένεση. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, καθώς στους 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, οι ασθενείς σημείωσαν σημαντική βελτίωση στη λειτουργικότητα της άρθρωσης και σημαντική μείωση του πόνου ενώ παράλληλα, δεν σημειώθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αξιοσημείωτες απεικονιστικές αλλαγές στα σημεία των βλαβών δεν παρατηρήθηκαν (W. S. Lee et al., 2019).

3.3.3. UC-MSCs

Τα τελευταία χρόνια, τα MSCs του ομφάλιου λώρου έχουν αναδειχθεί ως ιδανικοί υποψήφιοι για τη θεραπεία ασθενειών καθώς έχουν μεγάλο αριθμό κυττάρων, υψηλότερη ικανότητα πολλαπλασιασμού και καλύτερες ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες από ότι τα BM-MSCs (Ilic et al., 2012). Για τους λόγους αυτούς έχουν δοκιμαστεί και σε μερικές μελέτες που αφορούν τη θεραπεία της ΟΑ σε ασθενείς.

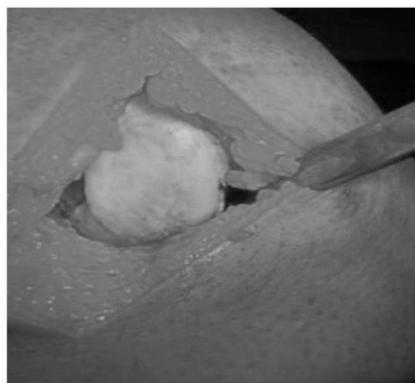
Μία από αυτές τις μελέτες, εξέτασε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης ανθρώπινων UC-MSCs σε 36 ασθενείς με ΟΑ γόνατος μετρίου έως σοβαρού βαθμού. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και στην ομάδα των μεταμοσχευμένων ασθενών, ο πόνος και το πρήξιμο μειώθηκε

σημαντικά μετά τους δύο μήνες από την θεραπεία. Μάλιστα οι ασθενείς αυτοί ανέκτησαν σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργικότητα της άρθρωσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Wang et al., 2016; C. Zhu et al., 2021).

Μία άλλη μελέτη με συνεχόμενο χρόνο παρακολούθησης τα 7 χρόνια, παρατήρησε την ικανότητα αναγέννησης του χόνδρου σε 7 ασθενείς με μέση ηλικία τα 58,7 έτη που είχαν OA γόνατος μετρίου και σοβαρού βαθμού. Στους ασθενείς αυτούς πραγματοποιήθηκε μεταμόσχευση αλλογενών UC-MSCs σε δύο διαφορετικές δόσεις ώστε να καθοριστεί και η μέγιστη ανεκτή δόση. Η μελέτη είχε σχετικά καλό προφίλ ασφάλειας και τα αποτελέσματα έδειξαν αναγέννηση χόνδρου που μοιάζει με υαλίνη και σημαντική μείωση του πόνου μετά τους 3 μήνες θεραπείας (Park et al., 2017).

3.3.4. SD-MSCs

Σε μία μονά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη διερευνήθηκε η θεραπευτική αξία μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από τον αρθρικό υμένα, στην αποκατάσταση 14 ασθενών με OA γόνατος. Στην εν λόγω μελέτη, συγκρίθηκε η μεταμόσχευση αυτόλογων SD-MSCs με τη χρήση μήτρας (matrix) (MAMI) (Εικόνα 3.4) με τη μεταμόσχευση αυτόλογων χονδροκυττάρων με τη χρήση μήτρας (MACI) στη θεραπεία χόνδρινων ελλειμμάτων του γόνατος. Στους 24 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και οι δύο ομάδες ασθενών είχαν βελτίωση. Ωστόσο, οι ασθενείς που έλαβαν τη μήτρα MAMI είχαν καλύτερη βελτίωση στη λειτουργία της άρθρωσης και στην αποκατάσταση του χόνδρου, όπως αξιολογήθηκε μέσω MRI, και ανέφεραν καλύτερη ανακούφιση από τον πόνο σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας MACI (Akgun et al., 2015; Carneiro et al., 2023).



Εικόνα 3.4. Απεικόνιση του έσω μηριαίου κονδύλου αμέσως μετά τη μεταμόσχευση SD-MSCs με τη χρήση μήτρας (Akgun et al., 2015).

Από τα παραπάνω παραδείγματα φαίνεται ότι MSCs από διάφορες πηγές μπορούν να δράσουν θεραπευτικά στην ΟΑ. Ωστόσο, εδώ και χρόνια αναπάντητο παραμένει το ερώτημα της πιο ωφέλιμης πηγής προέλευσης των βλαστικών κυττάρων. Η συζήτηση σχετικά με το ποια πηγή προέλευσης είναι ανώτερη, βασίζεται κυρίως σε εργαστηριακά δεδομένα (*in vitro*) καθώς η κλινική αξιολόγηση απαιτεί τη διεξαγωγή μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, οι οποίες συνήθως είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν. Από τις εργαστηριακές αναλύσεις, προέκυψε η υπόθεση ότι οι εμβρυϊκοί ιστοί παράγουν μεγαλύτερο αριθμό αληθινών MSCs, όμως αμφιβολίες διεγείρονται σχετικά με τις διαδικασίες παρασκευής και επεξεργασίας αυτών των κυττάρων καθώς επίσης και όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους. Μία πρόσφατη κλινική δοκιμή διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια MSCs από διαφορετικές πηγές προέλευσης αλλά και άλλων θεραπειών, με σκοπό την επιλογή της πιο ωφέλιμης θεραπείας για την ΟΑ του γόνατος. Στη μελέτη αυτή, δοκιμάστηκε η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, η αυτόλογη χορήγηση στρωματικού αγγειακού κλάσματος (stromal vascular fraction, SVF), η αλλογενή μεταμόσχευση MSCs από τον ομφάλιο λώρο, αλλά και η χορήγηση κορτικοστεροειδών με την μορφή ενδοαρθρικής ένεσης. Η κλινική μελέτη ήταν μονά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, Φάσης II/III (NCT03818737) και περιλάμβανε 480 ασθενείς με ΟΑ γόνατος και μέση ηλικία τα 58,3 έτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι τέσσερις θεραπευτικές επιλογές δεν παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ τους όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους. Έναν χρόνο μετά τη θεραπεία, όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς είχαν παρόμοια έκβαση. Παρόλα αυτά, η μελέτη είχε σημαντική αξία καθώς αποκάλυψε ότι όλες οι επιλογές, συμπεριλαμβανομένου και της μεταμόσχευσης UC-MSCs, ήταν ασφαλείς και δεν προκάλεσαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς η μελέτη αυτή είναι μία από τις ελάχιστες στη βιβλιογραφία, που εξετάζουν την ασφάλεια των κυτταρικών θεραπειών σε μεγάλη ομάδα ανθρώπων (μεγάλη κοόρτη) (Mautner et al., 2023).

Παρότι έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα πολλές κλινικές δοκιμές που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση MSCs στη θεραπεία της ΟΑ, οι περισσότερες εξ' αυτών δεν μπορούν να εξάγουν αξιόπιστα αποτελέσματα για την εφαρμογή αυτών των θεραπειών καθώς διαθέτουν περιορισμένο δείγμα ασθενών. Επιπλέον, στην πλειοψηφία των κλινικών μελετών απουσιάζει αξιόπιστη ομάδα ελέγχου και ο χρόνος

παρακολούθησης των ασθενών μετά τη θεραπεία είναι σχετικά μικρός. Κλινικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων ασθενών και μακροχρόνια παρακολούθηση μετά τη μεταμόσχευση, απαιτούνται, προκειμένου να εξαχθούν πιο αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα τη θεραπείας με MSCs. Είναι αναγκαίο επίσης σε μελλοντικές μελέτες (προκλινικές και κλινικές) να αξιολογηθούν και άλλοι παράμετροι που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, όπως είναι η δόση (πυκνότητα των βλαστικών κυττάρων), η χρονική στιγμή και η θέση της μεταμόσχευσης αλλά και η προεργασία των βλαστικών κυττάρων με παράγοντες (π.χ. κυτοκίνες φλεγμονής) πριν τη μεταμόσχευσή τους (C. Zhu et al., 2021). Οι μελέτες αυτές πιθανόν να αυξήσουν τις θεραπευτικές δράσεις των MSCs στην ΟΑ.

3.4. Με ποιους τρόπους χρησιμοποιούνται στη γενική πρακτική

Στις περισσότερες προκλινικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα της ΟΑ, δοκιμάστηκε η χορήγηση των MSCs μέσω ενδοαρθρικών ενέσεων και χωρίς τη χρήση ικριωμάτων (scaffolds). Τα πολλαπλά οφέλη που παρατηρήθηκαν σε αυτές τις προκλινικές δοκιμές ώθησαν στη διερεύνηση της θεραπευτικής αξίας των MSCs στη θεραπεία της ΟΑ σε κλινικές δοκιμές και στη δοκιμή άλλων τρόπων χορήγησης των βλαστικών κυττάρων. Σήμερα, στην κλινική πρακτική τα MSCs χορηγούνται για τη θεραπεία της ΟΑ με τέσσερις κύριους τρόπους (Εικόνα 3.7):

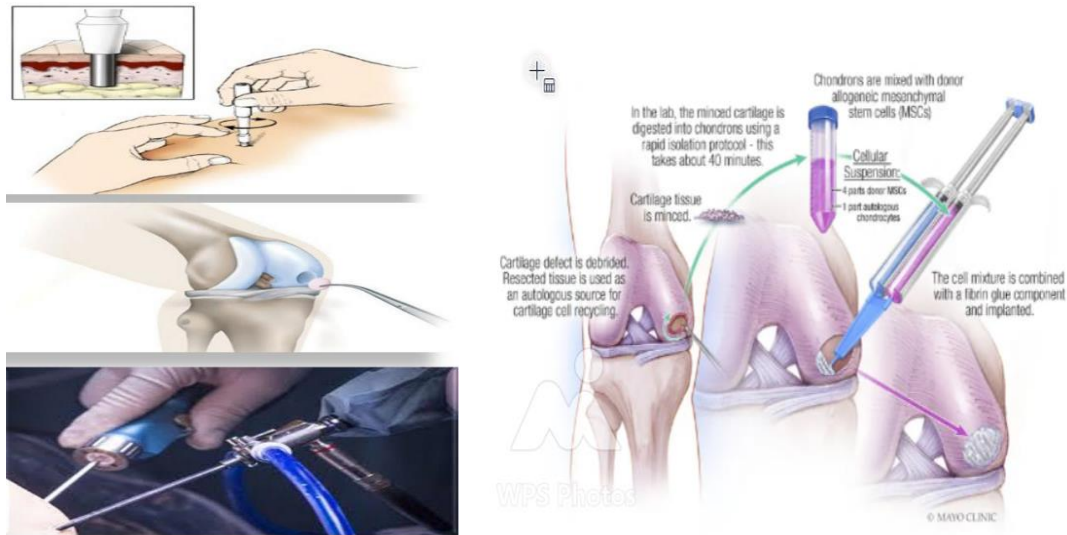
1. **Ενδοαρθρική ένεση MSCs (Intra-articular injection, IA):** Οι ενδοαρθρικές ενέσεις MSCs αποτελούν τον συνηθέστερο τρόπο χορήγησης των βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία της ΟΑ. Επιπλέον, η τεχνική αυτή είναι η καλύτερα δοκιμασμένη σε προκλινικά ζωικά μοντέλα και ήδη από τις πρώτες εφαρμογές της έδειξε ότι είναι ασφαλής και πολύ αποτελεσματική. Στην τεχνική αυτή, χρησιμοποιούνται MSCs τα οποία συλλέγονται είτε από τον ίδιο τον ασθενή (αυτόλογη μεταμόσχευση) είτε από υγιείς δότες (ετερόλογη μεταμόσχευση). Τα βλαστικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται στην κυτταροκαλλιέργεια και στη συνέχεια εγχέονται προσεχτικά με τη χρήση ένεσης, απευθείας στην πάσχουσα άρθρωση. Μετά την είσοδό τους στην αρθρική κοιλότητα, τα

κύτταρα παράγουν ανοσορυθμιστικούς παράγοντες, τροφικούς παράγοντες και εξωκυτταρικά κυστίδια, τα οποία προάγουν την αναγέννηση του αρθρικού χόνδρου και συμβάλουν στη μείωση της φλεγμονής αλλά και στην ανακούφιση από τον πόνο (Carneiro et al., 2023).



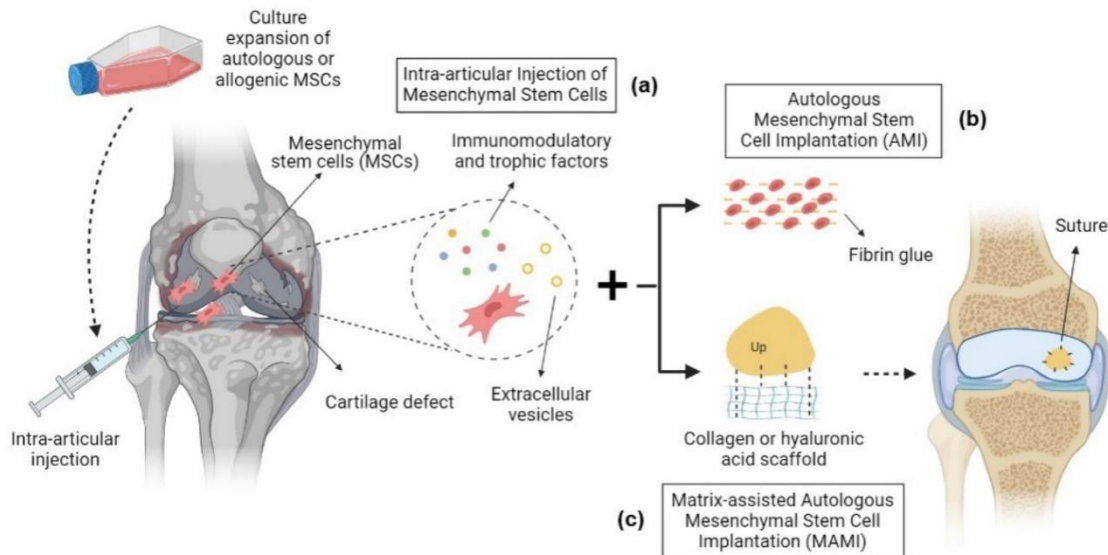
Εικόνα 3.5. Ενδοαρθρικές ενέσεις MSCs (εικόνες από Δρ Σκάρπα Γ.)

2. **Αυτόλογη μεταμόσχευση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων (Autologous mesenchymal stem cell implantation, AMI):** Στην προσέγγιση αυτή αυτόλογα MSCs απομονώνονται από τον ασθενή, αναπτύσσονται στην κυτταροκαλλιέργεια και εμφυτεύονται πίσω στον χόνδρο με τη χρήση κόλλας ινικής (fibrin glue).



Εικόνα 3.6. Αναπαράσταση της αυτόλογης μεταμόσχευσης MSCs ή χονδροκυττάρων. Τα κύτταρα συλλέγονται από μνέλο των οστών ή λιπώδη ιστό, πολλαπλασιάζονται, συνδυάζονται με κόλλα ινικής και τοποθετούνται αρθροσκοπικά στην βλάβη (εικόνες με άδεια του καθηγητή κ. Σκάρπα Γ. και της εταιρείας Theracell)

3. **Μεταμόσχευση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων με τη βοήθεια μήτρας (Matrix-assisted autologous mesenchymal stem cell implantation, MAMI):** Στην τεχνική αυτή χρησιμοποιούνται ειδικά ικριώματα (scaffolds) από βιολογικά υλικά όπως είναι το κολλαγόνο και το υαλουρονικό οξύ. Τα αυτόλογα MSCs πολλαπλασιάζονται στην κυτταροκαλλιέργεια και στη συνέχεια τοποθετούνται στα ικριώματα. Τα ικριώματα εμφυτεύονται χειρουργικά στο σημείο της βλάβης και προάγουν την αναγέννηση του χόνδρου. Επιπροσθέτως αξίζει να σημειωθεί η συγχορήγηση των MSCs με ένα νέο υλικό που συνδυάζει πλούσια σε αιμοπετάλια ινική με κολλαγόνο και εφαρμόζεται ως ικρίωμα γέλης (platelet-rich fibrin with collagen PRF, ArthroZheal®) (Skarpas, 2022)
4. **Συνδυασμός MSCs και PRP:** Μία άλλη θεραπευτική προσέγγιση για την ΟΑ αφορά την ταυτόχρονη χορήγηση MSCs και PRP. Το PRP περιέχει αυξητικούς παράγοντες που ενισχύουν την επιδιόρθωση των ιστών και η συνδυαστική χορήγησης του με τα MSCs θεωρείται ότι προσφέρει καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα από ότι η μεταμόσχευση των MSCs από μόνη της.



Εικόνα 3.7. Σχηματική απεικόνιση των κύριων θεραπευτικών στρατηγικών για τη χρήση των MSCs στην κλινική πρακτική για τη θεραπεία της ΟΑ (Carneiro et al., 2023).

Να σημειωθεί ότι η χρήση των MSCs στην κλινική πρακτική για την ΟΑ είναι ακόμη σε μεγάλο βαθμό πειραματική, με τη θεραπεία να προσφέρεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα ή στο πλαίσιο κλινικών μελετών. Παρότι πολλές κλινικές μελέτες έχουν δώσει ήδη υποσχόμενα αποτελέσματα, η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των θεραπειών συνεχίζει να αξιολογείται. Οι ενδοαρθρικές ενέσεις MSCs αποτελούν πλέον καλά δοκιμασμένη τεχνική στη θεραπεία του ΟΑ γόνατος, ωστόσο απαιτούνται μεγαλύτερες και πιο αυστηρές κλινικές δοκιμές πριν καθιερωθεί ως αξιόπιστο θεραπευτικό πρωτόκολλο για ευρεία χρήση στην κλινική πρακτική (Carneiro et al., 2023; Song et al., 2020).

3.5. Μελλοντικές προοπτικές

3.5.1. Βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των MSCs

Παρότι τα MSCs έχουν επιφέρει εξαιρετικά αποτελέσματα στις κλινικές δοκιμές όσον αφορά τη θεραπεία της ΟΑ, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς τους. Η αναγέννηση του χόνδρου μέσα σε φλεγμονώδες περιβάλλον αποτελεί πρόκληση για την θεραπεία της ΟΑ. Μελλοντικές κλινικές δοκιμές θα καταφέρουν να εξιδανικεύσουν τη χρήση των MSCs στην ΟΑ μέσω της εύρεσης της κατάλληλης πηγής προέλευσης των κυττάρων, της κατάλληλης δόσης χορήγησης αλλά και του απαιτούμενου χρόνου θεραπείας. Περαιτέρω έρευνα

στη χρήση των MSCs θα μπορέσει να αυξήσει την αποτελεσματικότητά τους και να εξασφαλίσει την ασφάλειά τους για τη χρήση στην κλινική πρακτική (Kwon et al., 2022).

3.5.2. Εξωκυτταρικά κυστίδια (Extracellular vesicles, EV)

Όπως και άλλα είδη κυττάρων, τα MSCs παράγουν εξωκυττάρια κυστίδια, δηλαδή μικρές δομές που περιβάλλονται από μία διπλοστιβάδα φωσφολιπιδίων. Τα εξωκυττάρια κυστίδια διαφέρουν σε μέγεθος και έχουν διαφορετική σύσταση και βιογένεση. Παραδείγματα εξωκυττάρων κυστιδίων αποτελούν τα εξωσώματα (exosomes) που έχουν διάμετρο μεταξύ 40-100nm και τα μικροκυστίδια (microvesicles) που είναι μεγαλύτερα, με διάμετρο που κυμαίνεται από 100 έως 1000nm. Οι δομές αυτές φαίνεται ότι εμπλέκονται στην ενδοκυττάρια επικοινωνία μέσω της οριζόντιας μεταφοράς mRNA και πρωτεϊνών. Σε προκλινικά μοντέλα φάνηκε ότι τα εξωκυττάρια κυστίδια διαθέτουν αντι-αποπτωτικές, αγγειογενετικές (Bian et al., 2014), αλλά και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (R. H. Lee et al., 2009). Εξωκυττάρια κυστίδια προερχόμενα από τα MSCs φαίνεται ότι καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων (Mokarizadeh et al., 2012), των μακροφάγων (Zhang et al., 2014), και των B-κυττάρων (Budoni et al., 2013). Σε ζωικά μοντέλα αρουραίων, τα προερχόμενα από MSCs εξωκυττάρια κυστίδια έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης (Qi et al., 2016) και στην επιδιόρθωση οστεοχόνδρινων ελλειμμάτων (S. Zhang et al., 2016).

Πολύ πρόσφατα, τα κυστίδια αυτά δοκιμάστηκαν σε προκλινικά μοντέλα για τη θεραπεία της OA. Συγκεκριμένα, εξωσώματα από MSCs του αρθρικού υμένα και από iPSCs, βελτίωσαν την εξέλιξη της OA σε μοντέλο ποντικών μέσω της επαγωγής του πολλαπλασιασμού των χονδροκυττάρων (Y. Zhu et al., 2017). Επιπλέον, εξωσώματα από MSCs του αρθρικού υμένα που υπερέκφραζαν το miRNA miR-140-5p επήγαγαν τον πολλαπλασιασμό των χονδροκυττάρων *in vitro*. Όταν τα κυστίδια αυτά χορηγήθηκαν σε μοντέλο αρουραίων με OA επιβράδυναν σημαντικά την εξέλιξη της νόσου και την εκφύλιση του χόνδρου (Tao et al., 2017). Η χρήση των εξωσωμάτων που προέρχονται από MSCs για τη θεραπεία της OA αποτελεί καλύτερη εναλλακτική από ότι η μεταμόσχευση ολόκληρων των βλαστικών κυττάρων, καθώς αποφεύγονται πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ογκογένεση. Ωστόσο, η δραστητικότητά τους

πιθανόν να είναι εξαιρετικά περιορισμένη συγκριτικά με τα MSCs και ειδικά οι ανοσορυθμιστικές τους ιδιότητες (Conforti et al., 2014). Επιπλέον δεν έχει ακόμα καθοριστεί ένα πρωτόκολλο «κλινικής παραγωγής» τους, σε αντίθεση με τα βλαστικά κύτταρα που έχουν μελετηθεί καλύτερα (Mancuso et al., 2019).

3.5.3. Εύρεση εναλλακτικών πηγών MSCs – χρήση των iPSCs

Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει μονοπωλήσει η χρήση των επαγόμενων πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά προσφέρουν μία εναλλακτική προσέγγιση στην αναγέννηση ή την αντικατάσταση κατεστραμμένων ιστών. Ωστόσο, μέχρι σήμερα η θεραπεία με iPSCs δεν έχει καταφέρει να περάσει στην κλινική πρακτική και λίγες κλινικές δοκιμές εξετάζουν τη χρήση τους στη θεραπεία τραυμάτων και ασθενειών (Deinsberger et al., 2020). Η περιορισμένη χρήση των iPSCs, εκπίπτει από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση τους. Παρά τα πολλαπλά ενθαρρυντικά αποτελέσματα των iPSCs σε προκλινικές μελέτες, η δημιουργία και η χρήση των κυττάρων αυτών συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα ογκογένεσης, μεταλλαξογένεσης, τερατογένεσης και ζητημάτων ανοσογονικότητας (Yamanaka, 2020).

Όσον αφορά την ΟΑ, σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες, τα iPSCs φαίνεται ότι αποτελούν πολλά υποσχόμενους υποψήφιους για τη θεραπεία της νόσου. Παραδείγματος χάριν, οι Diekman et al., απέδειξαν την αναγεννητική ικανότητα των iPSCs σε ένα *in vitro* μοντέλο προσομοίωσης βλαβών του χόνδρου. Τα κύτταρα συντέθηκαν από ενήλικους ινοβλάστες ποντικίου οι οποίοι διαφοροποιήθηκαν γενετικά σε χονδροκύτταρα. Στο μοντέλο του χόνδρου, τα iPSCs επιστρώθηκαν σε υπόστρωμα αγαρόζης και άρχισαν να αναγεννούν τη μήτρα του χόνδρου ήδη από την πρώτη εβδομάδα μετά την επίστρωσή τους (Diekman et al., 2012). Σε άλλη μελέτη, οι Rim et al., ανέδειξαν τη θεραπευτική ικανότητα των iPSCs επαγόμενων χονδροκυττάρων σε μοντέλου αρουαίου με οστεοχόνδρινη βλάβη. Οι ερευνητές απομόνωσαν χονδροκύτταρα τα οποία προήλθαν *in vitro* από ανθρώπινα iPSCs και τα μεταμόσχευσαν στις αρθρώσεις των αρουαίων μέσω μονής ενδοαρθρικής ένεσης. Στις 8 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση, παρατηρήθηκε αυξημένη αναγέννηση στο σημείο των βλαβών και αύξηση της έκφρασης κρίσιμων δεικτών της χονδρογένεσης και πρωτεϊνών της εξωκυττάριας μήτρας (Csobonyeiova et al., 2021; Rim et al., 2018).

Παρόλα αυτά, δεν έχει πραγματοποιηθεί ακόμη κλινική δοκιμή με τη χρήση ενδοαρθρικών ενέσεων iPSCs ή μεσεγχυματικών κυττάρων προερχόμενων από τα iPSCs για τη θεραπεία της OA (Carneiro et al., 2023). Ωστόσο, πρόσφατα στην Ιαπωνία πραγματοποιήθηκε μία μικρή μελέτη (jRCTa050190104) με 4 συμμετέχοντες οι οποίοι είχαν βλάβη του χόνδρου της άρθρωσης του γόνατος, εξαιτίας τραύματος. Στους ασθενείς μεταμοσχεύθηκε χόνδρος προερχόμενος από αλλογενή iPSCs. Στους 12 μήνες μετά την επέμβαση, όλοι οι ασθενείς είχαν σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας της άρθρωσης και μεγάλη επιδιόρθωση του χόνδρου. Επιπλέον δεν σημειώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν αναπτύχθηκαν νεοπλάσματα (Yamanaka, 2020).

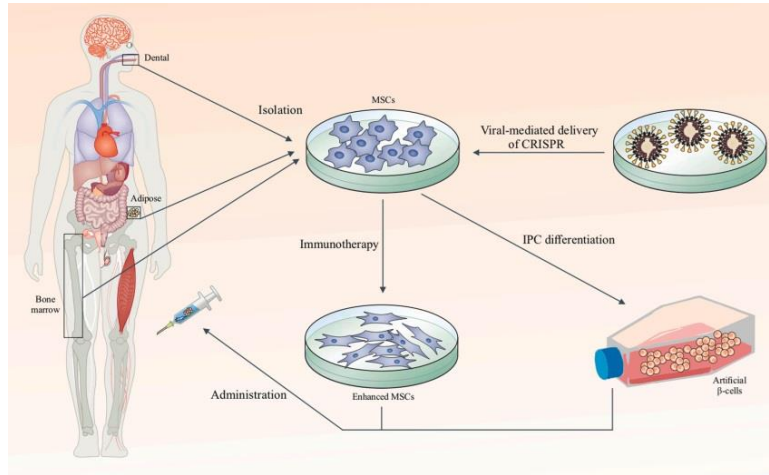
Περαιτέρω έρευνα και μελλοντικές εξελίξεις στην τεχνολογία των iPSCs αναμένεται να άρουν τους περιορισμούς στη χρήση τους και να οδηγήσουν στην ασφαλή χρήση των κυττάρων αυτών στην Αναγεννητική Ιατρική (Carneiro et al., 2023; Yamanaka, 2020).

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι εκτός από τη θεραπεία της OA, τα iPSCs μπορούν επίσης να προσφέρουν εξαιρετικά *in vitro* μοντέλα για τη μελέτη της παθολογίας της νόσου και τη διερεύνηση θεραπευτικών επιλογών, χωρίς τη χρήση ζωικών μοντέλων (Lin et al., 2019; Willard et al., 2014).

3.5.4. Βελτίωση των MSCs μέσω γονιδιακής τροποποίησης

Το σύστημα CRISPR-Cas9 είναι μία καινοτόμος τεχνική επεξεργασίας γονιδίων η οποία χρησιμοποιείται από το 2013 για τη γενετική τροποποίηση πολλών ειδών κυττάρων, τα οποία προέρχονται από διαφορετικούς ιστούς. Τα τελευταία χρόνια η τεχνική αυτή αξιοποιείται και για τη βελτίωση των θεραπευτικών ιδιοτήτων των MSCs (Golchin et al., 2020). Μέσω του CRISPR-Cas9, καθίσταται δυνατή η τροποποίηση πολλών διαφορετικών γονιδίων των MSCs, όπως για παράδειγμα αυτών που σχετίζονται με τη βλαστικότητα, τη γήρανση, τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και τις φλεγμονώδεις απαντήσεις. Με αυτό τον τρόπο, επηρεάζονται τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων, μεταβάλλεται το προφίλ κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων που εκφράζουν, αυξάνεται η ανθεκτικότητά τους σε στρεσογόνους παράγοντες και συνολικά ενισχύονται οι

δυνατότητές τους στην κυτταρική θεραπεία διαφόρων ασθενειών (Εικόνα 3.8) (Hazrati et al., 2022).

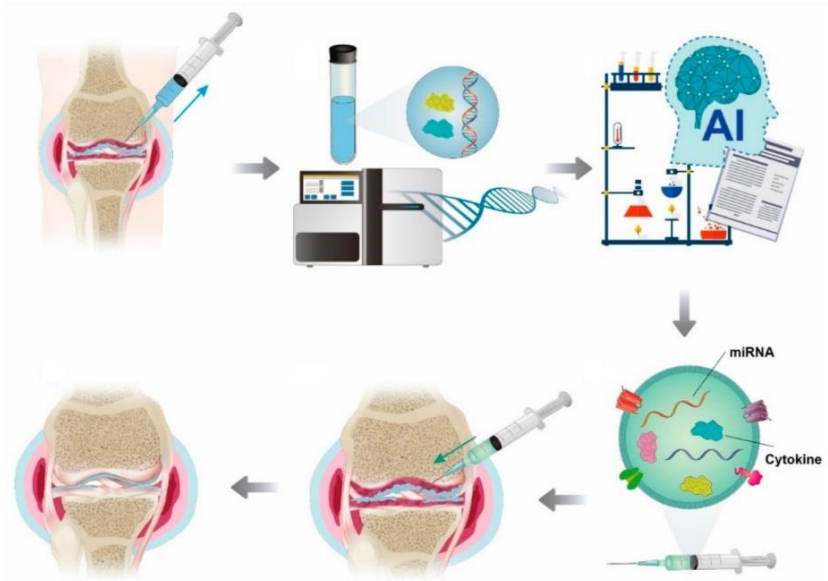


Εικόνα 3.8. Η τεχνική CRISPR/Cas9 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη γενετική τροποποίηση των MSCs με σκοπό τη βελτίωση των ιδιοτήτων τους, πριν τη μεταμόσχευσή τους στον ασθενή (Hazrati et al., 2022).

Ειδικά για την ΟΑ, η CRISPR-Cas9 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη στόχευση γονιδίων που εμπλέκονται στην αναγέννηση του χόνδρου και την αντιφλεγμονώδη δράση των MSCs, ενισχύοντας έτσι τις ιδιότητές τους και την θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα.

3.5.5. Εξατομικευμένη θεραπεία με τη χρήση της τεχνητής νοημοσύνης

Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι το μέλλον στη θεραπεία της ΟΑ αποτελεί η εξατομικευμένη θεραπεία, με τη χρήση mega-δεδομένων (big data) και τεχνικών τεχνητής νοημοσύνης (artificial intelligence, AI). Με την AI θα καταστεί εφικτή η ανάλυση του γονιδιώματος κάθε ασθενούς πριν τη θεραπεία, με σκοπό την εύρεση των γονιδίων και των βιολογικών παραγόντων που παίζουν τον σημαντικότερο ρόλο στην εξέλιξη της ΟΑ σε κάθε περίπτωση. Η ανάλυση αυτή, θα επιτρέψει τη στοχευμένη τροποποίηση κυτταρικών θεραπειών όπως είναι τα MSCs και τα εξωκυττάρια κυστίδια των MSCs, ώστε η θεραπεία να είναι πιο αποτελεσματική και με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδανική για κάθε ασθενή (Εικόνα 3.9) (Kwon et al., 2022).



Εικόνα 3.9. Το μέλλον της θεραπείας της ΟΑ. Μετά την ανάλυση του γονιδιώματος και της σύστασης του υγρού του αρθρικού υμένα κάθε ασθενούς, θα καθίσταται δυνατή η εύρεση κρίσιμων παραγόντων για την εξέλιξη της ΟΑ μέσω mega- δεδομένων και AI και θα μπορεί να τροποποιηθεί η κυτταρική θεραπεία ώστε να ταιριάζει καλύτερα στον κάθε ασθενή (Kwon et al., 2022).

4. Συζήτηση

Τα τελευταία χρόνια, ολοένα και περισσότεροι άνθρωποι πλήττονται από οστεοαρθρίτιδα, μια εκφυλιστική πάθηση που προκαλεί σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής. Η ΟΑ είναι μια χρόνια, προοδευτική πάθηση των αρθρώσεων που χαρακτηρίζεται από σταδιακή φθορά του αρθρικού χόνδρου και έντονη φλεγμονή, οδηγώντας σε πόνο, δυσκαμψία και περιορισμένη κινητικότητα. Στην παθογένεση της νόσου εμπλέκεται ένας πολύπλοκος συνδυασμός παραγόντων, όπως η ηλικία, η γενετική προδιάθεση, το τραύμα, οι περιβαλλοντικές συνθήκες, τα μεταβολικά νοσήματα (παχυσαρκία, ΣΔΤ2 κ.α.) καθώς και ανοσολογικές διαταραχές.

Ανάλογα με τον ασθενή, τη συννοσηρότητα, τον βαθμό εξέλιξης της νόσου και άλλους παράγοντες, για την αντιμετώπιση της ΟΑ ακολουθούνται διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές. Οι στρατηγικές αυτές διακρίνονται στη συντηρητική και τη χειρουργική θεραπεία. Η συντηρητική θεραπεία, περιλαμβάνει μη φαρμακολογικές (φυσικοθεραπεία, δίαιτα, σωματική άσκηση, ορθωτικά) και φαρμακολογικές παρεμβάσεις (λήψη ΜΣΑΦ, ενδοαρθρική χορήγηση παραγόντων κ.α) που έχουν ως στόχο την ανακούφιση από τον πόνο και την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΟΑ. Η χειρουργική θεραπεία αποσκοπεί στην ανακούφιση του πόνου και της αναπηρίας, μέσω αποκατάστασης της φυσικής βιομηχανικής της άρθρωσης.

Οι συντηρητικές παρεμβάσεις έχουν πολλά πλεονεκτήματα και συμβάλλουν αρκετά στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου, τη μείωση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικά περιθώρια βελτίωσης καθώς οι μέθοδοι αυτές αδυνατούν να επαναφέρουν πλήρως τη φυσιολογική λειτουργία και τη δομή της άρθρωσης που έχει φθαρεί από την ΟΑ. Τη λύση σε αυτό, φαίνεται ότι μπορεί να δώσει η χρήση των βλαστικών κυττάρων.

Η ανακάλυψη των βλαστικών κυττάρων άλλαξε τα δεδομένα στο πεδίο της Ιατρικής, ανοίγοντας νέους ορίζοντες στη θεραπεία και την κατανόηση των ασθενειών. Τα κύτταρα αυτά μπορούν να απομονωθούν από διάφορες πηγές και χάρη στην ικανότητά τους να διαφοροποιούνται σε διάφορους τύπους κυττάρων, προσφέρουν τη δυνατότητα αναγέννησης κατεστραμμένων ιστών και οργάνων, κάτι που ήταν αδιανόητο στο παρελθόν. Από τα βλαστικά κύτταρα, τα MSCs έχουν μονοπωλήσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας τα τελευταία χρόνια, καθώς μπορούν να απομονωθούν αρκετά εύκολα από διάφορες πηγές όπως ο μυελός των οστών, το

λίπος και ο ομφάλιος λώρος. Επιπλέον, η διαδικασία απομόνωσης, καλλιέργειας και χρήσης των MSCs θεωρείται ασφαλής και καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Συν τοις άλλοις, τα κύτταρα αυτά δεν εγείρουν ηθικά ζητήματα και αμφιλεγόμενες συζητήσεις όπως συμβαίνει με τα ESCs. Δεδομένου ότι τα MSCs μπορούν να απομονωθούν από ενήλικες ιστούς, η χρήση τους είναι γενικά αποδεκτή τόσο από την επιστημονική κοινότητα όσο και από το ευρύ κοινό.

Στη θεραπεία της OA, τα MSCs έχουν αναδειχθεί ως μία πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση. Η μεταμόσχευση των MSCs είναι ικανή να επάγει την αναγέννηση χόνδρου και την επιδιόρθωση των κατεστραμμένων ιστών, βελτιώνοντας σημαντικά τη λειτουργικότητα της άρθρωσης. Παράλληλα τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν πλήθος αντιφλεγμονωδών, αυξητικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων οι οποίοι συμβάλλουν σημαντικά στη ρύθμιση της φλεγμονής, την ανακούφιση από τον πόνο και την επιβράδυνση της εξέλιξης της OA (C. Zhu et al., 2021). Οι ιδιότητες αυτές των MSCs επιβεβαιώθηκαν σε αρκετές προκλινικές μελέτες, σε διαφορετικά ζωικά μοντέλα που προσομοίαζαν τη συμπτωματολογία της OA. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των προκλινικών δοκιμών, οδήγησαν γρήγορα στην ανάπτυξη κλινικών δοκιμών για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μεταμόσχευσης MSCs, στην κλινική πρακτική. Αρκετές από αυτές τις κλινικές δοκιμές έχουν ήδη ολοκληρωθεί και έχουν δώσει ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Παραδείγματος χάρη, στην OA γόνατος η χορήγηση μίας μόνο δόσης MSCs ενδοαρθρικά, ανακουφίζει άμεσα από τον πόνο και την αναπηρία και μακροπρόθεσμα φαίνεται ότι επαναφέρει τη λειτουργικότητα της άρθρωσης.

Παρόλα αυτά, η χρήση των MSCs έχει ακόμη κάποιους περιορισμούς που εμποδίζουν τη «μετάφραση» των προκλινικών αποτελεσμάτων και την ευρεία χρήση τους στην κλινική πρακτική. Πρώτα από όλα, δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως όλες οι φυσιολογικές ιδιότητες και οι κυτταρικές λειτουργίες των κυττάρων αυτών, *in vivo* και *in vitro*, όπως για παράδειγμα, οι μηχανισμοί ανοσοτροποποίησης που διαθέτουν και ο ρόλος των βασικών διαμεσολαβητών στη διαφοροποίηση. Δεύτερον, η αποτελεσματικότητα των MSCs στις προκλινικές και τις κλινικές μελέτες επηρεάζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό από παράγοντες όπως οι συννοσηρότητες του λήπτη, οι συνθήκες της κυτταροκαλλιέργειας, η πυκνότητα των κυττάρων, ο χρόνος και ο τρόπος πραγματοποίησης της μεταμόσχευσης και ο τρόπος επώασης των MSCs πριν τη χρήση τους. Είναι σημαντικό, οι παράγοντες αυτοί να εξεταστούν προσεχτικά

σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές προκειμένου να καθοριστεί ένα ενιαίο κλινικό πρωτόκολλο για τη χρήση των MSCs, το οποίο θα μεγιστοποιήσει τις δυνατότητές τους και θα μειώσει τις παρενέργειες. Τέλος, καθώς τα MSCs είναι πλειοδύναμα κύτταρα με αυξημένη ικανότητα κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης και σε μελέτες χρησιμοποιούνται τόσο αυτόλογα όσο και αλλογενή MSCs, προσοχή πρέπει να δοθεί στην πιθανότητα ογκογένεσης και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι παρενέργειες αυτές πρέπει να εξεταστούν προσεχτικά σε επόμενες κλινικές μελέτες ώστε η μεταμόσχευση των βλαστικών κυττάρων να είναι απόλυτα ασφαλής (C. Zhu et al., 2021).

Επιπλέον, η ολοένα εξελισσόμενη έρευνα γύρω από τα βλαστικά κύτταρα άνοιξε νέες κατευθύνσεις στη χρήση των MSCs οι οποίες εξετάζονται αυτή τη στιγμή σε προκλινικό και κλινικό επίπεδο. Για παράδειγμα, η χρήση των εξωσωμάτων που προέρχονται από τα MSCs φαίνεται να αποτελεί πιο ασφαλή επιλογή στη θεραπεία της ΟΑ από ότι η μεταμόσχευση ολόκληρων των βλαστικών κυττάρων. Επίσης τα iPSCs προσφέρουν μία ελκυστική εναλλακτική προσέγγιση στην αναγέννηση των τραυματισμένων ιστών. Τέλος, η γονιδιακή τροποποίηση των MSCs μπορεί να ενισχύσει τις θεραπευτικές τους ιδιότητες ενώ η χρήση της τεχνικής νοημοσύνης παράλληλα με τη μεταμόσχευση των βλαστικών κυττάρων αναμένεται να αλλάξει τα δεδομένα στη διαχείριση πολλών ασθενειών, μέσω της παροχής εξατομικευμένης θεραπείας.

Περαιτέρω έρευνα, θα καταφέρει να άρει τους περιορισμούς στη θεραπεία των MSCs, να μεγιστοποιήσει τις δυνατότητές τους και να αναπτύξει νέα, πιο αποτελεσματικά και πιο ασφαλή πρωτόκολλα για τη χρήση τους. Με τον τρόπο αυτό, η χρήση των MSCs θα μπορέσει να εφαρμοστεί ευρέως στην κλινική πρακτική και αναμένεται να αλλάξει τα δεδομένα στη διαχείριση της ΟΑ και να βελτιώσει σημαντικά την υγεία και την ποιότητα ζωής των πασχόντων από την ασθένεια.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία παρουσιάζονται τα πιο πρόσφατα δεδομένα για τη χρήση των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων (MSCs) στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας (ΟΑ). Η ΟΑ είναι μία κοινή, χρόνια πάθηση των αρθρώσεων που χαρακτηρίζεται από τη σταδιακή φθορά του αρθρικού χόνδρου και την εμφάνιση φλεγμονής. Η νόσος οδηγεί σε υπερτροφία του υποχόνδριου οστού, σχηματισμό οστεοφύτων και οστική αναδόμηση. Υπολογίζεται ότι περίπου 600 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από κάποια μορφή της ΟΑ παγκοσμίως, και η πάθηση αποτελεί σήμερα μία από τις κυριότερες αιτίες χρόνιου πόνου, αναπηρίας και υποβάθμισης της ποιότητας ζωής των ηλικιωμένων. Παρόλο που η περίπλοκη παθοφυσιολογία της ΟΑ έχει κατανοηθεί πλέον σε μεγάλο βαθμό, η θεραπεία της, παραμένει δύσκολη. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει ολοκληρωμένη θεραπευτική στρατηγική για την πλήρη αντιμετώπιση της νόσου. Οι τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τόσο συντηρητικές όσο και χειρουργικές μεθόδους, ενώ παράλληλα εξετάζονται νέες προσεγγίσεις όπως η ενδοαρθρική χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων. Οι θεραπείες αυτές προσφέρουν πολλαπλά οφέλη συμβάλλοντας σημαντικά στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της ΟΑ και την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου. Ωστόσο, υπάρχει σημαντικό περιθώριο για βελτίωση, καθώς οι υφιστάμενες μέθοδοι αδυνατούν να αποκαταστήσουν πλήρως τη φυσιολογική λειτουργία και τη δομή της άρθρωσης. Μία πρωτοποριακή προσέγγιση για την αντιμετώπιση της ΟΑ, η οποία είναι ικανή να ξεπεράσει τους περιορισμούς των τωρινών θεραπειών, είναι η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Η ανακάλυψη των βλαστικών κυττάρων έφερε επανάσταση στην Ιατρική προσφέροντας νέες δυνατότητες για την αναγέννηση των ιστών. Από τα βλαστικά κύτταρα, τα MSCs αναδείχθηκαν ως ιδιαίτερα ελπιδοφόρα καθώς μπορούν να απομονωθούν εύκολα από πολλές πηγές και η χρήση τους δεν εγείρει ηθικά ζητήματα. Τα MSCs είναι πλειοδύναμα κύτταρα που έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε πολλές κυτταρικές σειρές συμπεριλαμβανομένου των χονδροκυττάρων, των οστεοκυττάρων και των λιποκυττάρων. Αυτές οι ιδιότητες, τα καθιστούν ιδανικούς υποψηφίους για τη θεραπεία της ΟΑ. Πλήθος προκλινικών και κλινικών δεδομένων έχουν ήδη δείξει ότι η μεταμόσχευση των MSCs μπορεί να προάγει την αναγέννηση χόνδρου και την αποκατάσταση των κατεστραμμένων ιστών σε ασθενείς με ΟΑ. Εκτός από τις αναγεννητικές τους ιδιότητες, τα κύτταρα αυτά

εκκρίνουν αντιφλεγμονώδεις παράγοντες που συμβάλλουν στη ρύθμιση της φλεγμονής που συνοδεύει την ΟΑ. Αυτή τη στιγμή, πολλές κλινικές μελέτες για τη χρήση των MSCs στη θεραπεία της ΟΑ βρίσκονται σε εξέλιξη, παρουσιάζοντας πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα. Η έρευνα συνεχίζεται με στόχο τη βελτίωση της ασφάλειας και την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας των MSCs. Οι εξελίξεις αυτές αναμένεται να οδηγήσουν στην ευρεία χρήση των MSCs στην κλινική πράξη και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΟΑ.

ABSTRACT

The current thesis presents the latest data regarding the use of mesenchymal stem cells (MSCs) in the treatment of osteoarthritis (OA). OA is a common, chronic, joint condition, characterized by the gradual degradation of articular cartilage and the onset of inflammation. The disease leads to hypertrophy of the subchondral bone, formation of osteophytes, and bone remodeling. It is estimated that approximately 600 million people suffer from some form of OA, worldwide, making it one of the leading causes of chronic pain, disability, and reduced quality of life among the elderly. Although the complex pathophysiology of OA has been largely understood, its treatment remains challenging. So far, there is no comprehensive therapeutic strategy for fully addressing the disease. Current treatment options include both conservative and surgical methods, while new approaches such as intra-articular administration of therapeutic agents are also being explored. These treatments offer multiple benefits, significantly contributing to the relief of OA symptoms and slowing disease progression. However, there is still room for improvement, as existing methods fail to fully restore normal joint function and structure. A groundbreaking approach to treating OA that holds the potential to overcome the limitations of current therapies, is stem cell transplantation. The discovery of stem cells has revolutionized medicine by offering new possibilities for tissue regeneration. Among stem cells, MSCs have emerged as particularly promising since they can be easily isolated from various sources, and their use does not raise ethical concerns. MSCs are multipotent cells with the ability to differentiate into multiple cell lineages, including chondrocytes, osteocytes, and adipocytes. These properties make them ideal candidates for OA treatment. Numerous preclinical and clinical data have already shown that MSCs transplantation can promote cartilage regeneration and restore damaged tissues in patients with OA. In addition to their regenerative properties, these cells secrete anti-inflammatory factors that help regulate the inflammation associated with OA. Currently, many clinical studies investigating the use of MSCs in OA treatment are underway, showing promising results. Research continues with the aim of improving the safety and enhancing the effectiveness of MSCs. These developments are expected to lead to widespread use of MSCs in clinical practice and improve the quality of life of OA patients.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abramoff, B., & Caldera, F. E. (2020). Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Medical Clinics of North America*, 104(2), 293–311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
- Akgun, I., Unlu, M. C., Erdal, O. A., Ogut, T., Erturk, M., Ovali, E., Kantarci, F., Caliskan, G., & Akgun, Y. (2015). Matrix-induced autologous mesenchymal stem cell implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the treatment of chondral defects of the knee: a 2-year randomized study. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 135(2), 251–263. <https://doi.org/10.1007/s00402-014-2136-z>
- Almalki, S. G., & Agrawal, D. K. (2016). Key transcription factors in the differentiation of mesenchymal stem cells. *Differentiation; Research in Biological Diversity*, 92(1–2), 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2016.02.005>
- Arruda, A. L., Katsoula, G., Chen, S., Reimann, E., Kreitmaier, P., & Zeggini, E. (2024). The Genetics and Functional Genomics of Osteoarthritis. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 25(1), 239–257. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-010423-095636>
- Ayhan, E. (2014). Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World Journal of Orthopedics*, 5(3), 351. <https://doi.org/10.5312/wjo.v5.i3.351>
- Ballen, K. K., Logan, B. R., Laughlin, M. J., He, W., Ambruso, D. R., Armitage, S. E., Beddard, R. L., Bhatla, D., Hwang, W. Y. K., Kiss, J. E., Koegler, G., Kurtzberg, J., Nagler, A., Oh, D., Petz, L. D., Price, T. H., Quinones, R. R., Ratanatharathorn, V., Rizzo, J. D., ... Eapen, M. (2015). Effect of cord blood processing on transplantation outcomes after single myeloablative umbilical cord blood transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(4), 688–695. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.017>
- Bannuru, R. R., Osani, M. C., Vaysbrot, E. E., Arden, N. K., Bennell, K., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Kraus, V. B., Lohmander, L. S., Abbott, J. H., Bhandari, M., Blanco, F. J., Espinosa, R., Haugen, I. K., Lin, J., Mandl, L. A., Moilanen, E., Nakamura, N., Snyder-Mackler, L., Trojian, T., ... McAlindon, T. E. (2019).

- OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(11), 1578–1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
- Barry, F., Boynton, R., Murphy, M., Haynesworth, S., & Zaia, J. (2001). The SH-3 and SH-4 antibodies recognize distinct epitopes on CD73 from human mesenchymal stem cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 289(2), 519–524. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.6013>
- Beederman, M., Lamplot, J. D., Nan, G., Wang, J., Liu, X., Yin, L., Li, R., Shui, W., Zhang, H., Kim, S. H., Zhang, W., Zhang, J., Kong, Y., Denduluri, S., Rogers, M. R., Pratt, A., Haydon, R. C., Luu, H. H., Angeles, J., ... He, T.-C. (2013). BMP signaling in mesenchymal stem cell differentiation and bone formation. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 6(8A), 32–52. <https://doi.org/10.4236/jbise.2013.68A1004>
- Benvenuto, F., Ferrari, S., Gerdoni, E., Gualandi, F., Frassoni, F., Pistoia, V., Mancardi, G., & Uccelli, A. (2007). Human Mesenchymal Stem Cells Promote Survival of T Cells in a Quiescent State. *Stem Cells*, 25(7), 1753–1760. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0068>
- Beswick, A. D., Wylde, V., Gooberman-Hill, R., Blom, A., & Dieppe, P. (2012). What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of Prospective studies in unselected patients. *BMJ Open*, 2(1), 1–12. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000435>
- Bian, S., Zhang, L., Duan, L., Wang, X., Min, Y., & Yu, H. (2014). Extracellular vesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in a rat myocardial infarction model. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 92(4), 387–397. <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1110-5>
- Bongso, A., & Richards, M. (2004). History and perspective of stem cell research. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 18(6), 827–842. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.09.002>
- Bortoluzzi, A., Furini, F., & Scirè, C. A. (2018). Osteoarthritis and its management -

- Epidemiology, nutritional aspects and environmental factors. *Autoimmunity Reviews*, 17(11), 1097–1104. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.06.002>
- Brouwer, R. W., Huizinga, M. R., Duivenvoorden, T., van Raaij, T. M., Verhagen, A. P., Bierma-Zeinstra, S. M. A., & Verhaar, J. A. (2014). Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004019.pub4>
- Brown, M. T., Murphy, F. T., Radin, D. M., Davignon, I., Smith, M. D., & West, C. R. (2013). Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis and Rheumatism*, 65(7), 1795–1803. <https://doi.org/10.1002/art.37950>
- Brumat, P., Kunšič, O., Novak, S., Slokar, U., Pšenica, J., Topolovec, M., Mihalič, R., & Trebše, R. (2022). The Surgical Treatment of Osteoarthritis. *Life*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/life12070982>
- Budoni, M., Fierabracci, A., Luciano, R., Petrini, S., Di Ciommo, V., & Muraca, M. (2013). The immunosuppressive effect of mesenchymal stromal cells on B lymphocytes is mediated by membrane vesicles. *Cell Transplantation*, 22(2), 369–379. <https://doi.org/10.3727/096368911X582769>
- Campi, S., Tibrewal, S., Cuthbert, R., & Tibrewal, S. B. (2018). Unicompartmental knee replacement - Current perspectives. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 9(1), 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2017.11.013>
- Caplan, A. I. (1991). Mesenchymal stem cells. *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 9(5), 641–650. <https://doi.org/10.1002/jor.1100090504>
- Caplan, A. I. (2009). Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. *The Journal of Pathology*, 217(2), 318–324. <https://doi.org/10.1002/path.2469>
- Carneiro, D. de C., Araújo, L. T. de, Santos, G. C., Damasceno, P. K. F., Vieira, J. L., Santos, R. R. dos, Barbosa, J. D. V., & Soares, M. B. P. (2023). Clinical Trials with Mesenchymal Stem Cell Therapies for Osteoarthritis: Challenges in the Regeneration of Articular Cartilage. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12). <https://doi.org/10.3390/ijms24129939>

- Carr, A. J., Cooper, C. D., Campbell, M. K., Rees, J. L., Moser, J., Beard, D. J., Fitzpatrick, R., Gray, A., Dawson, J., Murphy, J., Bruhn, H., Cooper, D., & Ramsay, C. R. (2015). Clinical effectiveness and cost-effectiveness of open and arthroscopic rotator cuff repair [the UK Rotator Cuff Surgery (UKUFF) randomised trial]. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 19(80), 1–218. <https://doi.org/10.3310/hta19800>
- Cerneckis, J., Cai, H., & Shi, Y. (2024). Induced pluripotent stem cells (iPSCs): molecular mechanisms of induction and applications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 1–26. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01809-0>
- Charitos, I. A., Ballini, A., Cantore, S., Boccellino, M., Di Domenico, M., Borsani, E., Nocini, R., Di Cosola, M., Santacroce, L., & Bottalico, L. (2021). Stem Cells: A Historical Review about Biological, Religious, and Ethical Issues. *Stem Cells International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9978837>
- Chen, H. T., Lee, M. J., Chen, C. H., Chuang, S. C., Chang, L. F., Ho, M. L., Hung, S. H., Fu, Y. C., Wang, Y. H., Wang, H. I., Wang, G. J., Kang, L., & Chang, J. K. (2012). Proliferation and differentiation potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells isolated from elderly patients with osteoporotic fractures. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16(3), 582–592. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01335.x>
- Chen, J., Luo, L., Tian, R., & Yu, C. (2021). A review and update for registered clinical studies of stem cells for non-tumorous and non-hematological diseases. *Regenerative Therapy*, 18(55), 355–362. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2021.09.001>
- Chen, Q., Shou, P., Zheng, C., Jiang, M., Cao, G., Yang, Q., Cao, J., Xie, N., Velletri, T., Zhang, X., Xu, C., Zhang, L., Yang, H., Hou, J., Wang, Y., & Shi, Y. (2016). Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts? *Cell Death and Differentiation*, 23(7), 1128–1139. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.168>
- Chimutengwende-Gordon, M., & Khan, W. S. (2012). Advances in the use of stem cells and tissue engineering applications in bone repair. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 7(2), 122–126. <https://doi.org/10.2174/157488812799219036>

- Choe, H., & Ferrara, J. L. M. (2021). New therapeutic targets and biomarkers for acute graft-versus-host disease (GVHD). *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 25(9), 761–771. <https://doi.org/10.1080/14728222.2021.1992383>
- Cibelli, J., Emborg, M. E., Prockop, D. J., Roberts, M., Schatten, G., Rao, M., Harding, J., & Mirochnitchenko, O. (2013). Strategies for improving animal models for regenerative medicine. *Cell Stem Cell*, 12(3), 271–274. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.01.004>
- Coelho, A., Alvites, R. D., Branquinho, M. V., Guerreiro, S. G., & Maurício, A. C. (2020). Mesenchymal Stem Cells (MSCs) as a Potential Therapeutic Strategy in COVID-19 Patients: Literature Research. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(November), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.602647>
- Colman, A. (2013). Profile of John Gurdon and Shinya Yamanaka, 2012 Nobel laureates in medicine or physiology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(15), 5740–5741. <https://doi.org/10.1073/pnas.1221823110>
- Conforti, A., Scarsella, M., Starc, N., Giorda, E., Biagini, S., Proia, A., Carsetti, R., Locatelli, F., & Bernardo, M. E. (2014). Microvesicles derived from mesenchymal stromal cells are not as effective as their cellular counterpart in the ability to modulate immune responses in vitro. *Stem Cells and Development*, 23(21), 2591–2599. <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0091>
- Costela-Ruiz, V. J., Melguizo-Rodríguez, L., Bellotti, C., Illescas-Montes, R., Stanco, D., Arciola, C. R., & Lucarelli, E. (2022). Different Sources of Mesenchymal Stem Cells for Tissue Regeneration: A Guide to Identifying the Most Favorable One in Orthopedics and Dentistry Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11). <https://doi.org/10.3390/ijms23116356>
- Csobonyeiova, M., Polak, S., Nicodemou, A., Zamborsky, R., & Danisovic, L. (2021). Ipscs in modeling and therapy of osteoarthritis. *Biomedicines*, 9(2), 1–12. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020186>
- Cui, A., Li, H., Wang, D., Zhong, J., Chen, Y., & Lu, H. (2020). Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*, 29–30, 100587.

<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100587>

- Davatchi, F., Sadeghi Abdollahi, B., Mohyeddin, M., & Nikbin, B. (2016). Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: 5 years follow-up of three patients. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 19(3), 219–225. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12670>
- de la Torre, P., & Flores, A. I. (2021). Current status and future prospects of perinatal stem cells. *Genes*, 12(1), 1–24. <https://doi.org/10.3390/genes12010006>
- Deinsberger, J., Reisinger, D., & Weber, B. (2020). Global trends in clinical trials involving pluripotent stem cells: a systematic multi-database analysis. *Npj Regenerative Medicine*, 5(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41536-020-00100-4>
- Diekman, B. O., Christoforou, N., Willard, V. P., Sun, H., Sanchez-Adams, J., Leong, K. W., & Guilak, F. (2012). Cartilage tissue engineering using differentiated and purified induced pluripotent stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(47), 19172–19177. <https://doi.org/10.1073/pnas.1210422109>
- Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F., Krause, D., Deans, R., Keating, A., Prockop, D., & Horwitz, E. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8(4), 315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
- Evers, B. J., Van Den Bosch, M. H. J., Blom, A. B., van der Kraan, P. M., Koëter, S., & Thurlings, R. M. (2022). Post-traumatic knee osteoarthritis; the role of inflammation and hemarthrosis on disease progression. *Frontiers in Medicine*, 9(4). <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.973870>
- Feng, C., Luo, X., He, N., Xia, H., Lv, X., Zhang, X., Li, D., Wang, F., He, J., Zhang, L., Lin, X., Lin, L., Yin, H., He, J., Wang, J., Cao, W., Wang, R., Zhou, G., & Wang, W. (2018). Efficacy and Persistence of Allogeneic Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Combined with Hyaluronic Acid in Osteoarthritis After Intra-articular Injection in a Sheep Model. *Tissue Engineering - Part A*, 24(3–4), 219–233. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2017.0039>

- Frey-Vasconcells, J., Whittlesey, K. J., Baum, E., & Feigal, E. G. (2012). Translation of Stem Cell Research: Points to Consider in Designing Preclinical Animal Studies. *Stem Cells Translational Medicine*, 1(5), 353–358. <https://doi.org/10.5966/sctm.2012-0018>
- Friedenstein, A. J., Chailakhyan, R. K., Latsinik, N. V., Panasyuk, A. F., & Keiliss-Borok, I. V. (1974). Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation*, 17(4), 331–340. <https://doi.org/10.1097/00007890-197404000-00001>
- Friedenstein, A. J., Petrakova, K. V., Kurolesova, A. I., & Frolova, G. P. (1968). Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation*, 6(2), 230–247.
- Fuggle, N. R., Cooper, C., Oreffo, R. O. C., Price, A. J., Kaux, J. F., Maheu, E., Cutolo, M., Honvo, G., Conaghan, P. G., Berenbaum, F., Branco, J., Brandi, M. L., Cortet, B., Veronese, N., Kurth, A. A., Matijevic, R., Roth, R., Pelletier, J. P., Martel-Pelletier, J., ... Reginster, J. Y. (2020). Alternative and complementary therapies in osteoarthritis and cartilage repair. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(4), 547–560. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01515-1>
- García-Castro, J., Alemany, R., Cascalló, M., Martínez-Quintanilla, J., Arriero, M. del M., Lassaletta, A., Madero, L., & Ramírez, M. (2010). Treatment of metastatic neuroblastoma with systemic oncolytic virotherapy delivered by autologous mesenchymal stem cells: an exploratory study. *Cancer Gene Therapy*, 17(7), 476–483. <https://doi.org/10.1038/cgt.2010.4>
- Ghannam, S., Bouffi, C., Djouad, F., Jorgensen, C., & Noël, D. (2010). Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications. *Stem Cell Research & Therapy*, 1(1), 2. <https://doi.org/10.1186/scrt2>
- Gherghel, R., Macovei, L. A., Burlui, M. A., Cardoneanu, A., Rezus, I. I., Mihai, I. R., & Rezus, E. (2023). Osteoarthritis—The Role of Mesenchymal Stem Cells in Cartilage Regeneration. *Applied Sciences (Switzerland)*, 13(19). <https://doi.org/10.3390/app131910617>

- Glyn-Jones, S., Palmer, A. J. R., Agricola, R., Price, A. J., Vincent, T. L., Weinans, H., & Carr, A. J. (2015). Osteoarthritis. *Lancet (London, England)*, 386(9991), 376–387. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60802-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60802-3)
- Golchin, A., Shams, F., & Karami, F. (2020). Advancing mesenchymal stem cell therapy with CRISPR/Cas9 for clinical trial studies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1247, 89–100. https://doi.org/10.1007/5584_2019_459
- Gomez-Salazar, M., Gonzalez-Galofre, Z. N., Casamitjana, J., Crisan, M., James, A. W., & Péault, B. (2020). Five Decades Later, Are Mesenchymal Stem Cells Still Relevant? *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 148. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00148>
- Häcker, V. (1892). Die Kerntheilungsvorgänge bei der Mesoderm und Entodermbildung von Cyclops. *Archiv Für Mikroskopische Anatomie*, 39(1), 556–581. <https://doi.org/10.1007/BF02961538>
- Haeckel, E. (1868). *Natürliche schöpfungsgeschichte*. Deutsches Textarchiv (Kernkorpus).
- Haeckel, E. H. P. A. (1877). *Anthropogenie*. W. Engelmann.
- Han, I., Kwon, B. S., Park, H. K., & Kim, K. S. (2017). Differentiation potential of mesenchymal stem cells is related to their intrinsic mechanical properties. *International Neurourology Journal*, 21, S24–S31. <https://doi.org/10.5213/inj.1734856.428>
- Hansson, G. K. (2007). Advanced Information - Gene Modification in Mice. *Nobel Committee for Physiology or Medicine*, 1–15. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2007/advanced-medicineprize2007.pdf
- Harding, J., Roberts, R. M., & Mirochnitchenko, O. (2013). Large animal models for stem cell therapy. *Stem Cell Research & Therapy*, 4(2), 23. <https://doi.org/10.1186/scrt171>
- Hart, J. A. L. (2004). Joint replacement surgery. *Medical Journal of Australia*, 180(5 SUPPL.), 27–30. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2004.tb05910.x>
- Haynesworth, S. E., Baber, M. A., & Caplan, A. I. (1992). Cell surface antigens on

- human marrow-derived mesenchymal cells are detected by monoclonal antibodies. *Bone*, 13(1), 69–80. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(92\)90363-2](https://doi.org/10.1016/8756-3282(92)90363-2)
- Haynesworth, S. E., Goshima, J., Goldberg, V. M., & Caplan, A. I. (1992). Characterization of cells with osteogenic potential from human marrow. *Bone*, 13(1), 81–88. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(92\)90364-3](https://doi.org/10.1016/8756-3282(92)90364-3)
- Hazrati, A., Malekpour, K., Soudi, S., & Hashemi, S. M. (2022). CRISPR/Cas9-engineered mesenchymal stromal/stem cells and their extracellular vesicles: A new approach to overcoming cell therapy limitations. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 156, 113943. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113943>
- He, L., He, T., Xing, J., Zhou, Q., Fan, L., Liu, C., Chen, Y., Wu, D., Tian, Z., Liu, B., & Rong, L. (2020). Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect cartilage damage and relieve knee osteoarthritis pain in a rat model of osteoarthritis. *Stem Cell Research and Therapy*, 11(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01781-w>
- Hoang, D. M., Pham, P. T., Bach, T. Q., Ngo, A. T. L., Nguyen, Q. T., Phan, T. T. K., Nguyen, G. H., Le, P. T. T., Hoang, V. T., Forsyth, N. R., Heke, M., & Nguyen, L. T. (2022). Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01134-4>
- Horie, M., Choi, H., Lee, R. H., Reger, R. L., Ylostalo, J., Muneta, T., Sekiya, I., & Prockop, D. J. (2012). Intra-articular injection of human mesenchymal stem cells (MSCs) promote rat meniscal regeneration by being activated to express Indian hedgehog that enhances expression of type II collagen. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(10), 1197–1207. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.002>
- Huňáková, K., Hluchý, M., Špaková, T., Matejová, J., Mudroňová, D., Kuricová, M., Rosocha, J., & Ledecký, V. (2020). Study of bilateral elbow joint osteoarthritis treatment using conditioned medium from allogeneic adipose tissue-derived MSCs in Labrador retrievers. *Research in Veterinary Science*, 132(August), 513–520. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.08.004>
- Hunter, D. J., & Bierma-Zeinstra, S. (2019). Osteoarthritis. *The Lancet*, 393(10182), 1745–1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9)

- Ilic, D., Miere, C., & Lazic, E. (2012). Umbilical cord blood stem cells: clinical trials in non-hematological disorders. *British Medical Bulletin*, 102, 43–57. <https://doi.org/10.1093/bmb/lds008>
- Jamil, M., Dandachli, W., Noordin, S., & Witt, J. (2018). Hip arthroscopy: Indications, outcomes and complications. *International Journal of Surgery (London, England)*, 54(Pt B), 341–344. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.08.557>
- Jang, S., Lee, K., & Ju, J. H. (2021). Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms22052619>
- Jeon, H. J., Yoon, K. A., An, E. S., Kang, T. W., Sim, Y. B., Ahn, J., Choi, E. K., Lee, S., Seo, K. W., Kim, Y. B., & Kang, K. S. (2020). Therapeutic Effects of Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells Combined with Cartilage Acellular Matrix Mediated Via Bone Morphogenic Protein 6 in a Rabbit Model of Articular Cruciate Ligament Transection. *Stem Cell Reviews and Reports*, 16(3), 596–611. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09958-9>
- Jiang, L., Tian, W., Wang, Y., Rong, J., Bao, C., Liu, Y., Zhao, Y., & Wang, C. (2012). Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 79(3), 291–297. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.05.015>
- Johnson, V. L., & Hunter, D. J. (2014). The epidemiology of osteoarthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 28(1), 5–15. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.01.004>
- Kanakamedala, A. C., Hurley, E. T., Manjunath, A. K., Jazrawi, L. M., Alaia, M. J., & Strauss, E. J. (2022). High Tibial Osteotomies for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *JBJS Reviews*, 10(1). <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.21.00127>
- Katz, J. N., Arant, K. R., & Loeser, R. F. (2021). Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis. *JAMA*, 325(6), 568. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171>

- Kim, P., Park, J., Lee, D. J., Mizuno, S., Shinohara, M., Hong, C. P., Jeong, Y., Yun, R., Park, H., Park, S., Yang, K. M., Lee, M. J., Jang, S. P., Kim, H. Y., Lee, S. J., Song, S. U., Park, K. S., Tanaka, M., Ohshima, H., ... Kim, S. J. (2022). Mast4 determines the cell fate of MSCs for bone and cartilage development. *Nature Communications*, 13(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31697-3>
- Ko, J. H., Kim, H. J., Jeong, H. J., Lee, H. J., & Oh, J. Y. (2020). Mesenchymal Stem and Stromal Cells Harness Macrophage-Derived Amphiregulin to Maintain Tissue Homeostasis. *Cell Reports*, 30(11), 3806–3820.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.062>
- Koh, Y.-G., Kwon, O.-R., Kim, Y.-S., Choi, Y.-J., & Tak, D.-H. (2016). Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells With Microfracture Versus Microfracture Alone: 2-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery: Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 32(1), 97–109. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2015.09.010>
- Kohn, M. D., Sassoon, A. A., & Fernando, N. D. (2016). Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 474(8), 1886–1893. <https://doi.org/10.1007/s11999-016-4732-4>
- Kolasinski, S. L., Neogi, T., Hochberg, M. C., Oatis, C., Guyatt, G., Block, J., Callahan, L., Copenhaver, C., Dodge, C., Felson, D., Gellar, K., Harvey, W. F., Hawker, G., Herzig, E., Kwoh, C. K., Nelson, A. E., Samuels, J., Scanzello, C., White, D., ... Reston, J. (2020). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care and Research*, 72(2), 149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>
- Kolios, G., & Moodley, Y. (2013). Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration*, 85(1), 3–10. <https://doi.org/10.1159/000345615>
- Komori, T. (2017). Roles of Runx2 in Skeletal Development. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 962, 83–93. https://doi.org/10.1007/978-981-10-3233-2_6

- Kon, E., Anzillotti, G., Conte, P., Ruosi, L., Cole, B., Dragoo, J., Zaslav, K., Frank, R., De Girolamo, L., Mandelbaum, B., Rodeo, S., Marcacci, M., Filardo, G., & Di Matteo, B. (2024). The chimera of reaching a universal consensus on platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis: a review of recent consensus statements and expert opinion. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 24(8), 827–833. <https://doi.org/10.1080/14712598.2024.2383865>
- Kørbling, M., & Estrov, Z. (2003). Adult stem cells for tissue repair - a new therapeutic concept? *The New England Journal of Medicine*, 349(6), 570–582. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022361>
- Kwon, D. G., Kim, M. K., Jeon, Y. S., Nam, Y. C., Park, J. S., & Ryu, D. J. (2022). State of the Art: The Immunomodulatory Role of MSCs for Osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3). <https://doi.org/10.3390/ijms23031618>
- Lamo-Espinosa, J. M., Mora, G., Blanco, J. F., Granero-Moltó, F., Nuñez-Córdoba, J. M., Sánchez-Echenique, C., Bondía, J. M., Aquerreta, J. D., Andreu, E. J., Ornilla, E., Villarón, E. M., Valentí-Azcárate, A., Sánchez-Guijo, F., Cañizo, M. C., Valentí-Nin, J. R., & Prósper, F. (2016). Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: Multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0998-2>
- Lee, K. B. L., Hui, J. H. P., Song, I. C., Ardany, L., & Lee, E. H. (2007). Injectable Mesenchymal Stem Cell Therapy for Large Cartilage Defects—A Porcine Model. *Stem Cells*, 25(11), 2964–2971. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2006-0311>
- Lee, R. H., Pulin, A. A., Seo, M. J., Kota, D. J., Ylostalo, J., Larson, B. L., Semprun-Prieto, L., Delafontaine, P., & Prockop, D. J. (2009). Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell*, 5(1), 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.05.003>
- Lee, W. S., Kim, H. J., Kim, K. Il, Kim, G. B., & Jin, W. (2019). Intra-Articular

- Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stem Cells Translational Medicine*, 8(6), 504–511. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0122>
- Lefebvre, V., & Dvir-Ginzberg, M. (2017). SOX9 and the many facets of its regulation in the chondrocyte lineage. *Connective Tissue Research*, 58(1), 2–14. <https://doi.org/10.1080/03008207.2016.1183667>
- Leng, Z., Zhu, R., Hou, W., Feng, Y., Yang, Y., Han, Q., Shan, G., Meng, F., Du, D., Wang, S., Fan, J., Wang, W., Deng, L., Shi, H., Li, H., Hu, Z., Zhang, F., Gao, J., Liu, H., ... Zhao, R. C. (2020). Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging and Disease*, 11(2), 216. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228>
- Liles, S. C., Bley, B., & White, D. K. (2024). The effects of exercise and intra-articular injections versus exercise alone for the treatment of knee osteoarthritis: A scoping review of the evidence. *Osteoarthritis and Cartilage Open*, 6(2), 100456. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2024.100456>
- Lim, W. B., & Al-Dadah, O. (2022). Conservative treatment of knee osteoarthritis: A review of the literature. *World Journal of Orthopedics*, 13(3), 212–229. <https://doi.org/10.5312/wjo.v13.i3.212>
- Lin, Z., Li, Z., Li, E. N., Li, X., Del Duke, C. J., Shen, H., Hao, T., O'Donnell, B., Bunnell, B. A., Goodman, S. B., Alexander, P. G., Tuan, R. S., & Lin, H. (2019). Osteochondral Tissue Chip Derived From iPSCs: Modeling OA Pathologies and Testing Drugs. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7(December), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00411>
- Liu, J., Wang, T., & Zhu, Z. H. (2022). Efficacy and safety of radiofrequency treatment for improving knee pain and function in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 17(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02906-4>
- Liu, X., Huang, J., Chen, T., Wang, Y., Xin, S., Li, J., Pei, G., & Kang, J. (2008). Yamanaka factors critically regulate the developmental signaling network in mouse embryonic stem cells. *Cell Research*, 18(12), 1177–1189.

<https://doi.org/10.1038/cr.2008.309>

- Lv, Z., Cai, X., Bian, Y., Wei, Z., Zhu, W., Zhao, X., & Weng, X. (2023). Advances in Mesenchymal Stem Cell Therapy for Osteoarthritis: From Preclinical and Clinical Perspectives. *Bioengineering*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/bioengineering10020195>
- Mahla, R. S. (2016). Stem cells applications in regenerative medicine and disease therapeutics. *International Journal of Cell Biology*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6940283>
- Majolo, F., da Silva, G. L., Vieira, L., Timmers, L. F. S. M., Laufer, S., & Goettert, M. I. (2021). Review of Trials Currently Testing Stem Cells for Treatment of Respiratory Diseases: Facts Known to Date and Possible Applications to COVID-19. *Stem Cell Reviews and Reports*, 17(1), 44–55. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10033-6>
- Mancuso, P., Raman, S., Glynn, A., Barry, F., & Murphy, J. M. (2019). Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: The critical role of the cell secretome. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7(JAN), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00009>
- Mata, M., Milian, L., Oliver, M., Zurriaga, J., Sancho-Tello, M., De Llano, J. J. M., & Carda, C. (2017). In Vivo Articular Cartilage Regeneration Using Human Dental Pulp Stem Cells Cultured in an Alginate Scaffold: A Preliminary Study. *Stem Cells International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8309256>
- Matsushita, S., Tachibana, K., Kusakabe, T., Hirayama, R., Tsutsumi, Y., & Kondoh, M. (2020). The Roadmap to Approval under Japan's Two-Track Regulatory System: Comparing Six Regenerative Medical Products. *Cell Stem Cell*, 27(4), 515–518. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.09.003>
- Mautner, K., Gottschalk, M., Boden, S. D., Akard, A., Bae, W. C., Black, L., Boggess, B., Chatterjee, P., Chung, C. B., Easley, K. A., Gibson, G., Hackel, J., Jensen, K., Kippner, L., Kurtenbach, C., Kurtzberg, J., Mason, R. A., Noonan, B., Roy, K., ... Drissi, H. (2023). Cell-based versus corticosteroid injections for knee pain in osteoarthritis: a randomized phase 3 trial. *Nature Medicine*, 29(12), 3120–3126. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02632-w>

- McIlwraith, C. W., Frisbie, D. D., Rodkey, W. G., Kisiday, J. D., Werpy, N. M., Kawcak, C. E., & Steadman, J. R. (2011). Evaluation of intra-articular mesenchymal stem cells to augment healing of microfractured chondral defects. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 27(11), 1552–1561. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.06.002>
- Meheux, C. J., McCulloch, P. C., Lintner, D. M., Varner, K. E., & Harris, J. D. (2016). Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy : The Journal of Arthroscopic & Related Surgery : Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 32(3), 495–505. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2015.08.005>
- Melen, G. J., Franco-Luzón, L., Ruano, D., González-Murillo, Á., Alfranca, A., Casco, F., Lassaletta, Á., Alonso, M., Madero, L., Alemany, R., García-Castro, J., & Ramírez, M. (2016). Influence of carrier cells on the clinical outcome of children with neuroblastoma treated with high dose of oncolytic adenovirus delivered in mesenchymal stem cells. *Cancer Letters*, 371(2), 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.11.036>
- Mellon, S. J., Liddle, A. D., & Pandit, H. (2013). Hip replacement: landmark surgery in modern medical history. *Maturitas*, 75(3), 221–226. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.04.011>
- Michael, J. W.-P., Schlüter-Brust, K. U., & Eysel, P. (2010). The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Deutsches Arzteblatt International*, 107(9), 152–162. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0152>
- Midgley, J. (2021). Osteoarthritis and obesity; conservative management, multi-morbidity, surgery and the implications of restricted access to knee or hip replacement: a literature review. *International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing*, 40(August 2020), 100840. <https://doi.org/10.1016/j.ijotn.2020.100840>
- Mintarjo, J. A., Poerwanto, E., & Tedyanto, E. H. (2023). Current Non-surgical Management of Knee Osteoarthritis. *Cureus*, 15(6).

<https://doi.org/10.7759/cureus.40966>

- Mokarizadeh, A., Delirez, N., Morshedi, A., Mosayebi, G., Farshid, A.-A., & Mardani, K. (2012). Microvesicles derived from mesenchymal stem cells: potent organelles for induction of tolerogenic signaling. *Immunology Letters*, 147(1–2), 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.06.001>
- Molnar, V., Pavelić, E., Vrdoljak, K., Čemerin, M., Klarić, E., Matišić, V., Bjelica, R., Brlek, P., Kovačić, I., Tremolada, C., & Primorac, D. (2022). Mesenchymal Stem Cell Mechanisms of Action and Clinical Effects in Osteoarthritis: A Narrative Review. *Genes*, 13(6). <https://doi.org/10.3390/genes13060949>
- Moodley, Y., Manuelpillai, U., & Weiss, D. J. (2011). Cellular therapies for lung disease: A distant horizon. *Respirology*, 16(2), 223–237. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01914.x>
- Moretti, L., Maccagnano, G., Coviello, M., Cassano, G. D., Franchini, A., Laneve, A., & Moretti, B. (2022). Platelet Rich Plasma Injections for Knee Osteoarthritis Treatment: A Prospective Clinical Study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/jcm11092640>
- Murphy, J. M., Fink, D. J., Hunziker, E. B., & Barry, F. P. (2003). Stem Cell Therapy in a Caprine Model of Osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 48(12), 3464–3474. <https://doi.org/10.1002/art.11365>
- Mushahary, D., Spittler, A., Kasper, C., Weber, V., & Charwat, V. (2018). Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. *Cytometry Part A*, 93(1), 19–31. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23242>
- Musumeci, G., Aiello, F. C., Szychlinska, M. A., Di Rosa, M., Castrogiovanni, P., & Mobasheri, A. (2015). Osteoarthritis in the XXIst century: Risk factors and behaviours that influence disease onset and progression. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(3), 6093–6112. <https://doi.org/10.3390/ijms16036093>
- Nair, A. S. (2018). Tanezumab: Finally a Monoclonal Antibody for Pain Relief. *Indian Journal of Palliative Care*, 24(3), 384–385. https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_208_17
- Namiot, E. D., Niemi, J. V. L., Chubarev, V. N., Tarasov, V. V., & Schiöth, H. B.

- (2022). Stem Cells in Clinical Trials on Neurological Disorders: Trends in Stem Cells Origins, Indications, and Status of the Clinical Trials. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19). <https://doi.org/10.3390/ijms231911453>
- Nedunchezhiyan, U., Varughese, I., Sun, A. R. J., Wu, X., Crawford, R., & Prasad, I. (2022). Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Frontiers in Immunology*, 13(July), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907750>
- O'Brien, M. S., & McDougall, J. J. (2019). Age and frailty as risk factors for the development of osteoarthritis. *Mechanisms of Ageing and Development*, 180(March), 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.03.003>
- Ortuño-Costela, M. D. C., Cerrada, V., García-López, M., & Gallardo, M. E. (2019). The challenge of bringing iPSCs to the patient. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(24), 1–16. <https://doi.org/10.3390/ijms20246305>
- Ozeki, N., Muneta, T., Koga, H., Nakagawa, Y., Mizuno, M., Tsuji, K., Mabuchi, Y., Akazawa, C., Kobayashi, E., Matsumoto, K., Futamura, K., Saito, T., & Sekiya, I. (2016). Not single but periodic injections of synovial mesenchymal stem cells maintain viable cells in knees and inhibit osteoarthritis progression in rats. *Osteoarthritis and Cartilage*, 24(6), 1061–1070. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.12.018>
- Park, Y.-B., Ha, C.-W., Lee, C.-H., Yoon, Y. C., & Park, Y.-G. (2017). Cartilage Regeneration in Osteoarthritic Patients by a Composite of Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells and Hyaluronate Hydrogel: Results from a Clinical Trial for Safety and Proof-of-Concept with 7 Years of Extended Follow-Up. *Stem Cells Translational Medicine*, 6(2), 613–621. <https://doi.org/10.5966/sctm.2016-0157>
- Peng, H., Ou, A., Huang, X., Wang, C., Wang, L., Yu, T., Zhang, Y., & Zhang, Y. (2021). Osteotomy Around the Knee: The Surgical Treatment of Osteoarthritis. *Orthopaedic Surgery*, 13(5), 1465–1473. <https://doi.org/10.1111/os.13021>
- Peng, Y., Jiang, H., & Zuo, H.-D. (2023). Factors affecting osteogenesis and chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells in osteoarthritis. *World Journal of Stem Cells*, 15(6), 548–560. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v15.i6.548>

- Pers, Y.-M., Rackwitz, L., Ferreira, R., Pullig, O., Delfour, C., Barry, F., Sensebe, L., Casteilla, L., Fleury, S., Bourin, P., Noël, D., Canovas, F., Cyteval, C., Lisignoli, G., Schrauth, J., Haddad, D., Domergue, S., Noeth, U., & Jorgensen, C. (2016). Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Stem Cells Translational Medicine*, 5(7), 847–856. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0245>
- Piccolo, C. L., Mallio, C. A., Vaccarino, F., Grasso, R. F., & Zobel, B. B. (2023). Imaging of knee osteoarthritis: a review of multimodal diagnostic approach. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 13(11), 7582–7595. <https://doi.org/10.21037/qims-22-1392>
- Qi, X., Zhang, J., Yuan, H., Xu, Z., Li, Q., Niu, X., Hu, B., Wang, Y., & Li, X. (2016). Exosomes Secreted by Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Mesenchymal Stem Cells Repair Critical-Sized Bone Defects through Enhanced Angiogenesis and Osteogenesis in Osteoporotic Rats. *International Journal of Biological Sciences*, 12(7), 836–849. <https://doi.org/10.7150/ijbs.14809>
- Ramalho-Santos, M., & Willenbring, H. (2007). On the Origin of the Term “Stem Cell.” *Cell Stem Cell*, 1(1), 35–38. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.05.013>
- Reginster, J.-Y., Badurski, J., Bellamy, N., Bensen, W., Chapurlat, R., Chevalier, X., Christiansen, C., Genant, H., Navarro, F., Nasonov, E., Sambrook, P. N., Spector, T. D., & Cooper, C. (2013). Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(2), 179–186. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202231>
- Reynard, L. N., & Loughlin, J. (2013). Insights from human genetic studies into the pathways involved in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(10), 573–583. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.121>
- Richard, M. J., Driban, J. B., & McAlindon, T. E. (2023). Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 31(4), 458–466. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.11.005>
- Rim, Y. A., Nam, Y., Park, N., Lee, J., Park, S.-H., & Ju, J. H. (2018). Repair potential of nonsurgically delivered induced pluripotent stem cell-derived

- chondrocytes in a rat osteochondral defect model. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 12(8), 1843–1855. <https://doi.org/10.1002/term.2705>
- Rodrigues, T. A., Freire, A. O., Bonfim, B. F., Cartágenes, M. S. S., & Garcia, J. B. S. (2018). Strontium ranelate as a possible disease-modifying osteoarthritis drug: a systematic review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas*, 51(8), e7440. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20187440>
- Roemer, F. W., Demehri, S., Omoumi, P., Link, T. M., Kijowski, R., Saarakkala, S., Crema, M. D., & Guermazi, A. (2020). State of the Art: Imaging of osteoarthritis—revisited 2020. *Radiology*, 296(1), 5–21. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192498>
- Rossant, J. (2001). Stem Cells from the Mammalian Blastocyst. *Stem Cells*, 19(6), 477–482. <https://doi.org/10.1634/stemcells.19-6-477>
- Saghahazrati, S., Ayatollahi, S. A., Kobarfard, F., & Minaei, B. (2019). The Protective Effects of Cultured Mesenchymal Stem Cells onto the Surface of Electrospun Poly-L-Lactide Acid Scaffolds Coated with Matricaria Chamomilla L. Oil in Streptozotocin-Induced Diabetic Rabbits. *Iranian Red Crescent Medical Journal, In Press(In Press)*, 1–9. <https://doi.org/10.5812/ircmj.85247>
- Salih, S., & Hamer, A. (2013). Hip and knee replacement. *Surgery (Oxford)*, 31(9), 482–487. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2013.06.005>
- Saragaglia, D., Rubens-Duval, B., & Pailhé, R. (2020). Intra- and extra-articular proximal tibia malunion. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 106(1, Supplement), S63–S77. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.otsr.2019.03.018>
- Saw, K. Y., Hussin, P., Loke, S. C., Azam, M., Chen, H. C., Tay, Y. G., Low, S., Wallin, K. L., & Ragavanaidu, K. (2009). Articular Cartilage Regeneration With Autologous Marrow Aspirate and Hyaluronic Acid: An Experimental Study in a Goat Model. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 25(12), 1391–1400. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2009.07.011>

- Schmitt, J., Lange, T., Günther, K.-P., Kopkow, C., Rataj, E., Apfelbacher, C., Aringer, M., Böhle, E., Bork, H., Dreinhöfer, K., Friederich, N., Frosch, K.-H., Gravius, S., Gromnica-Ihle, E., Heller, K.-D., Kirschner, S., Kladny, B., Kohlhof, H., Kremer, M., ... Lützner, J. (2017). Indication Criteria for Total Knee Arthroplasty in Patients with Osteoarthritis - A Multi-perspective Consensus Study. *Zeitschrift Fur Orthopadie Und Unfallchirurgie*, 155(5), 539–548. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115120>
- Sellam, J., & Berenbaum, F. (2013). Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*, 80(6), 568–573. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.007>
- Sheng, G. (2015). The developmental basis of mesenchymal stem/stromal cells (MSCs). *BMC Developmental Biology*, 15(1), 26–31. <https://doi.org/10.1186/s12861-015-0094-5>
- Shin, S.-J. (2012). A comparison of 2 repair techniques for partial-thickness articular-sided rotator cuff tears. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery: Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 28(1), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.07.005>
- Si, Y.-L., Zhao, Y.-L., Hao, H.-J., Fu, X.-B., & Han, W.-D. (2011). MSCs: Biological characteristics, clinical applications and their outstanding concerns. *Ageing Research Reviews*, 10(1), 93–103. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.08.005>
- Skarpas, G. A., Karzis, K., Xifara, A., Zarokosta, M., Zoulamoglou, M., Piperos, T., Mariolis-Sapsakos, T., Michos, I. V., & Kazakos, K. (2017). The effect of PCL to knee proprioception in TKA: A prospective study. *Clinical Case Reports and Reviews*, 3(9), 1–3. <https://doi.org/10.15761/ccrr.1000365>
- Somoza, R. A., Welter, J. F., Correa, D., & Caplan, A. I. (2014). Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells: Challenges and unfulfilled expectations. *Tissue Engineering - Part B: Reviews*, 20(6), 596–608. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2013.0771>
- Song, J. S., Hong, K. T., Kim, N. M., Park, H. S., & Choi, N. H. (2020). Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell implantation for osteoarthritis of the knee. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 140(4),

- 503–509. <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03349-y>
- Spaggiari, G. M., Abdelrazik, H., Becchetti, F., & Moretta, L. (2009). MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: Central role of MSC-derived prostaglandin E2. *Blood*, *113*(26), 6576–6583. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-203943>
- Spaggiari, G. M., Capobianco, A., Becchetti, S., Mingari, M. C., & Moretta, L. (2006). Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: Evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood*, *107*(4), 1484–1490. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2775>
- Stavely, R., & Nurgali, K. (2020). The emerging antioxidant paradigm of mesenchymal stem cell therapy. *Stem Cells Translational Medicine*, *9*(9), 985–1006. <https://doi.org/10.1002/sctm.19-0446>
- Szponder, T., Latański, M., Danielewicz, A., Krawiec, K., Kozera, A., Drzewiecka, B., Nguyen Ngoc, D., Dobko, D., & Wessely-Szponder, J. (2023). Osteoarthritis: Pathogenesis, Animal Models, and New Regenerative Therapies. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(1). <https://doi.org/10.3390/jcm12010005>
- Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., & Yamanaka, S. (2007). Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, *131*(5), 861–872. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>
- Takahashi, K., & Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, *126*(4), 663–676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
- Tanabe, S. (2014). Role of mesenchymal stem cells in cell life and their signaling. *World Journal of Stem Cells*, *6*(1), 24. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i1.24>
- Tao, S.-C., Yuan, T., Zhang, Y.-L., Yin, W.-J., Guo, S.-C., & Zhang, C.-Q. (2017). Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model. *Theranostics*, *7*(1), 180–195.

<https://doi.org/10.7150/thno.17133>

- Tian, Z., Yu, T., Liu, J., Wang, T., & Higuchi, A. (2023). Chapter One - Introduction to stem cells. In A. Higuchi, Y. Zhou, & S.-H. Chiou (Eds.), *Stem Cell in Medicine* (Vol. 199, pp. 3–32). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2023.02.012>
- Tschon, M., Contartese, D., Pagani, S., Borsari, V., & Fini, M. (2021). Gender and sex are key determinants in osteoarthritis not only confounding variables. A systematic review of clinical data. *Journal of Clinical Medicine*, 10(14). <https://doi.org/10.3390/jcm10143178>
- Vangsness, C. T. J., Farr, J. 2nd, Boyd, J., Dellaero, D. T., Mills, C. R., & LeRoux-Williams, M. (2014). Adult human mesenchymal stem cells delivered via intra-articular injection to the knee following partial medial meniscectomy: a randomized, double-blind, controlled study. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 96(2), 90–98. <https://doi.org/10.2106/JBJS.M.00058>
- versusarthritis. org. (2019). *The state of musculoskeletal health 2019*. 1–51. <https://www.versusarthritis.org/>
- Vilar, J. M., Batista, M., Morales, M., Santana, A., Cuervo, B., Rubio, M., Cugat, R., Sopena, J., & Carrillo, J. M. (2014). Assessment of the effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells in osteoarthritic dogs using a double blinded force platform analysis. *BMC Veterinary Research*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-143>
- Volarevic, V., Gazdic, M., Simovic Markovic, B., Jovicic, N., Djonov, V., & Arsenijevic, N. (2017). Mesenchymal stem cell-derived factors: Immunomodulatory effects and therapeutic potential. *BioFactors*, 43(5), 633–644. <https://doi.org/10.1002/biof.1374>
- Wakitani, S., Imoto, K., Yamamoto, T., Saito, M., Murata, N., & Yoneda, M. (2002). Human autologous culture expanded bone marrow-mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis and Cartilage*, 10(3), 199–206. <https://doi.org/10.1053/joca.2001.0504>

- Wang, Y., Jin, W., Liu, H., Cui, Y., Mao, Q., Fei, Z., & Xiang, C. (2016). CURATIVE EFFECT OF HUMAN UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS BY INTRA-ARTICULAR INJECTION FOR DEGENERATIVE KNEE OSTEOARTHRITIS. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*, 30(12), 1472–1477. <https://doi.org/10.7507/1002-1892.20160305>
- Willard, V. P., Diekman, B. O., Sanchez-Adams, J., Christoforou, N., Leong, K. W., & Guilak, F. (2014). Use of cartilage derived from murine induced pluripotent stem cells for osteoarthritis drug screening. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66(11), 3062–3072. <https://doi.org/10.1002/art.38780>
- Wolinsky, H. (2009). The pendulum swung. *EMBO Reports*, 10(5), 436–439. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/embor.2009.78>
- Wong, K. L., Lee, K. B. L., Tai, B. C., Law, P., Lee, E. H., & Hui, J. H. P. (2013). Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: A prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 29(12), 2020–2028. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2013.09.074>
- Xing, D., Wang, K., Wu, J., Zhao, Y., Liu, W., Li, J. J., Gao, T., Yan, D., Wang, L., Hao, J., & Lin, J. (2021). Clinical-grade human embryonic stem cell-derived mesenchymal stromal cells ameliorate the progression of osteoarthritis in a rat model. *Molecules*, 26(3), 1–13. <https://doi.org/10.3390/molecules26030604>
- Yamanaka, S. (2020). Pluripotent Stem Cell-Based Cell Therapy—Promise and Challenges. *Cell Stem Cell*, 27(4), 523–531. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.09.014>
- Yang, W. T., Ke, C. Y., Yeh, K. T., Huang, S. G., Lin, Z. Y., Wu, W. T., & Lee, R. P. (2022). Stromal-vascular fraction and adipose-derived stem cell therapies improve cartilage regeneration in osteoarthritis-induced rats. *Scientific Reports*, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06892-3>
- Yao, Q., Wu, X., Tao, C., Gong, W., Chen, M., Qu, M., Zhong, Y., He, T., Chen, S.,

- & Xiao, G. (2023). Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01330-w>
- Ying, C., Zhang, J., Zhang, H., Gao, S., Guo, X., Lin, J., Wu, H., & Hong, Y. (2023). Stem cells in central nervous system diseases: Promising therapeutic strategies. *Experimental Neurology*, 369(September), 114543. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114543>
- York, P. J., Logterman, S. L., Hak, D. J., Mavrogenis, A., & Mauffrey, C. (2017). Orthopaedic trauma surgeons and direct anterior total hip arthroplasty: evaluation of learning curve at a level I academic institution. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, 27(3), 421–424. <https://doi.org/10.1007/s00590-017-1937-5>
- Yu, J., Vodyanik, M. A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J. L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G. A., Ruotti, V., Stewart, R., Slukvin, I. I., & Thomson, J. A. (2007). Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science (New York, N.Y.)*, 318(5858), 1917–1920. <https://doi.org/10.1126/science.1151526>
- Zagra, L. (2017). Advances in hip arthroplasty surgery: what is justified? *EFORT Open Reviews*, 2(5), 171–178. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.2.170008>
- Zellner, J., Pattappa, G., Koch, M., Lang, S., Weber, J., Pfeifer, C. G., Mueller, M. B., Kujat, R., Nerlich, M., & Angele, P. (2017). Autologous mesenchymal stem cells or meniscal cells: What is the best cell source for regenerative meniscus treatment in an early osteoarthritis situation? *Stem Cell Research and Therapy*, 8(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0678-z>
- Zhang, S., Chu, W. C., Lai, R. C., Lim, S. K., Hui, J. H. P., & Toh, W. S. (2016). Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration. *Osteoarthritis and Cartilage*, 24(12), 2135–2140. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.06.022>
- Zhang, X., He, J., & Wang, W. (2021). Progress in the use of mesenchymal stromal cells for osteoarthritis treatment. *Cytotherapy*, 23(6), 459–470. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2021.01.008>

- Zhu, C., Wu, W., & Qu, X. (2021). Mesenchymal stem cells in osteoarthritis therapy: A review. *American Journal of Translational Research*, 13(2), 448–461.
- Zhu, Y., Wang, Y., Zhao, B., Niu, X., Hu, B., Li, Q., Zhang, J., Ding, J., Chen, Y., & Wang, Y. (2017). Comparison of exosomes secreted by induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells and synovial membrane-derived mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis. *Stem Cell Research & Therapy*, 8(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0510-9>