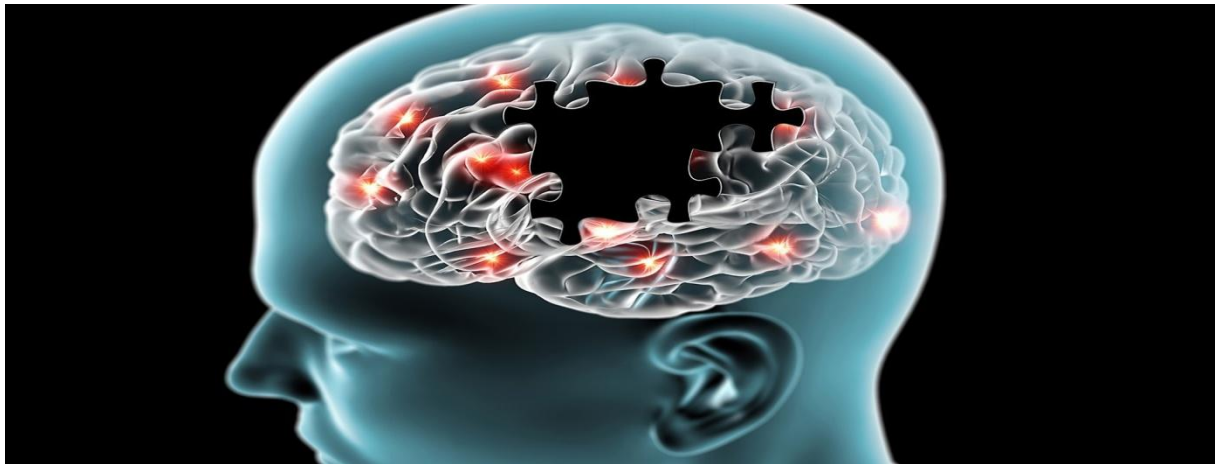


**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης: Βλαστικά κύτταρα - Γονιδιακή-
Κυτταρική θεραπεία (Αναγεννητική Ιατρική)**



ΤΙΤΛΟΣ:

**Η ΧΡΗΣΗ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΑΛΤΣΧΑΙΜΕΡ:
ΑΠΟ ΤΗ ΒΑΣΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ**

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΣΤΑΜΟΥΛΗ

Επιβλέπων: Τσάμης Κωνσταντίνος Επίκουρος καθηγητής Φυσιολογίας

Ιωάννινα 2026



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

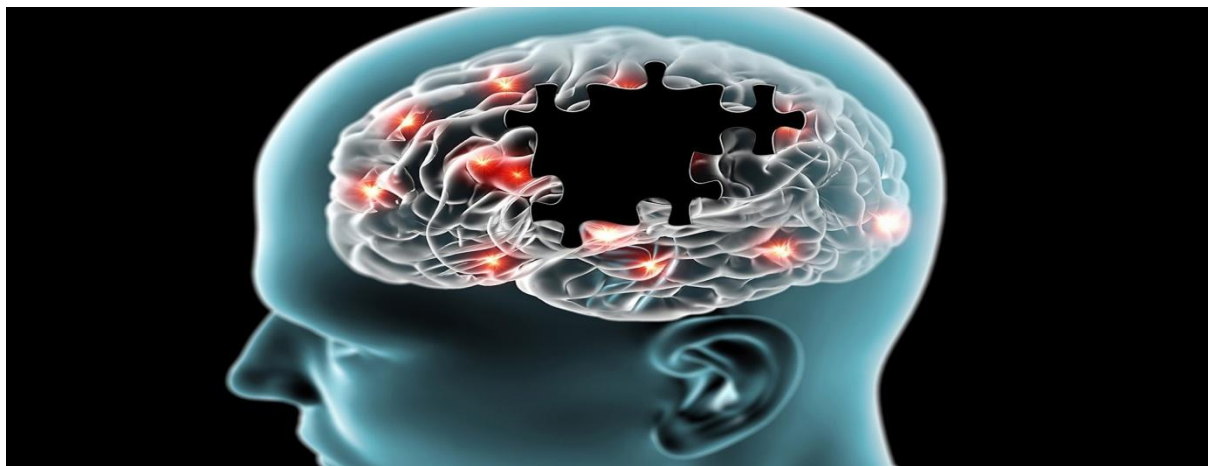
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες (ΒΒΕ)»

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης: Βλαστικά κύτταρα - Γονιδιακή-Κυτταρική θεραπεία (Αναγεννητική Ιατρική)

Τίτλος: Η χρήση βλαστικών κυτταρων στη νόσο αλτσχάιμερ:από τη βασική έρευνα στην κλινική πράξη.

Όνομα: Κωνσταντίνα Σταμούλη

Επιβλέπων καθηγητής: κ. Τσάμης Κωνσταντίνος



Ιωάννινα 2026

Η έγκριση της 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)

Σταμούλη Κωνσταντίνα

**Η χρήση βλαστικών κυτταρων στη νόσο αλτσχάιμερ:από τη βασική έρευνα
στην κλινική πράξη.**

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Επιβλέπων καθηγητής: κ. Τσάμης Κωνσταντίνος επίκουρος καθηγητής φυσιολογίας, τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Μέλη: κ. Βεζυράκη Πατρώνα, καθηγήτρια φυσιολογίας, τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

κ. Αγγελίδης Χαράλαμπος, ομότιμος καθηγητής γενετικής βιολογίας, τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

2026

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	11
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	15
ABSTRACT	16
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER	19
1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	19
1.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	20
1.2.1. Συσσώρευση βήτα-αμυλοειδούς (Αβ)	20
1.2.2. Υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης Tau	22
1.2.3. Νευροφλεγμονή	23
1.2.4. Νευρωνική Απόπτωση	24
1.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	25
1.3.1. Νόσος Alzheimer Αρχικού Σταδίου	25
1.3.2. Νόσος Alzheimer Μεσαίου Σταδίου	26
1.3.3. Νόσος Alzheimer Προχωρημένου Σταδίου	27
1.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	28
1.4.1. Κλινικά Διαγνωστικά Κριτήρια	28
1.4.2. Διάγνωση Βάσει Βιοδεικτών	29
1.4.3. Νευροψυχολογική Εκτίμηση	29
1.5. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	30
1.5.1. Αγγειακή Άνοια	30
1.5.2. Άνοια Σωματίων Lewy Body	31
1.5.3. Μετωποκροταφική Άνοια	32
1.5.4. Κατάθλιξη και Ψευδοάνοια.....	32

1.5.5. Υδροκέφαλος Φυσιολογικής Πίεσης.....	33
1.6. ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	33
1.6.1. Αναστολείς Χολινεστεράσης.....	33
1.6.2. Μεμαντίνη.....	35
1.6.3. Αντι-αμυλοειδικές Θεραπείες	36
1.6.4. Συνδυαστικές Θεραπείες.....	38
1.6.5. Θεραπευτικοί Περιορισμοί	38
1.6.6. Αναφορά στο Κενό.....	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER....	43
2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	43
2.2. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ	43
2.2.1. Βάσει της Ικανότητας Διαφοροποίησης.....	44
2.2.1.1. Ολοδύναμα Βλαστικά Κύτταρα.....	44
2.2.1.2. Πολυδύναμα Βλαστικά κύτταρα.....	44
2.2.1.3. Μερικός Πολυδύναμα Βλαστικά Κύτταρα	44
2.2.1.4. Μονοδύναμα Βλαστικά Κύτταρα	45
2.2.2. Κατηγορίες Βάσει της Προέλευσης και των Εφαρμογών της Νόσου Alzheimer...	45
2.2.2.1. Εμβρυικά Βλαστικά Κύτταρα (ESCs)	45
2.2.2.2. Επαγόμενα Πολυδύναμα Βλαστικά Κύτταρα (iPSCs)	46
2.2.2.3. Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα (MSCs)	48
2.2.2.4. Νευρικά Βλαστικά Κύτταρα (NSCs).....	48
2.2.2.5. Βλαστικά Κύτταρα Αποπιπτόντων Νεογλών Δοντιών (SHEDs).....	49
2.3. ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑ ΚΥΣΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΞΩΣΩΜΑΤΑ.....	50
2.3.1. Σύνθεση και Φορτίο.....	50
2.3.2. Θεραπευτικοί Μηχανισμοί.....	50
2.4. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟ ΚΝΣ.....	51
2.4.1. Νευροπροστασία.....	51

2.4.2. Αναγέννηση Ιστών	51
2.4.3. Αντιφλεγμονώδης Δράση	51
2.5. ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	52
2.5.1. Ενδοφλέβια Χορήγηση	52
2.5.2. Ενδοεγκεφαλική και Ενδοκοιλιακή Χορήγηση	53
2.5.3. Ενδορινική Χορήγηση	53
2.5.4. Ενδοαρτηριακή Χορήγηση	54
2.6. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER.....	55
2.6.1. Ανοσορρύθμιση και Αντιφλεγμονώδης Δράση	55
2.6.2. Νευροτροφική Υποστήριξη	55
2.6.3. Μείωση της Παθολογίας του Αμυλοειδούς και του Tau.....	55
2.6.4. Μείωση του Οξειδωτικού Στρες και της Μιτοχονδριακής Δυσλειτουργίας.....	56
2.6.5. Επανενεργοποίηση της Νευρογένεσης	56
2.7. ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ.....	57
2.7.1. Γενετικά Τροποποιημένα Βλαστικά Κύτταρα	57
2.7.2. Τρισδιάστατα Βιοεκτυπωμένα Ικρίωματα και Νανοϋλικά.....	57
2.7.3. Οργανοειδή	57
2.8. ΑΣΦΑΛΕΙΑ -ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ -ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ.....	58
2.8.1. Κίνδυνος Καρκινογένεσης	58
2.8.2. Ανοσογονικότητα	58
2.8.3. Πρότυπα GMP	58
2.8.4. Δεοντολογικοί Προβληματισμοί	59
2.8.5. Απαιτήσεις Κλινικής Τεκμηρίωσης.....	59
2.9. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑ ΚΥΣΤΙΔΙΑ – ΜΟΡΙΑΚΟ ΦΟΡΤΙΟ.....	59
2.9.1. Συστατικά Πρωτεϊνών.....	59
2.9.2. Περιεχόμενο και Λειτουργία MicroRNA.....	60

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER.....	61
3.1. ΑΝΙΑΤΗ ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER	61
3.2. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΚΛΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER	62
3.2.1. Πτωχή Διείσδυση στον Εγκέφαλο	62
3.2.2. Μη Στοχευμένη Δράση	63
3.3. ΑΝΟΔΟΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ – ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	64
3.4. ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΛΥΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER: ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ....	66
3.4.1. Θεραπευτικές Δυνατότητες - Μηχανισμοί.....	66
3.4.1.1. Θεραπεία με Βλαστικά Κύτταρα	66
3.4.1.2. Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα (MSCs)	66
3.4.1.3. Νευρικά Βλαστικά Κύτταρα (NSCs).....	67
3.4.2. Κλινική Μετάφραση – Πρώιμα Αποτελέσματα.....	68
3.4.3. Θεραπευτικά Εξκυττάρια Κυστίδια	69
3.4.4. Μελλοντικές Κατευθύνσεις και Προκλήσεις.....	70
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER.....	72
4.1. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	72
4.2. ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΕΣ ΝΕΥΡΙΚΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	73
4.3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑ ΚΥΣΤΙΔΙΑ	74
4.4. ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	74
4.5. ΜΗΧΑΝΙΣΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ.....	75
4.6. ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΟΔΩΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	75
4.7. ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ.....	76
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER	79
5.1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ	79
5.2. ΣΤΑΔΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ	80

5.2.1. Φάση I: Ασφάλεια.....	80
5.2.2. Φάση II: Αποτελεσματικότητα.....	81
5.3. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ.....	83
5.3.1. Πρακτική GMP	83
5.3.2. Ανοσολογική Ασυμβατότητα	84
5.3.3. Έλλειψη Μακροπρόθεσμων Δεδομένων.....	84
5.4. ΠΡΩΙΜΑ ΕΝΘΑΡΡΥΝΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	85
5.5. ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΚΑΙ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ.....	86
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	89
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	92

Εικόνα 1 :Μηχανισμός τοξικότητας Αβ :	21
Εικόνα 2 :Φυσιολογική και παθολογική απεικόνιση του εγκεφαλικού φλοιού.	25
Εικόνα 3 :Αναστολείς χολινεστεράσης:	35
Εικόνα 5 :MRI εγκεφάλου με ARIA-E και ARIA-H.....	37
Εικόνα 6 :Βλαστικά κύτταρα στο Αλτσχάιμερ.....	43
Εικόνα 7 :Εσωτερική κυτταρική μάζα βλαστοκύστης	46
Εικόνα 8 :Οργανοειδή εγκεφάλου	47
Εικόνα 9 : Κύριοι οδοί χορήγησης βλαστικών κυττάρων	52
Εικόνα 10 :Χορήγηση κυττάρων μέσω της ρινικής οδού.	54
Εικόνα 11 :Μεσεγγυματικά κύτταρα	67
Εικόνα 12 :Δομή και θεραπευτικές ιδιότητες εξοσωμάτων (υποομάδα εξωκυττάρων κυστιδίων)	70

ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1 :Προκλινικές μελέτες.....	77
Πίνακας 2 :Κλινικές εφαρμογές.....	87
Γράφημα 1: Στάδια εξέλιξης έρευνας θεραπείας.....	80

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Ελληνικές

Αβ	β-αμυλοειδούς
ΑΕ	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
ΔΚΖ	Δραστηριότητες Καθημερινής Ζωής
ΕΔΚΖ	Εργαλειοκρατικές Δραστηριότητες Καθημερινής Ζωής
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΝΑ	Νόσος Αλτσχάιμερ
ΠΟΥ	Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας

Ξενόγλωσσες

3D	3 Dimensions
ACh	Acetylcholine
AChEI	Acetylcholinesterase Inhibitor
AD	Alzheimer Disease
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale
APOE ε4	Apolipoprotein E
APP	Amyloid Precursor Protein
APP/PS1	Amyloid Precursor Protein/Presenilin 1 genes
ARIA	Amyloid-Related Imaging Abnormalities
ARIA-E	Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Edema
ARIA-H	Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Haemosiderin

ARM	Activated Response Microglia
BBB	Blood-Brain Barrier
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BD-Tau	Brain-Derived Tau
BFCNs	Basal Forebrain Cholinergic Neurons
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
Da	Dalton
DAM	Disease-Associated Microglia
DLB	Dementia with Lewy bodies DNA
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition
ESCs	Embryonic Stem Cells
EVs	Extracellular Vesicles
FAD	Familial Alzheimer's Disease
FDA	Food and Drug Administration
FTD	Frontotemporal Dementia
GDNF	Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor
GM1	Monosialotetrahexosylganglioside
GMP	Good Manufacturing Practices
GV-971	Sodium Oligomannate
HF-NPs	Hair Follicle-Derived Nanoparticles
HLA	Human Leukocyte Antigen
HNSCs	human <u>Neural Stem Cells</u>

IL	Interleukin
lncRNAs	long non-coding RNA
iPSCs	induced Pluripotent Stem Cells
IV	Intravenous
LTP	Long-Term Potentiation
MCB	Mean Corpuscular Volume (Mean Cell Volume)
MHC	Major Histocompatibility Complex
miRNA	microRNA
mRNAs	messenger Ribonucleic Acid
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MSCs	Mesenchymal Stem Cells
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NFTs	Neurofibrillary Tangles
NGF	Nerve Growth Factor
NIA-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NPH	Normal Pressure Hydrocephalus
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NSCs	Neural Stem Cells
p-tau	phosphorylated tau
PET	Positron Emission Tomography
PHFs	Paired Helical Filaments
PPA	Primary Progressive Aphasia

RAGE	Receptor for Advanced Glycation End products
RB-ADSCs	Retinoblastoma-activated Adipose-Derived Stem Cells
REM	Rapid Eye Movement
RNA	Ribonucleic Acid
RNS	Repetitive Nerve Stimulation
ROS	Reactive Oxygen Species
SC-EVs	Stem Cell-derived Extracellular Vesicles
SHEDs	Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth
TGF- β	Transforming Growth Factor beta
TNF- α	Tumor Necrosis Factor alpha
UTHealth Houston	University of Texas Health Science Center at Houston

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η νόσος Αλτσχάιμερ παρουσιάζει έντονα ηλικιακά πρότυπα επικράτησης, προσβάλλοντας το 1,7% των ατόμων ηλικίας 65-74 ετών, αυξάνεται σε 5,7% για τα άτομα 75-84 ετών και φτάνει το 13,1% για τα άτομα 85 ετών και άνω. Οι ανισότητες μεταξύ των φύλων είναι εμφανείς, με τα δύο τρίτα περίπου των ασθενών να είναι γυναίκες, διατηρώντας μια σταθερή αναλογία γυναικών προς άνδρες 1,671. Η παθοφυσιολογία περιλαμβάνει τη συσσώρευση του Αβ42 που οδηγεί σε σχηματισμό γεροντικής πλάκας, νευροφλεγμονή μέσω μικρογλοιακής ενεργοποίησης και απώλεια χολινεργικών νευρώνων.

Σκοπός: Η παρούσα διατριβή αποσκοπεί στην ολοκληρωμένη αξιολόγηση των θεραπευτικών προσεγγίσεων με βλαστικά κύτταρα για τη νόσο Alzheimer, γεφυρώνοντας το χάσμα μεταξύ των προκλινικών ερευνητικών ευρημάτων και των κλινικών εφαρμογών για την αξιολόγηση των μεταφραστικών δυνατοτήτων των παρεμβάσεων με βάση τα βλαστικά κύτταρα.

Υλικό και Μέθοδοι: Βιβλιογραφική ανασκόπηση των άρθρων που δημοσιεύθηκαν στις μηχανές αναζήτησης Pubmed και Science Direct μεταξύ 1965 και 2025, χρησιμοποιώντας τους όρους «θεραπεία με βλαστοκύτταρα», «νόσος Alzheimer», «κλινικές δοκιμές», «βασική έρευνα».

Αποτελέσματα: Η ανασκόπηση εντόπισε δεκατρείς προκλινικές μελέτες (2019-2025) που αποδεικνύουν συνεπή γνωστική βελτίωση και νευροπροστατευτικά αποτελέσματα σε διάφορα πειραματικά παραδείγματα. Αναλύθηκαν δεκαπέντε κλινικές δοκιμές, που κυμαίνονταν από τη Φάση I έως τη Φάση Ια, με τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα να παρουσιάζουν ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας. Η δοκιμή Laromestrocel Φάσης Ια πέτυχε ελάττωση της μείωσης του όγκου του εγκεφάλου κατά 48,4% και μείωση της απώλειας όγκου του ιππόκαμπου κατά 61,9%.

Συμπεράσματα: Η θεραπεία με βλαστικά κύτταρα αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό μέτωπο για τη νόσο Alzheimer, με ισχυρά προκλινικά στοιχεία που υποστηρίζουν την κλινική μετάφραση και πρώιμες δοκιμές σε ανθρώπους που καταδεικνύουν τόσο την ασφάλεια όσο και προκαταρκτικά σήματα αποτελεσματικότητας.

Λέξεις-κλειδιά: Alzheimer, θεραπεία με βλαστικά κύτταρα, μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, νευροεκφύλιση, κλινικές δοκιμές.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease demonstrates pronounced age-related prevalence patterns, affecting 1.7% of individuals aged 65-74 years, increasing to 5.7% for those 75-84 years, and reaching 13.1% for individuals 85 and older¹. Gender disparities are evident, with approximately two-thirds of patients being women, maintaining a consistent female-to-male ratio of 1.671. The pathophysiology involves A β 42 aggregation leading to senile plaque formation, neuroinflammation through microglial activation, and cholinergic neuron loss.

Aims and Objectives: This thesis aims to comprehensively evaluate stem cell therapeutic approaches for Alzheimer's disease, bridging the gap between preclinical research findings and clinical applications to assess the translational potential of stem cell-based interventions.

Materials and Methods: Literature review of articles published in the Pubmed and Science Direct search engines between 1965 and 2025, using the terms “stem cell therapy”, “Alzheimer's disease”, “clinical trials”, “basic research”.

Results: The review identified 13 preclinical studies (2019-2025) demonstrating consistent cognitive improvement and neuroprotective effects across diverse experimental paradigms¹. Fifteen clinical trials were analyzed, ranging from Phase I to Phase IIa, with mesenchymal stem cells showing favorable safety profiles¹. The laromestrocel Phase IIa trial achieved a 48.4% reduction in brain volume decline and 61.9% reduction in hippocampal volume loss.

Conclusions: Stem cell therapy represents a promising therapeutic frontier for Alzheimer's disease, with robust preclinical evidence supporting clinical translation and early human trials demonstrating both safety and preliminary efficacy signals.

Keywords: Alzheimer's disease, stem cell therapy, mesenchymal stem cells, neuroregeneration, clinical trials

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Αλτσχάιμερ (ΝΑ) συνιστά ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που αφορά από το 2019 περίπου 55 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, έναν αριθμό που αναμένεται να αυξηθεί σε 139 εκατομμύρια μέχρι το 2050 [1]. Η επίπτωσή της αυξάνεται με την ηλικία, από 1,7% του πληθυσμού στην ηλικία 65-74 ετών, σε 5,7% στην ηλικία 75-84 ετών και σε 13,1% στην ηλικία 85 ετών και άνω. Αναφορικά με το φύλο, τα 2/3 των πασχόντων είναι γυναίκες, με την αναλογία θήλεις/άρρενες να παραμένει σταθερή στο 1,67 [2].

Πρόκειται για μια σύνθετη νόσο που χαρακτηρίζεται από συσσωμάτωση του β-αμυλοειδούς (Αβ) στον εγκέφαλο, σχηματισμό νευροϊνιδιακών δεσμών, νευροφλεγμονή που προκαλείται από μικρογλοία και απώλεια χολινεργικών νευρώνων [2,3], ενώ τα φάρμακα που έχουν αναπτυχθεί μέχρι σήμερα είναι μερικώς ή και καθόλου αποτελεσματικά [2,4]. Η τρέχουσα φαρμακοθεραπεία με αναστολείς της χολινεστεράσης και ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA, βελτιώνουν μόνο τα συμπτώματα της πάθησης και δε στοχεύουν στο μηχανισμό της ή στην αποκατάσταση των ιστικών βλαβών [2,4].

Η έλλειψη αποτελεσματικής φαρμακοθεραπείας στη ΝΑ προκαλεί έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για νέες προσεγγίσεις αναγεννητικής ιατρικής με βλαστικά κύτταρα, ως βάση οριστικής θεραπείας της νόσου. Η τεχνολογία των βλαστικών κυττάρων δύναται να ξεκλειδώσει ένα νέο σύνορο στη μοντελοποίηση της νόσου, στον έλεγχο των φαρμάκων και στη μεταφραστική έρευνα [1].

Τα ειδικά χαρακτηριστικά των βλαστικών κυττάρων -συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας αυτοανανέωσης, της πολυδυναμίας τους και της ικανότητάς τους να διαφοροποιούνται σε διαφορετικούς τύπους νευρικών κυττάρων-, τα καθιστούν μια δυναμική ελκυστική πλατφόρμα έρευνας και θεραπείας [2,3]. Χάρη στις πρόσφατες εξελίξεις, η έρευνα σχετικά με τη ΝΑ δεν περιορίζεται πλέον στην εναπόθεση β-αμυλοειδούς και πρωτεΐνης Tau, αλλά περιλαμβάνει επίσης γονίδια κινδύνου, ανοσολογικές διαταραχές, και κακή επικοινωνία νευρώνων και γλοίων [1].

Ειδικότερα, η θεραπεία με βλαστικά κύτταρα έχει τη δυνατότητα να ασκήσει την επίδρασή της μέσω ενός ευρέος φάσματος δράσεων, συμπεριλαμβανομένης της ανοσοδιαμόρφωσης, της νευρωνικής αντικατάστασης, της νευροτροφικής υποστήριξης και της διαμόρφωσης της νευροφλεγμονής [1,5]. Οι πιο αξιοσημείωτοι τύποι βλαστικών κυττάρων που έχουν χρησιμοποιηθεί ή υπόσχονται πολλά για χρήση στη ΝΑ περιλαμβάνουν τα μεσεγχυματικά

βλαστικά κύτταρα (MSCs), τα νευρικά βλαστικά κύτταρα (NSCs), τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (iPSCs) και τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (ESCs), με κάθε έναν εξ' αυτών να έχει τους δικούς του τομείς εστίασης και εφαρμογής στη ΝΑ [6].

Η θεραπεία της ΝΑ με βλαστικά κύτταρα έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο από το 2011, οπότε και ξεκίνησαν οι πρώτες δοκιμές σε ανθρώπους. Έκτοτε, έχουν διεξαχθεί αρκετές κλινικές δοκιμές φάσης I και φάσης II με διάφορους τύπους βλαστικών κυττάρων, οι οποίες έχουν αποδείξει την ασφάλεια και τη δυναμική αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία της ΝΑ [7].

Πρόσφατα ολοκληρώθηκε η δοκιμή Laromestrocel Φάσης IIa, η οποία κατέδειξε για πρώτη φορά -σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε ανθρώπους- την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας με βάση τα βλαστικά κύτταρα στη ΝΑ. Οι ασθενείς που έλαβαν την εν λόγω θεραπεία παρουσίασαν βελτιώσεις στις γνωστικές δοκιμασίες και μείωση της συρρίκνωσης του εγκεφάλου 39 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής [7]. Μεταξύ άλλων προσεγγίσεων, εφαρμόζεται η μεταμόσχευση κυττάρων και η κυτταρική θεραπεία σε συνδυασμό με φάρμακα [8,9].

Η εν λόγω βιβλιογραφική έρευνα στοχεύει στην αποσαφήνιση του ρόλου των βλαστικών κυττάρων στη ΝΑ και στην παρουσίαση διεξοδικών απαντήσεων στα ακόλουθα ερευνητικά ερωτήματα:

1. Πώς οι διάφοροι τύποι βλαστικών κυττάρων παράγουν προστατευτική και αναγεννητική επίδραση στην παθολογία της νόσου του Alzheimer;
2. Πώς μεταφράζονται τα προκλινικά δεδομένα σε ζωικά μοντέλα στην κλινική πρακτική στον άνθρωπο και ποιες είναι οι κύριες προκλήσεις;
3. Ποια είναι τα αποτελέσματα της ασφάλειας και τα κλινικά αποτελέσματα των θεραπειών με βλαστικά κύτταρα σε κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους για τη ΝΑ μέχρι στιγμής;
4. Ποια είναι τα κύρια τεχνικά, ρυθμιστικά και ηθικά εμπόδια για την κλινική μετάφραση των θεραπειών με βλαστικά κύτταρα;
5. Ποιες είναι οι μελλοντικές κατευθύνσεις και οι πιο υποσχόμενες νέες τεχνολογίες για τη θεραπεία της ΝΑ με βάση τα βλαστικά κύτταρα;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η νόσος Αλτσχάιμερ (ΝΑ) συνιστά την πιο κοινή μορφή άνοιας. Σύμφωνα με την επίσημη έκθεση της Ένωσης Alzheimer για το έτος 2024, ο αριθμός των Αμερικανών ηλικίας 65 ετών και άνω που ζουν με τη πάθηση ανέρχεται σε 6,9 εκατομμύρια και ενδέχεται να διπλασιαστεί έως το 2060, εάν δεν υπάρξει σημαντική εξέλιξη στην πρόληψη ή/και θεραπεία της νόσου [10,11].

Ο επιπολασμός της νόσου Αλτσχάιμερ σε άτομα ηλικίας 65-74 ετών είναι περίπου 5,3%, αυξάνεται σε 13,8% σε άτομα ηλικίας 75-84 ετών και 34.6% σε άτομα ηλικίας 85 ετών και άνω [12]. Η εν λόγω ηλικιακή κατανομή την καθιστά μια πάθηση που προσβάλλει κυρίως τους ηλικιωμένους [13].

Ο παγκόσμιος επιπολασμός της άνοιας αυξάνεται διαρκώς. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), περίπου 57,4 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως ζούσαν με άνοια το 2019. Μέχρι το 2050, ο πληθυσμός αυτός πρόκειται να εκτοξευτεί σε 152,8 εκατομμύρια. Υπολογίζεται ότι κάθε 3 δευτερόλεπτα κάποιος ασθενής, κάπου στον κόσμο αναπτύσσει άνοια [14].

Αναφορικά με τον επικράτηση της νόσου σε συνάρτηση με το φύλο, περίπου τα δύο τρίτα των Αμερικανών με νόσο Αλτσχάιμερ είναι γυναίκες [13], με την αναλογία θηλέων προς άρρενες ασθενείς να τοποθετείται σταθερά στο 1,67 (μια αναλογία που δεν είναι πιθανό να αλλάξει έως το 2050) [15]. Η διαφορά στον επιπολασμό της νόσου Αλτσχάιμερ μεταξύ ανδρών και γυναικών μπορεί να εξηγηθεί από το υψηλότερο προσδόκιμο ζωής των δευτέρων, από τις ορμονικές αλλαγές και προσαρμογές του σώματός τους μετά την εμμηνόπαυση, καθώς και από γενετικούς παράγοντες κινδύνου -όπως η παραλλαγή του γονιδίου APOE ε4- [16].

Η φυλή και η εθνικότητα διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην κατανομή της νόσου. Οι ηλικιωμένοι έγχρωμοι Αμερικανοί έχουν πιθανολογείται ότι θα εμφανίσουν τη νόσου Αλτσχάιμερ ή άλλες μορφές άνοιας, σε σχεδόν διπλάσιο ποσοστό συγκριτικά τους λευκούς συνομηλίκους τους. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι ισπανόφωνοι έχουν περίπου μιάμιση φορά

περισσότερες πιθανότητες νόσησης εν συγκρίσει προς τους υπόλοιπους ηλικιωμένους λευκούς [13].

Οι διαφορές στον επιπολασμό της νόσου μεταξύ των διαφορετικών πληθυσμών είναι απόρροια πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών, κοινωνικοοικονομικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η νόσος Alzheimer είναι ιδιαίτερα δαπανηρή και το κόστος της συνεχίζει να αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου. Το 2024, το συνολικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης ασθενών με ΝΑ ανήλθε σε 360 δισεκατομμύρια δολάρια, ήτοι 15 δισεκατομμύρια δολάρια περισσότερα από ό,τι το 2023 [10].

Στο συνολικό κόστος, ωστόσο, δεν περιλαμβάνονται τα 350 δισεκατομμύρια δολάρια για τη φροντίδα που παρέχεται από την οικογένεια και τους φίλους [10]. Εάν δεν υπάρξει πρόοδος στην πρόληψη και θεραπεία της ΝΑ, το κόστος υγειονομικής περίθαλψης στις ΗΠΑ -μόνο για τη ΝΑ- θα ανέλθει σε 1 τρισεκατομμύριο δολάρια έως το 2050 [10].

1.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

1.2.1. Συσσώρευση βήτα-αμυλοειδούς (Αβ)

Κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου του Alzheimer διαδραματίζει η ανώμαλη παραγωγή και συσσώρευση του β-αμυλοειδούς (Αβ) στον εγκέφαλο. Η υπόθεση του καταρράκτη β-αμυλοειδούς τοποθετούσε εδώ και καιρό τη δυσλειτουργία της οδού του Αβ στον πυρήνα του παθοφυσιολογικού περιβάλλοντος της ΝΑ [17].

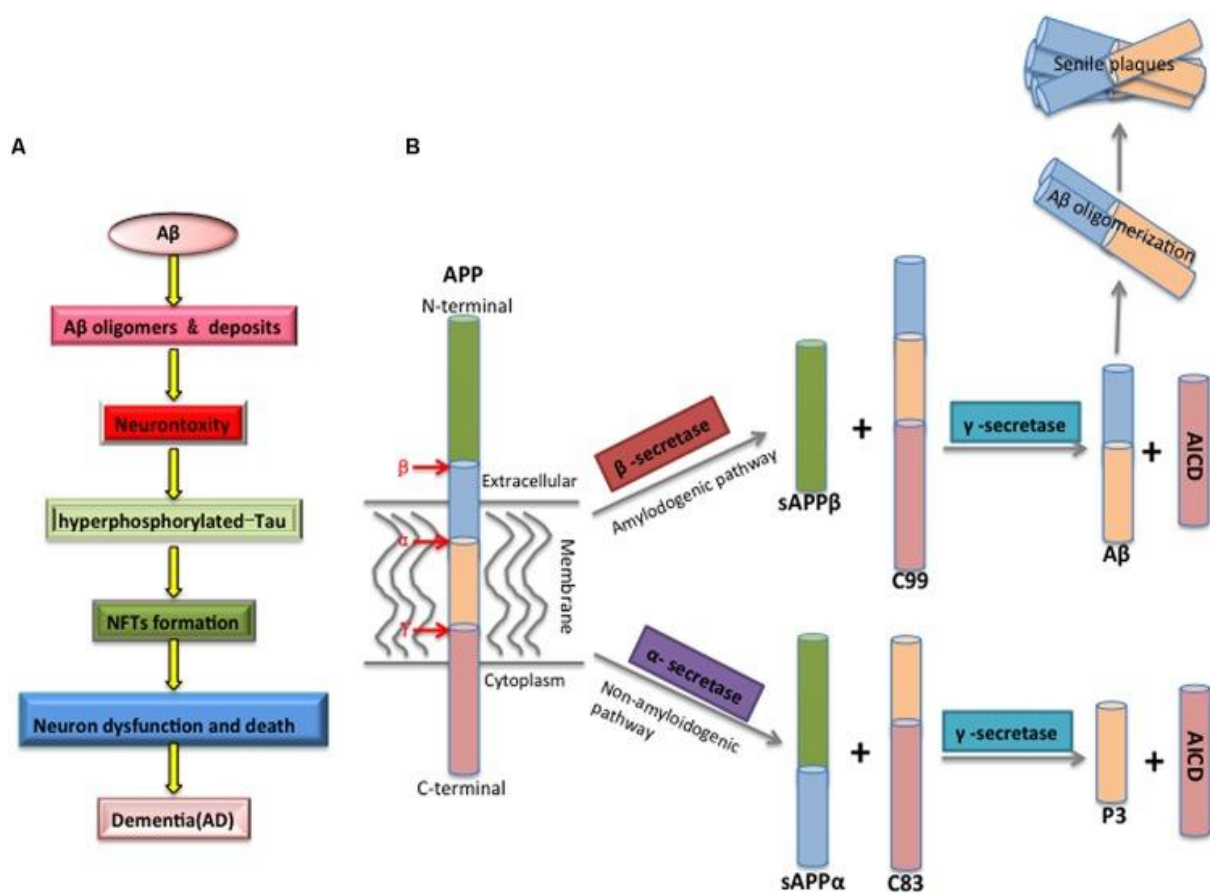
Αυτός ο καταρράκτης, ο οποίος ξεκινά με δυσλειτουργία του μεταβολισμού της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP) μέσω διαδοχικής διάσπασης από τα ένζυμα β-σεκρετάση και γ-σεκρετάση, δίνει την αφορμή για τη δημιουργία διαφορετικών πεπτιδικών θραυσμάτων Αβ, κυρίως των Αβ40 και Αβ42 [18]. Αν και πιο συχνό στον εγκέφαλο, το Αβ42 θεωρείται πιο παθολογικό σε σύγκριση με το Αβ40, δεδομένης της μεγαλύτερης προδιάθεσής του να συσσωρεύεται και να σχηματίζει πλάκες αμυλοειδούς [19].

Αυτή η τάση οδηγεί στη συσσώρευση εναποθέσεων Αβ42, οι οποίες με τη σειρά τους δημιουργούν αθροιστικά αυτό που είναι ευρέως γνωστό ως γεροντικές πλάκες - εξωκυτταρικά συσσωματώματα πρωτεϊνών που συναθροίζονται διαταράσσοντας την κυτταρική ομοίωση και λειτουργία, ενισχύοντας περαιτέρω τη νευροεκφυλιστική διαδικασία [18]. Οι γεροντικές πλάκες παρουσιάζουν μια χωροχρονική εξέλιξη, η οποία παρατηρείται πρώτα σε

περιοχές του εγκεφάλου υψηλής μεταβολικής δραστηριότητας πριν προχωρήσουν από τον νεοφλοιό στον αλλοφλοιό και στο εγκεφαλικό στέλεχος [17].

Η παθογενετική επίδραση των συσσωματωμάτων Αβ έχει διττή προσέγγιση. Κατά μία έννοια, τα ολιγομερή και τα ινίδια Αβ μπορούν να προσκολληθούν άμεσα στην κυτταρική μεμβράνη, ώστε να σχηματίσουν διαύλους και να διαρρήξουν τη δομική ακεραιότητα, τη διαπερατότητα της πλασματικής μεμβράνης και την εισροή ασβεστίου, η οποία κατά συνέπεια συμβάλλει στην αναστολή της μακροχρόνιας ενδυνάμωσης και στον νευρωνικό θάνατο [20].

Επιπλέον, η πρωτεΐνη έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται με το GM1 γαγγλιοσίδιο στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, προκαλώντας εξασθένηση της μάθησης και της μνήμης [20]. Σε διαφορετική έρευνα αποδεικνύεται ότι η ίδια η πρωτεΐνη έχει έμφυτες οξειδοαναγωγικές ιδιότητες, προσφέροντας την ευκαιρία προαγωγής των καταλυόμενων από μέταλλα αντιδράσεων οξειδοαναγωγικού κύκλου και δημιουργίας δραστικών ειδών οξυγόνου, υπό ορισμένες συνθήκες [21].



Εικόνα 1 :Μηχανισμός τοξικότητας Αβ :

Αβ συσσωρεύονται και δημιουργούν Αβ ολιγομερή ινίδια και γεροντικές πλάκες. Η δράση κινάσης/φωσφατάσης μεταβάλλεται, η ταυ υπερφωσφορυλιώνεται σχηματίζοντας νευροινιδιακά πλέγματα (NFTs). Οι συνάψεις και οι νευρώνες δυσλειτουργούν με αποτέλεσμα κυτταρικό θάνατο και δημιουργία AD. (B) Πρωτεολυτική επεξεργασία της APP. (α) Αμυλοειδογενής οδός: η APP διασπάται από τη β-σερακτάση και δημιουργούνται διαλυτά θραύσματα β-APP (sAPPβ)

και θραύσμα στο c-τελικό άκρο(CTF8 και c99). Η c99 διασπάται από τη γ-σερακτάση παράγοντας AICD και Αβ. (β) Μη αμυλοειδογενής οδός: η APP αναγνωρίζεται από την α-σερακτάση, παράγονται α-APP (sAPPA) θραύσματα και CTFa, C83 θραύσματα στο c-τελικό άκρο. Το C83 διασπάται από τη γ-σερακτάση παράγοντας μη τοξικά θραύσματα P3 και AICD. Προσαρμοσμένο από Chen και Wang, 2015 Sun [18]

1.2.2. Υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης Tau

Το δεύτερο σημαντικό παθολογικό χαρακτηριστικό της ΝΑ αντιπροσωπεύεται από την ασυνήθιστα αυξημένη φωσφορυλίωση (υπερφωσφορυλίωση) της πρωτεΐνης Tau. Πρόκειται για μια πρωτεΐνη που σχετίζεται με τους μικροσωληνίσκους και η οποία, στο πλαίσιο του φυσιολογικού της ρόλου, συμβάλλει στη διαμόρφωση του κυτταροσκελετού των νευρώνων [22].

Η Tau στον φυσιολογικό ενήλικο εγκέφαλο έχει 2-3 μόρια φωσφορικών ανά μόριο πρωτεΐνης [22]. Στη ΝΑ, η Tau είναι τρεις έως τέσσερις φορές περισσότερο φωσφορυλιωμένη από την Tau του φυσιολογικού ενήλικου εγκεφάλου [22, 23]. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές τόσο στις βιολογικές ιδιότητες όσο και στον τρόπο λειτουργίας της εν λόγω πρωτεΐνης.

Η υπερφωσφορυλιωμένη Tau δεν είναι πλέον σε θέση να δεσμεύει μικροσωληνίσκους και να σταθεροποιεί το δίκτυό τους, γεγονός που οδηγεί στην αποσταθεροποίησή τους και στην προαγωγή της ενδοκυττάριας μεταφοράς [22]. Συγχρόνως, η υπερφωσφορυλιωμένη Tau δεσμεύει τις φυσιολογικές πρωτεΐνες Tau, MAP1 και MAP2 [22] και καθίσταται ολιγομερής [22].

Εν συνεχεία, η υπερφωσφορυλιωμένη Tau αυτοσυναρμολογείται σε ζευγαρωτά ελικοειδή νημάτια (PHFs) αναμειγμένα με ευθύγραμμα νημάτια, τα οποία αποτελούν τα νευροϊνιδιακά δεμάτια (NFTs) [22]. Τα NFTs είναι ενδοκυττάρια συσσωματώματα πρωτεϊνών που συσσωρεύονται εντός των νευρώνων. Κρίσιμο είναι το γεγονός ότι η πυκνότητα των νευροϊνιδιακών δεσμίδων στο νεοφλοιό φαίνεται να σχετίζεται με το βαθμό της άνοιας και συνεπώς αποτελούν έναν ορθολογικό θεραπευτικό στόχο [23].

Ο σχετικός χρονισμός της παθολογίας του Αβ και της Tau υποδεικνύει ότι η παθοφυσιολογία του Αβ μπορεί να λειτουργεί ως προγενέστερος εκλυτικός παράγοντας για την μεσολαβούμενη από την Tau τοξικότητα [17]. Μελέτες βιοδεικτών συνάδουν με αυτό το μοντέλο και καταδεικνύουν ότι η εναπόθεση Αβ στον φλοιό συνήθως προηγείται της παθολογίας Tau, κατά ~10 έτη στην οικογενή ΝΑ [17].

1.2.3. Νευροφλεγμονή

Η νευροφλεγμονή αντιπροσωπεύει τη φλεγμονώδη αντίδραση του εγκεφάλου, η οποία χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση των γλοιακών κυττάρων (μικρογλοία και αστροκύτταρα) στην περιοχή που περιβάλλει τις γεροντικές πλάκες και τους προσβεβλημένους νευρώνες [24]. Κάποτε θεωρούνταν δευτερεύον φαινόμενο σε σχέση με την παθολογία του β-αμυλοειδούς και της πρωτεΐνης Ταυ, αλλά πλέον έχει αναγνωριστεί ως μια σημαντική παράμετρος της ΝΑ, η οποία μπορεί τόσο να οδηγήσει όσο και να προκύπτει από τη νευρωνική βλάβη [21].

Η μικρογλοία (τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που εδρεύουν στον εγκέφαλο), είναι ένα σημαντικό συστατικό της νευροφλεγμονής στη ΝΑ. Η μικρογλοία μπορεί να ενεργοποιηθεί από το Αβ μέσω πολλών διαφορετικών οδών -συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων scavenger, των υποδοχέων χημειοκινών και των υποδοχέων για τα προηγμένα τελικά προϊόντα γλυκοποίησης (RAGE)- [21]. Σε απόκριση, μπορούν να απελευθερώσουν διάφορους φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως: η ιντερλευκίνη-1β, η ιντερλευκίνη-6, ο TNF-α και οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος [25].

Η νευροφλεγμονή στη ΝΑ διαμεσολαβείται από πολύπλοκες διαδικασίες οξειδοαναγωγικής σηματοδότησης. Το οξειδωτικό στρες συνιστά τόσο αιτία όσο και συνέπεια της χρόνιας νευροφλεγμονής [21]. Τα ROS και τα RNS μπορούν να δράσουν ως μόρια μεταγωγής σήματος που ενεργοποιούν φλεγμονώδη σηματοδοτικά μονοπάτια μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της μεσολαβούμενης από τον TNF-α ενδοκυττάριας παραγωγής ROS και της NADPH οξειδάσης [21].

Πρόσφατα δεδομένα έχουν αποκαλύψει την ύπαρξη εξειδικευμένων μικρογλοιακών φαινοτύπων στη ΝΑ. Η μικρογλοία που σχετίζεται με τη νόσο (DAM), η οποία αναφέρεται επίσης ως ενεργοποιημένη μικρογλοία απόκρισης (ARM), είναι ένας ξεχωριστός υποπληθυσμός μικρογλοίας που συσχετίζεται κατά προτίμηση με τις πλάκες Αβ και επιδεικνύει μια συγκεκριμένη υπογραφή γονιδιακής έκφρασης [24].

Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας και άλλων φλεγμονωδών μηχανισμών στον εγκέφαλο μπορεί να έχει τόσο θετικά όσο και αρνητικά αποτελέσματα. Βραχυπρόθεσμα, η μικρογλοία μπορεί να βοηθήσει στην απομάκρυνση των πλακών Αβ, μέσω της φαγοκυττάρωσης [21]. Ωστόσο, εάν δεν αντιμετωπιστεί, η χρόνια νευροφλεγμονή μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία των γλοιακών κυττάρων και να συμβάλει στη διακινδύνευση των νευρώνων,

δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο ιστικής βλάβης και ενεργοποίησης γλοιακών κυττάρων [21].

1.2.4. Νευρωνική Απόπτωση

Απόρροια αυτών των παθοφυσιολογικών συμβαμάτων είναι ο νευροεκφυλισμός, ο οποίος χαρακτηρίζεται από νευρωνικό θάνατο και απώλεια συναπτικών στοιχείων και συνδέεται με γνωστικά ελλείμματα και απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας του εγκεφάλου. Η συναπτική δυσλειτουργία συνιστά μία από τις πρώτες αλλαγές στη ΝΑ [25].

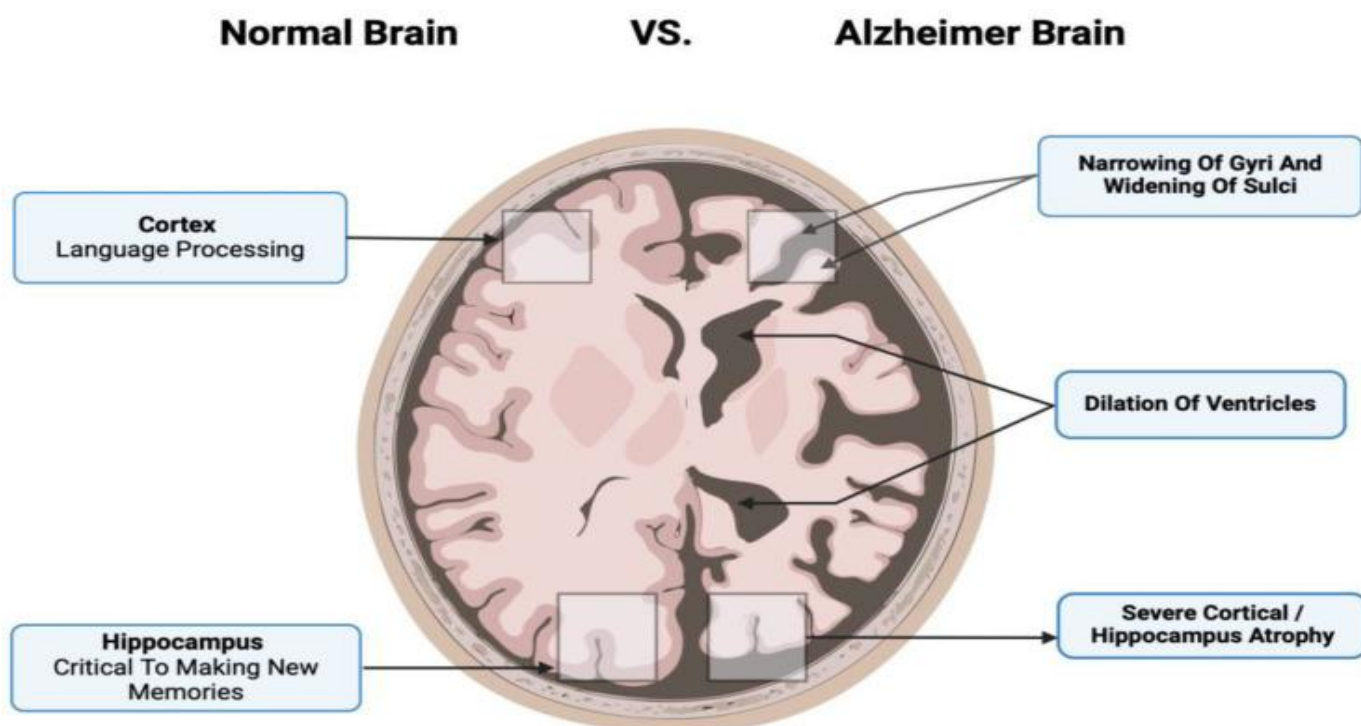
Ειδικότερα, τα ολιγομερή Αβ παρεμβαίνουν άμεσα στη συναπτική μετάδοση - συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας ενδυνάμωσης (LTP)-, που αποτελεί τη βάση της μνήμης και της μάθησης [20]. Επιπλέον, η διαταραχή των μικροσωληνίσκων -λόγω υπερφωσφορυλίωσης της Tau- βλάπτει τους μηχανισμούς μεταφοράς που είναι απαραίτητοι για τη διατήρηση της συναπτικής ακεραιότητας [22].

Η ενεργοποιημένη μικρογλοία και τα αστροκύτταρα (τα οποία προάγουν τη φλεγμονή), μπορούν επίσης να διευκολύνουν τον θάνατο των νευρώνων μέσω διαφόρων μηχανισμών. Για παράδειγμα, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που προέρχονται από μικρογλοία και αστροκύτταρα (όπως ο TNF-α) έχουν τη δυνατότητα να οδηγήσουν τους νευρώνες σε απόπτωση[25].

Παράλληλα, η ενεργοποιημένη γλοία μπορεί να παράξει μεγάλες ποσότητες δραστικών ειδών οξυγόνου και αζώτου, με αποτέλεσμα οξειδωτικό στρες και βλάβες στις μεμβράνες, στις πρωτεΐνες και στο DNA των νευρώνων [21]. Η απώλεια χολινεργικών νευρώνων αποτελεί ένα επιπλέον χαρακτηριστικό γνώρισμα της νευροεκφύλισης της ΝΑ [26].

Οι εν λόγω νευρώνες -πολλοί εκ των οποίων εντοπίζονται στον βασικό πρόσθιο εγκέφαλο και προβάλλουν στον ιππόκαμπο και στον φλοιό- είναι σημαντικοί για το σχηματισμό της μνήμης και η απώλειά τους θεωρείται ότι συντελεί στην υστέρηση μνήμης που διακρίνει τη ΝΑ. Αυτό έγινε επίσης το σκεπτικό για μια καθοριστική κατηγορία θεραπευτικών σκευασμάτων της ΝΑ, ήτοι τους αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης.

Καθώς η ΝΑ εξελίσσεται, παρατηρείται χονδροειδής ατροφία του εγκεφάλου, η οποία προκύπτει από τη σωρευτική απώλεια νευρώνων και συνδέσεων. Αυτή η ατροφία ακολουθεί την ίδια χωρική κατανομή με τις πρώτες μεταβολές του Αβ και της Tau, ξεκινώντας από τον μέσο κροταφικό λοβό και επεκτεινόμενη στις περιοχές των φλοιωδών συνδέσεων [17].



Εικόνα 2 : Φυσιολογική και παθολογική απεικόνιση του εγκεφαλικού φλοιού.

Στη νόσο Αλτσχάιμερ παρατηρείται έντονη στενωση στις έλικες και τους αύλακες, με ταυτόχρονη διεύρυνση των κοιλιων του εγκεφάλου. Ο ιππόκαμπος και ο εγκεφαλικός φλοιός στροφούν. Shah S., et all, (2024) [181]

1.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

1.3.1. Νόσος Alzheimer Αρχικού Σταδίου

Η πορεία της νόσου Αλτσχάιμερ ξεκινά ύπουλα σε διάστημα μηνών έως ετών, σε αντίθεση με την πιο απότομη έναρξη άλλων γνωστικών διαταραχών [26]. Κατά τη διάρκεια των πρώτων φάσεων, ο ασθενής μπορεί να ζει μια ημιαυτόνομη ζωή, αλλά με ήπιες και συνεχείς γνωστικές αλλαγές, που αποδίδονται αρχικώς στη φυσιολογική γήρανση [27].

Η διαταραχή μνήμης που παρεμποδίζει την καθημερινή ζωή είναι το συχνότερο πρώιμο σύμπτωμα της ΝΑ [28]. Οι ασθενείς δυσκολεύονται να ανακαλέσουν πρόσφατα γεγονότα ή συζητήσεις και μπορεί να ξεχάσουν πληροφορίες που έμαθαν πρόσφατα [29]. Ο κύριος επηρεαζόμενος τομέας της μνήμης είναι η επεισοδιακή μνήμη, ειδικά με την απόκτηση και ανάκληση νέων πληροφοριών [26].

Τα μέλη της οικογένειας του πάσχοντος μπορεί επίσης να παρατηρήσουν ότι ο ασθενής επαναλαμβάνει ερωτήσεις και βασίζεται συχνά σε βοηθήματα μνήμης, όπως λίστες και ημερολόγια [30]. Τα γλωσσικά προβλήματα μπορεί να είναι ένα από τα πρώτα συμπτώματα

της ΝΑ και εκδηλώνονται με πρώιμη ήπια ανομική αφασία, η οποία χαρακτηρίζεται από δυσκολία στην εξεύρεση των λέξεων [31].

Οι ασθενείς είναι πιθανό να παρουσιάζουν παύσεις στην ομιλία τους και να δυσκολεύονται να σκεφτούν κοινές λέξεις όταν μιλούν [28]. Αυτά τα γλωσσικά ελλείμματα συνήθως ξεκινούν με προβλήματα εύρεσης λέξεων και εξελίσσονται σε πιο σύνθετες διαταραχές της γραμματικής και του συντακτικού καθώς η νόσος εξελίσσεται [32].

Οι οπτικοχωρικές διαταραχές αποτελούν επίσης μέρος της παρουσίασης της ΝΑ σε πρώιμο στάδιο, με διαταραχές στη χωρική νόηση και στην αναγνώριση αντικειμένων [26]. Οι ασθενείς μπορεί να χάνονται σε γνωστές τοποθεσίες ή να δυσκολεύονται να αναγνωρίσουν οικεία πρόσωπα ή κοινά αντικείμενα, παρά το γεγονός ότι διατηρούν καλή όραση [28]. Τα οπτικοχωρικά συμπτώματα μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την καθημερινή ζωή του ασθενούς (π.χ. οδήγηση), και να δημιουργήσουν ζητήματα ασφάλειας [32].

Τα ελλείμματα εκτελεστικών λειτουργιών αποτελούν επίσης μέρος των πρώιμων σταδίων της νόσου, με συμπτώματα όπως η κακή κρίση και η μειωμένη ικανότητα εκτέλεσης σύνθετων δραστηριοτήτων [28]. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν δυσκολία στον προγραμματισμό, στη λήψη αποφάσεων και στη διαχείριση των χρημάτων τους [26].

Συχνά παρουσιάζουν έλλειψη διορατικότητας σε θέματα ασφάλειας και επιδεικνύουν μειωμένη ικανότητα εκτέλεσης σύνθετων δραστηριοτήτων [26]. Αυτές οι εκτελεστικές δυσλειτουργίες μπορεί συχνά να αντιπροσωπεύουν τα πρώτα συμπτώματα που παρατηρούνται πριν από τη διαταραχή της μνήμης σε ορισμένους ασθενείς, ιδίως σε άτυπες περιπτώσεις [33].

1.3.2. Νόσος Alzheimer Μεσαίου Σταδίου

Καθώς η νόσος Αλτσχάιμερ προχωρά, τόσο οι γνωστικές όσο και οι λειτουργικές διαταραχές επιδεινώνονται και αρχίζουν να επηρεάζουν σημαντικά την καθημερινότητα του ασθενούς. Τα προβλήματα μνήμης γίνονται πιο έντονα, με τα άτομα να έχουν αυξημένη δυσκολία ανάκλησης ονομάτων οικείων προσώπων και αναγνώρισης φίλων και μελών της οικογένειάς τους [29].

Η σύγχυση και ο αποπροσανατολισμός γίνονται πιο εμφανείς, με τους ασθενείς να περιπλανώνται συχνά και να χάνουν την επίγνωση του χρόνου και του τόπου [29]. Πιθανόν να μην είναι σε θέση να διακρίνουν την τρέχουσα τους τοποθεσία και να μην είναι σίγουροι

για την ημέρα, τον μήνα ή το χρονολογία στην οποία βρίσκονται [27]. Αυτός ο αποπροσανατολισμός δημιουργεί την ανάγκη αυξημένης επίβλεψης.

Τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα της άνοιας (BPSD) εμφανίζονται συχνά κατά τη διάρκεια του μεσαίου σταδίου της νόσου. Οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν ψευδαισθήσεις -ιδίως ψευδαισθήσεις κλοπής-, όπου μπορεί να πιστεύουν ψευδώς ότι τα υπάρχοντά τους έχουν κλαπεί [30]. Δύναται επίσης να εμφανιστούν παρανοϊκοί ιδεασμοί σχετικά με τους φροντιστές ή τα μέλη της οικογένειας, καθώς και καχυποψία για τις προθέσεις των άλλων [29]. Οι αλλαγές στη διάθεση, όπως αυξημένο άγχος, ταραχή και περίοδοι κατάθλιψης είναι συχνές [29].

Οι διαταραχές του ύπνου γίνονται πιο έντονες, με τους ασθενείς να βιώνουν συχνά αντιστροφή των κύκλων ύπνου-αφύπνισης. Μπορεί να κοιμούνται κατά τη διάρκεια της ημέρας και να γίνονται ανήσυχοι ή ταραγμένοι τη νύχτα [29]. Αυτό το μοτίβο, γνωστό ως «sundowning», μπορεί να αποτελέσει πρόκληση για τους φροντιστές και να απαιτήσει συμπεριφορικές παρεμβάσεις.

Τα γλωσσικά ελλείμματα εξελίσσονται σε προβλήματα με την ομιλία και την κατανόηση, γνωστά ως «αφασία» [29]. Οι ασθενείς έχουν αυξανόμενη δυσκολία στην κατανόηση του προφορικού λόγου και δυσκολεύονται στην έκφραση των σκέψεών τους με συνοχή [32]. Οι ικανότητες ανάγνωσης και γραφής αρχίζουν επίσης σταδιακά να εκπίπτουν.

1.3.3. Νόσος Alzheimer Προχωρημένου Σταδίου

Στο όψιμο στάδιο της νόσου Alzheimer, οι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική γνωστική έκπτωση και μπορεί να μην αναγνωρίζουν καθόλου πλέον τα μέλη της οικογένειας ή τους φροντιστές τους [28]. Έχουν ελάχιστη έως καθόλου ικανότητα λεκτικής επικοινωνίας και καμία επίγνωση του περιβάλλοντος και των πρόσφατων εμπειριών τους [28].

Οι ασθενείς σε αυτό το στάδιο της νόσου Alzheimer είναι πλήρως εξαρτημένοι σε όλες τις εκφάνσεις της καθημερινότητάς τους και χρειάζονται βοήθεια στο φαγητό, στο μπάνιο, στην τουαλέτα και στη μετακίνησή τους [27]. Συχνά παρουσιάζουν ακράτεια ούρων και κοπράνων [29], ενώ μπορεί να χάσουν την ικανότητα βάδισης και να καταστούν κατάκοιτοι.

Η δυσφαγία ή η δυσκολία στην κατάποση είναι επίσης συχνό φαινόμενο στο προχωρημένο στάδιο της ΝΑ. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένο βάρος και λιγότερο ενδιαφέρον για το φαγητό, με αποτέλεσμα την απώλεια βάρους [28]. Η δυσφαγία μπορεί να αυξήσει τον

κίνδυνο υποσιτισμού και πνευμονίας από εισρόφιση, συμβάλλοντας περαιτέρω στον κίνδυνο ιατρικών επιπλοκών και θανάτου.

Μπορεί επίσης να εμφανιστούν κινητικές διαταραχές -δυσκαμψία, βραδυκινησία- [32] και/ή επιληπτικές κρίσεις [28]. Η ακινησία, η δυσφαγία και το εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα αυξάνουν σαφώς τον κίνδυνο λοιμώξεων και άλλων επιπλοκών.

1.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

1.4.1. Κλινικά Διαγνωστικά Κριτήρια

Η διάγνωση της ΝΑ βασίζεται επί της παρούσης στα κλινικά κριτήρια που έχουν αναπτυχθεί από το DSM-5 και το NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association). Τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-5 επικαιροποιούνται για τη μείζονα και την ήπια «νευρογνωστική διαταραχή», αντικαθιστώντας τον όρο «άνοια» [34].

Η διάγνωση της μείζονος νευρογνωστικής διαταραχής λόγω της νόσου του Alzheimer, σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-5, απαιτεί «ανάπτυξη σημαντικής γνωστικής έκπτωσης από ένα προηγούμενο επίπεδο επιδόσεων σε έναν ή περισσότερους γνωστικούς τομείς (σύνθετη προσοχή, εκτελεστική λειτουργία, μάθηση και μνήμη, γλώσσα, αντιληπτική-κινητική ή κοινωνική γνώση) (κριτήριο Β)» [26, 30]. Τα νέα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-5 δεν απαιτούν πλέον διαταραχή της μνήμης (Κριτήριο Β1) ως απαραίτητο χαρακτηριστικό για τη διάγνωση, αναγνωρίζοντας ότι ορισμένες νευροεκφυλιστικές νόσοι μπορεί να παρουσιάζουν μη μνημονικό προφίλ [34].

Τα διαγνωστικά κριτήρια του NIA-AA είναι πιο λεπτομερή και επικαιροποιούνται διαρκώς. Εν προκειμένω, βασίζονται στη σταδιακή έναρξη και στην προοδευτική επιδείνωση της γνωστικής εξασθένησης σε διάστημα μηνών έως ετών [26]. Το πλαίσιο αυτό κατατάσσει επίσης τη ΝΑ ως πιθανή ανάλογα με τη διαθεσιμότητα των υποστηρικτικών στοιχείων και τον αποκλεισμό άλλων αιτίων [26].

Για την πιθανή ΝΑ απαιτείται σαφής έκπτωση της μνήμης, της μάθησης, καθώς και ενός επιπλέον γνωστικού τομέα, με ενδείξεις προοδευτικής γνωστικής εξασθένησης δίχως μακρές περιόδους σταθερότητας (κριτήριο Β) και δίχως ενδείξεις μικτής αιτιολογίας, βάσει άλλων νευρολογικών, ψυχιατρικών ή συστηματικών νοσημάτων (κριτήριο Γ) [26]. Η διάγνωση της ΝΑ μπορεί να επιβεβαιωθεί περαιτέρω με προοδευτική έκπτωση με την πάροδο του χρόνου (Κριτήριο Α3) ή με ενδείξεις αιτιολογικών μεταλλάξεων (Κριτήριο Α4) [26].

1.4.2. Διάγνωση Βάσει Βιοδεικτών

Τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια της ΝΑ αναλύουν στοιχεία βιοδεικτών, που υποστηρίζουν την κλινική εικόνα. Το σύστημα ταξινόμησης ΑΤ(Ν) διαστρωματώνει τους βιοδείκτες με βάση τις 3 βασικές οδούς του αμυλοειδούς (Α), της πρωτεΐνης Ταυ (Τ) και της νευροεκφύλισης (Ν) [35]. Το σύστημα ταξινόμησης ΑΤ(Ν) μπορεί να βοηθήσει στην ακριβέστερη ανάλυση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας του ασθενούς και να θέσει τη διάγνωση πολύ νωρίτερα και με μεγαλύτερη ακρίβεια.

Οι βιοδείκτες του ΕΝΥ επιτρέπουν την άμεση παρατήρηση της παθολογίας του εγκεφάλου. Οι πιο συχνά μελετημένοι βιοδείκτες του ΕΝΥ στη ΝΑ περιλαμβάνουν τα μειωμένα επίπεδα του Αβ42 (που σχετίζονται με την εναπόθεση αμυλοειδούς πλάκας), την αύξηση της ολικής Ταυ και της φωσφορυλιωμένης Ταυ (p-tau) (σχηματισμός νευροϊνιδιακών συσσωματωμάτων και νευρωνική βλάβη) [36]. Πιο πρόσφατα, ο λόγος p-tau181/Αβ42 στο ΕΝΥ έχει αποδειχθεί πολύ χρήσιμος για τη διαφοροδιάγνωση της ΝΑ από άλλες άνοιες [36].

Η απεικόνιση PET μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση άμεσων αλλαγών στον εγκέφαλο. Οι σαρώσεις PET αμυλοειδούς μπορούν να εντοπίσουν την παρουσία αμυλοειδικών πλακών ακόμη και 17 έτη πριν την έναρξη των συμπτωμάτων [37]. Η απεικόνιση Ταυ PET παρέχει πληροφορίες σχετικά με την παρουσία και την κατανομή των νευροϊνιδιακών δεσμίδων στον εγκέφαλο [38] και έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται στενότερα με τα γνωστικά συμπτώματα σε ασθενείς με ΝΑ.

Οι βιοδείκτες του αίματος αποτελούν μια αναδυόμενη και πιο προσιτή μέθοδο εντοπισμού και παρακολούθησης της παθολογίας της ΝΑ. Οι πιο πρόσφατες εξελίξεις έχουν επικεντρωθεί στην p-Tau και στην BD-Tau του πλάσματος, οι οποίες αποδείχθηκε ότι συσχετίζονται με την εγκεφαλική παθολογία και τη γνωστική έκπτωση [38], προσφέροντας μια νέα επιλογή ευρείας διαλογής και παρακολούθησης της ΝΑ.

1.4.3. Νευροψυχολογική Εκτίμηση

Οι τυποποιημένες νευροψυχολογικές εκτιμήσεις αποτελούν βασικό πυλώνα της διάγνωσης και σταδιοποίησης της ΝΑ, καθώς μπορούν να αξιολογήσουν αντικειμενικά το επίπεδο της γνωστικής εξασθένησης σε διάφορους τομείς και να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση της ΝΑ από άλλες παθήσεις [26].

Το MMSE τεστ (Mini-Mental State Examination) είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο διαλογής, με περιορισμένη ευαισθησία για τα πρώιμα στάδια της νόσου, το οποίο δεν καταγράφει τις λεπτές γνωστικές διαφοροποιήσεις [26]. Πιο ολοκληρωμένες δοκιμασίες, όπως η γνωστική υποκλίμακα της νόσου Alzheimer (ADAS-Cog) και η γνωστική αξιολόγηση του Μόντρεαλ (MoCA), προσφέρουν λεπτομερέστερη αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας των πασχόντων [39].

Οι δοκιμασίες που αφορούν συγκεκριμένους τομείς μπορούν να αξιολογήσουν συγκεκριμένους γνωστικούς τομείς που ενδέχεται να επηρεάζονται στη ΝΑ. Οι δοκιμασίες μνήμης αξιολογούν την επεισοδιακή μνήμη, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης και καθυστερημένης ανάκλησης λεκτικών και οπτικών πληροφοριών [40].

Οι δοκιμασίες εκτελεστικής λειτουργίας αξιολογούν τον προγραμματισμό, την επίλυση προβλημάτων και τη γνωστική ευελιξία, μέσω δοκιμασιών (π.χ. δοκιμασία σχεδίασης ρολογιού) [41]. Η αξιολόγηση της γλώσσας περιλαμβάνει εργασίες κατονομασίας, ευχέρειας και κατανόησης, ενώ οι οπτικοχωρικές δοκιμασίες εξετάζουν τις ικανότητες χωρικής επεξεργασίας και κατασκευής [26].

Λειτουργικές κλίμακες όπως οι Δραστηριότητες Καθημερινής Ζωής (ΔΚΖ) και οι Εργαλειοκρατικές Δραστηριότητες Καθημερινής Ζωής (ΕΔΚΖ) αξιολογούν τον αντίκτυπο των γνωστικών αλλαγών στην καθημερινή λειτουργικότητα των ασθενών [32]. Η λειτουργική αξιολόγηση είναι ζωτικής σημασίας για τη διάκριση μεταξύ της φυσιολογικής γήρανσης, της ήπιας γνωστικής εξασθένησης και των διαφόρων σταδίων της άνοιας τύπου Alzheimer [26].

1.5. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Υπάρχουν πολλές ασθένειες που αποτελούν μέρος της διαφορικής διάγνωσης της νόσου Alzheimer. Η σωστή διαφορική διάγνωση θα βοηθήσει στην επιλογή της θεραπείας και στην πρόβλεψη της πρόγνωσης της νόσου, καθώς πολλές έχουν διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα και ρυθμούς εξέλιξης [40].

1.5.1. Αγγειακή Άνοια

Η αγγειακή άνοια αντιπροσωπεύει τον δεύτερο συχνότερο τύπο άνοιας και δύναται να συνυπάρχει με τη νόσο Αλτσχάιμερ. Χαρακτηρίζεται περισσότερο από ελλείμματα στις στελεχειακές λειτουργίες, στην προσοχή και στις οπτικο-κατασκευαστικές δεξιότητες και

λιγότερο από το αμνησιακό σύνδρομο που είναι χαρακτηριστικό της ΝΑ [40]. Τείνει επίσης να σχετίζεται με διακριτά αγγειακά επεισόδια, ενώ η ΝΑ είναι προοδευτικώς επιδεινούμενη [42].

Η ακτινολογική απεικόνιση της αγγειακής άνοιας είναι πιθανότερο να παρουσιάζει διάχυτες αλλοιώσεις της λευκής ουσίας και άλλα σημάδια εγκεφαλοαγγειακής νόσου, ενώ η ΝΑ τείνει να παρουσιάζει ατροφία πιο έντονη στους κροταφοβρεγματικούς λοβούς με σχετική εξοικονόμηση των μετωπιαίων λοβών [42]. Η κλίμακα Fazekas για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας και των περιβρεγματικών αλλαγών μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέσο διαφορική διάγνωσης [42].

Οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες δείχνουν επίσης διαφορές, με τους ασθενείς με αγγειακή άνοια να παρουσιάζουν καλύτερα διατηρημένη επεισοδιακή μνήμη σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΝΑ, ενώ εμφανίζουν μεγαλύτερα ελλείμματα εκτελεστικής ικανότητας και ταχύτητας επεξεργασίας [40]. Ωστόσο, η επικάλυψη μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων είναι σημαντική και οι μικτές παθολογίες είναι συχνές στην καθ' ημέρα κλινική πράξη [40].

1.5.2. Άνοια Σωματίων Lewy Body

Η άνοια τύπου σωματίων Lewy (DLB) χαρακτηρίζεται από την εξής τυπική κλινική τριάδα συμπτωμάτων: διακυμάνσεις στη νόηση, επαναλαμβανόμενες οπτικές ψευδαισθήσεις και παρκινσονισμό [43]. Οι γνωστικές διακυμάνσεις στην DLB είναι πιο σοβαρές από τις ήπιες γνωστικές αλλαγές που παρατηρούνται στη ΝΑ, με τους ασθενείς να εμφανίζουν σημαντικές μεταβολές στην προσοχή και στην εγρήγορση από μέρα σε μέρα ή ακόμη και μέσα στο ίδιο εικοσιτετράωρο [43].

Οι οπτικές ψευδαισθήσεις στην DLB είναι συνήθως καλά διαμορφωμένες και λεπτομερείς, αφορούν ανθρώπους ή ζώα, και εμφανίζονται νωρίς στην πορεία της νόσου [43]. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη ΝΑ, όπου οι ψευδαισθήσεις είναι λιγότερο συχνές και εμφανίζονται συνήθως μεταγενέστερα κατά την πορεία της νόσου. Η διαταραχή της συμπεριφοράς κατά τη διάρκεια του ύπνου REM είναι ένα άλλο χαρακτηριστικό γνώρισμα της DLB που είναι ασυνήθιστο στη ΝΑ [43].

Τα παρκινσονικά κινητικά χαρακτηριστικά -συμπεριλαμβανομένης της βραδυκινησίας, της δυσκαμψίας και της διαταραχής βάδισης-, είναι παρόντα στην DLB, αλλά συνήθως απουσιάζουν στην AD πρώιμου σταδίου [43]. Ωστόσο, τα κινητικά συμπτώματα μπορεί να

αναπτυχθούν σε μεταγενέστερα στάδια της ΝΑ, περιπλέκοντας ενδεχομένως τη διαφορική διάγνωση [32].

1.5.3. Μετωποκροταφική Άνοια

Η μετωποκροταφική άνοια (FTD) εκπροσωπεί μια ομάδα κλινικών συνδρόμων που έχουν ως αρχικό κλινικό χαρακτηριστικό τη συμπεριφορά, την εκτελεστική δυσλειτουργία ή τη γλώσσα [33]. Η FTD παρουσιάζεται σε διάφορες παραλλαγές, με την πιο συχνή να περιλαμβάνει τη συμπεριφορική παραλλαγή της FTD (bvFTD), η οποία έχει εμφανή συμπτώματα αλλοίωσης της προσωπικότητας και των αναστολών, σε συνδυασμό με έλλειψης ενσυναίσθησης [43].

Η bvFTD ακολουθείται επιπλέον συχνά από διατηρημένη μνήμη, συγκριτικά με την πρόιμη ΝΑ [43]. Οι μεταβολές της πρωτοπαθούς προοδευτικής αφασίας (PPA) της FTD έχουν τη διαταραχή της γλώσσας ως προεξάρχον σύμπτωμα, εν αντιθέσει προς το μνημονικό έλλειμμα της τυπικής νόσου Alzheimer. [26]. Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο ότι η λογοπενική παραλλαγή της PPA σχετίζεται με την παθολογία της AD, υπογραμμίζοντας την πολυπλοκότητα της σχέσης μεταξύ κλινικών φαινοτύπων και υποκείμενης παθολογίας [33].

Η διαφορική διάγνωση με βάση την ηλικία έναρξης μπορεί να είναι αποτελεσματική στη διαφοροποίηση μεταξύ της FTD και της AD, καθώς η FTD έχει τυπική ηλικία εμφάνισης τη δεκαετία 50-60, ενώ η AD όψιμης έναρξης παρουσιάζεται συνήθως στην ηλικία των 60-70 ετών. Η FTD συνοδεύεται επίσης από μετωπιαία και κροταφική ατροφία στη νευροαπεικόνιση, σε αντίθεση με την κροταφική επικράτηση που παρατηρείται στην τυπική AD [33].

1.5.4. Κατάθλιψη και Ψευδοάνοια

Η κλινική πορεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής μπορεί επίσης να χαρακτηρίζεται από αξιοσημείωτη γνωστική έκπτωση, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, και ο συνδυασμός αυτός έχει συσχετιστεί με τον όρο «ψευδοάνοια» [43]. Σε αντίθεση με τη διαταραχή της επεισοδιακής μνήμης στη ΝΑ, η γνωσιακή διαταραχή που σχετίζεται με την κατάθλιψη είναι πιο αξιοσημείωτη για τα χαρακτηριστικά της εκτελεστικής δυσλειτουργίας και της ψυχοκινητικής επιβράδυνσης [40].

Ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να βοηθήσουν στη διαφοροποίηση μεταξύ των δύο νοσολογικών οντοτήτων, όπως η παρουσία συμπτωμάτων

διάθεσης που μπορεί να προηγούνται των γνωστικών ελλειμμάτων στην κατάθλιψη, η τάση των ασθενών με κατάθλιψη να παραπονιούνται συχνότερα για τα προβλήματα μνήμης τους (σε αντίθεση με τον τυπικό ασθενή με ΝΑ, ο οποίος μπορεί έχει ελάχιστη επίγνωση αυτών) και η δυνατότητα βελτίωσης της γνωστικής εξασθένησης στην κατάθλιψη με τη θεραπεία της υποκείμενης διαταραχής της διάθεσης [43].

Τα μοτίβα των επιδόσεων στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες μπορεί επίσης να είναι διαφορετικά, με την κατάθλιψη να παρουσιάζει μεγαλύτερη μεταβλητότητα στις επιδόσεις και καλύτερη μνήμη αναγνώρισης, συγκριτικά με τα σταθερά ελλείμματα και την κακή μνήμη αναγνώρισης στη ΝΑ [40]. Η κατάθλιψη και η ΝΑ μπορεί να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή, με την πρώτη να αποτελεί ενίοτε πρώιμο σύμπτωμα της ΝΑ [43].

1.5.5. Υδροκέφαλος Φυσιολογικής Πίεσης

Ο υδροκέφαλος κανονικής πίεσης (NPH) χαρακτηρίζεται από μια κλασική τριάδα συμπτωμάτων που περιλαμβάνουν: την απραξία βάδισης, την ακράτεια ούρων και τη γνωστική έκπτωση [44]. Η νευροαπεικόνιση θα δείξει κοιλιακή διεύρυνση δυσανάλογη προς τη φλοιώδη ατροφία, εν αντιθέσει προς την ατροφία του φλοιού και την απώλεια όγκου του ιππόκαμπου της νόσου Alzheimer [44]. Η δοκιμαστική παροχέτευση του ΕΝΥ (μέσω οσφυονωτιαίας παρακέντησης ή προσωρινής παροχέτευσης) μπορεί να βελτιώσει παροδικά τα συμπτώματα του NPH και δύναται να είναι τόσο διαγνωστική όσο και θεραπευτική [44].

Το γνωσιακό προφίλ χαρακτηρίζεται από κυρίαρχη εκτελεστική δυσλειτουργία και ψυχοκινητική επιβράδυνση, σε αντίθεση με τη διαταραχή επεισοδιακής μνήμης που παρατηρείται στη ΝΑ [44]. Ο δυνητικά αναστρέψιμος χαρακτήρας της NPH καθιστά τη διάγνωση σημαντική, καθώς η χειρουργική παροχέτευση μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τα συμπτώματα [44].

1.6. ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

1.6.1. Αναστολείς Χολινεστεράσης

Οι αναστολείς της χολινεστεράσης αποτελούν την πρώτη γραμμή εγκεκριμένων θεραπειών για τα συμπτώματα της ήπιας έως μέτριας ΝΑ [45]. Τα φάρμακα αυτά δρουν αναστέλλοντας το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση του νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη, ο οποίος μειώνεται στη νόσο Αλτσχάιμερ, λόγω της απώλειας των χολινεργικών νευρώνων

[45]. Οι τρεις πιο συχνά συνταγογραφούμενοι αναστολείς της χολινεστεράσης είναι η δονεπεζίλη (Aricept), η γαλανταμίνη (Razadyne) και η ριβαστιγμίνη (Exelon) [46].

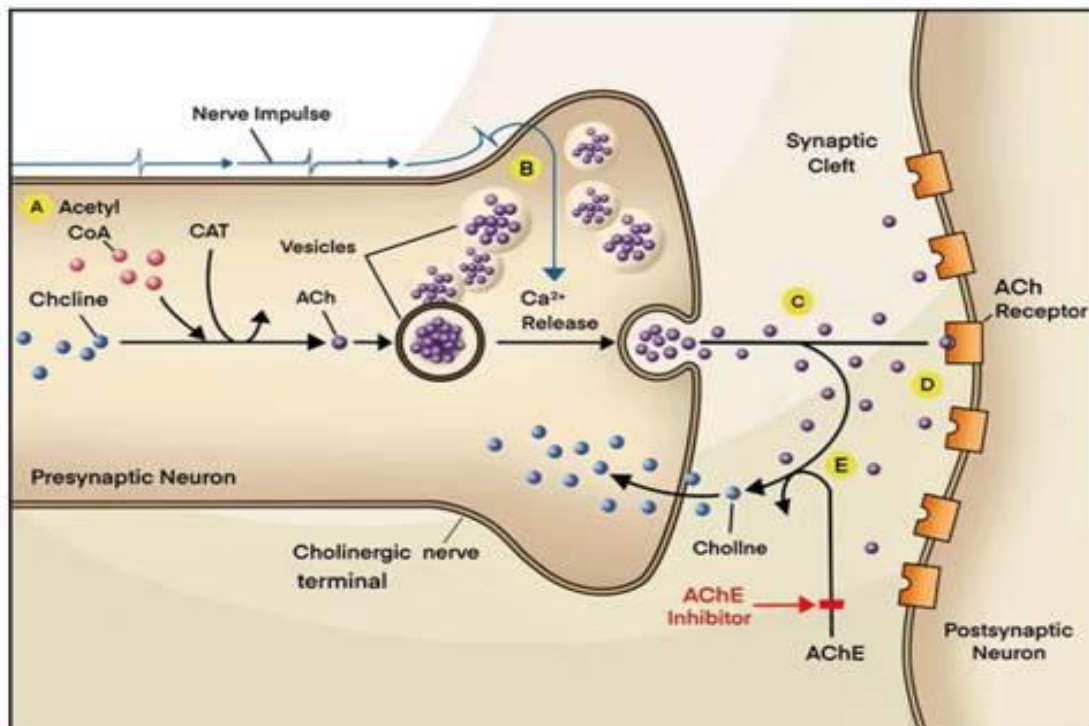
Η δονεπεζίλη έχει έγκριση από τον FDA για την ήπια έως σοβαρή νόσο Alzheimer και είναι ο πιο ευρέως συνταγογραφούμενος αναστολέας της χολινεστεράσης [47]. Μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η δονεπεζίλη έχει στατιστικά σημαντικές θετικές επιδράσεις στη νόσηση, όπως μετράται με την κλίμακα ADAS-Cog (με μεγέθη επίδρασης από -2,67 έως -3,20 μονάδες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο) [48, 49].

Η γαλανταμίνη φαίνεται να είναι αποτελεσματική για όλους τους τομείς συμπτωμάτων της AD, συμπεριλαμβανομένης της γνώσης, της λειτουργίας, της συμπεριφοράς και της συνολικής κλινικής εικόνας των ασθενών [48]. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι μπορεί να υπερτερεί έναντι άλλων θεραπειών, με μία μετα-ανάλυση να προσδιορίζει τη γαλανταμίνη ως «πρώτη επιλογή για τη θεραπεία της ΝΑ» με βάση το συνολικό της όφελος [48]. Σε κλινικές μελέτες, το φάρμακο παρουσιάζει σημαντική βελτίωση στα μεγέθη επίδρασης ADAS-Cog κατά -3,29 μονάδες σε υψηλότερες δόσεις [49].

Η ριβαστιγμίνη είναι μοναδική μεταξύ των αναστολέων της χολινεστεράσης, καθώς αναστέλλει τόσο την ακετυλοχολινεστεράση όσο και τη βουτυρυλοχολινεστεράση [50]. Η ριβαστιγμίνη διατίθεται τόσο ως φάρμακο από το στόμα όσο και ως διαδερμικό επίθεμα, με τις δύο εκδοχές να παρουσιάζουν σημαντικές γνωστικές και λειτουργικές επιδράσεις σε κλινικές δοκιμές. Έχει αποδειχθεί ότι η χρήση επιθέματος ριβαστιγμίνης έχει βελτιωμένη ανεκτικότητα και συμμόρφωση σε σύγκριση με το από του στόματος (per os) χορηγούμενο σκεύασμα [50].

Οι επιδράσεις των αναστολέων της χολινεστεράσης είναι μέτριες και προσωρινής διάρκειας [51]. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να επιβραδύνουν τον ρυθμό της γνωστικής έκπτωσης και να βελτιώσουν προσωρινά τα συμπτώματα, αλλά δεν μεταβάλλουν τη νόσο [51]. Τα ευεργετικά αποτελέσματα του φαρμάκου παρατηρούνται συνήθως 6-12 μήνες προτού η εξέλιξη της νόσου ξεπεράσει την επίδραση του φαρμάκου [51].

Οι συνήθεις παρενέργειες των αναστολέων της χολινεστεράσης περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια και απώλεια όρεξης [45]. Οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι συχνές λόγω του αυξημένου χολινεργικού τόνου και μπορεί να περιορίσουν την ανεκτικότητα σε ορισμένους ασθενείς [46]. Οι πιο σοβαρές παρενέργειες, αν και σπάνιες, περιλαμβάνουν βραδυκαρδία, συγκοπή και αυξημένο κίνδυνο πτώσης, ιδίως στους ηλικιωμένους [52].



Εικόνα 3 :Αναστολείς χολινεστεράσης:

Σχηματικό διάγραμμα της AChEI. Η ACh(ακετυλοχολίνη) που απελευθερώνεται από την προσυναπτική μεμβράνη στη συναπτική σχισμή κανονικά υδρολύεται ταχέως όταν συνδεθεί με την AChE (ακετυλοχολινεστεραση) σε χολίνη. Η χολίνη προσλαμβάνεται ξανά από τον προσυναπτικό νευρώνα για να δημιουργήσει νέα ACh. Τα άτομα με AD έχουν ανεπάρκεια ACh και τα επίπεδα ACh στον εγκέφαλό τους είναι πολύ χαμηλότερα από ό,τι στα φυσιολογικά άτομα. Οι AChEI (αναστολείς χολινεστεράσης) έχουν τη δυνατότητα να αναστείλουν τη δραστηριότητα της ACh, όταν συδεθούν μαζί της και έτσι να μπλοκάρουν την υδρόλυση της ACh. Έτσι αυξάνεται η συγκέντρωση της ACh στις συναπτικές σχισμές και να επεκτείνει τη διάρκεια δράσης της ACh, με σκοπό να περιορίσει τη γνωστική εξασθένηση των ασθενών με AD. Τα A, B, C, D, E είναι οι φάσεις A, B, C, D, E, κατά τις οποίες η ACh συντίθεται και μεταβολίζεται στο σώμα. Chen,Z.-R, et all. 2022. [245]

1.6.2. Μεμαντίνη

Η μεμαντίνη (Namenda) είναι το πρώτο και μοναδικό εγκεκριμένο από τον FDA φάρμακο για τη μέτρια έως σοβαρή νόσο Alzheimer [47]. Έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης από τους αναστολείς της χολινεστεράσης, καθώς είναι ένας μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής του υποδοχέα NMDA, που ρυθμίζει τη δραστηριότητα του γλουταμινικού για να αποτρέψει την υπερβολική εισροή ασβεστίου και τη διεγερτοτοξικότητα [53].

Κλινικές δοκιμές έχουν καταδείξει ότι η μεμαντίνη έχει σημαντικά οφέλη για τη νόσηση και τη λειτουργία ως μονοθεραπεία ή ως προσθήκη στους αναστολείς της χολινεστεράσης [53]. Στη μέτρια έως σοβαρή AD, η μεμαντίνη έχει τυποποιημένες μέσες διαφορές 0,36 για τη νόσηση, 0,21 για τη λειτουργία και 0,23 για τη συνολική κατάσταση του ασθενούς εν συγκρίσει προς

το εικονικό φάρμακο [53]. Οι εν λόγω επιδράσεις είναι κλινικά σημαντικές και μπορούν να βοηθήσουν τους ασθενείς να διατηρήσουν την ανεξαρτησία τους για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα [53].

Η συνδυαστική θεραπεία με μεμαντίνη και δονεπεζίλη είναι πιο αποτελεσματική από τη δονεπεζίλη μόνη της -στη μέτρια έως σοβαρή NA- [53]. Οι μετα-αναλύσεις καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμένη θεραπεία έχουν σημαντικά λιγότερα συμβάντα έντονης κλινικής επιδείνωσης (8,7% έναντι 20,4% με εικονικό φάρμακο και δονεπεζίλη) [53]. Η συνδυαστική θεραπεία είναι καλά ανεκτή και έχει παρόμοιο προφίλ παρενεργειών με τα μεμονωμένα φάρμακα [53].

Η μεμαντίνη μπορεί επίσης να καταστείλει νευροψυχιατρικά συμπτώματα σε ασθενείς με NA πρώιμου σταδίου που λαμβάνουν ήδη δονεπεζίλη. Σε αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της οδηγεί σε σημαντική μείωση του άγχους (28%), της κατάθλιψης (24%) και της διέγερσης (33%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο [54].

Η μεμαντίνη έχει ήπιες και καλά ανεκτές παρενέργειες [53]. Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν σύγχυση, ζάλη και πονοκέφαλο και εμφανίζονται σε παρόμοια ποσοστά με το εικονικό φάρμακο στις περισσότερες μελέτες [55].

1.6.3. Αντι-αμυλοειδικές Θεραπείες

Τα τελευταία χρόνια έχουν εγκριθεί οι πρώτες τροποποιητικές της νόσου θεραπείες που στοχεύουν στην παθολογία του β-αμυλοειδούς. Αυτά τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι τα πρώτα φάρμακα που έχουν σχεδιαστεί για να στοχεύουν στην υποκείμενη παθολογία της νόσου και όχι απλώς στη διαχείριση των συμπτωμάτων της [56].

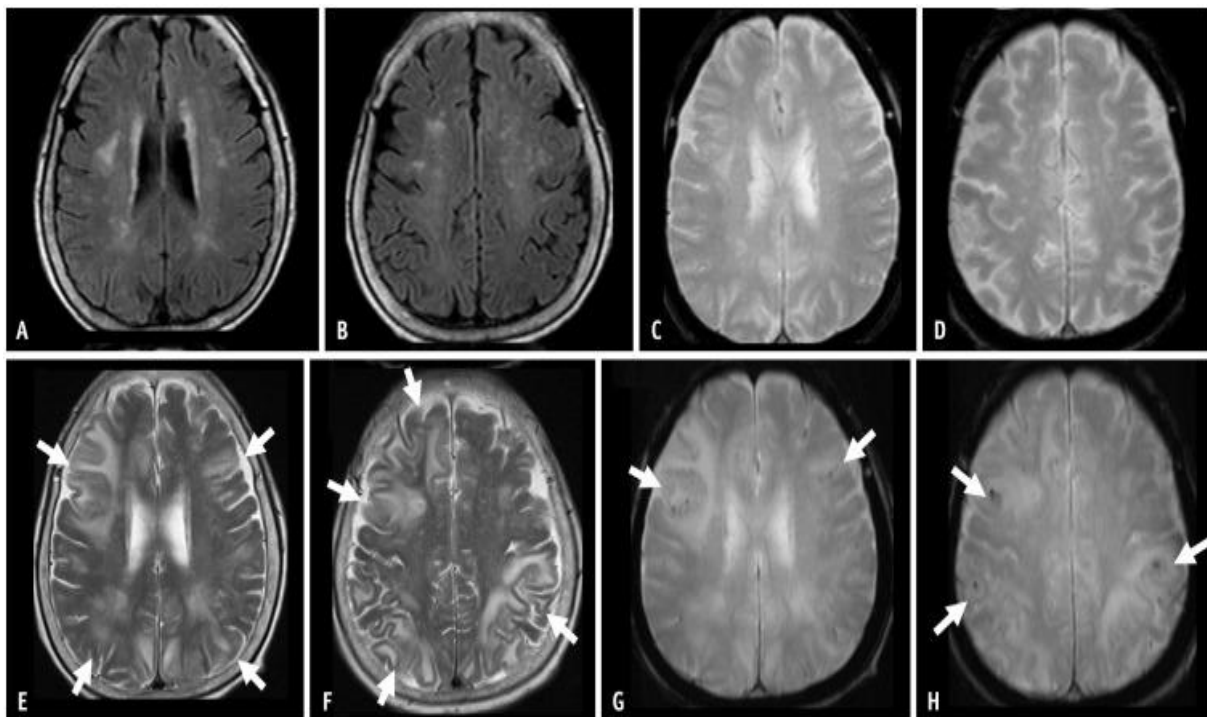
Η λεκανεμάμπη (Leqembi) εγκρίθηκε από τον FDA τον Ιανουάριο του 2023 για τη θεραπεία της πρώιμης νόσου Αλτσχάιμερ (ήπια γνωστική εξασθένηση ή ήπια άνοια με επιβεβαιωμένη παθολογία αμυλοειδούς) [57]. Το φάρμακο δεσμεύεται στα διαλυτά πρωτοϊνίδια Αβ και έχει δείξει σημαντική μείωση των αμυλοειδών πλακών στην απεικόνιση του εγκεφάλου [58]. Στη μελέτη Clarity AD, η λεκανεμάμπη επιβράδυνε τη γνωστική έκπτωση κατά 27% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, σε χρονικό διάστημα 18 μηνών [56].

Η δονανεμάμπη (Kisunla) εγκρίθηκε από τον FDA το 2024 για την πρώιμη νόσο Alzheimer [59]. Το αντίσωμα στοχεύει τις πλάκες αμυλοειδούς στον εγκέφαλο και φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικό σε ασθενείς με χαμηλή έως μεσαία παθολογία Tau [56]. Σε κλινικές δοκιμές,

η δονανεμάμπη επιβράδυνε τη γνωστική έκπτωση κατά 35% στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης και κατά 60% σε ασθενείς πρώιμου σταδίου [56].

Και τα δύο φάρμακα σχετίζονται με απεικονιστικές ανωμαλίες που σχετίζονται με το αμυλοειδές (ARIA) στον εγκέφαλο -συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος και της αιμορραγίας-, σε περίπου 24-37% των ασθενών [60]. Οι ARIA-E (οίδημα) και ARIA-H (αιμορραγία) καθιστούν αναγκαία την τακτική παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας [61]. Ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρας εγκεφαλικής αιμορραγίας έχουν αναφερθεί με αυτές τις θεραπείες [60].

Η κλινική σημασία του οφέλους των θεραπειών κατά του αμυλοειδούς είναι επίσης υπό συζήτηση [60]. Τα μεγέθη επίδρασης είναι μικρά, παρά το γεγονός ότι είναι στατιστικά σημαντικά, και είναι αβέβαιο αν οι μέτριες γνωστικές βελτιώσεις μεταφράζονται σε απτά οφέλη στην καθημερινή λειτουργικότητα [60]. Το υψηλό κόστος αυτών των φαρμάκων (υπολογίζεται σε 26.500-28.000 δολάρια ετησίως) και η περιορισμένη ασφαλιστική κάλυψη παρεμποδίζουν την ευρεία χρήση τους [62].



Εικόνα 4 :MRI εγκεφάλου με ARIA-E και ARIA-H

MRI 80χρονης ασθενούς με ήπια γνωστική εξασθένηση(A,B).Η πρώτη μαγνητική έδειξε μέτρια υπερένταση λευκής ουσίας χωρίς όμως άλλες ενδείξεις.Μετά από πέντε μήνες με αφορμή έντονους πονοκεφάλους η νέα μαγνητική έντοπίζει ARIA-E και ARIA-H. Πολυεστιακό οίδημα υψηλής έντασης σήματος (βελη E,F) και πολλαπλές μικρές αιμορραγίες(βέλη G,H). Οι παρενέργειες εξαλήφθησαν 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με μονοκλωνικό αντίσωμα .Προσαρμοσμένο από Jeong et al.(2024) © Korean J.Radiol 2024 [241]

1.6.4. Συνδυαστικές Θεραπείες

Η συνδυαστική θεραπεία με διαφορετικά φάρμακα που στοχεύουν σε πολλαπλούς μηχανισμούς αποτελεί πρόσφατη τάση στην ανάπτυξη της θεραπείας της ΝΑ. Ένας συνδυασμός σταθερής δόσης της δονεπεξίλης και της μεμαντίνης (Namzaric) έχει σήμερα εγκριθεί από τον FDA για μέτρια έως σοβαρά στάδια της AD. Αυτό το σκεύασμα συνδυάζει έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα NMDA και έναν αναστολέα της ακετυλοχολινεστεράσης σε ένα μόνο χάπι [50].

Τα κλινικά στοιχεία για τη χρήση της συνδυαστικής θεραπείας αντί της μονοθεραπείας υποστηρίζουν την ανώτερη αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής προσέγγισης [63]. Οι συνδυασμοί σταθερής δόσης οδηγούν σε συνολική κλινική βελτίωση σε περισσότερο από το 50% των ασθενών, καθώς και σε σημαντική βελτίωση των γνωστικών αποτελεσμάτων (ADAS-cog) και μείωση των συμπεριφορικών συμπτωμάτων της νόσου στην κλίμακα NPI [63].

Ένα από τα νέα φάρμακα με δυνατότητα συνδυαστικής προσέγγισης -επιπλέον της συνήθους θεραπείας- είναι το ολιγομανικό νάτριο (GV-971). Αυτό το φάρμακο, το οποίο δρα στη διαταραχή του μικροβιώματος του εντέρου, όταν χρησιμοποιήθηκε σε τριπλό συνδυασμό με τη δονεπεξίλη και τη μεμαντίνη, εκτός από την επίδραση στα φάρμακα αυτά, παρείχε επίσης βελτίωση στη γνωστική λειτουργία και στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής [39].

Η ιδέα πίσω από τη συνδυαστική θεραπεία βασίζεται στους διαφορετικούς μηχανισμούς που προκαλούν την ανάπτυξη της παθολογίας της ΝΑ. Η νόσος δεν προκαλείται από μία παθολογική διαδικασία αλλά από πολλές, όπως: ο σχηματισμός αμυλοειδικών πλακών, η ανάπτυξη νευροϊνιδιακών δεσμών, η νευροφλεγμονή, οι ανισορροπίες των νευροδιαβιβαστών και άλλες. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να είναι απαραίτητο να αποκλειστούν ταυτόχρονα διάφοροι στόχοι για να επιβραδυνθεί η ανάπτυξη της νόσου [64].

1.6.5. Θεραπευτικοί Περιορισμοί

Διάφοροι περιορισμοί στις τρέχουσες φαρμακολογικές θεραπείες της νόσου Αλτσχάιμερ υποστηρίζουν την ανάγκη περαιτέρω ανάπτυξης της θεραπείας. Όλες οι εγκεκριμένες θεραπείες είναι συμπτωματικές και όχι τροποποιητικές της νόσου. Οι συμπτωματικές θεραπείες μπορεί να είναι χρήσιμες για τη βελτίωση ή τη σταθεροποίηση των συμπτωμάτων της νόσου, αλλά δεν σταματούν ούτε αναστρέφουν την υποκείμενη διαδικασία της [51].

Οι τρέχουσες θεραπείες παρέχουν μόνο μια σύντομη περίοδο συμπτωματικής ανακούφισης, προτού η προοδευτική φύση της νόσου εξουδετερώσει τα αποτελέσματά τους. Οι σημερινόι αναστολείς της χολινεστεράσης και η μεμαντίνη είναι αποτελεσματικοί μόνο για 6-12 μήνες. Οι νεότερες θεραπείες κατά του αμυλοειδούς επιβραδύνουν μόνο σε μέτριο βαθμό τη γνωστική έκπτωση από τη νόσο Αλτσχάιμερ, δίχως να τη σταματούν ή να την αναστρέφουν [56].

Τα εμπόδια στην παράδοση περιορίζουν σημαντικά την αποτελεσματικότητα των θεραπειών. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός εμποδίζει πολλές δυνητικά αποτελεσματικές ενώσεις να φθάσουν στον εγκέφαλο σε αποτελεσματικές συγκεντρώσεις [51]. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι ιδιαίτερα περιοριστικός για τη χορήγηση μεγαλύτερων μορίων, όπως τα αντισώματα, καθώς και για τη διείσδυση στον εγκέφαλο πολλών μικρών μορίων φαρμάκων [65].

Οι ανησυχίες για την ασφάλεια περιορίζουν τη χρησιμότητα των σημερινών θεραπειών σε πολλούς ασθενείς. Οι αναστολείς της χολινεστεράσης έχουν γαστρεντερικές παρενέργειες σε μια σημαντική μειοψηφία ασθενών, ενώ οι θεραπείες κατά του αμυλοειδούς έχουν συσχετιστεί με μικρό κίνδυνο σοβαρού εγκεφαλικού οιδήματος και αιμορραγίας [60]. Αυτές οι ανησυχίες για την ασφάλεια περιορίζουν τόσο τη μέγιστη δοσολογία όσο και τη διάρκεια της θεραπείας που είναι δυνατόν να χορηγηθεί με αυτά τα φάρμακα [51].

Η ετερογένεια της νόσου μπορεί να περιορίσει περαιτέρω την ανάπτυξη επιτυχημένων θεραπειών για τη νόσο Αλτσχάιμερ. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η υποκείμενη παθολογία, οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου και το στάδιο της νόσου μπορεί να διαφέρουν σημαντικά από ασθενή σε ασθενή. Αυτή η ετερογένεια μπορεί να είναι η αιτία αποτυχίας πολλών κλινικών δοκιμών με φάρμακα -που είχαν ισχυρά προκλινικά αποτελέσματα- να δείξουν αποτελεσματικότητα σε μελέτες σε ανθρώπους [62,64].

Το κόστος και η προσβασιμότητα αποτελούν σημαντικά εμπόδια για τη θεραπεία στην πράξη. Οι νεότερες θεραπείες κατά του αμυλοειδούς κοστίζουν 26.500-28.000 δολάρια ετησίως, με απαιτούμενη τακτική παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία, γεγονός που τις καθιστά απρόσιτες για την πλειονότητα των ασθενών [62]. Ακόμα και οι παραδοσιακές θεραπείες μπορεί να είναι ακριβές, αν συμπεριληφθούν οι απαραίτητες υπηρεσίες υποστήριξης και παρακολούθησης [51].

1.6.6. Αναφορά στο Κενό

Παρά τις δεκαετίες έρευνας και τις σημαντικές επιστημονικές προόδους, ένα θεμελιώδες θεραπευτικό κενό παραμένει στη νόσο του Alzheimer (NA). Αν και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της, οι τρέχουσες θεραπείες δεν αντιμετωπίζουν τη βασική αιτία της, αποτυγχάνουν να επιβραδύνουν ή να αντιστρέψουν την εξέλιξή της και παρέχουν μόνο προσωρινή ανακούφιση από τα συμπτώματα [51].

Οι τρέχουσες θεραπείες για τη νόσο Αλτσχάιμερ, ενώ είναι σε θέση να παρέχουν προσωρινή ανακούφιση από τα συμπτώματα, δεν αντιμετωπίζουν ούτε μεταβάλλουν την αιτία της. Αντιθέτως, εστιάζει σε κυρίως στην ανακούφιση των εκδηλώσεων της πάθησης, όπως η μείωση μνήμης και των γνωστικών ικανοτήτων. Η ανικανότητα αυτή να 'χτυπηθεί' η ασθένεια στην παθολογία της, δημιουργεί ένα ευρύ χάσμα στην οριστική αντιμετώπισή της [51].

Παρά το γεγονός ότι οι υπάρχουσες θεραπευτικές μέθοδοι έχουν την ικανότητα να μειώσουν κάποιες από τις εκδηλώσεις της και να καλυτερεύσουν παροδικά την βιοτικό επίπεδο, δεν μπορούν να σταματήσουν ή να αντιστρέψουν τον προοδευτικό νευροεκφυλισμό που χαρακτηρίζει τη NA [66]. Αυτό ισχύει ακόμη και για τις πρόσφατα εγκεκριμένες θεραπείες κατά του αμυλοειδούς, οι οποίες στοχεύουν στην υποκείμενη παθολογία, αλλά έχουν καταδείξει μόνο μέτρια αποτελέσματα και δεν αποκαθιστούν τη χαμένη λειτουργικότητα [56].

Ένας από τους σημαντικότερους περιορισμούς των σημερινών θεραπειών για τη νόσο Alzheimer είναι η αδυναμία τους να σταματήσουν ή να αντιστρέψουν τη γνωστική και λειτουργική έκπτωση που σχετίζεται με τη νόσο. Αυτό έρχεται σε πλήρη αντίθεση με πολλές άλλες χρόνιες παθήσεις, όπου οι θεραπείες μπορούν να διαχειριστούν αποτελεσματικά τα συμπτώματα ή ακόμη και να επιτύχουν ύφεση.

Στη NA, ακόμη και με τη βέλτιστη θεραπεία, οι ασθενείς θα συνεχίσουν να εμφανίζουν γνωστική και λειτουργική έκπτωση [67]. Τα μέτρια και προσωρινά οφέλη που παρέχουν οι υπάρχουσες θεραπείες έρχονται σε πλήρη αντίθεση με την προοδευτική και μη αναστρέψιμη βλάβη που προκαλεί η νόσος [68].

Η πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας της NA, η οποία χαρακτηρίζεται από πολλαπλές, αλληλένδετες παθολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της συσσώρευσης αμυλοειδούς βήτα, της υπερφωσφορυλίωσης tau, της νευροφλεγμονής και της συναπτικής δυσλειτουργίας, συμβάλλει σημαντικά στο θεραπευτικό χάσμα [69]. Η αποτυχία των περισσότερων θεραπειών

ενός στόχου να έχουν σημαντικό κλινικό αντίκτυπο υποδηλώνει ότι οι στρατηγικές πολλαπλών στόχων μπορεί να είναι απαραίτητες για να υπάρξει ουσιαστικό θεραπευτικό αποτέλεσμα [64].

Η αδυναμία των περισσότερων δυνητικών θεραπευτικών ουσιών να διασχίσουν αποτελεσματικά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό συνιστά έναν επιπλέον σημαντικό περιορισμό που επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των θεραπειών της ΝΑ [70]. Αυτός ο φυσικός φραγμός, ο οποίος προστατεύει τον εγκέφαλο από δυνητικά επιβλαβείς ουσίες, περιορίζει επίσης τη χορήγηση φαρμάκων στον τόπο των παθολογικών διεργασιών, τον εγκέφαλο [67]. Οι προσεγγίσεις για την υπέρβαση αυτού του φραγμού, όπως η ρινική χορήγηση φαρμάκων ή τα συστήματα που βασίζονται σε νανοσωματίδια, αποτελούν τομείς ενεργού έρευνας [65].

Η έλλειψη στρατηγικών έγκαιρης παρέμβασης στη ΝΑ συμβάλλει σημαντικά στο θεραπευτικό κενό. Μέχρι τη στιγμή που οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα, έχει ήδη επέλθει σημαντική εγκεφαλική βλάβη [37]. Το διαγνωστικό παράδειγμα, το οποίο συχνά εντοπίζει τη ΝΑ μόνο μετά από μια σημαντική μη αναστρέψιμη νευρωνική απώλεια, περιορίζει τη δυνητική αποτελεσματικότητα της θεραπείας [71].

Η ετερογένεια στην παρουσίαση και την εξέλιξη της ΝΑ αποτελεί άλλη μια πρόκληση για την αποτελεσματική θεραπεία. Οι ασθενείς με ΝΑ μπορεί να έχουν διαφορετικές υποκείμενες παθολογίες, διαφορετικούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου και διαφορετικούς ρυθμούς εξέλιξης. Αυτή η ετερογένεια υποδηλώνει ότι οι προσεγγίσεις εξατομικευμένης ιατρικής - έναντι της τρέχουσας προσέγγισης-, μπορεί να είναι απαραίτητες για τη βέλτιστη θεραπεία [62]. Οι υπάρχουσες θεραπείες μπορεί να είναι ανεπαρκείς για την αντιμετώπιση αυτής της ετερογένειας των ασθενών [50].

Το υψηλό ποσοστό αποτυχίας των κλινικών δοκιμών στην έρευνα για τη ΝΑ αποτελεί τρανή απόδειξη του υφιστάμενου θεραπευτικού κενού. Παρά τα πολυάριθμα ελπιδοφόρα ευρήματα της προκλινικής έρευνας, η συντριπτική πλειονότητα των υποψήφιων φαρμάκων αποτυγχάνει να δείξει αποτελεσματικότητα σε δοκιμές σε ανθρώπους [72]. Αυτό υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρχουν θεμελιώδη κενά στην κατανόηση των μηχανισμών της νόσου ή περιορισμοί στις τρέχουσες ερευνητικές μεθόδους [62].

Τα οικονομικά εμπόδια στην πρόσβαση στη θεραπεία της ΝΑ (όπως το υψηλό κόστος των νεότερων θεραπειών και η περιορισμένη ασφαλιστική κάλυψη), συμβάλλουν επίσης στο θεραπευτικό κενό [62]. Με το προβλεπόμενο ετήσιο κόστος της περίθαλψης της νόσου

Alzheimer να φτάνει το 1 τρισεκατομμύριο δολάρια έως το 2050, υπάρχει επείγουσα ανάγκη για αποτελεσματικότερες και οικονομικά αποδοτικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις [10].

Με το βλέμμα στο μέλλον, καινοτόμες προσεγγίσεις που υπερβαίνουν την παραδοσιακή ανάπτυξη φαρμάκων θα είναι πιθανόν απαραίτητες για την αντιμετώπιση αυτού του θεραπευτικού κενού. Οι πιθανές στρατηγικές περιλαμβάνουν συνδυαστικές θεραπείες που στοχεύουν ταυτόχρονα σε περισσότερους από έναν στόχους, εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές βασισμένες στα χαρακτηριστικά των ασθενών, πρόωμη παρέμβαση σε προσυμπτωματικά στάδια και νέα συστήματα χορήγησης φαρμάκων, που μπορούν να διασχίσουν αποτελεσματικά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό [73].

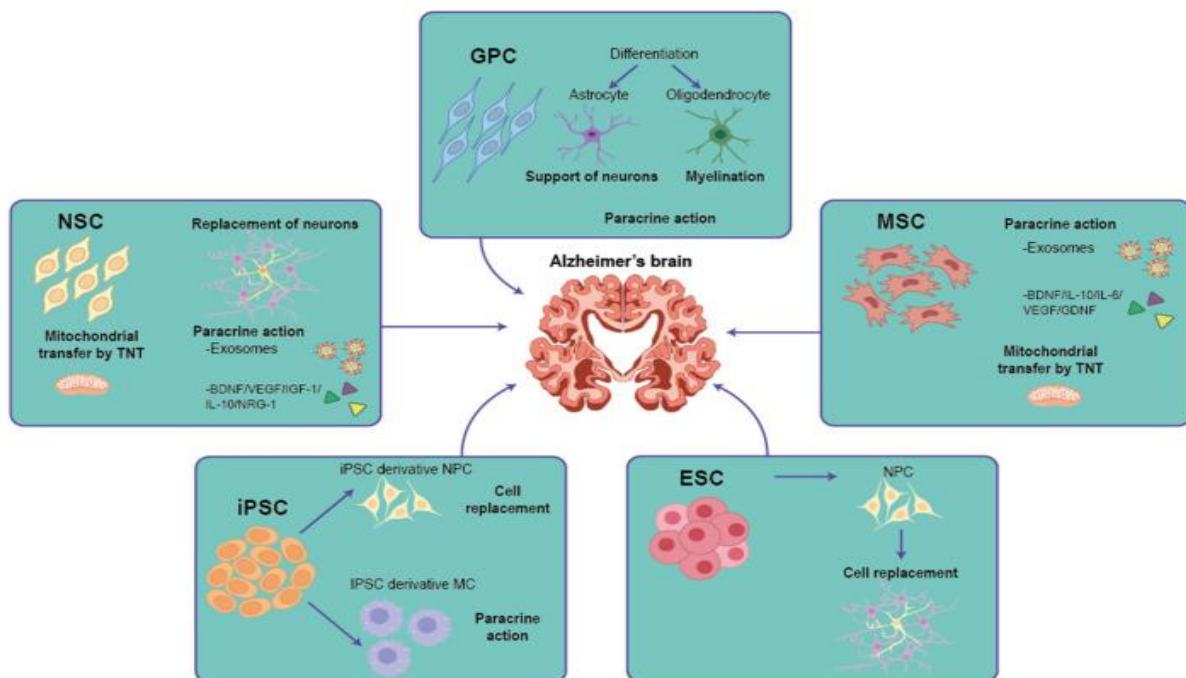
Η ανάπτυξη θεραπειών που τροποποιούν τη νόσο και μπορούν να σταματήσουν ή να αντιστρέψουν τη νευροεκφύλιση (αντί να αντιμετωπίζουν απλώς τα συμπτώματα), θα είναι καθοριστικής σημασίας για την οριστική γεφύρωση αυτού του θεραπευτικού χάσματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα βλαστικά κύτταρα είναι μια κατηγορία αδιαφοροποίητων ή μερικώς διαφοροποιημένων κυττάρων που παρουσιάζουν ιδιότητες οι οποίες τα διαφοροποιούν από τα άλλα κύτταρα του σώματος [74]. Τα βλαστικά κύτταρα έχουν την ικανότητα αυτοανανέωσης, η οποία τους επιτρέπει να διαιρούνται δυναμικά απεριόριστες φορές διατηρώντας την αδιαφοροποίητη κατάστασή τους [75]. Διαθέτουν επίσης ικανότητα που τους επιτρέπει να διαφοροποιηθούν και να γίνουν πολυδύναμα.

Η ικανότητα αυτοανανέωσης επιτρέπει τη δυναμικά απεριόριστη αναπαραγωγή τους, διατηρώντας τις ιδιότητες του κυττάρου. Οι μηχανισμοί αυτοανανέωσης περιλαμβάνουν τη χρήση μοριακών μηχανισμών που ρυθμίζουν στενά την πρόοδο μέσω του κυτταρικού κύκλου, διατηρώντας παράλληλα την πολυδυναμία τους. Τα βλαστικά κύτταρα χρησιμοποιούν το ένζυμο τελομεράση, το οποίο μπορεί να θωρακίσει το DNA και έχει αποδειχθεί ότι τους επιτρέπει να αναπαράγονται πολύ πέρα από το όριο των σωματικών κυττάρων (γνωστό και ως όριο Hayflick) [74]. Τα βλαστικά κύτταρα είναι επομένως σε θέση να αποτελέσουν ανανεώσιμη πηγή κυττάρων κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου.



Εικόνα 5 :Βλαστικά κύτταρα στο Αλτσχάιμερ

Βλαστικά κύτταρα που ερευνούνται στη νόσο Αλτσχάιμερ είτε για αντικατάσταση κυττάρων ή λόγω της παρακρινής τους δράσης. Προσαρμοσμένο από Belusova., E. et al (2024) [240]

2.2. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

2.2.1. Βάσει της Ικανότητας Διαφοροποίησης

Τα βλαστικά κύτταρα μπορούν να διαβαθμιστούν ανάλογα με την ικανότητά τους να διαφοροποιούνται. Αυτό διαμορφώνει μια ιεραρχική σειρά τύπων με φθίνουσα δυνατότητα διαφοροποίησης, από απεριόριστη σε περιορισμένη [76,77]. Οι κυριότεροι τύποι βλαστικών κυττάρων είναι οι ακόλουθοι.

2.2.1.1. Ολοδύναμα Βλαστικά Κύτταρα

Τα ολοδύναμα βλαστικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε οποιονδήποτε τύπο κυττάρου. Αυτό σημαίνει ότι μπορούν να παραχθούν όχι μόνο εμβρυϊκά κύτταρα αλλά και εξωεμβρυϊκά (εκτός εμβρύου), ώστε να κατασκευαστεί ένας ολόκληρος, βιώσιμος, οργανισμός. Τα κύτταρα αυτής της ομάδας περιλαμβάνουν το γονιμοποιημένο ωάριο και λίγα κύτταρα που προκύπτουν από τις αρχικές διαιρέσεις που συμβαίνουν μετά τη γονιμοποίηση [74,76]. Τα ολοδύναμα βλαστικά κύτταρα είναι σε θέση να δημιουργήσουν όλους τους ιστούς του σώματος καθώς και τις δομές του πλακούντα.

2.2.1.2. Πολυδύναμα Βλαστικά κύτταρα

Τα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα είναι απόγονοι των ολοδύναμων κυττάρων που έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιηθούν σε όλους σχεδόν τους κυτταρικούς τύπους που προέρχονται από τα τρία βλαστικά στρώματα (εκτόδερμα, μεσόδερμα και ενδόδερμα) [74,76] , αλλά όχι σε εξωεμβρυϊκούς ιστούς όπως ο πλακούντας. Τα κυριότερα παραδείγματα αυτής της κατηγορίας είναι τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (ESCs) και τα επαγόμενα πλειοδύναμα βλαστικά κύτταρα (iPSCs).

2.2.1.3. Μερικώς Πολυδύναμα Βλαστικά Κύτταρα

Τα μερικώς πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα έχουν πιο περιορισμένες δυνατότητες διαφοροποίησης, καθώς μπορούν να γίνουν περισσότεροι από ένας κυτταρικοί τύποι, αλλά μόνο λίγοι διαφορετικοί τύποι στενά συνδεδεμένων κυττάρων [74]. Στους ενήλικες, τα κύτταρα αυτά βρίσκονται συνήθως σε εξειδικευμένες θέσεις εντός των ιστών όπως: τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα στο μυελό των οστών (που μπορούν να δημιουργήσουν διαφορετικούς τύπους κυττάρων του αίματος), ή τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (που μπορούν να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα οστών, χόνδρου, λίπους ή μυών).

2.2.1.4. Μονοδύναμα Βλαστικά Κύτταρα

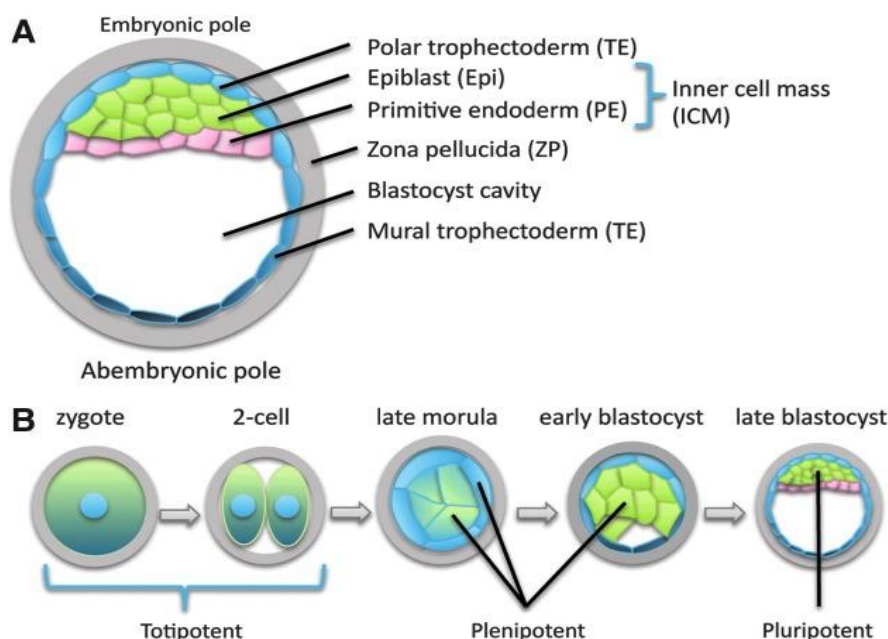
Ο πιο περιορισμένος τύπος είναι τα μονοδύναμα κύτταρα, τα οποία μπορούν να δημιουργήσουν μόνο έναν τύπο κυττάρου [74]. Εξακολουθούν να διατηρούν την ιδιότητα της αυτοανανέωσης, η οποία τα διαφοροποιεί από τους τελικώς διαφοροποιημένους κυτταρικούς τύπους.

2.2.2. Κατηγορίες Βάσει της Προέλευσης και των Εφαρμογών της Νόσου Alzheimer

2.2.2.1. Εμβρυϊκά Βλαστικά Κύτταρα (ESCs)

Ο καλύτερα καθορισμένος τύπος πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων είναι τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα [78,79]. Αυτά προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα των βλαστοκύστεων, κατά την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη (5^η έως 7^η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση). Τα ESCs παρουσιάζουν ένα πολύ υποσχόμενο θεραπευτικό δυναμικό στη ΝΑ, λόγω της ικανότητάς τους να διαφοροποιούνται σε διάφορους τύπους νευρικών κυττάρων, όπως οι νευρώνες, τα αστροκύτταρα και τα ολιγοδενδροκύτταρα [78,79].

Ειδικότερα, έχει αποδειχθεί ότι τα ESCs είναι ικανά να παράγουν βασικούς χολινεργικούς νευρώνες του πρόσθιου εγκεφάλου (BFCNs), οι οποίοι επηρεάζονται κυρίως στη ΝΑ [80]. Οι μελέτες έδειξαν ότι αυτοί οι προερχόμενοι από ESC BFCNs είναι σε θέση να ενσωματωθούν στον βασικό πρόσθιο εγκέφαλο των ποντικών μοντέλων της AD και είναι σε θέση να διασώσουν τα γνωστικά ελλείμματα παρέχοντας νέα κυκλώματα χολινεργικών νευρώνων [80]. Ωστόσο, η κλινική χρησιμότητα των ESCs περιορίζεται επί του παρόντος από διάφορα ηθικά ζητήματα, ανησυχίες για ανοσολογική απόρριψη και το ενδεχόμενο μη ρυθμισμένου κυτταρικού πολλαπλασιασμού, που προκαλεί σχηματισμό τερατώματος [78].



Εικόνα 6 :Εσωτερική κυτταρική μάζα βλαστοκύστης

: (A) Σχηματική παράσταση βλαστοκύστης. Διακρίνεται η εσωτερική κυτταρική μάζα από όπου παραλαμβάνονται τα ESCs. (B) Διαφοροποίηση γονιμοποιημένου ωαρίου από ολοδυναμία του ζυγωτού στην πολυδυναμία της ώριμης βλαστοκύστης (5^η-7^η ημέρα) Προσαρμοσμένο από Condic ML., (2014) [76]

2.2.2.2. Επαγόμενα Πολυδύναμα Βλαστικά Κύτταρα (iPSCs)

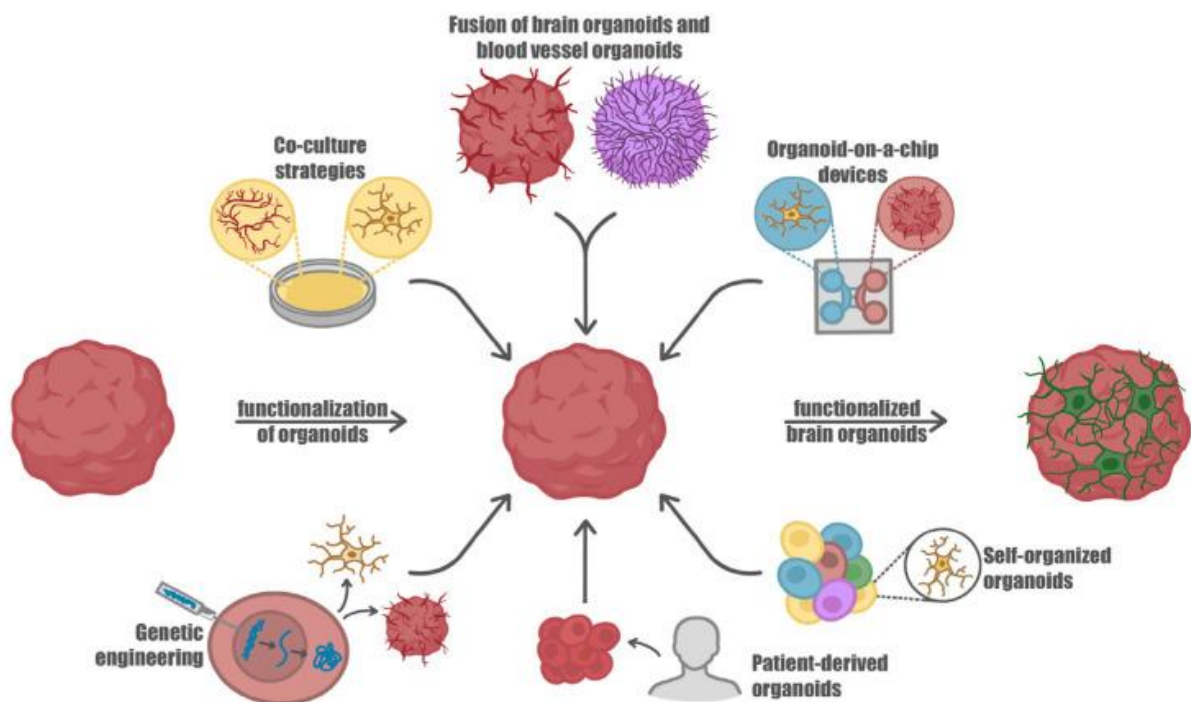
Τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (iPSC) έχουν αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική λύση έναντι των ESCs [78, 81, 82]. Τα iPSCs δημιουργούνται με τον επαναπρογραμματισμό ενήλικων σωματικών κυττάρων, όπως κύτταρα του δέρματος ή του αίματος, σε πολυδύναμη κατάσταση. Αυτό επιτυγχάνεται με την εισαγωγή ειδικών μεταγραφικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των Oct4, Sox2, Klf4 και c-Myc, στα κύτταρα [78,83].

Ως αποτέλεσμα, τα iPSCs μοιράζονται πολλά χαρακτηριστικά με τα ESCs, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης σε όλους τους κυτταρικούς τύπους του σώματος. Τα iPSCs υπερβαίνουν ορισμένα ηθικά ζητήματα που σχετίζονται με τα ESCs, καθώς δε συνεπάγονται την καταστροφή εμβρύων [78, 81, 82].

Στο πλαίσιο της ΝΑ, τα iPSCs προσφέρουν αρκετά πλεονεκτήματα. Πρώτον, μπορούν να δημιουργηθούν iPSCs ειδικά για ασθενείς από άτομα με ΝΑ, επιτρέποντας τη δημιουργία ειδικών για τον ασθενή μοντέλων της νόσου in vitro. Τα μοντέλα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μελέτη των μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών που διέπουν την

παθολογία της ΝΑ, τον εντοπισμό πιθανών φαρμακευτικών στόχων και τον έλεγχο για νέες θεραπευτικές ενώσεις [82, 83].

Δεύτερον, τα iPSC μπορούν να διαφοροποιηθούν σε ντοπαμινεργικούς νευρώνες, νευρικά προγονικά κύτταρα και άλλους σχετικούς κυτταρικούς τύπους για τη μελέτη νευροεκφυλιστικών ασθενειών [81,82]. Αυτή η ευελιξία επιτρέπει στους ερευνητές να μελετούν τη ΝΑ σε μια ποικιλία κυτταρικών τύπων και σε πιο φυσιολογικά συναφή πλαίσια. Τρίτον, η τεχνολογία iPSC επέτρεψε τη δημιουργία εγκεφαλικών οργανοειδών, τα οποία είναι τρισδιάστατες δομές που αναπαριστούν την ανάπτυξη του ανθρώπινου εγκεφάλου και την παθολογία των ασθενειών [84,85]. Αυτά τα οργανοειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μελέτη της παθογένειας της ΝΑ και τη δοκιμή πιθανών θεραπειών σε συστήματα που σχετίζονται με τον άνθρωπο.



Εικόνα 7 : Οργανοειδή εγκεφάλου

Παραγόμενα εργαστηριακά οργανοειδή, προερχόμενα από iPSCs, υποβάλλονται σε επεξεργασία ώστε να αποκτήσουν καλύτερη λειτουργικότητα και να 'προσομοιάσουν' το περιβάλλον του εγκεφάλου. Στρατηγικές όπως, συγκαλλιέργεια κυττάρων, επιτρέπουν την αλληλεπίδραση των οργανοειδών με ομάδες, όπως μικρογλοία, με σκοπό την παρατήρηση αλληλεπίδρασης μεταξύ τους. Επίσης η σύντηξη τους με οργανοειδή αγγείων οδηγεί στην οξυγόνωση, την θρέψη και την αποβολή των αποβλήτων τους. Επίσης organoid-on-a-chip συσκευές δημιουργούν πολύπλοκες συνθήκες δίνοντας την δυνατότητα πειραμάτων και υψηλού ελέγχου. Τέλος γενετική τροποποίηση κυττάρων, βοηθάει την μελέτη συγκεκριμένων γονιδίων, ενώ δημιουργία μοντέλων από κύτταρα του ασθενή προσφέρει μεγαλύτερη ευαισθησία και προσδοκίες για τον συγκεκριμένο πάσχοντα. Όλες αυτές οι μέθοδοι χρησιμοποιούνται με σκοπό την ορθότερη δημιουργία και, διαμόρφωση αυτών των τρισδιάστατων δομών. Προσαρμοσμένο από D' Antoni C., et all (2023) [84]

2.2.2.3. Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα (MSCs)

Τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα είναι ένας από τους πιο διεξοδικά διερευνημένους τύπους βλαστικών κυττάρων για θεραπευτικές προσεγγίσεις στη νόσο του Alzheimer [79, 86, 87]. Πρόκειται για έναν πληθυσμό πολυδύναμων ενήλικων βλαστικών κυττάρων που μπορούν εύκολα να απομονωθούν από πολλούς ιστούς, όπως ο μυελός των οστών, ο λιπώδης ιστός, το αίμα του ομφάλιου λώρου και ο πολτός του Wharton [79,87]. Τα MSCs προσφέρουν πιθανούς μηχανισμούς δράσης στη θεραπεία ασθενειών εκτός από την απλή αντικατάσταση κυττάρων.

Η ικανότητα των MSCs να παρέχουν θεραπευτικό όφελος στη ΝΑ οφείλεται κυρίως σε παρακρινείς μηχανισμούς και όχι στην άμεση διαφοροποίηση των κυττάρων σε νευρώνες [86,87]. Τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα απελευθερώνουν μια ποικιλία παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων νευροτροφικών παραγόντων, αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων, οι οποίοι έχει αποδειχθεί ότι έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στη νευροπροστασία και την αναγέννηση των ιστών [86]. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν τους BDNF, NGF, GDNF, καθώς και διάφορες αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες [88,87].

Κλινικές δοκιμές έχουν δείξει κάποια ελπιδοφόρα αποτελέσματα για τη χρήση των MSCs ως θεραπεία για τη ΝΑ. Μια κλινική δοκιμή με την ονομασία LAROMESTROCEL διαπίστωσε ότι η ενδοφλέβια έγχυση αλλογενών MSCs από μυελό των οστών ήταν ασφαλής και αποτελεσματική για ασθενείς με ήπια νόσο του Alzheimer [89]. Η μελέτη έδειξε ότι τα MSCs παρείχαν οφέλη στους ασθενείς μειώνοντας τη γνωστική έκπτωση και την ατροφία του εγκεφάλου. Η μελέτη έδειξε περαιτέρω ότι τα MSCs ασκούν επιδράσεις στη ρύθμιση της αγγειακής σηματοδότησης, συγκεκριμένα μέσω της αποβολής του υποδοχέα TIE2.

2.2.2.4. Νευρικά Βλαστικά Κύτταρα (NSCs)

Τα νευρικά βλαστικά κύτταρα αντιπροσωπεύουν τον πιο άμεσα σχετικό τύπο βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία νευροεκφυλιστικών ασθενειών λόγω της εγγενούς τους ικανότητας να διαφοροποιούνται σε νευρώνες, αστροκύτταρα και ολιγοδενδροκύτταρα [90, 79, 91]. Τα NSCs μπορούν να απομονωθούν από διάφορες περιοχές του ενήλικου εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένης της υποκοιλιακής ζώνης και της οδοντωτής έλικας του ιππόκαμπου, ή να παραχθούν μέσω κατευθυνόμενης διαφοροποίησης πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων.

Η μεταμόσχευση NSCs έχει επιδείξει σημαντικά θεραπευτικά οφέλη σε πολλαπλά ζωικά μοντέλα NA [92, 80, 91]. Τα οφέλη αυτά περιλαμβάνουν γνωστική βελτίωση, μείωση της παθολογίας του αμυλοειδούς βήτα και του tau, μειωμένη νευροφλεγμονή και αυξημένη συναπτική πυκνότητα [92,91]. Οι μηχανισμοί που διέπουν τις θεραπευτικές επιδράσεις των NSCs περιλαμβάνουν τόσο άμεση νευρωνική αντικατάσταση όσο και έμμεσες νευροπροστατευτικές δράσεις μέσω της έκκρισης νευροτροφικών παραγόντων και της διαμόρφωσης του εγκεφαλικού μικροπεριβάλλοντος.

Οι ενισχυμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις με τη χρήση γενετικά τροποποιημένων NSCs έχουν δείξει ιδιαίτερη υπόσχεση. Τα NSCs που έχουν τροποποιηθεί ώστε να εκφράζουν τη νεπριλυσίνη, ένα ένζυμο που αποδομεί το αμυλοειδές βήτα, επιδεικνύουν ανώτερη αποτελεσματικότητα στη μείωση της παθολογίας της AD σε σύγκριση με μη τροποποιημένα κύτταρα [93, 94, 95]. Αυτά τα τροποποιημένα NSCs παρέχουν διπλά οφέλη: νευρωνική αντικατάσταση και στοχευμένη απομάκρυνση των παθολογικών συσσωματωμάτων πρωτεϊνών.

2.2.2.5. Βλαστικά Κύτταρα Αποπιπτόντων Νεογλών Δοντιών (SHEDs)

Τα SHED αποτελούν μια εύκολα προσβάσιμη πηγή μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων με ειδικές δυνατότητες για νευρολογικές χρήσεις [96, 97, 98, 99]. Λαμβάνονται από φυσικά αποβαλλόμενα παιδικά δόντια, έχουν προέλευση από τη νευρική ακρολοφία και εκφράζουν δείκτες πολυδυναμίας και νευρώνων, γεγονός που τα καθιστά πολύτιμο εργαλείο για νευρολογικές εφαρμογές [96, 99].

Τα SHEDs έχουν δείξει σημαντικό θεραπευτικό δυναμικό σε προκλινικά μοντέλα της νόσου του Alzheimer [98, 100, 101]. Η ενδοεγκεφαλική μεταμόσχευση SHEDs μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση των γνωστικών επιδόσεων, μείωση της νευροφλεγμονής και νευροπροστασία μέσω διαφόρων μηχανισμών [98, 101]. Είναι σημαντικό ότι τα SHEDs φαίνεται να μεσολαβούν σε αυτές τις επιδράσεις κυρίως μέσω παρακρινικής σηματοδότησης και απελευθέρωσης εξοκυττάρων κυστιδίων που περιέχουν βιοδραστικά μόρια [102, 100].

Τα SHED έχουν πολλά πλεονεκτήματα, όπως μη επεμβατική συλλογή, χαμηλές ηθικές ανησυχίες, υψηλό δυναμικό πολλαπλασιασμού και αποδεδειγμένο ιστορικό ασφάλειας [103, 99]. Κλινικές δοκιμές με τη χρήση εξαρτημένων μέσων από SHEDs έχουν καταδείξει θεραπευτικά οφέλη στην αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση, υποδεικνύοντας δυνατότητες για άλλες νευροεκφυλιστικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της NA [102].

2.3. ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑ ΚΥΣΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΞΩΣΩΜΑΤΑ

Οι θεραπείες με βάση τα βλαστικά κύτταρα έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, αλλά έχουν επίσης πολλούς περιορισμούς [104, 105, 106, 107]. Μια νέα προσέγγιση που θα μπορούσε δυνητικά να ξεπεράσει πολλά από αυτά τα εμπόδια είναι η χρήση εξωκυτταρικών κυστιδίων (EVs), γνωστών και ως εξωσωμάτων, ως σύστημα μεταφοράς βλαστικών κυττάρων χωρίς κύτταρα [104,107].

2.3.1. Σύνθεση και Φορτίο

Τα EVs είναι κυστίδια που συνδέονται με μεμβράνη μεγέθους νανομέτρου (διαμέτρου 30-150nm) και εκκρίνονται από όλους τους τύπους κυττάρων. Περιέχουν πρωτεΐνες, λιπίδια, mRNAs και microRNAs (miRNAs) [108, 107, 109]. Οι πρωτεΐνες που βρίσκονται στα EVs που προέρχονται από βλαστικά κύτταρα είναι μεταξύ άλλων νευροτροφικοί παράγοντες, αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, μεταβολικά ένζυμα και δομικές πρωτεΐνες και πιστεύεται ότι συμβάλλουν κατά κύριο λόγο στις ευεργετικές επιδράσεις των EVs [110, 111, 112].

Τα microRNAs, ωστόσο, αποτελούν το σημαντικότερο φορτίο στα EVs και αντιπροσωπεύουν περίπου το 0,9-2% της συνολικής περιεκτικότητας των EV σε RNA [112, 109]. Τα microRNAs είναι μη κωδικοποιητικά RNAs μήκους περίπου 22 νουκλεοτιδίων που συνδέονται και αναστέλλουν το mRNA, καταστέλλοντας τη γονιδιακή έκφραση [112]. Μπορούν να ρυθμίσουν πολλές πτυχές των κυτταρικών διεργασιών, όπως η φλεγμονή, η απόπτωση, ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση [108,109]. Εκατοντάδες διαφορετικά microRNAs είναι πακεταρισμένα στα EVs και τουλάχιστον 600 μοναδικά είδη microRNA εντοπίστηκαν σε EVs που προέρχονται από MSCs λιπώδους ιστού [111].

2.3.2. Θεραπευτικοί Μηχανισμοί

Τα EVs που προέρχονται από βλαστικά κύτταρα έχουν πολλαπλούς θεραπευτικούς μηχανισμούς δράσης, οι οποίοι θα μπορούσαν να εφαρμοστούν στη θεραπεία της NA [104, 106, 113]. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν νευροπροστασία μέσω της χορήγησης νευροτροφικών παραγόντων, αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα μέσω της διαμόρφωσης της ανοσολογικής απόκρισης, προώθηση της νευρογένεσης και της συναπτικής πλαστικότητας και ενίσχυση της κάθαρσης του αμυλοειδούς βήτα [104, 113].

Η ικανότητα των EVs να διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό είναι ένα άλλο σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της άμεσης κυτταρικής θεραπείας [105, 107]. Τα EVs μπορούν να

χορηγηθούν μέσω διαφόρων οδών, συμπεριλαμβανομένης της ενδοφλέβιας, ενδορρινικής και ενδοκοιλιακής έγχυσης, με την ενδορρινική χορήγηση να υπόσχεται ιδιαίτερα τη στόχευση στο ΚΝΣ [105, 114].

2.4. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟ ΚΝΣ

2.4.1. Νευροπροστασία

Η θεραπεία με βλαστικά κύτταρα για τη νευροπροστασία είναι πολυδιάστατη και οι επιδράσεις αυτές θεωρούνται συμπληρωματικές [115, 116, 117]. Οι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την έκκριση νευροτροφικών παραγόντων (BDNF, NGF και GDNF) για την προώθηση της επιβίωσης των νευρώνων και την πρόληψη της απόπτωσης [88, 118, 119]. Η ρύθμιση του οξειδωτικού στρες και της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, που αποτελούν κύρια παθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer, μεταβάλλονται επίσης από τη θεραπεία με βλαστικά κύτταρα [101, 120].

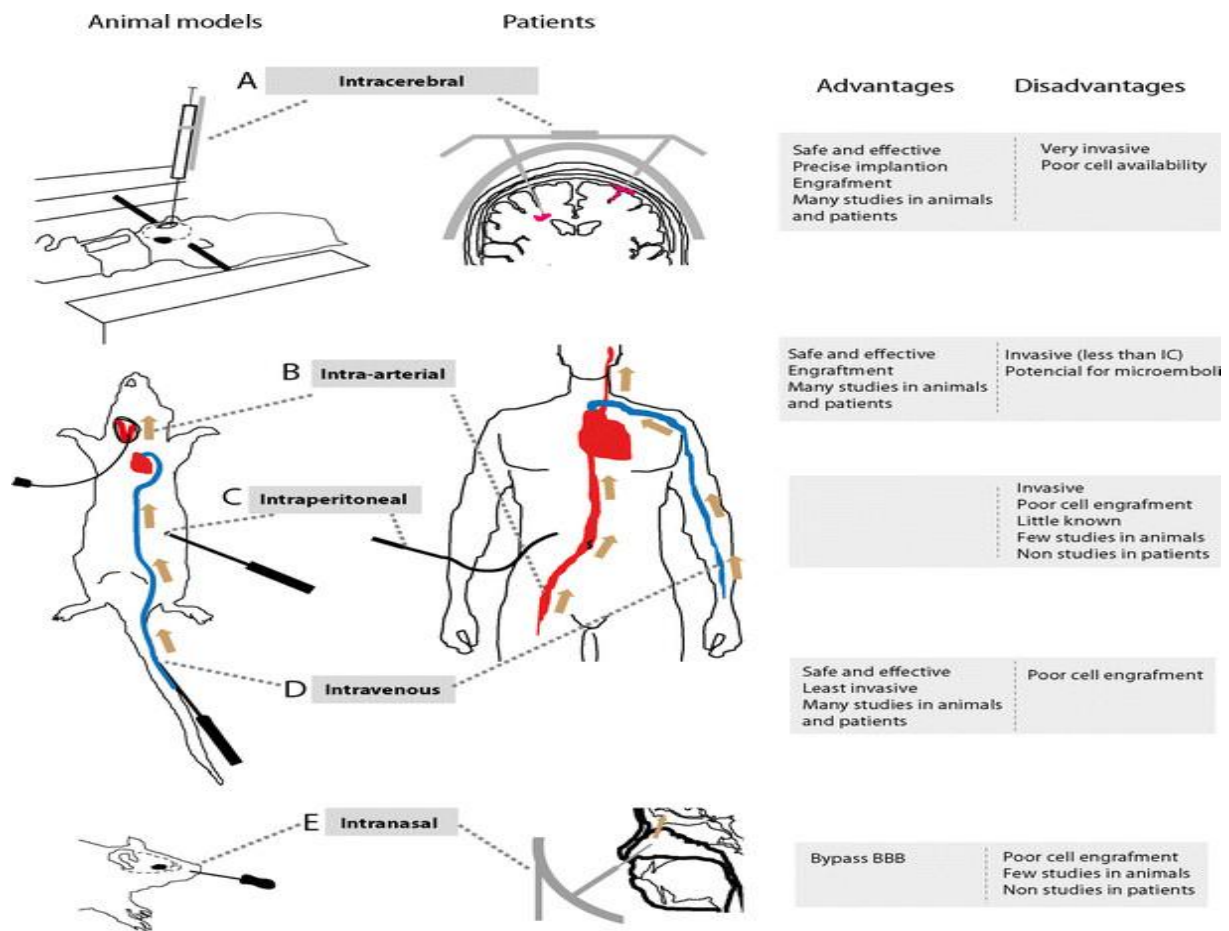
2.4.2. Αναγέννηση Ιστών

Τα βλαστικά κύτταρα μπορούν να αποκαταστήσουν τη λειτουργία των ιστών μέσω της άμεσης αντικατάστασης των κυττάρων και της έμμεσης ενίσχυσης των ενδογενών διαδικασιών επιδιόρθωσης [121,115]. Τα νευρικά βλαστικά κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε λειτουργικούς νευρώνες που ενσωματώνονται σε νευρικά κυκλώματα και τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα μπορούν να προωθήσουν την αποκατάσταση των ιστών μέσω παρακρινικής σηματοδότησης [88,87,121].

2.4.3. Αντιφλεγμονώδης Δράση

Η νευροφλεγμονή είναι μια βασική παθολογική διαδικασία στη ΝΑ και τα βλαστικά κύτταρα παρουσιάζουν ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [122,123,124]. Τα MSCs και τα παραγόμενα από αυτά EVs μπορούν να αναστείλουν την ενεργοποίηση των μικρογλοίων, να μειώσουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και να ενισχύσουν την έκφραση αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών [87,89,113].

2.5. ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ



Εικόνα 8 : Κύριοι οδοί χορήγησης βλαστικών κυττάρων

Σε κλινικές και προκλινικές μελέτες. (α) Ενδοεγκεφαλική, (β) ενδοαρτηριακή, (γ) ενδορινική. Προσαρμοσμένη από Rodriguez-Frotus et al., (2016) [243]

2.5.1. Ενδοφλέβια Χορήγηση

Η ενδοφλέβια (IV) χορήγηση είναι η πιο κλινικά σημαντική και εκτενώς διερευνημένη οδός χορήγησης βλαστικών κυττάρων [79,89,125]. Η ενδοφλέβια χορήγηση έχει τα πλεονεκτήματα ότι είναι μη επεμβατική, επιτρέπει τη χορήγηση μεγάλων δόσεων και έχει αποδειχθεί ασφαλής σε κλινικές δοκιμές [89]. Οι περιορισμοί της ενδοφλέβιας χορήγησης είναι η παγίδευση των κυττάρων στα περιφερικά όργανα (κυρίως στους πνεύμονες, το ήπαρ και τον σπλήνα) και η αδυναμία διέλευσης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού [125].

2.5.2. Ενδοεγκεφαλική και Ενδοκοιλιακή Χορήγηση

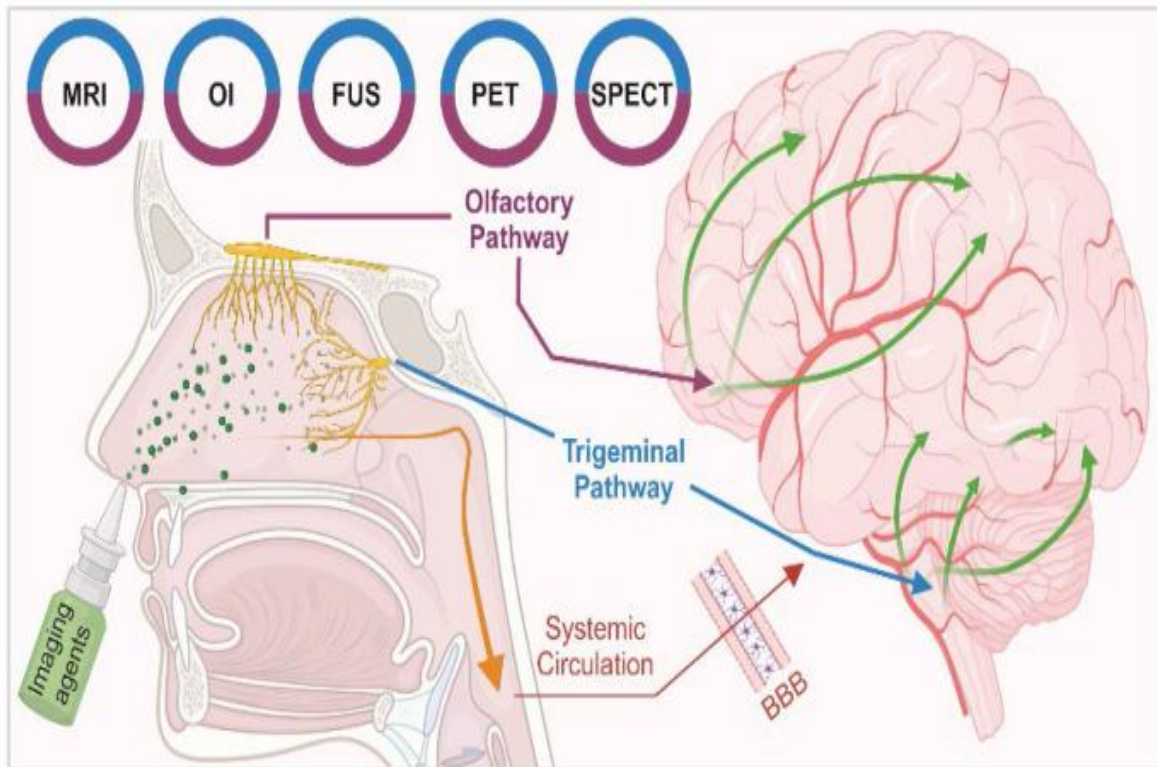
Η άμεση ενδοεγκεφαλική έγχυση επιτρέπει την ακριβή τοποθέτηση των κυττάρων και υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις κυττάρων [125, 91]. Σε πολλές προκλινικές μελέτες, η μέθοδος αυτή ήταν αποτελεσματική [91,94], με τα κύτταρα να ενσωματώνονται και να επιβιώνουν καλά στις στοχευόμενες περιοχές του εγκεφάλου. Ωστόσο, ο επεμβατικός χαρακτήρας της διαδικασίας περιορίζει την κλινική της χρήση [125]. Επιπλέον, οι κίνδυνοι μόλυνσης, αιμορραγίας και βλάβης των γύρω υγιών ιστών είναι πιθανοί.

2.5.3. Ενδορινική Χορήγηση

Η ενδορινική χορήγηση έχει προταθεί ως μη επεμβατική εναλλακτική οδός χορήγησης βλαστικών κυττάρων στον εγκέφαλο [126, 127, 128]. Η παράδοση μέσω της ενδορινικής οδού αξιοποιεί τα φυσικά οσφρητικά και τρίδυμα νευρικά συστήματα για την παράκαμψη του BBB [127, 128]. Η παράδοση κυττάρων απευθείας στον εγκέφαλο μέσω της ενδορινικής οδού έχει αποδειχθεί ότι διανέμει τα βλαστικά κύτταρα σε ολόκληρο τον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένου του οσφρητικού βολβού, του ιπόκαμπου, του φλοιού και της παρεγκεφαλίδας [127].

Τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου περιλαμβάνουν τη μη επεμβατική χορήγηση, την αποφυγή της συστηματικής κυκλοφορίας, την περιορισμένη έκθεση στα περιφερικά όργανα και τη δυνατότητα επανειλημμένης χορήγησης κυττάρων [127,128]. Στα μειονεκτήματα της ενδορινικής οδού χορήγησης περιλαμβάνονται οι μικροί όγκοι έγχυσης και η ανάγκη περαιτέρω βελτιστοποίησης για κλινική μετάφραση [127].

Πιθανές οδοί εισόδου ουσιών στον εγκέφαλο μέσω της ινσουλινοαντίδρασης (INA) (για παράδειγμα σε τρωκτικά). Μετά από ενδορινική ένεση στη ρινική κοιλότητα των τρωκτικών, τα φάρμακα ή τα κύτταρα μεταφέρονται μέσω των ενδοκυτταρικών ή/και παρακυτταρικών οδών και διέρχονται από το οσφρητικό επιθήλιο και φτάνουν στον οσφρητικό βολβό κατά μήκος του οσφρητικού νεύρου ή διέρχονται από το αναπνευστικό επιθήλιο για να φτάσουν στον οσφρητικό βολβό/εγκεφαλικό στέλεχος κατά μήκος των οφθαλμικών ή άνω γναθιαίων κλάδων του τριδύμου νεύρου. Αφού φτάσουν στο ΚΝΣ, τα φάρμακα ή τα κύτταρα κατανέμονται περαιτέρω στον εγκέφαλο μέσω του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ή/και των περιαγγειακών χώρων.



Εικόνα 9 :Χορήγηση κυττάρων μέσω της ρινικής οδού.

Με διαφορετικά χρώματα (μωβ, μπλε, πορτοκαλί) διακρίνονται η οσφρητική οδός, η τρίδυμη και δευτερογενής συστηματική οδός μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Χρησιμοποιούνται διαφορετικές τεχνικές απεικόνισης για την παρακολούθηση της πορείας των κυττάρων όπως μαγνητική τομογραφία (MRI),οπτική απεικόνιση (OI), εστιασμένος υπέρηχος(FUS),πυρηνική απεικόνιση με ραδιοϊχνηθές(SPECT),τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων(PET).Προσαρμοσμένο από Abdallah Almahmoud et al. (2024) [242]

2.5.4. Ενδοαρτηριακή Χορήγηση

Η ενδοαρτηριακή χορήγηση, σε σύγκριση με την ενδοφλέβια, μπορεί να προσφέρει καλύτερη στόχευση στον εγκέφαλο, αποφεύγοντας παράλληλα την επεμβατικότητα της άμεσης έγχυσης στον εγκέφαλο [125]. Επιπλέον, είναι δυνατός μεγαλύτερος όγκος έγχυσης και ευρεία κατανομή στον εγκεφαλικό ιστό σε σύγκριση με την ενδοεγκεφαλική έγχυση. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή μπορεί να σχετίζεται με αγγειακές επιπλοκές(θρόμβωση,αιμοραγία) και απαιτεί εξειδικευμένη τεχνική εμπειρογνωμοσύνη [125], γεγονός που δικαιολογεί την σπάνια χρήση της σε μελέτες.

2.6. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

2.6.1. Ανοσορρύθμιση και Αντιφλεγμονώδης Δράση

Τα βλαστικά κύτταρα διαθέτουν σημαντικές ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες που μπορούν να μετριάσουν τη χρόνια νευροφλεγμονή που παρατηρείται στη νόσο Αλτσχάιμερ [122, 123, 124]. Αυτό περιλαμβάνει την αναστολή της μικρογλοιακής ενεργοποίησης, την αλλαγή του φαινότυπου των αστροκυττάρων και τη ρύθμιση της διήθησης των περιφερικών ανοσοκυττάρων [123, 124].

Ειδικότερα, τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη μείωση της νευροφλεγμονής, την οποία επιτυγχάνουν με την έκκριση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-10, ο TGF-β και η IL-6 [89, 113]. Αυτές οι κυτταροκίνες ενθαρρύνουν τη μετατόπιση της μικρογλοίας από έναν προφλεγμονώδη φαινότυπο M1 σε έναν επανορθωτικό φαινότυπο M2, μειώνοντας τις ιστικές βλάβες [123].

2.6.2. Νευροτροφική Υποστήριξη

Η έκκριση νευροτροφικών παραγόντων είναι ένας θεμελιώδης μηχανισμός με τον οποίο τα βλαστικά κύτταρα ασκούν νευροπροστατευτικά αποτελέσματα [88, 118, 119]. Στους σημαντικούς νευροτροφικούς παράγοντες περιλαμβάνονται ο BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), ο NGF (Nerve Growth Factor) και ο GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor), οι οποίοι προωθούν την πλαστικότητα των συνάψεων, βοηθούν τη δράση των χολινεργικών νευρώνων και έχουν ευρεία νευροπροστατευτική δράση, αντίστοιχα [88, 119].

Γενετικά τροποποιημένα βλαστικά κύτταρα που υπερεκφράζουν συγκεκριμένους νευροτροφικούς παράγοντες έχουν δείξει ενισχυμένα θεραπευτικά αποτελέσματα [129, 119, 130]. Για παράδειγμα, τα MSCs που έχουν τροποποιηθεί ώστε να υπερεκφράζουν τον BDNF έχουν επιδείξει ανώτερες νευροπροστατευτικές επιδράσεις και βελτιωμένα λειτουργικά αποτελέσματα σε μοντέλα νευροεκφυλιστικών νόσων [119].

2.6.3. Μείωση της Παθολογίας του Αμυλοειδούς και του Tau

Τα βλαστικά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να στοχεύσουν άμεσα τα παθολογικά χαρακτηριστικά της ΝΑ μέσω πολλαπλών οδών [93, 131, 94]. Η μεταμόσχευση νευρικών βλαστικών κυττάρων που έχουν τροποποιηθεί ώστε να υπερεκφράζουν το ένζυμο

αποικοδόμησης του αμυλοειδούς βήτα, τη νεπριλυσίνη, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της παθολογίας της πλάκας και σε συνοδά γνωστικά οφέλη [93, 94, 95]. Επιπλέον, τα εξωκυτταρικά κυστίδια που προέρχονται από βλαστικά κύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη χορήγηση θεραπευτικών μορίων που μεταβάλλουν την παραγωγή και την κάθαρση του αμυλοειδούς [132, 114, 131]. Αυτές οι μέθοδοι υπόσχονται να στοχεύσουν στους υποκείμενους παθολογικούς μηχανισμούς της ΝΑ και όχι σε συμπτωματικές θεραπείες.

2.6.4. Μείωση του Οξειδωτικού Στρες και της Μιτοχονδριακής Δυσλειτουργίας

Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και το οξειδωτικό στρες είναι βασικά παθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου του Alzheimer που μπορούν να στοχευθούν με τη θεραπεία με βλαστικά κύτταρα [101, 120, 116]. Έχει αποδειχθεί ότι η μεταμόσχευση SHED βελτιώνει τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και τους δείκτες οξειδωτικού στρες σε μοντέλα ΝΑ [101].

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την παροχή αντιοξειδωτικών ενζύμων, την βελτιστοποίηση των οδών βιογένεσης των μιτοχονδρίων και τη ενίσχυση του μεταβολισμού της κυτταρικής ενέργειας [101, 116]. Αυτές οι επιδράσεις συμβάλλουν στη συνολική νευροπροστασία και τη λειτουργική αποκατάσταση.

2.6.5. Επανενεργοποίηση της Νευρογένεσης

Η εξασθένιση της νευρογένεσης των ενηλίκων είναι ένα σχετικά ανεξερεύνητο παθολογικό χαρακτηριστικό της AD [121, 133, 134]. Η ενδογενής νευρογένεση μπορεί να προαχθεί από τη θεραπεία με βλαστικά κύτταρα μέσω πολυάριθμων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της έκκρισης προ-νευρογενετικών παραγόντων, της διαμόρφωσης της νευρογενετικής κόγχης και της άμεσης κυτταρικής αντικατάστασης [121, 135].

Πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει τη νευρογένεση ως έναν αναδυόμενο θεραπευτικό στόχο για τη ΝΑ, επιπλέον των σημερινών θεραπειών που αποσκοπούν στη βελτίωση της παθολογίας του αμυλοειδούς και του tau [121, 136]. Η ικανότητα της θεραπείας με βλαστικά κύτταρα να ενισχύει τόσο τη νευρογένεση όσο και τη συναπτική πλαστικότητα καθιστά τη θεραπεία αυτή μια ιδιαίτερα υποσχόμενη θεραπεία για την πολύπλοκη παθολογία της ΝΑ.

2.7. ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ

2.7.1. Γενετικά Τροποποιημένα Βλαστικά Κύτταρα

Εκτός από τις γενετικές τροποποιήσεις για να γίνουν πιο συμβατά, τα βλαστικά κύτταρα μπορούν να τροποποιηθούν για άλλους σκοπούς που μπορούν να βελτιώσουν το θεραπευτικό τους δυναμικό [93, 118, 129, 119]. Για παράδειγμα, τα βλαστικά κύτταρα μπορούν να τροποποιηθούν ώστε να εκκρίνουν μια θεραπευτική πρωτεΐνη, όπως η νεπρολυσίνη, για να βοηθήσουν στην αποικοδόμηση του αμυλοειδούς βήτα ή του BDNF για να παρέχουν αυξημένη νευροπροστασία [93, 129, 119].

Η τροποποίηση μπορεί να γίνει μέσω μεταγωγής, μέσω ιικού φορέα, ηλεκτρομόσχευσης πλασμιδιακού DNA ή γονιδιακής επεξεργασίας CRISPR-Cas99 [118, 85]. Τα τροποποιημένα κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένο θεραπευτικό όφελος, ενώ διατηρούν τις βασικές ιδιότητες των βλαστικών κυττάρων τους [93, 119].

2.7.2. Τρισδιάστατα Βιοεκτυπωμένα Ικριώματα και Νανοϋλικά

Η τεχνολογία τρισδιάστατης (3D) βιοεκτύπωσης παρουσιάζει νέες στρατηγικές για τη βελτίωση της επιβίωσης, της ενσωμάτωσης και της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας των βλαστικών κυττάρων [84, 85]. Τα βιοεκτυπωμένα ικριώματα μπορούν να προσφέρουν δομική υποστήριξη, ελεγχόμενη απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων και οργανωμένη κυτταρική αρχιτεκτονική που διευκολύνει τον κατάλληλο σχηματισμό νευρωνικών δικτύων [84].

Τα συστήματα χορήγησης με βάση νανοϋλικά μπορούν να βελτιώσουν τη στόχευση των βλαστικών κυττάρων, να προστατεύσουν τα κύτταρα από εχθρικά μικροπεριβάλλοντα και να επιτρέψουν την ελεγχόμενη απελευθέρωση θεραπευτικών μορίων²⁰. Αυτές οι προσεγγίσεις αντανακλούν τη σύγκλιση της βιολογίας των βλαστικών κυττάρων με την προηγμένη επιστήμη και μηχανική των υλικών.

2.7.3. Οργανοειδή

Οι νευροεπιστήμονες χρησιμοποιούν εγκεφαλικά οργανοειδή από iPSC για τη μοντελοποίηση της παθογένειας της νόσου Αλτσχάιμερ και τη δοκιμή φαρμάκων [84, 85, 137]. Αυτοί οι τρισδιάστατοι ιστοί που μοιάζουν με τον εγκέφαλο μπορούν να μιμηθούν πτυχές της ανάπτυξης και της παθολογίας του ανθρώπινου εγκεφάλου [84, 137].

Τα οργανοειδή επιτρέπουν διαλογή υψηλής απόδοσης, ανάπτυξη θεραπειών ειδικά για ασθενείς και μηχανιστικές μελέτες που είναι δύσκολες σε παραδοσιακές 2D καλλιέργειες ή ζωικά μοντέλα [84, 85]. Η συμπερίληψη διαφόρων τύπων κυττάρων, όπως η μικρογλοία και τα αγγειακά συστατικά, αυξάνει τη συνάφεια του μοντέλου [84].

2.8. ΑΣΦΑΛΕΙΑ -ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ -ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

2.8.1. Κίνδυνος Καρκινογένεσης

Ο κίνδυνος εμφάνισης όγκων αποτελεί σοβαρό ζήτημα ασφάλειας, ιδίως για τα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα, όπως τα ESC και τα iPSC [78, 138, 139]. Τα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα έχουν εγγενή κίνδυνο σχηματισμού τερατώματος εάν μεταμοσχευθούν αδιαφοροποίητα [78]. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο οι περισσότεροι ερευνητές προτιμούν τη χρήση πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων, όπως τα MSCs ή τα NSCs, ή την ακανθοκυτταρική προσέγγιση των εξωκυτταρικών κυστιδίων που αποτρέπει τον κίνδυνο δημιουργίας όγκων [138, 139].

2.8.2. Ανοσογονικότητα

Η ανοσολογική απόρριψη των αλλογενών κυττάρων αποτελεί βασικό ζήτημα με αυτού του είδους τις θεραπείες με βλαστικά κύτταρα [139, 140]. Οι αυτόλογες προσεγγίσεις προφανώς δεν έχουν αυτό το πρόβλημα [139], αλλά δεν θα ήταν κατάλληλες για όλες τις κλινικές ρυθμίσεις. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι τα εξωκυτταρικά κυστίδια και τα iPSC έχουν χαμηλότερη ανοσογονικότητα σε σύγκριση με άλλους τύπους κυττάρων [104, 140], γεγονός που μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική πηγή.

2.8.3. Πρότυπα GMP

Η μετάβαση σε κλινική εφαρμογή απαιτεί την κατασκευή βλαστικών κυττάρων σύμφωνα με τα πρότυπα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής (GMP) [141, 139, 140]. Οι κατευθυντήριες γραμμές GMP, οι οποίες περιγράφουν ελεγχόμενες μεθόδους παραγωγής με εκτεταμένες δοκιμές ελέγχου ποιότητας και τεκμηρίωση [141, 139], θεσπίζονται για να παρέχουν σταθερή ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των κυττάρων.

Αυτές περιλαμβάνουν έλεγχο των δοτών και συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, συνθήκες καλλιέργειας xenofree, χαρακτηρισμό του κυτταρικού προϊόντος, δοκιμές στειρότητας και

μελέτες μακροχρόνιας σταθερότητας [139, 140]. Η εφαρμογή των προτύπων GMP είναι δαπανηρή.

2.8.4. Δεοντολογικοί Προβληματισμοί

Οι ηθικοί προβληματισμοί που σχετίζονται με τη χρήση των βλαστικών κυττάρων διαφέρουν επίσης ανάλογα με τον τύπο των βλαστικών κυττάρων [78,140]. Τα ESC συνδέονται με το μείζον ηθικό ζήτημα της καταστροφής εμβρύων, ενώ τα iPSC, τα MSC και τα SHED παρουσιάζουν μόνο ένα μικρό ηθικό εμπόδιο [78, 99, 140]. Η απομόνωση SHED από φυσικά αποβαλλόμενα δόντια αποτελεί μια ακόμη πιο ευνοϊκή από ηθική άποψη πηγή [99].

2.8.5. Απαιτήσεις Κλινικής Τεκμηρίωσης

Η μετάβαση των θεραπειών με βλαστικά κύτταρα στην κλινική μετριάζεται από την ανάγκη για περισσότερα προκλινικά και κλινικά στοιχεία [138, 139, 140]. Ειδικότερα, απαιτούνται περισσότερες πολυκεντρικές, ελεγχόμενες μελέτες Φάσης III για την παροχή ενός σαφούς προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας [92, 138]. Πρέπει να τυποποιηθούν οι μετρήσεις αποτελεσμάτων, να βελτιστοποιηθούν τα πρωτόκολλα χορήγησης και να χαρακτηριστεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια.

2.9. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑ ΚΥΣΤΙΔΙΑ – ΜΟΡΙΑΚΟ ΦΟΡΤΙΟ

Τα εξωκυττάρια κυστίδια μπορεί να αντιπροσωπεύουν την επόμενη γενιά στην αναγεννητική ιατρική, παρέχοντας την υπόσχεση των βλαστικών κυττάρων χωρίς κάποιους από τους κινδύνους και τους περιορισμούς [104, 105, 107]. Ως φυσικά νανοσωματίδια, τα EVs μπορούν να λειτουργήσουν ως εξαιρετικά εξελιγμένα οχήματα μεταφοράς ενός περίπλοκου μείγματος βιοδραστικών μορίων.

2.9.1. Συστατικά Πρωτεϊνών

Μελέτες πρωτεομικής έχουν διαπιστώσει ότι το φορτίο EV που προέρχεται από βλαστικά κύτταρα περιέχει εκατοντάδες μοναδικά είδη πρωτεϊνών με διάφορες λειτουργίες [110, 111, 112]. Σε αυτά περιλαμβάνονται δομικές και ικριώδεις πρωτεΐνες (ακτίνη, τουμπουλίνη), μεταβολικά ένζυμα (γλυκολυτικά ένζυμα με ικανότητα παραγωγής ATP), μόρια σηματοδότησης και νευροτροφικοί παράγοντες [110, 112].

Έχει αποδειχθεί ότι τα πρωτεώματα των EV σχετίζονται με βασικές κυτταρικές λειτουργίες, όπως η κυτταρική προσκόλληση, η μετανάστευση, η ανοσολογική λειτουργία, η μετάφραση πρωτεϊνών και η επεξεργασία RNA [142]. Οι πρωτεΐνες EV από διάφορες πηγές βλαστικών κυττάρων έχει επίσης αποδειχθεί ότι διαφέρουν μεταξύ τους, όπως μεταξύ των MSCs που προέρχονται από το μυελό των οστών, των κυττάρων που προέρχονται από την καρδιά και των MSCs που προέρχονται από τον ομφάλιο λώρο [142].

2.9.2. Περιεχόμενο και Λειτουργία MicroRNA

Τα microRNAs αποτελούν το πιο διερευνημένο μέρος του φορτίου των EV, λόγω της ισχυρής επιρροής τους στη ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων-στόχων [108, 107, 109]. Εκατοντάδες διαφορετικά miRNAs βρέθηκαν σε EVs που προέρχονται από βλαστικά κύτταρα και περισσότερα από 600 είδη miRNA ανιχνεύθηκαν σε EVs που εκκρίνονται από MSCs που προέρχονται από λιπώδη ιστό [111].

Εξέχοντα παραδείγματα θεραπευτικών miRNAs που εντοπίστηκαν σε EVs βλαστικών κυττάρων είναι ο miR-124 (αντι-νευροφλεγμονή), η οικογένεια miR-29 (αντι-ινωτική), ο miR-133 (νευροπροστασία) και ο miR-206 (ρύθμιση του BDNF) [108, 143, 113]. Αυτά τα miRNA μπορούν να επηρεάσουν πολλά μονοπάτια ταυτόχρονα και, ως εκ τούτου, μπορούν να έχουν τον πολυ-στόχο που είναι απαραίτητος για τη θεραπεία πολύπλοκων καταστάσεων όπως η ΝΑ.

Τα τροποποιημένα EVs για τον εμπλουτισμό ορισμένων θεραπευτικών miRNAs ή για τη φόρτιση των EVs με νέα miRNAs αποτελούν πρόσθετες στρατηγικές για τη βελτίωση του θεραπευτικού δυναμικού των EVs [132, 114, 144]. Αυτές οι στρατηγικές αποτελούν το επόμενο σύνορο στην ανάπτυξη θεραπευτικών προϊόντων με βάση τα EV νέας γενιάς.

Συνοψίζοντας, παρουσιάσαμε μια λεπτομερή επισκόπηση των βλαστικών κυττάρων, της χρήσης τους στη νόσο του Alzheimer και των προκλήσεών τους. Οι τομείς της βιολογίας των βλαστικών κυττάρων, της βιομηχανικής και της ανάπτυξης συστημάτων χορήγησης αναμένεται να συνεχίσουν να παρουσιάζουν συναρπαστικές προόδους τα επόμενα χρόνια οι οποίες θα μεταβάλλουν την καταπολέμηση των εκφυλιστικών διαταραχών του εγκεφάλου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

3.1. ΑΝΙΑΤΗ ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

Μια από τις πιο διαβόητες ασθένειες σήμερα, η νόσος του Alzheimer (NA) είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή χωρίς θεραπεία [145, 146]. Είναι μια πάθηση του εγκεφάλου που προκαλεί απώλεια μνήμης και γνωστική έκπτωση, επηρεάζοντας σταδιακά τις ικανότητες των ασθενών να εκτελούν τις συνήθεις καθημερινές εργασίες. Ο επιπολασμός της NA σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω προβλέπεται να αυξηθεί από 7,2 εκατομμύρια το 2025 σε 13,8 εκατομμύρια το 2060 χωρίς την ανάπτυξη ενός φαρμάκου που να τροποποιεί τη νόσο [147].

Η NA αποκαλείται εδώ και χρόνια διαταραχή, η οποία είναι μη αναστρέψιμη και ανίατη [145], χωρίς σημάδια βελτίωσης. Η γενική συναίνεση της επιστημονικής κοινότητας είναι ότι απαιτείται μια νέα θεραπευτική στρατηγική για τη διαχείριση της νόσου. Ένας από τους λόγους για το ανίατο της νόσου είναι η πολύπλευρη φύση της παθολογίας της νόσου.

Στη NA έχουν προταθεί τουλάχιστον πέντε αλληλένδετες παθολογικές διεργασίες, όπως η εναπόθεση πλάκας αμυλοειδούς-β, ο σχηματισμός νευροϊνδιακών συμπλεγμάτων, η νευροφλεγμονή, η συναπτική ανεπάρκεια και ο θάνατος των νευρικών κυττάρων [148, 149]. Η πολυπλοκότητα της νόσου είναι πιθανότατα ο λόγος πίσω από τη γενική αναποτελεσματικότητα των σημερινών θεραπειών.

Η NA αντιμετωπίζεται συμπτωματικά, αλλά κανένα από τα υπάρχοντα φάρμακα δεν έχει αποδεδειγμένη ικανότητα να ανακόπτει την εξέλιξη της νόσου [145, 150]. Επιπλέον, η νόσος δεν επηρεάζει μόνο τους ασθενείς αλλά και τις οικογένειές τους και την κοινωνία γενικότερα. Το συνολικό άμεσο και έμμεσο κόστος περίθαλψης αναμένεται να ανέλθει σε 384 δισεκατομμύρια δολάρια το 2025 και σχεδόν 1 τρισεκατομμύριο δολάρια μέχρι το 2050 [147].

3.2. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΚΛΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER

3.2.1. Πτωχή Διείσδυση στον Εγκέφαλο

Μια κεντρική πρόκληση που συνδέεται με την ανακάλυψη φαρμάκων για τη νόσο Αλτσχάιμερ είναι η φτωχή διείσδυση στον εγκέφαλο [151, 152]. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (BBB) είναι ο μηχανισμός που διατηρεί την ομοιόσταση στον εγκέφαλο, αλλά αυτό το φυσιολογικό χαρακτηριστικό περιορίζει την παροχή φαρμάκων [151, 152]. Ο BBB έχει αναγνωριστεί ως «σημαντικό εμπόδιο για την παροχή φαρμάκων, δεδομένου ότι γενικά επιτρέπει μόνο σε λιπόφιλα μόρια με χαμηλό μοριακό βάρος (μικρότερο από 400-500 Da) να εισέλθουν στον εγκέφαλο από την κυκλοφορία του αίματος» [153].

Με άλλα λόγια, εμποδίζει περίπου το 98% των μικρών μορίων φαρμάκων και «σχεδόν όλα τα μεγαλύτερα θεραπευτικά μόρια, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα, τα αντισημικά ολιγονουκλεοτίδια και τους ικούς φορείς, να εισέλθουν στον εγκέφαλο» [151,153]. Για τις κλασικές θεραπείες της νόσου του Alzheimer, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της χολινεστεράσης και των ανταγωνιστών των υποδοχέων NMDA, η διείσδυση στον εγκέφαλο και επομένως οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) αποτελούν σοβαρή πρόκληση [154, 155].

Όπως αναφέρεται σε μια πρόσφατη μελέτη, «η χορήγηση φαρμάκων στον εγκέφαλο έχει γίνει πρόσφατα ένα από τα πιο δύσκολα προβλήματα για τους ασθενείς με σοβαρές μορφές ασθενειών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) [156], και η BBB αποτελεί σημαντική πρόκληση για τη χορήγηση φαρμάκων στον εγκέφαλο [156]. Η ανεπαρκής διείσδυση στον εγκέφαλο έχει αναφερθεί ως βασική αιτία της ασθενούς αποτελεσματικότητας των υφιστάμενων θεραπειών της νόσου του Alzheimer, επειδή απλώς δεν επιτυγχάνουν αρκετή θεραπευτική συγκέντρωση στον εγκεφαλικό ιστό [151, 153].

Η BBB περιγράφεται ως τέτοια που επιτρέπει «ουσιαστικά το 100% των φαρμάκων μεγάλου μορίου και >98% των φαρμάκων μικρού μορίου να μη διασχίσουν τη BBB [153]. Κατά συνέπεια, «λιγότερο από το 10% των θεραπευτικών παραγόντων για νευρολογικές ασθένειες εισέρχονται σε κλινικές δοκιμές λόγω της ανεπαρκούς διείσδυσης στον εγκέφαλο [153].

3.2.2. Μη Στοχευμένη Δράση

Τα κλασικά φάρμακα για τη νόσο Αλτσχάιμερ είναι μη ειδικά και ασκούν συστηματικές επιδράσεις [157, 158, 159]. Οι AChEIs αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα του τελευταίου περιορισμού λόγω της χολινεργικής τους επίδρασης στο σύνολο του οργανισμού [158, 159]. Λόγω της συστημικής δράσης αυτών των φαρμάκων, «οδηγούν σε αυξημένα συναπτικά επίπεδα ACh όχι μόνο στον εγκέφαλο αλλά και σε ολόκληρο το σώμα» [158]. Ως αποτέλεσμα, παρατηρούνται επίσης «συμπτώματα που είναι αναμενόμενα τόσο από την κεντρική όσο και από την περιφερική χολινεργική περίσσεια» [158].

Το αποτέλεσμα αυτής της έλλειψης στόχευσης είναι οι εκτεταμένες παρενέργειες, πολλές από τις οποίες μπορούν να παρατηρηθούν άμεσα στις AChEIs, συμπεριλαμβανομένων γαστρεντερικών (ναυτία 11-47%, έμετος 10-31%, διάρροια 5-19%), καρδιαγγειακών (βραδυκαρδία, συγκοπή, καρδιακός αποκλεισμός) και νευροψυχιατρικών (αϋπνία, διέγερση, ψευδαισθήσεις) επιδράσεων [158, 159]. Αυτές οι «γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες και έχει αναφερθεί ότι εμφανίζονται σε περίπου 20% των ασθενών που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα» [158], ενώ τα πιο σοβαρά καρδιαγγειακά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν «απειλητική για τη ζωή δυσλειτουργία της αγωγιμότητας, όπως σινοκοιλιακός και κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σοβαρή φλεβοκομβική βραδυκαρδία και παράταση του διαστήματος QT» [159].

Η μεμαντίνη, η οποία μπλοκάρει τους υποδοχείς NMDA, εμφανίζει ομοίως έλλειψη ιστικής εξειδίκευσης με πονοκεφάλους, δυσκοιλιότητα, σύγχυση και ζάλη ως μερικές από τις πολλές παρενέργειές της [160]. Αυτά τα φάρμακα επηρεάζουν το σώμα στο σύνολό του, επειδή δεν έχουν στόχευση και δεν είναι σε θέση να στοχεύσουν στην παθολογία που σχετίζεται με την ασθένεια στις προσβεβλημένες περιοχές, ενώ παράλληλα δεν επηρεάζουν τους υγιείς ιστούς.

Το καθαρό αποτέλεσμα αυτού είναι ότι, αν και τα φάρμακα είναι συνήθως καλά ανεκτά, αυτή η ευρεία φαρμακολογική δραστηριότητα οδηγεί σε στενούς θεραπευτικούς δείκτες, που απαιτούν αργή τιτλοποίηση για τη βέλτιστη δράση, η οποία συχνά δεν μπορεί να επιτευχθεί, και η οποία τελικά μειώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και τη συμμόρφωση στα φαρμακευτικά σχήματα. Αυτή η μη στοχευμένη προσέγγιση είναι ένας θεμελιώδης περιορισμός που έχει παρακινήσει την αναζήτηση πιο επιλεκτικών, ειδικών για τους ιστούς θεραπευτικών ουσιών στη ΝΑ.

Τα κλινικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι αυτές οι προκλήσεις είναι πραγματικές και αξεπέραστες, μιας και οι έρευνες έχουν καταδείξει την μειωμένη αποτελεσματικότητα αυτών

των φαρμάκων, ακόμη και όταν τιτλοποιούνται και χορηγούνται σωστά [150, 149]. Ως αποτέλεσμα αυτού του γεγονότος, σε συνδυασμό με την ανεπαρκή διείσδυση στον εγκέφαλο, πολλοί στον τομέα έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι «τα τρέχοντα φάρμακα που στοχεύουν στις συσσωματώματα της πρωτεΐνης tau και στις πλάκες Αβ δεν είναι πολύ αποτελεσματικά, διότι επιβραδύνουν μόνο τα συμπτώματα της ΝΑ και δεν επιδιορθώνουν τα κατεστραμμένα κύτταρα [161].

3.3. ΑΝΟΛΟΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ – ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η περιορισμένη επιτυχία των σημερινών συμπτωματικών και τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων για τη ΝΑ έχει καταστήσει τις αναγεννητικές προσεγγίσεις και τη μεταφραστική έρευνα, με έμφαση στην επισκευή, αντικατάσταση ή αναγέννηση των κατεστραμμένων ιστών, την πιο ελπιδοφόρα μελλοντική κατεύθυνση για τη θεραπεία αυτής της καταστροφικής διαταραχής [162, 163, 164]. Η αναγεννητική ιατρική έχει οριστεί ως «μια υποδιαίρεση της ιατρικής που βελτιώνει τις μεθόδους αναγέννησης, επιδιόρθωσης ή αντικατάστασης ανθυγιεινών κυττάρων και ιστών ώστε να επανέλθει η φυσιολογική λειτουργία» [165] και προσφέρει μεγάλες ευκαιρίες να επηρεάσει τις υποκείμενες παθολογικές διαδικασίες στις νευροεκφυλιστικές διαταραχές.

Στο πλαίσιο του νευροεκφυλισμού, η μεταφραστική προσέγγιση αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως θεμελιώδης στρατηγική για τη γεφύρωση του χάσματος μεταξύ της βασικής έρευνας και της κλινικής πρακτικής [166]. Η προσέγγιση αυτή χαρακτηρίζεται από «εφαρμογή της συνέχειας της έρευνας, της δοκιμής και της περίθαλψης με αμφίδρομη μετάφραση σε όλους τους κλάδους της βασικής και της κλινικής επιστήμης και αποτελεί ένα ολοκληρωμένο μοντέλο που αναγνωρίζει τον κρίσιμο ρόλο της μετάφρασης των βασικών επιστημονικών ανακαλύψεων σε θεραπευτικές παρεμβάσεις που μπορούν να ωφελήσουν άμεσα τους ασθενείς.

Υπονοεί επίσης ότι η ανάπτυξη φαρμάκων πρέπει να ενημερώνεται από τη χρήση καινοτόμων θεραπειών στην πράξη [167]. Ειδικότερα, το μεταφραστικό παράδειγμα για την αναγεννητική ιατρική αναγνωρίζει επίσης ότι οι αποτελεσματικές θεραπείες για τις πολύπλοκες και ετερογενείς νευροεκφυλιστικές διαταραχές δεν μπορούν να βασίζονται σε μία μόνο προσέγγιση και πρέπει να ενσωματώνονται με άλλες στρατηγικές και την προσαρμοσμένη στον ασθενή ιατρική [163, 166].

Η προσέγγιση της αναγεννητικής ιατρικής περιλαμβάνει διάφορες αλληλένδετες στρατηγικές, όπως η θεραπεία με βλαστικά κύτταρα, η γονιδιακή θεραπεία, η μηχανική ιστών και η διαμόρφωση των ενδογενών μηχανισμών επιδιόρθωσης [162, 164, 165]. Παράλληλα, «οι θεραπείες με βλαστικά κύτταρα αποτελούν βασική αναγεννητική στρατηγική» για τις νευροεκφυλιστικές διαταραχές και είναι κατανοητό ότι τα βλαστικά κύτταρα και τα παράγωγά τους μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αξιοποιήσουν την έμφυτη ικανότητα του οργανισμού για αυτοεπισκευή για την αποκατάσταση δυσλειτουργικών ιστών και οργάνων [168].

Τα τελευταία χρόνια, ο τομέας της αναγεννητικής ιατρικής έχει προχωρήσει και ενσωματώνει τεχνολογίες όπως «οι τεχνικές τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης, οι οποίες επιτρέπουν την παραγωγή ικριωμάτων φορτωμένων με κύτταρα/μόρια» και θεωρούνται πολλά υποσχόμενο σύνορο στη μοντελοποίηση και θεραπεία ασθενειών [162]. Οι θεραπευτικές με βάση τα εξωσώματα αποτελούν ένα εξαιρετικό παράδειγμα αναγεννητικής προσέγγισης αιχμής.

Για παράδειγμα, «τα εξωκυτταρικά κυστίδια που προέρχονται από μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (MSC) είναι νανομεγέθη, μη τοξικά, βιοσυμβατά, ελάχιστα ανοσογόνα και διαθέτουν ικανότητα στόχευσης [163]. Οι φυσικοί νανοφορείς μπορούν να μεταφέρουν λειτουργικά μόρια, όπως μακρά μη κωδικοποιημένα RNAs (lncRNAs) και μικρο-RNAs (miRNAs), πρωτεΐνες (π.χ. χημειοκίνες και κυτταροκίνες) και λιπίδια από τα MSCs στα κύτταρα-στόχους [163].

Η μεταφραστική προσέγγιση της αναγεννητικής ιατρικής αναγνωρίζει επίσης τη σημασία των προηγμένων βιοδεικτών για τη διαστρωμάτωση των ασθενών. Για παράδειγμα, «οι βιοδείκτες πλάσματος, όπως οι αναλογίες p-tau217 και αμυλοειδούς-β (Aβ42/40), προσφέρουν ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο για την έγκαιρη και ακριβή διάγνωση της ΝΑ [169], το οποίο επιτρέπει την έγκαιρη θεραπεία, ενώ οι προσεγγίσεις της αναγεννητικής ιατρικής μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές.

3.4. ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΛΥΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER: ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

3.4.1. Θεραπευτικές Δυνατότητες - Μηχανισμοί

3.4.1.1. Θεραπεία με Βλαστικά Κύτταρα

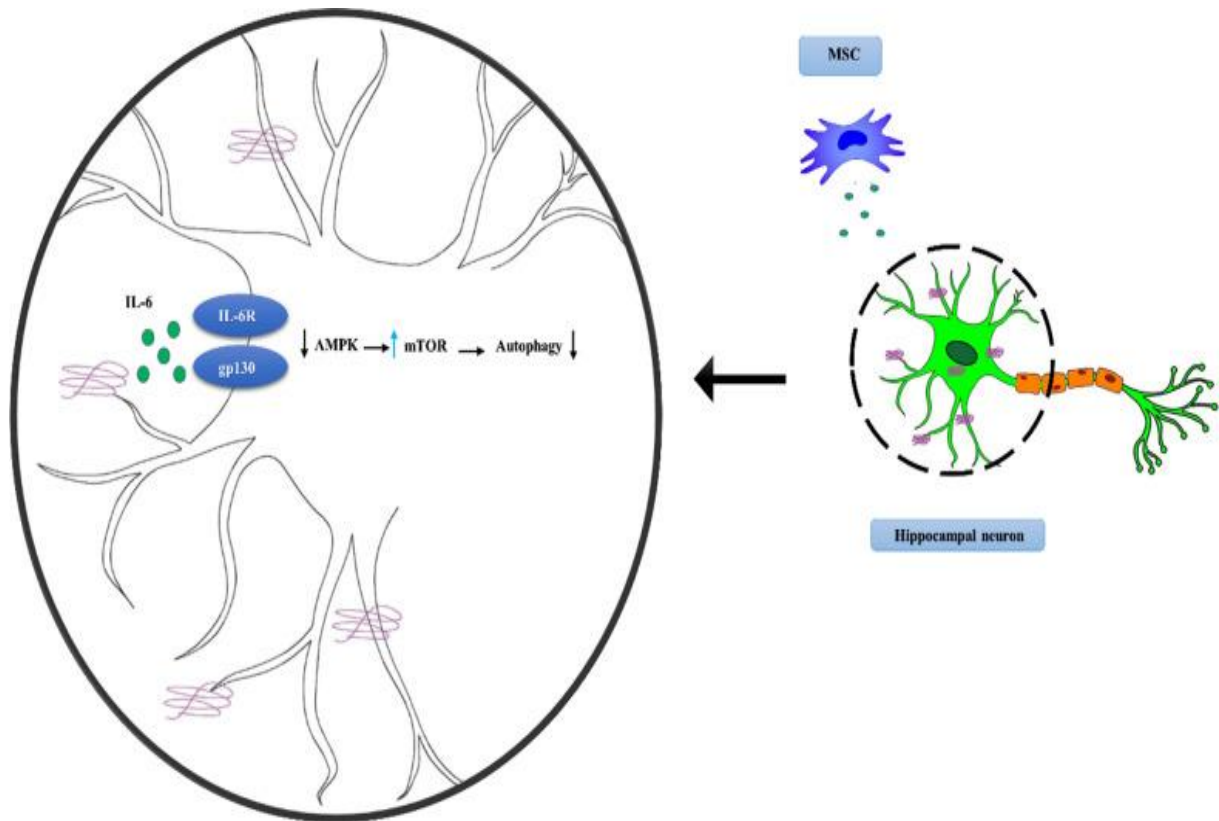
Η θεραπεία με βλαστικά κύτταρα θεωρείται ότι είναι μία από τις πιο υποσχόμενες νέες προσεγγίσεις για τη ΝΑ. Εκτός από την αντικατάσταση των κυττάρων, υπάρχουν διάφοροι προτεινόμενοι θεραπευτικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα βλαστικά κύτταρα θα μπορούσαν ενδεχομένως να αντιστρέψουν την πολύπλοκη παθοφυσιολογία της νευροεκφύλισης [164, 170, 171].

Τα βλαστικά κύτταρα χαρακτηρίζονται μοναδικά από «την ικανότητα να διαιρούνται σε εξειδικευμένα ενήλικα κύτταρα, έχουν ικανότητες αυτοανανέωσης και πολλαπλασιασμού [161] και επομένως είναι ιδιαίτερα εφαρμόσιμα για τη νευρική αποκατάσταση και αναγέννηση. Τα θεραπευτικά οφέλη των βλαστικών κυττάρων περιλαμβάνουν επίσης τη νευροπροστασία, την ανοσοτροποποίηση και την αποκατάσταση του μικροπεριβάλλοντος [170, 171].

3.4.1.2. Μεσεγχυματικά Βλαστικά Κύτταρα (MSCs)

Τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (MSCs) έχουν βρεθεί να είναι ιδιαίτερα υποσχόμενα λόγω των «ανοσοτροποποιητικών, αντιφλεγμονωδών, αναγεννητικών, αντιοξειδωτικών, αντι-αποπτωτικών και νευροπροστατευτικών επιδράσεών τους» [170]. Τα πολυδύναμα MSCs μπορούν εύκολα να προέλθουν από το μυελό των οστών, το λιπώδη ιστό και το αίμα του ομφάλιου λώρου, μεταξύ άλλων πηγών, γεγονός που τα καθιστά ιδιαίτερα προσιτά στην κλινική χρήση [170, 171].

Τα αποτελέσματά τους ασκούνται με διάφορους τρόπους, όπως εκκρίνοντας νευροπροστατευτικούς και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες για την προώθηση της επιβίωσης των νευρώνων και μεταφέροντας λειτουργικά μιτοχόνδρια και miRNAs για την ενίσχυση του βιοενεργειακού τους προφίλ, καθώς και για τη βελτίωση της μικρογλοιακής κάθαρσης των συσσωρευμένων πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων [170].



Εικόνα 10 :Μεσεγχυματικά κύτταρα

Εκκρίνουν IL-6, η οποία συνδέεται στο σύμπλεγμα gr130-IL-6R, με αποτέλεσμα να μειώνεται η AMPK, η οποία εμπλέκεται στην φαγοκυττάρωση. Η ταυτόχρονη ενεργοποίηση του m-TOR συμβάλλει στην μείωση πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην αυτοφαγία (όπως Beclin1 και LC3 II) Προσαρμοσμένο από Ghasemi M., et al (2023) [224]

3.4.1.3. Νευρικά Βλαστικά Κύτταρα (NSCs)

Τα νευρικά βλαστικά κύτταρα (NBK) αποτελούν μια ακόμη πολλά υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική, καθώς έχουν τη δυνατότητα να αντικαταστήσουν άμεσα τους χαμένους νευρώνες στις πληγείσες περιοχές του εγκεφάλου [172, 173]. Δοκιμές έχουν αποδείξει ότι ανθρώπινα νευρικά βλαστικά κύτταρα μεταμοσχευμένα στον ιππόκαμπο βελτίωσαν τα ελλείμματα μνήμης σε ένα μοντέλο ποντικού με AD απελευθερώνοντας BDNF και βελτιώνοντας τη γνωστική λειτουργία [164].

Τα NSCs είναι σε θέση να αναγεννούν τους αποικοδομημένους χολινεργικούς νευρώνες, ενώ οι νέοι νευρώνες που προέρχονται από NSCs είναι ικανοί να σχηματίζουν συναπτικές συνδέσεις με γειτονικούς νευρώνες [172].

3.4.2. Κλινική Μετάφραση – Πρώιμα Αποτελέσματα

Η μετάφραση μιας ποικιλίας θεραπειών με βλαστικά κύτταρα από την προκλινική έρευνα σε κλινικές δοκιμές στη νόσο Αλτσχάιμερ έχει δείξει πολλά υποσχόμενα πρώιμα αποτελέσματα [174, 170, 175]. Μια σειρά κλινικών δοκιμών έχουν τεκμηριώσει την ασφάλεια και τη σκοπιμότητα μιας ποικιλίας προσεγγίσεων με βλαστικά κύτταρα και σε όλες αυτές τις μελέτες, παρά την ασυμφωνία στην προέλευση των βλαστικών κυττάρων, την πυκνότητα των κυττάρων και τη θέση μεταμόσχευσης, επιτεύχθηκαν στόχοι ασφάλειας [174].

Ενώ αυτές οι κλινικές δοκιμές σε πρώιμο στάδιο είχαν ως κύριο στόχο την καθιέρωση προφίλ ασφάλειας και μεθόδων χορήγησης για την ενημέρωση μελλοντικών θεραπειών, αρκετές δοκιμές MSC έχουν επίσης δείξει μεγάλη υπόσχεση θεραπευτικής αποτελεσματικότητας τα τελευταία χρόνια. Ειδικότερα, οι κλινικές δοκιμές μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων έχουν δείξει ισχυρά σημάδια θεραπευτικής επίδρασης τα τελευταία χρόνια.

Μια πρόσφατη κλινική δοκιμή φάσης 2α για το Iaromestrocel, ένα αλλογενές θεραπευτικό MSC που προέρχεται από το μυελό των οστών, διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία «παρουσίασαν 48,4% βραδύτερη εξέλιξη της ατροφίας ολόκληρου του εγκεφάλου και 61,9% μείωση της μείωσης του όγκου του αριστερού ιππόκαμπου» σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [176]. Η δοκιμή διαπίστωσε επίσης ότι «το Iaromestrocel βελτίωσε τις κλινικές αξιολογήσεις στις 39 εβδομάδες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με μια σύνθετη βαθμολογία AD» και μείωσε τη νευροφλεγμονή όπως επιβεβαίωσε η «απεικόνιση διάχυσης τανυστή» [176].

Προκλινικές και κλινικές δοκιμές σε πρώιμο στάδιο έχουν επίσης τεκμηριώσει τη σκοπιμότητα των προσεγγίσεων με βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από λιπώδη ιστό. Μια πρόσφατη δοκιμή με τη χρήση «Wnt-ενεργοποιημένων, αυτόλογων, διογκωμένων, προερχόμενων από το λίπος βλαστικών κυττάρων (RB-ADSCs)» που εγχύθηκαν σε κοιλίες εντός του εγκεφάλου διαπίστωσε ένα υποσχόμενο προφίλ ασφάλειας και πρώιμες ενδείξεις αποτελεσματικότητας σε κλινικές δοκιμές φάσης 1 [177, 178].

Σε αυτά τα ενδιάμεσα αποτελέσματα της δοκιμής φάσης 1, «το 80% των εμπλεκόμενων αύξησε τις βαθμολογίες ADAS-Cog και καλυτέρευσε τα επιπέδα p-Tau και αμυλοειδούς βήτα, ενώ παράλληλα το 60% ενίσχυσε την ικανότητα του σύμφωνα με το MMSE», χωρίς να αναφερθούν μείζονα ανεπιθύμητα συμβάντα [178].

3.4.3. Θεραπευτικά Εξωκυττάρια Κυστίδια

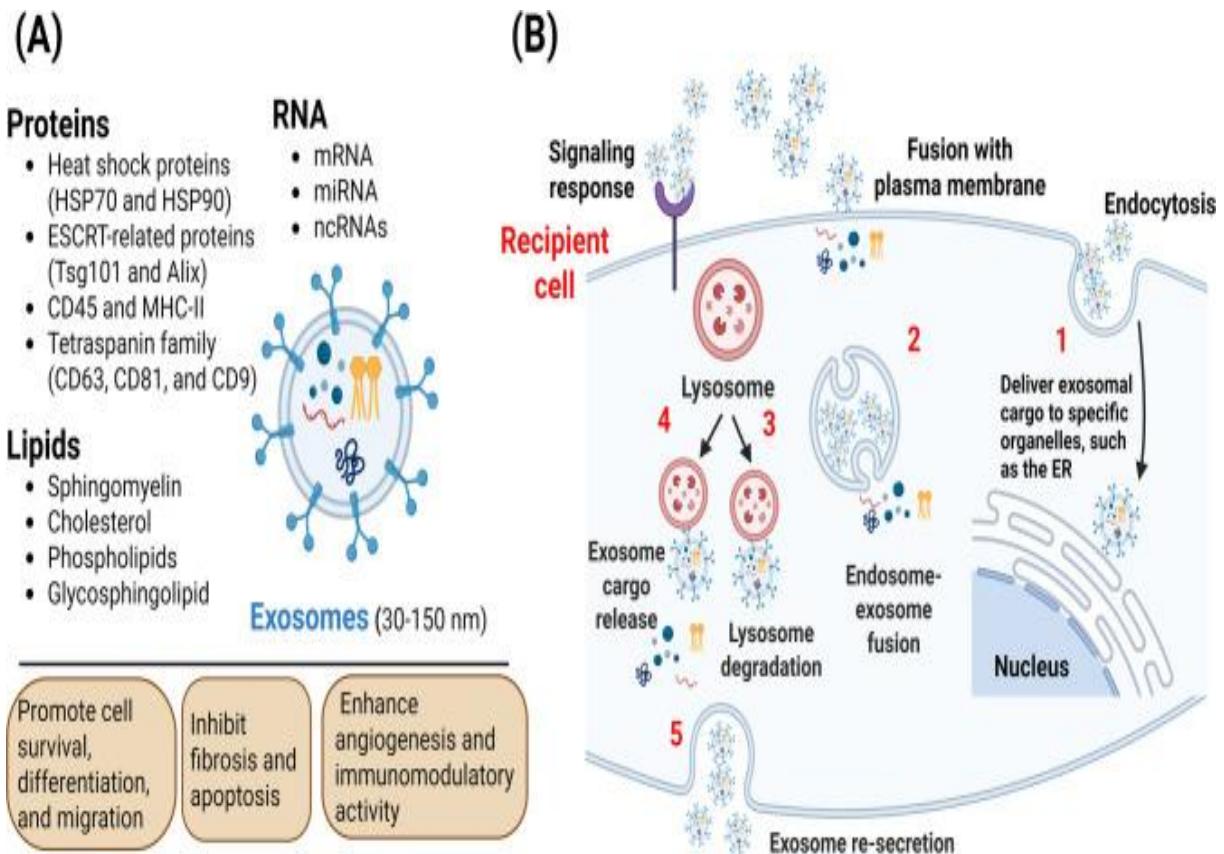
Τα εξωκυτταρικά κυστίδια που προέρχονται από βλαστικά κύτταρα (SC-EVs) αποτελούν μια καινοτόμο και συναρπαστική στρατηγική που πιστεύεται ότι θα ξεπεράσει ορισμένα προβλήματα που παρατηρούνται στην κυτταρική θεραπεία, αλλά θα διατηρήσει πολλά από τα θεραπευτικά της πλεονεκτήματα [179, 180, 181]. Τα εξωκυτταρικά κυστίδια είναι νανοφορείς που εκκρίνονται με φυσικό τρόπο και έχει διαπιστωθεί ότι έχουν πιο σταθερές οντότητες και μειωμένους κινδύνους ασφαλείας όσον αφορά την έγχυση ζωντανών κυττάρων, όπως ο κίνδυνος απόφραξης μικροαγγείων [163] σε σύγκριση με τη μεταμόσχευση κυττάρων.

Μια μετα-ανάλυση διαπίστωσε ότι χορήγηση SC-EVs ενδυνάμωσε τη μαθησιακή λειτουργία, όπως μετράται με τις δοκιμασίες λαβύρινθου του Morris, και μείωσε τις πλάκες Αβ στον ιππόκαμπο σε προκλινικά μοντέλα [179]. Μηχανιστικές μελέτες έχουν αρχίσει να ρίχνουν φως στους μηχανισμούς με τους οποίους αυτά τα κυστίδια μπορούν να προσδώσουν θεραπευτικά αποτελέσματα.

Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα SC-EVs μπορούν να προωθήσουν την αποικοδόμηση των πλακών β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, να ρυθμίσουν την ανοσία και να προστατεύσουν τα νεύρα [180]. Έχει βρεθεί ότι τα EVs από βλαστικά κύτταρα περιέχουν miRNAs, πρωτεΐνες και λιπίδια που συμμετέχουν σε διαδικασίες διακυτταρικής αλληλεπίδρασης και επιτρέπουν την αποκατάσταση κατεστραμμένων ή ασθενών ιστών [163].

Ένα παράδειγμα αυτού του γεγονότος είναι ότι τα EVs που προέρχονται από MSC του μυελού των οστών είναι ικανά να «μεταφέρουν το miR-29c-3p στους νευρώνες της AD και να ενεργοποιούν το μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης [182]. Επί του παρόντος βρίσκονται σε εξέλιξη διάφορες κλινικές δοκιμές που εξετάζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των θεραπειών με βάση τα EVs στη νόσο του Alzheimer (AD) [181].

Αυτές οι στρατηγικές χωρίς κύτταρα έχουν πολυάριθμα πλεονεκτήματα όσον αφορά την κατασκευή, την αποθήκευση και την παράδοση, σε σύγκριση με τις κυτταρικές θεραπείες, αλλά μπορεί να είναι σε θέση να προσδώσουν παρόμοια θεραπευτικά οφέλη με το μεγάλο βιοδραστικό φορτίο τους [163, 181].



Εικόνα 11 :Δομή και θεραπευτικές ιδιότητες εξωσωμάτων (υποομάδα εξωκυττάριων κυστιδίων)

(A)Κυτοκίνες, λιπίδια, πρωτεΐνες, mRNA, miRNA και ncRNA εμπεριέχονται σε εξωσώματα προερχόμενα από MSCs (B) Η είσοδος του εξωσώματος στο κύτταρο στόχο, η απελευθέρωση του φορτίου του και η αναπόθεση ξανά στην πλασματική μεμβρανή έπειτα από αποικοδόμηση. Προερχόμενη από Zajed M., et all. © 2025. The Author(s). [245]

3.4.4. Μελλοντικές Κατευθύνσεις και Προκλήσεις

Στο μέλλον, οι θεραπείες με βλαστικά κύτταρα για τη ΝΑ μπορεί να χρησιμοποιούν όλο και πιο πολλοκές συνδεδεμένες στρατηγικές, συμπεριλαμβανομένων πολλαπλών προσεγγίσεων αναγεννητικής ιατρικής [164, 183]. Έννοιες όπως «σχήματα συνδυαστικής θεραπείας» κερδίζουν έδαφος, με την κατανόηση ότι το πολύπλοκο δίκτυο παθολογικών γεγονότων που εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη φαρμάκων πολλαπλών στόχων [184].

Διερευνάται η χρήση της θεραπείας με βλαστικά κύτταρα σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους, όπως η γονιδιακή επεξεργασία, τα ικρίωματα βιοϋλικών και τα συστήματα στοχευμένης χορήγησης φαρμάκων, για να ενισχυθεί η συνολική θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Οι

αναδύομενες τεχνολογικές εξελίξεις υπόσχονται να βελτιώσουν σημαντικά τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των βλαστικών κυττάρων.

Αυτό περιλαμβάνει τη χρήση «προηγμένων τεχνολογιών όπως η τεχνητή νοημοσύνη και η μηχανική μάθηση» για τη βελτιστοποίηση των θεραπειών [185], την ανάπτυξη «οργανοειδών μοντέλων» για εξατομικευμένη ιατρική και «τεχνικές γονιδιακής επεξεργασίας» για τη βελτίωση των θεραπευτικών ιδιοτήτων των βλαστικών κυττάρων [183]. Η ανάπτυξη βιοδεικτών» και η ενσωμάτωσή τους στη θεραπεία με βλαστικά κύτταρα για τον εντοπισμό των ιδανικών πληθυσμών ασθενών και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία θα αποτελέσουν το κλειδί για τη διασφάλιση των πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών αποτελεσμάτων [169].

Παρά την υπόσχεση των προκλινικών και κλινικών μελετών αρχικού σταδίου, παραμένουν σημαντικές προκλήσεις που πρέπει να ξεπεραστούν προτού οι θεραπείες με βλαστικά κύτταρα γίνουν ρουτίνα στην κλινική. Οι προκλήσεις περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, ελλειψήματα ποσοστά επιβίωσης των κυττάρων, απόρριψη από το ανοσοποιητικό σύστημα, κίνδυνο εμφάνισης όγκων και δυσκολίες διέλευσης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού [183]. Καθώς παρατηρείται και σε διαφορετικές μεθόδους της αναγεννητικής ιατρικής, ο καθορισμός προτύπων παραγωγής, η ενίσχυση αποδοτικότητας των τρόπων χορήγησης και απελευθέρωσης και η δημιουργία κατάλληλων ρυθμιστικών πλαισίων παραμένουν τομείς ενεργούς έρευνας [181].

Η σύγκλιση των εννοιών της αναγεννητικής ιατρικής με τις προηγμένες βιοτεχνολογικές καινοτομίες δεν ήταν ποτέ πιο ελπιδοφόρα στην αναζήτηση πραγματικά αποτελεσματικών θεραπευτικών ουσιών για αυτή την καταστροφική νευροεκφυλιστική ασθένεια. Η εισαγωγή στρατηγικών βασισμένων σε βλαστικά κύτταρα σηματοδοτεί μια αλλαγή παραδείγματος στη θεραπεία της νόσου του Alzheimer, από τη διαχείριση των συμπτωμάτων στην αναγεννητική θεραπευτική.

Καθώς αυτές οι καινοτόμες προσεγγίσεις συνεχίζουν να ωριμάζουν μέσω του αγωγού, υπάρχει μια μοναδική ευκαιρία να μετασχηματιστεί το τοπίο των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών και να προσφερθεί ουσιαστική ελπίδα σε εκατομμύρια ασθενείς που ζουν με αυτή την καταστροφική ασθένεια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Τα τελευταία χρόνια έχει προοδεύσει αρκετά ο τομέας των στρατηγικών προσεγγίσεων με γνώμονα τη χρήση βλαστικών κυττάρων στη νόσο του Alzheimer. Το παρόν άρθρο θα παράσχει μια κριτική ανάλυση 13 προκλινικών δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 2019 και 2025, προσφέροντας μια ολοκληρωμένη επισκόπηση των διαφόρων μεθοδολογιών και των πιθανών θεραπευτικών αποτελεσμάτων στη συνεχιζόμενη μάχη κατά του νευροεκφυλισμού.

4.1. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα είναι ένας από τους πιο μελετημένους τύπους κυττάρων όσον αφορά τη θεραπεία της ΝΑ [186, 187, 188, 189, 190]. Η κλινική δοκιμή του UTHealth Houston που ξεκίνησε το 2025 ήταν μια μεταπήδηση από την έρευνα σε προκλινικό επίπεδο, σε ανθρωποκεντρικές δοκιμές κάνοντας χρήση αυτόλογων MSCs προερχόμενων από λιπώδη ιστό, που εφαρμόστηκαν ενδοφλεβικά σε προσυμπτωματικούς ασθενείς με ΝΑ. Πρόκειται για μία από τις πρώτες κλινικές δοκιμές για τη ΝΑ που στοχεύουν στη νευροφλεγμονή χρησιμοποιώντας τους ανοσορυθμιστικούς μηχανισμούς των MSCs.

Η θεραπεία με μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα έχει αποδειχθεί από Ιρανούς ερευνητές ότι βελτιώνει τη χωρική μνήμη χρησιμοποιώντας νέα μοριακά μονοπάτια. Οι Pezeshki et al. έδειξαν ότι τα MSCs χρησιμοποιούν τη ρύθμιση TUSC7/miR-449a/PPAR γ και CD36 για τη θεραπεία της AD, συμβάλλοντας στην κατανόηση των επιγενετικών μηχανισμών πίσω από τα οφέλη της θεραπείας με MSC [191, 192, 189]. Μια αμερικανική μελέτη του 2021 από τους Neves et al. χρησιμοποίησε MSCs για τη στόχευση της παθολογίας του tau. Η έρευνά τους έδειξε ότι η ενδοφλέβια θεραπεία με MSC μείωσε σημαντικά τα επίπεδα φωσφορυλίωσης tau και καταστάληκε επιπλέον αντίδραση φλεγμονής σε ποντίκια 3xTg-AD [189, 190].

Τα εξωκυτταρικά κυστίδια, τα οποία έχουν προέλευση από μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, έχουν αποτελέσει καίρια υπόθεση ως πιθανή ενδεχόμενη θεραπευτική μέθοδος απουσία κυττάρων. Το 2019, ερευνητές από το Μεξικό ήταν οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν εξωσώματα προερχόμενα από MSC και κατάφεραν να δείξουν βελτιώσεις στη νευρογένεση και λειτουργική αποκατάσταση των γνωστικών ελλειμμάτων σε διαγονιδιακά ποντίκια

APP/PS1 [188, 193, 194]. Στα οφέλη τους περιλαμβάνονται η χαμηλότερη ανοσογονικότητα και το βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας σε σχέση με τις μεταμοσχεύσεις κυττάρων.

4.2. ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΕΣ ΝΕΥΡΙΚΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Στο συγκεκριμένο πλαίσιο της βασικής παθοφυσιολογίας της νόσου του Alzheimer [195, 196, 197], τα νευρικά βλαστικά κύτταρα έχουν δώσει ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Κινέζοι ερευνητές πρωτοστάτησαν σε αυτή την προσπάθεια, διεξάγοντας αρκετές μελέτες που ανέδειξαν τις δυνατότητες αποκατάστασης των νευρικών βλαστικών κυττάρων στη λειτουργία του ιππόκαμπου και στις γνωστικές ικανότητες.

Σε μια καίρια μελέτη, οι Wu et al. (2024) πρωτοστάτησαν στην έννοια της συνδυαστικής θεραπείας. Η μελέτη κατέδειξε μια συνεργιστική επίδραση μεταξύ νευρικών βλαστικών κυττάρων και του αναστολέα της χολινεστεράσης donepezil σε ποντίκια 5xFAD [198, 199, 200]. Αυτή η στρατηγική φαρμακολογικής ενίσχυσης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με βλαστικά κύτταρα οδήγησε σε βελτιωμένη επιβίωση των μεταμοσχευμένων κυττάρων, νευρωνική διαφοροποίηση και συναπτική ολοκλήρωση, εγκαινιάζοντας μια νέα εποχή συνδυαστικών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Οι Zhu et al. παρατήρησαν ότι η μεταμόσχευση νευρικών βλαστικών κυττάρων στον ιππόκαμπο ποντικών APP/PS1 οδήγησε στη διατήρηση των χολινεργικών νευρώνων και στην αποκατάσταση των συναπτικών δομών. Η μελέτη ανέφερε επίσης μια ρύθμιση της έκφρασης της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης και μια αύξηση των επιπέδων συναπτοφυσίνης, γεγονός που υποδηλώνει την επιτυχή λειτουργική ενσωμάτωση των μεταμοσχευμένων νευρικών βλαστικών κυττάρων [201, 196].

Σε μια καινοτόμο προσέγγιση, οι Lu et al. διερεύνησαν τις δυνατότητες ενδορινικής χορήγησης ανθρώπινων νευρικών βλαστικών κυττάρων ως μη επεμβατική εναλλακτική λύση σε σχέση με τις άμεσες ενέσεις στον εγκέφαλο. Η μελέτη διαπίστωσε ότι αυτά τα ενδορινικά χορηγούμενα κύτταρα διέσχισαν με επιτυχία τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, μείωσαν τις πλάκες αμυλοειδούς βήτα και προώθησαν την ενδογενή νευρογένεση σε ποντίκια APP/PS1 [202, 203]. Η μέθοδος αυτή υπόσχεται πολλά, καθώς παρακάμπτει τις κλινικές προκλήσεις που συνδέονται με επεμβατικές χειρουργικές διαδικασίες.

4.3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑ ΚΥΣΤΙΔΙΑ

Τα εξωκυτταρικά κυστίδια που προέρχονται από νευρικά βλαστικά κύτταρα αναδεικνύονται ως μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση στον τομέα της αναγεννητικής ιατρικής για τη θεραπεία νευροεκφυλιστικών ασθενειών [204, 194, 205, 206]. Σε μια σειρά μελετών, καταδείχθηκε ότι τα εξωκυτταρικά κυστίδια που προέρχονται από νευρικά βλαστικά κύτταρα μπορούν να ανακουφίσουν την παθολογία της νόσου του Alzheimer μέσω ποικίλων μηχανισμών, όπως η μείωση της νευροφλεγμονής και η προώθηση της νευροπλαστικότητας [207].

Τα εξωκυτταρικά κυστίδια περιέχουν ένα φορτίο βιοδραστικών μορίων, συμπεριλαμβανομένων microRNAs, πρωτεϊνών και αυξητικών παραγόντων που μπορούν να στοχεύσουν άμεσα σε μονοπάτια που σχετίζονται με τη νόσο. Η ικανότητα αυτών των κυστιδίων να διασχίζουν τους βιολογικούς φραγμούς και να παραδίδουν θεραπευτικά μόρια σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου παρέχει ένα μοναδικό πλεονέκτημα έναντι των συμβατικών φαρμακευτικών θεραπειών [208, 209, 206].

4.4. ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Πολλές από αυτές τις μελέτες χρησιμοποιούν διαφορετικές πηγές βλαστικών κυττάρων για να βρουν τα πιο χρήσιμα. Σε μια έρευνα που διεξήχθη στην Αυστραλία, χρησιμοποιήθηκαν νευρωνικά πρόδρομα κύτταρα προερχόμενα από τον ανθρώπινο θύλακα τρίχας (HF-NPs) και κατάφεραν να αποκαταστήσουν τη μνήμη σε ποντίκια, αρουραίους, ακόμη και σε σκύλους με άνοια με φυσικό τρόπο [210, 211, 212].

Τα μοντέλα σκύλων είναι πιο μεταφράσιμα από τα τρωκτικά λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους τους και της στενότερης σχέσης τους με τον άνθρωπο. Η ομάδα χρησιμοποίησε έναν αγωνιστή TREM2 για την ενεργοποίηση της μικρογλοίας στα HF-NPs. Στην εργασία των Procopio et al. στην Ιταλία, χρησιμοποιούνται γενετικά τροποποιημένα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα (HSCs) για την υπερέκφραση του TREM2 ώστε να διορθωθεί η δυσλειτουργία της μικρογλοίας σε ασθενείς με NA [213, 214].

Στην περίπτωση αυτή, τα HSCs τροποποιούνται για να αυξήσουν την έκφραση ενός μόνο γονιδίου. Η εργασία των Lu et al. στην Κίνα χρησιμοποιεί βλαστικά κύτταρα από ανθρώπινα απολεπισμένα φυλλοβόλα δόντια (SHEDs) για τη θεραπεία ποντικών με NA (SAMP8) [215]. Τα SHEDs μπορούν να οδηγήσουν σε βελτιώσεις στη μάθηση και τη μνήμη και στοχεύουν

στο σηματοδοτικό μονοπάτι PPAR γ . Αυτή θα μπορούσε να είναι μια πιο ηθική και εύκολη μέθοδος για τα ανθρώπινα βλαστικά κύτταρα.

4.5. ΜΗΧΑΝΙΣΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Μια ανασκόπηση των μηχανισμών που εμπλέκονται σε αυτές τις μελέτες αναδεικνύει τους πιθανούς θεραπευτικούς στόχους που χρησιμοποιούν τα βλαστικά κύτταρα για να παρέχουν νευροπροστατευτικά αποτελέσματα. Όπως φαίνεται σε μερικές από αυτές τις εργασίες, η νευροφλεγμονή είναι ένας πιθανός στόχος, καθώς αρκετές μελέτες δείχνουν ότι τα βλαστικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να μειώνουν τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και να προκαλούν τα μικρογλοιακά κύτταρα να υιοθετούν έναν αντιφλεγμονώδη φαινότυπο [216, 187, 196, 190].

Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο τα βλαστικά κύτταρα μπορεί να συμβάλουν στην παροχή νευροπροστασίας είναι μέσω της αποκατάστασης της συναπτικής δυσλειτουργίας. Η συναπτική πυκνότητα, η δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών και η νευρωνική συνδεσιμότητα έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνονται με τη θεραπεία με βλαστικά κύτταρα σε ορισμένες μελέτες [201, 198, 199].

Οι Chen et al. χρησιμοποίησαν μια μέθοδο εξέτασης της αποκατάστασης της χωρικής μνήμης και ανακάλυψαν ότι πίσω από αυτό το όφελος κρύβεται ένας ανοσοτροποποιητικός μηχανισμός δράσης, στον οποίο τα βλαστικά κύτταρα προκαλούν ομαλοποίηση των μικρογλοιακών που σχετίζονται με τη νόσο [217, 196]. Τέλος, η διαμόρφωση του μεταβολισμού του αμυλοειδούς βήτα μέσω της χρήσης βλαστικών κυττάρων παρείχε ευεργετικά αποτελέσματα σε αρκετές από τις παραπάνω μελέτες, με διάφορες μεθόδους να έχουν εφαρμοστεί [217, 188, 204, 214].

Αυτό περιλαμβάνει την άμεση ρύθμιση της κάθαρσης του αμυλοειδούς βήτα, καθώς και τη διαμόρφωση της σεκρετάσης και της αυτοφαγίας. Η τροποποίηση της παθολογίας του tau μέσω της χρήσης βλαστικών κυττάρων είναι ένα άλλο πιθανό νευροπροστατευτικό όφελος, καθώς αποτελεί ένα άλλο παθολογικό χαρακτηριστικό της ΝΑ.

4.6. ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΟΔΩΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Το ευρύ φάσμα των οδών χορήγησης σχετίζεται με την εύρεση της πιο βολικής χορήγησης με περιορισμένη επεμβατική προσέγγιση. Η ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να αποτελέσει μια

καλή επιλογή χορήγησης, καθώς είναι μια συστηματικά προσβάσιμη και κλινικά εφικτή οδός, όπως έχει εφαρμοστεί σε αρκετές μελέτες MSC. Οι ενδοεγκεφαλικές ενέσεις μπορεί να είναι επωφελείς για τη στόχευση της περιοχής ενδιαφέροντος στον εγκέφαλο, όπως έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό με τα NSCs [201, 196, 198].

Η πιο πρόσφατη ανάπτυξη της ενδορρινικής χορήγησης αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη μη επεμβατική επιλογή που μπορεί να έχει πρόσβαση στο ΚΝΣ και είναι σε θέση να παρακάμψει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό [202, 203], τόσο με κυτταρικές θεραπείες όσο και με θεραπείες EV, ενώ μπορεί να εφαρμόζεται και σε άλλους τύπους βλαστικών κυττάρων.

4.7. ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Η μετάβαση από την προκλινική έρευνα σε κλινικές δοκιμές πρώιμου σταδίου, όπως παρατηρήθηκε με τη δοκιμή του UTHealth στο Χιούστον, δείχνει την πρόοδο του τομέα προς την κλινική μετάφραση. Η γεωγραφική κατανομή των ερευνητικών κέντρων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Κίνα, την Ιταλία, την Αυστραλία, το Ιράν και το Μεξικό, αναδεικνύει το παγκόσμιο ενδιαφέρον για τον τομέα αυτό.

Η ασφάλεια αποτελεί βασική εστίαση, με μελέτες σε διάφορους τύπους βλαστοκυττάρων και τρόπους χορήγησης να δείχνουν καλά προφίλ ασφαλείας. Η ανάπτυξη στρατηγικών χωρίς κύτταρα με τη χρήση εξωκυτταρικών κυστιδίων αποτελεί απάντηση σε ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια, όπως η καρκινικότητα και η ανοσολογική απόρριψη [205, 206].

Τα αποτελέσματα των συνδυαστικών προσεγγίσεων, ιδίως η ενίσχυση της θεραπείας με βλαστοκύτταρα με φαρμακολογικούς παράγοντες, υποδεικνύουν ότι οι μελλοντικές θεραπείες μπορεί να βασίζονται σε στρατηγικές συνδυασμού και όχι σε προσεγγίσεις με έναν παράγοντα [198, 199, 200]. Αυτή η τάση προς τη συνδυαστική ιατρική αναγνωρίζει την πολύπλοκη και πολυπαραγοντική φύση της παθοφυσιολογίας της νόσου του Alzheimer.

Μελέτη	Συγγραφείς/ Έτος	Χώρα	Τύπος Κυττάρου	Μοντέλο Ζώου	Διαδρομή	Βασικά Αποτελέσματα
1	Schulz et al. (2025)	USA	MSCs λιπώδους ιστού	Προσυμπτωματικοί ασθενείς	IV	Κλινική δοκιμή σε εξέλιξη
2	Milazzo et al. (2024)	Ιταλία	TREM2+ HSCs	5xFAD ποντίκια	Ενδοκοιλιακή	Βελτιωμένη νόσηση [213]
3	Valenzuela et al. (2024)	Αυστραλία	Πρόδρομες ουσίες του θύλακα των τριγών	Ποντίκια, αρουραίοι, σκύλοι	Ιππόκαμπος	Αναστροφή μνήμης [210]
4	Wu et al. (2024)	Κίνα	NSCs + donepezil	5xFAD ποντίκια	Ιππόκαμπος CA1	Συνεργιστική γνωστική βελτίωση [200]
5	Pezeshki et al. (2023)	Ιράν	MSCs	Αρουραίοι	Ενδοεγκεφαλική	Βελτίωση της χωρικής μνήμης [246]
6	Gao et al. (2023)	Κίνα	NSC-Evs	APP/PS1 ποντίκια	Ενδοκοιλιακή	Ενίσχυση της μνήμης
7	Zhang et al. (2022)	Κίνα	SHEDs	SAMP8 ποντίκια	Συστηματική	Γνωστική βελτίωση [194]
8	Lu et al. (2021)	Κίνα	hNSCs	APP/PS1 ποντίκια	Ενδορινική	Μνήμη και μάθηση
9	Neves et al. (2021)	ΗΠΑ	MSCs	3xTg-AD ποντίκια	IV φλέβα ουράς	Μειωμένη φωσφορυλίωση tau
10	Gao et al. (2023)	Κίνα	NSC-Evs	APP/PS1 ποντίκια	IV	Μειωμένη Αβ και φλεγμονή
11	Zhu et al.	Κίνα	NSCs	APP/PS1 ποντίκια	Ιππόκαμπος	Συναπτική

	(2020)					αποκατάσταση
12	Chen et al. (2023)	ΗΠΑ	hNSCs	Διαγονιδιακά ποντίκια AD	Ενδοεγκεφαλική	Αποκατάσταση της χωρικής μνήμης [196]
13	Reza-Zaldivar et al. (2019)	Μεξικό	MSC-εξωσώματα	APP/PS1 ποντίκια	Ενδορινικά/IV	Ενίσχυση της νευρογένεσης

Αυτά τα προκλινικά στοιχεία που συγκεντρώθηκαν από αυτές τις 13 μελέτες, οι οποίες καλύπτουν διαφορετικούς τύπους βλαστικών κυττάρων, στρατηγικές δοσολογίας και οδούς χορήγησης, υποδηλώνουν ένα πολλά υποσχόμενο μέλλον για τις θεραπείες με βάση τα βλαστικά κύτταρα στη θεραπεία της νόσου Αλτσχάιμερ. Η σύγκλιση των ευρημάτων σε πολλαπλά πειραματικά μοντέλα, συμπεριλαμβανομένων συνεπών παρατηρήσεων γνωστικής βελτίωσης, μείωσης της νευροφλεγμονής και νευροπροστατευτικών επιδράσεων, υπογραμμίζει τη δυνητική αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων με βλαστικών κύτταρα στη ΝΑ.

Η συνεχιζόμενη μετάφραση της προκλινικής έρευνας σε κλινικές δοκιμές, παράλληλα με τη διερεύνηση καινοτόμων στρατηγικών, όπως οι συνδυαστικές θεραπείες και οι νέες πηγές κυττάρων, προσφέρει μια πορεία προς τα εμπρός για την ανάπτυξη αποτελεσματικής βλαστοκυτταρικής ιατρικής για τη ΝΑ και άλλες νευροεκφυλιστικές διαταραχές. Η ποικιλομορφία των μηχανισμών που παρατηρήθηκαν και η βελτιστοποίηση των οδών χορήγησης που παρατηρήθηκαν σε αυτές τις μελέτες παρέχουν μια πλούσια βάση για τη μελλοντική έρευνα και τη βελτίωση των θεραπευτικών προσεγγίσεων με στόχο την καταπολέμηση της νόσου του Alzheimer.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

5.1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Η προώθηση της θεραπείας με βάση τα βλαστικά κύτταρα από τα προκλινικά στάδια σε κλινικές ρυθμίσεις αποτελεί πρωταρχικό στόχο στον ερευνητικό τομέα της νόσου του Alzheimer. Κατά την τελευταία δεκαετία έχουν διεξαχθεί αρκετές κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της δυνητικής αποτελεσματικότητας διαφόρων θεραπειών με βλαστικά κύτταρα σε ανθρώπους, γεγονός που καταδεικνύει την πρόοδο που έχει σημειωθεί στη μετάβαση αυτών των θεραπειών από προκλινικά μοντέλα σε κλινικές εφαρμογές στον άνθρωπο [218 , 219, 220].

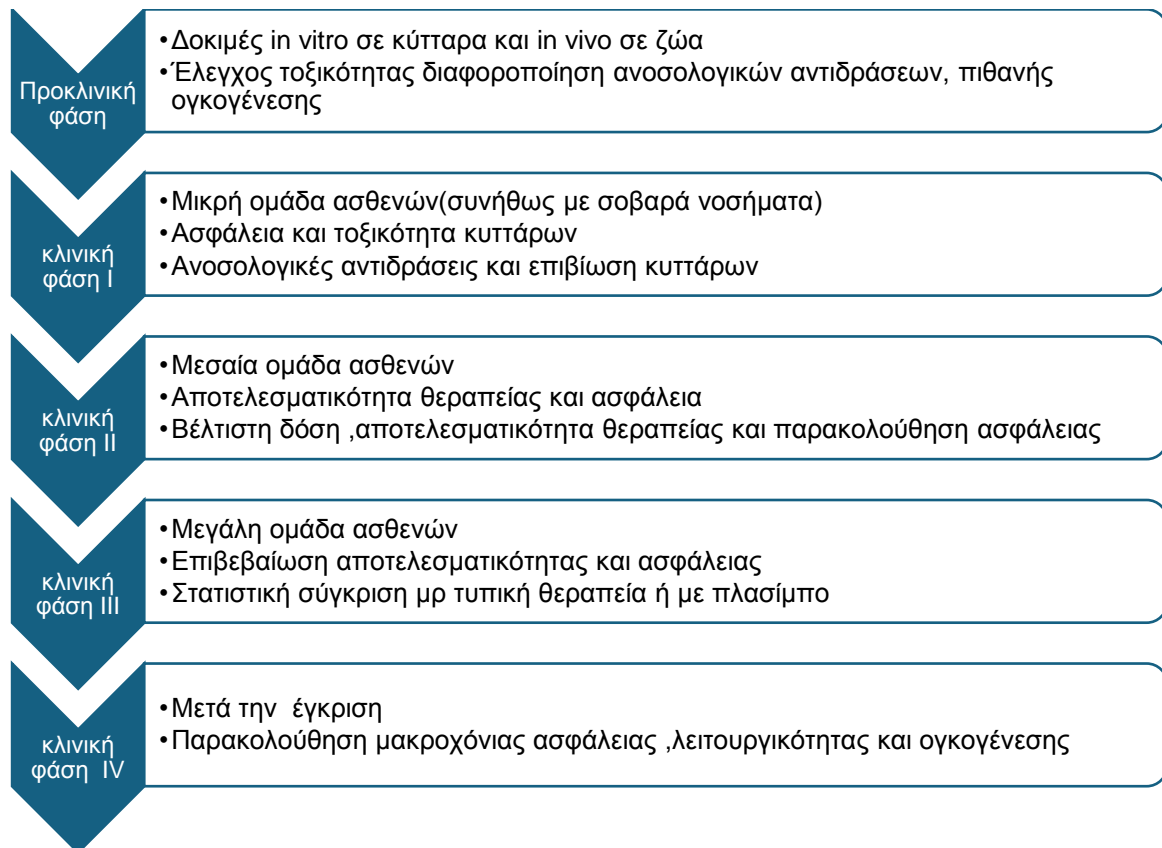
Η κλινική ανάπτυξη της θεραπείας με βλαστικά κύτταρα για τη νόσο Αλτσχάιμερ έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο από την έναρξη των πρώτων κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους το 2011. Επί του παρόντος, οι σημαντικότερες κλινικές ενδείξεις επικεντρώνονται στη χρήση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων (MSCs) που προέρχονται από διάφορες πηγές, όπως το αίμα του ομφάλιου λώρου, ο μυελός των οστών και ο λιπώδης ιστός, γεγονός που αποδίδεται στο ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και στις ανοσοτροποποιητικές τους ικανότητες [221, 222, 223].

Τα κύτταρα αυτά έχουν διάφορα χαρακτηριστικά που πλεονεκτούν για κλινική μετάφραση, όπως η έκκριση νευροπροστατευτικών παραγόντων, η διαμόρφωση της νευροφλεγμονής και η δυνατότητα προώθησης της νευρικής αποκατάστασης χωρίς τις ηθικές ανησυχίες που σχετίζονται με τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα [224, 225]. Η πιο ευρέως μελετημένη και προηγμένη προσέγγιση περιλαμβάνει τη χρήση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων, τα οποία έχουν δείξει συνεπή προφίλ ασφάλειας σε πολλαπλές κλινικές δοκιμές φάσης I και II.

Πρόσφατες πρωτοποριακές μελέτες, όπως η δοκιμή Φάσης ΙΙα του laromestrocel, όχι μόνο κατέδειξαν την ασφάλεια, αλλά έδωσαν επίσης ενθαρρυντικά μηνύματα αποτελεσματικότητας, με τους ασθενείς να παρουσιάζουν βελτιωμένες γνωστικές αξιολογήσεις και μειωμένη ατροφία του εγκεφάλου σε σύγκριση με τους μάρτυρες εικονικού φαρμάκου [221]. Πρόκειται για ένα ιδιαίτερα σημαντικό ορόσημο, καθώς η θεραπεία με

Iaromestrocel κατέδειξε μείωση κατά 48,4% της μείωσης του όγκου ολόκληρου του εγκεφάλου και μείωση κατά 61,9% της απώλειας του όγκου του αριστερού ιππόκαμπου σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

5.2. ΣΤΑΔΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ



Σχήμα 1: Στάδια εξέλιξης έρευνας θεραπείας

Απο την προκλινική φάση μέχρι τη φάση έγκρισης της θεραπείας με βλαστικά κύτταρα. Δημιουργήθηκε από τον συγγραφέα σύμφωνα με τις πηγες [

5.2.1. Φάση I: Ασφάλεια

Οι κλινικές δοκιμές φάσης I είναι οι πρώτες μελέτες στον άνθρωπο, οι οποίες χρησιμεύουν ως θεμέλιο για την ανάπτυξη της θεραπείας με βλαστικά κύτταρα. Η ασφάλεια είναι το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο σε αυτές τις μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών. Βελτιστοποιούνται οι τοξικότητες που περιορίζουν τη δόση, η δόση και τα προγράμματα έγχυσης για τη χορήγηση της δόσης, καθώς και μια βασική αξιολόγηση της ασφάλειας [219, 226, 227].

Οι αρχικές κλινικές δοκιμές φάσης I στη νόσο του Alzheimer διεξήχθησαν με προσεγγίσεις στερεοτακτικής έγχυσης. Η πρώτη σε άνθρωπο μελέτη Φάσης I (NCT01297218), από τους Kim et al., διεξήχθη για την αξιολόγηση της ασφάλειας των μεσεγγυματικών βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από το αίμα του ομφάλιου λώρου (UC-MSCs) με στερεοτακτική έγχυση σε αμφοτερόπλευρο ιππόκαμπο και δεξιό precuneus σε εννέα ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΝΑ [227].

Ως η πρώτη μελέτη στον άνθρωπο, η NCT01297218 πέτυχε αρκετά ορόσημα ασφαλείας. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα εντός 24 μηνών παρακολούθησης μετά την έγχυση των βλαστικών κυττάρων, δεν παρατηρήθηκε καμία τοξικότητα που να περιορίζει τη δόση και η πιο συχνή ΑΕ ήταν ο πόνος στο χειρουργικό τραύμα, ο οποίος υποχώρησε χωρίς περαιτέρω επιπλοκές. Αυτά τα δεδομένα ασφαλείας υποστήριξαν μελλοντικές μελέτες που επέλεξαν την ενδοεγκεφαλοκοιλιακή ή ενδοφλέβια χορήγηση κυττάρων.

Με βάση αυτή την αναφορά ασφαλείας, η μελέτη φάσης I NCT03172117 ανέφερε την ασφάλεια της επαναλαμβανόμενης ενδοεγκεφαλοκοιλιακής έγχυσης UC-MSCs. Η μελέτη μπόρεσε να χορηγήσει με ασφάλεια πολλαπλές ενέσεις και ανέφερε ότι και οι εννέα ασθενείς είχαν παροδικό πυρετό μετά την έγχυση των βλαστικών κυττάρων [227]. Η μελέτη αυτή παρείχε μηχανιστικές γνώσεις αξιολογώντας και τις 27 κυτταροκίνες που θα μπορούσαν να είναι η αιτία του πυρετού.

Κατάφεραν να αποδείξουν ότι επρόκειτο για παροδική φλεγμονώδη αντίδραση στα μεταμοσχευμένα κύτταρα και όχι για βακτηριακή μόλυνση. Η ενδοφλέβια χορήγηση ήταν η συνηθέστερη οδός που χρησιμοποιήθηκε στις κλινικές δοκιμές φάσης I λόγω της λιγότερο επεμβατικής φύσης και της δυνατότητας γενίκευσης στο κλινικό περιβάλλον.

Η μελέτη φάσης I Lomemel-B NCT02600130, μια αλλογενής θεραπεία με MSC προερχόμενα από τον μυελό των οστών, τεκμηρίωσε την ασφάλεια σε 25 ασθενείς με συστηματική χορήγηση [219]. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ασφαλείας επιτεύχθηκε και δεν υπήρξαν σοβαρές ΑΕ που να προκαλούνταν από τη θεραπεία εντός 4 εβδομάδων από την έγχυση.

5.2.2. Φάση II: Αποτελεσματικότητα

Οι δοκιμές Φάσης II έχουν σχεδιαστεί για να αξιολογούν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, με βάση τα προκλινικά δεδομένα και την ασφάλεια που διαπιστώθηκε στις δοκιμές Φάσης I, ενώ διατηρούνται επίσης τα μέτρα ασφαλείας. Αυτές οι δοκιμές διεξάγονται συνήθως σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και έχουν πρωτογενή και δευτερογενή

καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας και εκτεταμένη αξιολόγηση βιοδεικτών [221, 228].

Η πιο σημαντική εξέλιξη Φάσης II τα τελευταία χρόνια είναι η ολοκλήρωση της μελέτης NCT05233774 για το laromestrocel, η οποία διεξήχθη σε 49 ασθενείς σε 10 κέντρα στις ΗΠΑ [221]. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία έδειξε ότι η θεραπεία είναι τόσο ασφαλής, με την επίτευξη του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου ασφαλείας, όσο και αποτελεσματική, με στατιστικές βελτιώσεις σε όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Laromestrocel παρουσίασαν βελτιώσεις στη σύνθετη βαθμολογία της νόσου Αλτσχάιμερ, στη βαθμολογία γνωστικής αξιολόγησης του Μόντρεαλ και στις δραστηριότητες καθημερινής διαβίωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι δοκιμές φάσης II έχουν επίσης προχωρήσει προς την κατεύθυνση νέων οδών χορήγησης και κυτταρικών τύπων. Το NCT04388982 εξέτασε ένα θεραπευτικό χωρίς κύτταρα, με ενδορινική χορήγηση εξωσωμάτων MSC προερχόμενων από λιπώδη ιστό [228, 229].

Εκτός του ότι ήταν ασφαλής, η θεραπεία αυτή έδειξε επίσης γνωστικές βελτιώσεις στην ομάδα μεσαίας δόσης, με τις βαθμολογίες ADAS-cog να μειώνονται κατά 2,33 μονάδες και τις βαθμολογίες της γνωστικής αξιολόγησης του Μόντρεαλ να αυξάνονται κατά 2,38 μονάδες σε 12 εβδομάδες από την αρχική τιμή. αυτό το γνωστικό όφελος έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς της η πρώτη δοκιμή των MSCs στη νόσο του Alzheimer που βλέπει μια γνωστική αλλαγή με τα κύτταρα και μόλις η δεύτερη από όλους τους τύπους κυττάρων [228, 229].

Τα σήματα αποτελεσματικότητας που παρατηρούνται στις δοκιμές φάσης II δεν περιορίζονται στα γνωστικά τελικά σημεία. Εκτός από τη νόσηση, η δοκιμή laromestrocel είδε βελτίωση και στη νευροαπεικόνιση και τους βιοδείκτες, με τη θεραπεία να οδηγεί σε σημαντική διατήρηση του όγκου του εγκεφάλου [221]. Στους 12 μήνες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν 48,4% λιγότερη μείωση του όγκου ολόκληρου του εγκεφάλου και 61,9% λιγότερη απώλεια όγκου του αριστερού ιππόκαμπου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, και αυτές οι δομικές αλλαγές συσχετίστηκαν με τις γνωστικές βελτιώσεις, με σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αλλαγών στην αμφοτερόπλευρη ατροφία του ιππόκαμπου και των βαθμολογιών της εξέτασης mini-mental state.

5.3. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

5.3.1. Πρακτική GMP

Η συμμόρφωση με την ορθή πρακτική (GMP) αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα εμπόδια στην κλινική μετάφραση των βλαστικών κυττάρων. Η διαδικασία αυτή απαιτεί μια εξειδικευμένη εγκατάσταση GMP με επικυρωμένες διαδικασίες παραγωγής και υψηλά πρότυπα ελέγχου ποιότητας για την παραγωγή βλαστικών κυττάρων κλινικής ποιότητας [223, 230, 231].

Υπάρχουν ορισμένα κρίσιμα συστατικά στοιχεία για την ανάπτυξη διαδικασιών παραγωγής που συμμορφώνονται με τη GMP. Πρώτον, τα στάδια απομόνωσης των κυττάρων πρέπει να επικυρώνονται και να διενεργούνται σε συνθήκες αποστείρωσης με λεπρομερής απόδειξη κάθε σταδίου εξέλιξης του πρωτοκόλλου [223]. Δεύτερον, όλα τα μέσα καλλιέργειας και οι μήτρες επικάλυψης πρέπει να είναι κλινικού βαθμού, γεγονός που εξαλείφει πολλά κοινά συστατικά ζωικής προέλευσης που χρησιμοποιούνται συχνά σε πρώιμες ερευνητικές εφαρμογές [230].

Πολλές τυποποιημένες συνθήκες καλλιέργειας έπρεπε να αναδιατυπωθούν για την παραγωγή κλινικού βαθμού GMP. Για παράδειγμα, μια μελέτη που ανέπτυξε ένα κλινικού βαθμού προϊόν φύλλου MSC προερχόμενο από ομφάλιο λώρο περιελάμβανε εκτεταμένη αναδιατύπωση των τυποποιημένων συνθηκών καλλιέργειας ερευνητικού βαθμού για την ανάπτυξη μέσω καλλιέργειας κλινικού βαθμού.

Τρίτον, η παραγωγή κυττάρων GMP απαιτεί εκτεταμένες δοκιμές ποιοτικού ελέγχου. Τα κύτταρα χαρακτηρίζονται πριν και μετά από κάθε στάδιο παραγωγής, το οποίο περιλαμβάνει δοκιμές στειρότητας, δοκιμές μυκοπλάσματος, δοκιμές ενδοτοξίνης και δοκιμές δραστηριότητας για τη διασφάλιση της συνέπειας των παρτίδων [231].

Προς το παρόν δεν υπάρχει καθιερωμένη συναίνεση σχετικά με τις δοκιμασίες ελέγχου ποιότητας από το σημείο απομόνωσης των κυττάρων μέχρι την επέκταση των κυττάρων [231], οι οποίες μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ρυθμιστικών φορέων και άλλων επιστημονικών δικαιοδοσιών. Τέλος, η παραγωγή GMP μπορεί να είναι δύσκολο να επεκταθεί σε εμπορικές ποσότητες μετά τη βελτιστοποίηση και επικύρωση της διαδικασίας. Αυτό περιλαμβάνει τη δημιουργία κύριων τραπεζών κυττάρων (MCB) και τραπεζών κυττάρων εργασίας (WCB), οι οποίες απαιτούν εκτεταμένο χαρακτηρισμό και δοκιμές σταθερότητας.

5.3.2. Ανοσολογική Ασυμβατότητα

Η ανοσοσυμβατότητα αποτελεί πιθανό εμπόδιο στην αλλογενή κυτταρική θεραπεία, παρά το γεγονός ότι τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (MSC) θεωρούνται γενικά ανοσοπροστατευμένα. Τα MSCs εκφράζουν χαμηλά επίπεδα MHC τάξης I και δεν εκφράζουν MHC τάξης II υπό κανονικές συνθήκες, αλλά ανοσολογικές αποκρίσεις μπορεί να εμφανιστούν, ιδίως με επαναλαμβανόμενη χορήγηση [224, 225].

Η επιλογή του δότη για τα αλλογενή κυτταρικά προϊόντα αποτελεί σημαντικό στοιχείο, ιδίως για προϊόντα που προορίζονται για πολλαπλές χορηγήσεις ή για άμεση έγχυση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Στις τρέχουσες κλινικές δοκιμές, τα περισσότερα αλλογενή προϊόντα δεν έχουν εκτεταμένη αντιστοίχιση HLA, αλλά βασίζονται στις ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις των MSCs για την αποφυγή της απόρριψης [222, 223].

Δεν είναι σαφές ποιες, αν υπάρχουν, μακροπρόθεσμες συνέπειες μπορεί να έχει αυτή η στρατηγική, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας ανάπτυξης αντισωμάτων κατά του δότη που θα μπορούσαν να είναι επιζήμιες για μεταγενέστερες θεραπείες με τον εν λόγω δότη. Οι αυτόλογες προσεγγίσεις αποφεύγουν τα ζητήματα ανοσολογικής συμβατότητας, αλλά έχουν άλλα πιθανά εμπόδια που πρέπει να ληφθούν υπόψη, όπως ο αντίκτυπος της γήρανσης και της νόσου στην ποιότητα και τη λειτουργία των επεκταθέντων κυττάρων [232].

Στην περίπτωση της ΝΑ, τα αυτόλογα κύτταρα από ασθενείς είναι πιθανό να έχουν μειωμένη λειτουργία λόγω της προχωρημένης ηλικίας και της συστηματικής φλεγμονής. Επιπλέον, ο χρόνος επέκτασης των αυτόλογων κυττάρων μπορεί να καθυστερήσει το χρόνο θεραπείας, οδηγώντας σε χειρότερα θεραπευτικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ταχύτερη εξέλιξη. Οι καθολικές κυτταρικές σειρές δοτών αποτελούν μια πιθανή στρατηγική για την αποφυγή προβλημάτων ανοσολογικής συμβατότητας.

Οι τράπεζες κυττάρων που αντιστοιχούν σε HLA ή οι υποανοσογόνες κυτταρικές σειρές που έχουν δημιουργηθεί μέσω γενετικής μηχανικής, μπορούν να παρέχουν έτοιμες θεραπείες με μικρότερο κίνδυνο ανοσολογικών επιπλοκών [233]. Οι στρατηγικές αυτές, ωστόσο, απαιτούν περαιτέρω ανάπτυξη και κανονιστική έγκριση.

5.3.3. Έλλειψη Μακροπρόθεσμων Δεδομένων

Η ανεπάρκεια στοιχείων σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα αποτελεί μείζονα πρόκληση για την ανάπτυξη θεραπειών με βλαστικά κύτταρα για τη νόσο

Αλτσχάιμερ. Η πλειονότητα των ολοκληρωμένων κλινικών δοκιμών έχει περίοδο παρακολούθησης 12-24 μηνών, η οποία μπορεί να είναι ανεπαρκής για την αξιολόγηση των καθυστερημένων ανεπιθύμητων ενεργειών ή των μακροπρόθεσμων θεραπευτικών αποτελεσμάτων [219, 227, 225].

Μια μακροπρόθεσμη ανησυχία για την ασφάλεια είναι το ενδεχόμενο κακοήθους μετασχηματισμού, ιδίως με παράγωγα πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων, αν και ο κίνδυνος αυτός είναι μάλλον χαμηλός με τα MSCs [234]. Ωστόσο, η μακροπρόθεσμη τύχη των μεταμοσχευμένων κυττάρων είναι άγνωστη, συμπεριλαμβανομένης της επιμονής, της ικανότητας διαφοροποίησης και των μακροπρόθεσμων θεραπευτικών δυνατοτήτων τους. Η έλλειψη αποτελεσματικών μεθόδων παρακολούθησης των κυττάρων σε κλινική χρήση αποκλείει επίσης τον προσδιορισμό της διάρκειας των θεραπευτικών αποτελεσμάτων και της πιθανής ανάγκης για επαναλαμβανόμενη δοσολογία.

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μακροπρόθεσμα αποτελεί επίσης πρόκληση. Η νόσος του Alzheimer εξελίσσεται επί πολλά χρόνια και ο προσδιορισμός κλινικά σημαντικών οφελών απαιτεί εκτεταμένες περιόδους παρατήρησης. Τα αποτελέσματα των τρεχουσών κλινικών δοκιμών συχνά δείχνουν πρώιμα υποσχόμενα σήματα που δεν διατηρούνται σε μεγαλύτερες περιόδους παρακολούθησης, όπως αποδεικνύεται από ορισμένες προκλινικές μελέτες στις οποίες οι βραχυπρόθεσμες βελτιώσεις δεν παρατηρούνται σε μεταγενέστερα χρονικά σημεία [235].

Η έλλειψη τυποποιημένων μέτρων έκβασης για μακροχρόνια παρακολούθηση περιπλέκει περαιτέρω την αξιολόγηση των βιώσιμων θεραπευτικών οφελών. Ενώ τα εργαλεία γνωστικής αξιολόγησης μπορούν να παράσχουν βραχυπρόθεσμα δεδομένα αποτελεσματικότητας, η ικανότητά τους να ανιχνεύουν σημαντικές αλλαγές σε παρατεταμένες περιόδους στο πλαίσιο της συνεχιζόμενης εξέλιξης της νόσου είναι αβέβαιη. Μπορεί να απαιτούνται πιο ευαίσθητοι βιοδείκτες και τεχνικές απεικόνισης για την κατάλληλη αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων θεραπευτικών αποτελεσμάτων.

5.4. ΠΡΩΙΜΑ ΕΝΘΑΡΡΥΝΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παρά τις αναποδιές, οι πρόσφατες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ελπιδοφόρα αποτελέσματα που δικαιολογούν τη συνέχιση της έρευνας για τις θεραπείες με βλαστικά κύτταρα για τη νόσο Αλτσχάιμερ. Το προφίλ ασφάλειας ήταν σχετικά σταθερό σε διάφορες μελέτες και τύπους κυττάρων, γεγονός που αποτελεί καλό σημάδι για τη γενική προσέγγιση, και υπάρχουν αναδυόμενες ενδείξεις αποτελεσματικότητας [221, 219, 228].

Η μελέτη Laromestrocel Φάσης ΙΙα ξεχωρίζει ως η πιο αξιοσημείωτη επιτυχία μέχρι στιγμής, αφού έδειξε τόσο την ασφάλεια όσο και την αποτελεσματικότητα σε μια καλά δομημένη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή [221]. Η δοκιμή πέτυχε με επιτυχία τόσο τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ασφάλειας όσο και τα δευτερεύοντα μέτρα αποτελεσματικότητας, παρέχοντας ισχυρές αποδείξεις για το θεραπευτικό δυναμικό των προσεγγίσεων με βλαστικά κύτταρα.

Η παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ της δομικής διατήρησης του εγκεφάλου και των γνωστικών βελτιώσεων παρέχει αδιάσειστα στοιχεία για αποτελέσματα τροποποίησης της νόσου πέραν των απλών συμπτωματικών οφελών. Η επιτυχία διαφορετικών τηςεγγίσεων, συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών τύπων κυττάρων, οδών χορήγησης και δοσολογικών σχημάτων, υποδηλώνει ότι η θεραπεία με βλαστικά κύτταρα μπορεί να προσφέρει αρκετές βιώσιμες θεραπευτικές στρατηγικές για τη νόσο του Alzheimer.

Η ενδορινική χορήγηση εξωσωμάτων που προέρχονται από MSC έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη μη επεμβατική προσέγγιση, ενώ οι μέθοδοι άμεσης χορήγησης στον εγκέφαλο έχουν δυνατότητες για πιο στοχευμένα θεραπευτικά αποτελέσματα [228, 236]. Ο αυξανόμενος όγκος δεδομένων ασφάλειας από πολλαπλές δοκιμές και εκατοντάδες ασθενείς ενισχύει την εμπιστοσύνη στο γενικό προφίλ ασφάλειας των θεραπειών με βλαστικά κύτταρα για τη νόσο του Alzheimer. Η έλλειψη σοβαρών σημάτων ασφάλειας, σε συνδυασμό με τη συνεπή απόδειξη της σκοπιμότητας σε διάφορες κλινικές συνθήκες, ανοίγει το δρόμο για την εξέλιξη αυτών των θεραπειών σε μεγαλύτερες δοκιμές φάσης ΙΙΙ.

5.5. ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΚΑΙ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ

Τα θετικά αποτελέσματα που αναφέρθηκαν σε αρχικές μελέτες υπογραμμίζουν την ανάγκη για καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές μεγαλύτερης κλίμακας προκειμένου να αποδειχθεί οριστικά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των θεραπειών με βλαστικά κύτταρα για τη θεραπεία της νόσου του Alzheimer [219, 237, 225]. Το περιορισμένο μέγεθος του δείγματος και οι σύντομες περίοδοι παρακολούθησης σε πολλές από αυτές τις μελέτες αποκλείουν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με το θεραπευτικό όφελος των παρεμβάσεων.

Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εξετάσουν διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της επιλογής των ασθενών, της τυποποίησης των μέτρων έκβασης και της βελτιστοποίησης των παραμέτρων της θεραπείας. Η ποικιλομορφία στην κλινική εικόνα της νόσου Αλτσχάιμερ μπορεί να καταστήσει αναγκαία μια προσέγγιση εξατομικευμένης

ιατρικής, με πιθανή ανάγκη διαστρωμάτωσης των ασθενών βάσει γενετικών, βιοχημικών ή απεικονιστικών βιοδεικτών [238].

Επιπλέον, οι μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες θα πρέπει να επικεντρωθούν στην ανάπτυξη συνδυαστικών θεραπειών. Η χρήση βλαστικών κυττάρων σε συνδυασμό με υπάρχουσες φαρμακολογικές θεραπείες ή αναδυόμενες θεραπείες τροποποίησης της νόσου μπορεί να προσφέρουν συνεργιστικά οφέλη που είναι μεγαλύτερα από το άθροισμα των επιμέρους αποτελεσμάτων τους. Οι μελέτες συνδυασμού θα πρέπει να σχεδιαστούν προσεκτικά για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας αυτών των πολυτροπικών προσεγγίσεων.

Η συνεργασία και η τυποποίηση των ερευνητικών πρωτοκόλλων μεταξύ των διεθνών προσπαθειών θα είναι ζωτικής σημασίας για την έγκαιρη και αποτελεσματική προώθηση του τομέα. Η ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών συναίνεσης για την Παρασκευή κυττάρων, τον ποιοτικό έλεγχο, το σχεδιασμό κλινικών δοκιμών και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων θα είναι απαραίτητη για την επιτάχυνση της προόδου προς τη ρυθμιστική έγκριση και την κλινική μετάφραση.

Αναγνωριστικό μελέτης	Φάση	Κυτταρικός τύπος	Συμμετέχοντες	Διαδρομή	Πρωτογενές αποτέλεσμα	Κατάσταση	Βασικά αποτελέσματα
NCT01297218	Φάση I	UC-MSCs	9	Στερεοτακτική έγχυση	Ασφάλεια και τοξικότητα που περιορίζει τη δόση	Ολοκληρώθηκε το 2011	Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, εφικτή και καλά ανεκτή [227]
NCT03172117	Φάση I	UC-MSCs	9	Ενδοεγκεφαλοκοιλιακή	Ασφάλεια επαναλαμβανόμενων ενέσεων	Ολοκληρώθηκε το 2019	Ασφαλής με παροδικό πυρετό, χωρίς μακροπρόθεσμες επιδράσεις [227]
NCT02600130	Φάση I	Lomecel-B (BM-MSCs)	25	Ενδοφλέβια	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα	Ολοκληρώθηκε το	Εκπληρώθηκε το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας, βελτιωμένοι

							βιοδείκτες [219]
NCT04388982	Φάση I/II	Εξωσώματα MSC λιπώδους ιστού	30	Ενδορινική	Ασφάλεια και προκαταρκτική αποτελεσματικότητα	Ολοκληρώθηκε το 2023	Ασφαλής και καλά ανεκτή, γνωστικές βελτιώσεις [228]
NCT05233774	Φάση IIα	Laromestrocel (BM-MSCs)	49	Ενδοφλέβια	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα	Ολοκληρώθηκε το 2025	Πέτυχε το τελικό σημείο ασφάλειας, βελτίωσε τη νόσηση, μείωσε την ατροφία [221]
NCT03117738	Φάση I/II	Αυτόλογα ADMSCs	21	Ενδοφλέβια	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα	Άγνωστο	Δεν υπάρχουν ακόμη διαθέσιμα στοιχεία
NCT04040348	Φάση I	Αλλογενή UC-MSCs	6	Ενδοφλέβια	Ασφάλεια	Συνεχιζόμενη	Προκαταρκτικά δεδομένα ασφάλειας
NCT02054208	Φάση I/IIα	Αλλογενή UC-MSCs	45	Ενδοεγκεφαλοκοιλιακή	Ασφάλεια και προκαταρκτική αποτελεσματικότητα	Ολοκληρώθηκε	Ασφαλής χορήγηση, σήματα αποτελεσματικότητας
NCT02672306	Φάση I/II	Αλλογενή BM-MSCs	16	Ενδοφλέβια	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα	Ολοκληρώθηκε	Καθορισμένο προφίλ ασφάλειας
NCT02833792	Φάση IIα	Αλλογενή BM-MSCs	40	Ενδοφλέβια	Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια	Ολοκληρώθηκε	Σχεδιασμός μελέτης crossover
NCT05667649	Φάση I	RB-ADSC (προερχόμενο από λίπος)	9	Ενδοκοιλιακή ή	Ασφάλεια και σύσταση δόσης	Σε εξέλιξη 2024	Πρώτη στον άνθρωπο άμεση χορήγηση στον εγκέφαλο
NCT04052737	Φάση II	PMZ-1620 (Sovateptide)	Άγνωστος	Ενδοφλέβια	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα	Ολοκληρώθηκε	Ασφαλής, ενεργοποιεί τους νευρικούς

							προγονικούς παράγοντες
NCT02899091	Φάση I/IIa	Ανθρώπινα MSCs πλακούντα	24	Ενδοφλέβια	Ασφάλεια και προκαταρκτική αποτελεσματικότητα	Ολοκληρώθηκε	Συλλογή δεδομένων ασφάλειας
NCT04482413	Φάση IIb	Αυτόλογα ADMSCs	80	Ενδοφλέβια	Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια	Άγνωστος	Μεγαλύτερη προγραμματισμένη τυχαιοποιημένη δοκιμή
NCT01547689	Φάση I/II	Αλλογενή UC-MSCs	30	Ενδοφλέβια	Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια	Ολοκληρώθηκε	Διαθέσιμα αποτελέσματα ανοικτής μελέτης

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανάλυση δεκαπέντε κλινικών δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων των μελετών φάσης I και φάσης IIa, προσφέρει αδιάσειστα στοιχεία που απαντούν άμεσα στο πρώτο ερευνητικό ερώτημα σχετικά με την ασφάλεια και τις πιθανές θεραπευτικές επιδράσεις των θεραπειών με βλαστικά κύτταρα στη νόσο του Alzheimer [239]. Τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του ομφαλοπλακουντιακού αίματος, του μυελού των οστών και του λιπώδους ιστού παρουσιάζουν ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας σε διάφορες μεθόδους χορήγησης και δοσολογίες.

Η αρχική δοκιμή φάσης I (NCT01297218) έθεσε τις βάσεις για τις επακόλουθες έρευνες παρέχοντας αρχικά δεδομένα ασφάλειας που επιβεβαίωσαν ότι η στερεοτακτική έγχυση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων από ιστό ομφάλιου λώρου ήταν μια βιώσιμη και ασφαλής διαδικασία που δεν σχετιζόταν με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες [239]. Μια επακόλουθη μελέτη (NCT03172117) επικύρωσε περαιτέρω την ασφάλεια των πολλαπλών χορηγήσεων, αναφέροντας ότι οι επαναλαμβανόμενες εγχύσεις, εντός του εγκεφάλου, του ίδιου τύπου κυττάρων ήταν καλά ανεκτές, με το μοναδικό μη επιθυμητό γεγονός έναν

προσωρινό πυρετό, που διαπιστώθηκε ότι ήταν μια τυπική φλεγμονώδης αντίδραση και όχι ένδειξη βακτηριακής λοίμωξης.

Η δοκιμή Laromestrocel Φάσης Ια αποτελεί σημαντικό ορόσημο όσον αφορά τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας, με τους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία να παρουσιάζουν μείωση κατά 48,4% του ρυθμού απώλειας όγκου του εγκεφάλου και μείωση κατά 61,9% του ρυθμού απώλειας όγκου του ιπόκαμπου [239]. Αυτή η μελέτη όχι μόνο πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας, αλλά παρείχε επίσης ενθαρρυντικά δεδομένα για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας, προσφέροντας ισχυρές αποδείξεις για τη δυνατότητα τροποποίησης της νόσου και όχι απλώς για τη συμπτωματική ανακούφιση.

Η παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ της διατήρησης της δομής του εγκεφάλου και της βελτίωσης της γνωστικής λειτουργίας αποτελεί κρίσιμη πρόοδο, καθώς υποδεικνύει ότι οι θεραπείες με βλαστικά κύτταρα μπορεί να είναι ικανές να αντιμετωπίσουν τις υποκείμενες νευροεκφυλιστικές διεργασίες που τα τρέχοντα φάρμακα δυσκολεύονται να αντιμετωπίσουν αποτελεσματικά. Το δεύτερο ερευνητικό ερώτημα σχετικά με τις προκλήσεις που συνδέονται με την εφαρμογή των θεραπειών με βλαστικά κύτταρα σε κλινικό περιβάλλον απαντάται μέσω του εντοπισμού μιας σύνθετης σειράς τεχνικών, ρυθμιστικών και ηθικών προκλήσεων που πρέπει να διαχειριστούν πριν από μια επιτυχημένη εφαρμογή [239].

Αναφορικά με τις τεχνικές προκλήσεις, ζητήματα όπως η τυποποίηση της παραγωγής αποτελούν σημαντικό εμπόδιο. Η ανάπτυξη καθολικών σειρών κυττάρων δότη και τραπεζών κυττάρων που αντιστοιχούν σε HLA, ενώ είναι πολλά υποσχόμενες ως δυνητικές έτοιμες θεραπείες με μειωμένο κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα, απαιτούν περαιτέρω ανάπτυξη και επικύρωση, καθώς και πρόσθετες διαδικασίες κανονιστικής έγκρισης, προτού μπορέσουν να κυκλοφορήσουν στην αγορά.

Οι ρυθμιστικές προκλήσεις είναι επίσης σημαντικές, καθώς οι ρυθμιστικοί φορείς βρίσκονται ακόμη στη διαδικασία θέσπισης ολοκληρωμένων κατευθυντήριων γραμμών για τις θεραπείες με βάση τα βλαστικά κύτταρα. Αυτό απαιτεί εκτεταμένα προκλινικά δεδομένα και αυστηρά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές, ώστε να πληρούνται τα ρυθμιστικά πρότυπα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Η πορεία των δεκατριών προκλινικών μελετών -οι οποίες κατέδειξαν σταθερά γνωστική βελτίωση και νευροπροστατευτικές επιδράσεις σε διάφορα ζωικά μοντέλα και πειραματικές συνθήκες, μέχρι την επιτυχή δοκιμή φάσης Ια σε ανθρώπους-, είναι ενδεικτική της επίπονης

μεταφραστικής διαδρομής που απαιτείται για τη ρυθμιστική έγκριση. Οι δεοντολογικοί προβληματισμοί, ιδίως όσον αφορά τη διαδικασία συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση των ασθενών με γνωστική έκπτωση και τη δίκαιη κατανομή των θεραπειών που ενδέχεται να αλλάξουν τη ζωή τους, αποτελούν επίσης κρίσιμα στοιχεία των ηθικών προκλήσεων που αντιμετωπίζει ο τομέας.

Τα ευνοϊκά προφίλ ασφάλειας που έχουν αναφερθεί με συνέπεια σε μια σειρά κλινικών μελετών αντιμετωπίζουν ορισμένες από τις ηθικές ανησυχίες που σχετίζονται με τη σχέση κινδύνου-οφέλους αυτών των θεραπειών. Ταυτόχρονα, οι υποσχόμενες ενδείξεις αποτελεσματικότητας παρέχουν μια ηθική επιταγή για τη συνέχιση της ανάπτυξης αυτών των θεραπειών.

Το σύνολο των στοιχείων τόσο από την προκλινική όσο και από την κλινική έρευνα υποστηρίζει σθεναρά τη δυνατότητα της θεραπείας με βλαστικά κύτταρα ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για τη θεραπεία της νόσου του Alzheimer. Αυτό αντιπροσωπεύει μια σημαντική αλλαγή στο παράδειγμα της θεραπείας της νόσου Αλτσχάιμερ, μεταβαίνοντας από την εστίαση στη διαχείριση των συμπτωμάτων με έμφαση στην αναγεννητική ιατρική.

Οι παρατηρούμενοι μηχανισμοί δράσης σε όλες τις μελέτες ποικίλλουν, περιλαμβάνοντας μεταξύ άλλων τη μείωση της νευροφλεγμονής, την έκκριση νευροπροστατευτικών παραγόντων και την πιθανή επιδιόρθωση των νευρικών συνδέσεων. Αυτή η μηχανιστική ποικιλομορφία προσφέρει πολλαπλές οδούς θεραπευτικής παρέμβασης που θα μπορούσαν να βελτιστοποιηθούν περαιτέρω μέσω της χρήσης συνδυαστικών θεραπειών και νέων συστημάτων χορήγησης.

Η πρόοδος της κλινικής εφαρμογής, σε συνδυασμό με τη συνεχιζόμενη έρευνα σε καινοτόμες στρατηγικές -όπως οι συνδυαστικές θεραπείες και η διερεύνηση νέων κυτταρικών πηγών-, παρέχει μια σταθερή βάση συνεχούς ανάπτυξης αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων για τη νόσο Alzheimer που θα μπορούσαν να αλλάξουν ριζικά τη διαχείριση και τις προοπτικές της εν λόγω πάθησης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cao Z, Kong F, Ding J, Chen C, He F, Deng W. Promoting alzheimer's disease research and therapy with Stem Cell Technology. *Stem Cell Research & Therapy*. 2024 May 7;15(1). doi:10.1186/s13287-024-03737-w
2. Ou C-M, Xue W-W, Liu D, Ma L, Xie H-T, Ning K. Stem cell therapy in alzheimer's disease: Current status and Perspectives. *Frontiers in Neuroscience*. 2024 Nov 21;18. doi:10.3389/fnins.2024.1440334
3. Shah AJ, Dar MY, Jan B, Qadir I, Mir RH, Uppal J, et al. Neural stem cell therapy for alzheimer's disease: A-state-of-the-art review. *Journal of Dementia and Alzheimer's Disease*. 2024 Nov 6;1(2):109–25. doi:10.3390/jdad1020008
4. Widaja E, Pawitan JA. Integrating epigenetic modification and stem cell therapy strategies: A novel approach for advancing alzheimer's disease treatment – A literature review. *Narra J*. 2024 Dec 2;4(3). doi:10.52225/narra.v4i3.935
5. Mattei V, Delle Monache S. Mesenchymal stem cells and their role in neurodegenerative diseases. *Cells*. 2024 May 2;13(9):779. doi:10.3390/cells13090779
6. Ou C-M, Xue W-W, Liu D, Ma L, Xie H-T, Ning K. Stem cell therapy in alzheimer's disease: Current status and Perspectives. *Frontiers in Neuroscience*. 2024 Nov 21;18. doi:10.3389/fnins.2024.1440334
7. Rash BG, Ramdas KN, Agafonova N, Naioti E, McClain-Moss L, Zainul Z, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy with laromestrocel in Mild alzheimer's disease: A randomized controlled phase 2A trial. *Nature Medicine*. 2025 Mar 10;31(4):1257–66. doi:10.1038/s41591-025-03559-0
8. Wu C-C, Lee Y-K, Tsai J-K, Su Y-T, Ho Y-C, Chu T-H, et al. Cholinesterase inhibitor reveals synergistic potential for neural stem cell-based therapy in the 5xFAD mouse model of alzheimer's disease. *Biologics: Targets and Therapy*. 2024 Dec;Volume 18:363–75. doi:10.2147/btt.s489683
9. Zhang W, Uyemura R, Zhong K, Guo R, Zhong L. Current advances and future perspectives on mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in alzheimer's disease. *Aging and disease*. 2024;15(5):2015. doi:10.14336/ad.2023.1206
10. Parums DV. A review of the current status of disease-modifying therapies and prevention of alzheimer's disease. *Medical Science Monitor*. 2024 May 13;30. doi:10.12659/msm.945091

11. No authors listed. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dementia*. 2024 Apr 30;20(5):3708–821. doi:10.1002/alz.13809
12. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, McAninch EA, Wilson RS, Evans DA. Population estimate of people with clinical alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020–2060). *Alzheimer's Dementia*. 2021 May 27;17(12):1966–75. doi:10.1002/alz.12362
13. Rabinovici GD. Late-onset alzheimer disease. *Continuum*. 2019 Feb;25(1):14–33. doi:10.1212/con.0000000000000700
14. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: An analysis for the global burden of disease study 2019. *The Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2). doi:10.1016/s2468-2667(21)00249-8
15. Liu W, Deng W, Gong X, Ou J, Yu S, Chen S. Global burden of alzheimer's disease and other dementias in adults aged 65 years and over, and health inequality related to SDI, 1990–2021: Analysis of data from GBD 2021. *BMC Public Health*. 2025 Apr 3;25(1). doi:10.1186/s12889-025-22378-z
16. Xiaopeng Z, Jing Y, Xia L, Xingsheng W, Juan D, Yan L, et al. Global burden of alzheimer's disease and other dementias in adults aged 65 years and older, 1991–2021: Population-based study. *Frontiers in Public Health*. 2025 Jul 1;13. doi:10.3389/fpubh.2025.1585711
17. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. The amyloid- β pathway in alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*. 2021 Aug 30;26(10):5481–503. doi:10.1038/s41380-021-01249-0
18. Sun X, Chen W-D, Wang Y-D. B-amyloid: The key peptide in the pathogenesis of alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2015 Sept 30;6. doi:10.3389/fphar.2015.00221
19. Pauwels K, Williams TL, Morris KL, Jonckheere W, Vandersteen A, Kelly G, et al. Structural basis for increased toxicity of pathological AB42:AB40 ratios in alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*. 2012 Feb;287(8):5650–60. doi:10.1074/jbc.m111.264473
20. Zhang Y, Chen H, Li R, Sterling K, Song W. Amyloid β -based therapy for alzheimer's disease: Challenges, successes and future. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023 Jun 30;8(1). doi:10.1038/s41392-023-01484-7

21. Hensley K. Neuroinflammation in alzheimer's disease: Mechanisms, pathologic consequences, and potential for therapeutic manipulation. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010 Jul 8;21(1):1–14. doi:10.3233/jad-2010-1414
22. Iqbal K, Liu F, Gong C-X, Grundke-Iqbal I. Tau in alzheimer disease and related tauopathies. *Current Alzheimer Research*. 2010 Dec 1;7(8):656–64. doi:10.2174/156720510793611592
23. Wang J-Z, Xia Y-Y, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Abnormal hyperphosphorylation of tau: Sites, regulation, and molecular mechanism of neurofibrillary degeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012 Dec 27;33(s1). doi:10.3233/jad-2012-129031
24. Sobue A, Komine O, Yamanaka K. Neuroinflammation in alzheimer's disease: Microglial signature and their relevance to disease. *Inflammation and Regeneration*. 2023 May 10;43(1). doi:10.1186/s41232-023-00277-3
25. Marttinen M, Takalo M, Natunen T, Wittrahm R, Gabbouj S, Kemppainen S, et al. Molecular mechanisms of Synaptotoxicity and neuroinflammation in alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2018 Dec 14;12. doi:10.3389/fnins.2018.00963
26. Whitehouse P, Price D, Struble R, Clark A, Coyle J, DeLong MR. Alzheimer's disease and senile dementia: Loss of neurons in the basal forebrain. *Science*. 1982 Mar 5;215(4537):1237–9. doi:10.1126/science.7058341
27. Tarawneh R, Holtzman DM. The clinical problem of symptomatic alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012 Feb 15;2(5). doi:10.1101/cshperspect.a006148
28. Jahn H. Memory loss in alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2013 Dec 31;15(4):445–54. doi:10.31887/dcns.2013.15.4/hjahn
29. Gold CA, Budson AE. Memory loss in alzheimer's disease: Implications for development of therapeutics. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2008 Dec;8(12):1879–91. doi:10.1586/14737175.8.12.1879
30. Yokoi T. Alzheimer's disease is a disorder of consciousness. *Gerontology and Geriatric Medicine*. 2023 Jan;9. doi:10.1177/23337214231159759
31. Price BH, Gurvit H, Weintraub S, Geula C, Leimkuhler E, Mesulam M. Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed alzheimer's disease. *Archives of Neurology*. 1993 Sept 1;50(9):931–7. doi:10.1001/archneur.1993.00540090038008
32. Kaltsa M, Tsolaki A, Lazarou I, Mittas I, Papageorgiou M, Papadopoulou D, et al. Language markers of dementia and their role in early diagnosis of alzheimer's disease:

- Exploring grammatical and syntactic competence via sentence repetition. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 2024 Jan 9;8(1):1115–32. doi:10.3233/adr-230204
33. Friedrich EV, Neuper C, Scherer R. Whatever works: A systematic user-centered training protocol to optimize brain-computer interfacing individually. *PLoS ONE*. 2013 Sept 23;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0076214
34. Apostolova LG. Alzheimer disease. *Continuum*. 2016 Apr;22(2):419–34. doi:10.1212/con.0000000000000307
35. Henjum K, Watne LO, Godang K, Halaas NB, Eldholm RS, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid catecholamines in alzheimer's disease patients with and without biological disease. *Translational Psychiatry*. 2022 Apr 9;12(1). doi:10.1038/s41398-022-01901-5
36. Meeker KL, Luckett PH, Barthélemy NR, Hobbs DA, Chen C, Bollinger J, et al. Comparison of cerebrospinal fluid, plasma and neuroimaging biomarker utility in alzheimer's disease. *Brain Communications*. 2024;6(2). doi:10.1093/braincomms/fcae081
37. Mintzer J, Reich E, Aguilar D. S16: Public lecture: A new age in alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*. 2024 Sept;36:28. doi:10.1017/s1041610224001194
38. Gonzalez-Ortiz F, Kirsebom B-E, Contador J, Tanley JE, Selnes P, Gísladóttir B, et al. Plasma brain-derived tau is an amyloid-associated neurodegeneration biomarker in alzheimer's disease. *Nature Communications*. 2024 Apr 4;15(1). doi:10.1038/s41467-024-47286-5
39. Wang Q, Wu W, He Y, Zheng Q, Yu M. Efficacy of sodium oligomannate capsules combined with memantine hydrochloride and DONEPEZIL hydrochloride in treating moderate alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Nursing Research*. 2025 Feb 17;9(1):19–26. doi:10.26689/jcnr.v9i1.9493
40. Sokolovič L, Hofmann MJ, Mohammad N, Kukulja J. Neuropsychological differential diagnosis of alzheimer's disease and vascular dementia: A systematic review with meta-regressions. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023 Nov 6;15. doi:10.3389/fnagi.2023.1267434
41. Wake R, Araki T, Miyaoka T, Nagahama M, Furuya M, Hayashida M, et al. Long-term effects of combined treatment with Memantine and Donepezil on alzheimer's disease patients: 72-week study. *Neuropsychiatry*. 2018;08(03). doi:10.4172/neuropsychiatry.1000421
42. Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, Robson J, Perry RH, Jaros E, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates alzheimer's disease from dementia

- with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: A prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain*. 2008 Nov 20;132(1):195–203. doi:10.1093/brain/awn298
43. Yoo HS, Jeong SH, Oh KT, Lee S, Sohn YH, Ye BS, et al. Interrelation of striatal dopamine, brain metabolism and cognition in dementia with Lewy Bodies. *Brain*. 2022 Mar 2;145(12):4448–58. doi:10.1093/brain/awac084
 44. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with normal cerebrospinal-fluid pressure. *New England Journal of Medicine*. 1965 Jul 15;273(3):117–26. doi:10.1056/nejm196507152730301
 45. Nordberg A, Svensson A-L. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's Disease. *Drug Safety*. 1998;19(6):465–80. doi:10.2165/00002018-199819060-00004
 46. Grossberg GT. Cholinesterase inhibitors for the treatment of alzheimer's disease: Current Therapeutic Research. 2003 Apr;64(4):216–35. doi:10.1016/s0011-393x(03)00059-6
 47. Benjamin B, Burns A. Donepezil for alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2007 Oct;7(10):1243–9. doi:10.1586/14737175.7.10.1243
 48. Li D-D, Zhang Y-H, Zhang W, Zhao P. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy and safety of Donepezil, galantamine, Rivastigmine, and memantine for the treatment of alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2019 May 15;13. doi:10.3389/fnins.2019.00472
 49. Chen Y, Lai M, Tao M. Evaluating the efficacy and safety of alzheimer's disease drugs: A meta-analysis and systematic review. *Medicine*. 2024 Apr 19;103(16). doi:10.1097/md.00000000000037799
 50. Xiao D, Zhang C. Current therapeutics for alzheimer's disease and clinical trials. *Exploration of Neuroscience*. 2024 Jun 27;3(3):255–71. doi:10.37349/en.2024.00048
 51. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, et al. Alzheimer's disease: Treatment strategies and their limitations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Nov 12;23(22):13954. doi:10.3390/ijms232213954
 52. Lee Y-C, Shi SM, Sison SM, Park CM, Oh G, Jeong S, et al. Discontinuation of cholinesterase inhibitors following initiation of Memantine and admission to long-term care among older adults. *JAMA Network Open*. 2024 Nov 19;7(11). doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.45878
 53. Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, Wirth Y, Pulte I, Wilkinson D. Memantine in patients with alzheimer's disease receiving donepezil: New analyses of efficacy and safety for

- combination therapy. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2013 Jan 21;5(1). doi:10.1186/alzrt160
54. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017 Jul;Volume 13:1909–28. doi:10.2147/ndt.s142839
 55. Tan C-C, Yu J-T, Wang H-F, Tan M-S, Meng X-F, Wang C, et al. Efficacy and safety of Donepezil, galantamine, Rivastigmine, and memantine for the treatment of alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014 Jun 23;41(2):615–31. doi:10.3233/jad-132690
 56. Huang L-K, Kuan Y-C, Lin H-W, Hu C-J. Clinical trials of new drugs for alzheimer disease: A 2020–2023 update. *Journal of Biomedical Science*. 2023 Oct 2;30(1). doi:10.1186/s12929-023-00976-6
 57. Hoy SM. Lecanemab: First approval. *Drugs*. 2023 Mar;83(4):359–65. doi:10.1007/s40265-023-01851-2
 58. Bombón Albán PE, Suárez Salazar JV, Albán León LE. Lecanemab en la enfermedad de alzheimer. *Acta Neurológica Colombiana*. 2025 Apr 8;41(2). doi:10.22379/anc.v41i2.1938
 59. Kang C. Donanemab: First approval. *Drugs*. 2024 Sept 6;84(10):1313–8. doi:10.1007/s40265-024-02087-4
 60. Espay AJ, Kepp KP, Herrup K. Lecanemab and Donanemab as therapies for alzheimer's disease: An illustrated perspective on the data. *eneuro*. 2024 Jul;11(7). doi:10.1523/eneuro.0319-23.2024
 61. Barakos J, Purcell D, Suhy J, Chalkias S, Burkett P, Grassi CM, et al. Detection and management of amyloid-related imaging abnormalities in patients with alzheimer's disease treated with anti-amyloid beta therapy. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2022 Apr;9(2):211–20. doi:10.14283/jpad.2022.21
 62. Chen W. Pathological mechanism of alzheimer's disease, progress in drug development and future prospects. *Highlights in Science, Engineering and Technology*. 2025 Jun 27;144:255–62. doi:10.54097/epbvd190
 63. Kolykhalov IV, Mkhitarian EA, Fedorova YB, Ponomareva EV, Selezneva ND, Cherdak MA, et al. Russian experience in using a combination of fixed doses of donepezil and Memantine in the treatment of alzheimer's disease as an observational non-interventional multicenter program. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023 Dec 26;123(12):69. doi:10.17116/jnevro202312312169

64. Yang J, Shi X, Wang Y, Ma M, Liu H, Wang J, et al. Multi-target neuroprotection of thiazolidinediones on alzheimer's disease via neuroinflammation and ferroptosis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2023 Oct 30;96(3):927–45. doi:10.3233/jad-230593
65. Niewoehner J, Bohrmann B, Collin L, Urich E, Sade H, Maier P, et al. Increased brain penetration and potency of a therapeutic antibody using a monovalent molecular shuttle. *Neuron*. 2014 Jan;81(1):49–60. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.061
66. 1. Tekade A, Kadam P, Jagdale S, Surwade S, Gaikwad A, Pawar P, et al. Exploring potential of nano-formulations in the treatment of alzheimer's disease through Nasal Route. *Current Alzheimer Research*. 2025 Mar;21(10):693–709. doi:10.2174/0115672050290462240222092303
67. Song Q, Li J, Li T, Li H. Nanomaterials that aid in the diagnosis and treatment of alzheimer's disease, resolving blood–brain barrier crossing ability. *Advanced Science*. 2024 Aug 5;11(38). doi:10.1002/advs.202403473
68. Alexander C, Parsaee A, Vasefi M. Polyherbal and multimodal treatments: Kaempferol- and quercetin-rich herbs alleviate symptoms of alzheimer's disease. *Biology*. 2023 Nov 20;12(11):1453. doi:10.3390/biology12111453
69. Zhang J, Zhang Y, Wang J, Xia Y, Zhang J, Chen L. Recent advances in alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and New Drug Development Strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024 Aug 23;9(1). doi:10.1038/s41392-024-01911-3
70. Jang Y-J, Kang S-J, Park HS, Lee D-H, Kim JH, Kim J-E, et al. Drug delivery strategies with lipid-based nanoparticles for alzheimer's disease treatment. *Journal of Nanobiotechnology*. 2025 Feb 10;23(1). doi:10.1186/s12951-025-03109-3
71. Abdullah SA, Najm L, Ladouceur L, Ebrahimi F, Shakeri A, Al- Jabouri N, et al. Functional nanomaterials for the diagnosis of alzheimer's disease: Recent progress and future perspectives. *Advanced Functional Materials*. 2023 May 24;33(37). doi:10.1002/adfm.202302673
72. Sait AM, Day PJ. Interconnections between the gut microbiome and alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic potential. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Aug 7;25(16):8619. doi:10.3390/ijms25168619
73. Mayo P, Pascual J, Crisman E, Domínguez C, López MG, León R. Innovative pathological network- based multitarget approaches for alzheimer's disease treatment. *Medicinal Research Reviews*. 2024 Apr 28;44(6):2367–419. doi:10.1002/med.22045
74. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and Regenerative Medicine. *Respiration*. 2012 Dec 13;85(1):3–10. doi:10.1159/000345615

75. Shenghui H, Nakada D, Morrison SJ. Mechanisms of stem cell self-renewal. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2009 Nov 1;25(1):377–406. doi:10.1146/annurev.cellbio.042308.113248
76. Condic ML. Totipotency: What it is and what it is not. *Stem Cells and Development*. 2014 Apr 15;23(8):796–812. doi:10.1089/scd.2013.0364
77. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: Past, present, and future. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019 Feb 26;10(1). doi:10.1186/s13287-019-1165-5
78. Kolagar TA, Farzaneh M, Nikkar N, Khoshnam SE. Human pluripotent stem cells in neurodegenerative diseases: Potentials, advances and limitations. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2020 Mar 26;15(2):102–10. doi:10.2174/1574888x14666190823142911
79. Haseeb A, Shafique MA, Mussarat A, Siddiq MA, Mustafa MS. Stem cell therapy, a novel treatment option for alzheimer’s disease and multiple sclerosis? *International Journal of Surgery: Global Health*. 2023 Jun 27;6(4). doi:10.1097/gh9.000000000000193
80. Ou C-M, Xue W-W, Liu D, Ma L, Xie H-T, Ning K. Stem cell therapy in alzheimer’s disease: Current status and Perspectives. *Frontiers in Neuroscience*. 2024 Nov 21;18. doi:10.3389/fnins.2024.1440334
81. Jankovic J, Okun MS, Kordower JH. Stem cells: Scientific and ethical quandaries of a personalized approach to parkinson’s disease. *Movement Disorders*. 2020 Jul 7;35(8):1312–4. doi:10.1002/mds.28187
82. Aversano S, Caiazza C, Caiazza M. Induced pluripotent stem cell-derived and directly reprogrammed neurons to study neurodegenerative diseases: The impact of aging signatures. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022 Dec 20;14. doi:10.3389/fnagi.2022.1069482
83. Jung YW, Hysolli E, Kim K-Y, Tanaka Y, Park I-H. Human induced pluripotent stem cells and neurodegenerative disease. *Current Opinion in Neurology*. 2012 Apr;25(2):125–30. doi:10.1097/wco.0b013e3283518226
84. D’Antoni C, Mautone L, Sanchini C, Tondo L, Grassmann G, Cidonio G, et al. Unlocking neural function with 3D in vitro models: A technical review of self-assembled, guided, and bioprinted brain organoids and their applications in the study of neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Jun 28;24(13):10762. doi:10.3390/ijms241310762

85. Shaikh S, Siddique L, Khalifey HT, Mahereen R, Raziq T, Firdous RM, et al. Brain organoid model systems of Neurodegenerative Diseases: Recent progress and future prospects. *Frontiers in Neuroscience*. 2025 May 23;19. doi:10.3389/fnins.2025.1604435
86. Salgado AJ, Sousa JC, Costa BM, Pires AO, Mateus-Pinheiro A, Teixeira FG, et al. Mesenchymal stem cells secretome as a modulator of the neurogenic niche: Basic insights and therapeutic opportunities. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015 Jul 13;9. doi:10.3389/fncel.2015.00249
87. Kaminska A, Radoszkiewicz K, Rybkowska P, Wedzinska A, Sarnowska A. Interaction of neural stem cells (nscs) and mesenchymal stem cells (mscs) as a promising approach in brain study and nerve regeneration. *Cells*. 2022 Apr 26;11(9):1464. doi:10.3390/cells11091464
88. Kerkis I, Macedo da Silva J, Valverde Wenceslau C, Caroline Mambelli-Lisboa N, Osorio Frare E. Brain-derived neurotrophic factor and stem cell-based technologies in Huntington's disease therapy. *Neurodegenerative Diseases - Molecular Mechanisms and Current Therapeutic Approaches*. 2021 Jan 20; doi:10.5772/intechopen.91226
89. Rash BG, Ramdas KN, Agafonova N, Naioti E, McClain-Moss L, Zainul Z, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy with laromestrocel in Mild alzheimer's disease: A randomized controlled phase 2A trial. *Nature Medicine*. 2025 Mar 10;31(4):1257–66. doi:10.1038/s41591-025-03559-0
90. Tang X, Yu M, Huang R, Lan S, Fan Y. Comparative characterization of human fetal neural stem cells and induced neural stem cells from peripheral blood mononuclear cells. *Biocell*. 2020;44(1):13–8. doi:10.32604/biocell.2020.07593
91. Chen X, Jiang S, Wang R, Bao X, Li Y. Neural stem cells in the treatment of alzheimer's disease: Current status, challenges, and future prospects. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2022 Nov 2;94(s1). doi:10.3233/jad-220721
92. Uwishema O, Ghezzawi M, Wojtara M, Esene IN, Obamiro K. Stem cell therapy use in patients with dementia: A systematic review. *International Journal of Emergency Medicine*. 2025 May 12;18(1). doi:10.1186/s12245-025-00876-6
93. Huang D, Cao Y, Yang X, Liu Y, Zhang Y, Li C, et al. A nanoformulation- mediated multifunctional stem cell therapy with improved beta- amyloid clearance and neural regeneration for alzheimer's disease. *Advanced Materials*. 2021 Feb 24;33(13). doi:10.1002/adma.202006357
94. Blurton-Jones M, Spencer B, Michael S, Castello NA, Agazaryan AA, Davis JL, et al. Neural stem cells genetically-modified to express NEPRILYSIN reduce pathology in

- alzheimer transgenic models. *Stem Cell Research & Therapy*. 2014 Apr 16;5(2). doi:10.1186/scrt440
95. Blurton-Jones M, Spencer B, Michael S, Castello NA, Agazaryan AA, Davis JL, et al. Neural stem cells genetically-modified to express NEPRILYSIN reduce pathology in alzheimer transgenic models. *Stem Cell Research & Therapy*. 2014 Apr 16;5(2). doi:10.1186/scrt440
96. Hochuli AHD, Senegaglia AC, Selenko AH, Fracaro L, Brofman PRS. Dental pulp from human exfoliated deciduous teeth-derived stromal cells demonstrated neuronal potential: In vivo and in vitro studies. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2021 Jul 26;16(5):495–506. doi:10.2174/1574888x16666210215160402
97. Mahdavi-Jouibari F, Parseh B, Kazeminejad E, Khosravi A. Hopes and opportunities of stem cells from human exfoliated deciduous teeth (shed) in cartilage tissue regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023 Feb 13;11. doi:10.3389/fbioe.2023.1021024
98. Zhang X, Lei T, Wang D, Cai S, Hang Z, Yang Y, et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth relieves alzheimer's disease symptoms in SAMP8 mice by up-regulating the PPAR γ pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Aug;152:113169. doi:10.1016/j.biopha.2022.113169
99. Guo R, Yu J. Multipotency and immunomodulatory benefits of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Frontiers in Dental Medicine*. 2022 Feb 15;3. doi:10.3389/fdmed.2022.805875
100. Hayashi Y, Kato H, Nonaka K, Nakanishi H. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth attenuate mechanical allodynia in mice through distinct from the SIGLEC-9/MCP-1-mediated tissue-repairing mechanism. *Scientific Reports*. 2021 Oct 8;11(1). doi:10.1038/s41598-021-99585-2
101. Guo W, Zeng Z, Xing C, Zhang J, Bi W, Yang J, et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth affect mitochondria and reverse cognitive decline in a senescence-accelerated mouse prone 8 model. *Cytotherapy*. 2022 Jan;24(1):59–71. doi:10.1016/j.jcyt.2021.07.018
102. Seta Y, Kimura K, Masahiro G, Tatsumori K, Murakami Y. Shed-cm: The safety and efficacy of conditioned media from human exfoliated deciduous teeth stem cells in amyotrophic lateral sclerosis treatment: A retrospective cohort analysis. *Biomedicines*. 2024 Sept 26;12(10):2193. doi:10.3390/biomedicines12102193

103. Ueda T, Ito T, Inden M, Kurita H, Yamamoto A, Hozumi I. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth-conditioned medium (shed-cm) is a promising treatment for amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Feb 3;13. doi:10.3389/fphar.2022.805379
104. Shen H, Chen J, Liu M, Zhao M, Hu D, Xie F, et al. Research progress of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells in the treatment of neurodegenerative diseases. *Frontiers in Immunology*. 2025 Apr 2;16. doi:10.3389/fimmu.2025.1496304
105. Fayazi N, Sheykhhasan M, Soleimani Asl S, Najafi R. Stem cell-derived exosomes: A new strategy of Neurodegenerative Disease treatment. *Molecular Neurobiology*. 2021 Mar 21;58(7):3494–514. doi:10.1007/s12035-021-02324-x
106. Li Z, Wang X, Wang X, Yi X, Wong YK, Wu J, et al. Research progress on the role of extracellular vesicles in neurodegenerative diseases. *Translational Neurodegeneration*. 2023 Sept 11;12(1). doi:10.1186/s40035-023-00375-9
107. Xu D, Di K, Fan B, Wu J, Gu X, Sun Y, et al. MicroRNAs in extracellular vesicles: Sorting mechanisms, diagnostic value, isolation, and detection technology. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022 Oct 17;10. doi:10.3389/fbioe.2022.948959
108. Park JH, Choi Y, Lim C-W, Park J-M, Yu S-H, Kim Y, et al. Potential therapeutic effect of micrnas in extracellular vesicles from mesenchymal stem cells against SARS-COV-2. *Cells*. 2021 Sept 12;10(9):2393. doi:10.3390/cells10092393
109. Ferguson SW, Wang J, Lee CJ, Liu M, Neelamegham S, Canty JM, et al. The microrna regulatory landscape of MSC-derived exosomes: A systems view. *Scientific Reports*. 2018 Jan 23;8(1). doi:10.1038/s41598-018-19581-x
110. Pierce LM, Kurata WE. Priming with toll-like receptor 3 agonist poly(i:C) enhances content of innate immune defense proteins but not micrnas in human mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021 May 24;9. doi:10.3389/fcell.2021.676356
111. Alonso-Alonso ML, García-Posadas L, Diebold Y. Extracellular vesicles from human adipose-derived mesenchymal stem cells: A review of common cargos. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2021 Apr 26;18(3):854–901. doi:10.1007/s12015-021-10155-5
112. Toh WS, Lai RC, Zhang B, Lim SK. MSC exosome works through a protein-based mechanism of action. *Biochemical Society Transactions*. 2018 Jul 9;46(4):843–53. doi:10.1042/bst20180079

113. Yu M, Ma H, Lai X, Wu J, Shen M, Yan J. Stem cell extracellular vesicles: A new dawn for anti-inflammatory treatment of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2025 Jul 11;17. doi:10.3389/fnagi.2025.1592578
114. Peng D, Liu T, Lu H, Zhang L, Chen H, Huang Y, et al. Intranasal delivery of engineered extracellular vesicles loaded with mir-206-3p antagomir ameliorates alzheimer's disease phenotypes. *Theranostics*. 2024 Nov 4;14(19):7623–44. doi:10.7150/thno.103596
115. E R, Nupur Sinha, Vishnu M G. Regenerative potential of stem cell therapy in mitigating brain cell atrophy and enhancing neuroprotection in neurodegenerative diseases. *Jurnal Vokasi Kesehatan*. 2024 Dec 31;3(2):141–8. doi:10.58222/juvokes.v3i2.1192
116. Li Y, Ma R, Hao X. Therapeutic role of PTEN in tissue regeneration for management of neurological disorders: Stem cell behaviors to an in-depth review. *Cell Death & Disease*. 2024 Apr 16;15(4). doi:10.1038/s41419-024-06657-y
117. Chia YC, Anjum CE, Yee HR, Kenisi Y, Chan MK, Wong MB, et al. Stem cell therapy for neurodegenerative diseases: How do stem cells bypass the blood-brain barrier and home to the brain? *Stem Cells International*. 2020 Sept 4;2020:1–8. doi:10.1155/2020/8889061
118. Lutfi Ismaeel G, Makki AlHassani OJ, S. Alazragi R, Hussein Ahmed A, H. Mohamed A, Yasir Jasim N, et al. Genetically engineered neural stem cells (nscs) therapy for neurological diseases; state- of- the- art. *Biotechnology Progress*. 2023 May 23;39(5). doi:10.1002/btpr.3363
119. Pollock K, Dahlenburg H, Nelson H, Fink KD, Cary W, Hendrix K, et al. Human mesenchymal stem cells genetically engineered to overexpress brain-derived neurotrophic factor improve outcomes in Huntington's disease mouse models. *Molecular Therapy*. 2016 May;24(5):965–77. doi:10.1038/mt.2016.12
120. Mishra P, Esfahani E, Fernyhough P, Albeni BC. Effects of 17- beta estradiol on inflammation and mitochondrial function in alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2024 Dec;20(S6). doi:10.1002/alz.091551
121. Taguchi A, Okinaka Y, Takeda A, Okamoto T, Boltze J, Claussen C, et al. Activation of neurogenesis in the hippocampus is a novel therapeutic target for alzheimer's disease. *Neuroprotection*. 2023 Nov 21;1(2):139–42. doi:10.1002/nep3.25

122. Hu J, Wang X. Alzheimer's disease: From pathogenesis to mesenchymal stem cell therapy – bridging the missing link. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2022 Feb 7;15. doi:10.3389/fncel.2021.811852
123. Sung P-S, Lin P-Y, Liu C-H, Su H-C, Tsai K-J. Neuroinflammation and neurogenesis in alzheimer's disease and potential therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jan 21;21(3):701. doi:10.3390/ijms21030701
124. Zhang W, Xiao D, Mao Q, Xia H. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023 Jul 12;8(1). doi:10.1038/s41392-023-01486-5
125. Achón Buil B, Tackenberg C, Rust R. Editing a gateway for cell therapy across the blood–brain barrier. *Brain*. 2022 Nov 18;146(3):823–41. doi:10.1093/brain/awac393
126. Li Y, Feng L, Zhang G-X, Ma C. Intranasal delivery of stem cells as therapy for central nervous system disease. *Experimental and Molecular Pathology*. 2015 Apr;98(2):145–51. doi:10.1016/j.yexmp.2015.01.016
127. Zhang Y-T, He K-J, Zhang J-B, Ma Q-H, Wang F, Liu C-F. Advances in intranasal application of stem cells in the treatment of central nervous system diseases. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021 Mar 24;12(1). doi:10.1186/s13287-021-02274-0
128. Galeano C, Qiu Z, Mishra A, Farnsworth SL, Hemmi JJ, Moreira A, et al. The route by which intranasally delivered stem cells enter the central nervous system. *Cell Transplantation*. 2018 Mar;27(3):501–14. doi:10.1177/0963689718754561
129. Fink K, Deng P, Torrest A, Pollock K, Dahlenburg H, Annett G, et al. Clinical trial perspective for adult and Juvenile Huntington's disease using genetically-engineered mesenchymal stem cells. *Neural Regeneration Research*. 2016;11(5):702. doi:10.4103/1673-5374.182682
130. Wu C-C, Lien C-C, Hou W-H, Chiang P-M, Tsai K-J. Gain of BDNF function in engrafted neural stem cells promotes the therapeutic potential for alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2016 Jun 6;6(1). doi:10.1038/srep27358
131. Jeong H, Kim OJ, Oh S-H, Lee S, Reum Lee HA, Lee KO, et al. Extracellular vesicles released from NEPRILYSIN gene-modified human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell enhance therapeutic effects in an alzheimer's disease animal model. *Stem Cells International*. 2021 Dec 3;2021:1–20. doi:10.1155/2021/5548630
132. Yu Y, Li W, Mao L, Peng W, Long D, Li D, et al. Genetically engineered exosomes display RVG peptide and selectively enrich a NEPRILYSIN variant: A potential

- formulation for the treatment of alzheimer's disease. *Journal of Drug Targeting*. 2021 Jul 12;29(10):1128–38. doi:10.1080/1061186x.2021.1929257
133. Siddiqui T, Bhattarai P, Popova S, Cosacak MI, Sariya S, Zhang Y, et al. Kyna/Ahr signaling suppresses neural stem cell plasticity and neurogenesis in adult zebrafish model of alzheimer's disease. *Cells*. 2021 Oct 14;10(10):2748. doi:10.3390/cells10102748
134. Li Q, Liu H, Li L, Guo H, Xie Z, Kong X, et al. METTL1-mediated internal M7G methylation of SPTBN2 mrna elicits neurogenesis and anti-alzheimer's disease. *Cell & Bioscience*. 2023 Oct 1;13(1). doi:10.1186/s13578-023-01131-2
135. Charou D, Rogdaki T, Latorrata A, Valcarcel M, Papadogiannis V, Athanasiou C, et al. Comprehensive characterization of the neurogenic and neuroprotective action of a novel trkb agonist using mouse and human stem cell models of alzheimer's disease. 2023 May 9; doi:10.1101/2023.05.08.539797
136. Yang J. The role of adult hippocampal neurogenesis in alzheimer's disease: Mechanisms, therapeutic potential, and future directions. *Theoretical and Natural Science*. 2025 Jun 19;115(1):26–33. doi:10.54254/2753-8818/2025.24202
137. Adlakha YK. Human 3D brain organoids: Steering the demolecularization of brain and neurological diseases. *Cell Death Discovery*. 2023 Jul 3;9(1). doi:10.1038/s41420-023-01523-w
138. Zhou Z, Shi B, Xu Y, Zhang J, Liu X, Zhou X, et al. Neural stem/progenitor cell therapy for alzheimer disease in preclinical rodent models: A systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Research & Therapy*. 2023 Jan 5;14(1). doi:10.1186/s13287-022-03231-1
139. Cao J, Hao J, Wang L, Tan Y, Tian Y, Li S, et al. Developing standards to support the clinical translation of Stem Cells. *Stem Cells Translational Medicine*. 2021 Nov 1;10(S2). doi:10.1002/sct3.13035
140. George B. Regulations and guidelines governing stem cell based products: Clinical considerations. *Perspectives in Clinical Research*. 2011;2(3):94. doi:10.4103/2229-3485.83228
141. Guadix JA, López-Beas J, Clares B, Soriano-Ruiz JL, Zugaza JL, Gálvez-Martín P. Principal criteria for evaluating the quality, safety and efficacy of HMSC-based products in clinical practice: Current approaches and challenges. *Pharmaceutics*. 2019 Oct 24;11(11):552. doi:10.3390/pharmaceutics11110552
142. Vaka R, Parent S, Risha Y, Khan S, Courtman D, Stewart DJ, et al. Extracellular vesicle microrna and protein cargo profiling in three clinical-grade stem cell products

- reveals key functional pathways. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. 2023 Jun;32:80–93. doi:10.1016/j.omtn.2023.03.001
143. Rajool Dezfuly A, Safaee A, Salehi H. Therapeutic effects of mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles' mirnas on Retinal regeneration: A review. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021 Oct 7;12(1). doi:10.1186/s13287-021-02588-z
144. Tsuji K, Kitamura S, WADA J. Mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles as 'natural' drug delivery system for tissue regeneration. *BIOCELL*. 2022;46(4):899–902. doi:10.32604/biocell.2022.018594
145. Lu S. A short survey on computer-aided diagnosis of alzheimer's disease: Unsupervised Learning, transfer learning, and other machine learning methods. *AI Medicine*. 2024 May 31;2. doi:10.53941/aim.2024.100002
146. Martínez-Martínez V, Rodríguez-Lozano FJ, Pecci-Lloret MP, Pérez-Guzmán N. Association between oral dysbiosis and alzheimer's disease: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 2025 May 13;14(10):3415. doi:10.3390/jcm14103415
147. No authors, 2025 alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2025 Apr;21(4). doi:10.1002/alz.70235
148. Yiannopoulou KG, Anastasiou AI, Zachariou V, Pelidou S-H. Reasons for failed trials of disease-modifying treatments for alzheimer disease and their contribution in recent research. *Biomedicines*. 2019 Dec 9;7(4):97. doi:10.3390/biomedicines7040097
149. Kim CK, Lee YR, Ong L, Gold M, Kalali A, Sarkar J. Alzheimer's disease: Key insights from two decades of clinical trial failures. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2022 May 3;87(1):83–100. doi:10.3233/jad-215699
150. Gong C-X, Dai C-L, Liu F, Iqbal K. Multi-targets: An unconventional drug development strategy for alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022 Feb 9;14. doi:10.3389/fnagi.2022.837649
151. Banks WA, Rhea EM, Reed MJ, Erickson MA. The penetration of therapeutics across the blood-brain barrier: Classic case studies and clinical implications. *Cell Reports Medicine*. 2024 Nov;5(11):101760. doi:10.1016/j.xcrm.2024.101760
152. Iqbal I, Saqib F, Mubarak Z, Latif MF, Wahid M, Nasir B, et al. Alzheimer's disease and drug delivery across the blood–brain barrier: Approaches and challenges. *European Journal of Medical Research*. 2024 Jun 8;29(1). doi:10.1186/s40001-024-01915-3
153. Guadix JA, López-Beas J, Clares B, Soriano-Ruiz JL, Zugaza JL, Gálvez-Martín P. Principal criteria for evaluating the quality, safety and efficacy of HMSC-based products

- in clinical practice: Current approaches and challenges. *Pharmaceutics*. 2019 Oct 24;11(11):552. doi:10.3390/pharmaceutics11110552
154. Yamashita Y, Itoh Y, Takada Y, Suzuki T. Epigenetic inhibitors as alzheimer's disease therapeutic agents. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2024 Jul 1;72(7):630–7. doi:10.1248/cpb.c23-00027
155. Wu D, Chen Q, Chen X, Han F, Chen Z, Wang Y. The blood–brain barrier: Structure, regulation and Drug Delivery. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023 May 25;8(1). doi:10.1038/s41392-023-01481-w
156. Razzaghi M, Soleymani Eil Bakhtiari S, Charest G, Fortin D, Akbari M. Microneedle arrays for Brain Drug Delivery: The potential of additive manufacturing. *Transactions of the Canadian Society for Mechanical Engineering*. 2025 Jun 1;49(2):175–91. doi:10.1139/tcsme-2024-0114
157. Watabe T, Naka S, Ikeda H, Horitsugi G, Kanai Y, Isohashi K, et al. Distribution of intravenously administered acetylcholinesterase inhibitor and acetylcholinesterase activity in the adrenal gland: 11C-donepezil pet study in the normal rat. *PLoS ONE*. 2014 Sept 16;9(9). doi:10.1371/journal.pone.0107427
158. Ruangritchankul S, Chantharit P, Srisuma S, Gray LC. Adverse drug reactions of acetylcholinesterase inhibitors in older people living with dementia: A comprehensive literature review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2021 Sept;Volume 17:927–49. doi:10.2147/tcrm.s323387
159. Ruangritchankul S, Chantharit P, Srisuma S, Gray LC. Adverse drug reactions of acetylcholinesterase inhibitors in older people living with dementia: A comprehensive literature review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2021 Sept;Volume 17:927–49. doi:10.2147/tcrm.s323387
160. Pardo-Moreno T, González-Acedo A, Rivas-Domínguez A, García-Morales V, García-Cozar FJ, Ramos-Rodríguez JJ, et al. Therapeutic approach to alzheimer's disease: Current treatments and new perspectives. *Pharmaceutics*. 2022 May 24;14(6):1117. doi:10.3390/pharmaceutics14061117
161. Ou C-M, Xue W-W, Liu D, Ma L, Xie H-T, Ning K. Stem cell therapy in alzheimer's disease: Current status and Perspectives. *Frontiers in Neuroscience*. 2024 Nov 21;18. doi:10.3389/fnins.2024.1440334
162. Rey F, Barzaghini B, Nardini A, Bordoni M, Zuccotti GV, Cereda C, et al. Advances in tissue engineering and innovative fabrication techniques for 3-D-Structures: Translational

- applications in Neurodegenerative Diseases. *Cells*. 2020 Jul 7;9(7):1636. doi:10.3390/cells9071636
163. Moghadasi S, Elveny M, Rahman HS, Suksatan W, Jalil AT, Abdelbasset WK, et al. Retracted article: A paradigm shift in cell-free approach: The emerging role of mscs-derived exosomes in Regenerative Medicine. *Journal of Translational Medicine*. 2021 Jul 12;19(1). doi:10.1186/s12967-021-02980-6
164. Sivandzade F, Cucullo L. Regenerative stem cell therapy for Neurodegenerative Diseases: An overview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Feb 22;22(4):2153. doi:10.3390/ijms22042153
165. Ashraf SS, Hosseinpour Sarmadi V, Larijani G, Naderi Garahgheshlagh S, Ramezani S, Moghadamifar S, et al. Regenerative Medicine improve neurodegenerative diseases. *Cell and Tissue Banking*. 2022 Dec 17;24(3):639–50. doi:10.1007/s10561-022-10062-0
166. Chen S, Zheng JC. Translational neurodegeneration, a platform to share knowledge and experience in translational study of Neurodegenerative Diseases. *Translational Neurodegeneration*. 2012 Jan 13;1(1). doi:10.1186/2047-9158-1-1
167. Jessen F, Kramberger MG, Angioni D, Aarsland D, Balasa M, Bennys K, et al. Progress in the treatment of alzheimer’s disease is needed – position statement of European Alzheimer’s Disease Consortium (EADC) investigators. *The Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease*. 2024 Oct;11(5):1212–8. doi:10.14283/jpad.2024.153
168. Velikic G, Maric DM, Maric DL, Supic G, Puletic M, Dulic O, et al. Harnessing the stem cell niche in regenerative medicine: Innovative Avenue to combat neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Jan 12;25(2):993. doi:10.3390/ijms25020993
169. Rajanna S, Gundale PP, Dev Mahadevaiah A. Advancements in the treatment of alzheimer’s disease: A comprehensive review. *Dementia & Neuropsychologia*. 2025;19. doi:10.1590/1980-5764-dn-2024-0204
170. Regmi S, Liu DD, Shen M, Kevadiya BD, Ganguly A, Primavera R, et al. Mesenchymal stromal cells for the treatment of alzheimer’s disease: Strategies and limitations. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022 Oct 6;15. doi:10.3389/fnmol.2022.1011225
171. Hernández AE, García E. Mesenchymal stem cell therapy for alzheimer’s disease. *Stem Cells International*. 2021 Sept 1;2021:1–12. doi:10.1155/2021/7834421

172. Chen X, Jiang S, Wang R, Bao X, Li Y. Neural stem cells in the treatment of alzheimer's disease: Current status, challenges, and future prospects. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2022 Nov 2;94(s1). doi:10.3233/jad-220721
173. Zhou Z, Shi B, Xu Y, Zhang J, Liu X, Zhou X, et al. Neural stem/progenitor cell therapy for alzheimer disease in preclinical rodent models: A systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Research & Therapy*. 2023 Jan 5;14(1). doi:10.1186/s13287-022-03231-1
174. Feizi H, Hosseini M-S, Seyedi-Sahebari S, Karimi H, Mosaddeghi-Heris R, Sadigh-Eteghad S, et al. A systematic review of clinical efficacy and safety of cell-based therapies in alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*. 2024;18. doi:10.1590/1980-5764-dn-2024-0147
175. Uwishema O, Ghezzawi M, Wojtara M, Esene IN, Obamiro K. Stem cell therapy use in patients with dementia: A systematic review. *International Journal of Emergency Medicine*. 2025 May 12;18(1). doi:10.1186/s12245-025-00876-6
176. Rash BG, Ramdas KN, Agafonova N, Naioti E, McClain-Moss L, Zainul Z, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy with laromestrocel in Mild alzheimer's disease: A randomized controlled phase 2A trial. *Nature Medicine*. 2025 Mar 10;31(4):1257–66. doi:10.1038/s41591-025-03559-0
177. Duma CM, Keirstead H, Nistor G, Lynn R, Buxton JJ, Farmer SH, et al. Intracerebroventricular injection of autologous, Wnt- activated, adipose- derived stem cells for the treatment of alzheimer's disease: Experience with the first patient of a “first in human” phase 1 FDA trial. *Alzheimer's & Dementia*. 2024 Dec;20(S8). doi:10.1002/alz.094645
178. Duma CM, Keirstead H, Nistor G, Lynn R, Buxton JJ, Farmer SH, et al. Intracerebroventricular injection of autologous, Wnt- activated, adipose- derived stem cells for the treatment of alzheimer's disease: Experience with the first patient of a “first in human” phase 1 FDA trial. *Alzheimer's & Dementia*. 2024 Dec;20(S8). doi:10.1002/alz.094645
179. Deng H, Zhao J, Li J, Chen C, Hu Z, Wu X, et al. Therapeutic efficacy of extracellular vesicles derived from stem cell for alzheimer's disease: A meta-analysis study. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2024 Sept 25;29(9). doi:10.31083/j.fbl2909340
180. Zheng Q, Wang S, Wang T, Zhang G. Efficacy of stem cell-derived extracellular vesicles in the treatment of alzheimer's disease model mice: A systematic review and

- meta-analysis. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2025 Apr 18;20. doi:10.2174/011574888x352270250407170235
181. Shah S, Mansour HM, Aguilar TM, Lucke-Wold B. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a neuroregeneration treatment for alzheimer's disease. *Biomedicines*. 2024 Sept 17;12(9):2113. doi:10.3390/biomedicines12092113
182. Palanisamy CP, Pei J, Alugoju P, Anthikapalli NV, Jayaraman S, Veeraraghavan VP, et al. New strategies of neurodegenerative disease treatment with extracellular vesicles (EVS) derived from mesenchymal stem cells (mscs). *Theranostics*. 2023;13(12):4138–65. doi:10.7150/thno.83066
183. Liu X-Y, Yang L-P, Zhao L. Stem cell therapy for alzheimer's disease. *World Journal of Stem Cells*. 2020 Aug 26;12(8):787–802. doi:10.4252/wjsc.v12.i8.787
184. Mayo P, Pascual J, Crisman E, Domínguez C, López MG, León R. Innovative pathological network- based multitarget approaches for alzheimer's disease treatment. *Medicinal Research Reviews*. 2024 Apr 28;44(6):2367–419. doi:10.1002/med.22045
185. Niazi SK, Magoola M, Mariam Z. Innovative therapeutic strategies in alzheimer's disease: A synergistic approach to neurodegenerative disorders. *Pharmaceuticals*. 2024 Jun 6;17(6):741. doi:10.3390/ph17060741
186. Wang S-M, Lee C-U, Lim HK. Stem cell therapies for alzheimer's disease. *Current Opinion in Psychiatry*. 2019 Mar;32(2):105–16. doi:10.1097/ycp.0000000000000478
187. Regmi S, Liu DD, Shen M, Kevadiya BD, Ganguly A, Primavera R, et al. Mesenchymal stromal cells for the treatment of alzheimer's disease: Strategies and limitations. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022 Oct 6;15. doi:10.3389/fnmol.2022.1011225
188. Gonçalves R de, Vasques J, da Silva-Junior A, Gubert F, Mendez-Otero R. Mesenchymal stem cell- and extracellular vesicle-based therapies for alzheimer's disease: Progress, advantages, and challenges. *Neural Regeneration Research*. 2023;18(8):0. doi:10.4103/1673-5374.361546
189. Choi Y, Shin S, Son HJ, Lee N-H, Myeong SH, Lee C, et al. Identification of potential biomarkers related to mesenchymal stem cell response in patients with alzheimer's disease. *Stem Cell Research & Therapy*. 2023 Jul 19;14(1). doi:10.1186/s13287-023-03410-8
190. Regmi S, Liu DD, Shen M, Kevadiya BD, Ganguly A, Primavera R, et al. Mesenchymal stromal cells for the treatment of alzheimer's disease: Strategies and

- limitations. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022 Oct 6;15. doi:10.3389/fnmol.2022.1011225
191. Sun C, Sha S, Shan Y, Gao X, Li L, Xing C, et al. Intranasal delivery of Bace1 Sirna and berberine via engineered stem cell exosomes for the treatment of alzheimer's disease. *International Journal of Nanomedicine*. 2025 May;Volume 20:5873–91. doi:10.2147/ijn.s506793
192. Wang H, Zhong C, Mi Y, Li G, Zhang C, Chen Y, et al. Exploration of cytokines that impact the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in alzheimer's disease. *Bioengineering*. 2025 Jun 12;12(6):646. doi:10.3390/bioengineering12060646
193. Elia CA, Losurdo M, Malosio ML, Coco S. Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells exert pleiotropic effects on amyloid- β , inflammation, and regeneration: A spark of hope for alzheimer's disease from tiny structures? *BioEssays*. 2019 Mar 28;41(4). doi:10.1002/bies.201800199
194. Zheng Q, Wang S, Wang T, Zhang G. Efficacy of stem cell-derived extracellular vesicles in the treatment of alzheimer's disease model mice: A systematic review and meta-analysis. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2025 Apr 18;20. doi:10.2174/011574888x352270250407170235
195. Zhou Z, Shi B, Xu Y, Zhang J, Liu X, Zhou X, et al. Neural stem/progenitor cell therapy for alzheimer disease in preclinical rodent models: A systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Research & Therapy*. 2023 Jan 5;14(1). doi:10.1186/s13287-022-03231-1
196. Chen KS, Noureldein MH, McGinley LM, Hayes JM, Rigan DM, Kwentus JF, et al. Human neural stem cells restore spatial memory in a transgenic alzheimer's disease mouse model by an immunomodulating mechanism. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023 Dec 14;15. doi:10.3389/fnagi.2023.1306004
197. Bayleyegn Derso T, Mengistu BA, Demessie Y, Fenta MD, Getnet K. Neural stem cells in adult neurogenesis and their therapeutic applications in Neurodegenerative Disorders: A concise review. *Frontiers in Molecular Medicine*. 2025 Jun 19;5. doi:10.3389/fmmed.2025.1569717
198. Wu C-C, Lee Y-K, Tsai J-K, Su Y-T, Ho Y-C, Chu T-H, et al. Cholinesterase inhibitor reveals synergistic potential for neural stem cell-based therapy in the 5xFAD mouse model of alzheimer's disease. *Biologics: Targets and Therapy*. 2024 Dec;Volume 18:363–75. doi:10.2147/btt.s489683

199. Wu C-C, Lee Y-K, Tsai J-K, Su Y-T, Ho Y-C, Chu T-H, et al. Cholinesterase inhibitor reveals synergistic potential for neural stem cell-based therapy in the 5xFAD mouse model of alzheimer's disease. *Biologics: Targets and Therapy*. 2024 Dec;Volume 18:363–75. doi:10.2147/btt.s489683
200. Wu C-C, Lee Y-K, Tsai J-K, Su Y-T, Ho Y-C, Chu T-H, et al. Cholinesterase inhibitor reveals synergistic potential for neural stem cell-based therapy in the 5xFAD mouse model of alzheimer's disease. *Biologics: Targets and Therapy*. 2024 Dec;Volume 18:363–75. doi:10.2147/btt.s489683
201. Han F, Wang W, Chen C. Research progress in animal models and Stem Cell therapy for alzheimer's disease. *Journal of Neurorestoratology*. 2014 Dec;11. doi:10.2147/jn.s74160
202. Hua Z, Zhou N, Zhou Z, Fu Z, Guo R, Akogo HY, et al. Intranasal administration of stem cell derivatives for the treatment of AD Animal Models: A systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Research & Therapy*. 2025 Jul 28;16(1). doi:10.1186/s13287-025-04555-4
203. Hua Z, Zhou N, Zhou Z, Fu Z, Guo R, Akogo HY, et al. Intranasal administration of stem cell derivatives for the treatment of AD Animal Models: A systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Research & Therapy*. 2025 Jul 28;16(1). doi:10.1186/s13287-025-04555-4
204. Zhdanova DY, Bobkova NV, Chaplygina AV, Svirshchevskaya EV, Poltavtseva RA, Vodennikova AA, et al. Effect of small extracellular vesicles produced by mesenchymal stem cells on 5xfad mice hippocampal cultures. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025 Apr 24;26(9):4026. doi:10.3390/ijms26094026
205. Chen P, Wang F, Ling B, Zhu Y, Lin H, Huang J, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: Emerging therapies for neurodegenerative diseases. *International Journal of Nanomedicine*. 2025 Jul;Volume 20:8547–65. doi:10.2147/ijn.s526945
206. Yu M, Ma H, Lai X, Wu J, Shen M, Yan J. Stem cell extracellular vesicles: A new dawn for anti-inflammatory treatment of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2025 Jul 11;17. doi:10.3389/fnagi.2025.1592578
207. Sun Y, Liu Z, Zhang Z, Kang Y, Wang X, Zhang Y, et al. Human induced pluripotent stem cell models for alzheimer's disease research: A Bibliometric analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2025 Mar 19;19. doi:10.3389/fnhum.2025.1548701
208. Bodart-Santos V, de Carvalho LR, de Godoy MA, Batista AF, Saraiva LM, Lima LG, et al. Extracellular vesicles derived from human Wharton's jelly mesenchymal stem cells

- protect hippocampal neurons from oxidative stress and synapse damage induced by amyloid- β oligomers. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019 Nov 20;10(1). doi:10.1186/s13287-019-1432-5
209. Madhu LN, Kodali M, Upadhya R, Rao S, Somayaji Y, Attaluri S, et al. Extracellular vesicles from human- induced pluripotent stem cell- derived neural stem cells alleviate proinflammatory cascades within disease- associated microglia in alzheimer's disease. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2024 Nov;13(11). doi:10.1002/jev2.12519
210. Valenzuela M, Duncan T, Abey A, Johnson A, Boulamatsis C, Dalton MA, et al. Autologous skin-derived neural precursor cell therapy reverses canine alzheimer dementia-like syndrome in a proof of concept veterinary trial. *Stem Cell Research & Therapy*. 2022 Jun 17;13(1). doi:10.1186/s13287-022-02933-w
211. Ghobadi M, Akbari S, Bayat M, Moosavi SM, Salehi MS, Pandamooz S, et al. Gens PSD- 95 and GSK- 3B expression improved by hair follicular stem cells- conditioned medium enhances synaptic transmission and cognitive abilities in the rat model of vascular dementia. *Brain and Behavior*. 2023 Dec 31;14(1). doi:10.1002/brb3.3351
212. Valenzuela M, Duncan T, Abey A, Johnson A, Boulamatsis C, Dalton MA, et al. Autologous skin-derived neural precursor cell therapy reverses canine alzheimer dementia-like syndrome in a proof of concept veterinary trial. *Stem Cell Research & Therapy*. 2022 Jun 17;13(1). doi:10.1186/s13287-022-02933-w
213. Milazzo R, Montepeloso A, Kumar R, Ferro F, Cavalca E, Rigoni P, et al. Therapeutic efficacy of intracerebral hematopoietic stem cell gene therapy in an alzheimer's disease mouse model. *Nature Communications*. 2024 Sept 13;15(1). doi:10.1038/s41467-024-52301-w
214. Milazzo R, Montepeloso A, Kumar R, Ferro F, Cavalca E, Rigoni P, et al. Therapeutic efficacy of intracerebral hematopoietic stem cell gene therapy in an alzheimer's disease mouse model. *Nature Communications*. 2024 Sept 13;15(1). doi:10.1038/s41467-024-52301-w
215. Agnihotri R, Gaur S. Therapeutic applications of dental mesenchymal stem cells in alzheimer's disease—a scoping review. *Dentistry Journal*. 2025 Jun 26;13(7):288. doi:10.3390/dj13070288
216. Uwishema O, Ghezzawi M, Wojtara M, Esene IN, Obamiro K. Stem cell therapy use in patients with dementia: A systematic review. *International Journal of Emergency Medicine*. 2025 May 12;18(1). doi:10.1186/s12245-025-00876-6

217. Elia CA, Tamborini M, Rasile M, Desiato G, Marchetti S, Swuec P, et al. Intracerebral injection of extracellular vesicles from mesenchymal stem cells exerts reduced AB plaque burden in early stages of a preclinical model of alzheimer's disease. *Cells*. 2019 Sept 10;8(9):1059. doi:10.3390/cells8091059
218. Wang S-M, Lee C-U, Lim HK. Stem cell therapies for alzheimer's disease. *Current Opinion in Psychiatry*. 2019 Mar;32(2):105–16. doi:10.1097/ycp.0000000000000478
219. Feizi H, Hosseini M-S, Seyedi-Sahebari S, Karimi H, Mosaddeghi-Heris R, Sadigh-Eteghad S, et al. A systematic review of clinical efficacy and safety of cell-based therapies in alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*. 2024;18. doi:10.1590/1980-5764-dn-2024-0147
220. Ou C-M, Xue W-W, Liu D, Ma L, Xie H-T, Ning K. Stem cell therapy in alzheimer's disease: Current status and Perspectives. *Frontiers in Neuroscience*. 2024 Nov 21;18. doi:10.3389/fnins.2024.1440334
221. Rash BG, Ramdas KN, Agafonova N, Naioti E, McClain-Moss L, Zainul Z, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy with laromestrocel in Mild alzheimer's disease: A randomized controlled phase 2A trial. *Nature Medicine*. 2025 Mar 10;31(4):1257–66. doi:10.1038/s41591-025-03559-0
222. Hernández AE, García E. Mesenchymal stem cell therapy for alzheimer's disease. *Stem Cells International*. 2021 Sept 1;2021:1–12. doi:10.1155/2021/7834421
223. Montemurro T, Lavazza C, Montelatici E, Budelli S, La Rosa S, Barilani M, et al. Off-the-shelf cord-blood mesenchymal stromal cells: Production, quality control, and clinical use. *Cells*. 2024 Jun 19;13(12):1066. doi:10.3390/cells13121066
224. Ghasemi M, Roshandel E, Mohammadian M, Farhadhosseinabadi B, Akbarzadehlaleh P, Shamsasenjan K. Mesenchymal stromal cell-derived secretome-based therapy for Neurodegenerative Diseases: Overview of clinical trials. *Stem Cell Research & Therapy*. 2023 May 4;14(1). doi:10.1186/s13287-023-03264-0
225. Giovannelli L, Bari E, Jommi C, Tartara F, Armocida D, Garbossa D, et al. Mesenchymal stem cell secretome and extracellular vesicles for neurodegenerative diseases: Risk-benefit profile and next steps for the market access. *Bioactive Materials*. 2023 Nov;29:16–35. doi:10.1016/j.bioactmat.2023.06.013
226. Hernández AE, García E. Mesenchymal stem cell therapy for alzheimer's disease. *Stem Cells International*. 2021 Sept 1;2021:1–12. doi:10.1155/2021/7834421

227. Ou C-M, Xue W-W, Liu D, Ma L, Xie H-T, Ning K. Stem cell therapy in alzheimer's disease: Current status and Perspectives. *Frontiers in Neuroscience*. 2024 Nov 21;18. doi:10.3389/fnins.2024.1440334
228. Xie X, Song Q, Dai C, Cui S, Tang R, Li S, et al. Clinical safety and efficacy of allogenic human adipose mesenchymal stromal cells-derived exosomes in patients with mild to moderate alzheimer's disease: A phase I/II clinical trial. *General Psychiatry*. 2023 Oct;36(5). doi:10.1136/gpsych-2023-101143
229. Xie X, Song Q, Dai C, Cui S, Tang R, Li S, et al. Clinical safety and efficacy of allogenic human adipose mesenchymal stromal cells-derived exosomes in patients with mild to moderate alzheimer's disease: A phase I/II clinical trial. *General Psychiatry*. 2023 Oct;36(5). doi:10.1136/gpsych-2023-101143
230. Wang J, Gao S, Zhao Y, Fan T, Zhang M, Chang D. Manufacture and quality control of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell sheets for clinical use. *Cells*. 2022 Sept 1;11(17):2732. doi:10.3390/cells11172732
231. Jayaraman P, Lim R, Ng J, Vemuri MC. Acceleration of translational mesenchymal stromal cell therapy through consistent quality GMP manufacturing. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021 Apr 13;9. doi:10.3389/fcell.2021.648472
232. Pacheco-Herrero M, Soto-Rojas LO, Reyes-Sabater H, Garcés-Ramirez L, de la Cruz López F, Villanueva-Fierro I, et al. Current status and challenges of stem cell treatment for alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021 Nov 23;84(3):917–35. doi:10.3233/jad-200863
233. Cerneckis J, Cai H, Shi Y. Induced pluripotent stem cells (ipscs): Molecular mechanisms of induction and applications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024 Apr 26;9(1). doi:10.1038/s41392-024-01809-0
234. Stoddard-Bennett T, Pera R. Stem cell therapy for parkinson's disease: Safety and modeling. *Neural Regeneration Research*. 2020;15(1):36. doi:10.4103/1673-5374.264446
235. Chen X, Jiang S, Wang R, Bao X, Li Y. Neural stem cells in the treatment of alzheimer's disease: Current status, challenges, and future prospects. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2022 Nov 2;94(s1). doi:10.3233/jad-220721
236. Losurdo M, Pedrazzoli M, D'Agostino C, Elia CA, Massenzio F, Lonati E, et al. Intranasal delivery of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles exerts immunomodulatory and neuroprotective effects in a 3XTG model of alzheimer's disease. *Stem Cells Translational Medicine*. 2020 Jun 4;9(9):1068–84. doi:10.1002/sctm.19-0327

237. Uwishema O, Ghezzawi M, Wojtara M, Esene IN, Obamiro K. Stem cell therapy use in patients with dementia: A systematic review. *International Journal of Emergency Medicine*. 2025 May 12;18(1). doi:10.1186/s12245-025-00876-6
238. Rowland HA, Miller G, Liu Q, Li S, Sharp NR, Ng B, et al. Changes in IPSC-astrocyte morphology reflect alzheimer's disease patient clinical markers. *Stem Cells*. 2024 Dec 20;43(3). doi:10.1093/stmcls/sxae085
239. Wang S-M, Lee C-U, Lim HK. Stem cell therapies for alzheimer's disease. *Current Opinion in Psychiatry*. 2019 Mar;32(2):105–16. doi:10.1097/ycp.0000000000000478
240. Belousova,E.,Salikhova,D.,Maksimov,Y.,Nebogatikov,V.,Sudina,A., Goldshtein,D., & Ustyugov,A.(2024).Proposed mechanisms of cell therapy for Alzheimer's disease.*International Journal of Molecular Sciences*,25(22), 12378.doi:103390/ijms252212378
241. Jeong .S.Y., Suh ,C.H., Kim ,S.J., Lemere ,C.A., Lim , J-S., & Lee,J.-H. (2024) Amyloid-related imaging abnormalities in the era of anti-amyloid beta monoclonal antibodies for Alzheimer's disease:Recent updates on clinical and imaging features and MRI monitoring.*Korean Journal of Radiology*,25(8),726. <https://doi.org/10.3348/kjr.2024.0105>
242. Abdallah Almahmoud, Parekh, H. S., Paterson, B. M., Karnaker Reddy Tupally, & Vegh, V. (2024). Intranasal delivery of imaging agents to the brain. *Theranostics*, 14(13), 5022–5101. doi.org/10.7150/thno.98473
243. Rodriguez-Frotus,B.,Otero-Ortega,L.Gutierrez-Fernandez,M.,Fuentes,B.,Ramos-Cejudo,J., & Diez-Tegedor, E.(2016). Stem cell therapy and administratin toutes in stroke.*Translational Stroke Research*,7(5),378-387.doi.org/10.1007/s12975-016-0460-6
244. Zayed, M., Elwakeel, E., Ezzat, P., & Jeong, B.-H. (2025). Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a potential therapeutic strategy for ferroptosis. *Stem Cell Research & Therapy*, 16(1), 368. doi.org/10.1186/s13287-025-04511-2
245. Chen, Z.-R., Huang, J.-B., Yang, S.-L., & Hong, F.-F. (2022). Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules*, 27(6), 1816. doi.org/10.3390/molecules27061816
246. Pardis Pezeshki, S., Darabi, M., Nazeri, Z., Sarkaki, A., Rashidi, M., Babaahmadi-Rezaei, H., ... Cheraghzadeh, M. (2023). Mesenchymal Stem Cells Therapy Led to the Improvement of Spatial Memory in Rats with Alzheimer's disease Through Changing the Expression of LncRNA TUSC7/ miR-449a/ PPAR γ and CD36 Genes in the Brain Tissue.

International Journal of Molecular and Cellular Medicine, 12(2), 108–
119.doi.org/10.22088/IJMCM.BUMS.12.2.108