

Βιοτράπεζες, Προηγμένες Κυτταρικές Θεραπείες και Αναγεννητική Ιατρική - Ιστομηχανική: Προσέγγιση στην Φαρμακευτική Νοσηλευτική Φροντίδα του 21^{ου} αιώνα.

Ανδρέας Παπασάββας

**Biobanks, Advanced Cellular
Therapies and Regenerative
Medicine - Tissue Engineering:
An Approach to 21st Century
Pharmaceutical Nursing Care.**

Εντεταλμένος Διδάσκων, Τμήμα
Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Πελοποννήσου.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Ανδρέας Παπασάββας
e-mail: andreas.papassavas@gmail.com

Στη σύγχρονη εποχή της γονιδιωματικής και μοριακής βιολογίας, σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί στην έρευνα που επικεντρώνεται στην πληρέστερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας των διαφόρων νοσημάτων. Έτσι, νέοι βιολογικοί δείκτες βοηθούν στην έγκαιρη διάγνωση και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την ενδεικνυόμενη θεραπεία. Επιπλέον, οι νέες τεχνολογίες επιτρέπουν την καλύτερη κατανόηση των ιδιοτήτων που παρουσιάζουν διάφορα νοσήματα στους ασθενείς, γεγονός που θα μπορούσε τελικά να οδηγήσει στην εξατομικευμένη ιατρική και νοσηλευτική φροντίδα. Το γεγονός όμως αυτό έχει αυξήσει την επιστημονική ζήτηση για πρόσβαση σε βιολογικό υλικό και πληροφορίες υψηλής ποιότητας, προκειμένου να προωθηθούν περαιτέρω η έρευνα και οι θεραπευτικές εφαρμογές. Για τον λόγο αυτό αναπτύχθηκαν οι «Βιοτράπεζες», οι οποίες σε γενικές γραμμές προωθούν την ιατρική - βιολογική έρευνα, την ιστομηχανική και την αναγεννητική ιατρική. Ειδικότερα, οι Βιοτράπεζες ταξινομούνται σε διάφορες κατηγορίες, ανάλογα με τα νοσήματα που εξετάζουν, τον τύπο των δειγμάτων που συλλέγουν (ιστοί, οροί, DNA), καθώς και τους ειδικούς πληθυσμούς στους οποίους απευθύνονται (π.χ. έγκυες, ορθοπεδικοί ασθενείς, ασθενείς με διαταραχές της όρασης, εγκαύματα κτλ.)¹.

Μια ειδική κατηγορία Βιοτραπεζών είναι οι «Τράπεζες Ιστών και Κυττάρων» που εστιάζουν στην παροχή αρχέγονων πολυδύναμων προγονικών κυττάρων (stem cells, SCs), καθώς και ιστών για εξειδικευμένες κλινικές εφαρμογές. Το βιολογικό υλικό αυτών των «Βιοτραπεζών» περιλαμβάνει αρχέγονα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα (π.χ. ομφαλοπλακουντιακό αίμα, cord blood, CB), μη αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα (μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, mesenchymal stem cells, MSCs), καθώς και διάφορους ιστούς (π.χ. κερατοειδείς, δέρμα, οστά). Η ιδιαιτερότητα των τραπεζών αυτών έγκειται στο γεγονός ότι είναι προσανατολισμένες στον «ασθενή» («τράπεζες για ασθενείς»), παρέχοντας υψηλής ποιότητας κύτταρα και ιστούς σε ασθενείς που τα χρειάζονται, ανεξάρτητα από τον τόπο και τη χώρα κατοικίας τους.

Οι Βιοτράπεζες μπορούν να περιορίζονται είτε μόνο σε συλλογή φιαλιδίων κατεψυγμένων κυττάρων, είτε να αποτελούν μια ιδιαίτερα οργανωμένη εγκατάσταση, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ειδικά και υψηλής τεχνολογίας εργαστήρια (π.χ. εργαστήρια για την κατάλληλη επεξεργασία των SCs κυττάρων, για την καλλιέργεια των διαφόρων κυτταρικών πληθυσμών και εργαστήρια για τον εξειδικευμένο ποιοτικό έλεγχο των παραγόμενων προϊόντων), δωμάτια υψηλής καθαρότητας (*Good Manufacturing Rooms, GMPs*) για την παρασκευή ιστών, αδενοϊών και ρετροϊών, που χρησιμοποιούνται σε γονιδιακές θεραπείες, ειδικά συστήματα κρυοκατάψυξης των SCs κυττάρων και των προϊόντων γονιδιακής θεραπείας (αδενοϊοί, ρετροϊοί), ερευνητικά εργαστήρια, τμήματα διανομής των παραγόμενων SCs κυττάρων και ιστών, καθώς και ειδικό γραφείο υπεύθυνο για τη διασφάλιση της ποιότητας των παραγόμενων προϊόντων και για την παρακολούθηση της πορείας των ασθενών μετά τη χορήγηση των «ειδικών κυτταρικών πληθυσμών», μετά τη μεταμόσχευση ιστών, καθώς και μετά τη χορήγηση αδενοϊών και ρετροϊών στη γονιδιακή θεραπεία. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη βιολογία των βλαστικών κυττάρων έχουν οδηγήσει σε τεράστιο ενδιαφέρον για τη χρήση αυτών των κυτταρικών πληθυσμών στην κλινική πρακτική. Επιπλέον όλες αυτές οι καινοτόμες και ταχέως αναπτυσσόμενες δραστηριότητες, βασίζονται στην προμήθεια της «πρώτης ύλης», του αρχικού δηλαδή βιολογικού υλικού (π.χ. αιμοποιητικά και μη-αιμοποιητικά SCs κύτταρα) από τις «Βιοτράπεζες», δηλαδή τις «*Τράπεζες Ιστών και Κυττάρων*».

Σε αυτό το πλαίσιο, οι *Τράπεζες Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος (Cord Blood Banks, CBBs)* θα μπορούσαν να ενισχύσουν σημαντικά τις δραστηριότητές τους, παρέχοντας το κατάλληλο βιολογικό υλικό για νέες εφαρμογές στις Προηγμένες Κυτταρικές Θεραπείες και την Αναγεννητική Ιατρική - Ιστομηχανική. Οι CBBs αποτελούν υψηλής ποιότητας οργανωμένες «Βιοτράπεζες - Τράπεζες Ιστών και Κυττάρων», με εξειδικευμένα εργαστήρια επεξεργασίας των κυττάρων, καλλιέργειας των διαφόρων κυτταρικών πληθυσμών, εξειδικευμένου ποιοτικού ελέγχου των παραγόμενων προϊόντων, GMPs δωμάτια, ειδικά συστήματα αποθήκευσης, ερευνητικά εργαστήρια, τμήματα διανομής των παραγόμενων μονάδων ομφαλοπλακουντιακού αίματος (*cord blood units, CBUs*) στις Μονάδες Μεταμόσχευσης των αιμοποιητικών SCs κυττάρων, καθώς και γραφείο υπεύθυνο για την διασφάλιση της ποιότητας των παραγόμενων μονάδων ομφαλοπλακουντιακού αίματος και για την παρακολούθηση της πορείας των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση.

Αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν αναφέρει την απομόνωση από το CB και τον ομφάλιο λώρο (*umbilical cord, UC*), μη-αιμοποιητικών SCs κυττάρων, όπως είναι τα MSCs βλαστικά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα

(*endothelial progenitor cells, EPCs*)², καθώς και τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα» (*induced Pluripotent Stem Cells, iPSCs*) κύτταρα^{3,4}, τα οποία θα μπορούσαν να προκύψουν από αυτούς τους μη-αιμοποιητικούς προγονικούς και πολυδύναμους κυτταρικούς πληθυσμούς.

Ομφαλοπλακουντιακό αίμα και ομφάλιος λώρος: Άφθονη πηγή «νέων» πληθυσμών βλαστικών κυττάρων

Το CB αρχικά ήρθε στο προσκήνιο ως μια πλούσια πηγή αιμοποιητικών SCs κυττάρων (*haematopoietic stem cells, HSCs*) με πρακτικά και ηθικά πλεονεκτήματα που το καθιστούσαν μια εναλλακτική και ελκυστική επιλογή μοσχεύματος για μεταμόσχευση HSCs κυττάρων. Τα τελευταία 35 χρόνια, πολυάριθμες μελέτες έχουν επισημάνει αλλά και έχουν επιβεβαιώσει τη σημαντική του συμβολή στη θεραπεία κακοήθων καθώς και μη κακοήθων ασθενειών. Παρόλο που η περιεκτικότητα του CB σε HSCs βλαστικά κύτταρα δεν επέτρεπε μέχρι πριν από μερικά χρόνια τη χρησιμοποίησή του σε ενήλικες ασθενείς, καινοτόμες στρατηγικές υπόσχονται να βελτιώσουν τα αποτελέσματα μετά τη μεταμόσχευση HSCs βλαστικών κυττάρων, αλλά και να αυξήσουν την ευελιξία των θεραπευτικών επιλογών που διατίθενται στην κλινική πρακτική με σκοπό την επιτυχή έκβαση της μεταμόσχευσης μυελού των οστών (*bone marrow transplantation, BMT*). Τέτοιες καινοτόμες στρατηγικές είναι: (α) η εργαστηριακή *ex vivo* διαδικασία για την αύξηση («επέκταση», *ex vivo expansion*) των HSCs βλαστικών κυττάρων, η οποία βασίζεται στην αυξημένη πολλαπλασιαστική ικανότητα των HSCs βλαστικών κυττάρων και (β) η διαδικασία προετοιμασίας του μυελού των οστών πριν τη μεταμόσχευση με τη χρησιμοποίηση «μη μυελοαφανιστικών φαρμακευτικών σχημάτων» (*nonmyeloablative conditioning regimens*) για την αποδοχή των μεταμοσχευμένων υγιών HSCs βλαστικών κυττάρων.

Έχει αποδειχθεί ότι τα HSCs κύτταρα του CB, σε σύγκριση με τα αντίστοιχα HSCs κύτταρα του μυελού των οστών (*bone marrow, BM*) του ενήλικα, έχουν τα εξής πλεονεκτήματα: (α) αυξημένη πολλαπλασιαστική ικανότητα, (β) αυξημένο ρυθμό κυτταρικού κύκλου, (γ) παραγωγή αυτοκρινών αυξητικών παραγόντων και (δ) φέρουν αυξημένο μήκος τελομερών⁵. Στο σύνολό τους, τα χαρακτηριστικά αυτά υποδηλώνουν ότι τα HSCs βλαστικά κύτταρα του CB είναι πιο παρθένα και με μεγαλύτερη πολλαπλασιαστική ικανότητα, σε σχέση με τα αντίστοιχα HSCs κύτταρα από τον μυελό των οστών του ενήλικα δότη.

Πρόσφατα έχουν απομονωθεί και μελετηθεί από το CB και μη-HSCs βλαστικά κύτταρα, τα οποία, παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες, σε σχέση με τους αντίστοιχους μη-HSCs κυτταρικούς πληθυσμούς που προέρχονται από τον μυελό των οστών των ενηλίκων. Έτσι, αρκετοί πληθυσμοί στελε-

χών που προέρχονται από το CB, όπως τα MSCs βλαστικά κύτταρα, είναι ανοσολογικά ανώριμα, γεγονός που μειώνει τις αυστηρές απαιτήσεις συμβατότητας μεταξύ δότη και λήπτη. Ένα άλλο παράδειγμα ανωριμότητας βλαστικών κυττάρων που προέρχονται από το CB αναφέρεται στα τελομερή τους, τα οποία, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, συσχετίζονται με την ικανότητα πολλαπλασιασμού των κυτταρικών πληθυσμών⁷. Πράγματι, έχει διαπιστωθεί ότι η γήρανση συντομεύει το μήκος των τελομερών και μειώνει την ικανότητα αυτοανανέωσης των κυττάρων⁶. Έτσι, έχει παρατηρηθεί ότι τα MSCs και τα EPCs βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από το CB παρουσιάζουν το χαμηλότερο επίπεδο μεταβολών στα διάφορα βιολογικά τους χαρακτηριστικά (π.χ. στην ικανότητα αυτοανανέωσή τους)^{8,9}, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι κυτταρικοί αυτοί πληθυσμοί, μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικοί από τους αντίστοιχους κυτταρικούς πληθυσμούς βλαστοκυττάρων των ενηλίκων. Οι Naruse et al. έδειξαν ότι τα EPCs βλαστικά κύτταρα που απομονώνονται από το CB μπορούσαν να προωθήσουν τη νεοαγγείωση σε διαβητικά ποντίκια, ενώ, αντίθετα, τα EPCs βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών δεν είχαν αυτή την ικανότητα⁷.

Τέλος, οι MSCs κυτταρικοί πληθυσμοί που εντοπίζονται σε άλλους «περιγεννητικούς ιστούς», όπως είναι το αμνιακό υγρό^{8,9}, ο πλακούντας¹⁰ και η «βαρτόνιος γέλη» (Wharton's Jelly) του ομφάλιου λώρου, παρουσιάζουν τα ίδια χαρακτηριστικά ανωριμότητας με τα αντίστοιχα MSCs βλαστικά κύτταρα που απομονώνονται από το CB. Έτσι, τα MSCs βλαστικά κύτταρα που απομονώνονται κυρίως από την βαρτόνιο γέλη του ομφάλιου λώρου¹¹, μελετώνται για τις κλινικές τους εφαρμογές, λόγω της ευκολίας προμήθειας της αρχικής κυτταρικής πηγής (ομφάλιος λώρος), αλλά και εξαιτίας του γεγονότος ότι τα MSCs βλαστικά κύτταρα που απομονώνονται κυρίως από την βαρτόνιο γέλη του ομφάλιου λώρου παρουσιάζουν ανοσιακή ανοχή¹².

Εφαρμογές των MSCs βλαστικών κυττάρων στις προηγμένες κυτταρικές θεραπείες

Τα MSCs βλαστικά κύτταρα προκαλούν το επιστημονικό ενδιαφέρον λόγω των δύο κύριων βιολογικών τους ιδιοτήτων: (α) Της ανοσορρυθμιστικής τους δράσης, η οποία χρησιμοποιείται στη θεραπεία με ασθενείς που παρουσιάζουν μετά τη μεταμόσχευση μυελού επεισόδια αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (*Graft versus Host Disease, GvHD*). (β) Της αναγεννητικής δράσης που ασκούν σε ιστούς, γεγονός το οποίο είναι σημαντικό για εφαρμογές τους στην αναγεννητική ιατρική. Σε διάφορες μάλιστα παθολογικές καταστάσεις, προς το παρόν, ανίατες και συχνά θανατηφόρες, χρησιμοποιούνται οι βιολογικές αυτές ιδιότητες των MSCs βλαστικών κυττάρων.

Με την πάροδο των ετών, έχουν αναπτυχθεί νέες φαρ-

μακευτικές θεραπείες με στόχο, κυρίως, την ανακούφιση από τα συμπτώματα σοβαρών παθολογικών καταστάσεων, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών. Στα πλαίσια αυτά, η έγχυση των MSCs βλαστικών κυττάρων ανήκει σε μια νέα επαναστατική κατηγορία θεραπευτικής προσέγγισης που εντάσσεται στα πλαίσια των «**Προηγμένων Κυτταρικών Θεραπειών**» (*advanced cellular therapies*), οι οποίες αποτελούν μια ελπιδοφόρα, εναλλακτική και πιθανώς περισσότερο αποτελεσματική στρατηγική, στο κλινικό «φαρμακευτικό οπλοστάσιο» για τη φροντίδα ασθενών που πάσχουν από ασθένειες χωρίς αποτελεσματική θεραπεία όπως είναι:

1. Τα αυτοάνοσα νοσήματα που προκαλούν εκτεταμένη βλάβη των ιστών είναι μια κατηγορία τέτοιων ασθενειών που ενδείκνυνται οι «προηγμένες κυτταρικές θεραπείες». Η *ρευματοειδής αρθρίτιδα (rheumatoid arthritis)* (φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει τις αρθρώσεις), η *σκλήρυνση κατά πλάκας (multiple sclerosis)* (ανοσολογικού τύπου νόσημα που προκαλεί εκφυλισμό των νευρώνων), ο *συστηματικός ερυθματώδης λύκος (systemic lupus erythematosus)* (χρόνια φλεγμονώδης νόσος που επηρεάζει διάφορα όργανα), καθώς και ο *τύπου 1 αυτοάνοσος διαβήτης (type 1 autoimmune diabetes)* αποτελούν ενδεικτικά παραδείγματα αυτοάνοσων νοσημάτων, στα οποία εξετάζεται η θεραπεία με έγχυση MSCs βλαστικών κυττάρων¹³⁻¹⁷.
2. Οι εκφυλιστικές ασθένειες (degenerative diseases) αποτελούν μια άλλη σημαντική ομάδα νοσημάτων, στα οποία τα MSCs βλαστικά κύτταρα θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην αναστολή της δυσμενούς εξέλιξης τους. Για παράδειγμα, η νόσος του *Parkinson* είναι μία από τις πιο κοινές νευροεκφυλιστικές διαταραχές που προσβάλλει περίπου το 1% των ατόμων ηλικίας άνω των 60 ετών. Ωστόσο, προέκυψαν ελπιδοφόρα αποτελέσματα από προκαταρκτικές μελέτες στις οποίες διερευνήθηκε σε ζωικά μοντέλα του Parkinson η δράση των MSCs βλαστικών κυττάρων διαφοροποιημένων σε νευρικά κύτταρα¹⁸. Επίσης, η έγχυση MSCs βλαστικών κυττάρων μπορεί να συμβάλλει στην ανακούφιση μιας άλλης σημαντικής νευροεκφυλιστικής νόσου του νευρικού συστήματος, γνωστής και ως «*νόσος του κινητικού νευρώνα*», της *μυατροφικής πλευρικής σκλήρυνσης ή πλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)*. Οι ασθενείς με ALS έχουν μέσο προσδόκιμο ζωής 3 χρόνια από την έναρξη της αδυναμίας¹⁹, αλλά ήδη οι κλινικές δοκιμές φάσης I και II (εγκεκριμένες από τον FDA, κλινικές δοκιμές NCT01051882) στοχεύουν στην επίτευξη υποχώρησης των συμπτωμάτων και παράτασης της επιβίωσης με την έγχυση MSCs βλαστικών κυττάρων²⁰. Άλλες εκφυλιστικές ασθένειες, όπου προκλινικές ή / και κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι

η χρήση των MSCs βλαστικών κυττάρων θα μπορούσε να δικαιολογηθεί, περιλαμβάνουν την *οστεοαρθρίτιδα (osteoarthritis)*, την *οστεοπόρωση (osteoporosis)*, καθώς και τον *σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (type 2 diabetes Mellitus)*.

Παρά τα ενθαρρυντικά μέχρι σήμερα αποτελέσματα από την χρήση των MSCs βλαστικών κυττάρων στις Προηγμένες Κυτταρικές Θεραπείες, δεν είναι ακόμα απόλυτα ξεκάθαρο για το εάν αυτά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή κλινική πρακτική για να συμπληρώσουν ή ακόμη και να αντικαταστήσουν τις παραδοσιακές θεραπείες που βασίζονται σε φάρμακα. Από την άλλη όμως πλευρά, υπάρχουν ελπιδοφόρα δεδομένα για τον ρόλο των «Βιοτραπεζών», καθώς αυτές θα μπορούσαν να διαδραματίσουν πρωταγωνιστικό ρόλο στην παροχή της «πρώτης ύλης», διασφαλίζοντας έτσι την απρόσκοπτη διαθεσιμότητα των MSCs βλαστικών κυττάρων για μελλοντικές ερευνητικές μελέτες, καθώς και για τη χρησιμοποίησή τους και σε ένα περισσότερο διευρυμένο φάσμα παθολογικών σοβαρών καταστάσεων. Ακολουθώντας αυτό το παράδειγμα, η Ελληνική Τράπεζα Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (IIBEA), συμμετέχοντας σε κλινική δοκιμή φάσης II, αποθηκεύει αυτόλογα MSCs βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών, τα οποία στη συνέχεια εγχέονται σε ασθενείς που πάσχουν από σκλήρυνση κατά πλάκας και ALS21.

Εφαρμογές των MSCs στην αναγεννητική ιατρική – μηχανική των ιστών

Τα MSCs βλαστικά κύτταρα φαίνεται να είναι ένας από τους πιο σημαντικούς κυτταρικούς πληθυσμούς που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αναγεννητική ιατρική και την μηχανική των ιστών. Έχει για παράδειγμα αποδειχθεί ότι αυτά επιταχύνουν την επούλωση των πληγών στο σημείο του τραυματισμού²² ενώ επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κυτταρική επικάλυψη ικριωμάτων και τη δημιουργία τεχνητών ιστών²³.

Από το 2010, η ερευνητική ομάδα στην Ελληνική Τράπεζα Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος, στο IIBEA και σε συνεργασία με την Β' Ορθοπαιδική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», συμμετείχε σε κλινική μελέτη φάσης II για την παροχή MSCs βλαστικών κυττάρων για την ιστομηχανική αποκατάσταση ελλειμμάτων σε χόνδρους του γόνατος. Περισσότεροι από 30 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με αυτή τη μέθοδο, παρουσιάζοντας ουσιαστική αποκατάσταση της λειτουργικότητας της άρθρωσης και κίνηση χωρίς πόνο. Όλες αυτές οι εξελίξεις στην αναγεννητική ιατρική και τη μηχανική ιστών βασίζονται στη διαθεσιμότητα ελεγχόμενων, έτοιμων προς κλινική χρήση MSCs βλαστικών κυττάρων,

τα οποία θα μπορούσαν να προμηθεύονται οι κλινικές από «Βιοτράπεζες MSCs βλαστικών κυττάρων»²¹.

Τα iPSCs και οι πηγές προμήθειάς τους

Στη δεκαετία του 1990, αποδείχθηκε ότι τα εμβρυϊκά κύτταρα, καθώς και αρκετές άλλες κατηγορίες σωματικών κυττάρων (π.χ. κύτταρα του δέρματος) έχουν την ικανότητα να «γυρίζουν» πίσω στον χρόνο και να μετατρέπονται σε *αρχέγονα βλαστικά κύτταρα*. Εξαιτίας αυτής της ιδιότητάς τους ονομάστηκαν «*επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα*» (*induced Pluripotent Stem Cells, iPSCs*) με δυνατότητα να δημιουργούν οποιονδήποτε άλλο τύπο κυττάρου. Έτσι, πρόσφατα, τα iPSCs βλαστικά κύτταρα που «δημιουργήθηκαν» από ανθρώπινα σωματικά κύτταρα ενηλίκων²⁴, μελετήθηκαν για τη δυναμική χρήση τους σε διάφορους τομείς, όπως είναι η ανάπτυξη νέων φαρμάκων, ο έλεγχος των μηχανισμών δράσης των φαρμάκων στους ιστούς, η δημιουργία ιστικών μοντέλων ασθενειών κ.λπ. Επιπλέον οι iPSCs κυτταρικές σειρές άνοιξαν νέους ορίζοντες για τη χάραξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών για μεγάλο αριθμό νοσημάτων, όπως διάφορες νευρολογικές παθήσεις, καρδιακές διαταραχές, ηπατικές ανεπάρκειες, διαβήτη κ.λπ.¹.

Η τεχνολογία iPSC είναι ένα αναδυόμενο πεδίο που έχει δημιουργήσει νέες οδούς στη βασική έρευνα και περιλαμβάνει την *in vitro* δημιουργία μοντέλων ασθενειών, την ανακάλυψη φαρμάκων και τοξικολογικές μελέτες²⁴. Ο περισσότερο όμως και ελπιδοφόρος σκοπός των iPSC βλαστικών κυττάρων θα είναι η δυναμική εφαρμογή τους στην αναγεννητική ιατρική. Ειδικότερα, η μεταμόσχευσή τους δεν θα διεγείρει ανοσολογική απάντηση και δεν θα προάγει τον σχηματισμό νεοπλασμάτων, δεδομένου ότι θα πρόκειται για ειδικά iPSCs βλαστικά κύτταρα που θα προέρχονται από σωματικά κύτταρα ενός συγκεκριμένου ασθενούς και θα μπορούν έτσι να συμβάλλουν σημαντικά στην αποκατάσταση των κατεστραμμένων ιστών του.

Η μεγάλη υπόσχεση που προσφέρει η έρευνα με τα iPSCs βλαστικά κύτταρα εντοπίζεται στο γεγονός ότι αυτά μπορεί να αντικατοπτρίζουν έναν φαινότυπο ασθένειας με μεγαλύτερη ακρίβεια από τα προηγούμενα χρησιμοποιούμενα κυτταρικά ή ζωικά μοντέλα, γεγονός που θα επιτρέψει την ταχύτερη ανακάλυψη αποτελεσματικότερων θεραπευτικών φαρμάκων και τελικώς την περισσότερο αποτελεσματική εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών. Ωστόσο, πρέπει να ξεπεραστούν αρκετά πρακτικά ζητήματα για να βελτιωθούν τα αποτελέσματα από τη χρήση των iPSCs βλαστικών κυττάρων στην έρευνα για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση σοβαρών ασθενειών.

Η επιλογή της πρώτης ύλης για τη δημιουργία των iPSCs βλαστικών κυττάρων είναι ιδιαίτερα σημαντική, επειδή κάθε τύπος σωματικού κυττάρου διαθέτει ένα μοναδικό επιγενετικό προφίλ, το οποίο μετά τον επαναπρογραμμα-

ματισμό του, θα μπορούσε να καταστήσει προβληματική την κλινική χρήση των παραγόμενων iPSCs βλαστικών κυττάρων²⁵. Οι περισσότερες μελέτες μέχρι σήμερα έχουν χρησιμοποιήσει ινοβλάστες ως πληθυσμό-στόχο για επαναπρογραμματισμό. Έχουν όμως χρησιμοποιηθεί και εναλλακτικές πηγές κυττάρων, όπως είναι τα κύτταρα του περιφερικού αίματος, καθώς και του CB²⁶. Ωστόσο, το κόστος και ο χρόνος που απαιτούνται για την παραγωγή υγιών εξατομικευμένων κυτταρικών σειρών iPSCs βλαστικών κυττάρων καθιστούν απίθανη τη χρήση αυτόλογων iPSCs βλαστικών κυττάρων στο εγγύς μέλλον. Αντίθετα η ανάπτυξη σταθερών (χωρίς νεοπλασματικές εκτροπές) και καλά επιγενετικά χαρακτηρισμένων κυτταρικών σειρών iPSCs βλαστικών κυττάρων, τα οποία θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή κυττάρων και ιστών για αλλογενή μεταμόσχευση στην πλειοψηφία του γενικού πληθυσμού, φαίνεται να αποτελεί μια περισσότερο βιώσιμη προσέγγιση.

Το CB μπορεί να είναι η ιδανική πηγή για την παραγωγή iPSCs βλαστικών κυττάρων, δεδομένου ότι:

1. Όλα τα δείγματα CB συνοδεύονται με την κατάλληλη συναίνεση, τα κύτταρα τους έχουν υποβληθεί στους αναγκαίους ποιοτικούς ελέγχους, ενώ ταυτόχρονα έχουν προσδιοριστεί με εξειδικευμένες μοριακές τεχνικές τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας που εκφράζονται στην κυτταρική μεμβράνη αυτών του κυττάρων (Human Leucocyte Antigens, HLA).
2. Επιπλέον, η ύπαρξη διαθέσιμου ιατρικού ιστορικού της μητέρας-δότη και συναίνεσης για τη συλλογή και τη «Δωρεά» του CB για την αλλογενή μεταμόσχευση, διευκολύνουν τη δημιουργία κυτταρικών σειρών iPSCs βλαστικών κυττάρων, καθώς και τη συγκέντρωση των αναγκαίων εργαστηριακών δεδομένων που επιτρέπουν την ασφαλή εκτίμηση της δυνατότητας μελλοντικής χρήσης των παραγόμενων iPSCs βλαστικών κυττάρων.
3. Η αποτελεσματικότητα της παραγωγής των iPSCs βλαστικών κυττάρων από τα κύτταρα του CB είναι υψηλότερη και ταχύτερη και ο τελικός αριθμός κυττάρων που μπορούν να ληφθούν από ένα κλάσμα της μονάδας CB υπερβαίνει τον απαιτούμενο αριθμό των κυττάρων για τη δημιουργία μιας κυτταρικής σειράς. Έτσι, η χρήση του CB ως κυτταρικής πηγής για τη δημιουργία iPSCs βλαστικών κυττάρων θα μπορούσε να ανοίξει το δρόμο για τη δημιουργία «υγιών» «Βιοτραπεζών αλλογενών iPSCs βλαστικών κυττάρων», συνδεδεμένων με τα υφιστάμενα «δίκτυα» τραπεζών CB²⁷.
4. Οι μεταλλάξεις στον πυρήνα και τα μιτοχόνδρια των SCs βλαστικών κυττάρων που απομονώνονται από ενήλικα άτομα τείνουν να αυξάνονται και να συσσωρεύονται, γεγονός που συμβάλλει στη γήρανσή τους, καθώς και

την νεοπλασματική τους εκτροπή^{28,29}.

Οι όροι, «αναγεννητική ιατρική», «μηχανική ιστών» και «προηγμένες κυτταρικές θεραπείες» έχουν προστεθεί στο ιατρικό λεξικό προς το τέλος του εικοστού αιώνα. Κοινός παρονομαστής τους είναι τα ανθρώπινα αρχέγονα βλαστικά κύτταρα, η χρήση των οποίων θα μπορούσε να προσφέρει στην κλινική πρακτική ένα πολύτιμο «οπλοστάσιο» για τη βελτίωση της ποιότητας της υγειονομικής περίθαλψης. Καθώς η ισχύς και η θεραπευτική δυναμική των αρχέγονων βλαστικών κυττάρων μειώνονται με τη γήρανση, άλλες πηγές αυτών των κυττάρων έχουν αναζητηθεί. Έτσι, αρχέγονα βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από εμβρυϊκής προέλευσης πηγές θα μπορούσαν να παρέχουν έναν επαρκή αριθμό κυττάρων υψηλής ποιότητας.

Το CB θεωρείται άφθονη πηγή αρχέγονων βλαστικών κυττάρων. Τα αρχέγονα βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από το CB έχουν ένα μοναδικό βιολογικό δυναμικό και μπορούν να παρέχουν ένα ισχυρό ερευνητικό και κλινικό εργαλείο για τη φαρμακευτική, τη γονιδιωματική, την κυτταρική θεραπεία και τη μηχανική ιστών. Έτσι, οι μελλοντικές θεραπευτικές εφαρμογές των αρχέγονων βλαστικών κυττάρων του CB εκτείνονται από τη συμβατική μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών και μη-αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων μέχρι την αναγέννηση ιστών και οργάνων, στα πλαίσια της αναγεννητικής ιατρικής και της ιστομηχανικής. Η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη σε διάφορους νέους τομείς εφαρμογών των αρχέγονων βλαστικών κυττάρων. Επίσης το CB μπορεί να αποτελέσει καλή πηγή για τη δημιουργία υψηλής ποιότητας κυτταρικών σειρών iPSCs βλαστικών κυττάρων, αφού οι Τράπεζες CB έχουν ενταχθεί από τη δεκαετία του '90 στην κλινική πρακτική της μεταμόσχευσης HSCs βλαστικών κυττάρων. Για όλες τις μονάδες CB που έχουν κρυοκαταψυχθεί έχουν προσδιοριστεί τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας και είναι διαθέσιμο το λεπτομερές ιατρικό ιστορικό των δοτών. Επομένως, όλα τα υπάρχοντα δείγματα CB μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς να διακυβεύεται η τελική χρήση τους.

Μια άλλη πηγή εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων είναι ο ομφάλιος λώρος και ειδικότερα η βαρτόνιος γέλη που είναι πλούσια σε MSCs βλαστικά κύτταρα, τα οποία μπορούν να απομονωθούν και να αποθηκευτούν για μελλοντική χρήση. Έτσι, οι μοναδικές βιολογικές ιδιότητές τους καθιστούν τα MSCs βλαστικά κύτταρα έναν πολύτιμο παράγοντα για τη χρησιμοποίησή τους στις προηγμένες κυτταρικές θεραπείες, την αναγεννητική ιατρική, καθώς και την ιστομηχανική-μηχανική ιστών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση σοβαρών νευρολογικών διαταραχών, καθώς και την αναγέννηση των οστών και των χόνδρων.

Κάθε Τράπεζα CB θα πρέπει να διαθέτει ένα στρατηγικό σχέδιο που θα περιλαμβάνει την προσέγγιση της τράπεζας στα θέματα που αναπτύχθηκαν παραπάνω με την ανάπτυξη

ξη και εφαρμογή αξιόπιστων διαδικασιών που θα οδηγήσουν στην παραγωγή χρήσιμων κυτταρικών σειρών που θα είναι διαθέσιμες στην ερευνητική κοινότητα. Έτσι, εάν η προσπάθεια εστιάζεται στην αύξηση της διαθεσιμότητας και της θεραπευτικής χρησιμότητας των υψηλής ποιότητας παραγόμενων σειρών SCs βλαστικών κυττάρων για την έρευνα σε ποικίλες ασθένειες, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε θέματα δεοντολογίας, συναίνεσης των ασθενών, και πνευματικής ιδιοκτησίας που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη χρήση αυτών των κυττάρων για εμπορική εκμετάλλευση. Στο πλαίσιο αυτό, κάθε Τράπεζα CB πρέπει να είναι ενταγμένη σε ένα διεθνές περιβάλλον συνεργασίας και σύνδεσης με άλλες τράπεζες, ερευνητικά κέντρα, οργάνωσεις ασθενών και φαρμακευτικές εταιρείες.

Συμπερασματικά, θα είναι απαραίτητο τα SCs βλαστικά

κύτταρα που θα χρησιμοποιηθούν στην κλινική πρακτική να απομονώνονται και να διατηρούνται σε συνθήκες που είναι σύμφωνες με τις διεθνείς συνθήκες «ορθών παρασκευαστικών πρακτικών», προκειμένου να βελτιωθεί, όχι μόνο η επιβίωση, αλλά και η θεραπευτική ισχύς των χορηγούμενων SCs βλαστικών κυττάρων. Σε μια εποχή κατά την οποία η έρευνα που εστιάζεται στα SCs βλαστικά κύτταρα προκαλεί ενθουσιασμό σε ολόκληρο τον επιστημονικό κόσμο, κρίνεται σκόπιμο να επανεξεταστεί ο ρόλος της σύγχρονης κλινικής νοσηλευτικής φαρμακευτικής φροντίδας και πρακτικής στα πλαίσια του κεντρικού ρόλου που διαδραματίζουν οι «Βιοτράπεζες» και οι Τράπεζες CB στην περαιτέρω ανάπτυξη και κλινική εφαρμογή των προηγμένων κυτταρικών θεραπειών και της αναγεννητικής ιατρικής-ιστομηχανικής.

Βιβλιογραφία

- Gottweis HKJ, Bignami F, Rial-Sebbag E, Lattanzi R, Macek M, Biobanks for Europe. A challenge for governance. Report of the expert group on dealing with ethical and regulatory challenges of international biobank research. In: Luxembourg: Publications Office of the European Union; ISBN: 978-92-79-22858-2., 2012: 63.
- Broxmeyer HE, Lee MR, Hangoc G, Cooper S, Prassain N, Kim YJ, et al. Hematopoietic stem/progenitor cells, generation of induced pluripotent stem cells, and isolation of endothelial progenitors from 21- to 23.5-year cryopreserved cord blood. *Blood* 2011;117(18):4773–7.
- Giorgetti A, Montserrat N, Rodriguez-Piza I, Azqueta C, Veiga A, Izpisua Belmonte JC. Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood cells with only two factors: Oct4 and Sox2. *Nat Protoc* 2010;5(4):811–20.
- Broxmeyer HE. Will iPS cells enhance therapeutic applicability of cord blood cells and banking? *Cell Stem Cell* 2010;6(1):21–4.
- de La Selle V, Gluckman E, Bruley-Rosset M. Newborn blood can engraft adult mice without inducing graft-versus-host disease across non H-2 antigens. *Blood* 1996;87(9):3977–83.
- He S, Nakada D, Morrison SJ. Mechanisms of stem cell self-renewal. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009;25:377–406.
- Naruse K, Hamada Y, Nakashima E, Kato K, Mizu-
bayashi R, Kamiya H, et al. Therapeutic neovascularization using cord blood-derived endothelial progenitor cells for diabetic neuropathy. *Diabetes* 2005;54(6):1823–8.
- Kaviani A, Perry TE, Dzakovic A, Jennings RW, Ziegler MM, Fauza DO. The amniotic fluid as a source of cells for fetal tissue engineering. *J Pediatr Surg* 2001;36(11):1662–5.
- Alviano F, Fossati V, Marchionni C, Arpinati M, Bonisi L, Franchina M, et al. Term Amniotic membrane is a high throughput source for multipotent mesenchymal stem cells with the ability to differentiate into endothelial cells in vitro. *BMC Dev Biol* 2007;7:11.
- Li CD, Zhang WY, Li HL, Jiang XX, Zhang Y, Tang PH, et al. Mesenchymal stem cells derived from human placenta suppress allogeneic umbilical cord blood lymphocyte proliferation. *Cell Res* 2005;15(7):539–47.
- Sun L, Wang D, Liang J, Zhang H, Feng X, Wang H, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62(8):2467–75.
- Weiss ML, Anderson C, Medicetty S, Seshareddy KB, Weiss RJ, VanderWerff I, et al. Immune properties of human umbilical cord Wharton's jelly-derived cells. *Stem Cells* 2008;26(11):2865–74.
- Papadopoulou A, Yiangou M, Athanasiou E, Zogas N, Kaloyannidis P, Batsis I, et al. Mesenchymal stem

- cells are conditionally therapeutic in preclinical models of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1733–40.
14. Wang L, Wang L, Cong X, Liu G, Zhou J, Bai B, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy. *Stem Cells Dev* 2013;22(24):3192–202.
 15. Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori JM, Kassis I, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2010;67(10):1187–94.
 16. Liang J, Zhang H, Hua B, Wang H, Lu L, Shi S, et al. Allogenic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1423–9.
 17. Mabed M, Shahin M. Mesenchymal stem cell-based therapy for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Curr Stem Cell Res Ther* 2012;7(3):179–90.
 18. Hayashi T, Wakao S, Kitada M, Ose T, Watabe H, Kuroda Y, et al. Autologous mesenchymal stem cell-derived dopaminergic neurons function in parkinsonian macaques. *J Clin Invest* 2013;123(1):272–84.
 19. Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2011;7(11):639–49.
 20. Mazzini L, Ferrero I, Luparello V, Rustichelli D, Gunetti M, Mareschi K, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a Phase I clinical trial. *Exp Neurol* 2010;223(1):229–37.
 21. Stavropoulos-Giokas C, Chatzistamatiou T, Michalopoulos E, Papassavas A. The Future of Cord Blood Banks. In: Stavropoulos-Giokas C, Charron D, Navarrete C (eds) *Cord Blood Stem Cells Medicine*. Academic Press, Elsevier, 2015: 291–307.
 22. Zografou A, Papadopoulos O, Tsigris C, Kavantzias N, Michalopoulos E, Chatzistamatiou T, et al. Autologous transplantation of adipose-derived stem cells enhances skin graft survival and wound healing in diabetic rats. *Ann Plastic Surg* 2013;71(2):225–32.
 23. Mendez JJ, Ghaedi M, Steinbacher D, Niklason L. Epithelial cell differentiation of human mesenchymal stromal cells in decellularized lung scaffolds. *Tissue Eng Part A* 2014;20(11-12):1735–46.
 24. Yamanaka S. A fresh look at iPS cells. *Cell* 2009;137(1):13–7.
 25. Lowry WE, Quan WL. Roadblocks en route to the clinical application of induced pluripotent stem cells. *J Cell Sci* 2010;123(Pt 5): 643–51.
 26. Dravid GG, Crooks GM. The challenges and promises of blood engineered from human pluripotent stem cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2011;63(4–5):331–41.
 27. Takenaka C, Nishishita N, Takada N, Jakt LM, Kawamata S. Effective generation of iPS cells from CD34+ cord blood cells by inhibition of p53. *Exp Hematol* 2010;38(2):154–62.
 28. Trifunovic A, Larsson NG. Mitochondrial dysfunction as a cause of ageing. *J Intern Med* 2008;263(2):167–78.
 29. Marion RM, Strati K, Li H, Tejera A, Schoeftner S, Ortega S, et al. Telomeres acquire embryonic stem cell characteristics in induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 2009;4(2):141–54.