

Ο Θεράπων Ιατρός
Practicing Physician

Η Βιολογία των Βλαστοκυττάρων

Stem cells Biology

ABSTRACT

Stem cells Biology

*Konstantina Triga,¹ Nicolas Vaitsis,¹ Maria Germpei,³
Zinovia Kefalopoulou,³ Georgia Sotiropoulou–Bonikou²*

¹Dialysis Unit, Kyanous Stavros Patron, Patras, Greece.

²Department of Anatomy, University Hospital of Patras, Rio Greece, Pathology Department

³Department of Pathology, University Hospital of Patras, Rio, Patras, Greece

Stem progenitor (stem) cells have the unique properties of self-renewal and pluripotency, with the potential to differentiate into different cell types. The stem cells are self-renewed under the influence of a mesh network of transcription factors, which prevents differentiation and promotes proliferation, and also due to epigenetic processes that are under the control of this transcriptional network. Researchers have focused on the therapeutic use of three types of stem cells: embryonic stem cells, adult or somatic stem cells and Induced Pluripotent Stem Cells (iPS). In this very challenging project, assisted by the microenvironment that surrounds and is called stem cells niche. Stem cells have been successfully used to treat blood diseases and cancers since 1988. This is a science which expands rapidly and is one of the most exciting medical fields of the 21st century. [Ach Iatr xxx]

Key words: Adult stem cells, Embryonic stem cells, Induced pluripotent stem cells, Pluripotency, Somatic stem cells, Stem cells, Stem cell niche.

Correspondence: Konstantina Triga

115 Germanou Street, Patras 26222, Greece, Tel: +30 6974192118, Fax:+30 2610 243139

e-mail: ktriga@gmail.com

Submitted 6–10–11, Revision accepted 9–2–12

Κωνσταντίνα Τρίγκα¹
Νικόλαος Βαΐτσης¹
Γκέρμπεση Μαρία³
Ζηνοβία Κεφαλοπούλου³
Γεωργία Σωτηροπούλου–Μπονίκου²

¹Κλινική «Κυανούς Σταυρός Πατρών», Πάτρα

²Τμήμα Ανατομικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο Πατρών

³Τμήμα Παθολογοανατομίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο Πατρών

Correspondence:

Κωνσταντίνα Τρίγκα,
Γερμανού 115, Πάτρα 26222
Τηλ.6974192118, Fax:2610-243139
e-mail: ktriga@gmail.com
Submitted: 6-10-11
Revision accepted: 9-2-12

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα βλαστικά αρχέγονα (stem) κύτταρα διαθέτουν τις μοναδικές ιδιότητες της αυτο-ανανέωσης (self-renewal) και της πολυδυναμίας, να διαφοροποιούνται δυναμικά παράγοντας διαφορετικού τύπου «απογόνους» (pluripotent κύτταρα). Τα stem κύτταρα αυτο-ανανεώνονται υπό την επίδραση ενός αυτορυθμιζόμενου δικτύου μεταγραφικών παραγόντων, που εμποδίζει την διαφοροποίηση και προάγει τον πολλαπλασιασμό, και επίσης λόγω επιγενετικών διαδικασιών που βρίσκονται υπό τον έλεγχο του δικτύου αυτού των μεταγραφικών παραγόντων. Οι ερευνητές έχουν εστιάσει στην θεραπευτική χρησιμοποίηση τριών τύπων βλαστικών κυττάρων: τα εμβρυικά βλαστοκύτταρα, τα ενήλικα ή σωματικά βλαστοκύτταρα και τα Induced Pluripotent Stem κύτταρα (iPS). Τα σωματικά stem κύτταρα υπάρχουν σε όλους τους ιστούς καθώς είναι απαραίτητα για την ομοιόστασή και την ανταπόκρισή τους μετά από βλάβη. Στο πολύ απαιτητικό έργο, συνεπικουρούνται από το μικροπεριβάλλον που τα περιβάλλει και καλείται φωλεά (stem cells niche). [Αρχ Ιατρ χ χ χ]

Λέξεις Κλειδιά: Αρχέγονα (stem) κύτταρα, Αυτο-ανανέωση, Εμβρυικά βλαστοκύτταρα, Ενήλικα βλαστοκύτταρα, Πολυδυναμία, (pluripotency), Σωματικά βλαστοκύτταρα, Induced Pluripotent Stem κύτταρα (iPS), Φωλεά (stem cell niche).

Βλαστοκύτταρα (stem κύτταρα)

Οι εξελίξεις στην βιολογία των βλαστοκυττάρων, βοηθούν στην κατανόηση των μηχανισμών οργανογένεσης, καρκινογένεσης, αλλά και στον σχεδιασμό βλαστικών κυττάρων ως θεραπευτικό εργαλείο για την επιτάχυνση της ιστικής επιδιόρθωσης.

Τα βλαστικά (stem) κύτταρα διαθέτουν τις μοναδικές ιδιότητες της αυτο-ανανέωσης (self-renewal) και της πολυδυναμίας (pluripotency), δηλαδή την ικανότητα να αυτοανανεώνονται απεριόριστα και να διαφοροποιούνται δυναμικά παράγοντας διαφορετικού τύπου «απογόνους» (pluripotent κύτταρα). Διαφοροποίηση βλαστοκυττάρων, καλείται η διαδικασία κατά την οποία τα μη-εξειδικευμένα βλαστοκύτταρα, εξειδικεύονται σταδιακά. Η ρύθμιση της απαιτεί ένα σύνθετο ρυθμιστικό δίκτυο εσωτερικού προγραμματισμού, μέσω γονιδίων, αλλά και εξωτερική σηματοδότηση μέσω ουσιών που εκκρίνονται από άλλα κύτταρα, από την φυσική επαφή με γειτονικά κύτταρα και από μόρια του μικροπεριβάλλοντος. Οι αλληλεπιδράσεις αυτών των σηματοδοτικών μονοπατιών, προκαλούν την από-

κτηση επιγενετικών δεικτών πάνω στο κυτταρικό DNA, που περιορίζουν την κυτταρική του έκφραση, ενώ μπορούν να μεταδοθούν και στην επόμενη γενιά.¹

Κατά την οργανογένεση των θηλαστικών, από το γονιμοποιημένο ωάριο, δημιουργείται ένας σύνθετος οργανισμός με 200 διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους. Αυτό το αναπτυξιακό δυναμικό προέρχεται από την ικανότητα των πρώιμων εμβρυϊκών stem κυττάρων να πολλαπλασιάζονται και να διαφοροποιούνται σε όλες τις κυτταρικές σειρές συμπεριλαμβανομένων και των germ σειρών.²

Totipotency (ολοδυναμικότητα), ορίζεται ως η ικανότητα δημιουργίας ολόκληρου οργανισμού συμπεριλαμβανομένων και του εμβρυϊκού ιστού και του πλακούντα. Μόνο το γονιμοποιημένο ωάριο (ζυγωτό) και οι απόγονοι των δύο πρώτων διαιρέσεων είναι totipotent (παντοδύναμα), είναι ικανά δηλαδή να σχηματίσουν το έμβρυο καθώς και εξωεμβρυϊκούς ιστούς (τροφοβλάστη). Μετά από τέσσερις περίπου ημέρες, τα totipotent κύτταρα αρχίζουν να διαφοροποιούνται σχηματίζοντας την βλαστοκύστη και μια ομάδα κυττά-

ρων που ονομάζεται εσωτερική μάζα κυττάρων ICM (Inner Cell Mass) από όπου και αναπτύσσεται το έμβρυο. Τα κύτταρα της εσωτερικής στιβάδας, δεν είναι ολοδύναμα πλέον αλλά πολυδύναμα (pluripotent). Τα Pluripotent βλαστοκύτταρα προέρχονται λοιπόν από τα totipotent μετά από πάροδο λίγων ημερών. Διαχωρίζονται στα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα και στα εμβρυϊκά γεννητικά (germ) stem κύτταρα. Είναι αληθή βλαστοκύτταρα γιατί μπορεί να διαφοροποιηθούν σε οποιονδήποτε τύπο κυττάρων, εκτός των totipotent. Με την πρόοδο της εμβρυϊκής ανάπτυξης μετατρέπονται σε συγκεκριμένο κυτταρικό τύπο χάνοντας το απεριόριστο δυναμικό διαφοροποίησής τους.³ Καθ'όλη την διάρκεια ζωής κάθε οργανισμού, τα βλαστοκύτταρα, εδρεύουν σε διάφορους ιστούς και όργανα και συμμετέχουν στην ομοιοστάση αναγεννώντας ιστούς που έχουν υποστεί βλάβη.

Βλαστοκυτταρικές φωλεές (Stem cell niche)

Τα σωματικά stem κύτταρα υπάρχουν σε όλους τους ιστούς καθώς είναι απαραίτητα για την ομοιοστάση και την ανταπόκριση τους μετά από βλάβη. Στο πολύ απαιτητικό τους έργο, συνεπικουρούνται από το μικροπεριβάλλον που τα περιβάλλει,⁴ το οποίο παρέχει προστασία αλλά συγχρόνως εμφανίζει και πολύ σημαντική ρυθμιστική δράση. Αυτό το μικροπεριβάλλον, καλείται **φωλεά** (stem cells niche) και είναι ένας ανατομικά προσδιορισμένος χώρος που έχει αναγνωρισθεί σε πολλούς ιστούς,⁵ και ρυθμίζει τον αριθμό των stem κυττάρων, την λειτουργία τους και προσαρμόζει τα stem κύτταρα σε συνθήκες πίεσης ή αλλαγών.

Η έννοια της βλαστοκυτταρικής φωλεάς, περιγράφηκε αρχικά από τον Ray Schofield το 1978⁶ στην προσπάθεια να οριοθετήσει το μικροπεριβάλλον παραμονής των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων. Φωλεές in vivo έχουν περιγραφεί στην δροσόφιλα, το ωάριο, τον όρχη, το δέρμα των θηλαστικών, τον μυελό των οστών και το γαστρεντερικό σύστημα, ενώ έχουν αναφερθεί φωλεές στον ενδοοστικό χώρο.⁷ Η αναγνώριση και περιγραφή των φωλεών περιπλέκεται από το γεγονός ότι τα stem κύτταρα είναι εξαιρετικά σπάνια ενώ δεν υπάρχουν και οι κατάλληλοι δείκτες για την ταυτοποίησή τους.

Η ακριβής τοπογραφική οργάνωση και η συγκεκριμένη αρχιτεκτονική των stem κυττάρων σε μια φωλεά, σε συνάρτηση πάντα με τα περιβάλλοντα κύτταρα, δραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της δεξα-

μενής των stem κυττάρων, ενώ ταυτόχρονα αποτρέπει την διαφοροποίησή τους.

Η ρυθμιστική δράση της φωλεάς επί των σωματικών stem κυττάρων πραγματοποιείται μέσω της φυσικής επαφής του stem κυττάρου με το μικροπεριβάλλον του και μέσω εκκρινόμενων παραγόντων όπως Wnt, BMP, Hedgehog, αυξητικών παραγόντων, διαμέσου προσταγλαδίνης E2 (PGE2), αλλά και μέσω μορίων και ιόντων (όπως Ca⁺ και O₂- στα HCS). Περιλαμβάνει μία ομάδα κυττάρων που συνδέονται με τα βλαστοκύτταρα μέσω μορίων προσκόλλησης. Η πολωμένη προσκόλληση των stem κυττάρων στα υποστηρικτικά κύτταρα της φωλεάς ή στην εξωκυττάρια ουσία, αλλά και η ασύμμετρη ενδοκυττάρια κατανομή, παραγόντων με αναπτυξιακό δυναμικό, συμβάλλει στον προασανατολισμό της διαίρεσης των stem κυττάρων και στον καθορισμό της κυτταρικής «μοίρας».⁸

Αυτο-ανανέωση των stem κυττάρων

Τα stem κύτταρα έχουν την ιδιότητα να διαιρούνται ασύμμετρα (αλλά και συμμετρικά), δηλαδή να δίνουν γένεση σε ένα θυγατρικό πανομοιότυπο με το αρχικό κύτταρο και σε ένα πιο δεσμευμένο, για συγκεκριμένη διαφοροποίηση, προγονικό κύτταρο. Το κύτταρο αυτό ονομάζεται **Transit Amplifying Cell** ή **TAC**. Τα Transit Amplifying κύτταρα τελικά καθίστανται ανίκανα για πολλαπλασιασμό και μετατρέπονται σε τελικώς διαφοροποιημένα (terminally differentiated TD) κύτταρα.³

Η συμμετρική διαίρεση των stem κυττάρων παρέχει ένα μηχανισμό αύξησης του πληθυσμού των stem κυττάρων μετά από απώλεια τους. Μπορεί όμως δυνητικά να προκαλέσει και μία μη ελεγχόμενη κλιμάκωση του αριθμού των stem κυττάρων. Εναλλακτικά η έλλειψη των κατάλληλων σημάτων δύναται να οδηγήσει σε εξάλειψη των stem κυττάρων. Δύο βασικοί μηχανισμοί φαίνεται να διέπουν την ασύμμετρη κυτταρική διαίρεση: (α) η ασύμμετρη κατανομή ενδοκυτταρικών σημάτων και (β) ο ασύμμετρος προασανατολισμός και επαφή των θυγατρικών κυττάρων με στοιχεία της φωλεάς ή με εξωγενή σήματα. Σε καλλιέργειες stem κυττάρων η προσθήκη παραγόντων που επάγουν την EMT (όπως TGF-β, Snail ή Twist) διατηρεί τα stem κύτταρα σε αδιαφοροποίητη κατάσταση.⁹

Οι ερευνητές έχουν εστιάσει στην θεραπευτική χρησιμοποίηση τριών τύπων βλαστικών κυττάρων: των εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων, των ενήλικων ή σωματικών

βλαστοκυττάρων και των επαγόμενων πολυδύναμων βλαστοκυττάρων (Induced Pluripotent Stem cells, iPS).

Τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα προέρχονται από ώρια που γονιμοποιήθηκαν *in vitro* και διατέθηκαν για έρευνα μετά από έγγραφη συγκατάθεση. Τα ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα είναι 4–5 ημερών και προέρχονται από την βλαστοκύστη. Η βλαστοκύστη περιέχει την εσωτερική κυτταρική μάζα (inner cell mass), μια ομάδα κυττάρων από όπου θα αναπτυχθεί το έμβρυο. Τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα καλλιεργούνται (θεωρητικά επ' αόριστον, πρακτικά όμως για μήνες) και αυτο-ανανεώνονται ενώ παραμένουν αδιαφοροποίητα. Χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένους επιφανειακούς δείκτες και μεταγραφικούς παράγοντες, που ενεργοποιούν και απενεργοποιούν γονίδια την σωστή χρονική στιγμή. Οι σημαντικότεροι είναι οι Nanog, OCT4 και SOX2.¹⁰ Τα ενήλικα ή σωματικά βλαστοκύτταρα, μπορούν να διαφοροποιηθούν αποκτώντας ιδιότητες εξειδικευμένων κυττάρων, συμμετέχοντας στην ιστική ομοιοστάση και επιδιόρθωση. Την δεκαετία του 1950, διαπιστώθηκε ότι ο μυελός των οστών περιλαμβάνει τουλάχιστον δύο είδη ενήλικων βλαστοκυττάρων: τα αιμοποιητικά και τα μη-αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα του στρώματος του μυελού, που ονομάζονται και μεσεγχυματικά stem κύτταρα (MSCs).

Σύμφωνα με την διεθνή κοινότητα κυτταρικής θεραπείας (ISCT–International Society of Cellular therapy) ως μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSC), ορίζονται μόνο αυτά που τηρούν συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Εκτός από την πλαστικότητα και την διαφοροποίηση, όταν διατηρούνται σε κυτταρικές καλλιέργειες, πρέπει να μπορούν να διαφοροποιηθούν σε λιποκύτταρα και οστεοκύτταρα και επίσης να εκφράζουν τους επιφανειακούς δείκτες CD105, CD73, CD90 και όχι τους CD45, CD34, CD14, CD11b, CD19, HLA–DR.^{11, 12} Οι Seib και συν. (2009)¹³ έδειξαν ότι οι ενδογενείς BMPs συνεισφέρουν στην αυτόματη οστεογένεση (μέσω MSC διαφοροποίησης), μέσω Smad–ανεξάρτητης σηματοδότησης.

Το 2006, ο Yamanaka και συν.¹⁴ κατάφεραν με την υπερ-έκφραση του «κουαρτέτου» των μεταγραφικών παραγόντων OCT4, SOX2, KLF4 και c–MYC να δημιουργήσουν από ινοβλάστες δέρματος ποντικού, πολυδύναμα stem κύτταρα τα οποία εκπληρούν όλα τα κριτήρια ορισμού των εμβρυϊκών stem κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα ονομάζονται επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (Induced Pluripotent Stem cells, iPS) και

ως πλειοτροπικά πλέον κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν περαιτέρω σε διάφορα είδη κυττάρων, χωρίς το ηθικό δίλημμα της καταστροφής ενός εμβρύου. Με τον τρόπο αυτό ο Yamanaka και οι συν. κατάφεραν να γυρίσουν πίσω το «ρολόι του κυττάρου». Το πρωτόκολλο εφαρμόστηκε στην συνέχεια και σε ανθρώπινα σωματικά κύτταρα.^{15–18} Σε μεταγενέστερες μελέτες αντικαταστάθηκαν οι αρχικοί μεταγραφικοί παράγοντες με παρόμοιους,^{19, 20} εκτός από τον OCT4. Είναι πιθανόν, ο OCT4 να είναι ο μοναδικός απαραίτητος μεταγραφικός παράγοντας για τον επαναπρογραμματισμό, και ότι οι υπόλοιποι μεταγραφικοί παράγοντες ή σηματοδοτικά μόρια να χρησιμεύουν στο να διευκολύνουν την ενεργοποίηση του κυκλώματος πολυδυναμίας. Γίνεται πρόσφατα προσπάθεια με νέα πρωτόκολλα να αντικατασταθεί ο OCT4 με τον πυρηνικό υποδοχέα Nr5a2.²¹

Τα παραχθέντα iPS κύτταρα είναι παρόμοια με τα ανθρώπινα εμβρυϊκά stem κύτταρα σε πολλές παραμέτρους (π.χ δείκτες επιφανείας, γονιδιακή έκφραση). Δεν πρόκειται όμως για πανομοιότυπα κύτταρα, καθώς ανάλυσεις με DNA μικροσυστοιχίες ανίχνευσαν διαφορές. Επομένως απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για να προσδιορισθεί εάν μπορούν να αντικαταστήσουν τα ανθρώπινα εμβρυϊκά stem κύτταρα.¹⁴

Για τη διαδικασία του επαναπρογραμματισμού, απαιτούνται πολλαπλοί κύκλοι διπλασιασμού του DNA και κυτταρικών διαιρέσεων, de novo μεθυλίωση και απομεθυλίωση του DNA, με αποτέλεσμα να καταλήξουν σε πολυδύναμη κατάσταση ορισμένα μόνο κύτταρα από το σύνολο των αρχικών ινοβλαστών. Παράγεται συνήθως ένα μικρό κλάσμα (της τάξης του 0,5%) των αρχικών ινοβλαστών.¹⁴ Είναι πιθανόν ότι, ορισμένα μόνο κύτταρα όπως τα πολύ σπάνια σωματικά stem κύτταρα είναι ευαίσθητα για επαναπρογραμματισμό. Οι πρωτεΐνες Polycomb και οι τροποποιήσεις των ιστονών διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην καταστολή των ρυθμιστών της ανάπτυξης των εμβρυϊκών stem κυττάρων και χρειάζεται να εκφραστούν ξανά κατά την διάρκεια του επαναπρογραμματισμού.²²

Παράγοντες που διέπουν την αυτο-ανανέωση των stem κυττάρων

Τα stem κύτταρα συνεχίζουν να αυτο-ανανεώνονται υπό την επίδραση ενός αυτορυθμιζόμενου δικτύου μεταγραφικών παραγόντων, που εμποδίζει την διαφοροποίηση και προάγει τον πολλαπλασιασμό, και επίσης

λόγω επιγενετικών διαδικασιών που βρίσκονται υπό τον έλεγχο του μεταγραφικού αυτού δικτύου.^{23, 24} Σημαντικές ενδείξεις εισηγούνται ότι η τριάδα των μεταγραφικών παραγόντων OCT4, SOX2 και Nanog διέπουν την πολυδυναμία των stem κυττάρων in vivo και in vitro.²⁵ Ρυθμιστής κλειδί της αυτοανανέωσης των stem κυττάρων αποτελεί η Polycomb group protein οικογένεια (PcG).²⁶

Ταυτοποίηση των stem κυττάρων

Με βάση την ιδιότητα πολλών stem κυττάρων να πολλαπλασιάζονται με βραδύτερο ρυθμό από τα υπόλοιπα κύτταρα, αναπτύχθηκε μια τεχνική ταυτοποίησής τους. Τα stem κύτταρα αναγνωρίζονται ως κύτταρα που κατακρατούν την χρωστική tritiated thymidine ή bromodeoxyuridine (BrdU) και ονομάζονται Label – Retaining Cells (LRCs). Στα ταχύτερα πολλαπλασιάζόμενα TACs η χρωστική αραιώνεται περισσότερο με τους διαδοχικούς κυτταρικούς κύκλους, καθώς περνά στα θυγατρικά κύτταρα. Προφανώς αυτή η τεχνική πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω καθώς έχουν πλέον αναγνωρισθεί και πληθυσμοί stem κυττάρων που δεν διαιρούνται με βραδύ ρυθμό [π.χ. αιμοποιητικά stem κύτταρα (HSC)].²⁷

Θεραπευτικές εφαρμογές

Τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αναγεννητική ιατρική και για την δημιουργία φαρμάκων,²⁸ εφαρμογή που συνεπάγεται όμως ηθικά, νομικά και πολιτικά διλήμματα, λόγω της χρήσης ανθρώπινων εμβρύων, ενώ υπάρχει και η πιθανότητα απόρριψης όταν μεταμοσχευθούν σε ασθενείς. Τα MSCs συντελούν στην αιμοποίηση αλλά και την δημιουργία λιποκυττάρων, οστεοκυττάρων, χονδροκυττάρων και ινοβλαστών, ενώ χορηγούνται εξωγενώς για θεραπευτικούς σκοπούς.^{29–31} Τα iPS κύτταρα αποτελούν μοναδική πλατφόρμα ανάδειξης των μοριακών μηχανισμών που υπογραμμίζουν τον επιγενετικό επανα–προγραμματισμό, όμως ακόμα πρόκειται για ακριβή και πολύχρονη διαδικασία.³²

Ο εκτεταμένος κατάλογος των ασθενειών που έχουν την προοπτική να θεραπευτούν με βλαστοκύτταρα περιλαμβάνει λεμφώματα, μορφές αναιμιών (απλαστική, δρεπανοκυτταρική, β–θαλασσαιμία) και μακραίνει συνεχώς. Αυτόλογες μεταμοσχεύσεις βλαστοκυττάρων γίνονται σε πνευμονικές παθήσεις, αυτο–άνοσα νοσήματα όπως σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, συστηματικός ευθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), καθώς και ασθενείς που έχουν υποστεί

βλάβη από εγκεφαλικό επεισόδιο ή υποφέρουν από τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια. Παθολογικές καταστάσεις που απαιτούν την αναγέννηση ιστών είναι δυνητικά υποψήφιος για θεραπεία με βλαστοκύτταρα ή βρίσκονται στο στάδιο των κλινικών δοκιμών όπως σκλήρυνση κατά πλάκας, νόσος Parkinson, Alzheimer, ρευματοειδής αρθρίτιδα. Διεθνείς κλινικές μελέτες χρησιμοποιούν τα βλαστοκύτταρα του ομφαλοπλακουντιακού αίματος στη θεραπεία των διατομών του νωτιαίου μυελού και των εγκεφαλικών επεισοδίων.

Η προοπτική της χρήσης των βλαστοκυττάρων επεκτείνεται ραγδαία. Η χρήση τους δεν εγγυάται την κατάλληλη θεραπεία για όλες τις κληρονομικές γενετικές ασθένειες, εκτός εάν χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια της γονιδιακής θεραπείας. Η επιτυχία της θεραπείας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, πέρα από τα ίδια τα βλαστοκύτταρα, όπως το είδος της ασθένειας, η κατάσταση του ασθενούς και άλλους παράγοντες.

REFERENCES

1. Hemberger M, Dean W, Reik W. Epigenetic dynamics of stem cells and cell lineage commitment: digging Waddington's canal. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10:526–537.
2. Wobus AM, Boheler KR. Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy. *Physiol Rev.* 2005;85:635–678.
3. Xie T, Li L. Stem cells and their niche: an inseparable relationship. *Development.* 2007;134:2001–2006.
4. Greco SJ, Rameshwar P. Microenvironmental considerations in the application of human mesenchymal stem cells in regenerative therapies. *Biologics.* 2008;2:699–705.
5. Kosinski C, Li VS, Chan AS, Zhang J, Ho C, Tsui WY, Chan TL, Mifflin RC, Powell DW, Yuen ST, Leung SY, Chen X. Gene expression patterns of human colon tops and basal crypts and BMP antagonists as intestinal stem cell niche factors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:15418–15423.
6. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells.* 1978;4:7–25.
7. Jones DL, Wagers AJ. No place like home: anatomy and function of the stem cell niche. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9:11–21.
8. Yamashita Y. Asymmetric stem cell division and patho-

- logy: insights from *Drosophila* stem cell systems. *J Pathol.* 2009;217:181–185.
9. Roberts A, Mishra L. Role of TGF- β in stem cells and cancer. *Oncogene* 2005;24:5667.
 10. Zuba-Surma EK, Kucia M, Wu W, Klich I, Lillard JW Jr, Ratajczak J, Ratajczak MZ. Very small embryonic-like stem cells are present in adult murine organs: Image-Stream-based morphological analysis and distribution studies. *Cytometry A.* 2008;73:1116–1127.
 11. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8:315–317.
 12. Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Deans RJ, Krause DS, Keating A. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2005;7:393–395.
 13. Seib FP, Franke M, Jing D, Werner C, Bornhäuser M. Endogenous bone morphogenetic proteins in human bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells. *Eur J Cell Biol.* 2009;88:257–271.
 14. Yamanaka KT. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 2006;126:663–676.
 15. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell* 2007;131:1–12.
 16. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science.* 2007;318:1917–1920.
 17. Lowry WE, Richter L, Yachechko R, Pyle AD, Tchieu J, Sridharan R, Clark AT, Plath K. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:2883–2888.
 18. Park IH, Zhao R, West JA, Yabuuchi A, Huo H, Ince TA, Lerou PH, Lensch MW, Daley GQ. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature.* 2008;451:141–146.
 19. Amabile G, Meissner A. Induced pluripotent stem cells: current progress and potential for regenerative medicine. *Trends Mol Med.* 2009;15:59–68.
 20. Nishikawa S, Goldstein RA, Nierras CR. The promise of human induced pluripotent stem cells for research and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9:725–729.
 21. Heng B, Glenn WK, Lee JHK, Tan XV, Lawson JS, Whitaker NJ. Reply to letter to the Editor: Is HPV-18 present in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 2010;102:1551–1552.
 22. Maherali N, Sridharan R, Xie W, Utikal J, Eminli S, Arnold K, Stadtfeld M, Yachechko R, Tchieu J, Jaenisch R, Plath K, Hochedlinger K. Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodeling and widespread tissue contribution. *Cell Stem Cell.* 2007;1:55–70.
 23. Schulz WA, Hoffmann MJ. Transcription factor networks in embryonic stem cells and testicular cancer and the definition of epigenetics. *Epigenetics.* 2007;2:37–42.
 24. Niwa H. How is pluripotency determined and maintained? *Development.* 2007;134:635–646.
 25. Silva J, Smith A. Capturing pluripotency. *Cell.* 2008;132:532–536.
 26. Spivakov M, Fisher AG. Epigenetic signatures of stem-cell identity. *Nat Rev Genet.* 2007;8:263–271.
 27. <http://stemcell.nih.gov>
 28. Sartipy P, Björquist P, Strehl R, Hyllner J. The application of human embryonic stem cell technologies to drug discovery. *Drug Discov Today.* 2007;12:688–699.
 29. Aquino JB, Bolontrade MF, García MG, Podhajcer OL, Mazzolini G. Mesenchymal stem cells as therapeutic tools and gene carriers in liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Gene Ther.* 2010;17:692–708.
 30. Salem HK, Thiemermann C. Mesenchymal Stromal Cells: Current Understanding and Clinical Status. *Stem Cells* 2010;28:585–596.
 31. Hematti P. Role of mesenchymal stromal cells in solid organ transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2008;22:262–273.
 32. Cyranoski D. Stem cells: 5 things to know before jumping on the iPS bandwagon. *Nature.* 2008;452:406–408.