



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΡΑΚΗΣ

DEMOCRITUS
UNIVERSITY
OF THRACE

Βλαστοκύτταρα και αιμοποίηση

Πέτρος Κολοβός



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

Stem cells: the first human trial

Revolutionary treatment using human embryos for patients with incurable blindness

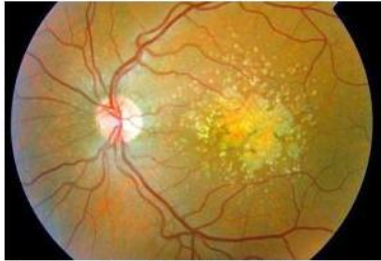
By Steve Connor, Science Editor

Friday, 20 November 2009

SHARE PRINT EMAIL TEXT SIZE

People suffering from a form of incurable blindness could soon become the first patients in the world to benefit from a new and controversial transplant operation using stem cells derived from spare human embryos left over from IVF treatment.

Scientists working for an American biotechnology company yesterday applied for a licence to carry out a clinical trial on patients in the US suffering from a type of macular degeneration, which causes gradual loss of vision. They expect the transplant operations to begin early in the new year.



Stem cells could soon be used to remedy formerly incurable eye defects which cause blindness

An experimental stem cell therapy designed to reverse the course of Type 1 diabetes allowed patients to go treatment-free for months and in one case, three years, a study released Tuesday said.

Thirteen of the 15 patients who took part in testing the therapy were able to quit the insulin injections that most diabetics depend on and remain insulin-free today, the researchers reported in the *Journal of the American Medical Association* (Jama).

One of the first patients to undergo the procedure has gone three years without using any supplemental synthetic insulin to regulate their blood sugar levels.

"This is the first therapy for Type 1 diabetes to result in drug-free treatment," said Richard Burt, chief of immunotherapy at Northwestern University's Feinberg School of Medicine in Chicago, and one of the senior authors of the research report.

While investigators continue to monitor patients' progress, the pre-

Stem cell therapy to treat diabetes

not be a life sentence, according to a prominent US diabetes researcher. "This study by Voltarelli *et al* is the first of what likely will be many attempts at cellular therapy to interdict the Type 1 diabetes mellitus (DM) disease process," said Jay Skyler of the University of Miami.

"Research in this field is likely to explode in the next few years and should include randomised controlled trials as well as mechanistic studies. As these further studies confirm and build on the results of Voltarelli *et al*, the time may indeed be coming for starting to reverse and prevent Type 1 DM."

His comments appeared in an

Brazilian researcher from the University of Sao Paulo in Ribeirao Preto, Brazil, who oversaw the trial. Type 1 diabetes accounts for only five to 10% of all cases of the disease, but can result in serious complications including blindness, kidney failure, heart disease, and stroke.

The condition arises when the body's own immune system attacks and destroys the insulin-producing beta cells of the pancreas, causing a shortage in the hormone required to regulate blood sugar.

By the time most patients receive a clinical diagnosis, 60 to 80% of their beta cells have been wiped out.

enough they could reprogram the body's immune system, allowing the small reservoir of beta cells left to regenerate.

To that end, they enrolled diabetics who had been diagnosed within the previous six weeks.

The researchers set out by harvesting stem cells from the volunteers.

The patients then underwent chemotherapy to wipe out their own immune systems, and were subsequently given transplants of their own stem cells to rebuild their immune systems.

supplemental insulin following treatment and have not had recourse to synthetic insulin since then. Periods of remission range from 36 months for the patient who had the therapy first to six months for more recent graduates of the trial.

Two other patients needed some supplemental insulin for 12 and 20 months after the procedure, but eventually both were able to wean themselves from the synthetic form of the hormone supplied in daily shots.

One patient went 12 months without shots, but relapsed a year after treatment after suffering a viral infection, and resumed daily insulin injections.

Another volunteer was eliminated from the study because of complications.

Further studies will be required to evaluate the safety and efficacy of this therapy, but the early signs are encouraging, in terms of the benefits and the low risk of side effects, which included one case of pneumonia and two cases of hor-

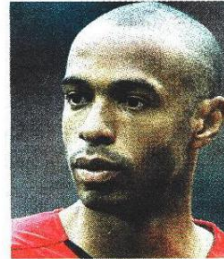
NEW STRAITS TIMES

MONDAY, AUGUST 28, 2006

Footballers storing stem cells for future

LONDON: Premiership footballers are storing stem cells from their newborn babies as a potential future treatment for their own career-threatening sports injuries.

They are freezing cells taken from umbilical cord blood as a possible future cure for cartilage and liga-



Henry has stored stem cells

The player, who declined to be named, added: "As a footballer, if you're prone to

injury, so having your stem cells—a repair kit if you like—on hand makes sense."

He is one of five professional footballers who have frozen stem cells with Liverpool-based CryoGenesis International (CGI), one of about seven commercial stem cell "banks" in Britain.

In the past five years more than 11,000 British parents have paid up to £1,500 (RM10,430) to store their babies' stem cells in the banks.

Paul Griffiths, managing director of CGI, predicts that stem cell technology will become sufficiently advanced

for footballers and sportsmen to benefit. "This has been carried out experimentally," he said.

"The cells are injected into the knee and because they have the same genetic code they start rebuilding."

The storage of stem cells from the umbilical cord for use by a parent raises ethical questions about creating babies as "saviour offspring".

One professional footballer known to have stored stem cells for his children's future use is Thierry Henry, the Arsenal and France striker. — The Times

Stem cell therapy in city raises hopes



■ Margaret Advani had been paralysed neck down.

Neha Bhayana ■ neha.bhayana@hindustantimes.com

MUMBAI: A smile spreads across Margaret Advani's face as she gingerly walks up three steps of a Chembur building on Thursday, supported by a crutch and husband Venu's arm. "I had been waiting for this day for six years," said the 60-year-old Karsachi resident, who had been paralysed neck-down after a fall severed a part of her spinal cord.

Physiotherapy and treatment at a rehabilitation centre in Toronto had failed to improve her condition. Venu brought Margaret to NeuroGen Brain

and Spine Institute in Mumbai for stem cell therapy as a last resort. Stem cells extracted from Advani's hip bone marrow were injected into her spinal fluid three weeks ago at the Chembur centre.

The couple knew they had made the right decision when Margaret felt the doctor's hand on her arm a day after the procedure. "I had had no sensation in that arm for years," she said. Margaret is among a growing number of people opting for stem cell therapy for incurable conditions like spinal cord injury and multiple sclerosis.

The wait-list of over 200 patients at the civic-run Sion

Hospital, which offers the expensive treatment for free, includes names from the US and the UK. This, perhaps, indicates India's growing expertise in the field.

"We are getting 15 to 20 enquiries every month now compared to around 10 when we started in October 2008," said Dr Alok Sharma, who heads the Sion Hospital centre. Despite lack of comprehensive studies on the efficacy of the treatment, people are queuing up. Advani plans to return to Mumbai in February for a second shot of stem cells. "Next time, I will come on my own feet, not in a wheelchair," she said. — RELATED REPORT, P4



PALOS VERDES PENINSULA NEWS

NEUROGEN TIMES

Stem Cell Therapy treatment for incurable diseases in Mumbai

Heart Center for the Performing Arts, 27570 Grosvenor Drive in Burlingame, CA 94010, on Saturday, March 20 at 2 and 4 p.m. Tickets are \$38 for adults and \$19 for students for the evening performance and \$30 for adults and \$15 for students at the matinee performance. For reservations, call 544-0463.

• UPCOMING — The Palos Verdes Peninsula Unified School District and Friends of School Music Joint the 15th Palos Verdes Elementary Choral Festival on March 23, 24 and 25 at the Music Center for the Performing Arts, 27570 Grosvenor Drive in Burlingame, CA 94010. All shows begin at 7:30 p.m. For tickets, call the Sion box office at 544-0463.

• ONGOING — The "Natural Treasures" exhibition continues

Two years ago, U.S. Navy personnel and their families assigned to the Atsugi Navy Base, home of the U.S. 3rd Fleet, were treated to a new experience when Terry Fleming and his local Irish-American band, Islanders, traveled to the base to entertain them on St. Patrick's Day. Fleming and the other five members of Islanders, traveled to the base to entertain them on St. Patrick's Day. Fleming and the other five members of Islanders, traveled to the base to entertain them on St. Patrick's Day. Fleming and the other five members of Islanders, traveled to the base to entertain them on St. Patrick's Day.

Heating, the leader of the band on accordion and harmonica, already is the only member of the band from Ireland. Other members include lead singer Julie Delaney, a civil engineer in Newport Beach, Terry Doyle, guitarist, a sales director with CDS in Dublin, and Kevin Wines, a professor at Glendale College. Kevin Wines, keyboards and bagpipes, music

teacher and assistant director of the Orange County Symphony and Mike Tillery, bass, a computer engineer. The band has been playing the length and breadth of California for the past 25 years. They have played at pubs, wakes, weddings, birthdays and on occasions where there was little chance for dancing a party.

Fleming says it was by coincidence the band got the opportunity to travel to Japan. Another band was unable to travel at the last minute and so he and his band were offered the opportunity to go in their place.

With water temperatures they made their first trip and with the overwhelming response they received at Atsugi, one knew they had been quickly accepted. On a trip to Patrick's Day, Islanders of friends, did in many shades of green, whopped it up, sang their hearts out and danced up a storm. As the evening wore on, many in the audience were enthralled in the band's lead and at the 10th gig, with much encouragement from the band.

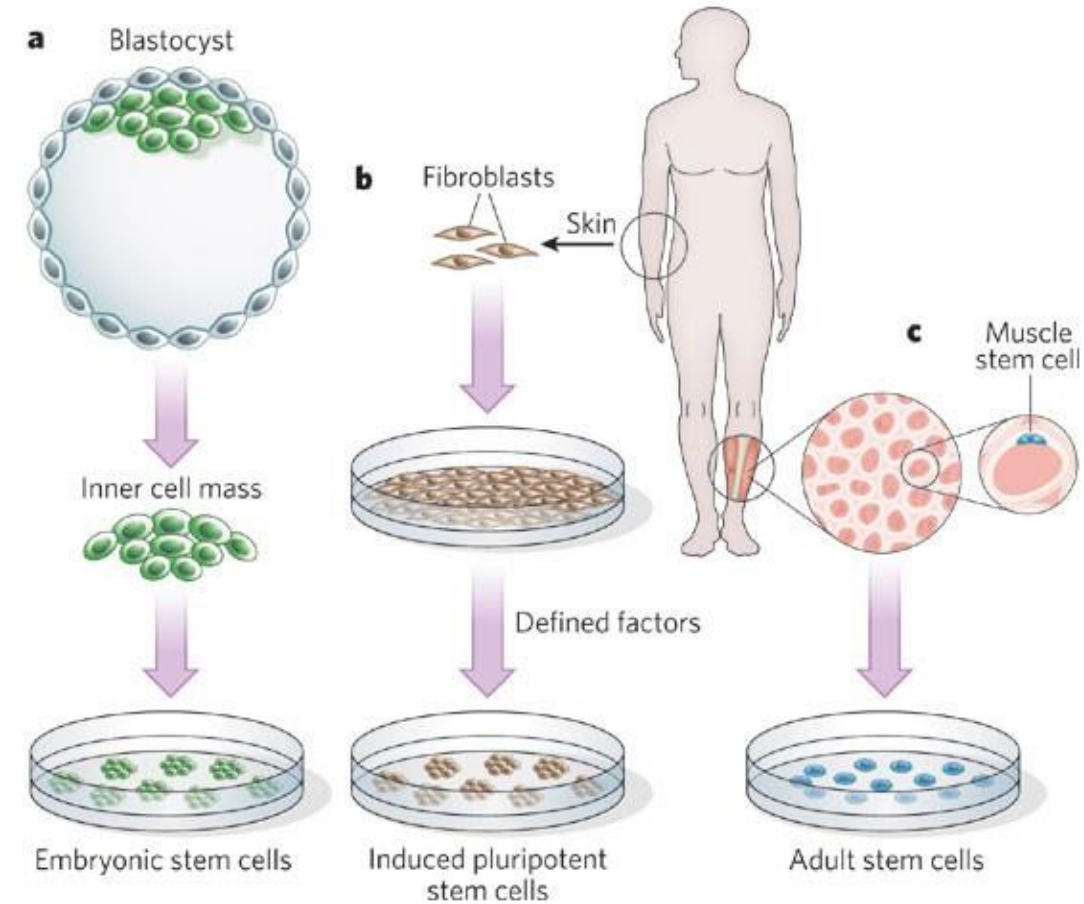
Even though far from home, the Atsugi base — shared a few hours

SATURDAY, MARCH 13, 2004



Είδη Βλαστοκυττάρων

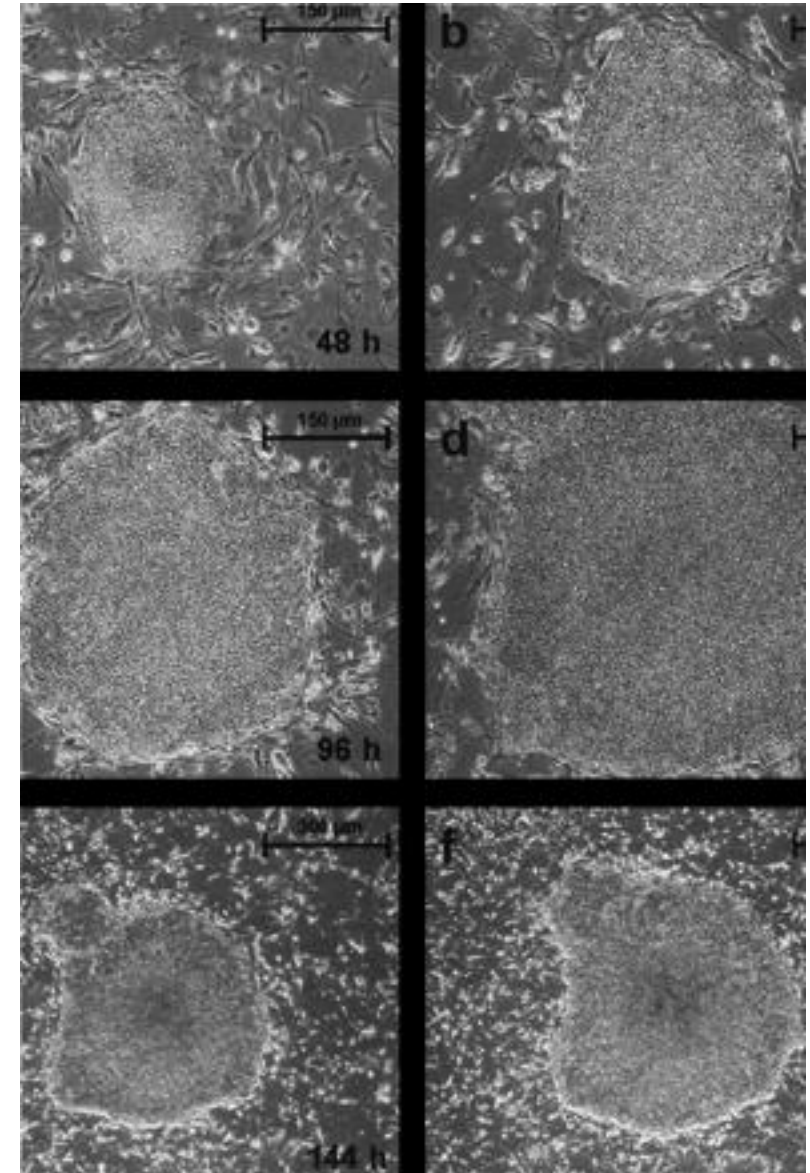
- Εμβρυικά βλαστικά κύτταρα (Embryonic stem cells)
- Ιστοειδικά βλαστικά κύτταρα (tissue specific stem cells, adult stem cells)



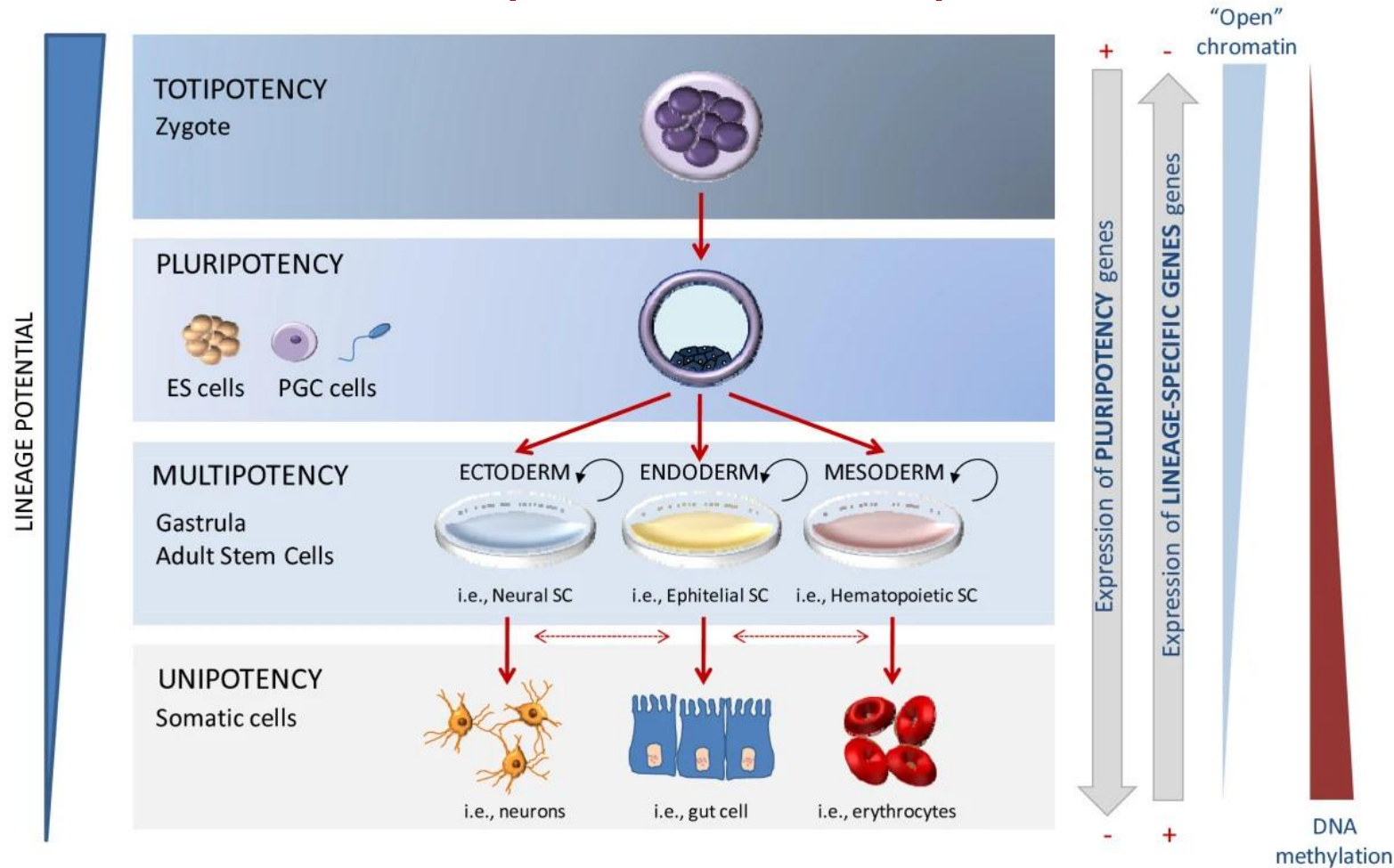
Βλαστοκύτταρα

2 βασικές ιδιότητες

- A. **πολλαπλασιάζονται** και **αυτοανανεώνονται** για μεγάλα χρονικά διαστήματα
- B. είναι **αδιαφοροποίητα**, δεν έχουν δηλαδή αναπτύξει δομές ούτε κατασκευάσει πρωτεΐνες, όπως κάνουν τα εξειδικευμένα κυτταρικά είδη



Είδη Βλαστοκυττάρων

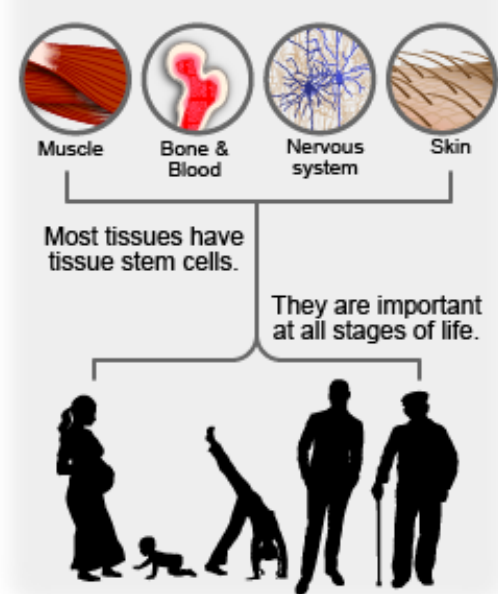


- A) Ολοδυναμα (Totipotent)
- B) Πολυδυναμα/Πλειοδύναμα (Pluripotent)
- Γ) Ολιγοδύναμα (Multipotent)
- Δ) Μονοδυναμα (Unipotent)

Πηγές Βλαστοκυττάρων

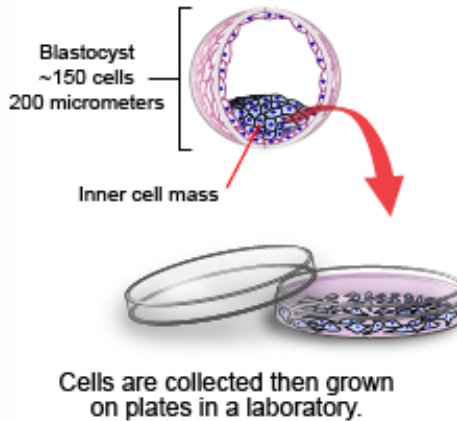
Σωματικά

Επιτρέπουν την ανάπτυξη, επούλωση και αντικατάσταση κυττάρων που πεθαίνουν

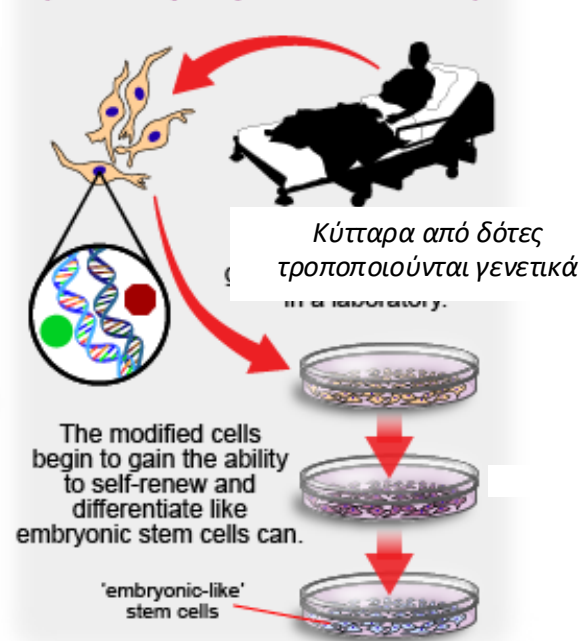


Εμβρυικά (κύτταρα ES) Επαγόμενα (κύτταρα iPS)

Τα κύτταρα προέρχονται από την βλαστική μάζα που βρίσκεται στο εσωτερικό της βλαστοκύστης



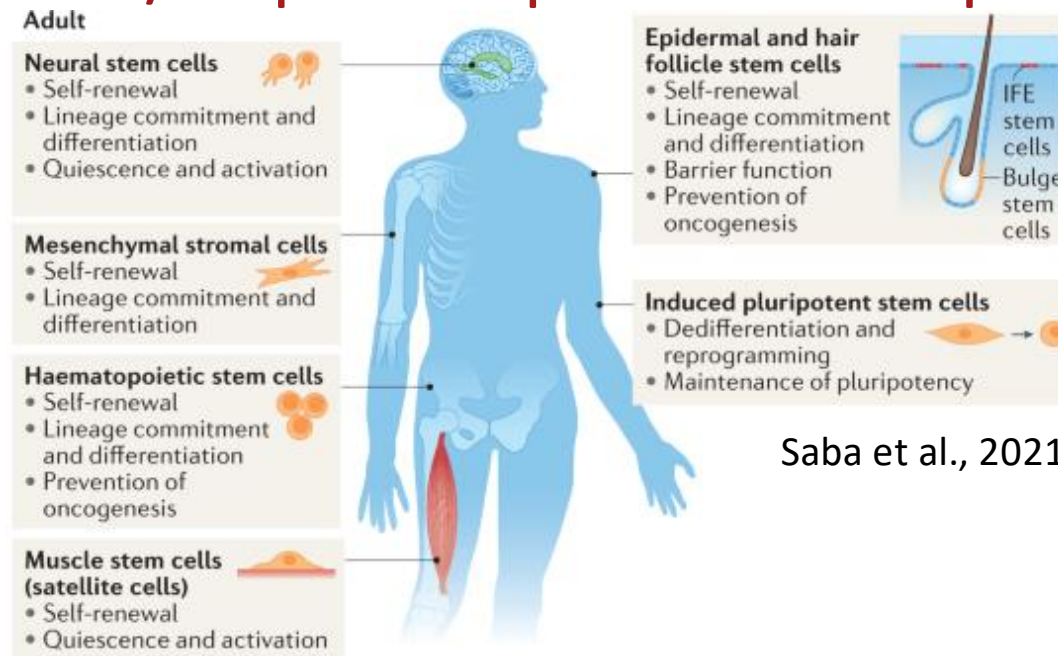
(induced pluripotent stem cells)



temp.crm.ed.ac.uk

- ☐ Σωματικά
 - I. Δεν μπορούν να εξελιχθούν σε οποιονδήποτε τύπο κυττάρου του σώματος
 - II. Μπορούν να δώσουν ορισμένα είδη κυττάρων του σώματος
 - III. Πολύ δύσκολο να δημιουργηθούν στο εργαστήριο
- ☐ Εμβρυικά (ES)
 - I. Προέρχονται από την βλαστική μάζα στο εσωτερικό της βλαστοκύστης
 - II. Μπορούν να εξελιχθούν σε οποιονδήποτε τύπο κυττάρου του σώματος.
- ☐ Επαγόμενα (iPS)
 - I. Κύτταρα του σώματος εξελίσσονται σε βλαστοκύτταρα στο εργαστήριο
 - II. Μπορούν να εξελιχθούν σε οποιονδήποτε τύπο κυττάρου του σώματος.

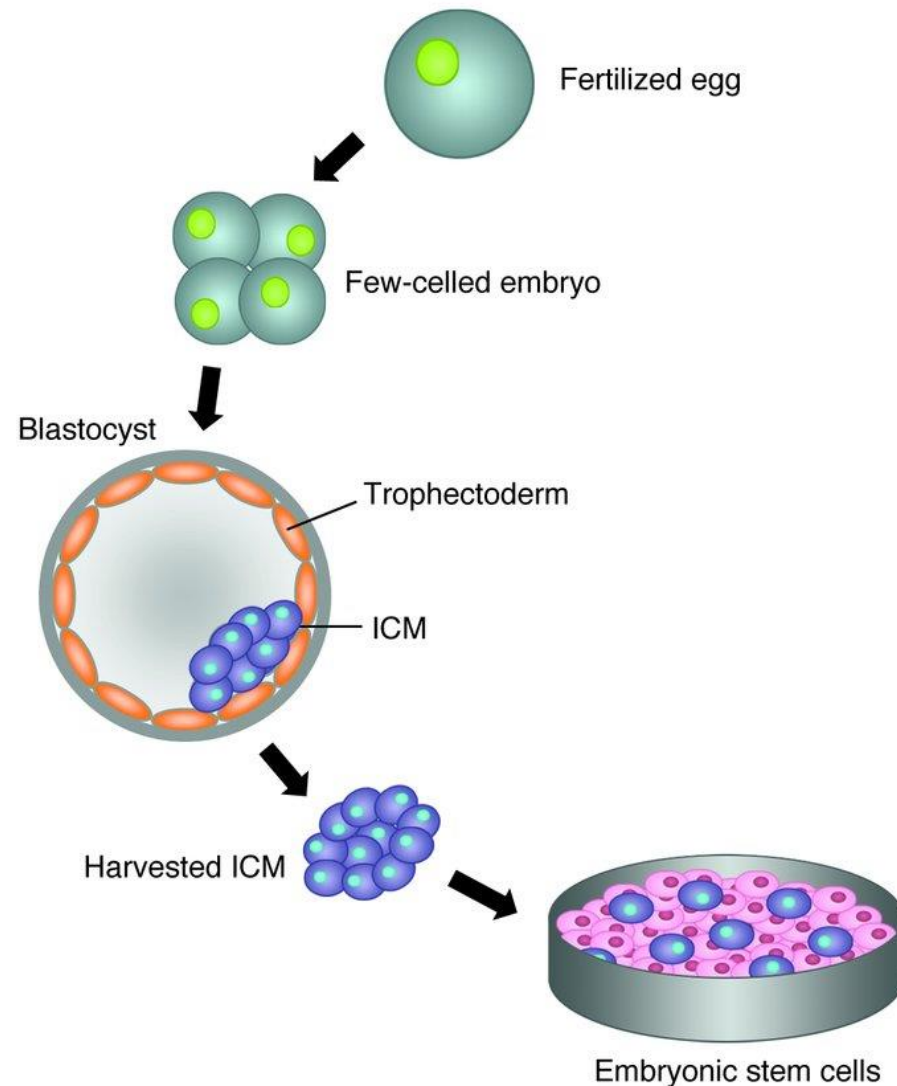
Ενήλικα/Σωματικά βλαστοκύτταρα



Τα ενήλικα/σωματικά βλαστοκύτταρα

- I. Υπάρχουν στο σώμα των ενηλίκων
- II. Περίπου 20 διαφορετικά είδη βλαστοκυττάρων, υπεύθυνα για την **ανανέωση** και **αποκατάσταση** κυττάρων που παρουσιάζουν βλάβη.
- III. Σε αντίθεση με τα εμβρυικά βλαστοκύτταρα, τα ενήλικα βλαστοκύτταρα παρουσιάζουν **ένα βαθμό εξειδίκευσης**. Π.χ. τα βλαστοκύτταρα του αίματος καταλήγουν στην παραγωγή διαφόρων τύπων κυττάρων του αίματος,
- IV. Η σύγχρονη έρευνα έχει δείξει ότι μπορούν να παράγουν **ποικιλία κυττάρων διαφορετικών τύπων**. Σε πειραματικές συνθήκες έχει επιτευχθεί κύτταρα που απομονώθηκαν από το αίμα πειραματόζων να δημιουργήσουν τελικά κύτταρα των μυών, του συκωτιού και του δέρματος.
- V. In vitro καλλιέργεια των βλαστοκυττάρων για μεγάλο χρονικό διάστημα έχει ως αποτέλεσμα την **αυθόρμητη διαφοροποίηση** τους.
- VI. Η σημερινή έρευνα επικεντρώνεται στους τρόπους με τους οποίους θα μπορούσαν να **διεγείρουν ενήλικα βλαστοκύτταρα** κάνοντάς τα περισσότερο πλειοδύναμα/πολυδύναμα (Multi/Pluripotent)

Εμβρυικά βλαστοκύτταρα (κύτταρα ES)



❑ Εμβρυικά (ES)

- I. Προέρχονται από την βλαστική μάζα στο εσωτερικό της βλαστοκύστης
- II. Μπορούν να εξελιχθούν σε οποιονδήποτε τύπο κυττάρου του σώματος.

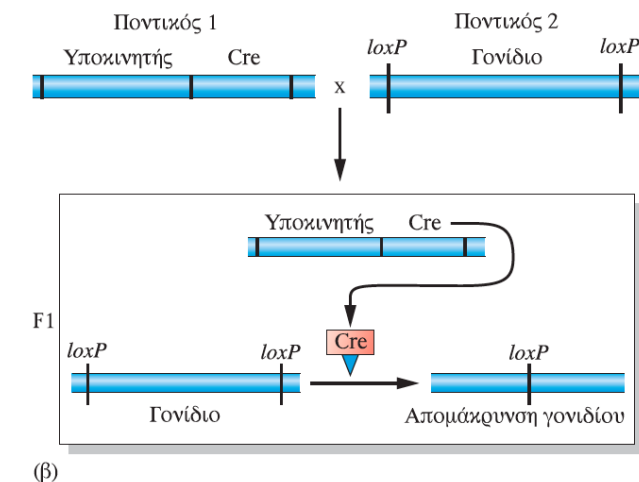
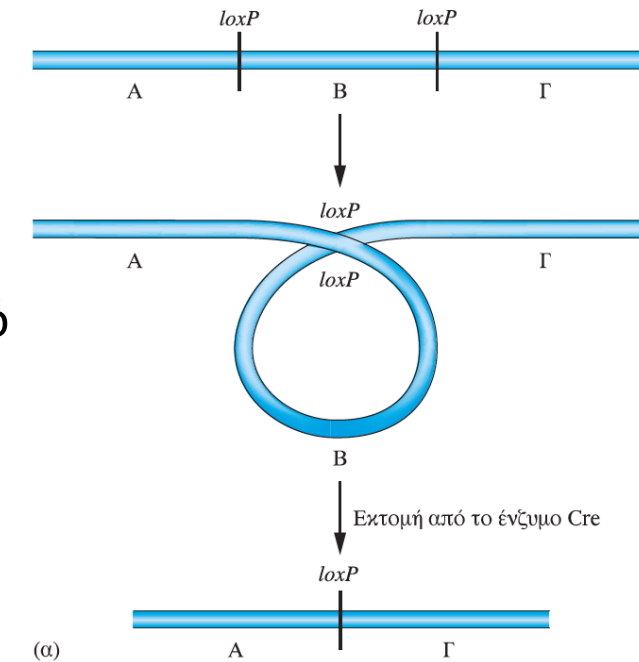
Συλλογή βλαστοκυττάρων

- ✓ Μυελό των οστών
 - Μικρή επεμβατική ιατρική επέμβαση με την οποία λαμβάνεται μυελός των οστών από τα οστά της πυέλου.
- ✓ Αίμα
 - Μερικά βλαστικά κύτταρα εμφανίζονται στο αίμα (τα περισσότερα βρίσκονται στο μυελό των οστών).
 - Τα βλαστικά κύτταρα διαχωρίζονται από το αίμα (FACS).
- ✓ Ομφάλιο λώρο ενός νεογέννητου μωρού
 - Η καλύτερη πηγή!!!!

Κλασικά πειράματα με βλαστοκύτταρα

Σύστημα Cre-lox

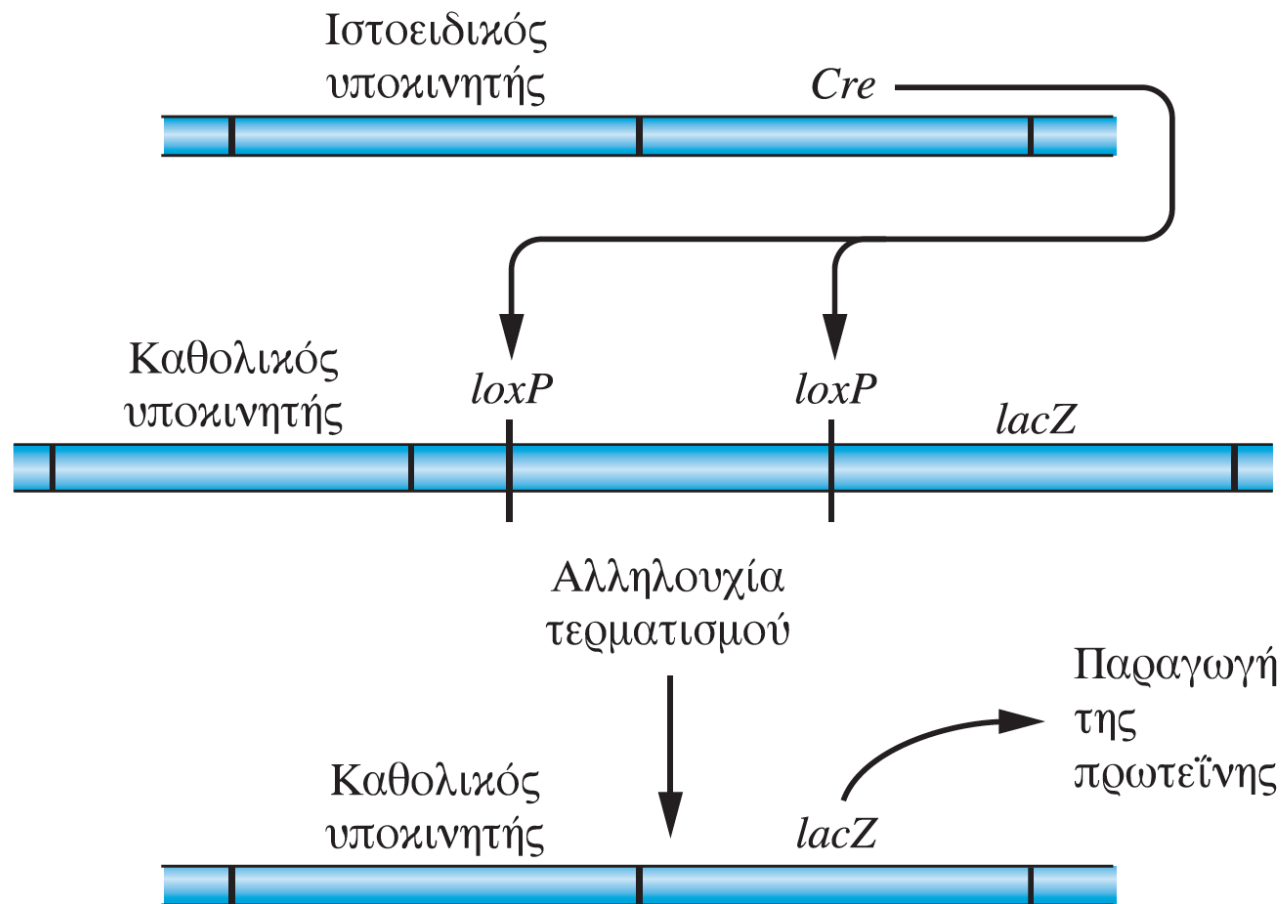
- Στοχευμένη αδρανοποίηση ενός γονιδίου σε συγκεκριμένο κυτταρικό τύπο
- Σχεδιασμός χαρτών πεπρωμένου
- Ιστοειδική ενεργοποίηση ενός διαγονιδίου



Κλασικά πειράματα με βλαστοκύτταρα

Η ενεργοποίηση του υποκινητή που καθοδηγεί την έκφραση του Cre έχει ως αποτέλεσμα τη μόνιμη σήμανση των κυττάρων.

- Mx1-Cre
- Tie2-Cre
- HSC-SCL-Cre-ERT



Επαγόμενα (iPS) βλαστοκύτταρα



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012
Sir John B. Gurdon, Shinya Yamanaka

Share this: 768

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012

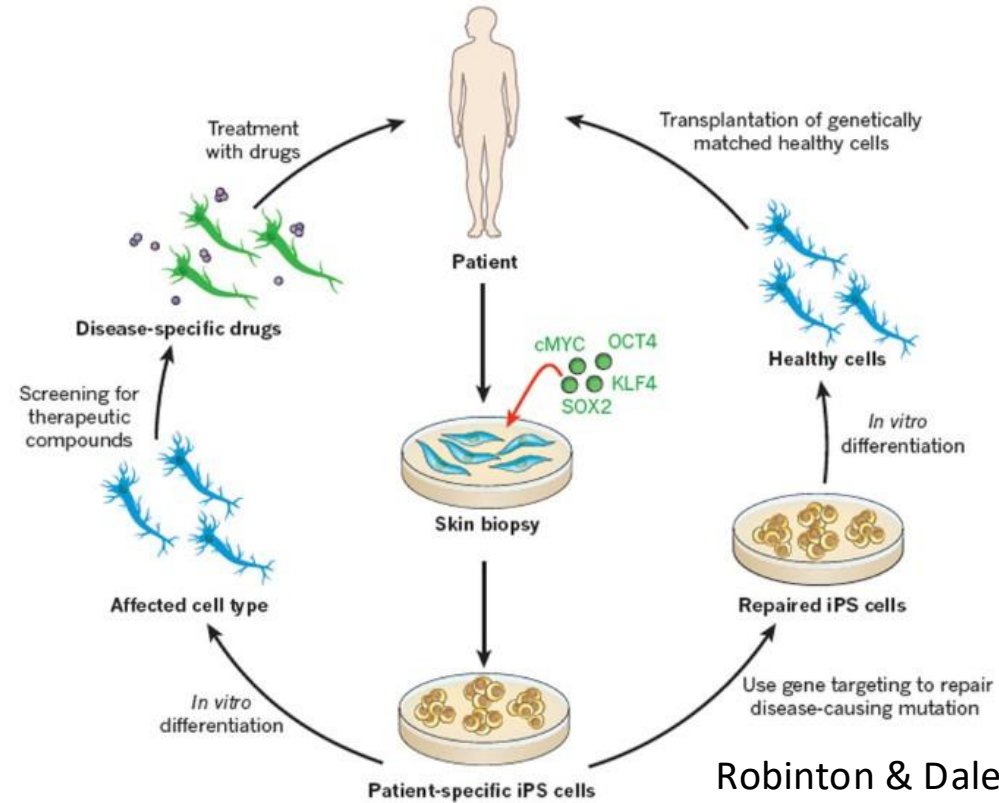


Photo: U. Montan
Sir John B. Gurdon
Prize share: 1/2



Photo: U. Montan
Shinya Yamanaka
Prize share: 1/2

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012 was awarded jointly to Sir John B. Gurdon and Shinya Yamanaka "for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent"

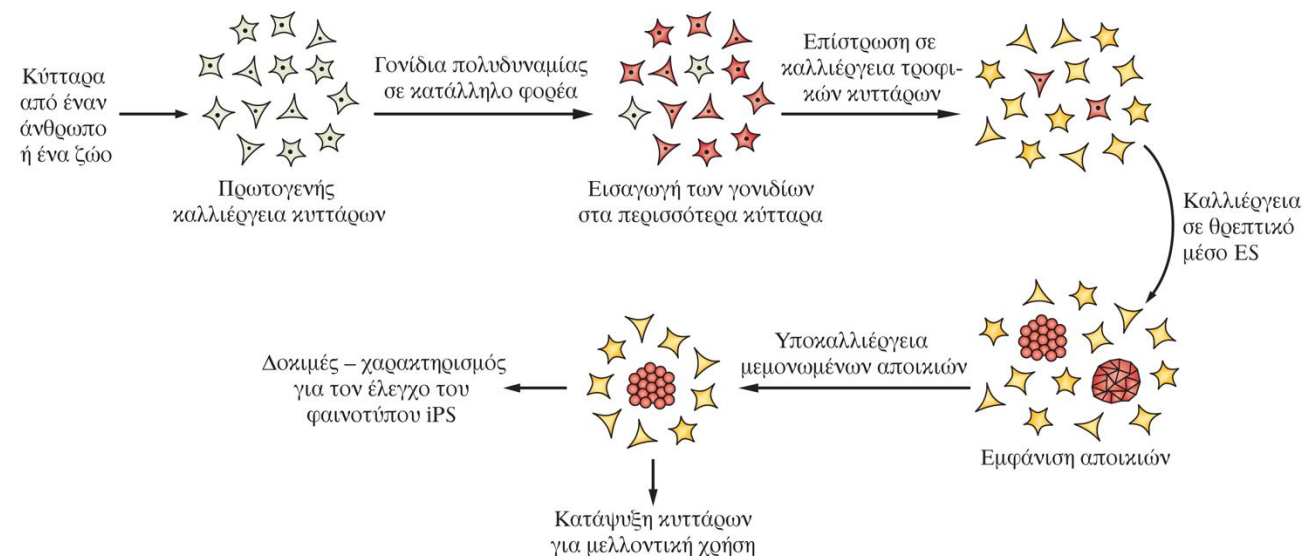


Με την **υπερέκφραση** ενός «κουαρτέτου» μεταγραφικών παραγόντων OCT4, SOX2, KLF4 και c-MYC δημιούργησαν από ινοβλάστες δέρματος ποντικού, πολυδύναμα stem κύτταρα τα οποία εκπληρούν **όλα τα κριτήρια ορισμού των εμβρυϊκών stem κυττάρων**

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 αναλύσεις με DNA μικροσυστοιχίες ανίχνευσαν διαφορές

Επαγόμενα (iPS) βλαστοκύτταρα

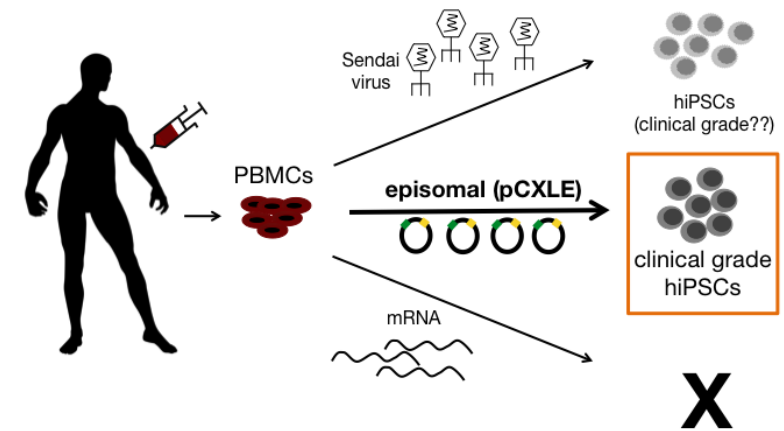
- Πέρα από τα Oct4, Klf4, Nanog, Myc μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλα γονίδια
- Ιδιότητες που χαρακτηρίζουν εάν μια σειρά είναι iPS
 - ✓ Συγκεκριμένο πρότυπο γονιδιακής έκφρασης.
 - ✓ Συγκεκριμένους επιφανειακούς δείκτες.
 - ✓ Υψηλή ενεργότητα αλκαλικής φωσφατάσης.
 - ✓ Συγκεκριμένη μορφολογία αποικιών.
 - ✓ Απουσία μεθυλίωσης του DNA στις αλληλουχίες των υποκινητών των ενδογενών γονιδίων πολυδυναμίας.
 - ✓ Ικανότητα σχηματισμού εμβρυοειδών σωμάτων ικανών να διαφοροποιηθούν σε παράγωγα και τριών βλαστικών δερμάτων.
 - ✓ Φυσιολογικό καρυότυπο.
 - ✓ Ανενεργά ιικά γονίδια.



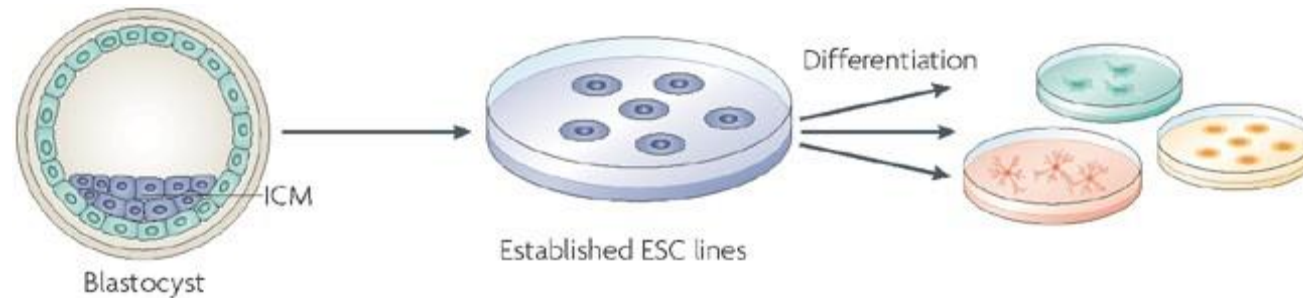
Γιατί τα iPS βλαστοκύτταρα δεν χρησιμοποιούνται στην θεραπεία;

- Για την δημιουργία των iPS χρησιμοποιούνται ρετροϊκοί ή λεντοϊκοί φορείς.
 - Οι ιοί αυτοί αντιγράφουν αντίστροφα το RNA σε DNA και ενσωματώνονται στο γενετικό υλικό του δέκτη
 - Έτσι τα iPS έχουν αντίγραφο του γενετικού υλικού του ιού.
 - Οι ενθέσεις γονιδίων στο γονιδίωμα είναι δυνατόν να δημιουργήσουν μεταλλάγες (π.χ. ακατάλληλη ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση γονιδίων)
 - Τα ανενεργά γονίδια παραγόντων πολυδυναμίας (π.χ. Myc) μπορούν να επανεργοποιηθούν και να δημιουργήσουν όγκους.
-
- Για να χρησιμοποιηθούν τα iPS κλινικά, πρέπει να χρησιμοποιηθούν μέθοδοι που δεν περιλαμβάνουν την ένθεση γενετικού υλικού, όπως τα επισώματα:
 - ✓ Κυκλικά μόρια DNA που φέρουν μια θέση έναρξης της αντιγραφής, σπανίως ενσωματώνονται στο γονιδίωμα και χάνονται μετά από μερικές κυτταρικές διαιρέσεις

pCXLE toolkit: Efficient episomal plasmid-based method to reprogram peripheral blood cells to iPSCs.



Θεραπεία με βλαστοκύτταρα



Hynes, 2008

Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Τα βλαστοκύτταρα, κάτω από κατάλληλες συνθήκες μπορούν να ωριμάσουν σε κύτταρα άλλου, διαφορετικού ιστού και να λειτουργήσουν ως ολοδύναμα και όχι απλά ως πολυδύναμα. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται πλαστικότητα (plasticity) και αποτελεί τη βάση της κυτταρικής θεραπείας.

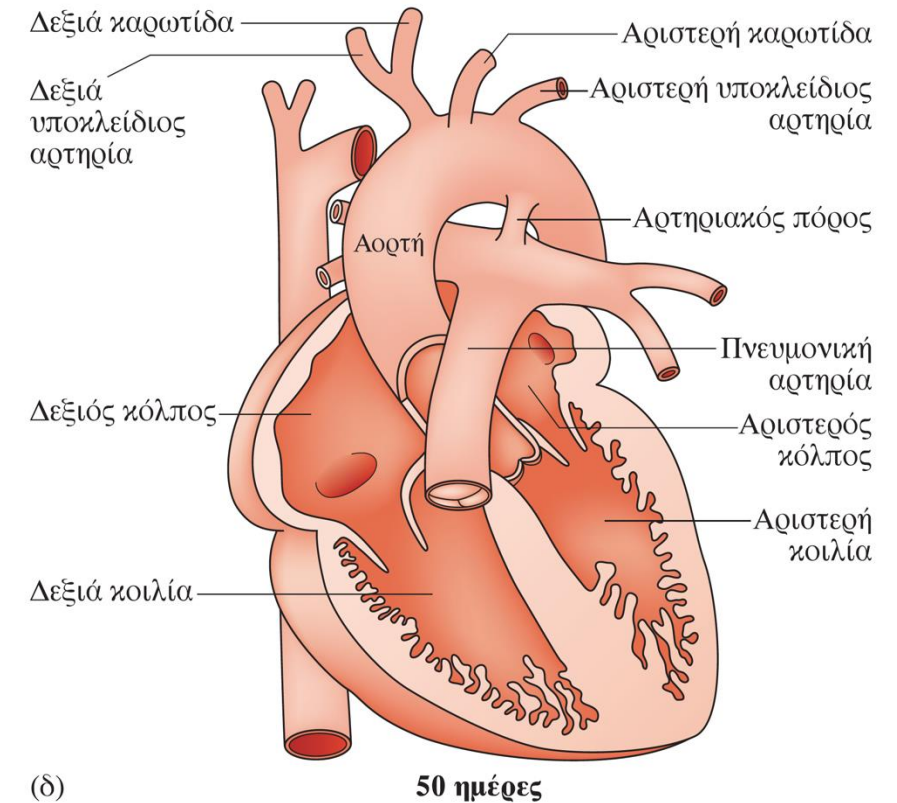
Επιτυχής χρήση βλαστοκυττάρων έχει παρατηρηθεί και στους τομείς της:

- Γαστρεντερολογίας (περίπτωση νόσου του Crohn)
- Γυναικολογίας και Αναπαραγωγικής Ιατρικής (περίπτωση συνδρόμου Asherman)
- Ορθοπαιδικής (σε κατάγματα και αλλοιώσεις του χόνδρου των αρθρώσεων)
- Ρευματολογίας (περιπτώσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδας)
- Πλαστικής Χειρουργικής (για την επούλωση πληγών και εγκαυμάτων και όχι μόνον!)

Καρδιά

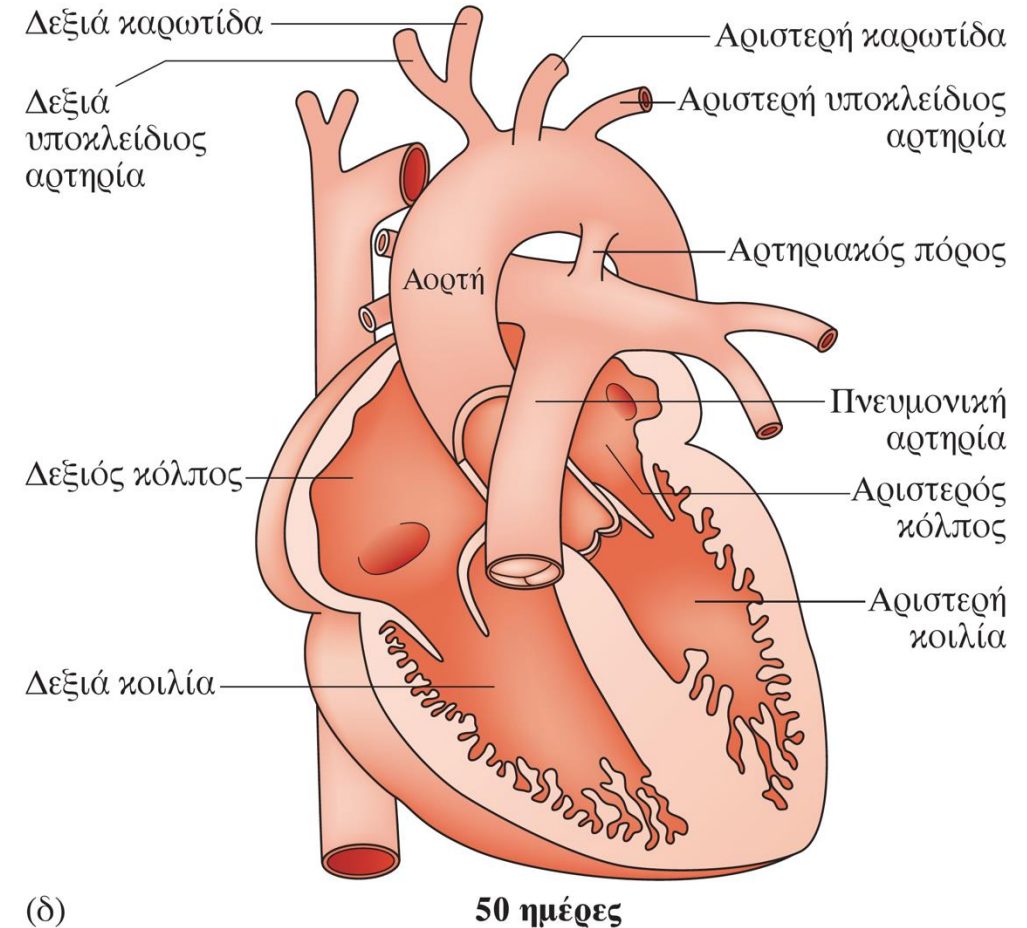
Η ανάπτυξη της καρδιάς στις διάφορες τάξεις των σπονδυλωτών πραγματοποιείται με παρόμοιο τρόπο, αν και η τελική δομή του οργάνου διαφέρει. Τα πτηνά και τα θηλαστικά έχουν τετράχωρη καρδιά με διπλή κυκλοφορία

1. Με κάθε παλμό της καρδιάς το αποξυγονωμένο αίμα από τις φλέβες εισέρχεται στον δεξιό κόλπο και ρέει στην δεξιά κοιλία
2. Η κοιλία συσπάται και ωθεί το αίμα στους πνεύμονες διαμέσου της πνευμονικής αρτηρίας
3. Στον ίδιο χρόνο, οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει από τους πνεύμονες διαμέσου των πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο, στην συνέχεια στην αριστερή κοιλία και από εκεί προς όλο το σώμα διαμέσου της αορτής



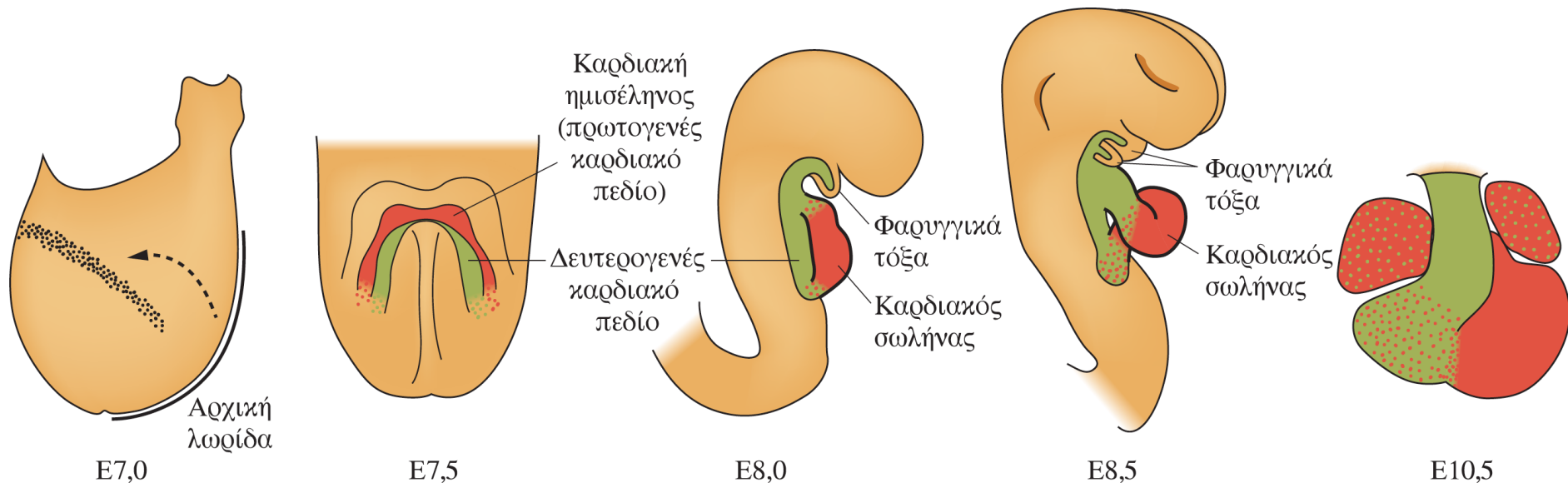
Καρδιά στα έμβρυα

- ✓ Η διπλή κυκλοφορία δεν λειτουργεί μέχρι να ωριμάσουν οι πνεύμονες.
- ✓ Το κυκλοφορικό τίθεται σε λειτουργία την στιγμή της γέννησης
- ✓ Το κύριο όργανο ανταλλαγής αερίων είναι ο πλακούντας, από τον οποίο το αίμα πάει στον δεξιό κόλπο μέσω της ομφαλικής φλέβας.
- ✓ Το αίμα διέρχεται το ωοειδές τμήμα (foramen ovale), μια οπή στο μεσολπικό διάφραγμα, και από εκεί στην αριστερή κοιλία και την συστηματική κυκλοφορία
- ✓ Επίσης αίμα εξέρχεται από την δεξιά κοιλία στην πνευμονική αρτηρία και την αορτή, η οποία ονομάζεται αρτηριακός πόρος (ductus arteriosus)
- ✓ Μερικές μέρες μετά την γέννηση, τόσο το ωοειδές τμήμα όσο και ο αρτηριακός πόρος, κλείνουν, ώστε να εμποδίζουν την ροή υγρών από τον δεξιό κόλπο στον αριστερό και αναγκάζοντας το αίμα που εξέρχεται από την δεξιά κοιλία να προωθηθεί στους πνεύμονες



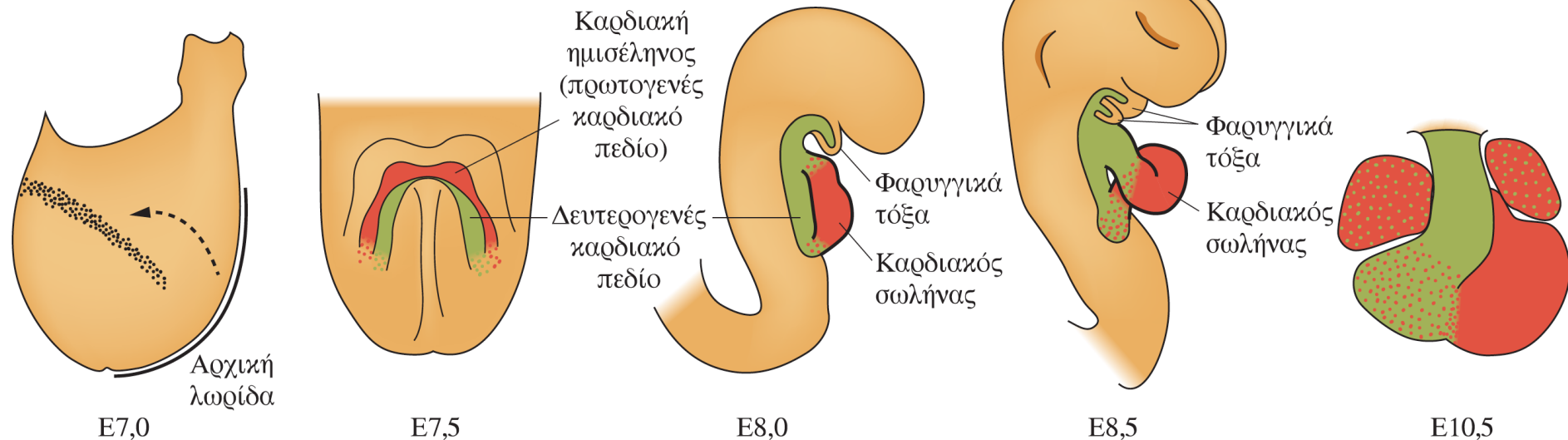
Σχηματισμός καρδιακού σωλήνα

- Καρδιογενικό μεσόδερμα προέρχεται από την επιβλάστη
- Κύτταρα από το καρδιογενικό μεσόδερμα διασχίζουν το εμπρόσθιο 1/3 της αρχικής λωρίδας σχηματίζοντας δύο πλευρικές περιοχές, οι οποίες στη συνέχεια μετακινούνται προς τα εμπρός δημιουργώντας δύο επιμήκεις λωρίδες εκατέρωθεν του εμβρυικού άξονα.
- Το οπίσθιο τμήμα σχηματίζει το περικάρδιο στις στεφανιαίες αρτηρίες
- Στο έμβρυο του ποντικού, κύτταρα από τις πλευρικές περιοχές μεταναστεύουν μέσω της αρχικής λωρίδας και σχηματίζουν την καρδιακή ημισέληνο.
- Οι δύο πλευρές συντήκονται στο μεσοκοιλιακό τμήμα και σχηματίζουν τον καρδιακό σωλήνα



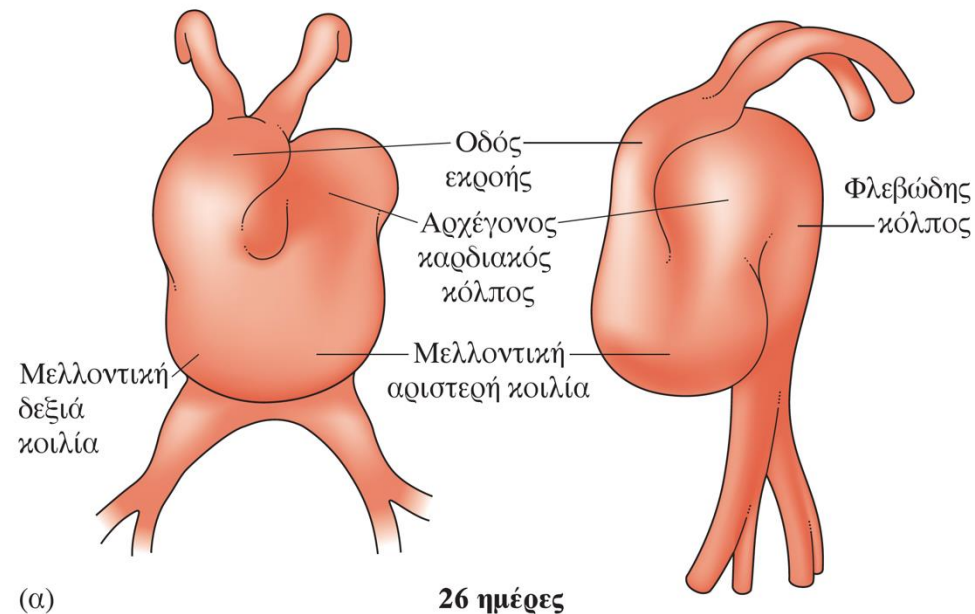
Σχηματισμός καρδιακού σωλήνα

- Γονίδια που εντοπίζονται στην καρδιακή ημισέληνο είναι: *Nkx2.5*, *Gata4-6*, *Mef2c*, *Tbx5*
- *Nkx2.5* σημαντικό για τον σχηματισμό της καρδιάς:
 - Στο ποντίκι όλες οι κυτταρικές στοιβάδες του καρδιακού σωλήνα εκφράζουν το *Nkx2.5*
 - Ποντίκι με αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του *Nkx2.5* διαθέτει καρδιά, όμως η ανάπτυξή της είναι ατελής
 - Στο *Xenopus* η υπερέκφραση του *Nkx2.5* αυξάνει το μέγεθος της καρδιάς



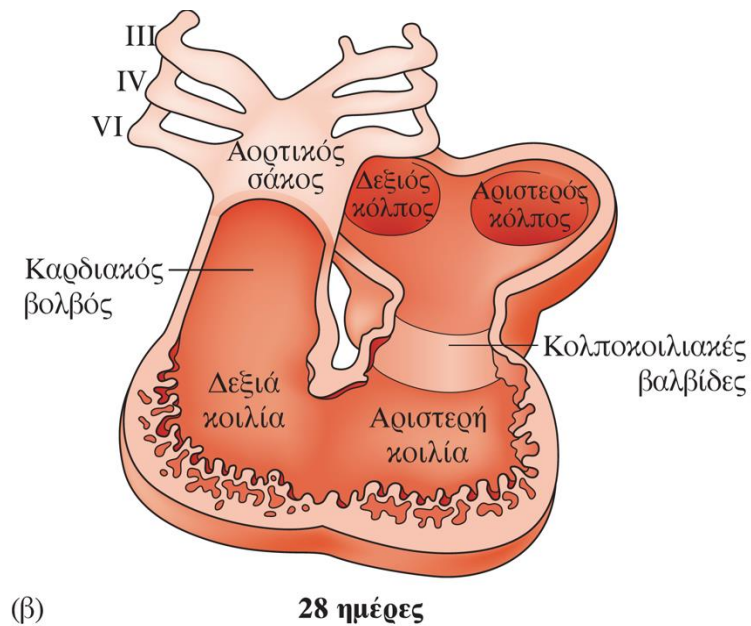
Ανάπτυξη των διαφραγμάτων

- Ο σχηματισμός της αγκύλης του καρδιακού σωλήνα οδηγεί στη μετακίνηση των καρδιακών κόλπων στο εμπρόσθιο τμήμα και των κοιλιών στο οπίσθιο.
- Τα σημεία εισόδου των φλεβών μετακινούνται στην δεξιά πλευρά του κόλπου.
- Η πνευμονική φλέβα δημιουργείται στην αριστερή πλευρά του καρδιακού κόλπου.



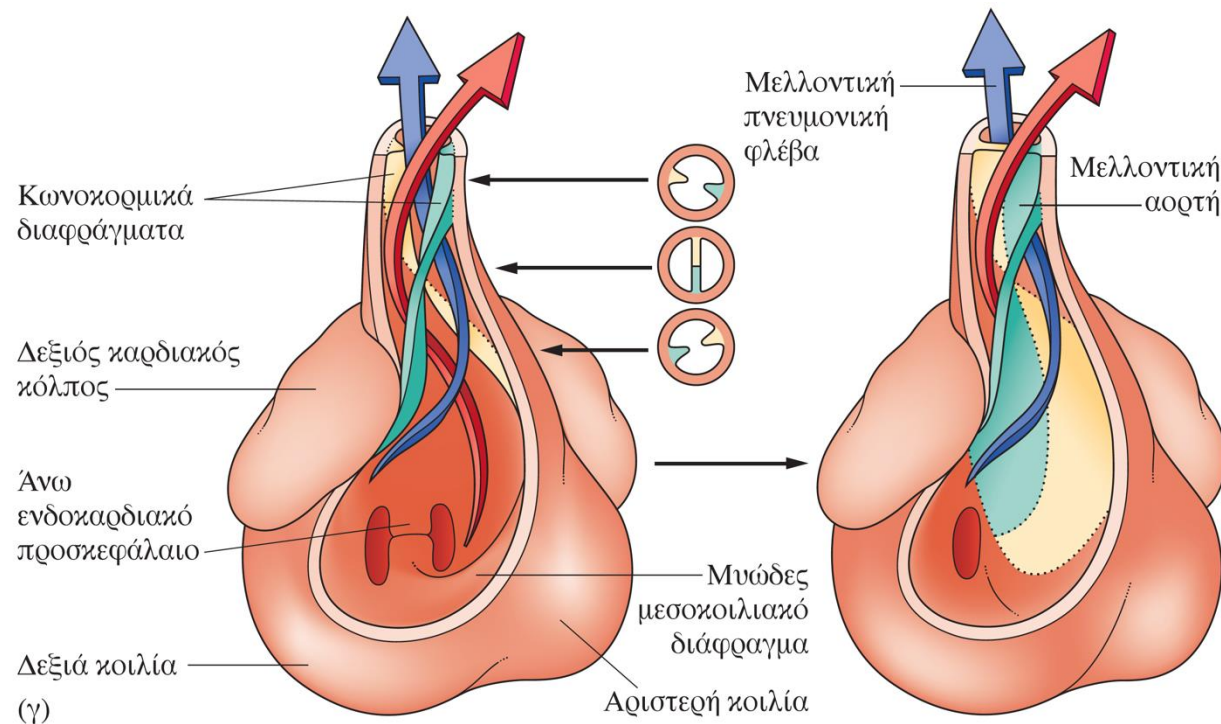
Ανάπτυξη των διαφραγμάτων

- Ο αρχέγονος κόλπος συνδέεται με την μελλοντική αριστερή κοιλία
- Η μελλοντική δεξιά κοιλία φέρει ολόκληρη την οδό εκροής.

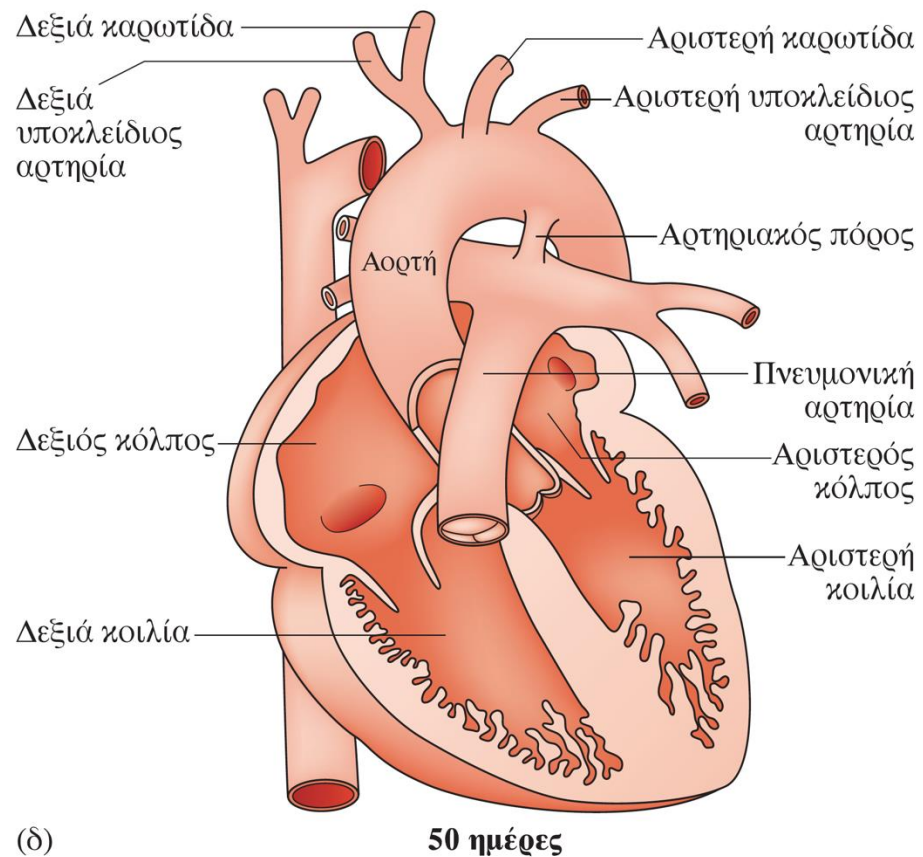


Ανάπτυξη των διαφραγμάτων

- Κατά την περίοδο σχηματισμού του ενδιάμεσου διαφράγματος, ευθυγραμμίζεται ο δεξιός και ο αριστερός κόλπος με την αντίστοιχη κοιλία
- Το μυώδες κοιλιακό διάφραγμα αναπτύσσεται και διαχωρίζει τη δεξιά από την αριστερή πλευρά
- Ο μεταγραφικός παράγοντας Tbx5 εκφράζεται στην αριστερή κοιλία, ενώ ο Tbx20 στην δεξιά



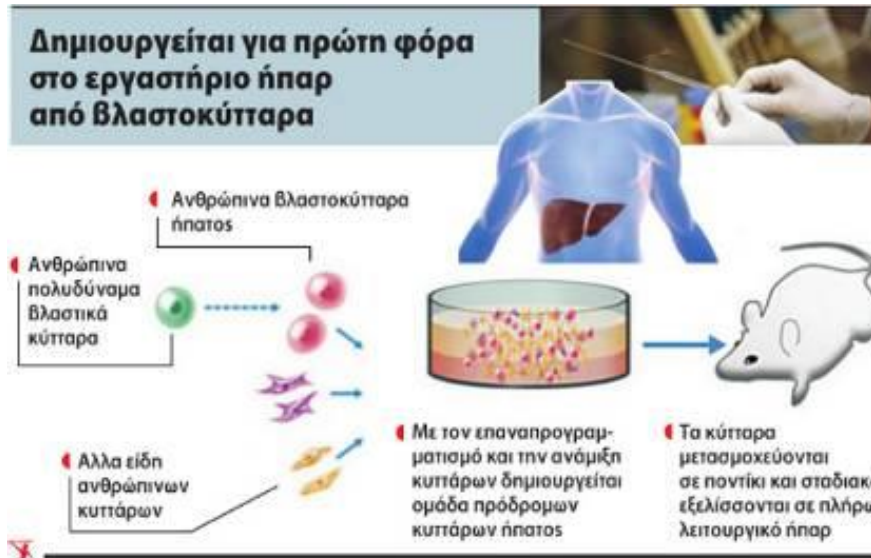
Ανθρώπινη καρδιά εμβρύου



Συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς

- Στοχευμένη αδρανοποίηση γονιδίων στα ποντίκια (ομόζυγα) είναι θανατηφόρα
- Ετερόζυγα ποντίκια είναι φυσιολογικά
- Στον άνθρωπο οι περισσότερες ανωμαλίες είναι ετερόζυγες
 - Η μισή γονιδιακή έκφραση είναι αρκετή να δώσει μια βιώσιμη καρδιά αλλά με ανωμαλίες
- Τετραλογία του Fallot
 - Μετάλλαξη του Nkx2.5
 - Μετατόπιση της αορτής προς τη δεξιά κοιλία
 - Στένωση πνευμονικής αρτηρίας
 - Οπή στο κοιλιακό διάφραγμα
 - Διόγκωση της δεξιάς κοιλίας

Τα βλαστοκύτταρα στο αίμα



ΚΑΙΡΟΣ · INFOΠΟΛΗ · ΑΓΓΕΛΙΕΣ · ΖΩΔΙΑ · LIVE Η ΚΙΝΗΣΗ

Αναζήτηση

OUT LOUD

Πλειστηριασμοί και μειοδοσίες

ΠΡΩΤΟ ΘΕΜΑ.gr

www.protothema.gr

ΠΡΩΤΟΣΕΛΙΔΑ WEBTV ΕΚΔΟΣΗ ΚΥΡΙΑΚΗΣ BLOGS 9 °C

ΕΛΛΑΔΑ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑ ΚΟΣΜΟΣ ΣΠΟΡ CAR + SPEED PEOPLE ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ENGLISH ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ

ΘΕΜΑ 104 | 6 Fm ΠΑΤΗΣΤΕ ΕΔΩ

ΗΤΑΝ ΔΙΚΑΙΟ, ΕΓΙΝΕ ΠΡΑΞΗ... ΚΟΥΒΑΡΑΣ, ΔΟΥΚΑ, ΠΙΕΡΡΟΣ

ON AIR

PROTOTHEMA **Υγεία**

Ύφεση στη συλλογή βλαστοκυττάρων την τελευταία πενταετία

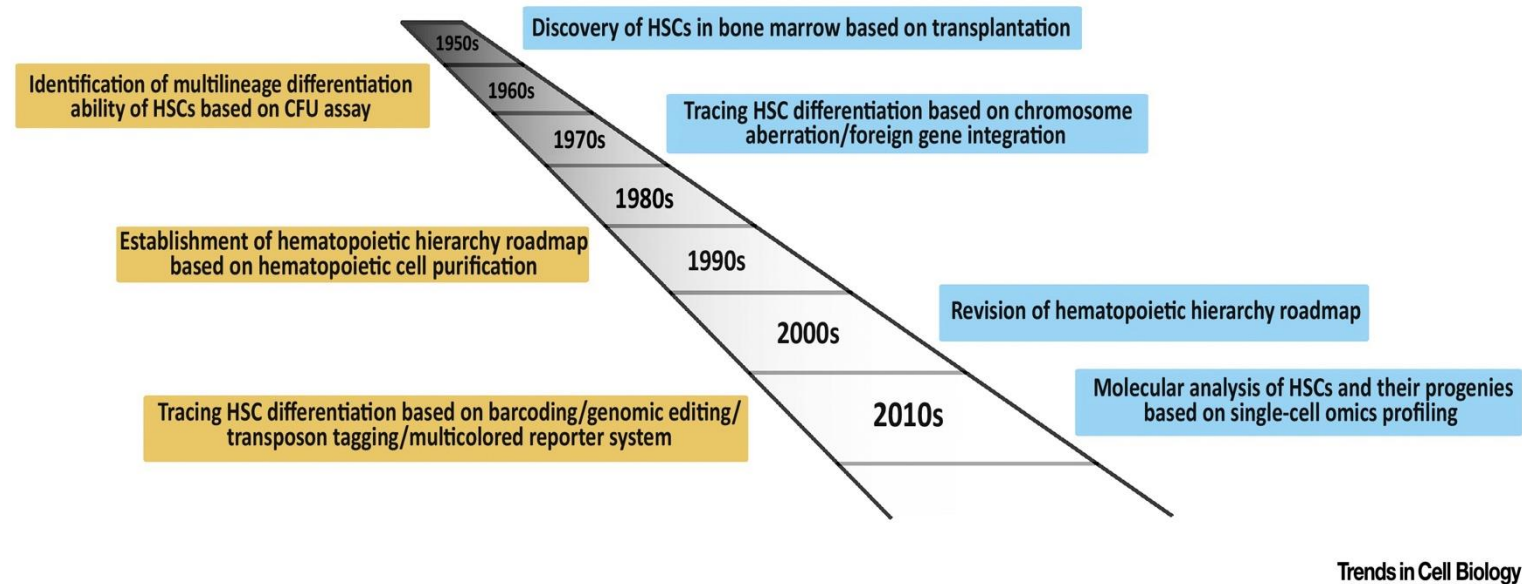
Νέα δεδομένα στη θεραπεία της λευχαιμίας με βλαστοκύτταρα

Σοφία Νέρα • 14/05/2014 • 08:34

Λευχαιμία -Βλαστοκύτταρα και μυελός οστών απο δότη αποτελεσματικότερα στη θεραπεία

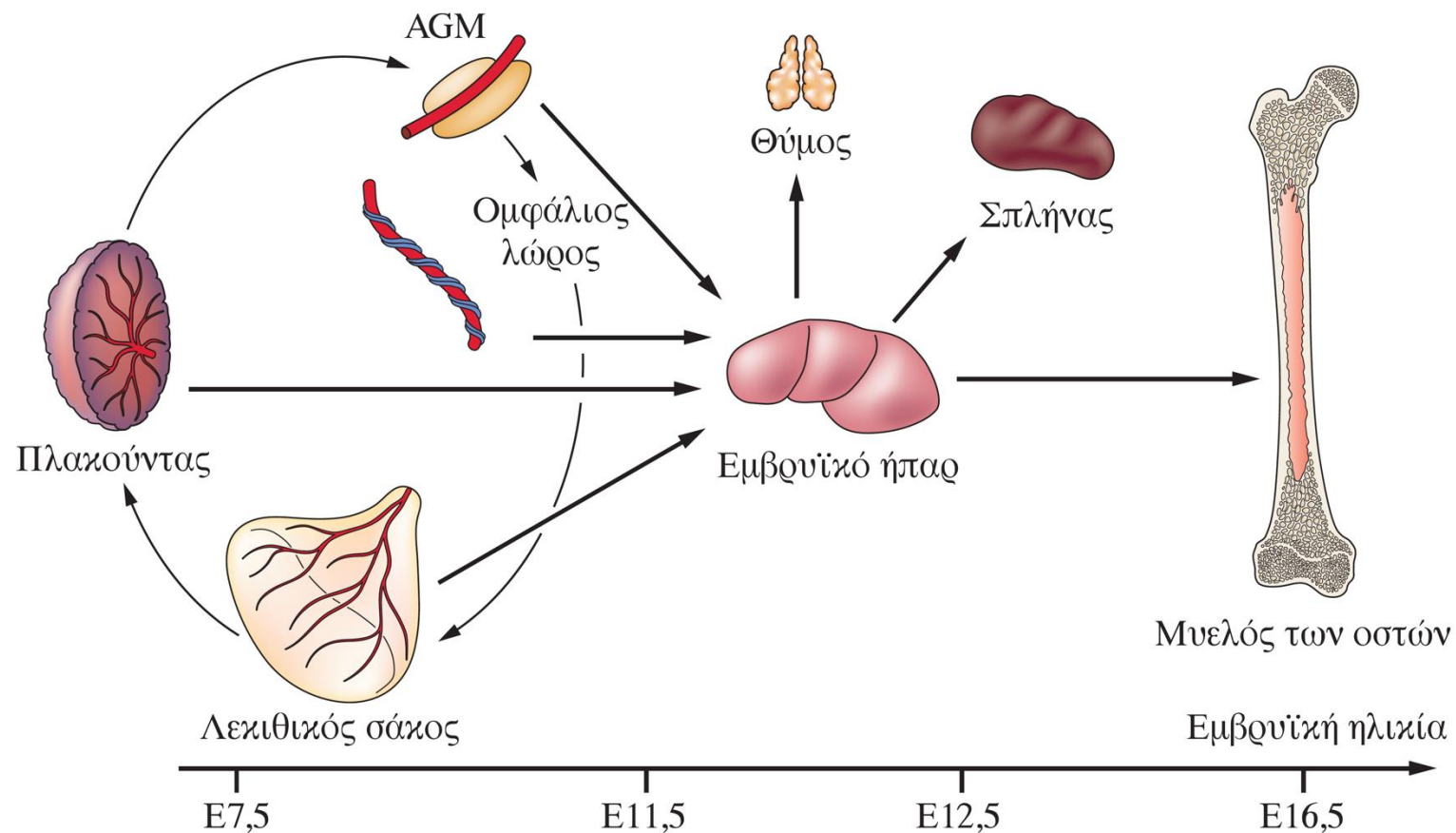
Αιμοποίηση

Αιμοποίηση καλείται το σύνολο των διεργασιών που επιτελούνται κατά την συνεχή αναπαραγωγή, ωρίμανση και διαφοροποίηση των κυττάρων του αίματος (γένεση ώριμων κυττάρων από τα αρχέγονα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα στο μυελό των οστών).



Αιμοποιητικά όργανα κατά την ανάπτυξη του ανθρώπου

- ✓ Λεκιθικός ασκός
- ✓ Πλακούντας
- ✓ Μυελός των οστών
- ✓ Ήπαρ
- ✓ Σπλήνας
- ✓ Θύμος αδένας
- ✓ Λεμφαδένες
- ✓ Άλλα περιφερικά λεμφικά όργανα



Μοντέλα Φυσιολογικής Αιμοποίησης

Στοχαστικό Μοντέλο: είναι εντελώς τυχαίο αν ένα κύτταρο θα διαφοροποιηθεί ή θα αυτοδιπλασιαστεί

Deterministic model: Η τύχη του κυττάρου καθορίζεται από μεταγραφικούς παράγοντες, κυτταροκίνες και άλλους διαλυτούς εξωκυττάριους παράγοντες

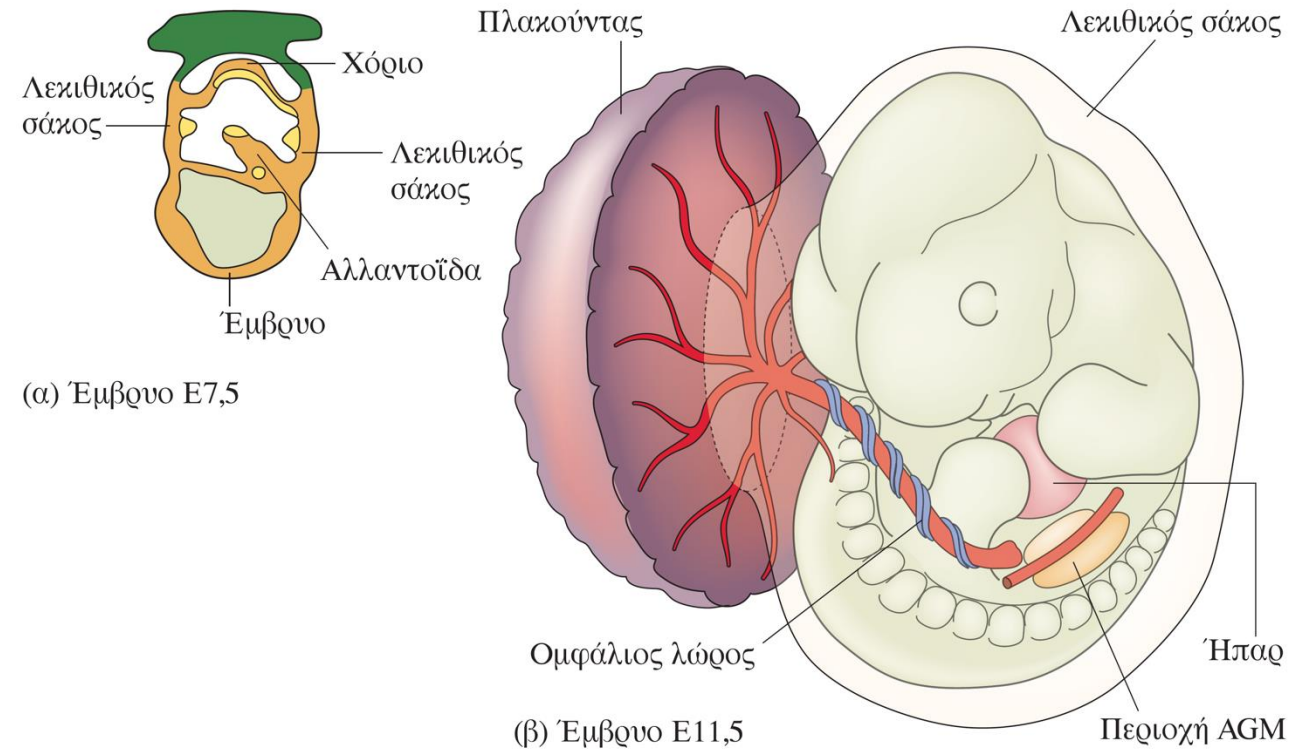
Αιμοποίηση

2 κύματα :

- “Πρωτογενές” (Primitive) κύμα (E7.5)
- “Οριστικό” (Definitive) κύμα (E10)

Το συκώτι είναι η κύρια πηγή της αιμοποίησης (E12)

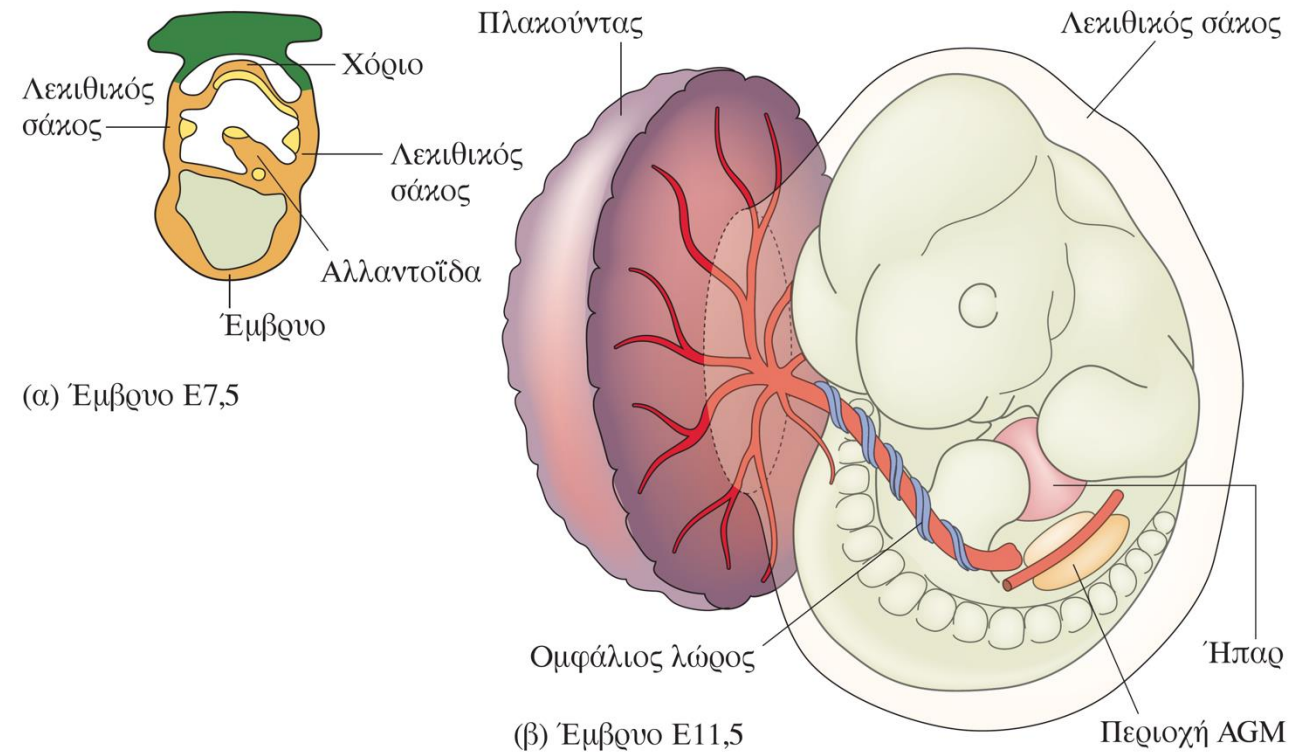
Στους ενήλικες, ο μυελός των οστών είναι η κύρια πηγή της αιμοποίησης



Πρωτογενής αιμοποίηση

“Πρωτογενές” (Primitive) κύμα αιμοποίησης (E7.5)

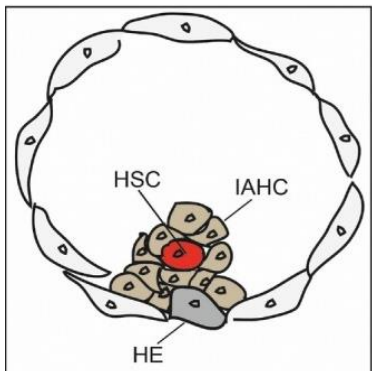
- Τα κύτταρα αίματος εμφανίζονται στο λεκιθικό σάκο του εμβρύου του ποντικού (E7.5)
 - Σχηματίζονται κυρίως ερυθροκύτταρα (με πυρήνα), μεγακαρυοκύτταρα και μακροφάγα.
 - Ο σκοπός είναι η παραγωγή αρκετών ερυθροκυττάρων για την παροχή οξυγόνου στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.
 - Από την E8.5, πολλά αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα εμφανίζονται στον λεκιθικό σάκο. Όμως πειράματα μεταφοράς των κυττάρων αυτών σε ποντίκια χωρίς ενεργό αιμοποιητικό σύστημα (ραδιενεργά ποντίκια), δεν οδήγησε σε επαναδημιουργία του αιμοποιητικού συστήματός (βασική ιδιότητα των HSC).
- ✓ Δεν υπάρχουν HSC στην πρωτογενή αιμοποίηση



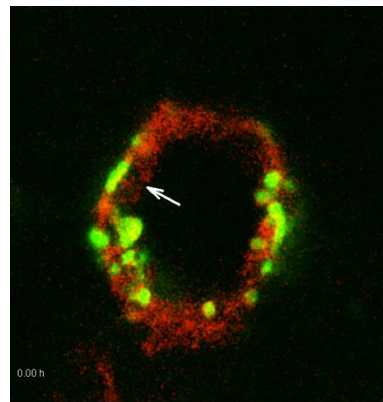
Οριστική αιμοποίηση

“Οριστικό” (Definitive) κύμα αιμοποίησης (E10.5)

- Το πρώτο οριστικό αιμοποιητικό βλαστοκύτταρο (HSC), εμφανίζεται στην αορτή-γονάδα-μεσонеφρός (AGM; E10.5).
- HSC έχουν εντοπιστεί στην ομφάλια/vitelline αρτηρία.
- Στις αρτηρίες τα HSCs σχηματίζουν τα intra-aortic hematopoietic clusters (IAHCs), τα οποία προέρχονται από αιμοποιητικό ενδοθήλιο (hemogenic endothelium).
- Στην συνέχεια, τα HSCs μεταναστεύουν στο συκώτι (E12) και πολλαπλασιάζονται.
- Το συκώτι είναι η κύρια πηγή HSCs (E14) στα έμβρυα και ο μυελός των οστών στους ενήλικες.



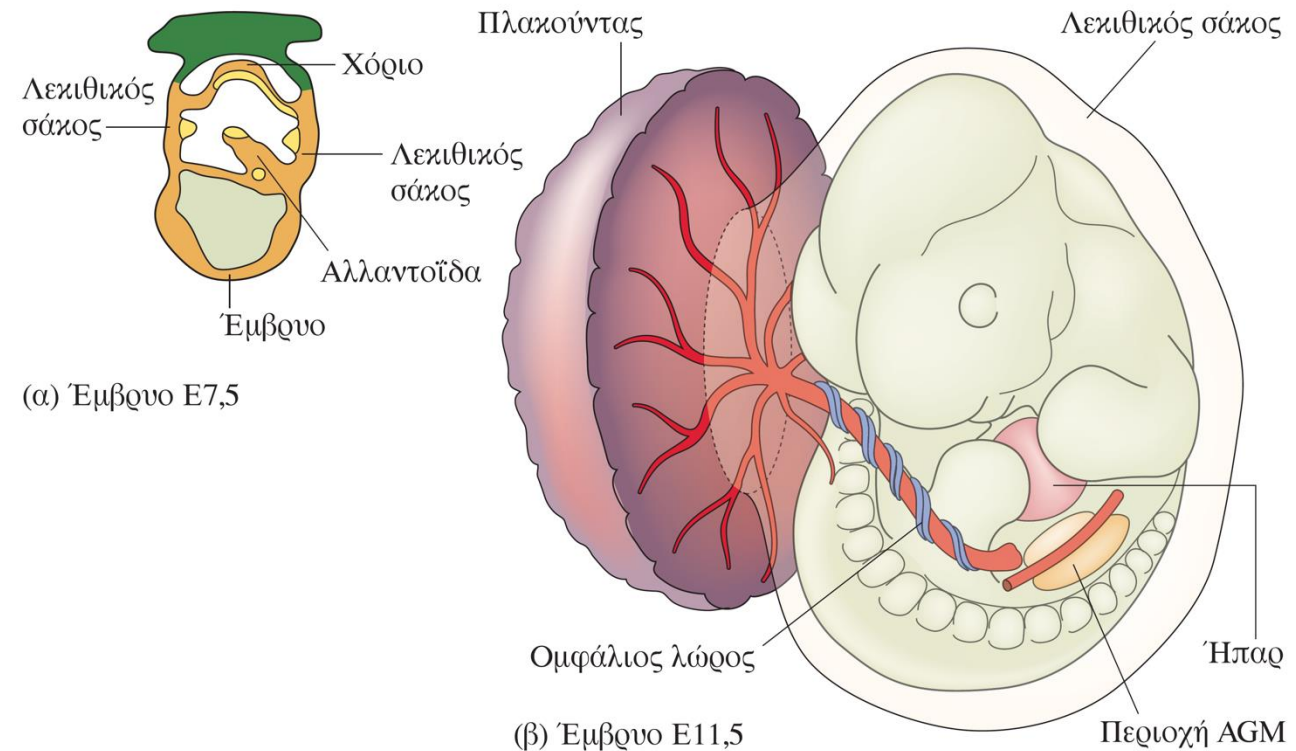
Kauts et al, 2016



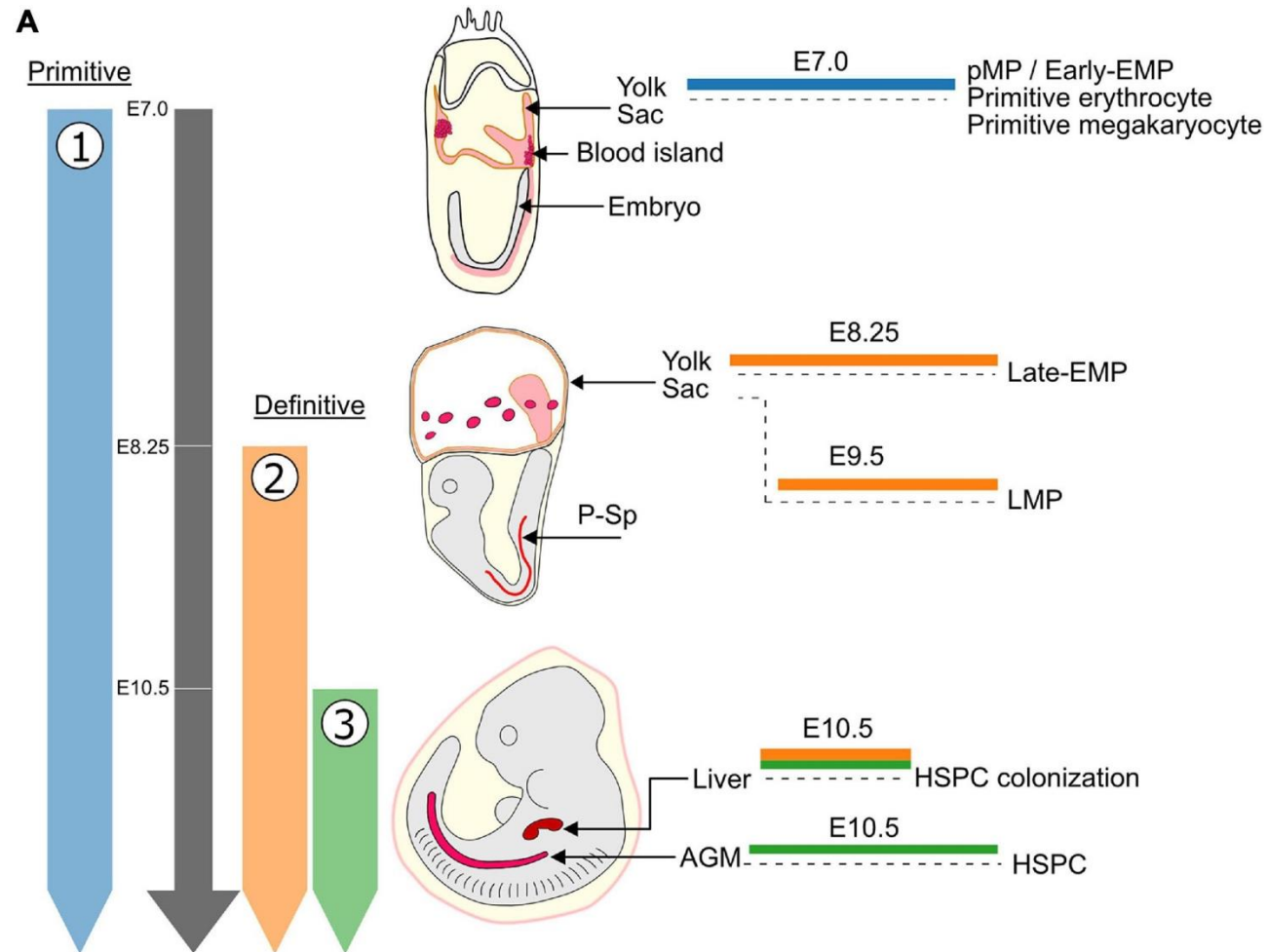
Boisset et al, 2010

Ly-6A GFP CD31

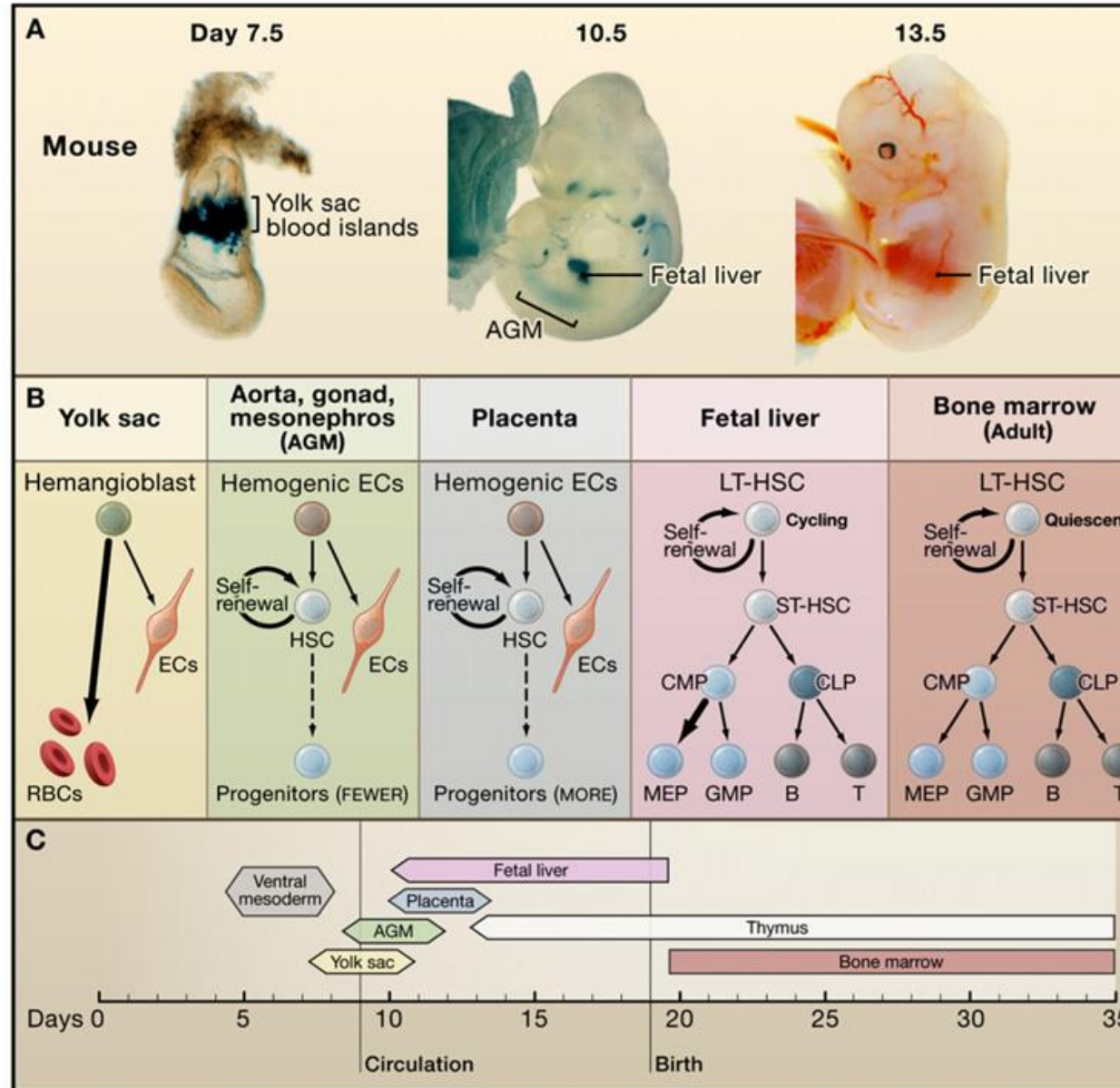
Βασικές Αρχές Βιολογίας
Ανάπτυξης



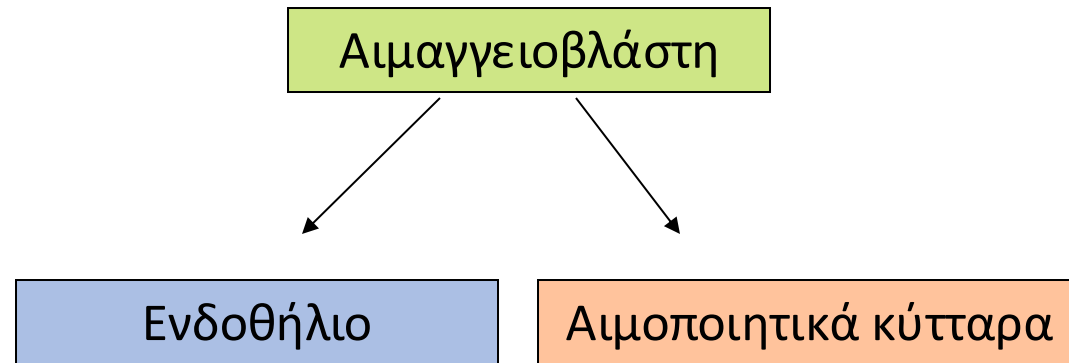
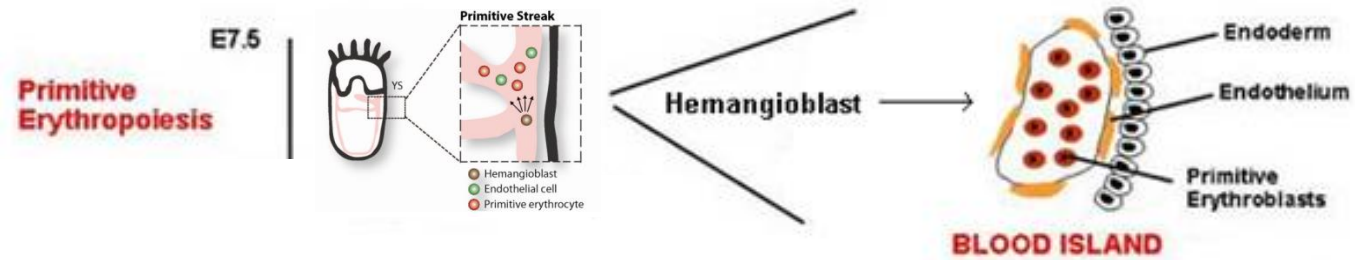
Αιμοποίηση



Αιμοποίηση

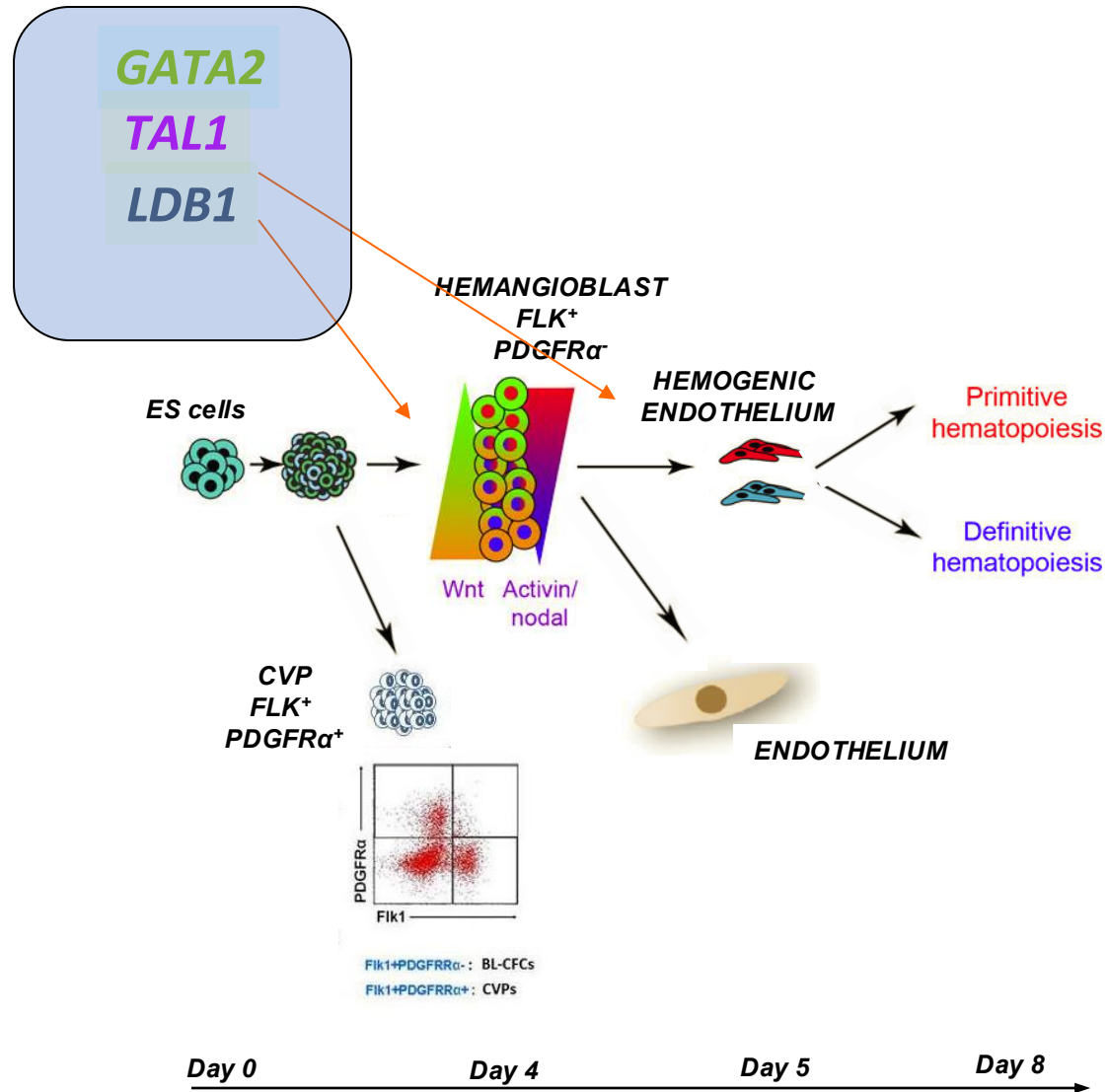


Αιμοποίηση

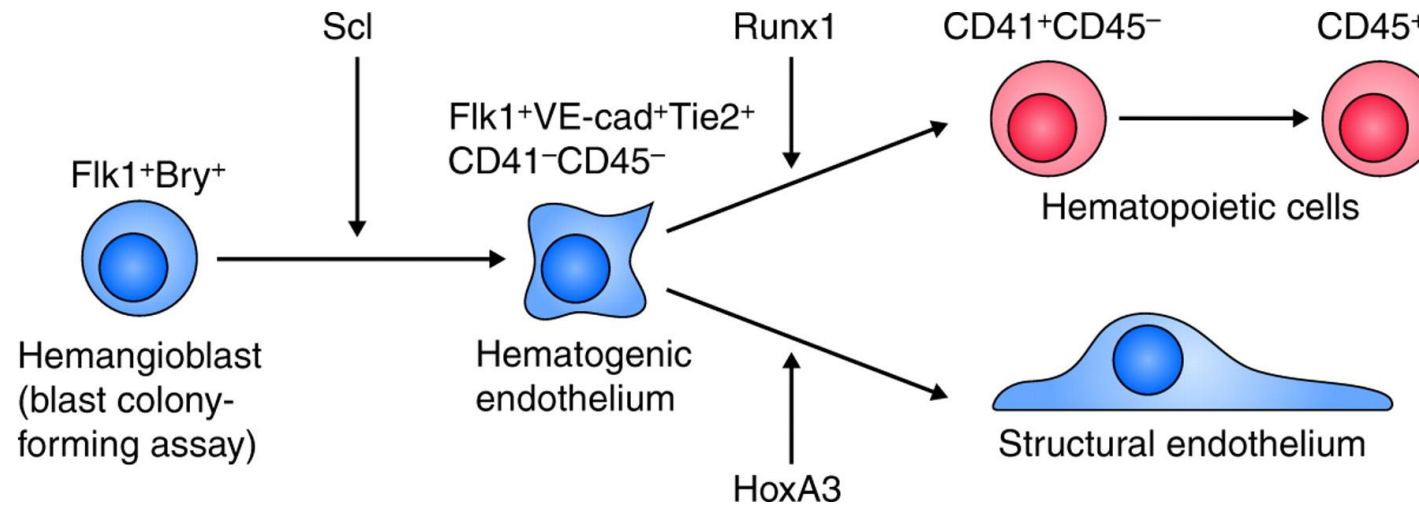


Sabin et al., 1920

Παραγωγή αιμαγγειοβλάστη από mES κύτταρα



Μεταγραφικοί παράγοντες στην αιμοποίηση

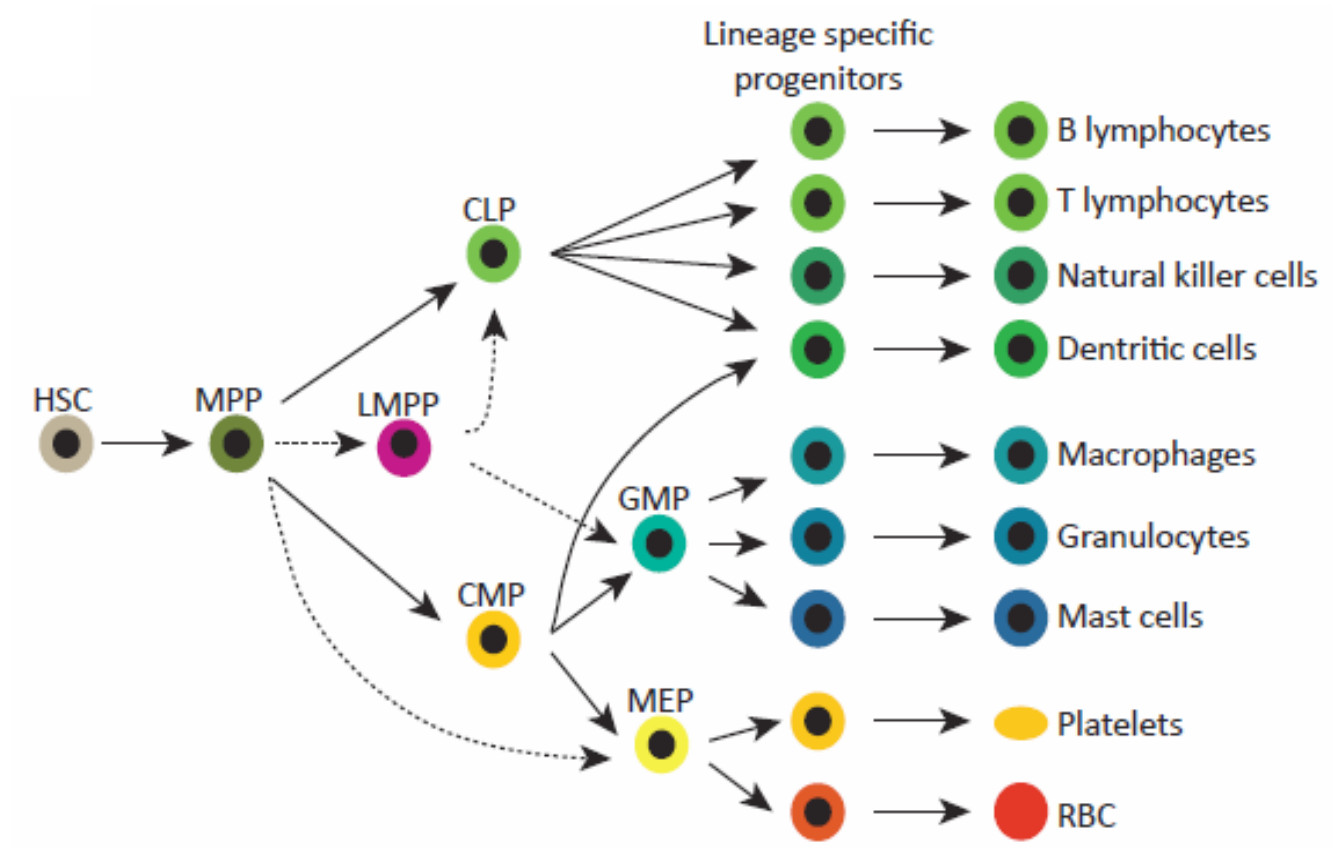


Το αίμα αποτελείται από

- Ερυθροκύτταρα
- Λευκά αιμοσφαίρια
 - i. Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα
 - ii. Ηωσινόφιλα πολυμορφοπύρηννα
 - iii. Βασεόφιλα πολυμορφοπύρηννα
 - iv. Λεμφοκύτταρα
 - v. Μονοκύτταρα
- Μεγακαρυοκύτταρα
- Λεμφοκύτταρα
- Αιμοπετάλια
- Πλάσμα

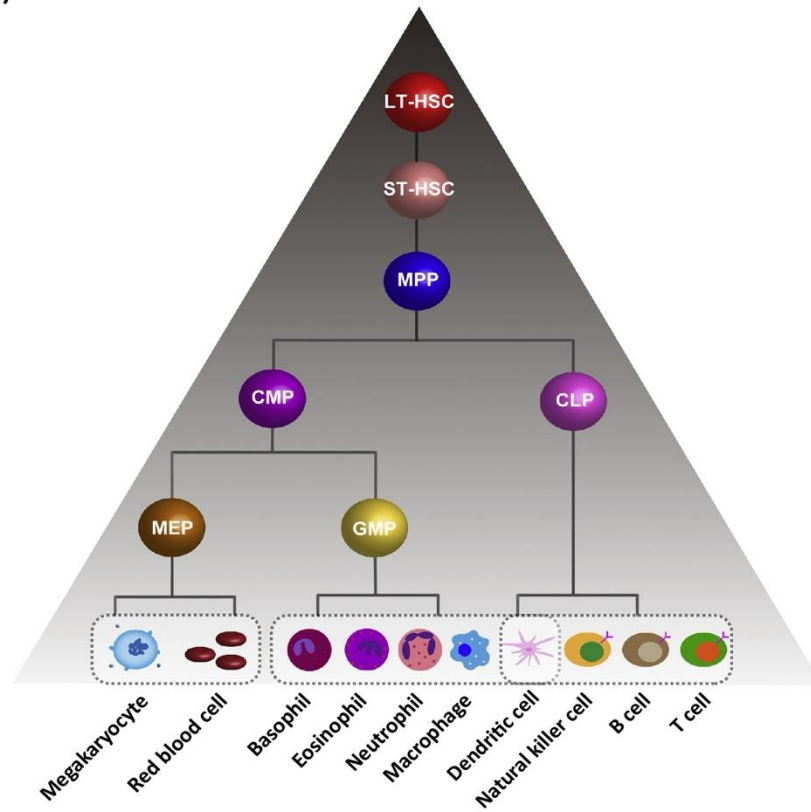
Όλα τα κύτταρα του αίματος προέρχονται από το **αρχέγονο πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο (pluripotent stem cell)**

Ιεραρχικό δέντρο αιμοποίησης

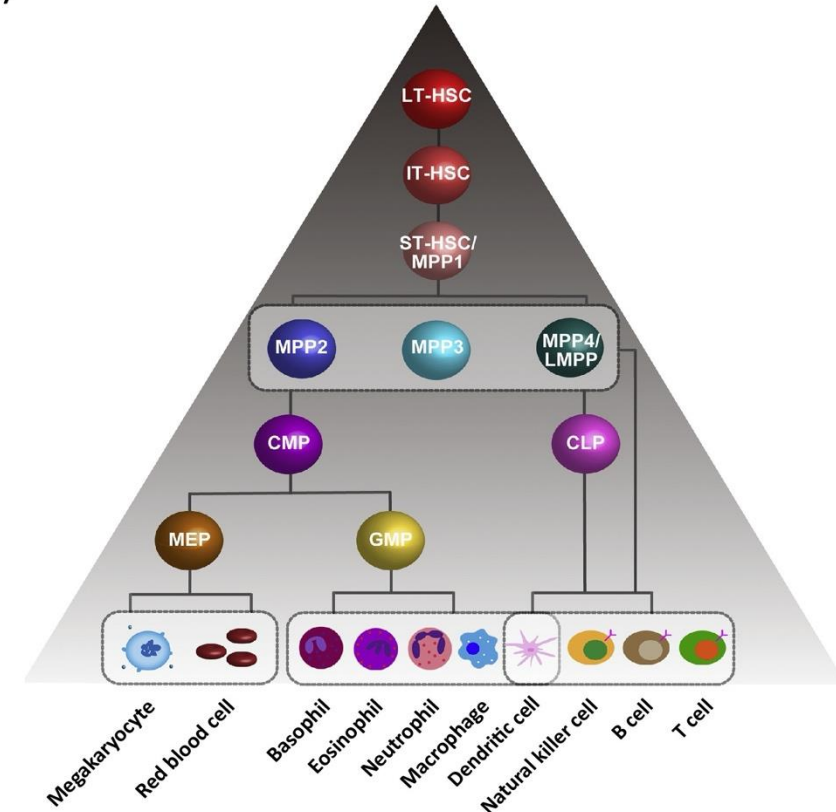


Ιεραρχικό δέντρο αιμοποίησης

(A)



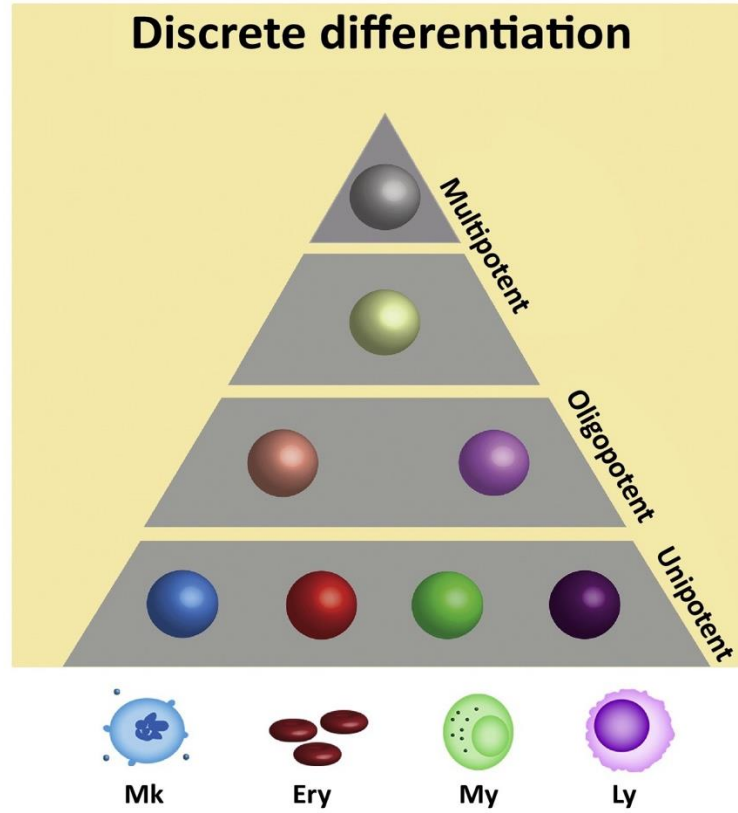
(B)



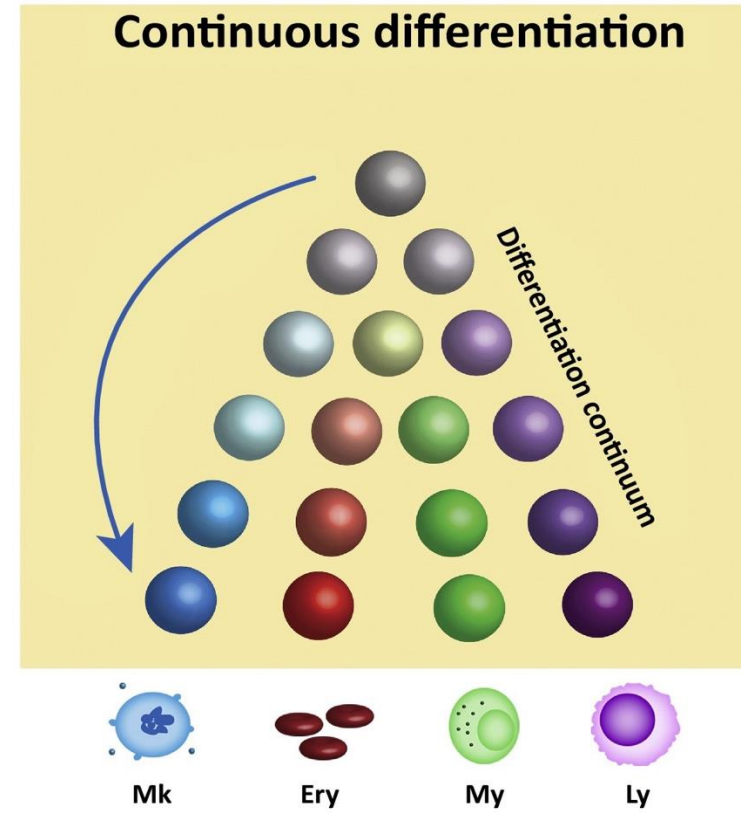
Trends in Cell Biology

Αιμοποίηση

(A)



(B)



Trends in Cell Biology

Καθορισμός της τύχης των αιμοποιητικών κυττάρων

Πρόκειται για συνδυασμό μεμονωμένων τυχαίων γεγονότων, όπως **ποιο κύτταρο** βρέθηκε τη συγκεκριμένη στιγμή στο μικροπεριβάλλον του μυελού, **τι υποδοχέας** θα εκφραστεί στο κύτταρο και ποιος **αυξητικός παράγων** θα υπάρχει την ίδια στιγμή εκεί.

Στην πραγματικότητα, το σύνολο των μηχανισμών αυτών μπαίνει στα πλαίσια μιας αλληλουχίας γεγονότων, η οποία καθορίζεται από τις εκάστοτε **ανάγκες για αιμοποίηση του οργανισμού και επομένως δεν μπορεί να θεωρηθεί τυχαία.**

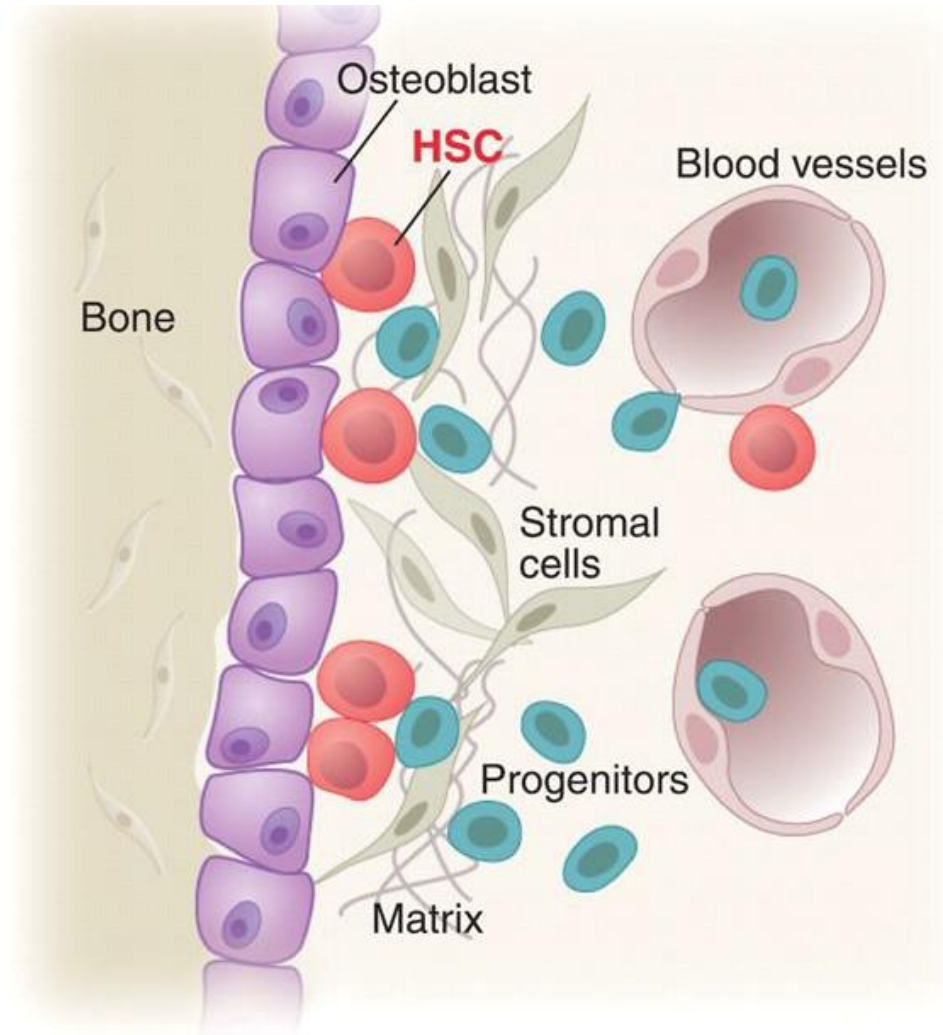
Αιμοποιητικό μικροπεριβάλλον είναι το σύνολο των κυτταρικών πληθυσμών και της θεμέλιας ουσίας, που αναπτύσσονται στον μυελό και επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά την αιμοποιητική διαδικασία

Αιμοποίηση στο μυελό των οστών

Αιμοποιητικές φωλεές (niches): ένα τρισδιάστατο πλέγμα από ινίδια, αγγεία και κύτταρα, που συγκρατούνται μεταξύ τους με μια άμορφη πρωτεϊνούχα ουσία και σχηματίζουν βροχίδες. Βρίσκεται στον μυελό των οστών.

Η αιμοποιητική “φωλεά” αποτελεί το μικροπεριβάλλον που περιβάλλει τα αρχέγονα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα. Δηλαδή αποτελεί τη συνισταμένη όλων των παραγόντων, (κυτταρικών και μοριακών) που αλληλεπιδρούν και ρυθμίζουν τα αρχέγονα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα

Κατάλληλα διαμορφωμένο **μικροπεριβάλλον** κοντά στο ενδόστεο, όπου η αλληλεπίδραση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και των υποστηρικτικών κυττάρων (οστεοβλάστες κλπ) που μέσω υποδοχέων και άλλων διαλυτών παραγόντων, καθορίζουν την κατάσταση ηρεμίας ή πολλαπλασιασμού των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων



Καθορισμός της κατεύθυνσης διαφοροποίησης των αιμοποιητικών κυττάρων

Ενδογενές **κυτταρικό πρόγραμμα** και παρουσία συγκεκριμένων υποδοχέων

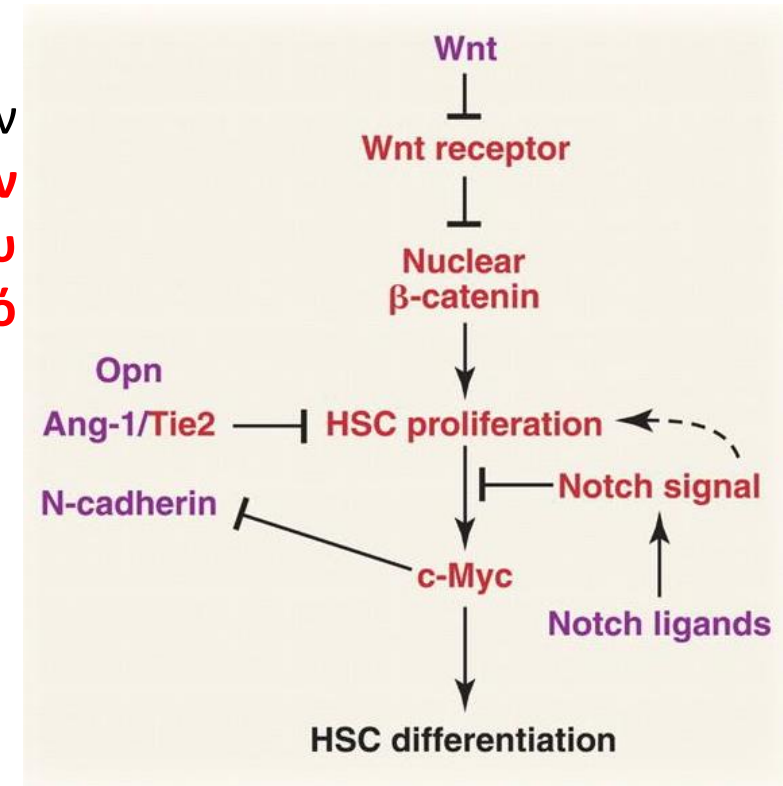
Ρύθμιση της διαφοροποίησης, του πολλαπλασιασμού και της ωρίμανσης των αρχέγονων κυττάρων στο μυελό εξαρτάται από ένα **σύνολο αλληλεπιδράσεων των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων** και **του μικροπεριβάλλοντος του μυελού**, τους **αυξητικούς παράγοντες** που δρουν προαγωγικά, το **εσωτερικό κυτταρικό πρόγραμμα** και από τις **ανάγκες του οργανισμού**

Τρεις κύριες ομάδες αυξητικών παραγόντων

1. παράγοντες διέγερσης των αποικιών (colony stimulating factors)
2. ερυθροποιητίνη και η θρομβοποιητίνη
3. ιντερλευκίνες

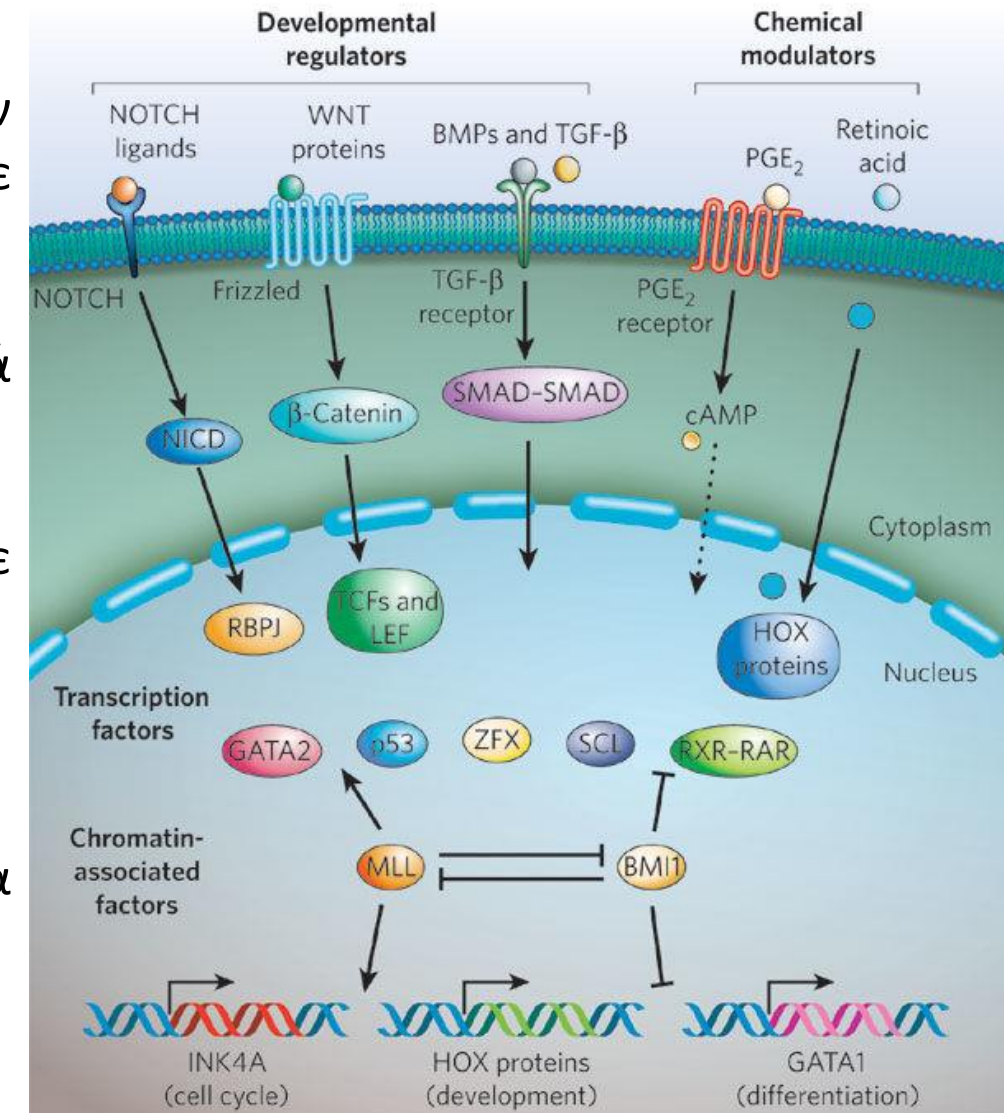
Άλλοι παράγοντες έχουν **ανασταλτική δράση** της αιμοποίησης (ιντερφερόνες, παράγοντες νέκρωσης των όγκων και άλλα βιομόρια)

Συμπερασματικά η ρύθμιση της αιμοποίησης λειτουργεί ως ένα πολύπλοκο αλλά αποτελεσματικό δίκτυο επικοινωνίας ανάμεσα στα αιμοποιητικά και τα κύτταρα του στρώματος, είτε με άμεση επαφή μέσω **επιφανειακών υποδοχέων**, είτε μέσω **κυτταροκινών**.



Ρύθμιση των HSCs

- Wnt, Bmp, Notch επάγουν την μετακίνηση των μεταγραφικών παραγόντων στον πυρήνα, όπου είτε **ενεργοποιούν** είτε **κατασταλούν** γονίδια απαραίτητα για διάφορες διαδικασίες
- TGF-β/Wnt είναι απαραίτητα για την **αυτοανανέωση των HSC** μετά από μεταμόσχευση και όχι μόνο
- Το retinoic acid, μετατοπίζεται στον πυρήνα όπου προσδένεται σε υποδοχείς ορμονών **και ρυθμίζει την γονιδιακή ρύθμιση**
- Notch διατηρεί την ικανότητα των HSCs να είναι **πολυδύναμα**
- Σε κάθε διαίρεση ένα από τα θυγατρικά HSC παραμένει σε ηρεμία και ένα διαφοροποιείται.



Ιδιότητες των HSCs

- **Αυτοανανέωση** προς ίδιας πολυδυναμίας αρχέγονα κύτταρα
- **Πολλαπλασιασμός** σε απάντηση ερεθισμάτων του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλοντος
- **Διαφοροποίηση** σε προγονικά κύτταρα τα οποία προορίζονται για συγκεκριμένη κυτταρική σειρά
- Ικανότητα να **επαναφέρουν την αιμοποίηση** (πχ μετά από μεταμόσχευση ή μυελική απλασία)
- Αποτελούν στόχο εξωγενών βλαπτικών ερεθισμάτων για δημιουργία κλωνικής αιμοποίησης
- Ικανότητα να παραμένουν σε **ηρεμία** (quiescence phase)
- Αυξημένη **αντοχή** στο οξειδωτικό stress
- **Πλαστικότητα** – στροφή προς άλλη κατεύθυνση διαφοροποίησης

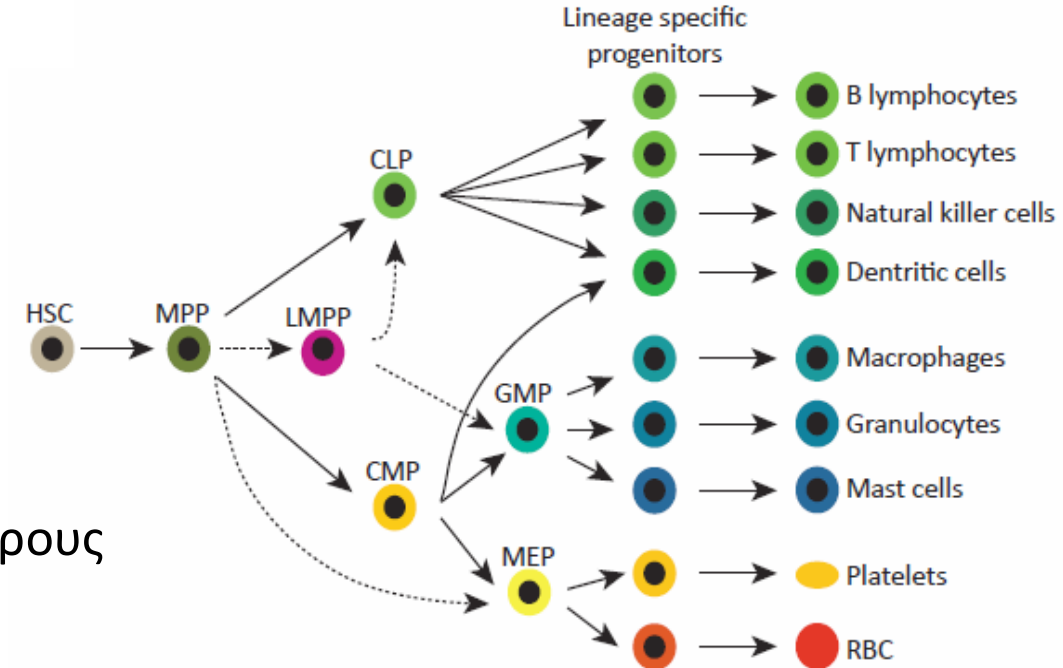
Ιδιότητες των HSCs

- Μικρή δεξαμενή ($1-2 \times 10^6$ / άτομο)
- Αντοχή σε βλαπτικά ερεθίσματα
- Τεράστιες δυνατότητες ωρίμανσης ($>10^{11}$ κύτταρα/ημέρα)

Ιδιότητες των δεσμευμένων προγονικών κυττάρων

MPP, CLP, CMP, GMP, MEP

- **Περιορισμένη** πολλαπλασιαστική ικανότητα
- **Μειωμένη** ικανότητα αυτοανανέωσης
- **Ολιγοδυναμία/μονοδυναμία** διαφοροποίησης
- Ανταποκρίνονται σε διαφορετικούς, συνήθως λιγότερους αυξητικούς παράγοντες
- **Ελαττωμένη αντοχή** σε βλαπτικούς/ανασταλτικούς παράγοντες του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλοντος
- **Μη αναστρέψιμη διαφοροποίηση** προς κάποια(-ες) σειρές
- Δεν έχουν ικανότητα να επαναφέρουν πλήρως την αιμοποίηση (πχ μετά από βλαπτικό «τραύμα» του μυελού ή μεταμόσχευση)



Καθορισμός της κατεύθυνσης της διαφοροποίησης

- Παρουσία συγκεκριμένων **υποδοχέων**
- **Ανάγκες** του οργανισμού
- **Αλληλεπιδράσεις** αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων με το μικροπεριβάλλον του μυελού

Λευκά αιμοσφαίρια

- **Ουδετερόφιλα** και **Μονοκύτταρα**

Είναι ιδιαίτερος τύπος λευκών αιμοσφαιρίων («φαγοκύτταρα») που μπορούν με την φαγοκυττάρωση να εξοντώσουν συγκεκριμένο επικίνδυνο εισβολέα που εισέρχεται στο σώμα, όπως βακτήρια και μύκητες.

- **Ηωσινόφιλα** και **Βασεόφιλα** πολυμορφοπύρηννα

Ανταποκρίνονται στα αλλεργιογόνα ή τα παράσιτα

- **Λεμφοκύτταρα**

Βρίσκονται στους λεμφαδένες, τον σπλήνα και το λεμφικό σύστημα. Περιλαμβάνουν τα Τ λεμφοκύτταρα (Τ κύτταρα), τα Β λεμφοκύτταρα (Β κύτταρα) και τους φυσικούς φονείς (NK) και αποτελούν την άμυνα του οργανισμού απέναντι σε ορισμένα βακτήρια και ιούς

Ουδετερόφιλα

Ουδετερόφιλα

- ✓ 10-14 ημέρες για να σχηματιστούν από τα αιμοποιητικά κύτταρα
- ✓ Μέσος χρόνος ζωής στο αίμα: 6-10hrs
- ✓ Αμοιβαδοειδής κίνηση
- ✓ Χημειοταξία:
- ✓ Διάφορες ουσίες τραβούν προς το μέρος τους τα ουδετερόφιλα
- ✓ Φαγοκυττάρωση

Μονοκύτταρα

Μονοκύτταρα

- ✓ Μονοπύρηνο
- ✓ Αντιβακτηριακή δράση
- ✓ Συμμετέχει στην ανοσολογική αντίδραση
- ✓ Ωριμάζει σε μακροφάγο
- ✓ Αυξημένα μονοκύτταρα
 - Ρικέτσιες
 - Κάποιες βακτηριακές λοιμώξεις
 - Ελονοσία, τύφος, φυματίωση

Χαμηλά μονοκύτταρα

- Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

Ηωσινόφιλα

Ηωσινόφιλα

- ✓ Πυρήνας έχει δύο λοβούς
- ✓ Αύξηση σε:
 - Αλλεργικές αντιδράσεις
 - Υπερευαισθησία σε φάρμακα
 - Παράσιτα (παρασιτική λοίμωξη)
- ✓ Καταστέλλεται από την κορτιζόνη

Βασεόφιλα

Βασεόφιλα

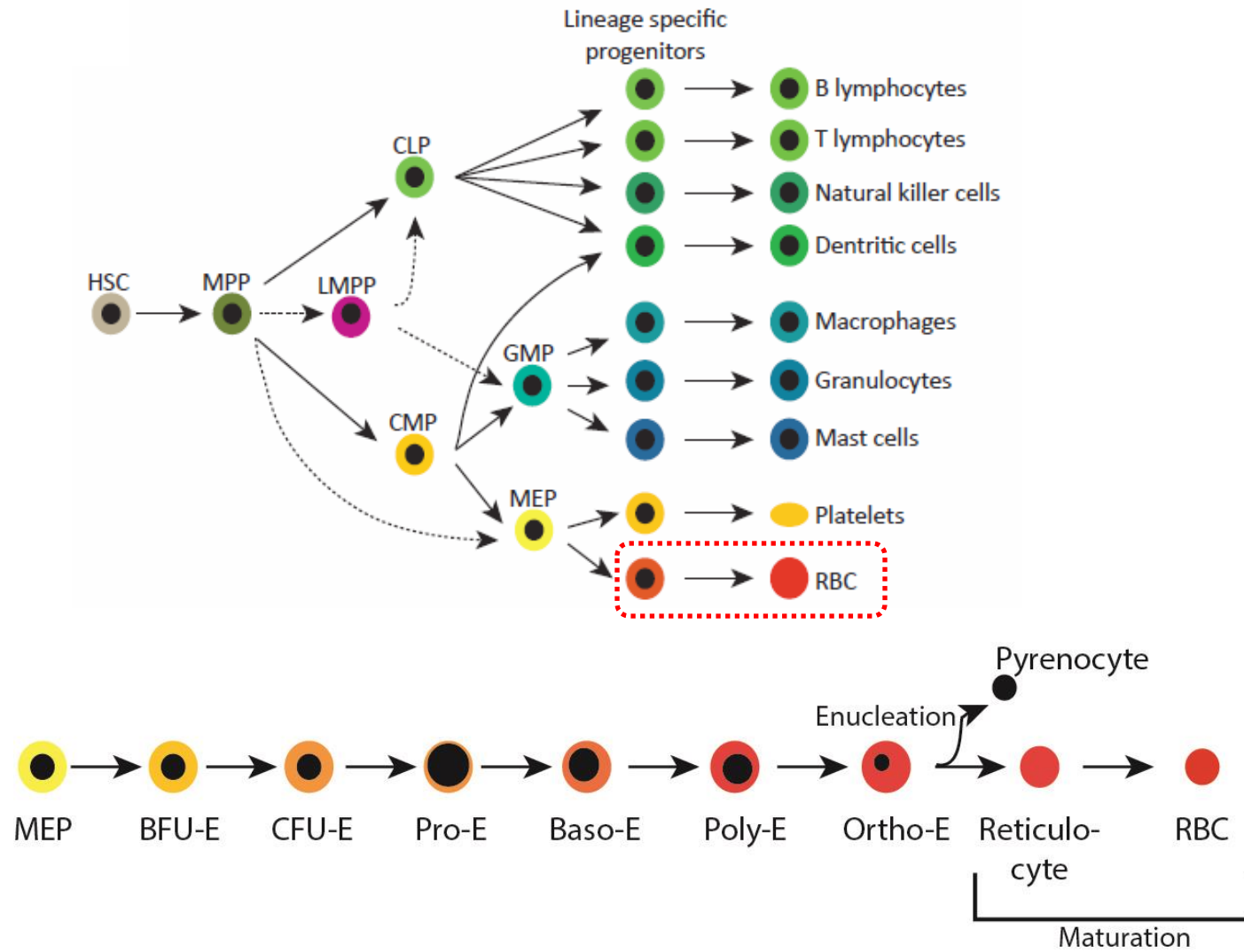
- ✓ Περιέχει ισταμίνη και ηπαρίνη
- ✓ Έχει αντιφλεγμονώδη δράση
- ✓ Παίζει σπουδαίο ρόλο στη τοπική φλεγμονώδη αντίδραση
- ✓ Σπάνια αυξημένα - εκτός και αν συνοδεύουν κάποιο μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο
- ✓ Πολύ αυξημένα στη Χρόνια Ουδετεροφιλική Λευχαιμία

Λεμφοκύτταρα

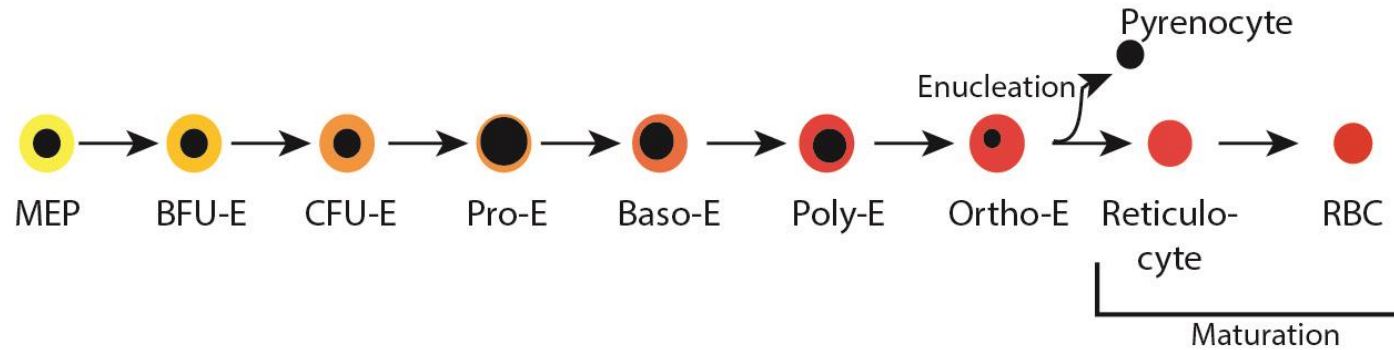
Λεμφοκύτταρα

- ✓ 3 είδη λεμφοκυττάρων:
 - Β κύτταρα: Β κύτταρα παράγουν αντισώματα για τους παθογόνους οργανισμούς και τους καταστρέφει
- Τ κύτταρα:
 - CD4+(helper) που οργανώνουν την ανοσολογική απάντηση
 - CD8+(cytotoxic) που καταστρέφουν τα κύτταρα που έχουν μολυνθεί από τους ιούς
- ✓ Φυσικοί φονείς (Natural killer cells) που καταστρέφουν κύτταρα του οργανισμού τα οποία έχουν μολυνθεί από ιούς.
- ✓ Λεμφοκυττάρωση
 - Συνήθως σε λοιμώξεις στα παιδιά
 - Ιογενείς Λοιμώξεις (ηπατίτιδες, CMV, EBV, κλπ..)
 - Φυματίωση
 - Βρουκέλλωση
 - Λεμφώματα με διήθηση μυελού, κλπ...

Ερυθροποίηση



Ερυθροποίηση

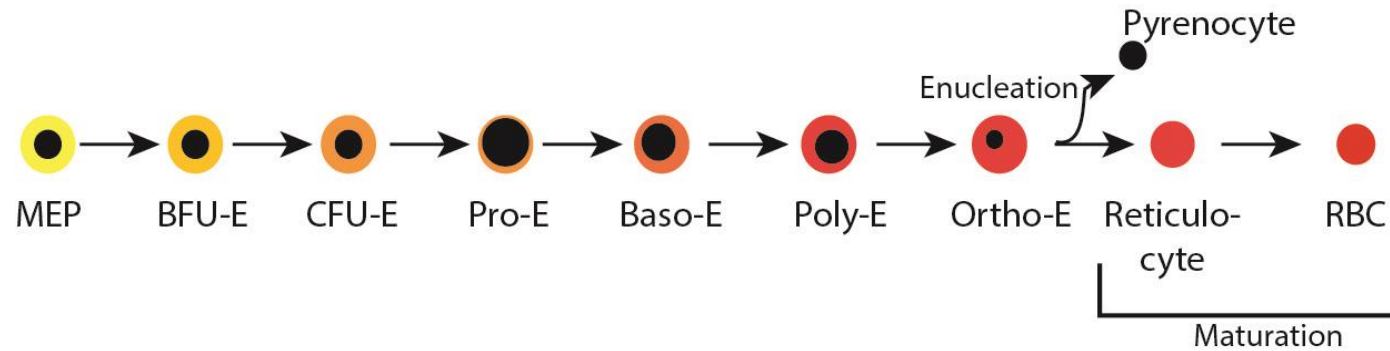


Ερυθροποίηση είναι η διαδικασία παραγωγής ωρίμων ερυθροκυττάρων στο μυελό των οστών:

- Διεγείρει τη διαφοροποίηση του αρχέγονου πολυδύναμου μητρικού κυττάρου (CFU-E) προς κύτταρα της ερυθρής σειράς
- Το πρώτο αναγνωρίσιμο κύτταρο της ερυθρής σειράς στο ΜΟ είναι η ερυθροβλάστη (βασεόφιλη, διάμεση, οξεόφιλη)
- Ωριμάζει προς ώριμο ερυθροκύτταρο (Ελάττωση του μεγέθους του κυττάρου, εξαφάνιση πυρήνα, αύξηση περιεκτικότητας σε Hb)

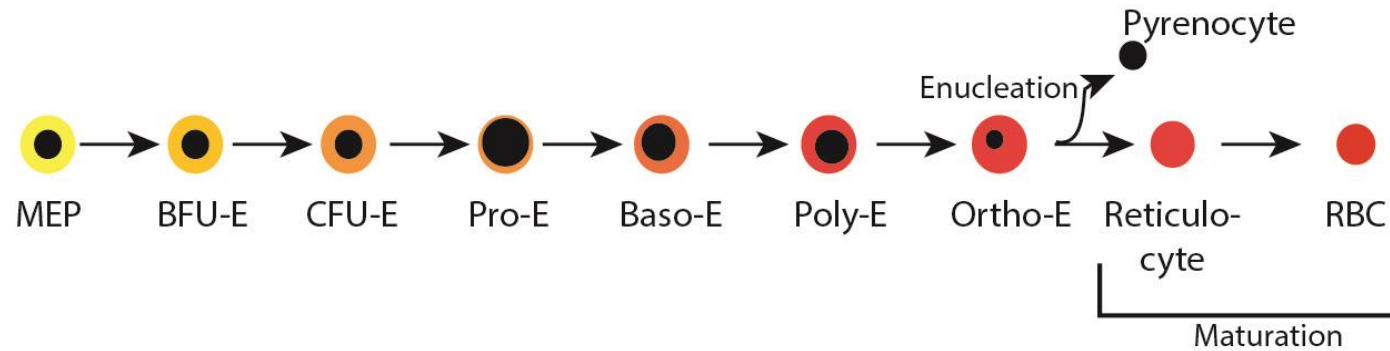
Το σύνολο των κυττάρων που μετέχουν σε αυτήν από το πρώτο "δεσμευμένο" προς την ερυθροποίηση αρχέγονο κύτταρο ως τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια, αποτελούν την **ερυθρά σειρά**.

Κύτταρα ερυθροποίησης



- Προγονικά κύτταρα (μη αναγνωρίσιμα – ταυτοποιήσιμα κύτταρα)
 - ✓ BFU-E
 - ✓ CFU-E
- Πρόδρομα κύτταρα (αναγνωρίσιμα ερυθροποιητικά κύτταρα)
 - ✓ Προερυθροβλάστη
 - ✓ Βασεόφιλα
 - ✓ Πολυχρωματόφιλα
 - ✓ Ορθοχρωματικά
- Ώριμα κύτταρα
 - ✓ Οξύφιλος ερυθροβλάστη, Δικτυοερυθροκύτταρα, Ερυθροκύτταρα

Κύτταρα ερυθροποίησης



- **Διαιρούνται μία φορά**
 - ✓ Προερυθροβλάστη
 - ✓ Βασεόφιλα
 - ✓ Πολυχρωματόφιλα
- **Δεν διαιρούνται, αλλά ωριμάζουν**
 - ✓ Οξύφιλος ερυθροβλάστη, Δικτυοερυθροκύτταρα, Ερυθροκύτταρα

Σκοπός ερυθροποίησης

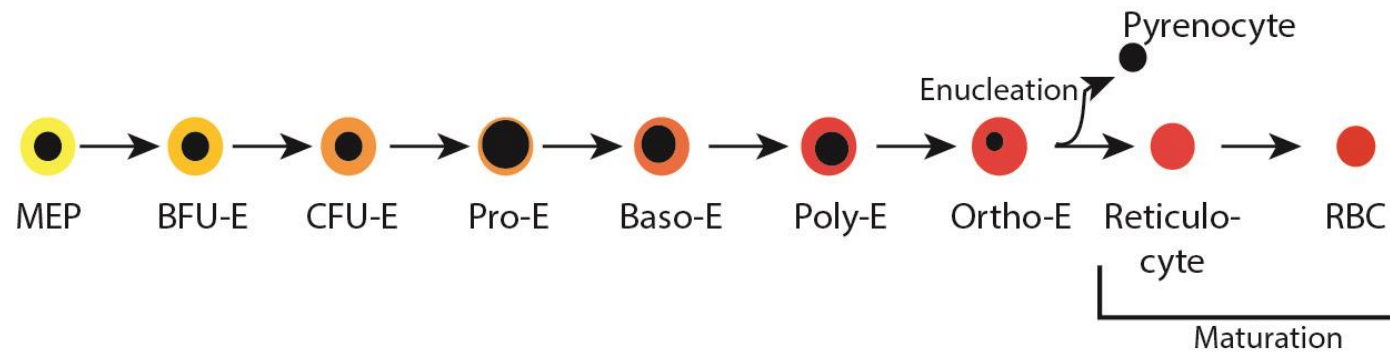
Η παραγωγή **ερυθροκυττάρων** που θα μεταφέρουν το **οξυγόνο** από τους πνεύμονες σε όλο το σώμα και το διοξείδιο του άνθρακα στην αντίθετη κατεύθυνση

Επίσης, μεταφέρουν θρεπτικές ουσίες, ορμόνες, ένζυμα, βιταμίνες στα όργανα στόχους

Χαρακτηριστικά ερυθροκυττάρων

- ✓ Απύρρηνα, περιέχουν αιμοσφαιρίνη (ζωηρό ερυθρό χρώμα)
- ✓ Σχήμα αμφίκοιλο
- ✓ Βασική αποστολή: μεταφορά O_2 στους ιστούς
- ✓ Σε ~20 sec τα ερυθρά διανύουν ένα “πλήρη κύκλο” στην κυκλοφορία του αίματος
- ✓ Ζουν ~100–120 ημέρες
- ✓ Απαραίτητες ουσίες για την ερυθροποίηση ο σίδηρος, το φυλλικό οξύ και η βιταμίνη B12

Χαρακτηριστικά της ωρίμανσης της ερυθροποίησης

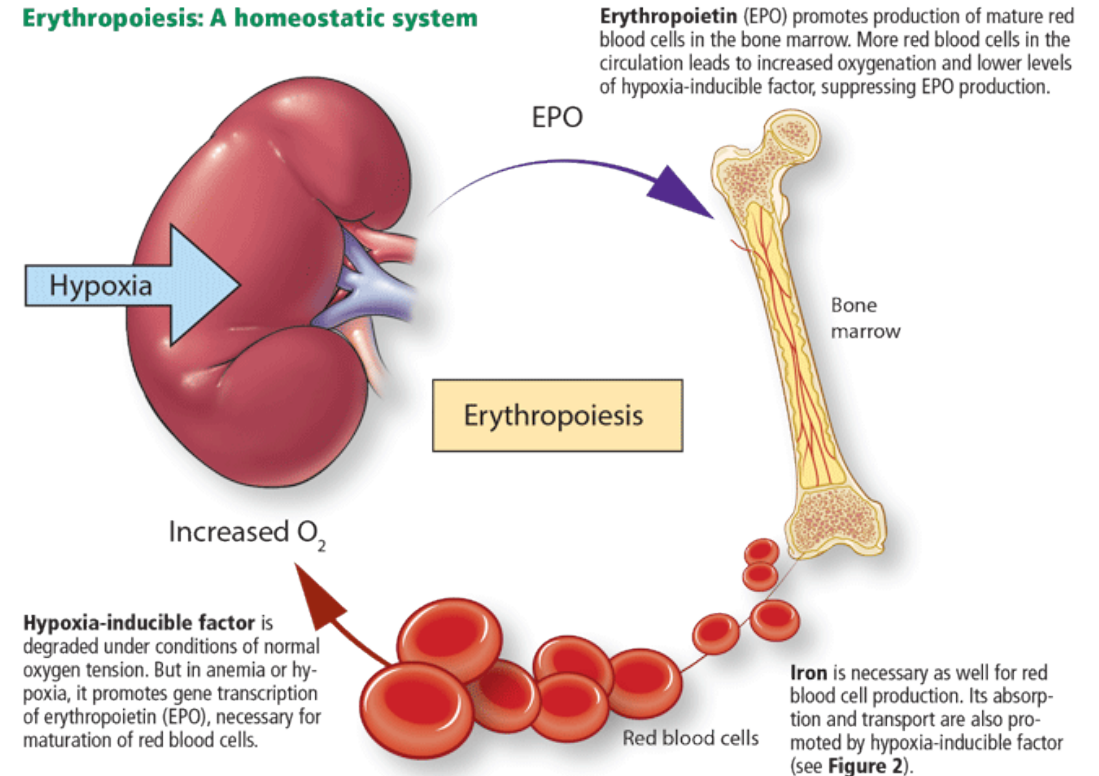


- ✓ Σταδιακή **ελάττωση του μεγέθους του κυττάρου**
- ✓ Σταδιακή **μείωση του μεγέθους του πυρήνα και αποβολή του** από τα Ορθοχρωματικά
- ✓ **Μείωση της σύνθεσης του RNA** και μείωση του ποσού του RNA που περιέχει το κύτταρο, από τη βασεόφιλη ερυθροβλάστη και μετά. Το ώριμο ερυθρό δεν έχει RNA
- ✓ **Μείωση του ποσού του DNA**, αφού η σύνθεση DNA σταματά στο στάδιο της πολυχρωματόφιλης ερυθροβλάστης. Στο στάδιο μετάπτωσης σε ορθοχρωματική ερυθροβλάστη σταματούν και οι κυτταρικές διαιρέσεις.
- ✓ Σταδιακή **ελάττωση της έκφρασης του υποδοχέα της Epo**
- ✓ Προοδευτική **αύξηση του ποσού της αιμοσφαιρίνης**
- ✓ Σταθερή έκφραση CD71 (υποδοχέα τρανσφερρίνης)

Ερυθροποιητίνη (EPO)

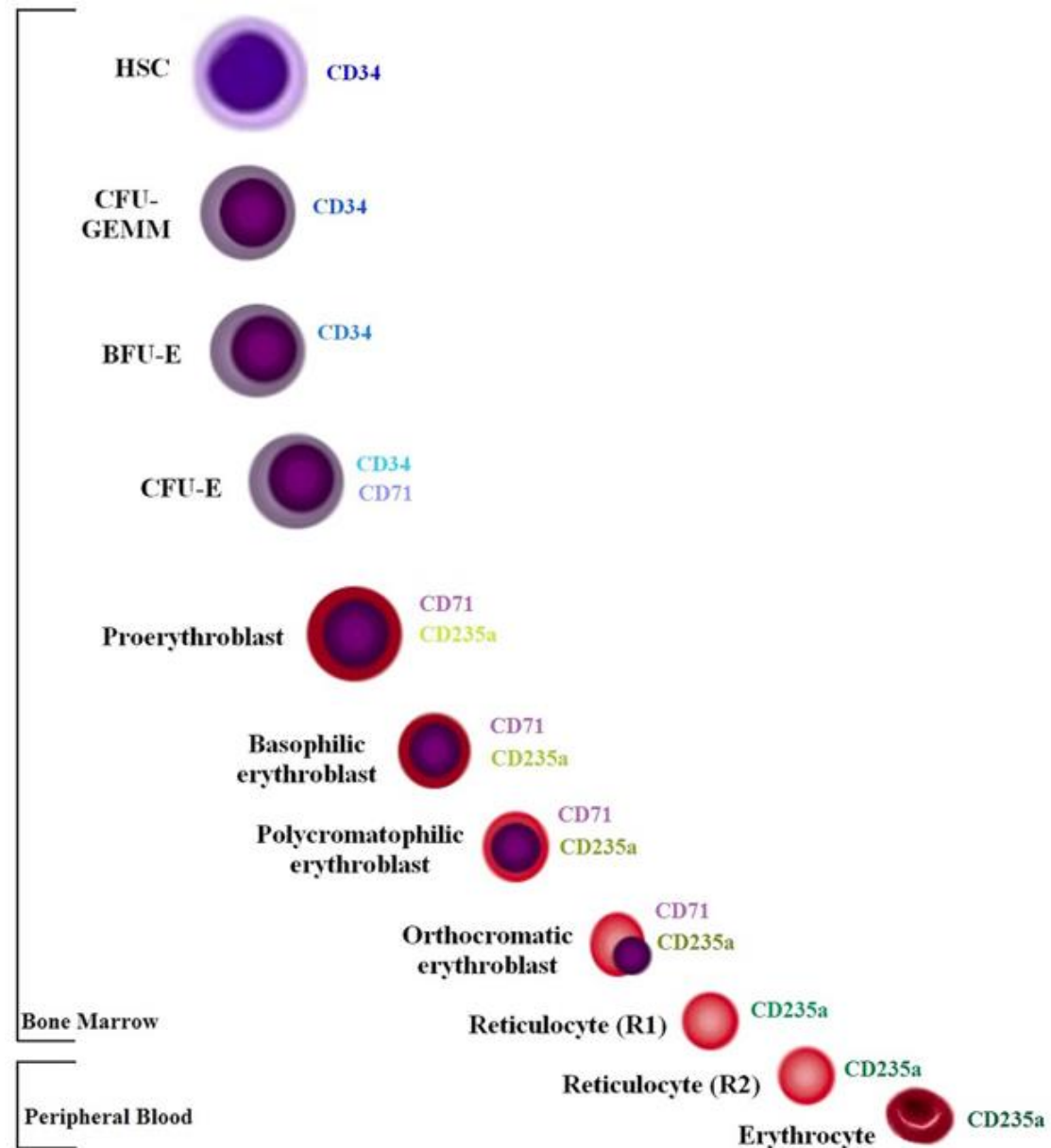
- Η ερυθροποιητίνη (Epo) παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της **ερυθροποίησης**.
- Παράγεται κατά 90% στους νεφρούς και κατά 10% στο ήπαρ και τον μυελό των οστών.
- Μείωση του **οξυγόνου**, αυξάνει την έκφραση του γονιδίου που μεταφράζει την Epo και οδηγεί σε αύξηση παραγωγής **ερυθροκυττάρων**

Erythropoiesis: A homeostatic system

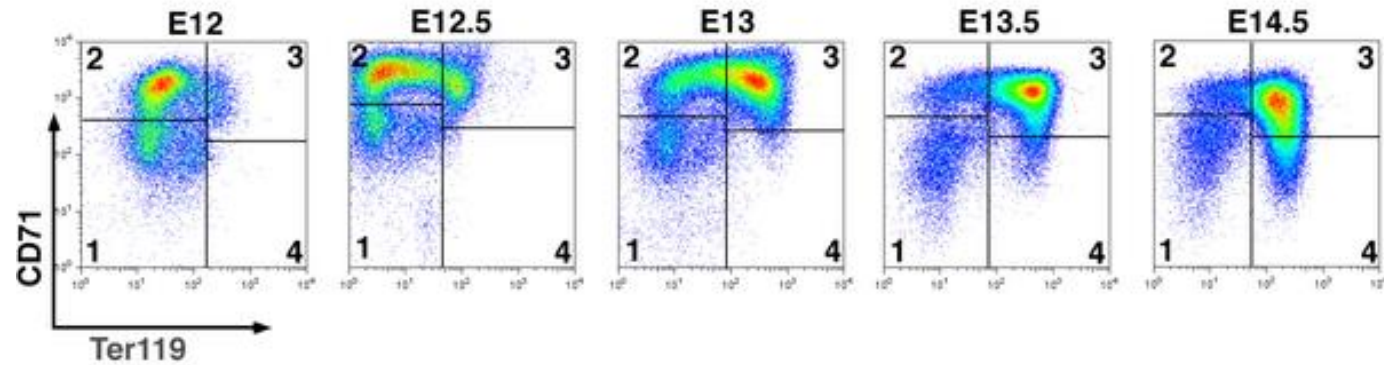


CCF
Medical Illustrator: Beth Halasz ©2016

CD71/Ter119(Cd235a) κατά την ερυθροποίηση



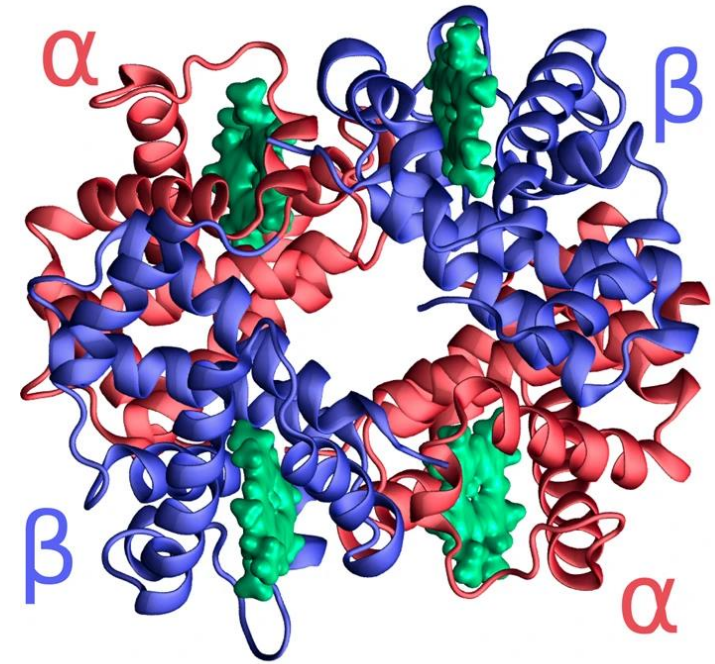
FACS σε κύτταρα συκωτιού εμβρύων ποντικών



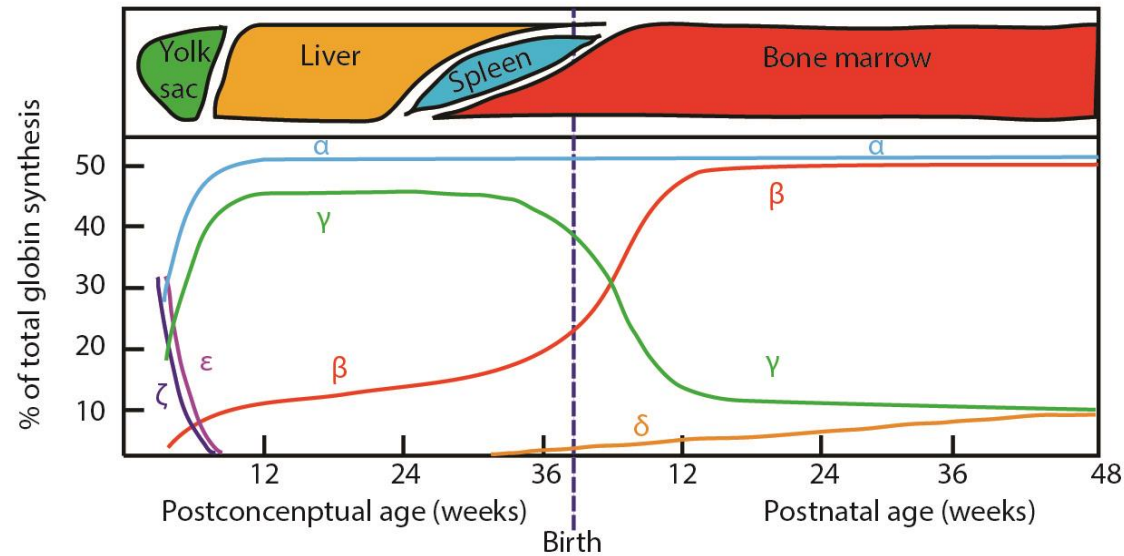
Αιμοσφαιρίνη (Hb)

Η **αιμοσφαιρίνη** είναι η πρωτεΐνη του αίματος που προσδένει το **οξυγόνο**

- Ένα μόριο Hb αποτελείται από 2 ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων (σύμπλεγμα 4 αλυσίδων)
- Τύποι αλυσίδων
 - α , ζ , και θ [ομάδα (cluster) – α αλυσίδων]
 - β , γ , δ και ϵ [ομάδα (cluster) – β αλυσίδων]
- Αλυσίδες: εμφανίζονται διαδοχικά κατά την οντογένεση
- Εμβρυικές αιμοσφαιρίνες: ($\zeta_2\epsilon_2$)
- Εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (Fetal) (HbF = $\alpha_2\gamma_2$)
- Αιμοσφαιρίνη ενήλικα (Adult) (HbA1 = $\alpha_2\beta_2$)
- Αιμοσφαιρίνη ενήλικα (Adult) (HbA2 = $\alpha_2\delta_2$)

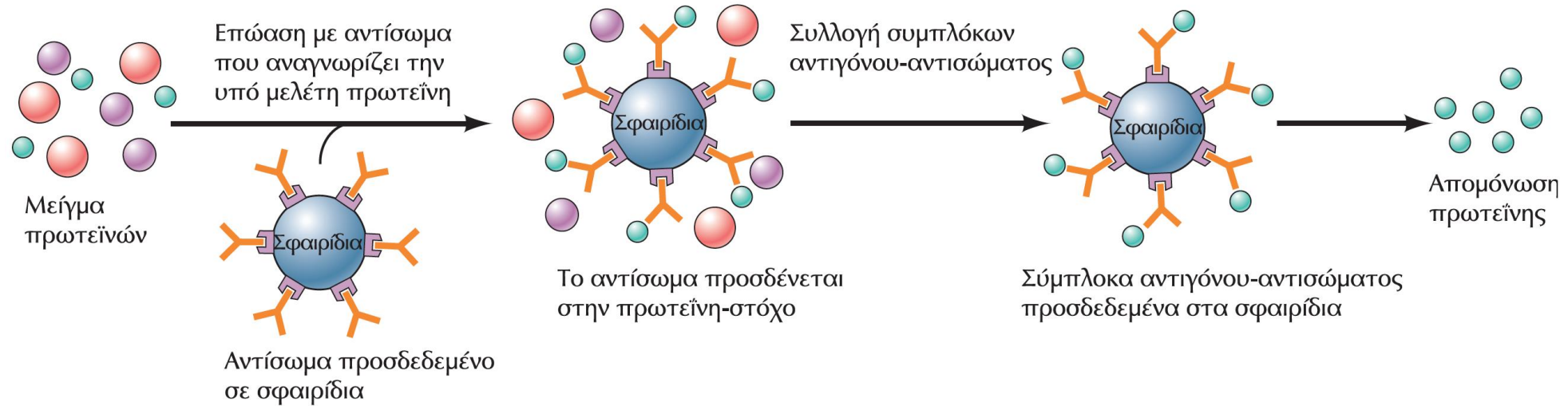


Αιμοσφαιρίνη (Hb)



- ✓ Στο συκώτι του εμβρύου υπάρχει η **Εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (Fetal) (HbF = $\alpha_2\gamma_2$)** η οποία μεταφέρει **οξυγόνο** από το μητρικό αίμα στο έμβρυο
- ✓ Λίγο μετά την γέννηση, η **γ αλυσίδα αντικαθίσταται από την β**, που εκφράζεται στο συκώτι των ενηλίκων (HbA1 = $\alpha_2\beta_2$)
 - **Hemoglobin switch**
- ✓ Στους ενήλικες έχουμε:
 - 1% HbF
 - 97% HbA1
 - 2% HbA2

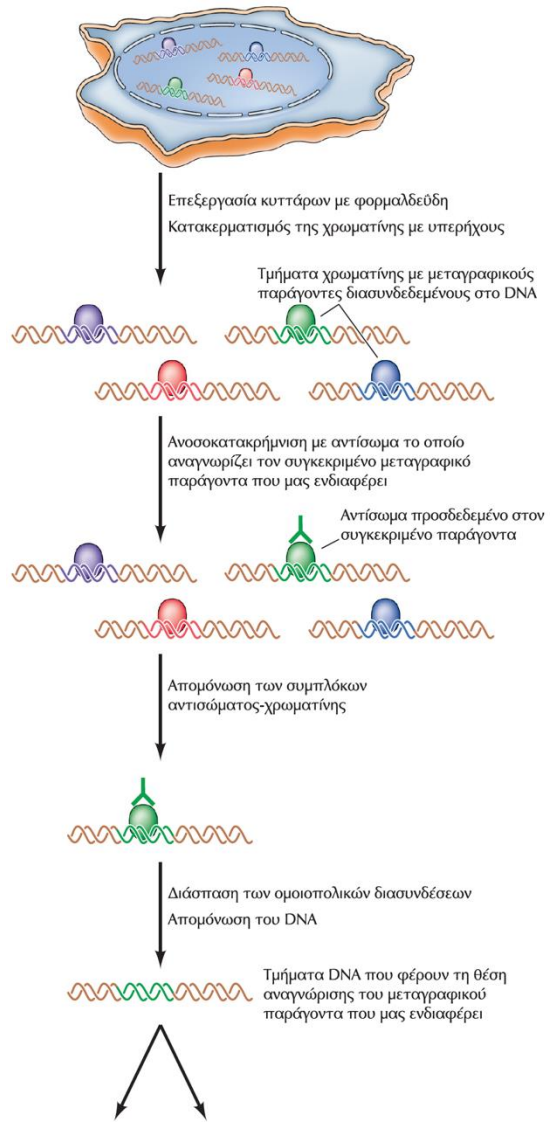
ChIP-seq



ΕΙΚΟΝΑ 5.11 Ανοσοκατακρήμνιση. Ένα μείγμα κυτταρικών πρωτεϊνών επωάζεται με ένα αντίσωμα που είναι προσδεμένο σε σφαιρίδια. Το αντίσωμα σχηματίζει σύμπλοκο με την πρωτεΐνη-αντιγόνο που αναγνωρίζει (υπο-δεικνύεται με πράσινο χρώμα). Τα σφαιρίδια συλλέγονται και έτσι απομονώνονται τα σύμπλοκα αντιγόνου-αντισώματος, από τα οποία κατόπιν απομονώνεται η πρωτεΐνη-στόχος του αντισώματος.



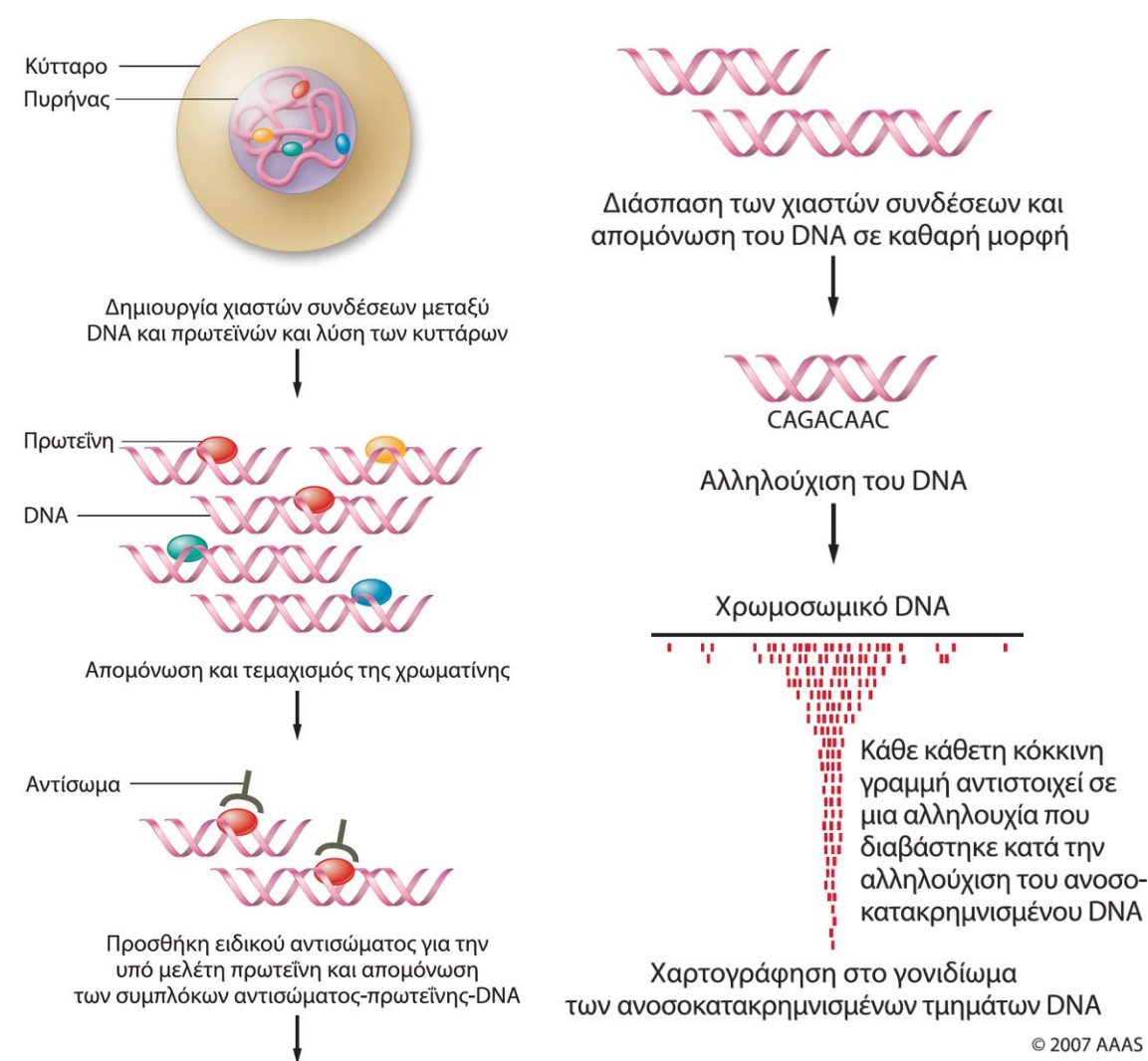
ChIP-Seq -Ανοσοκατακρήμνιση χρωματίνης



Αρχικά, τα κύτταρα υφίστανται επεξεργασία με φορμαλδεΰδη, η οποία προκαλεί την ομοιοπολική διασύνδεση των πρωτεϊνών με τις αλληλουχίες του DNA στις οποίες βρίσκονται συνδεδεμένες *in vivo*. Κατόπιν, απομονώνεται η χρωματίνη και εκτίθεται σε υπερήχους, προκειμένου να τεμαχιστεί σε μικρά κομμάτια μέσου μεγέθους 500 ζευγών βάσεων. Τα κομμάτια αυτά της χρωματίνης επωάζονται με κάποιο αντίσωμα το οποίο αναγνωρίζει έναν συγκεκριμένο μεταγραφικό παράγοντα (ή άλλη πρωτεΐνη). Όσα από αυτά προσδένονται στο αντίσωμα απομονώνονται με ανοσοκατακρήμνιση, όπως περιγράφηκε στην Εικόνα 5.11. Στη συνέχεια, οι ομοιοπολικές διασυνδέσεις που προκάλεσε η φορμαλδεΰδη διασπώνται και το απομονωμένο DNA που περιέχει τις θέσεις πρόσδεσης του υπό έλεγχο μεταγραφικού παράγοντα *in vivo* καθαρίζεται. Κατόπιν, το απομονωμένο DNA είναι δυνατόν να αναλυθεί με PCR προκειμένου να διαπιστωθεί αν μια συγκεκριμένη γονιδιωματική αλληλουχία είναι παρούσα και κατά συνέπεια αποτελεί θέση πρόσδεσης του υπό εξέταση μεταγραφικού παράγοντα. Είναι επίσης δυνατόν να ληφθούν αποτελέσματα σε επίπεδο γονιδιώματος. Για τον σκοπό αυτό, το ανοσοκατακρημνισμένο DNA αναλύεται με αλληλούχιση σε ευρεία κλίμακα ή χρησιμοποιείται ως ιχνηθέτης και υβριδίζεται σε κατάλληλες μικροσυστοιχίες προκειμένου να εντοπιστούν στο σύνολό τους οι θέσεις πρόσδεσης ενός μεταγραφικού παράγοντα *in vivo*.



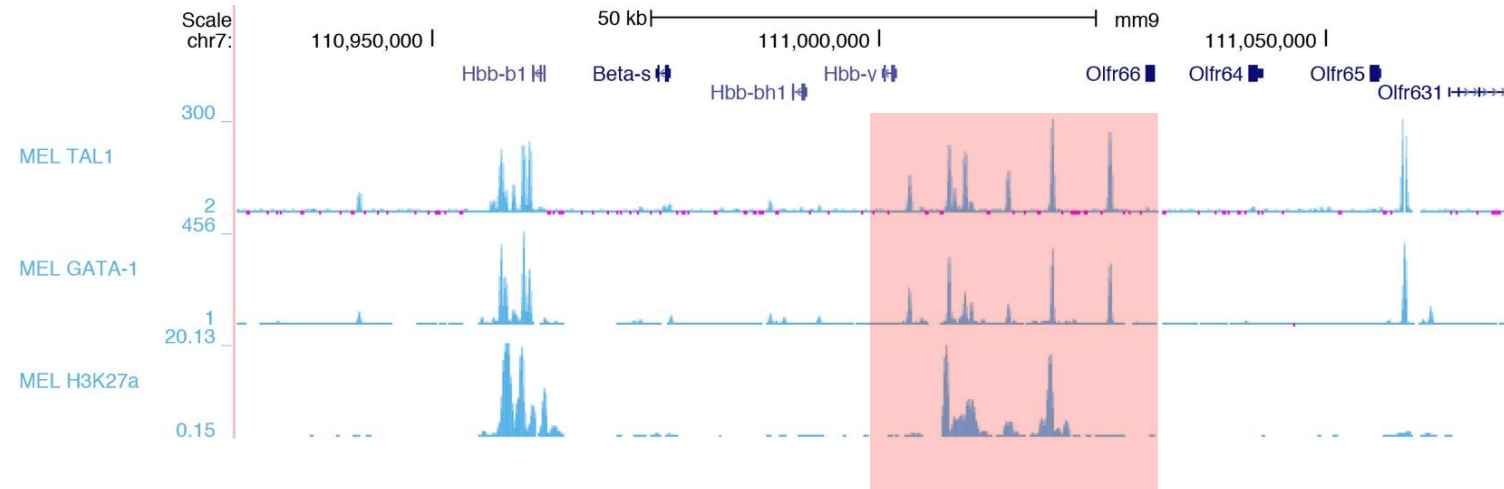
Η μέθοδος ChIP-Seq μας επιτρέπει να προσδιορίσουμε τις γονιδιωματικές θέσεις τις οποίες αναγνωρίζει μια γνωστή πρωτεΐνη πρόσδεσης σε DNA



Αρχικά οι ιστοί ή τα καλλιεργούμενα κύτταρα υφίστανται κατεργασία με φορμαλδεΰδη που δημιουργεί χιαστές συνδέσεις ανάμεσα στο DNA και στις πρωτεΐνες οι οποίες βρίσκονται σε στενή επαφή με αυτό τη χρονική στιγμή που προστίθεται η φορμαλδεΰδη. Η χρωματίνη στη συνέχεια εκχυλίζεται από τα κύτταρα και διασπάται σε μικρά τμήματα. Κατόπιν προστίθεται στο μείγμα ένα αντίσωμα το οποίο ανα-γνωρίζει την υπό μελέτη πρωτεΐνη πρόσδεσης σε DNA. Ακολουθεί ανοσοκατακρήμνιση του συμπλόκου αντισώματος-πρωτεΐνης-DNA, διάσπαση των χιαστών συνδέσεων, απομόνωση του DNA και αλληλούχισή του. Τέλος, με βάση τις αλληλουχίες τους, χαρτογρα-φούνται στο γονιδίωμα τα τμήματα DNA που ανοσοκατακρημνίστηκαν και έτσι προσδιορίζονται οι θέσεις πρόσδεσης της υπό μελέτη πρωτεΐνης στο γονιδίωμα.



Γονίδια globin (Hbb)



Prof Frank Grosveld



Prof Stewart Orkin

Αρχιτεκτονική του γονιδιώματος στην κατανόηση του γονιδιακού ελέγχου

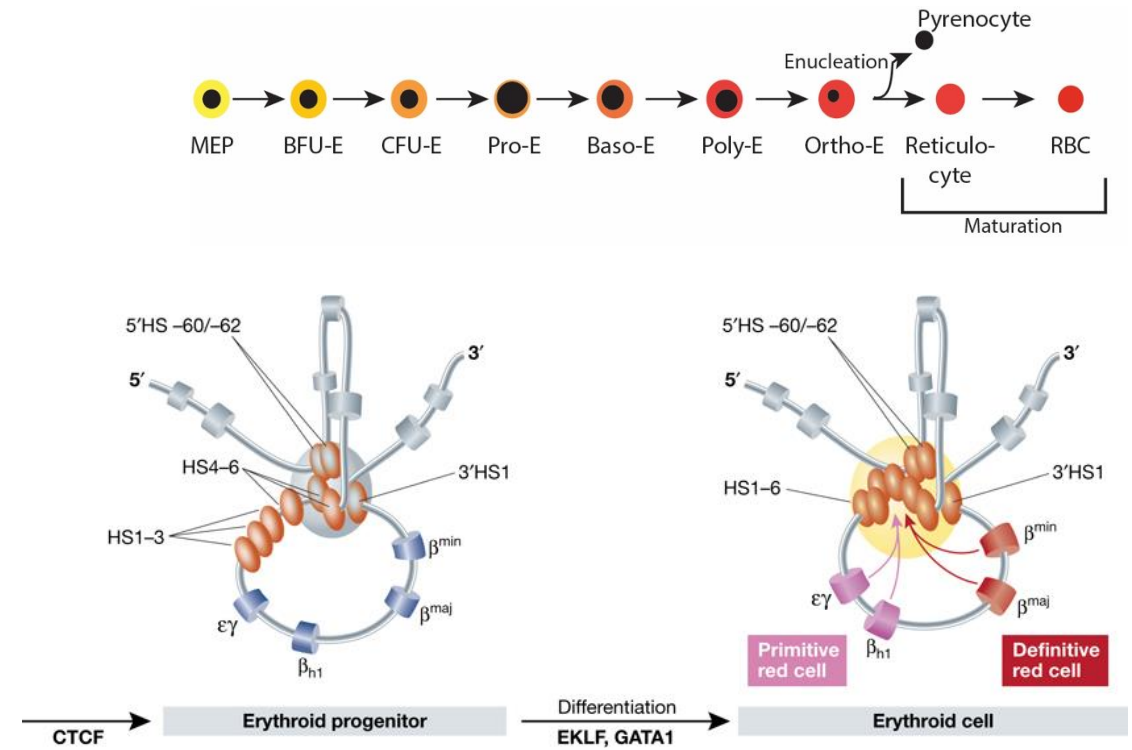
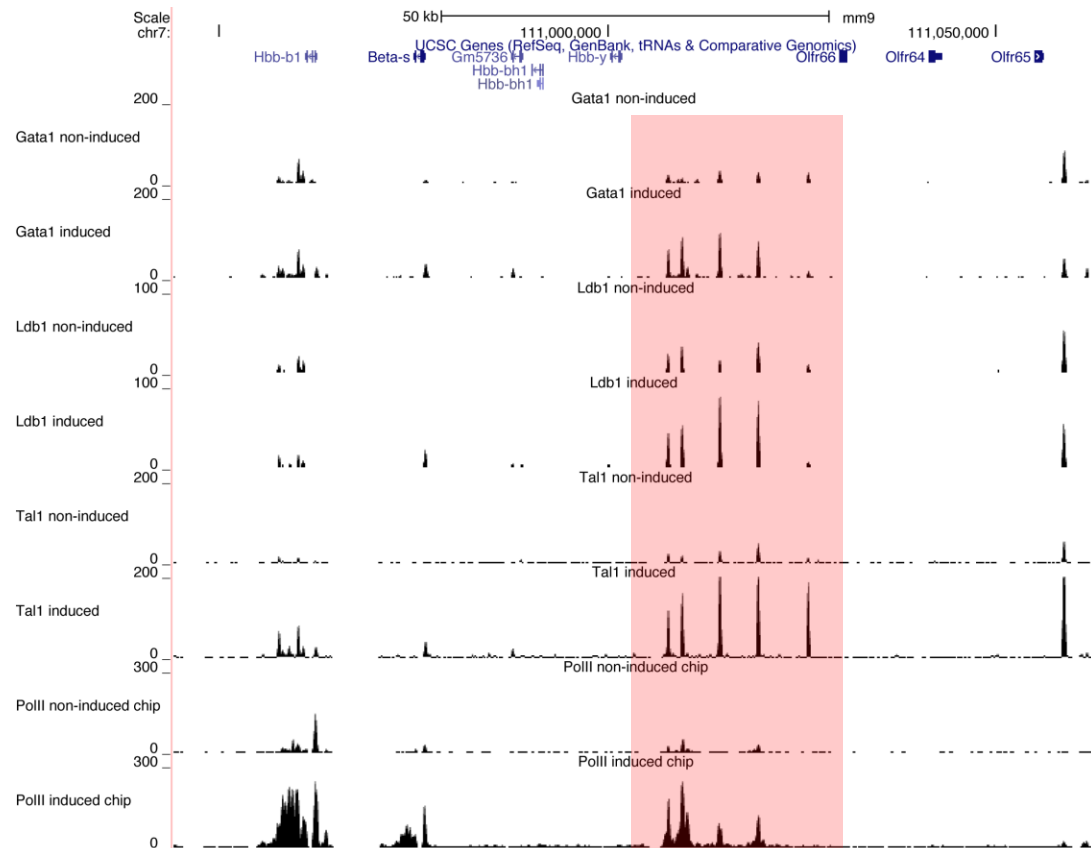


Πως ρυθμίζονται τα γονίδια globin (Hbb);



MEL NI

MEL IN



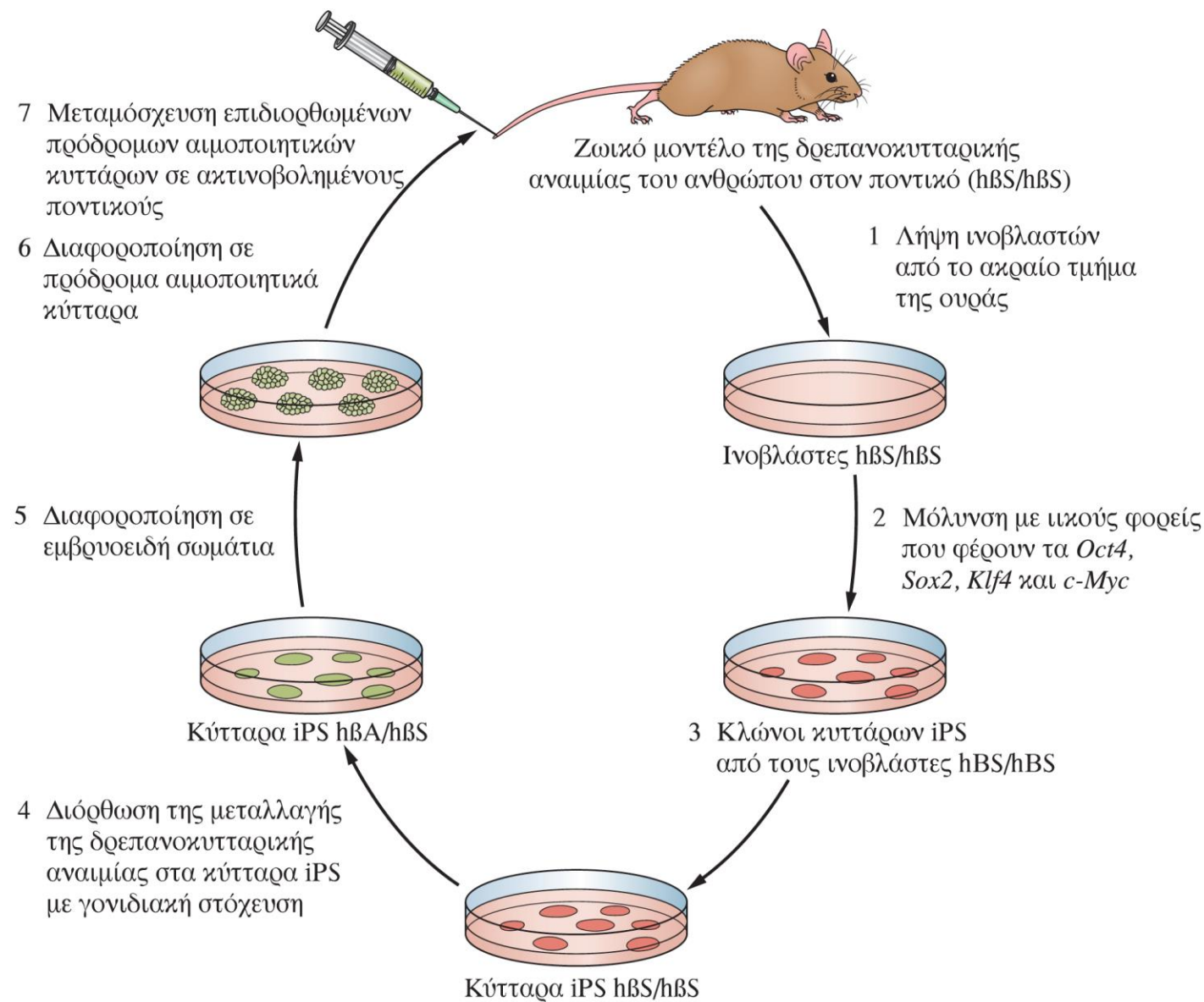
Αιμοσφαιρινοπάθειες

- Η σωστή ρύθμιση των γονιδίων Hbb και Hba είναι σημαντική
- Η μεσογειακή αναιμία ή θαλασσαιμία είναι μια κληρονομική αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος.
- Εντοπίζεται κυρίως στην περιοχή της Μεσογείου Θάλασσας
 - Γιατί?? -> Ελονοσία
- Οφείλεται στην έλλειψη ή στην μετάλλαξη στα γονίδια Hbb, Hba

Αναιμία

- Απώλεια αίματος
- Απλασία του μυελού των οστών
- Έλλειψη βιταμίνης B12
- Αιμόλυση των ερυθροκυττάρων

Αιμοσφαιρινοπάθειες/Θεραπεία?



Αιμοσφαιρινοπάθειες/Θεραπεία?

- Hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH)
 - ✓ Πλεονέκτημα όταν έχουν μεσογειακή αναιμία ή θαλασσαιμία
- Ενεργοποίηση της Εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (Fetal) ($\text{HbF} = \alpha_2\gamma_2$)
 - Μεγάλη έρευνα για τον σκοπό αυτό

Αιμοσφαιρινοπάθειες/Θεραπεία?

Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Anemia

Guido Lucarelli, Antonella Isgrò, Pietro Sodani, and Javid Gaziev

International Center for Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Anemia–Mediterranean
Institute of Hematology, Policlinic of the University of Rome Tor Vergata, Tor Vergata, Italy

Correspondence: g.lucarelli@fondazioneime.org

Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel

Emanuele Angelucci,¹ Susanne Matthes-Martin,² Donatella Baronciani,³ Françoise Bernaudin,⁴ Sonia Bonanomi,⁵ Maria Domenica Cappellini,⁶ Jean-Hugues Dalle,⁷ Paolo Di Bartolomeo,⁸ Cristina Díaz de Heredia,⁹ Roswitha Dickerhoff,¹⁰ Claudio Giardini,¹¹ Eliane Gluckman,¹² Ayad Achmed Hussein,¹³ Naynesh Kamani,¹⁴ Milen Minkov,² Franco Locatelli,¹⁵ Vanderson Rocha,¹⁶ Petr Sedlacek,¹⁷ Frans Smiers,¹⁸ Isabelle Thuret,¹⁹ Isaac Yaniv,²⁰ Marina Cavazzana,^{21,22,23,24} and Christina Peters;^{2,25} on behalf of the EBMT Inborn Error and EBMT Paediatric Working Parties

The NEW ENGLAND JOURNAL of MED

BRIEF REPORT

Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease

Jean-Antoine Ribeil, M.D., Ph.D., Salima Hacein-Bey-Abina, Pharm.D., Ph.D.,
Emmanuel Payen, Ph.D., Alessandra Magnani, M.D., Ph.D.,
Michaela Semeraro, M.D., Ph.D., Elisa Magrin, Ph.D., Laure Caccavelli, Ph.D.,
Benedicte Neven, M.D., Ph.D., Philippe Bourget, Pharm.D., Ph.D.,
Wassim El Nemer, Ph.D., Pablo Bartolucci, M.D., Ph.D., Leslie Weber, M.Sc.,
Hervé Puy, M.D., Ph.D., Jean-François Meritet, Ph.D., David Grevent, M.D.,
Yves Beuzard, M.D., Stany Chrétien, Ph.D., Thibaud Lefebvre, M.D.,
Robert W. Ross, M.D., Olivier Negre, Ph.D., Gabor Veres, Ph.D.,
Laura Sandler, M.P.H., Sandeep Soni, M.D., Mariane de Montalembert, M.D., Ph.D.,
Stéphane Blanche, M.D., Philippe Leboulch, M.D., and Marina Cavazzana, M.D., Ph.D.

Αιμοσφαιρινοπάθειες/Θεραπεία?

nature International weekly journal of science

Home | News & Comment | Research | Careers & Jobs | Current Issue | Archive | Audio & Video

Archive > Volume 550 > Issue 7674 > News > Article

NATURE | NEWS

Chinese scientists fix genetic disorder in cloned human embryos

A method for precisely editing genes in human embryos

David Cyranoski

Protein Cell 2017, 8(11):811–822
DOI 10.1007/s13238-017-0475-6

CrossMark Protein & Cell



SHORT ARTICLE

Correction of β -thalassemia mutant by base editor in human embryos

Puping Liang^{1,2}, Chenhui Ding², Hongwei Sun¹, Xiaowei Xie¹, Yanwen Xu², Xiya Zhang¹, Ying Sun¹, Yuanyan Xiong¹, Wenbin Ma¹, Yongxiang Liu², Yali Wang², Jianpei Fang³, Dan Liu⁴, Zhou Songyang^{1,2,4}, Canquan Zhou², Junjiu Huang^{1,2}

ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-017-00479-7

OPEN

Editing an α -globin enhancer in primary human hematopoietic stem cells as a treatment for β -thalassemia

Sachith Mettananda^{1,2}, Chris A. Fisher¹, Deborah Hay¹, Mohsin Badat¹, Lynn Quek¹, Kevin Clark³, Philip Hublitz³, Damien Downes¹, Jon Kerry¹, Matthew Gosden¹, Jelena Telenius¹, Jackie A. Sloane-Stanley¹, Paula Faustino^{4,5}, Andreia Coelho⁴, Jessica Doondea¹, Batchimeg Usukhbayer¹, Paul Sopp³, Jacqueline A. Sharpe¹, Jim R. Hughes¹, Paresh Vyas^{1,6}, Richard J. Gibbons¹ & Douglas R. Higgs^{1,6}

Λευχαιμίες

- Οξεία μυελογενής λευχαιμία (acute myeloid leukemia, AML)
- Χρόνια μυελογενής λευχαιμία (chronic myeloid leukemia, CML)
- Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (acute lymphoblastic leukaemia, ALL)
- Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία (chronic lymphocytic leukaemia, CLL)

Λευχαιμίες

- **Οξεία μυελογενής λευχαιμία (acute myeloid leukemia, AML)**
 - Επηρεάζει το αίμα και τον μυελό των οστών
 - Αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια που αποικίζουν τον μυελό των οστών και αποτρέπουν την παραγωγή αίματος
 - Πιο συχνά σε ενήλικες από ότι στα παιδιά, και πιο συχνά στους άνδρες από τις γυναίκες.
 - Η AML αντιμετωπίζεται με χημειοθεραπεία.
 - Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης είναι 40%, εκτός από την APL (οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία), που είναι πάνω από 90%.
 - Οι υπότυποι της AML περιλαμβάνουν την οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, την οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία, και την οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία.

Διάφορες κατηγορίες AML

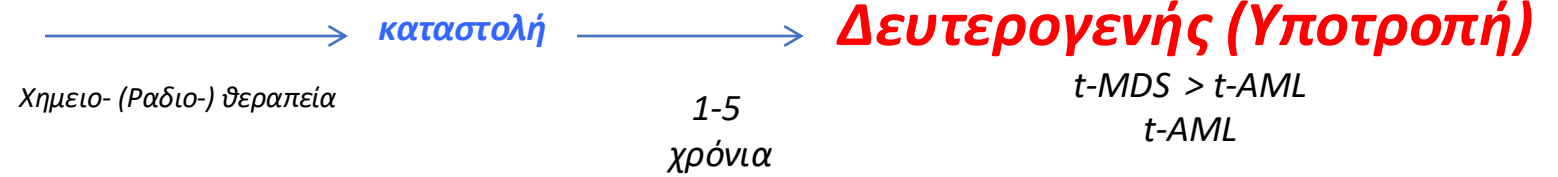
Table 1. Proposed Genomic Classification of Acute Myeloid Leukemia (AML).

Genomic Subgroup	Frequency in the Study Cohort (N=1540)	Most Frequently Mutated Genes*
	no. of patients (%)	gene (%)
AML with <i>NPM1</i> mutation	418 (27)	<i>NPM1</i> (100), <i>DNMT3A</i> (54), <i>FLT3</i> ^{ITD} (39), <i>NRAS</i> (19), <i>TET2</i> (16), <i>PTPN11</i> (15)
AML with mutated chromatin, RNA-splicing genes, or both†	275 (18)	<i>RUNX1</i> (39), <i>MLL</i> ^{PTD} (25), <i>SRSF2</i> (22), <i>DNMT3A</i> (20), <i>ASXL1</i> (17), <i>STAG2</i> (16), <i>NRAS</i> (16), <i>TET2</i> (15), <i>FLT3</i> ^{ITD} (15)
AML with <i>TP53</i> mutations, chromosomal aneuploidy, or both‡	199 (13)	Complex karyotype (68), <i>-5/5q</i> (47), <i>-7/7q</i> (44), <i>TP53</i> (44), <i>-17/17p</i> (31), <i>-12/12p</i> (17), <i>+8/8q</i> (16)
AML with <i>inv(16)(p13.1;q22)</i> or <i>t(16;16)(p13.1;q22)</i> ; <i>CBFB-MYH11</i>	81 (5)	<i>inv(16)</i> (100), <i>NRAS</i> (53), <i>+8/8q</i> (16), <i>+22</i> (16), <i>KIT</i> (15), <i>FLT3</i> ^{TKD} (15)
AML with biallelic <i>CEBPA</i> mutations	66 (4)	<i>CEBPA</i> ^{biallelic} (100), <i>NRAS</i> (30), <i>WT1</i> (21), <i>GATA2</i> (20)
AML with <i>t(15;17)(q22;q12)</i> ; <i>PML-RARA</i>	60 (4)	<i>t(15;17)</i> (100), <i>FLT3</i> ^{ITD} (35), <i>WT1</i> (17)
AML with <i>t(8;21)(q22;q22)</i> ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	60 (4)	<i>t(8;21)</i> (100), <i>KIT</i> (38), <i>-Y</i> (33), <i>-9q</i> (18)
AML with <i>MLL</i> fusion genes; <i>t(x;11)(x;q23)§</i>	44 (3)	<i>t(x;11q23)</i> (100), <i>NRAS</i> (23)
AML with <i>inv(3)(q21q26.2)</i> or <i>t(3;3)(q21;q26.2)</i> ; <i>GATA2</i> , <i>MECOM(EVI1)</i>	20 (1)	<i>inv(3)</i> (100), <i>-7</i> (85), <i>KRAS</i> (30), <i>NRAS</i> (30), <i>PTPN11</i> (30), <i>ETV6</i> (15), <i>PHF6</i> (15), <i>SF3B1</i> (15)
AML with <i>IDH2</i> ^{R172} mutations and no other class-defining lesions	18 (1)	<i>IDH2</i> ^{R172} (100), <i>DNMT3A</i> (67), <i>+8/8q</i> (17)
AML with <i>t(6;9)(p23;q34)</i> ; <i>DEK-NUP214</i>	15 (1)	<i>t(6;9)</i> (100), <i>FLT3</i> ^{ITD} (80), <i>KRAS</i> (20)
AML with driver mutations but no detected class-defining lesions	166 (11)	<i>FLT3</i> ^{ITD} (39), <i>DNMT3A</i> (16)
AML with no detected driver mutations	62 (4)	
AML meeting criteria for ≥2 genomic subgroups	56 (4)	

Η θεραπεία δεν είναι πάντα αθώα

Πρωτογενής Καρκίνος

Στήθους, Ωοθήκες,
Λέμφωμα,
Λευχαιμία
....



t-MDS > t-AML
t-AML

- TP53 μεταλλάξεις (~30%)
- Ch5 ή Ch7 (70 - 90%)
- Μειωμένη απόκριση στην χημειοθεραπεία

>> Άσχημη πρόγνωση

Καρκίνος σε καταστολή: 28-50 %
(cf. de novo AML: 55-80%)

Λευχαιμίες

- **Χρόνια μυελογενής λευχαιμία (chronic myeloid leukemia, CML)**
 - Επηρεάζει το αίμα και τον μυελο των οστων
 - Αυξημένος αριθμός ανώριμων λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα
 - Λόγω ανωριμότητας δεν μπορούν να πολεμήσουν λοιμωξεις
 - Συχνά επηρεάζει τους ενήλικες άνω των 55 ετών. Μερικές φορές παρουσιάζεται σε νεότερους ενήλικες, αλλά σχεδόν ποτέ δεν επηρεάζει τα παιδιά.
 - Τα δύο τρίτα των επηρεαζόμενων ανθρώπων είναι άνδρες. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης είναι 75%.
 - Είναι ανίατη, αλλά υπάρχουν πολλές αποτελεσματικές θεραπείες. Ένας υπότυπος η Β-κυττάρων χρόνια προλεμφοκυτταρική λευχαιμία είναι μια πιο επιθετική ασθένεια.

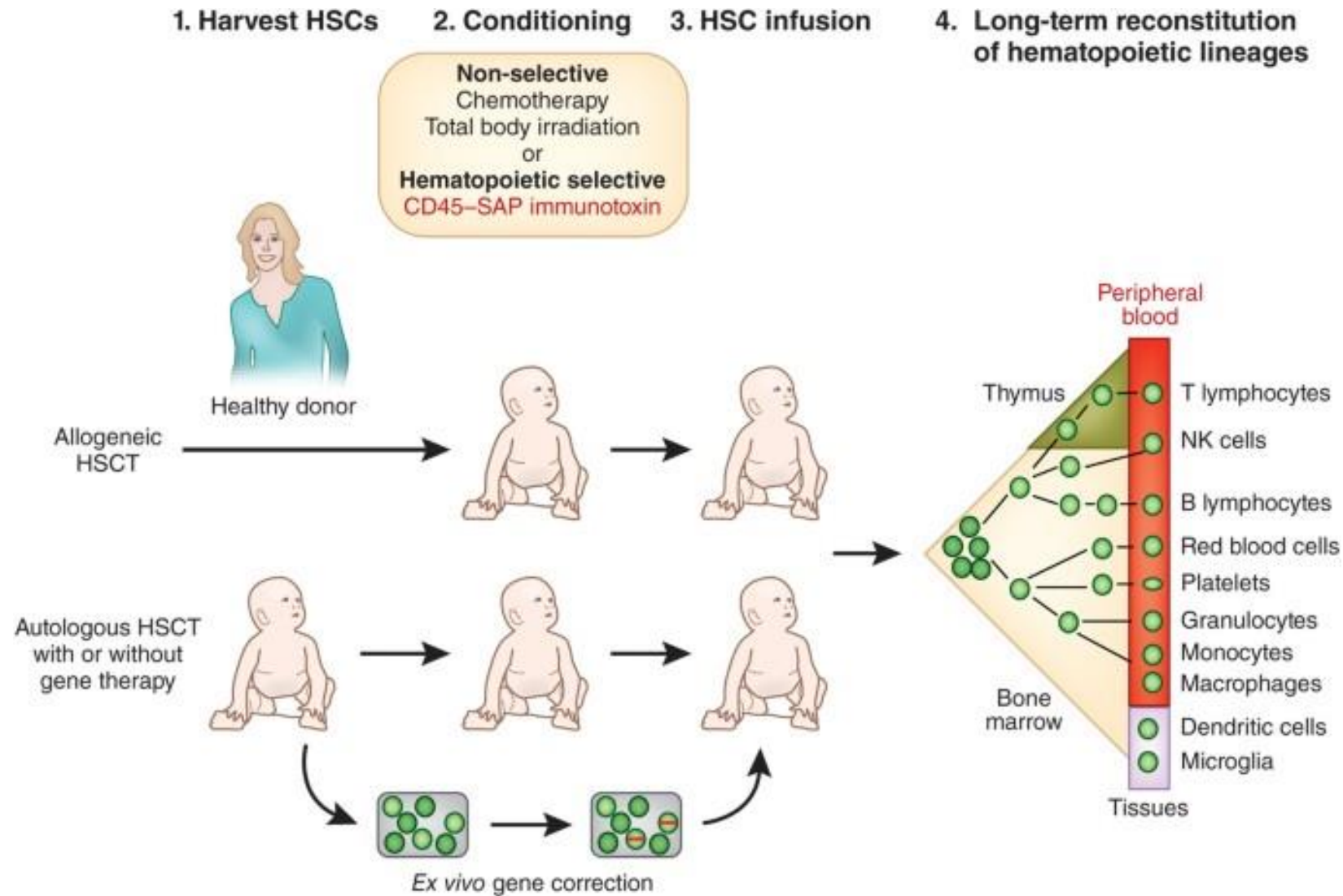
Λευχαιμίες

- **Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (acute lymphoblastic leukaemia, ALL)**
 - Αυξημένος αριθμός ανώριμων λευκοκυττάρων γνωστά ως λεμφοβλάστες
 - Αποικίζουν τον μυελό των οστών και αποτρέπουν την παραγωγή αίματος
 - Λόγω ανωριμότητας δεν μπορούν να πολεμήσουν λοιμώξεις
 - Αυτή η ασθένεια επηρεάζει και τους ενήλικες, ιδιαίτερα, εκείνους ηλικίας 65 ετών και άνω.
 - Οι θεραπείες περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.
 - Τα ποσοστά επιβίωσης διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία: 85% στα παιδιά και 50% στους ενήλικες.

Λευχαιμίες

- **Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία (chronic lymphocytic leukaemia, CLL)**
 - Αργός αναπτυσσόμενος καρκίνος
 - Επηρεάζει τα β-λεμφοκύτταρα
 - Αποτελεί την πιο συχνή λευχαιμία στους ενήλικες, και την πιο σημαντική στη Δυτική Ευρώπη, φτάνοντας το 30% όλων των λευχαιμιών.
 - Εμφανίζεται κυρίως στους πιο ηλικιωμένους, με το 85% των περιστατικών να διαγιγνώσκονται σε άτομα άνω των 55 ετών, με διάμεση ηλικία αυτή των 72 ετών.
 - Μόλις το 2% των ασθενών είναι κάτω των 40 ετών.
 - Παρατηρείται επικράτηση των αρρένων σε αναλογία 2:1.
 - Στην Ελλάδα, εκτιμάται ότι διαγιγνώσκονται περισσότερα από 300 νέα περιστατικά το χρόνο.

Θεραπεία με βλαστοκύτταρα

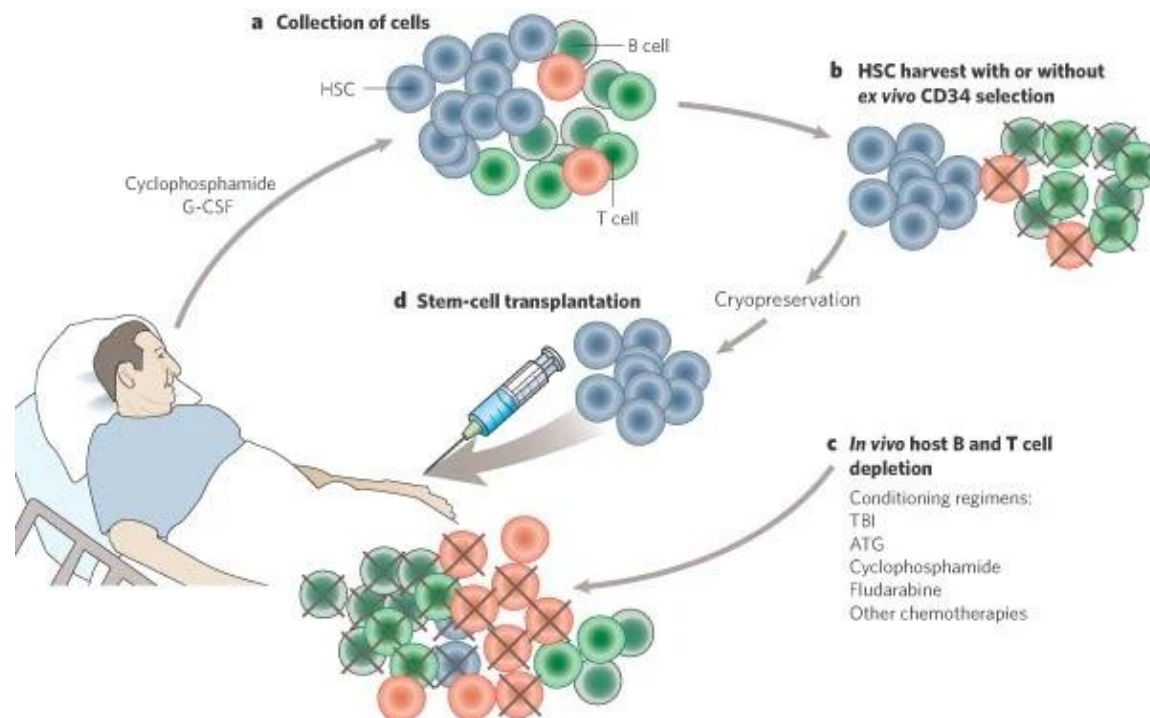


- ☐ Αυτόλογη μεταμόσχευση
- ☐ Ετερόλογη μεταμόσχευση

Θεραπεία με βλαστοκύτταρα

☐ Αυτόλογη μεταμόσχευση

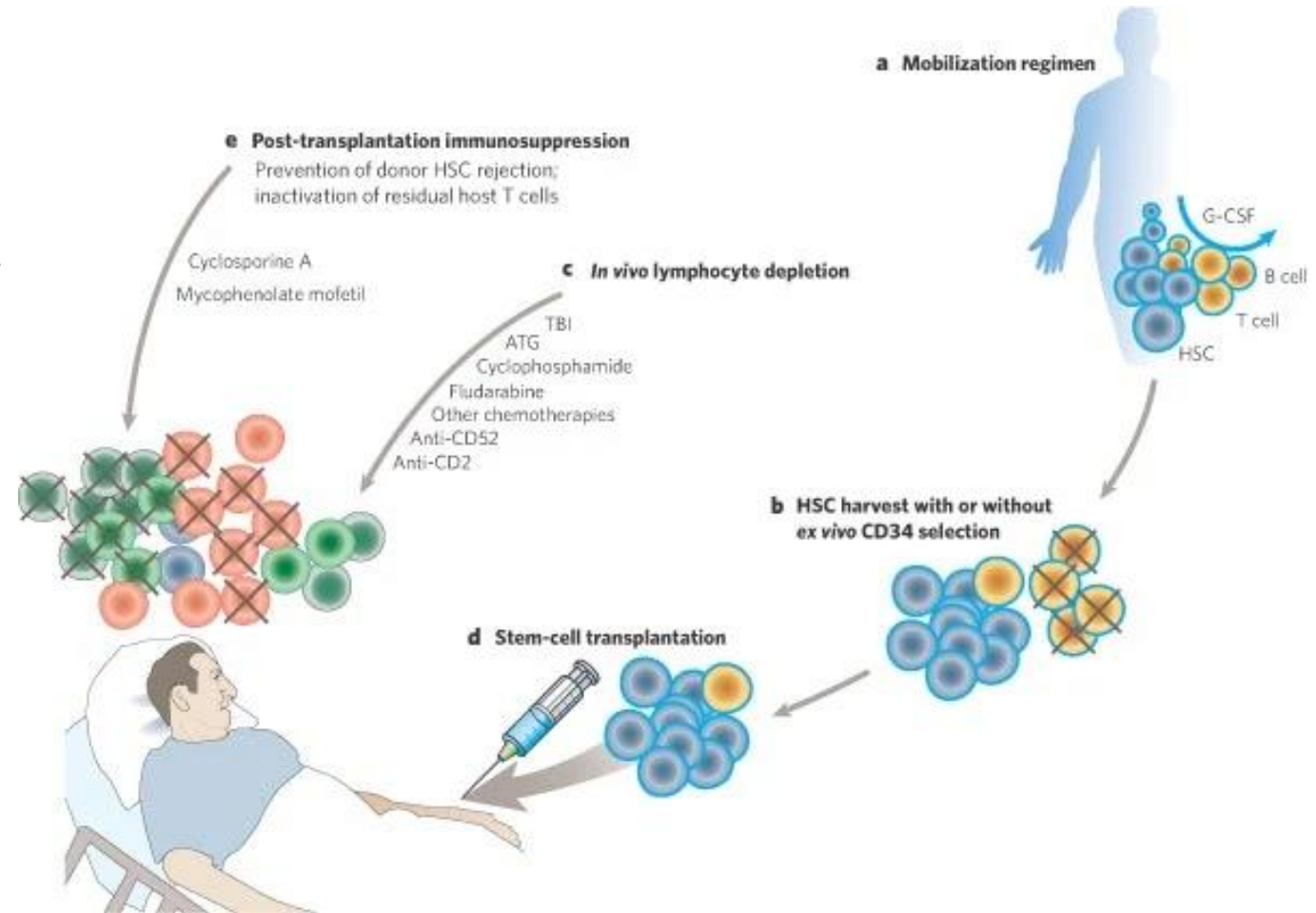
- ✓ Τα βλαστικά κύτταρα προέρχονται από τον ίδιο τον οργανισμό που λαμβάνει την μεταμόσχευση.
- ✓ Συλλέγονται από τον ασθενή όταν είναι ελεύθερος από οποιοδήποτε σύμπτωμα ασθένειας (ή η νόσος του είναι σε ύφεση), μετά τη συμβατική χημειοθεραπεία ή άλλη θεραπεία.
- ✓ Τα βλαστικά κύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν αμέσως μετά τη συλλογή.
- ✓ Μπορούν επίσης να καταψυχθούν, αποθηκευτούν και να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον εάν χρειαστεί.
- ✓ Η αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων ονομάζεται επίσης υποστηρικτική θεραπεία βλαστικών κυττάρων, μιας και τα βλαστικά κύτταρα προέρχονται από τον ίδιο οργανισμό.



Θεραπεία με βλαστοκύτταρα

☐ Ετερόλογη μεταμόσχευση

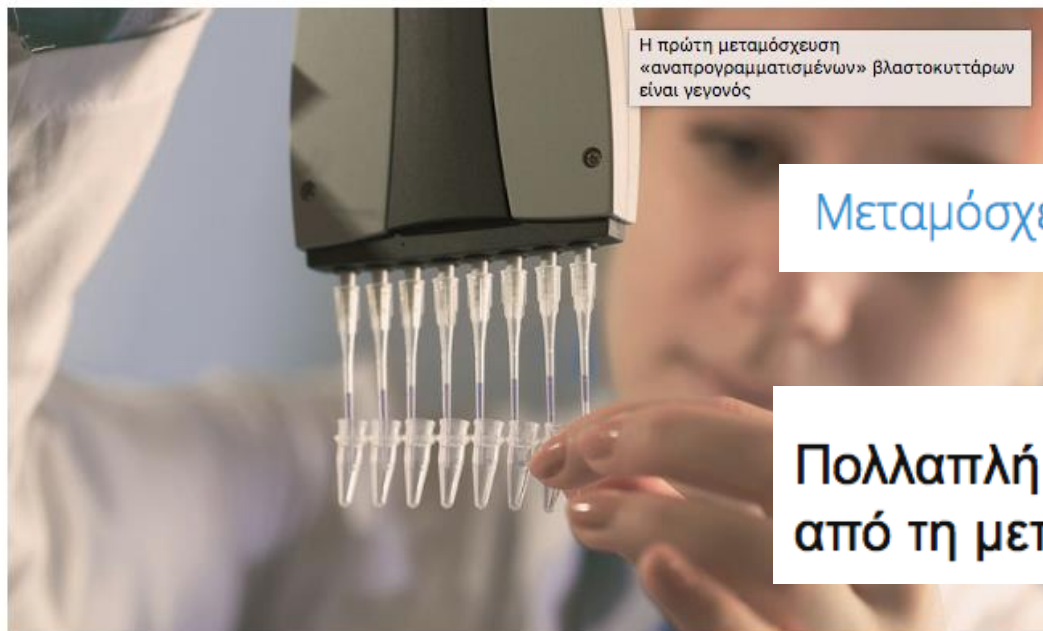
- ✓ Τα βλαστικά κύτταρα που χρησιμοποιούνται για τη μεταμόσχευση προέρχεται από κάποιον άλλο οργανισμό - ενός δότη.
- ✓ Στενός συγγενής, όπως αδελφός ή αδελφή, όπου υπάρχει μεγάλη πιθανότητα συμβατότητας.
- ✓ Οι μη συγγενείς δότες πρέπει να ταυτοποιούνται με τους ασθενείς που χρειάζονται μεταμόσχευση.



Η πρώτη μεταμόσχευση «αναπρογραμματισμένων» βλαστοκυττάρων είναι γεγονός

30/03/2017 20:15

Like 0 Share



Η πρώτη μεταμόσχευση «αναπρογραμματισμένων» βλαστοκυττάρων είναι γεγονός

Μεταμόσχευση Οφθαλμικών Βλαστοκυττάρων

Πολλαπλή σκλήρυνση: Οφέλη και κίνδυνοι από τη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων

Ένας ηλικιωμένος Ιάπωνας έγινε ο πρώτος άνθρωπος στον κόσμο στον οποίο εμφυτεύθηκαν αναπρογραμματισμένα **βλαστικά κύτταρα**, όχι δικά του αλλά προερχόμενα από δωρητή, προκειμένου να θεραπευτεί η **εκφύλιση της ωχράς κηλίδας** στα μάτια του.

Πρώτη απόπειρα μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων σε αναπτυσσόμενα έμβρυα

Κίνδυνοι σε μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων

- Οι λοιμώξεις
 - Εντατική χημειοθεραπεία -> χαμηλή ανοσία -> λοιμώξεις.
- Αιμορραγία ως αποτέλεσμα του χαμηλού επιπέδου των αιμοπεταλίων μετά τη χημειοθεραπεία.
- Σε περίπτωση ετερόλογης μεταμόσχευσης υπάρχει κάποιος κίνδυνος η ταυτοποίηση του αίματος του δότη με του ασθενή να μην είναι τέλεια, και τα κύτταρα του δότη να αντιδράσουν με τα κύτταρα του ασθενούς.
 - Αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή -> πολύ σοβαρή κατάσταση.
- Σπάνια, τα μεταμοσχευμένα βλαστικά κύτταρα αποτυγχάνουν να λειτουργήσουν.
- Υπάρχει κίνδυνος βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων παρενεργειών από την έντονη χημειοθεραπεία (και / ή ακτινοθεραπεία).

Βλαστοκύτταρα και μεταμοσχεύσεις υπό το φως της Βιοηθικής

Βιοηθική

