

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Εφαρμογές των βλαστοκυττάρων στη μελέτη και στη θεραπεία νευροεκφυλιστικών παθήσεων

Τα βλαστοκύτταρα συνιστούν πηγή προέλευσης όλων των διαφοροποιημένων κυττάρων ενός οργανισμού, καθώς από τη δημιουργία του ζυγώτη και της βλαστοκύστης έως τον ώριμο ιστό και τα γειτονικά όργανα συνοδεύουν όλα τα στάδια ωρίμανσης ενός οργανισμού. Με βάση τις ιδιότητές τους ταξινομούνται σε διάφορες κατηγορίες, οι οποίες συμβάλλουν στη διατήρηση της ακεραιότητας του σώματος. Παράλληλα, αναλύοντας τις εν λόγω ιδιότητες μικροσκοπικά, καθώς και τις χημικές ενώσεις οι οποίες σχετίζονται με αυτές, διαμορφώνονται νέα μονοπάτια στον τομέα της έρευνας που ασχολείται με την αντιμετώπιση και τη θεραπεία πληθώρας ασθενειών. Οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις αφορούν ολοένα και μεγαλύτερο ποσοστό του ανθρώπινου πληθυσμού. Γι' αυτόν τον λόγο, η μελέτη της χρήσης των βλαστοκυττάρων για τη θεραπεία αυτών των παθήσεων αποτελεί στόχο της παρούσας βιβλιογραφικής εργασίας.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μια μείζονος σημασίας εξέλιξη στη βιοϊατρική έρευνα, στις αρχές του 21ου αιώνα, ήταν η ανακάλυψη ορισμένων κυττάρων τόσο σε ανθρώπινα έμβρυα όσο και σε ενήλικες, τα οποία έχουν την ικανότητα να διαφοροποιηθούν σε ένα μεγάλο εύρος τύπων κυττάρων και ιστών. Η επιστημονική κοινότητα, από το παρελθόν, έχει αναγνωρίσει τη δυναμική της χρήσης του αμνιακού και του χοριακού ιστού για θεραπευτικούς σκοπούς. Το 1910 αναφέρθηκε για πρώτη φορά ότι οι εμβρυϊκές μεμβράνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως χειρουργικά υλικά σε μεταμοσχεύσεις δέρματος.¹ Από τότε η χρήση των αμνιακών μεμβρανών στη Χειρουργική έχει επεκταθεί, περιλαμβάνοντας τη θεραπεία των δερματικών τραυμάτων, των εγκαυμάτων, των χρονίων ελκών των κάτω άκρων, καθώς και την πρόληψη της ατελούς

προσκόλλησης ιστών κατά τη χειρουργική διαδικασία και πολλές άλλες εφαρμογές.

Τα βλαστοκύτταρα είναι κύτταρα με μεγάλη ικανότητα διαφοροποίησης και ικανότητα αυτοαναγέννησης. Όταν απομονώνονται βρίσκονται σε αδιαφοροποίητη κατάσταση, αλλά μπορούν με κατάλληλο τρόπο να διαφοροποιηθούν σε όλους τους εξειδικευμένους ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Το γεγονός ότι η διαφοροποίησή τους μπορεί να γίνει εξωσωματικά, σε εργαστηριακές συνθήκες, υποδηλώνει ότι υπάρχει η δυνατότητα παρασκευής λειτουργικών ιστών με χρήση ελάχιστου πρωτογενούς υλικού. Οι ιστοί αυτοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιδιόρθωση ή την ανάπλαση οργάνων που έχουν υποστεί βλάβη.

Κατά τη γονιμοποίηση δημιουργείται ο ζυγώτης, από τον οποίο μετά από διαιρέσεις προκύπτει η βλαστοκύστη,

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2025, 42(2):160-170
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2025, 42(2):160-170

Γ. Καραπαναγιωτίδου,¹
Α. Καμάτσου,²
Κ.Α. Κυριαζίδης,²
Μ.Α. Κυριαζίδη,²
Β. Παπαλιάγκας,¹
Μ. Χατζηδημητρίου¹

¹Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών,
Σχολή Επιστημών Υγείας, Διεθνές
Πανεπιστήμιο της Ελλάδος,
Θεσσαλονίκη

²Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών
Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Stem cells applications in the study
and treatment of neurodegenerative
diseases

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Βλαστοκύτταρα
Διαφοροποίηση
Εφαρμογές
Θεραπεία
Νευροεκφυλιστικές παθήσεις

Υποβλήθηκε 31.1.2024

Εγκρίθηκε 17.2.2024

αποτελούμενη από τρεις εμβρυϊκές στοιβάδες που σχηματίζονται μετά τη γαστριδίωση: το ενδόδερμα, το μεσόδερμα και το εξώδερμα.² Κάθε μία από αυτές αντιστοιχεί σε ξεχωριστή ομάδα οργάνων κατά την ανάπτυξη του εμβρύου. Τα κύτταρα άωρης μορφής που βρίσκονται σε συγκεκριμένους ιστούς και όργανα κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου ονομάζονται προγονικά κύτταρα και λειτουργούν ως πηγή προέλευσης ώριμων διαφοροποιημένων κυττάρων εκείνης της περιοχής.³

2. ΤΥΠΟΙ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Το επίπεδο ωριμότητας των βλαστοκυττάρων καθορίζει τον τύπο τους και τα διακρίνει σε παντοδύναμα, ολοδύναμα, πολυδύναμα, ολιγοδύναμα και μονοδύναμα βλαστοκύτταρα. Συνοπτικά, τα παντοδύναμα κύτταρα προκύπτουν κατά την ένωση των δύο γαμετών και δημιουργούν τον πλακούντα από τον εξωεμβρυϊκό ιστό και το έμβρυο από τον εμβρυϊκό ιστό. Τα ολοδύναμα, ή αλλιώς εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (embryonic stem cells, ESCs), βρίσκονται στις στοιβάδες της βλαστοκύστης και εξειδικεύονται περαιτέρω ώστε να τις διαχωρίσουν,⁴ ενώ από τα πολυδύναμα κύτταρα των ιστών του ατόμου προέρχεται η εξειδίκευση οποιουδήποτε κυττάρου αντιστοιχεί σε μία μόνο στοιβάδα της προϋπάρχουσας βλαστοκύστης. Τα ολιγοδύναμα βλαστοκύτταρα σχετίζονται με τον σχηματισμό ενός συγκεκριμένου ιστού. Κατ' επέκταση, προκύπτουν κυτταρικές σειρές εστιάζοντας σε ένα μόνο όργανο ή ιστό. Τέλος, τα μονοδύναμα έχουν περιθώριο εξειδίκευσης σε έναν τύπο κυττάρου, δηλαδή μίας μόνο κυτταρικής σειράς.⁵

2.1. Ιδιότητες των βλαστοκυττάρων

Τα ενήλικα βλαστοκύτταρα (adult stem cells, ASCs) που βρίσκονται σε συγκεκριμένο ιστό έχουν την ιδιότητα να παραμένουν αδρανή μέχρι τη στιγμή που ο ιστός θα χρειαστεί επί πλέον εξειδικευμένα κύτταρα. Τότε τα βλαστοκύτταρα του ιστού υφίστανται ασύμμετρο πολλαπλασιασμό, οδηγώντας στη δημιουργία ώριμων κυττάρων που θα αντικαταστήσουν τα κατεστραμμένα, αλλά και βλαστοκύτταρα ίδιου επιπέδου ωριμότητας, με σκοπό να διατηρηθεί η παρουσία και ο αριθμός τους στον ιστό.⁶

Τα βλαστοκύτταρα εντοπίζονται σε ειδικές περιοχές, θώκους (niches), εντός του ιστού, σε ένα ειδικό περιβάλλον που τα διατηρεί αδιαφοροποίητα και διαφοροποιούνται μόνο με ειδικά ερεθίσματα ύστερα από τραυματισμό του ιστού.⁷ Απουσία ερεθίσματος συγκεκριμένων χημικών ουσιών παραμένει ο συμμετρικός πολλαπλασιασμός των βλαστοκυττάρων, δηλαδή η παραγωγή δύο όμοιων κυττάρων με το αρχικό.

Τα τελευταία έτη γίνεται ολοένα και μεγαλύτερη αναφορά στα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (induced pluripotent stem cells, iPSCs), δηλαδή κύτταρα που επιστρέφουν στην αδιαφοροποίητη κατάσταση μετά την παρεμβολή ειδικών χημικών παραγόντων, με αποτέλεσμα να αντιστρέφουν τη διαδικασία διαφοροποίησής τους. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργούνται αδιαφοροποίητα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα από ώριμα κύτταρα ενός ατόμου, τα οποία συμβάλλουν σημαντικά στη θεραπεία του, αποφεύγοντας την απόρριψη ενός μοσχεύματος.⁸

Χάρη στα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (hematopoietic stem cells, HSCs) δημιουργούνται ώριμα αιμοποιητικά κύτταρα, ενώ, αντίστοιχα, τα νευρικά βλαστοκύτταρα (neural stem cells, NSCs) οδηγούν σε μια ποικιλία κυτταρικών μορφών που σχετίζονται με τον νευρικό ιστό, όπως είναι τα δένδροκύτταρα. Παράλληλα, τα μεσεγγυματικά βλαστοκύτταρα (mesenchymal stem cells, MSCs) δρουν ως πολυδύναμα κύτταρα. Επομένως, η εξειδίκευσή τους μπορεί να ακολουθήσει μια μεγαλύτερη ποικιλία μονοπατιών που σχετίζονται και με τις τρεις βλαστικές στοιβάδες.^{9,10}

Εξ ίσου αξία παρατήρησης χαρακτηριστικά βρίσκονται στα καρκινικά βλαστικά κύτταρα (cancer stem cells, CSCs), στα οποία οφείλεται ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των κυττάρων του ιστού, ανεξάρτητα από τη δυσλειτουργία γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη του όγκου. Παρ' όλα αυτά, τα επιστημονικά ευρήματα μέχρι σήμερα αναφέρονται στο γεγονός ότι τα καρκινικά βλαστοκύτταρα δεν έχουν σταθερότητα ως προς τον πληθυσμό τους, ενώ η συχνότητα ύπαρξης και η ποικιλομορφία του φαινοτύπου τους στη βιολογία του καρκίνου τελούν ακόμη υπό έρευνα.¹¹

2.2. Επεξεργασία των βλαστοκυττάρων

Το πρώτο βήμα για την επεξεργασία των βλαστοκυττάρων χαρακτηρίζεται από την ταυτοποίηση των κυττάρων που συλλέγονται και διατίθενται στο εργαστήριο. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται ανάγνωση της αλληλουχίας νουκλεοτιδίων που μας ενδιαφέρει, αναγνώριση της κυτταρικής σειράς η οποία πρόκειται να δημιουργηθεί, ενώ ακόμη δοκιμάζονται κατάλληλοι νουκλεοτιδικοί φορείς, ώστε να καταστούν τα κύτταρα πολυδύναμα. Η ανάλυση του καρυότυπου είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ανίχνευση αλλαγών ύστερα από πολλές διαιρέσεις, ενώ η εξέταση για την ανίχνευση παθογόνων μικροοργανισμών εντός των κυττάρων, όπως οι ιοί και τα βακτήρια, δεν θα μπορούσε να παραλειφθεί.¹²

Συμπληρωματικά, χρησιμοποιούνται μέθοδοι εύρεσης πιθανού πολυμορφισμού των αλληλουχιών, τόσο σε υποχρωμοσωμικό επίπεδο, όσο και σε επίπεδο μετασχη-

ματισμού του εκάστοτε κυττάρου. Ο αριθμός και το είδος των κυττάρων προσδιορίζεται με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας, ενώ με τις κατάλληλες καλλιέργειες μπορεί να απομονωθεί η κατάλληλη ομάδα άωρων κυττάρων που θα ανιχνευτεί, συγκρινόμενη με μια ομάδα ώριμων κυττάρων. Τέλος, λαμβάνονται υπ' όψιν οι επιγενετικοί μηχανισμοί, καθώς με πληθώρα εφαρμογών είναι εφικτή η διάκριση τυχών αλλαγών στην ιστόνη, αλλά και η μεθυλίωση του γενετικού υλικού, διαδικασίες που επηρεάζουν έμμεσα τη μορφή και τις λειτουργίες του κυττάρου.¹³

Αναλύοντας τη διαδικασία δημιουργίας κυττάρων με τα επιθυμητά χαρακτηριστικά, δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη δημιουργία ανθρώπινων ESCs και στη συνέχεια στη διαφοροποίησή τους προς τα επιθυμητά κύτταρα. Κατά την παραγωγή των ESCs παρατηρείται προσεκτικά η εξέλιξή τους προς βλαστοκύστη, τόσο για την αποφυγή αλλαγών που θα επηρεάσουν το έμβρυο, όσο και για την επίγνωση των χαρακτηριστικών τα οποία θα επηρεάσουν την εξέλιξή του. Όταν το ESC αρχίζει να διαιρείται, δημιουργείται μια ομάδα κυττάρων, από την οποία αφαιρούνται ορισμένα βλαστοκύτταρα σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή, προκειμένου να φυλαχθούν για μελλοντική χρήση. Έπειτα, τα βλαστοκύτταρα διαχωρίζονται σε μικρότερες ομάδες για να καλλιεργηθούν ξεχωριστά είτε χειροκίνητα, είτε με τη χρήση ενζύμων, ή με τη χρήση χηλικού παράγοντα, ή ακόμη με τη χρήση θρυψίνης. Η διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων επιτυγχάνεται με την παρέμβαση ποικίλων παραγόντων σε αυτά, όπως είναι οι χημικές ενώσεις που προέρχονται από ινοβλάστες και ορό ζωικής προέλευσης.¹³

Εκτός από ESCs, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και iPSCs, που προέρχονται από ώριμα κύτταρα ενός δείγματος τα οποία μετά τη συλλογή τους υφίστανται ειδική επεξεργασία. Ο επαναπρογραμματισμός γίνεται με έκτοπη υπερέκφραση παραγόντων διαφοροποίησης των βλαστοκυττάρων, όπως των OCT4, SOX2, NANOG.¹⁴ Ειδικότερα, λαμβάνονται διαφοροποιημένα βλαστοκύτταρα και γίνεται επεξεργασία των ογκογονιδίων τους. Με τον τρόπο αυτόν εξασφαλίζεται η μείωση της ωριμότητας και η αύξηση της πολυδυναμίας. Στη συνέχεια, τα εν λόγω κύτταρα εξειδικεύονται προς τον επιθυμητό τύπο κυττάρου με τη χρήση μεταγραφικών παραγόντων ή άλλων χημικών ουσιών που καθορίζουν τη διαφοροποίηση, καθώς και με τη δημιουργία του κατάλληλου εξωκυτταρικού περιβάλλοντος. Επισημαίνεται ότι η συνηθέστερη πηγή iPSCs είναι οι ινοβλάστες και ότι κατά την επαγωγή και τον μετέπειτα πολλαπλασιασμό τους ελέγχεται η δημιουργία όγκου λόγω λανθασμένου επαναπρογραμματισμού.⁸ Η ιδιότητα της απόρριψης και της ανάκτησης χαρακτηριστικών ωρίμανσης επιτρέπει την επιλογή επεξεργασίας ώριμων κυττάρων του ασθενούς, αποφεύγοντας έτσι τόσο την παρέμβαση των ειδικών σε

ESCs, όσο και την ανοσοακή αντίδραση που είναι πιθανόν να ενεργοποιηθεί στον οργανισμό του ασθενούς.⁶

2.3. Διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων

Μελέτες στο εργαστήριο έχουν αναδείξει ότι τα βλαστοκύτταρα χαρακτηρίζονται από την ιδιότητα της πλαστικότητας, χάρη στην οποία μπορούν να αλλάξουν μορφολογία και κατ' επέκταση κυτταρική ταυτότητα, με τα κατάλληλα ερεθίσματα. Ωστόσο, το συγκεκριμένο φαινόμενο αποκτά διαφορετικό χαρακτήρα εντός ενός οργανισμού, λόγω του διαφορετικού περιβάλλοντος.⁶

Ως δια-διαφοροποίηση αναφέρεται η περίπτωση κατά την οποία ορισμένα ώριμα κύτταρα ενός οργανισμού μεταπηδούν από μια κατηγορία κυττάρων σε άλλη με φυσικό τρόπο, λόγω της αλλαγής των συνθηκών του οργανισμού. Συγκεκριμένα, γίνεται άμεση διαφοροποίηση με σκοπό να μετατραπεί ο τύπος των κυττάρων, όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις διαβήτη, όπου τα α-κύτταρα του παγκρέατος μετατρέπονται σε β-κύτταρα. Η δια-διαφοροποίηση επιτυγχάνεται είτε με την άμεση μετάβαση από έναν τύπο κυττάρου σε άλλον, είτε με την έμμεση αλλαγή. Η έμμεση αλλαγή αποτελεί τη διαδικασία κατά την οποία το ώριμο κύτταρο γίνεται προγονικό και στη συνέχεια εξειδικεύεται προς διαφορετική κατεύθυνση.⁶

Όσον αφορά στην επιγενετική ρύθμιση, τα κύτταρα ακολουθούν αυστηρούς μηχανισμούς κατά την ωρίμανσή τους. Συγκεκριμένα, η αλληλουχία του γονιδιώματος που συμβάλλει στη διατήρηση της πολυδυναμής μορφής του κυττάρου απενεργοποιείται λόγω αλλαγής της δομής του. Οι μεταβολές της ιστόνης αφαιρούνται και τα νουκλεοσώματα κατακρημνίζονται, ενώ αλλαγές συμβαίνουν και στη μεθυλίωση συγκεκριμένων τμημάτων της ιστόνης. Η ιστόνη πλέον δεν διαθέτει ακετυλομάδες, με αποτέλεσμα τα γονίδια που προβλέπουν την ιδιότητα της κυτταρικής πολυδυναμίας να υπολειπώνονται. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η διαταραχή της χρωματίνης.^{6,13}

Μια ακόμη ενδοκυτταρική λειτουργία που συμβάλλει στη μορφολογία είναι η έκφραση γονιδίων που επιδρούν στη διατήρηση της πολυδυναμίας. Τα εν λόγω γονίδια είναι σιωπηλά και κατ' επέκταση δεν εκφράζονται φυσιολογικά ή εκφράζονται ελάχιστα. Σε αυτή την περίπτωση μεταγραφικοί και άλλοι παράγοντες επιδρούν στη χρωματίνη, με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται το γονίδιο διατήρησης της πολυδυναμίας, καθώς και οι σχετικοί παράγοντες του κυττάρου. Συνεπώς, υπάρχουν χημικές ενώσεις που είτε επάγουν είτε καταστέλλουν ορισμένες κρυφές λειτουργίες του γονιδιώματος, χωρίς να μεταβάλλεται ιδιαίτερα η ιστόνη, με καθοριστικά αποτελέσματα στη διατήρηση ή μη του

επιπέδου της αωρότητας του κυττάρου. Ο τρόπος με τον οποίο αυτές οι χημικές ενώσεις καθορίζουν τη μετάβαση του κυττάρου σε ένα πιο άωρο στάδιο δεν είναι πλήρως προσδιορισμένος. Ωστόσο, το φαινόμενο αυτό συνιστά σημαντική τεχνική για τη δημιουργία επαγόμενων πολυδύναμων βλαστοκυττάρων.^{6,13}

3. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα βλαστοκύτταρα έχουν μοναδικές ιδιότητες. Επομένως, η συμβολή τους στη θεραπεία ασθενειών είναι αξιοσημείωτη. Παράδειγμα αποτελεί η μεταμόσχευση του μυελού των οστών, η οποία βασίζεται στα βλαστοκύτταρα διενεργείται με εναλλακτικούς τρόπους. Ένας από αυτούς είναι η χρήση HSCs, ενώ σε διαφορετική περίπτωση γίνεται χρήση άλλου είδους ώριμων κυττάρων, το οποίο παράγει τελικά ώριμα αιμοποιητικά κύτταρα ύστερα από τη συμβολή ειδικών χημικών παραγόντων. Μια ακόμη μέθοδος είναι η χρήση ESCs, ή ακόμη και iPSCs, με αποτέλεσμα να είναι χρήσιμη μια τεράστια ποικιλία κυττάρων για συγκεκριμένους θεραπευτικούς στόχους.³

Τα MSCs μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε μεθόδους θεραπείας οι οποίες θα στηρίζονται στην πολυδυναμία τους και θα καλύπτουν ένα μεγάλο φάσμα ασθενειών. Τα κύτταρα αυτά έχουν προσδιοριστεί και χαρακτηρίζονται από την ικανότητα διαφοροποίησης υπό κατάλληλες συνθήκες σε οστεοκύτταρα, χονδροκύτταρα, λιποκύτταρα, μυϊκά κύτταρα και αστροκύτταρα. Τα τελευταία έτη, MSCs έχουν απομονωθεί από την ουσία του Wharton στον ομφάλιο λώρο. Ομοίως με τα MSCs του μυελού των οστών, έχουν επιδείξει σημαντικές δυνατότητες διαφοροποίησης σε πολλά επίπεδα, καθώς και την ικανότητά τους να παρέχουν τροφική υποστήριξη σε γειτονικά κύτταρα.¹⁵ Η αποκωδικοποίησή τους έχει γίνει σε μεγάλο βαθμό εργαστηριακά, με τα ευρήματα να δείχνουν ότι οι χημικοί παράγοντες που παράγονται από αυτά καθιστούν τη χρήση τους στις μεθόδους θεραπείας ιδιαίτερα αποτελεσματική.

Οι οδοί χορήγησης των βλαστοκυττάρων θα πρέπει να επιλέγονται κατάλληλα, καθώς ενδέχεται να επηρεάσουν την εμφύτευσή τους στους ιστούς και να μειώσουν την απόδοση της θεραπείας ή την ασφάλεια, οδηγώντας σε ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρά το γεγονός ότι έχουν συγκριθεί πολλές διαφορετικές οδοί σε ζωικά μοντέλα και σε κλινικές δοκιμές, δεν υπάρχει συναίνεση για τον βέλτιστο τρόπο χορήγησης των βλαστοκυττάρων. Η πλέον κοινή οδός μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων είναι η ενδοφλέβια. Σε αυτή την περίπτωση τα βλαστοκύτταρα κατανέμονται κυρίως στους πνεύμονες, αλλά και στον σπλήνα, στο ήπαρ, στον μυελό των οστών, στον θύμο αδέν, στους νεφρούς

και στους όγκους.¹⁶⁻¹⁹ Η ενδοαρτηριακή χορήγηση μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματική σε μια θεραπεία, μέσω της έγχυσης εντός του τοπικού αγγειακού συστήματος του οργάνου-στόχου, αποτρέποντας την παγίδευση των κυττάρων στη μικροαγγείωση του πνεύμονα, που μπορεί να συμβεί κατά την ενδοφλέβια χορήγηση.²⁰⁻²² Με αυτόν τον τρόπο είναι εφικτό να εμφυτευτούν περισσότερα βλαστοκύτταρα στον προοριζόμενο ιστό-στόχο. Ωστόσο, η άμεση και τοπική έγχυση σε συγκεκριμένη περιοχή ή ιστό, για παράδειγμα η ενδομυϊκή, η ενδομυοκαρδιακή ή στην περιοχή μιας πληγής ή ενός εγκαύματος, έχει αποδειχθεί πολύ χρήσιμη για την ακριβή χορήγηση των βλαστοκυττάρων και την αποτελεσματικότερη εμφύτευσή τους στην επιθυμητή περιοχή.²³⁻²⁶ Εξ ίσου αξιοσημείωτες είναι αρκετές επί πλέον οδοί χορήγησης βλαστοκυττάρων, όπως η ενδοϋαλοειδική έγχυση σε ζωικά μοντέλα τραυματισμού του αμφιβληστροειδούς,^{27,28} καθώς και η ενδορραχιαία και η ενδορρινική έγχυση, τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και στον άνθρωπο. Σύμφωνα με προκλινικά και κλινικά δεδομένα, έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση ενός ευρέος φάσματος νευρολογικών διαταραχών, περιλαμβανομένης της ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης και της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας,²⁹ αλλά και νευροεκφυλιστικών παθήσεων, μεταξύ των οποίων η νόσος Parkinson, η νόσος Alzheimer (NA) και η πλαγία μυατροφική σκλήρυνση (ALS).³⁰⁻³³ Ακόμη, η χορήγηση MSCs κατά την *ex vivo* αιμάτωση οργάνων που προορίζονται για μεταμόσχευση αποτρέπει την παγίδευση κυττάρων στους πνεύμονες και στον σπλήνα και επιτρέπει την άμεση αλληλεπίδραση των MSCs με τον ιστό-στόχο.³⁴

Στις ποικίλες εφαρμογές των βλαστοκυττάρων περιλαμβάνονται και οι κυτταρικές θεραπείες που αναπτύσσονται για διάφορες νευροεκφυλιστικές παθήσεις οι οποίες επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), ενώ, παράλληλα, μελετάται ο ρόλος των μεμονωμένων κυτταρικών τύπων στην παθοφυσιολογία των σχετικών νόσων.

3.1. Νόσος Alzheimer

Τα βασικά νευροπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι το β-αμυλοειδές, το οποίο αποτελεί συστατικό των αμυλοειδικών πλακών, καθώς και η τ-πρωτεΐνη, που είναι συστατικό των νευροϊνιδικών τολυπίων. Δεδομένου ότι τα αστροκύτταρα είναι οι κύριες ομοιοστατικές μονάδες του ΚΝΣ, η δυσλειτουργία και η ατροφία τους πιθανόν να οδηγήσει στην εμφάνιση νευρολογικών δυσλειτουργιών, στις οποίες περιλαμβάνεται και η NA. Τα αστροκύτταρα σχετίζονται με το αυξημένο οξειδωτικό stress και τη νευροφλεγμονή που παρατηρούνται στα αρχικά στάδια της νόσου. Οι μεταβολές των αστροκυττάρων στη NA σχετίζονται με τη διαφορετική εντόπιση και τη μη φυσιολογική έκφραση

των ώριμων αστροκυττάρων, την αλλαγμένη ετερογένεια των αστροκυττάρων, καθώς και την αστρογλοιακή ατροφία.³⁵ Τα αρχικά στάδια της NA σχετίζονται με απώλεια της συναπτικής συνδεσιμότητας και έλλειψη ισορροπίας στην ομοίωση των νευροδιαβιβαστών που οδηγεί στον θάνατο των νευρώνων. Στο τελικό στάδιο της νόσου, τα αστροκύτταρα ενεργοποιούνται και συνεισφέρουν στη φλεγμονή της εκφύλισης των νευρώνων. Γι' αυτόν τον λόγο, η δυνατότητα των βλαστικών κυττάρων να διαφοροποιηθούν σε πολλούς κυτταρικούς τύπους καθιστά τη χρησιμότητά τους αξιοσημείωτη.

Υπάρχουν πολλές κατηγορίες βλαστοκυττάρων που έχουν μελετηθεί στη NA. Η μεταμόσχευση NSCs, τα οποία είναι ο πλέον συχνός τύπος βλαστοκυττάρων που έχει μελετηθεί, αναπληρώνει την έλλειψη νευρώνων, ενώ μπορούν να απελευθερώνουν κυτταροκίνες και να προάγουν έμμεσα τη νευρογένεση. Οι μηχανισμοί δράσης των NSCs σχετίζονται με την παρακρινή έκλυση νευροπροστατευτικών παραγόντων, την ανοσοτροποποίηση, την αναστολή της φλεγμονής και την προαγωγή της νευρογένεσης/συναπτογένεσης.³⁶ Επί πλέον, έχει αποδειχθεί ότι τα ESCs, τα NSCs και τα iPSCs συμβάλλουν στην αναγέννηση των αστροκυττάρων, ενώ σημαντική είναι επίσης η χρήση τους για τη δημιουργία κυτταρικών μοντέλων νευρολογικών παθήσεων, εξ αιτίας των οποίων είναι δύσκολη η προσέγγιση του νευρικού ιστού των ασθενών.³⁷ Τα εν λόγω μοντέλα πρόκειται να μελετηθούν εκτενέστερα στο μέλλον, λόγω της χρησιμότητάς τους στην κατανόηση των βιολογικών διεργασιών που προκαλούν την εκφύλιση των νευρώνων, καθώς και στη μελέτη του τρόπου δράσης των νέων φαρμάκων.

3.2. Νόσος Parkinson

Η νόσος Parkinson είναι η δεύτερη πιο κοινή νευροεκφυλιστική νόσος, μετά τη NA και αφορά περίπου στο 2% του πληθυσμού ηλικίας >65 ετών.³⁸ Χαρακτηρίζεται από σταδιακή απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας που οδηγεί στην εκδήλωση κινητικών συμπτωμάτων, όπως δυσκαμψία, βραδυκινησία, τρόμο και αστάθεια, καθώς εξελίσσεται η νόσος.³⁹ Η απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία ενισχύεται από τη μετάδοση της πρωτεΐνης α-συνουκλείνης (α-syn) από νευρώνα σε νευρώνα. Οι εν λόγω ντοπαμινεργικοί νευρώνες διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διευκόλυνση της ενδονευρικής επικοινωνίας, καθώς είναι υπεύθυνοι για τη σύνθεση και την απελευθέρωση της ντοπαμίνης, ενός νευροδιαβιβαστή απαραίτητου για τη ρύθμιση της κίνησης. Η μειωμένη λειτουργικότητα των ντοπαμινεργικών νευρώνων έχει αρνητική επίδραση και στη μετάδοση σημάτων

στα βασικά γάγγλια, μια περιοχή που είναι υπεύθυνη για την έναρξη και τη ρύθμιση των κινήσεων.⁴⁰ Γι' αυτούς τους λόγους, η ανάπτυξη θεραπειών για την αντιμετώπιση της νόσου Parkinson και την πρόληψη του νευροεκφυλισμού είναι υψίστης σημασίας για τη βελτίωση της ζωής των ασθενών με νόσο Parkinson.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, η μεταμόσχευση αυτόλογων iPSCs που προέρχονται από ασθενείς με νόσο Parkinson είναι ιδιαίτερα υποσχόμενη για τη δημιουργία ντοπαμινεργικών νευρώνων, οι οποίοι μπορούν να μεταμοσχευτούν επιτυχώς στο σώμα του ενήλικα ποντικού χωρίς ένδειξη νευροεκφυλισμού.⁴¹ Μελέτες σε ζωικά μοντέλα έδειξαν στοιχεία βελτίωσης και αύξησης των ντοπαμινεργικών νευρώνων μετά από αυτόλογη και αλλογενή μεταμόσχευση ντοπαμινεργικών νευρώνων που προέρχονται από iPSCs. Οι εν λόγω μελέτες υπογραμμίζουν επίσης την επιβίωση των μεταμοσχευμένων κυττάρων, τις μακροπρόθεσμες βελτιώσεις στη συμπεριφορά –περιλαμβανομένης της αύξησης κατά 146% του αριθμού της ημερήσιας δραστηριότητας– και τις λειτουργικές επιδράσεις που προκαλούνται από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες οι οποίοι προέρχονται από iPSCs.⁴² Επί πλέον, η ασφάλεια και οι αναγεννητικές ικανότητες των ντοπαμινεργικών νευρώνων που προέρχονται από iPSCs έχουν αποδειχθεί, χωρίς να παρατηρούνται επιπλοκές, όπως υπερανάπτυξη μοσχεύματος, σχηματισμός όγκου ή φλεγμονώδεις αντιδράσεις.⁴³ Τα σχετικά ευρήματα υποστηρίζουν τη δυνατότητα των θεραπειών οι οποίες βασίζονται σε iPSCs για τη νόσο Parkinson, υπογραμμίζοντας τις θεραπευτικές τους δυνατότητες στην αποκατάσταση των επιπέδων ντοπαμίνης και στην ανακούφιση των κινητικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο.

Η χορήγηση MSCs από διαφορετικές πηγές έχει δείξει εξ ίσου ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ζωικά μοντέλα. Ορισμένες βελτιώσεις φαίνεται να εξαρτώνται από νευροτροφικούς παράγοντες οι οποίοι εκκρίνονται από τα MSCs (νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο [brain-derived neurotrophic factor, BDNF]), οι οποίοι είναι σε θέση να προστατεύουν τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες από την απόπτωση και να διεγείρουν τη νευρογένεση, απελευθερώνοντας μιτωτικούς και προαγειογενετικούς παράγοντες, όπως ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 2, ο ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας.⁴⁴ Ωστόσο, οι ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες των MSCs κατέχουν επίσης σημαντικό ρόλο στην αναστολή της μικρογλοιακής ενεργοποίησης με την έκκριση ενός αριθμού ανοσοκατασταλτικών κυτταροκινών (TGF-β1, PGE2, HGF, IDO, NO, IL-10 και IL-6) ή μέσω κυτταρικής επαφής.⁴⁵

3.3. Νόσος Huntington

Η νόσος Huntington μπορεί να μελετηθεί *in vitro* με βλαστοκύτταρα και *in vivo* σε διαγονιδιακά ζώα. Για την *in vitro* μελέτη χρησιμοποιούνται ESCs ή iPSCs που περιέχουν πολλές επαναλήψεις της ακολουθίας CAG. Παράδειγμα αποτελεί η αντικατάσταση των 72 επαναλήψεων με 21 με τη μέθοδο του ομόλογου ανασυνδυασμού, ώστε να μειωθεί ο κυτταρικός εκφυλισμός. Μια άλλη μέθοδος είναι η παρακολούθηση των συσσωμάτων που δημιουργούνται από τα θραύσματα της πρωτεΐνης Huntington και η αποφυγή της δημιουργίας τους με τον έλεγχο των μεταλλοπρωτεϊνών. Η αυτοφαγία, δηλαδή η κυτταρική λειτουργία διάλυσης ελαττωματικών πρωτεϊνών, μελετάται επίσης από τους ειδικούς, με στόχο την αξιοποίηση χημικών ενώσεων που μπορούν να ενεργοποιήσουν τη συγκεκριμένη λειτουργία. Επί πλέον, με τη μέθοδο CRISPR οι ερευνητές δημιουργούν κυτταρικές σειρές, με διαφορετικό αριθμό επαναλήψεων CAG κάθε φορά, αναζητώντας εξειδικευμένες πληροφορίες για κάθε μορφή της νόσου.^{8,46}

Για την επιτυχή ανάπτυξη καλλιιεργειών χρησιμοποιούνται παράγοντες που βοηθούν στην επιβίωση των εν λόγω κυττάρων, όπως ο BDNF και ο παράγοντας ανάπτυξης ινοβλαστών (fibroblast growth factor, FGF), ο οποίος συμβάλλει στον πολλαπλασιασμό και στη διαφοροποίηση. Δύο ακόμη πρωτεΐνες που είναι σημαντικές είναι η "sonic hedgehog", η οποία κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη οδηγεί σε μια πρώτη διαφοροποίηση και τοποθέτηση των κυττάρων τα οποία προορίζονται να γίνουν νευρικά, και ο αναστολέας της "wingless integrated", που μπορεί να την εμποδίσει κατά τη σηματοδότηση οδών για τη μοίρα της ζωής του κυττάρου.⁴⁶

Όσον αφορά στη θεραπεία, ύστερα από τους ηθικούς προβληματισμούς για την εισαγωγή κατάλληλα εμβολιασμένων εμβρυϊκών κυττάρων σε διαγονιδιακά πειραματόζωα που φέρουν τη νόσο και παρ' όλα τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα, οι ειδικοί στράφηκαν στη χρήση ESCs και στη μεταμόσχευσή τους σε πειραματόζωα. Σημειώνεται ότι πολλές *in vivo* μελέτες απέδειξαν ότι τόσο τα ESCs όσο και τα iPSCs μπορούν να μειώσουν αποτελεσματικά τα επίπεδα της παθολογικής πρωτεΐνης, προκαλώντας ενίοτε μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες.⁴⁷

Μια διαφορετική μέθοδος θεραπείας της νόσου, σύμφωνα με τους ειδικούς, προϋποθέτει την απομόνωση σωματικών κυττάρων από ασθενείς και την επαγωγή τους σε πολυδύναμα βλαστοκύτταρα, ώστε να μετατραπούν σε νευρικά πολυδύναμα κύτταρα. Αυτά τα νευρικά κύτταρα, δεδομένου ότι εξακολουθούν να περιέχουν τη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη, υφίστανται γονιδιακή επεξεργασία με μεθόδους που στοχεύουν το RNA. Στη συνέχεια, μετα-

μοσχεύονται στον ασθενή με έγχυση στον εγκέφαλό του και αρχίζουν να δίνουν διαφορετική τροπή στην εξέλιξη της νόσου.⁴⁸

Σύμφωνα με μελέτες, τα βλαστοκύτταρα που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση της νόσου Huntington εκκρίνουν χημικές ουσίες, όπως ο παράγοντας BDNF, που μπορεί να βοηθήσουν την ανάπτυξη και τη λειτουργία των κυττάρων. Η τελευταία αυτή παρατήρηση οδήγησε σε μια ακόμη μελέτη, στην οποία τα NSCs τροποποιήθηκαν γενετικά ώστε να παράγουν μεγάλες ποσότητες BDNF.⁴⁸ Στη συνέχεια, μεταμοσχεύτηκαν σε πειραματόζωα και παρατηρήθηκε υγιής ανάπτυξη και επικοινωνία των νευρικών κυττάρων, γεγονός που οδηγεί στο επόμενο βήμα για να εξελιχθεί περαιτέρω το πρωτόκολλο θεραπείας της νόσου Huntington.

3.4. Πλαγία μυατροφική σκλήρυνση

Για τη μελέτη της πλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης (ALS) γίνεται χρήση βλαστοκυττάρων, και συγκεκριμένα η δημιουργία κινητικών νευρώνων από ανθρώπινα iPSCs. Συνήθως, η εν λόγω μετατροπή των βλαστοκυττάρων στοχεύει στη δημιουργία νευρώνων. Οι μέθοδοι που εφαρμόζονται προβλέπουν τη μετατροπή των πολυδύναμων βλαστοκυττάρων σε βλαστοκύτταρα του φλοιού, έπειτα σε προγονικά κύτταρα φλοιού και, τέλος, σε ώριμους νευρώνες που είναι ικανοί να επικοινωνούν μέσω συνάψεων. Αυτό σημαίνει ότι οι κινητικοί νευρώνες επιλέγονται για μελέτη από ένα σύνολο νευρώνων που έχουν δημιουργηθεί από τα βλαστοκύτταρα.⁴⁹

Η θεραπεία με βλαστοκύτταρα μπορεί να γίνει πολύπλοκη λόγω της φύσης της νόσου. Συγκεκριμένα, η αντικατάσταση των νευρώνων που έχουν υποστεί βλάβη προϋποθέτει τη δημιουργία νέων νευρώνων από βλαστοκύτταρα, οι οποίοι θα έχουν τις ίδιες συνάψεις, τις ίδιες δυνατότητες και λειτουργίες, καθώς και ίδιες οδούς επικοινωνίας με τα υπόλοιπα είδη κυττάρων, ώστε να αποκατασταθεί η αρμονία των νευρικών και μυϊκών συστημάτων στον οργανισμό. Επίσης, το φαινόμενο κατά το οποίο και άλλες ομάδες νευρικών κυττάρων οδηγούν στη νόσο, όπως τα αστροκύτταρα, καθιστά τη συγκεκριμένη θεραπεία ακόμη πιο δύσκολη. Παρ' όλα αυτά, έχουν εκπονηθεί μελέτες με αισιόδοξα αποτελέσματα, κυρίως με τη χρήση αστροκυττάρων προερχόμενων από βλαστοκύτταρα.⁵⁰

Οι ερευνητές εστιάζουν επίσης και στην παροχή νευροτροφικών παραγόντων για τη βελτίωση της κατάστασης των νευρώνων και της υγείας των ασθενών. Χάρη στη δυνατότητα των βλαστοκυττάρων να εκκρίνουν χημικές ουσίες επιτυγχάνεται η αποτροπή της φλεγμονώδους διαδικασίας

και η ενεργοποίηση μηχανισμών που διορθώνουν τις κυτταρικές βλάβες.⁵⁰ Έτσι, τα εν λόγω κύτταρα μπορούν με έμμεσο τρόπο να προστατέψουν τους κινητικούς νευρώνες.

Για να αποφευχθεί η απόρριψη των κυττάρων από τον οργανισμό λόγω ασυμβατότητας, προτείνεται η πηγή των βλαστοκυττάρων να προέρχεται από τον ίδιο τον ασθενή. Αυτό σημαίνει ότι χρησιμοποιούνται αυτόλογα iPSCs, διαφοροποιούνται κατάλληλα για τη θεραπεία και, τέλος, εισάγονται στον ασθενή από τον οποίο προήλθαν. Η χρήση των αυτόλογων βλαστοκυττάρων οφείλει να είναι ιδιαίτερα προσεκτική, γιατί έχουν καταγραφεί αρκετές περιπτώσεις δημιουργίας όγκων και μεταλλάξεων. Για τον λόγο αυτόν, υπογραμμίζεται ότι παρ' όλα τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα ερευνών που διενεργήθηκαν σε πειραματόζωα, η εφαρμογή της μεθόδου στον άνθρωπο αντιμετωπίζει ακόμη αρκετές προκλήσεις.

3.5. Νωτιαία μυϊκή ατροφία

Η μελέτη και η προσομοίωση των συνθηκών της νόσου μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση βλαστοκυττάρων. Συγκεκριμένα, οι ινοβλάστες που προέρχονται από ιστούς δέρματος των νοσούντων έχουν χρησιμοποιηθεί στο πλαίσιο της μελέτης, επειδή δεν περιέχουν το γονίδιο της πρωτεΐνης της νόσου και επί πλέον είναι εύκολοι κατά τη χρήση τους στην καλλιέργεια. Το κύριο μειονέκτημά τους όμως είναι ότι δεν μπορούν να διαφοροποιηθούν σε συγκεκριμένους τύπους μυϊκών ή νευρικών κυττάρων, φαινόμενο το οποίο στρέφει τους ειδικούς περισσότερο στη χρήση των iPSCs. Επομένως, οι ινοβλάστες που λαμβάνονται μετατρέπονται σε πολυδύναμα βλαστοκύτταρα με τη βοήθεια ιών οι οποίοι μπορούν να καθορίσουν την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων, όπως είναι ο φακοϊός. Έπειτα, υπάρχει η δυνατότητα να μετατραπούν σε νευρικά κύτταρα τα οποία θα έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά των κινητικών νευρώνων, όμως σε αντίθεση με τα υγιή κύτταρα δεν θα μπορούν να εκφράσουν το αλληλόμορφο *SMN1*.⁵¹ Επί πλέον, όταν τα αυτόλογα βλαστοκύτταρα μετατραπούν σε κινητικούς νευρώνες, μειώνουν τον πληθυσμό και τον όγκο τους, λόγω της μετάλλαξης του γονιδίου *SMN1* που παρατηρείται στη νόσο.

Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις έγινε γνωστό ότι η νόσος παρέχει ορισμένες ιδιότητες στους νευρώνες, οι οποίες δεν σχετίζονται με τη δυσκολία της κυτταρικής ωρίμανσης, αλλά με τη δημιουργία εκφύλισης σε κύτταρα που μέχρι προηγουμένως είχαν υγιή φαινότυπο. Μια από τις εν λόγω ιδιότητες είναι σίγουρα το οξειδωτικό stress, καθώς η πρωτεΐνη της επιβίωσης του κινητικού νευρώνα προστατεύει το κύτταρο από την παρατεταμένη οξείδωση που μπορεί να συμβεί στο εσωτερικό του και έτσι

αποφεύγεται η δημιουργία οξειδωτικών παραγόντων και μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας.⁵¹

Η θεραπεία με τη μέθοδο των βλαστοκυττάρων βρίσκεται ακόμη σε ερευνητικό στάδιο και εφαρμόζεται σε μοντέλα ποντικών που φέρουν το γονίδιο *SMN1* της νωτιαίας μυϊκής ατροφίας. Σύμφωνα με τον σχεδιασμό τους, στοχεύεται η αντικατάσταση των κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη με βλαστοκύτταρα τα οποία τροποποιήθηκαν ώστε να γίνουν νευρικά και να παράγουν τη φυσιολογική πρωτεΐνη. Οι μελέτες έως τώρα έχουν ελπιδοφόρα αποτελέσματα, καθώς η νευρομυϊκή συνδεσιμότητα στον οργανισμό των ποντικών παρουσιάζει βελτίωση.⁵²⁻⁵⁴

3.6. Νευρωνική κεροειδής λιποφουσκίνωση

Τα ESCs των ποντικών, αλλά και η συγκαλλιέργεια των κυττάρων που προέρχονται από αυτά, μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με την παθοφυσιολογία της νευρωνικής κεροειδούς λιποφουσκίνωσης. Συγκεκριμένα, τα βλαστοκύτταρα διεγείρονται ώστε να διαφοροποιηθούν σε νευρικά κύτταρα μετά από τουλάχιστον πέντε διαιρέσεις και στη συνέχεια ερευνώνται από τους ειδικούς, καθώς φέρουν το παθολογικό αλληλόμορφο του ποντικού. Οι συγκαλλιέργειες γίνονται με τον συνδυασμό των κυττάρων της γλοίας και των νευρικών κυττάρων και τα αποτελέσματά τους συγκρίνονται με εκείνα που προκύπτουν από τις καλλιέργειες του κάθε τύπου κυττάρου ξεχωριστά. Η σύγκριση αυτή επιδιώκεται επειδή η αλληλεπίδραση της γλοίας και των νευρικών κυττάρων διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στον φαινότυπο της νόσου.⁵⁵

Η χορήγηση βλαστοκυττάρων είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος θεραπείας της νόσου, καθώς μπορούν να αντιρροπήσουν τα κλινικά συμπτώματά της. Με αυτόν τον τρόπο, παράγουν 81 επαρκείς ποσότητες της πρωτεΐνης CLN5 και δεν επιβαρύνουν τα γειτονικά κύτταρα, εφόσον μεταμοσχευτούν στη θέση των παθολογικών κυττάρων και λειτουργήσουν φυσιολογικά. Επίσης, λειτουργούν υποστηρικτικά στα κύτταρα της περιοχής που κινδυνεύουν από τον εκφυλισμό και αποτρέπουν τις αντιδράσεις φλεγμονής, από τις οποίες συνοδεύονται οι περισσότερες νευροεκφυλιστικές νόσοι.⁵⁵ Τα NSCs επιλέγονται συχνότερα από τα ώριμα νευρικά κύτταρα, επειδή έχουν τη δυνατότητα να ανανεώνονται και να διαιρούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, προεκτείνοντας έτσι σε μεγάλο βαθμό τη διάρκεια της θεραπείας.

Για να αποκτήσει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα η θεραπεία με βλαστοκύτταρα προτείνεται ο συνδυασμός της με τη γονιδιακή θεραπεία, δηλαδή με επί πλέον επεξεργασία του γονιδιώματος στην περιοχή του γονιδίου-στόχου,

πριν από την εισαγωγή στον οργανισμό, συνθέτοντας έτσι μεγαλύτερη ποσότητα της πρωτεΐνης *in vivo* και επιτυγχάνοντας ταχύτερη αποκατάσταση των χαμηλών επιπέδων της.⁵⁵ Όσον αφορά στην αντικατάσταση των νεκρών ή των παθολογικών κυττάρων, οι επιστήμονες έχουν κληθεί να βρουν μια μέθοδο που θα συνοδεύει υποστηρικτικά την ήδη υπάρχουσα, επειδή η νευρωνική κεροειδής λιποφουσκίνωση προκαλεί βλάβες ταχέως και σε αρκετά μικρή ηλικία. Επομένως, τα βλαστοκύτταρα, μετά τη μεταμόσχευσή τους, θα πολλαπλασιάζονται και θα δρουν με ρυθμό που δεν θα υπερβαίνει τον ρυθμό της βλάβης.⁵⁶

3.7. COVID-19

Οι νευρολογικές επιπλοκές είναι ιδιαίτερα συχνές σε ασθενείς με COVID-19. Αν και ο ιός SARS-CoV-2, το παθογόνο δηλαδή που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο της COVID-19, έχει ανιχνευτεί στους εγκεφάλους ορισμένων ασθενών, η ικανότητά του να μολύνει εγκεφαλικά κύτταρα και να επηρεάζει τη λειτουργία τους δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή. Γι' αυτόν τον λόγο, έχει διερευνηθεί η ευαισθησία των μονόστιβων εγκεφαλικών κυττάρων στη μόλυνση από SARS-CoV-2, με τη χρήση οργανοειδών εγκεφάλου ειδικής περιοχής που προέρχονται από ανθρώπινα iPSCs. Η ανάπτυξη ενός μοντέλου νευρώνων, μικρογλοίας, αστροκυττάρων και οργανοειδών του

εγκεφάλου που προέρχονται από ανθρώπινα iPSCs (choirid plexus organoids, CPOs) οδήγησε στην παρατήρηση περιορισμένου τροπισμού του SARS-CoV-2 σε νευρώνες και αστροκύτταρα με ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό μόλυνσης των επιθηλιακών κυττάρων του χοριοειδούς πλέγματος.⁵⁷ Η έρευνα είχε στόχο τη διερεύνηση της κυτταρικής ευαισθησίας, της παθογένειας και των στρατηγικών θεραπείας της μόλυνσης από SARS-CoV-2 των εγκεφαλικών κυττάρων και απέδειξε ότι το χοριοειδές πλέγμα είναι μια δυνητικά σημαντική θέση που σχετίζεται με την παθοφυσιολογία της νόσου. Εξ άλλου, το χοριοειδές πλέγμα συνιστά μια θέση μόλυνσης για αρκετούς ιούς και παράγοντες που επηρεάζουν τον εγκέφαλο.⁵⁸ Αυτό το μοντέλο CPO, στηριζόμενο στη χρήση βλαστοκυττάρων, παρέχει μια βάση για μελλοντικές έρευνες της παθογένειας, των μηχανισμών και της θεραπείας της λοίμωξης από SARS-CoV-2. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον για τη μοντελοποίηση της ανάπτυξης του ανθρώπινου χοριοειδούς πλέγματος και των σχετικών εγκεφαλικών διαταραχών.⁵⁹

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ιδιότητες των βλαστοκυττάρων προσδίδουν ξεχωριστές δυνατότητες σε πληθώρα κλινικών εφαρμογών. Χάρη στην πολυδυναμία και στην ικανότητα αυτοανανέωσης, τα βλαστοκύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα

Πίνακας 1. Σύνοψη αποτελεσμάτων χορήγησης βλαστοκυττάρων για την αντιμετώπιση νευροεκφυλιστικών νόσων.

Νευροεκφυλιστικές νόσοι	Χορήγηση βλαστοκυττάρων	Αποτέλεσμα
Νόσος Alzheimer	NSCs ESCs, iPSCs, NSCs	Αναπλήρωση κατεστραμμένων νευρώνων, έκκριση κυτταροκινών, αναστολή της φλεγμονής, προαγωγή νευρογένεσης/συναπτογένεσης ³⁶ Αναγέννηση αστροκυττάρων Ανάπτυξη μοντέλων νευρολογικών ασθενειών ³⁷
Νόσος Parkinson	iPSCs MSCs	Αναγέννηση ντοπαμινεργικών νευρώνων, βελτίωση συμπεριφοράς, αύξηση ημερήσιας δραστηριότητας ⁴² Αναστολή απόπτωσης ντοπαμινεργικών νευρώνων ⁴⁴ Αναστολή μικρογλοιακής ενεργοποίησης ⁴⁵
Νόσος Huntington	ESCs, iPSCs	Μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης Huntington και του νευροεκφυλισμού, ^{46,47} αυξημένη παραγωγή BDNF ⁴⁸
Πλαγία μυατροφική σκλήρυνση	iPSCs	Αναγέννηση νευρώνων, αναστολή της φλεγμονής, ενεργοποίηση μηχανισμών επιδιόρθωσης κυτταρικών βλαβών ^{49,50}
Νωτιαία μυϊκή ατροφία	iPSCs	Αναγέννηση νευρικών κυττάρων που παράγουν τη φυσιολογική SMN1, βελτίωση νευρομυϊκής συνδεσιμότητας ⁵²⁻⁵⁴
Νευρωνική κεροειδής λιποφουσκίνωση	iPSCs, NSCs	Υποστήριξη γειτονικών κυττάρων, αναστολή φλεγμονής, αύξηση επιπέδων CLN5 ⁵⁵
COVID-19	iPSCs	Ανάπτυξη μοντέλου νευρώνων, μικρογλοίας, αστροκυττάρων και οργανοειδών του εγκεφάλου για τη μελέτη της παθοφυσιολογίας της νόσου ⁵⁷

NSCs: Neural stem cells (νευρικά βλαστοκύτταρα), ESCs: Embryonic stem cells (εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα), iPSCs: Induced pluripotent stem cells (επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα), MSCs: Mesenchymal stem cells (μυοεπιθηλιακά βλαστοκύτταρα)

προερχόμενα από το ενδόδερμα και το εξώδερμα, όπως η γλοία και οι νευρώνες, γεγονός που παρέχει μια νέα προσέγγιση στη θεραπεία αποκατάστασης ιστών σε νευροεκφυλιστικές παθήσεις (πίν. 1).⁶⁰ Επί πλέον, η χορήγηση βλαστοκυττάρων κρίνεται ιδιαίτερα χρήσιμη στη διατροφή, στην ανοσορρύθμιση και στη νευροπροστασία και μπορεί να αποφύγει αποτελεσματικά την ανοσιακή απόρριψη και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών.⁶¹

Σύμφωνα με τα επιστημονικά ευρήματα, πολλές έρευνες *in vitro* και *in vivo* σε ζωικά μοντέλα έχουν επιβεβαιώσει τις θεραπευτικές δυνατότητες των βλαστοκυττάρων,⁶²⁻⁶⁷ ενώ μέχρι σήμερα υπάρχουν >500 σε εξέλιξη κλινικές δοκιμές βασισμένες σε βλαστοκύτταρα. Εξ ίσου σημαντικό είναι ότι >10 θεραπευτικά προϊόντα έχουν εγκριθεί παγκοσμίως,⁶⁸ γεγονός που δείχνει ότι αναγνωρίζεται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης τους. Μελέτες έχουν δείξει ότι δεν έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές σε ζώα και ανθρώπους έπειτα από τη

χορήγηση βλαστοκυττάρων από διαφορετικές αυτόλογες ή αλλογενείς πηγές (μυελός των οστών, λίπος, ομφάλιος λώρος, πλακούντας). Ακόμη, δεν έχει παρατηρηθεί σχηματισμός όγκου ή κάποια θανατηφόρα επιπλοκή που να σχετίζεται με μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων.⁶⁹ Ωστόσο, είναι απαραίτητο να διερευνώνται συνεχώς ασφαλέστερες, αποτελεσματικότερες και περισσότερο εφικτές θεραπείες, όπως συμβαίνει με την ανάπτυξη κάθε νέας θεραπείας. Θα πρέπει να βελτιστοποιηθεί η διαδικασία επεξεργασίας των βλαστοκυττάρων, η μέθοδος χορήγησης, καθώς επίσης να ανευρεθούν οι ιδανικές δοσολογίες, προκειμένου να παρέχονται περισσότερο αποτελεσματικές μέθοδοι θεραπείας για τους ασθενείς. Η περαιτέρω κατανόηση της συνεισφοράς των βλαστοκυττάρων στη θεραπεία ασθενών θα συμβάλει στην ολοένα και συχνότερη εμφάνιση ελπιδοφόρων προσεγγίσεων με χρήση βλαστοκυττάρων και θα βελτιώσει την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών κυτταρικών προϊόντων.

ABSTRACT

Stem cells applications in the study and treatment of neurodegenerative diseases

G. KARAPANAGIOTIDOU,¹ A. KAMATSOU,² K.A. KYRIAZIDIS,² M.A. KYRIAZIDI,²
V. PAPALIAGKAS,¹ M. CHATZIDIMITRIOU¹

¹Department of Biomedical Sciences, School of Health Sciences, International Hellenic University, Thessaloniki,

²School of Medicine, School of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2025, 42(2):160–170

Stem cells are the source of origin of the differentiated cells of an organism, since, from the zygote and the blastocyst to the mature tissue and neighboring organs, they accompany all the maturation stages of an organism. Due to their properties, they are classified into categories, which contribute to maintaining the integrity of the body. At the same time, by analyzing these properties microscopically, as well as the related chemical compounds, new paths are formed in the field of research, concerning the treatment of various diseases. Neurodegenerative diseases affect millions of people worldwide. Therefore, the aim of this review is the study of stem cell-based therapies for these diseases.

Key words: Applications, Differentiation, Neurodegenerative diseases, Stem cells, Treatment

Βιβλιογραφία

1. DAVIS JW. Skin transplantation with a review of 550 cases at the Johns Hopkins Hospital. *Johns Hopkins Med J* 1910, 307:307–398
2. EGUIZABAL C, ARAN B, CHUVA DE SOUSA LOPES SM, GEENS M, HEIN-DRYCKX B, PANULA S ET AL. Two decades of embryonic stem cells: A historical overview. *Hum Reprod Open* 2019, 2019:hoy024
3. KOLIOS G, MOODLEY Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration* 2013, 85:3–10
4. HE S, NAKADA D, MORRISON SJ. Mechanisms of stem cell self-renewal. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009, 25:377–406
5. ZAKRZEWSKI W, DOBRZYŃSKI M, SZYMONOWICZ M, RYBAK Z. Stem cells: Past, present, and future. *Stem Cell Res Ther* 2019, 10:68
6. WANG X. Stem cells in tissues, organoids, and cancers. *Cell Mol Life Sci* 2019, 76:4043–4070
7. HICKS MR, PYLE AD. The emergence of the stem cell niche. *Trends Cell Biol* 2023, 33:112–123
8. ZHANG N, BAILUS BJ, RING KL, ELLERBY LM. iPSC-based drug screening for Huntington's disease. *Brain Res* 2016, 1638:42–56
9. ALTSHULER A, WICKSTRÖM SA, SHALOM-FEUERSTEIN R. Spotlighting adult stem cells: advances, pitfalls, and challenges. *Trends*

- Cell Biol* 2023, 33:477–494
10. MALDONADO VV, PATEL NH, SMITH EE, BARNES CL, GUSTAFSON MP, RAO RR ET AL. Clinical utility of mesenchymal stem/stromal cells in regenerative medicine and cellular therapy. *J Biol Eng* 2023, 17:44
 11. WALCHER L, KISTENMACHER AK, SUO H, KITTE R, DLUCZEK S, STRAUSS A ET AL. Cancer stem cells—origins and biomarkers: perspectives for targeted personalized therapies. *Front Immunol* 2020, 11:1280
 12. GONZÁLEZ-MARTÍNEZ J, MALUMBRES M. Expanding the differentiation potential of already-established pluripotent stem cells. In: Nagy A, Turksen (eds) *Induced pluripotent stem (iPS) cells: Methods and protocols*. 2nd ed. Springer US, New York, NY, 2021:95–108
 13. SUNT, XU Y, XIANG Y, OU J, SODERBLUM EJ, DIAO Y. Crosstalk between RNA m⁶A and DNA methylation regulates transposable element chromatin activation and cell fate in human pluripotent stem cells. *Nat Genet* 2023, 55:1324–1335
 14. SANTOURLIDIS S, WERNET P, GHANJATI F, GRAFFMANN N, SPRINGER J, KRIEGS C ET AL. Unrestricted somatic stem cells (USSC) from human umbilical cord blood display uncommitted epigenetic signatures of the major stem cell pluripotency genes. *Stem Cell Res* 2011, 6:60–69
 15. CARVALHO MM, TEIXEIRA FG, REIS RL, SOUSA N, SALGADO AJ. Mesenchymal stem cells in the umbilical cord: Phenotypic characterization, secretome and applications in central nervous system regenerative medicine. *Curr Stem Cell Res Ther* 2011, 6:221–228
 16. BARBASH IM, CHOURAQUI P, BARON J, FEINBERG MS, ETZION S, TESSONE A ET AL. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: Feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation* 2003, 108:863–868
 17. STUDENY M, MARINI FC, CHAMPLIN RE, ZOMPETTA C, FIDLER IJ, ANDREEFF M. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon-beta delivery into tumors. *Cancer Res* 2002, 62:3603–3608
 18. STUDENY M, MARINI FC, DEMBINSKI JL, ZOMPETTA C, CABREIRA-HANSEN M, BEKELE BN ET AL. Mesenchymal stem cells: Potential precursors for tumor stroma and targeted-delivery vehicles for anticancer agents. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:1593–1603
 19. NAKAMIZO A, MARINI F, AMANO T, KHAN A, STUDENY M, GUMIN J ET AL. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. *Cancer Res* 2005, 65:3307–3318
 20. WATANABE M, YAVAGAL DR. Intra-arterial delivery of mesenchymal stem cells. *Brain Circ* 2016, 2:114–117
 21. KEAN TJ, LIN P, CAPLAN AI, DENNIS JE. MSCs: Delivery routes and engraftment, cell-targeting strategies, and immune modulation. *Stem Cells Int* 2013, 2013:732742
 22. FISCHER UM, HARTING MT, JIMENEZ F, MONZON-POSADAS WO, XUE H, SAVITZ SI ET AL. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: The pulmonary first-pass effect. *Stem Cells Dev* 2009, 18:683–692
 23. LEE RT. Adult cardiac stem cell concept and the process of science. *Circulation* 2018, 138:2940–2942
 24. BRAIDL R, WOOD CA, WIESE DM, FORD BN. Intramuscular administration potentiates extended dwell time of mesenchymal stromal cells compared to other routes. *Cytotherapy* 2018, 20:232–244
 25. HANSON SE, BENTZ ML, HEMATTI P. Mesenchymal stem cell therapy for nonhealing cutaneous wounds. *Plast Reconstr Surg* 2010, 125:510–516
 26. MAGNE B, LATAILLADE JJ, TROUILLAS M. Mesenchymal stromal cell preconditioning: The next step toward a customized treatment for severe burn. *Stem Cells Dev* 2018, 27:1385–1405
 27. EZQUER M, URZUA CA, MONTECINO S, LEAL K, CONGET P, EZQUER F. Intravitreal administration of multipotent mesenchymal stromal cells triggers a cytoprotective microenvironment in the retina of diabetic mice. *Stem Cell Res Ther* 2016, 7:42
 28. MATHEW B, POSTON JN, DREIXLER JC, TORRES L, LOPEZ J, ZELKHAR ET AL. Bone-marrow mesenchymal stem-cell administration significantly improves outcome after retinal ischemia in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017, 255:1581–1592
 29. NIJBOER CH, KOOIJMAN E, VAN VELTHOVEN CT, VAN TILBORG E, TIEBOSCH IA, EIJKELKAMP N ET AL. Intranasal stem cell treatment as a novel therapy for subarachnoid hemorrhage. *Stem Cells Dev* 2018, 27:313–325
 30. DANIELYAN L, BEER-HAMMER S, STOLZING A, SCHÄFER R, SIEGEL G, FABIAN C ET AL. Intranasal delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells, macrophages, and microglia to the brain in mouse models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Cell Transplant* 2014, 23(Suppl 1):S123–S139
 31. OPPLIGER B, JOERGER-MESSERLI M, MUELLER M, REINHART U, SCHNEIDER P, SURBEK DV ET AL. Intranasal delivery of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells preserves myelination in perinatal brain damage. *Stem Cells Dev* 2016, 25:1234–1242
 32. SALAMA M, SOBH M, EMAM M, ABDALLA A, SABRY D, EL-GAMAL M ET AL. Effect of intranasal stem cell administration on the nigrostriatal system in a mouse model of Parkinson's disease. *Exp Ther Med* 2017, 13:976–982
 33. SYKOVÁ E, RYCHMACH P, DRAHORÁDOVÁ I, KONRÁDOVÁ Š, RŮŽIČKOVÁ K, VOŘÍŠEK I ET AL. Transplantation of mesenchymal stromal cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Results of phase I/IIa clinical trial. *Cell Transplant* 2017, 26:647–658
 34. SIERRA-PARRAGA JM, EIJKEN M, HUNTER J, MOERS C, LEUVENINK H, MØLLER B ET AL. Mesenchymal stromal cells as anti-inflammatory and regenerative mediators for donor kidneys during normothermic machine perfusion. *Stem Cells Dev* 2017, 26:1162–1170
 35. SIDORYK-WEGRZYNOWICZ M, WEGRZYNOWICZ M, LEE E, BOWMAN AB, ASCHNER M. Role of astrocytes in brain function and disease. *Toxicol Pathol* 2011, 39:115–123
 36. QIN C, WANG K, ZHANG L, BAI L. Stem cell therapy for Alzheimer's disease: An overview of experimental models and reality. *Animal Model Exp Med* 2022, 5:15–26
 37. ZHANG SC, WERNIG M, DUNCAN ID, BRÜSTLE O, THOMSON JA. *In vitro* differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2001, 19:1129–1133
 38. SUBRAMANIAM SR, CHESSELET MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2013, 106-107:17–32

39. KOULI A, TORSNEY KM, KUAN WL. Parkinson's disease: Etiology, neuropathology, and pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC (eds) *Parkinson's disease: Pathogenesis and clinical aspects*. Codon Publications, Brisbane, 2018:3–26
40. LANCIEGO JL, LUQUIN N, OBESO JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012, 2:a009621
41. OSBORN T, DINESH D, MOSKITES A, McBAIN Z, MOORE M, BREKK O ET AL. Pre-clinical studies toward autologous midbrain dopamine cell therapy for Parkinson's disease. *Stem J* 2020, abstract 3
42. WERNIG M, ZHAO JP, PRUSZAK J, HEDLUND E, FU D, SOLDNER F ET AL. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, 105:5856–5861
43. HALLETT PJ, DELEIDI M, ASTRADSSON A, SMITH GA, COOPER O, OSBORN TM ET AL. Successful function of autologous iPSC-derived dopamine neurons following transplantation in a non-human primate model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell* 2015, 16:269–274
44. D'ANGELO M, CIMINI A, CASTELLI V. Insights into the effects of mesenchymal stem cell-derived secretome in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 2020, 21:5241
45. GAO F, CHIU SM, MOTAN DAL, ZHANG Z, CHEN L, JI HL. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: Current status and future prospects. *Cell Death Dis* 2016, 7:e2062
46. KAYE JA, FINKBEINER S. Modeling Huntington's disease with induced pluripotent stem cells. *Mol Cell Neurosci* 2013, 56:50–64
47. CHEN Y, CARTER RL, CHO IK, CHAN AWS. Cell-based therapies for Huntington's disease. *Drug Discov Today* 2014, 19:980–984
48. LIU L, HUANG JS, HAN C, ZHANG GX, XU XY, SHEN Y ET AL. Induced pluripotent stem cells in Huntington's disease: Disease modeling and the potential for cell-based therapy. *Mol Neurobiol* 2016, 53:6698–6708
49. GIACOMELLI E, VAHSEN BF, CALDER EL, XU Y, SCABER J, GRAY E ET AL. Human stem cell models of neurodegeneration: From basic science of amyotrophic lateral sclerosis to clinical translation. *Cell Stem Cell* 2022, 29:11–35
50. MAZZINI L, VESCOVI A, CANTELLO R, GELATI M, VERCELLI A. Stem cells therapy for ALS. *Expert Opin Biol Ther* 2016, 16:187–199
51. EBERT AD, SVENDSEN CN. Stem cell model of spinal muscular atrophy. *Arch Neurol* 2010, 67:665–669
52. PENG SY, SHAW SWS. Prenatal transplantation of human amniotic fluid stem cells for spinal muscular atrophy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018, 30:111–115
53. POZZOBON M, BEAN C. Mitochondria replacement from transplanted amniotic fluid stem cells: A promising therapy for non-neuronal defects in spinal muscular atrophy. *Neural Regen Res* 2024, 19:971–972
54. CORTI S, NIZZARDO M, NARDINI M, DONADONI C, SALANI S, RONCHI D ET AL. Neural stem cell transplantation can ameliorate the phenotype of a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Clin Invest* 2008, 118:3316–3330
55. MINNIS CJ, THORNTON CD, FITZPATRICK LM, McKAY TR. Cellular models of Batten disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020, 1866:165559
56. SANDS MS. Considerations for the treatment of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (infantile Batten disease). *J Child Neurol* 2013, 28:1151–1158
57. JACOB F, PATHER SR, HUANG WK, ZHANG F, WONG SZH, ZHOU H ET AL. Human pluripotent stem cell-derived neural cells and brain organoids reveal SARS-CoV-2 neurotropism predominates in choroid plexus epithelium. *Cell Stem Cell* 2020, 27:937–950.e9
58. SCHWERK C, TENENBAUM T, KIM KS, SCHROTEN H. The choroid plexus – a multi-role player during infectious diseases of the CNS. *Front Cell Neurosci* 2015, 9:80
59. LUN MP, MONUKI ES, LEHTINEN MK. Development and functions of the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Nat Rev Neurosci* 2015, 16:445–457
60. FERRERO I, MAZZINI L, RUSTICHELLI D, GUNETTI M, MARESCHI K, TESTA L ET AL. Bone marrow mesenchymal stem cells from healthy donors and sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Cell Transplant* 2008, 17:255–266
61. VARGAS-RODRÍGUEZ P, CUENCA-MARTAGÓN A, CASTILLO-GONZÁLEZ J, SERRANO-MARTÍNEZ I, LUQUE RM, DELGADO M ET AL. Novel therapeutic opportunities for neurodegenerative diseases with mesenchymal stem cells: The focus on modulating the blood-brain barrier. *Int J Mol Sci* 2023, 24:14117
62. MOGHADDAM MZ, MOUSAVI MJ, GHOTLOO S. Stem cell-based therapy for systemic sclerosis. *Rheumatol Adv Pract* 2023, 3:rkad101
63. TEMPLE S. Advancing cell therapy for neurodegenerative diseases. *Cell Stem Cell* 2023, 30:512–529
64. WANG J, LI Q, LI W, MÉNDEZ-SÁNCHEZ N, LIU X, QI X. Stem cell therapy for liver diseases: Current perspectives. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2023, 28:359
65. ÖNER A. Stem cell treatment in retinal diseases: Recent developments. *Turk J Ophthalmol* 2018, 48:33–38
66. ABDELLATEIF MS, ZEKRI ARN. Stem cell therapy for hepatocellular carcinoma and end-stage liver disease. *J Egypt Natl Canc Inst* 2023, 35:35
67. RAJABZADEH N, FATHI E, FARAHZADI R. Stem cell-based regenerative medicine. *Stem Cell Invest* 2019, 6:19
68. KABAT M, BOBKOV I, KUMAR S, GRUMET M. Trends in mesenchymal stem cell clinical trials 2004–2018: Is efficacy optimal in a narrow dose range? *Stem Cells Transl Med* 2020, 9:17–27
69. YIN JQ, ZHU J, ANKRUM JA. Manufacturing of primed mesenchymal stromal cells for therapy. *Nat Biomed Eng* 2019, 3:90–104

Corresponding author:

A. Kamatsou, 813 00 Vatera, Lesvos, Greece
e-mail: akamatsou95@gmail.com