

CONTRIBUȚII ROMÂNEȘTI ÎN IMPLEMENTAREA EUROPEANĂ A TERAPIEI CU CELULE STEM

As.univ.dr. **Sebastian Toma, Horia Bătrânu, Maria Marchiș**
Facultatea de Medicină, Brașov

Abstract

As a result of deciphering the DNA code and studying stem cells, it is being foreseen that in short time many hereditary diseases and malformations will be eradicated through the conclusions obtained in these studies and therefore newborns will benefit from medical discoveries.

Stem cells can be stored in a specialized bank and used in curing severe diseases affecting children. In the last years only two thousand Romanian women applied for this technique.

Stem cells have the ability to regenerate abnormal organs. The departure point was set by successfully cloning in 1996 the Dolly sheep, after 276 attempts.

Pregnant women will be able to donate stem cells which would be used later on, in case their children become ill. The first public stem cell bank in Romania has been opened inside the County Hospital of Timișoara.

Keywords: DNA code, stem cells

În ultimul timp, datorită descoperirilor de genetică moleculară și citogenetică, bucuria de a fi devenit părinți ai unor copii sănătoși începe să devină o realitate. Este știut că, în decursul ultimelor luni de sarcină, părinții sunt în perioada în care fac ultimele pregătiri pentru întâmpinarea noului născut.

Grație descifrării codului ADN și studiilor făcute pe celulele stem se prevede că în curând multe boli ereditare și malformații vor fi eradicate cu ajutorul acestor studii și rezultatele lor.

În țările dezvoltate cum ar fi Statele Unite și în țările vest europene aceste tratamente bazate pe noile descoperiri în domeniul celulelor stem sunt deja puse în aplicare în tratarea unor boli de tip degenerativ și în unele cazuri chiar pentru refacerea unor țesuturi nervoase distruse prin anumite traume.

Medicina a demonstrat că în cordonul ombilical al fătului există un imens rezervor de celule stem. Acestea pot fi recoltate prin simplul proces de aspirare a unei cantități de sânge, ulterior stocat steril și transportat de urgență la centre specializate din vestul Europei. Celulele stem sunt înghețate prin procesul "Cryogenic" - înghețare și pot fi folosite la vindecarea celor mai grave posibile boli ale copilului: cancerul, leucemia, boli hepatice și renale. Procedul de recoltare, la care apelează tot mai multe mame din străinătate, este relativ necunoscut pentru femeile din România. În ultimii ani doar două mii de românce s-au hotărât să apeleze la procedura sus-amintită.

Celulele stem au capacitatea de a regenera organele bolnave. Din păcate sunt puține, iar cel mai potrivit moment de a fi recoltate este la câteva minute după naștere. Celulele pot fi folosite la rudele de gradul întâi: mamă, tată, frați. Acestea sunt depozitate într-o bancă specială din Slovacia, unde vor fi ținute pe tot parcursul vieții copilului. În Slovacia, de pildă, pentru 60% dintre mame recoltarea de celule stem a devenit o regulă. Șapte copii au fost salvați deja prin transplant de celule stem.

Celulele stem și clonarea

Deoarece clonarea ne suscită din ce în ce mai mult atenția, reprezentând poate cea mai șocantă dintre provocările științei contemporane, este util ca în rândurile de mai jos să tratăm în câteva cuvinte fiecare aspect legat de acest subiect.



Recoltare de sânge ombilical

Punctul de plecare pentru orice discuție referitoare la aceasta nouă abordare îl reprezintă recursul la tehnologia prin care a fost clonată în 1996 oaia Dolly. Clonarea poate fi privită ca un proces de duplicare (și nu de reproducere), în urma căruia rezultă un material genetic identic, care nu este însă obținut prin mijloace sexuale. În cadrul reproducerii sexuate, are loc combinarea a doua catene ADN, una provenită de la tată, cealaltă de la mamă, pe când în cazul reproducerii asexuate - asemenea clonării - nu se perpetuează decât informația genetică a unui singur părinte.

La sfârșitul secolului al XX-lea, la Institutul Roslin din Edinburgh, s-a realizat prima clonare a unui mamifer, prin transplantarea nucleului unei celule care aparținea unei oi din rasa Finn Dorsett în ovulul denuclearizat al unei mame-gazdă din rasa de oi scoțiene cu fața neagră. S-a stimulat apoi artificial diviziunea celulară, iar uterul respectivei oi cu fața neagră a fost purtătorul viitoarei clone. Dolly reprezintă copia fidelă a unei oi Finn Dorsett. După Dolly a urmat clonarea de vaci, porci, maimuțe și șoareci. Prin clonare se pot obține organisme cu calități „programate”. De exemplu, la Institutul Roslin s-au desfășurat experimente pentru a se ajunge la vaci care să producă lapte foarte apropiat, din punct de vedere al compoziției, de cel uman. Savanții au luat în calcul și posibilitatea ca prin clonare să fie înlocuite animalele de casă care au murit sau să fie refăcute speciile amenințate.

De la clonarea animalelor atenția oamenilor de știință s-a îndreptat în mod firesc spre clonarea umană. Doi cercetători, americanul Panayiotis Zavos - profesor la Universitatea din Kentucky - și italianul Severino Antinori, celebru de câțiva ani de zile prin faptul că a ajutat o femeie de 62 de ani să rămână însărcinată, prin implantarea în uter a unui ovul deja înseminat, au anunțat că în cel mult doi ani vor realiza prima clonare umană. Problema principală este rata foarte scăzută de reușite: pentru Dolly au fost necesare 276 de încercări. Cine își poate asuma însă un asemenea risc atunci când este vorba de embrioni umani? De altfel, dr. Harry Griffin, membru al echipei care a clonat-o pe Dolly, a avertizat că tehnica actuală de clonare este încă la început, fiind „ineficientă, deoarece s-au utilizat pentru Dolly 277 de ovule pentru a obține o sarcină reușită, recoltând ovule de la circa 40 de oi donatoare, dar și riscantă deoarece o mare parte din sarcini

au eșuat, astfel încât am avut miei care au murit imediat după naștere”. În plus, „riscurile sunt prea mari pentru femeie și, bineînțeles, pentru copil”, sănătatea acestuia rămânând în permanență precară.

Doar 1% din clonările animale efectuate până în prezent au avut un rezultat pozitiv, iar dintre acestea covârșitoarea majoritate a suferit serioase disfuncții: de natura hepatică, variații tensionale, plămânii erau hipoplazici, apăreau grave deficiențe ale sistemului imunitar.

Concluzia specialiștilor este că, pentru nivelul actual al tehnicii, clonarea umană este foarte periculoasă. Deși Antinori și Zavos susțin însă că pot depăși aceste handicapuri aflând din timp care sunt embrionii „bolnavi”, pentru ca astfel să le fie stopată creșterea, lumea științifică a negat posibilitatea concretă a acestui control: noi nu dispunem actualmente de nici un mijloc sigur de a ști dacă „imprimarea” genelor a decurs normal. Este vorba de un proces încă insuficient descifrat. Acceptând totuși reușita clonării, nu știm cât și cum va evolua clona. Viața adultă a acestora s-ar putea să nu fie decât un șir de probleme medicale, cel mai probabil datorită faptului că sistemul imunitar devine deprimat.

Un alt fel de clonare

Partizanii clonării umane atrag atenția că nu trebuie neapărat să urmărim nașterea unui organism uman complet dezvoltat. Clonarea ar putea fi soluția pentru o serie de boli în prezent incurabile. De exemplu, Marea Britanie a legalizat utilizarea embrionilor umani pentru cercetările care sunt îndreptate în direcția vindecării unor maladii ca Parkinson și Alzheimer.

Se face deosebirea între clonarea reproductivă și cea terapeutică, aceasta din urmă reprezentând o șansă uriașă pentru medicina contemporană. Cea mai probabila devine clonarea terapeutică, mai accesibilă din punct de vedere tehnic, dar și mai puțin inconvenienta moral. Plecând de la ADN-ul bolnavului putem obține un embrion-clonă, care nu va mai fi apoi introdus într-un uter ci va fi utilizat drept cultură de celule stem (celulele stem fiind nediferențiate, capabile să formeze orice tip de țesut, constituind astfel materialul ideal pentru refacerea țesuturilor necrozate). Unica soluție pentru refacerea numărului de celule pierdute de către organismul bolnavului, „cărămizile” care nu se mai regenerează, pare a fi înlocuirea cu celulele stem. Se speră că ele vor putea fi

„învățate” să formeze țesuturi de un anumit tip. Mai mult, pornind de la celulele pacientului, prin clonare se va elimina pericolul respingerii materialului transplantat, acesta fiind în mod natural acceptat de către organism.

Chinezii au afirmat că au clonat embrioni umani la Colegiul Medical Xiangya, dar nu există documente care să ateste aceste afirmații. Lu Guangxiu, cunoscută anterior pentru unele studii de fertilizare in vitro, susține că a reușit să cloneze embrioni umani până la stadiul în care a obținut o cultură de celule stem. Cercetătoarea chineză crede că a depășit dificultatea principală: respingerea de către organismul bolnavului a țesuturilor transplantate. Clonând celulele pacientului, șansele de respingere scad simțitor.

Până acum celulele stem erau produse din embrionii de care clinicile de fertilizare in vitro se dispensau, acești embrioni urmând a fi distruși. Cu toate acestea, nici în cazul chinezilor nu se poate vorbi de clonarea unor embrioni umani dezvoltati. Să reținem însă că metoda aplicată de Ian Wilmut și echipa sa de la Institutul Roslin, după cum arată Lu Guangxiu, poate fi îmbunătățită evitând eșecurile de până acum, în care majoritatea embrionilor decedau repede fără a avea timp să se dezvolte până la stadiul de blastocite.



Noua tehnică poate fi prezentată astfel: nu se îndepărtează nucleul ovulului, ci se injectează nucleul unei celule aparținând celui pe care dorim să-l clonăm, se așteaptă un timp și cele două nuclee sunt lăsate împreună până ce intervine o „acomodare”, o „toleranță”. Numai după aceea se aplică denuclearizarea și, ulterior, stimulul necesar pentru ca acest complex să-și înceapă divizarea. Punctul slab este că nici așa nu pot fi evitate pierderile, estimându-se ca numai 5% din embrioni au atins nivelul de

blastocite. Celulele stem, prin urmare, nu și-au continuat înmulțirea, timpul lor de viață fiind prea scăzut.

O a treia direcție, oarecum utopica, vizează clonarea indivizilor decedați - de la animale de casă la personalități istorice - pornind de la mostre de ADN din țesuturile celui dispărut. De aici, apare o altă paletă de probleme de ordin etic și moral.

Pe ansamblu, se pare că legalizarea clonării umane nu se va produce. De câțiva ani acest subiect se află în centrul dezbaterii mondiale, la ea participând nu numai oameni de știință, dar și politicieni, filozofi, teologi, psihologi, fiind vorba, în fond, de un subiect care privește întreaga societate. De pildă, American Association of Pro-Life Obstetricians and Gynecologists (AAPLOG) s-a pronunțat împotriva clonării, atrăgând atenția că unii oameni de afaceri s-ar putea gândi la o comercializare a vieții umane.

Părerile înclină, totuși, spre acceptarea doar a clonării terapeutice. S-a propus legalizarea clonării terapeutice ca unică modalitate de a cerceta, cu șanse de reușită, sfere până acum inaccesibile medicinei obișnuite, criteriul fundamental pentru finanțarea unor astfel de programe fiind ca obiectivul principal să urmărească găsirea unor tratamente pentru bolile incurabile.

Știința celulelor stem în România

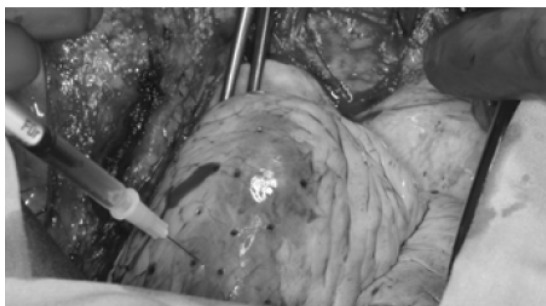
La începutul lunii noiembrie a fost deschisă prima bancă publică de celule stem din România, în cadrul Spitalului Județean din Timișoara. Inițiatorii proiectului sunt Fundația Eurocord România și centrul privat Blood Cord. „În cazul în care o persoană dorește donarea celulelor stem recoltate din cordonul ombilical și din sângele placentar, acestea vor fi depuse la Spitalul Județean din Timișoara. În cazul băncilor private, celulele stem vor fi depozitate în curând la Cluj, și nu la Bratislava ca până acum”, declară Sergiu Habago, președintele Fundației Eurocord România.

În cazul în care nu vor să doneze pentru propriul copil, femeile însărcinate pot accepta prelevarea de celule stem și depozitarea lor în banca publică pentru a ajuta alte persoane. „În acest sens, femeile însărcinate vor semna un document prin care își dau acordul pentru recoltarea celulelor stem ce vor fi depuse în banca publică. Aceste celule pot fi stocate în bancă peste 15 ani”, explică Radu Vlădăreanu, din cadrul Clinicii de

Obstetrică și Ginecologie Elias.

Femeile gravide doritoare să le fie recoltate celule stem pot face acest lucru la băncile private de celule stem.

Potrivit lui Sergiu Habago, recoltarea de sânge placentar are mai multe avantaje, întrucât jumătate dintre pacienții care au nevoie de acest



Injecție intramiocardială de celule stem CD133+

transplant nu pot găsi în timp util un donator compatibil. Sângele din cordonul ombilical este cea mai sigură sursă de celule stem necesare în vederea transplantului. De asemenea, celulele stem din sângele ombilical sunt foarte tinere, iar procedeul de depozitare - în azot lichid, la o temperatură de aproximativ - 196 de grade Celsius - asigură menținerea lor în această stare.

Celulele stem pot fi utilizate în tratarea a 70 de boli, printre care afecțiuni tumorale ale sistemului hematopoietic, accidente cerebrale, boli reumatice grave, alte boli degenerative, cât și după infarctul miocardic pentru refacerea musculaturii inimii.

În România sunt diagnosticate anual între 100 și 150 de cazuri de leucemii la copii. Deschiderea unei bănci și a unui registru public de sânge placentar pentru centrele de transplant reprezintă un beneficiu pentru cei aflați în suferință.

Unitățile de sânge placentar donate ce vor fi depozitate la Eurocord Romania vor fi folosite în mod gratuit în transplanturile realizate în țară. Pe plan mondial sângele placentar a fost deja folosit pentru transplant în peste 10.000 de cazuri, iar anual numărul transplanturilor realizate crește cu aproximativ 20%.

Prima recoltare de sânge placentar a avut loc în România în 2006, la Timișoara, iar în 2007 au fost realizate în aproape toate județele țării.

Bibliografie

1. Beauchamp T. L., Childress J. F. - Principles of Biomedical Ethics. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2001.

2. DeGrazia D. - Moral Status, Human Identity, and Early Embryos: A Critique of the President's Approach. Journal of Law, Medicine & Ethics, 2006, 34: 49-57.
3. Diehl V. - Early, intermediate, and advanced Hodgkin's disease: modern treatment strategies American Society of Hematology Education Program Book, 2003, pg 229-238.
4. Gavrilă M., Ulmeanu D., Celula STEM pluripotentă versus celula Stem adultă: caracteristici și aplicații Rev Orthop Traumatol vol.17, 2007, Nr.2,:81-87
5. Gavrilă M., Ulmeanu D., Cîmpean A, Mitran V - Metodă de cultivare a celulelor STEM mezenchimale umane, Revista de Ortopedie și Traumatologie vol. 17, Nr.2, 2007; 105-108 .
6. Fleșeriu I., Timofier E., Constantinescu E., Gafencu A., Manolescu I., Jinga V. V., Zaharia C., Maya Simionescu – Diferențierea și multiplicarea in vitro a osteoblaștilor proveniți din măduva osoasă hematogenă umană Buletin. Soc. Național. De Biologie Celulară; 2003, 31: 231
7. Miller F.G., Rosenstein D.L. - The Therapeutic Orientation to Clinical Trials, N Engl J Med. 2003; 348:1383-86.
8. Pan G., Thomson J.A. - Nanog and transcriptional networks in embryonic stem cell pluripotency. Cell Res. 2007 Jan; 17 (1): 42-9.
9. Steinbock B. - The Morality of Killing Human Embryos. Journal of Law, Medicine & Ethics, 2006, 34: 26-34.
10. Stingl J., Caldas C. (2007). Molecular heterogeneity of breast carcinomas and the cancer stem cell hypothesis. Nat Rev Cancer, 2007 Oct;7(10): 791-9. Review.
11. Tichelli A. - Treatment of acquired aplastic anemia. Educational Book of the 8th Annual Congress of the European Hematology Association, 2003, pg 94-101.
12. Treleaven J., Barret J. - Introduction. The Clinical Practice of Stem Cell Transplantation" Ed Isis Medical Media, Oxford, UK, 1998, pg 2-16.
13. Urbano-Ispizua A., Schmitz N., de Witte T. et al. - Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2002; 29:639-646.
14. Zaharia C., Vasile C., Bădulescu A., Stăniceanu Fl. - Experiența noastră clinică în tratamentul afecțiunilor displazice osteoarticulare prin utilizarea preparatelor osteoprogenitoare tip STEM, rev. Ortopedie și Traumatologie, București, 1999, vol. 9, nr.2, p.101-106.