

Afectarea unui organ inițiază o serie de evenimente care conduc la reconstrucția țesutului deteriorat, incluzând proliferarea, diferențierea și migrarea diferitelor tipuri de celule, eliberarea citokinelor și a chemokinelor și remodelarea matricei extracelulare. Celulele stem endogene și progenitoare sunt printre populațiile celulare implicate în aceste răspunsuri la leziune. În condiții normale de homeostazie, echilibrul este menținut prin celulele stem endogene intrinseci țesutului, care completează celulele moarte. După lezarea țesutului, celulele stem din organe precum ficatul și pielea au o abilitate remarcabilă de a regenera organul, în timp ce alte populații de celule stem, cum ar fi cele din cord și creier, au o capacitate mult mai limitată de autoreparare. În cazuri rare, celulele stem circulante pot contribui la răspunsurile regenerative prin migrarea într-un țesut și diferențierea în tipuri celulare specifice organului respectiv. Scopul terapiei cu celule stem este de a promova înlocuirea celulelor în organele afectate dincolo de abilitatea lor de autoreparare.

STRATEGIILE GENERALE PENTRU SUBSTITUȚIA DE CELULE STEM

Pentru substituția celulelor pot fi imaginate cel puțin trei concepte terapeutice diferite (Fig. 90e-1). O abordare terapeutică implică administrarea directă de celule stem. Celulele pot fi injectate direct în organul afectat, în care se pot diferenția în tipul celular dorit. Alternativ, celulele stem pot fi injectate sistemic, deoarece au capacitatea de a se localiza în țesuturile lezate, urmărind gradientii de citokine și de chemokine eliberate de organul suferind. A doua metodă implică transplantul de celule diferențiate, derivate din celulele stem. De exemplu, celulele insulare pancreatice pot fi generate din celulele stem înainte de transplantarea

la pacienții diabetici, iar cardiomiocitele pot fi generate pentru a trata cardiopatia ischemică. A treia abordare implică stimularea celulelor stem endogene pentru a facilita repararea. Acest scop poate fi atins prin administrarea factorilor de creștere potriviți și a medicamentelor care amplifică numărul de celule stem/progenitoare endogene și/sau le direcționează pe ambele să se diferențieze în tipurile celulare dorite. Stimularea terapeutică a celulelor precursorare este deja o realitate clinică în sistemul hematopoietic, în care factorii precum eritropoietina, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage sunt folosiți pentru a spori producerea de elemente sangvine specifice. Pe lângă aceste strategii de substituție celulară, o serie de alte abordări implică folosirea celulelor stem pentru generarea de țesuturi *ex vivo* sau *in situ*, proces numit *inginerie tisulară* (Cap. 92e). Celulele stem sunt de asemenea candidații perfecți pentru rolul de vectori în terapia celulară genică (Cap. 91e). În cele din urmă, celulele stem transplantate pot exercita efecte paracrine asupra țesuturilor lezate, fără diferențierea și înlocuirea celulelor pierdute.

Transplantul de celule stem nu este un concept nou, ci mai degrabă face parte din practica medicală consacrată. Celulele stem hematopoietice (Cap. 89e) sunt responsabile pentru repopularea pe termen lung a tuturor elementelor sangvine la primitorii transplantului de măduvă osoasă, iar transplantul de celule stem hematopoietice reprezintă standardul de aur la care sunt raportate toate terapiile de transplant de celule stem. Transplantarea celulelor diferențiate este de asemenea o realitate clinică, iar organele și țesuturile donate sunt folosite adesea pentru a înlocui țesuturile lezate. Totuși nevoia de țesuturi și de organe transplantabile întrece cu mult oferta disponibilă, iar transplantul de organ are un potențial limitat pentru anumite țesuturi, precum cel cerebral. Celulele stem oferă posibilitatea unei surse regenerabile de substituție de celule pentru practic toate organele.

SURSELE DE CELULE STEM PENTRU REGENERAREA TISULARĂ

În strategiile regenerative pot fi folosite multe tipuri de celule stem diferite (Cap. 88), incluzând celulele stem embrionare (CSE), celulele stem pluripotente induse (SPI), celulele stem din sângele cordonului ombilical, celulele stem somatice specifice organului (de exemplu, celule stem neurale pentru tratarea creierului) și celulele stem somatice care generează tipuri celulare specifice organului-țintă, și nu organului donator (de exemplu, celulele stem mezenchimale din măduva osoasă sau celulele stem hematopoietice CD34+ pentru repararea cardiacă). Deși fiecare tip celular are posibile avantaje și dezavantaje, există o serie de probleme generice în dezvoltarea oricăruia dintre acestea pentru a fi un instrument clinic util și de încredere.

Celulele stem embrionare Celulele stem embrionare au potențialul de a genera toate tipurile de celule din organism; așadar, în teorie, nu există restricții referitoare la organul pe care l-ar putea regenera. CSE se pot autoreplica la nesfârșit, astfel încât o singură linie celulară cu trăsături specifice ar putea genera un număr aproape nelimitat de celule. În absența constrângerilor morale și etice (vezi „Probleme etice” mai jos), blastocitele umane nefolosite din clinicile de fertilizare ar putea fi utilizate pentru a deriva noi linii de CSE compatibile din punct de vedere imunologic cu potențialii primitori de transplant. În mod alternativ se poate utiliza transferul nuclear de celule somatice („clonare terapeutică”) pentru a crea linii de CSE identice din punct de vedere genetic cu cele ale pacientului, deși această încercare a fost refractară tehnic pentru celulele umane. Totuși CSE umane sunt dificil de cultivat și cresc încet. Tehnicile pentru diferențierea lor în tipuri celulare specifice abia încep să fie

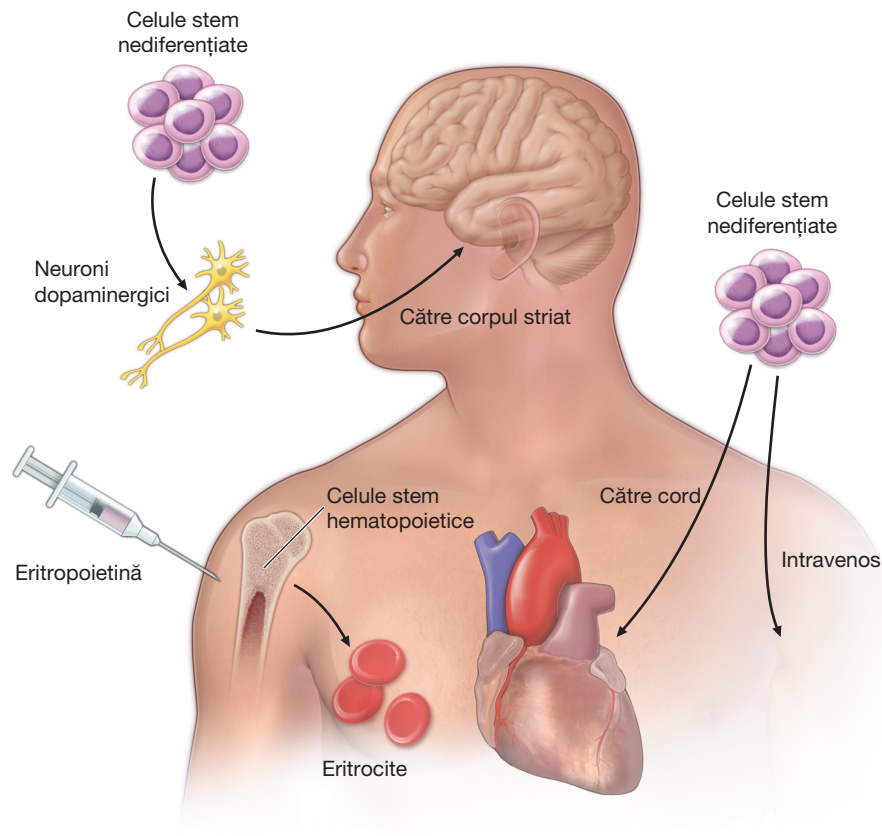


FIGURA 90e-1 Strategii de transplantare a celulelor stem. 1. Celulele stem nediferențiate sau slab diferențiate pot fi injectate direct în organul-țintă sau intravenos. 2. Celulele stem pot fi diferențiate *ex vivo* înainte de injectarea lor în organul-țintă. 3. Pentru a stimula populația de celule stem endogene, pot fi injectați factori de creștere sau alte medicamente.

dezvoltate. Celulele tind să dezvolte cariotipuri anormale și alte anomalii odată cu mărirea timpului de cultură, iar CSE au potențialul de a forma teratoame dacă înainte de transplant nu toate celulele sunt angajate să devină tipurile celulare dorite. Mai mult, CSE umane sunt controversate etic și, pe această bază, ar fi inacceptabile pentru anumiți pacienți și medici, în ciuda potențialului lor terapeutic. Cu toate acestea, au avut loc studii clinice limitate ale celulelor derivate din celulele stem embrionare într-un număr redus de boli, incluzând degenerescența maculară, miopia și traumatismul vertebro-medular.

Celulele stem pluripotente induse Domeniul biologiei celulelor stem a fost revoluționat de descoperirea faptului că celulele somatice ale adultului pot fi convertite („reprogramate“) la celule pluripotente prin supraexprimarea a patru factori de transcripție exprimați în mod normal în celulele pluripotente (Cap. 88). Aceste celule SPI împărtășesc majoritatea proprietăților cu CSE, deși există diferențe în expresia genelor între CSE și CSPI. Utilizarea inițială a virusurilor pentru a insera factorii de transcripție în celulele somatice a făcut celulele rezultate inutilizabile clinic. Totuși, de atunci au fost dezvoltate o serie de strategii pentru a ocoli această problemă, inclusiv inserarea de ARNm modificat, de proteine sau de microARN în loc de ADN complementar; folosirea de virusuri neintegrante, precum virusul Sendai; inserarea de transpozoni cu factorii de programare, urmată de îndepărtarea lor ulterioară și folosirea de structuri virale floxate, urmată de tratamentul cu recombinază Cre pentru a exciza aceste structuri. Siguranța utilizării celulelor SPI la oameni rămâne să fie demonstrată, dar sunt planificate studii clinice privind degenerescența maculară și alte boli. Posibilele avantaje ale celulelor SPI sunt acelea că celulele somatice de la pacienți ar genera celule pluripotente identice din punct de vedere genetic cu cele ale pacientului și că aceste celule nu sunt subiectul aceluiași constrângeri etice precum CSE. Nu este clar dacă diferențele de exprimare genică dintre celulele SE și cele SPI vor avea vreun impact asupra potențialului lor de utilizare clinică, iar studiile bazate pe ambele tipuri celulare vor fi esențiale pentru soluționarea acestei probleme.

Celulele stem din cordonul ombilical Celulele stem/progenitoare din sângele din cordonul ombilical sunt larg și ușor disponibile. Aceste celule par să fie asociate cu mai puține cazuri de boală grefă-contra-gază față de alte tipuri celulare, precum celulele stem din măduva osoasă. Au mai puține restricții impuse de antigenul leucocitar uman (HLA) decât celulele stem adulte din măduva osoasă și este mai puțin probabil să fie contaminate cu virusul herpetic. Totuși este incert câte tipuri celulare diferite pot fi generate din celulele stem ombilicale (CSO), iar metodele de diferențiere a acestor celule în fenotipuri non-hematopoietice lipsesc în prezent. Există însă studii clinice în desfășurare care examinează aceste celule în contextul a zeci de boli, incluzând ciroza, cardiopatiile, scleroza multiplă, arsurile, accidentul vascular cerebral, autismul și ischemia severă a membrilor.

Celulele stem multipotente cu specificitate de organ Celulele stem multipotente cu specificitate de organ au avantajul de a fi oarecum specializate, astfel încât inducerea tipului celular dorit poate fi mai ușoară. Celulele ar putea fi obținute de la pacient și amplificate prin cultură celulară, ocolind problemele asociate respingerii imunologice. Celulele stem sunt relativ ușor de recoltat din anumite țesuturi, cum mada oasoasă și sângele, dar dificil de recoltat din altele, precum cordul și creierul. Mai mult, aceste populații celulare sunt mai limitate ca potențial decât celulele SPI sau CSE pluripotente și pot fi dificil de obținut în cantități mari din multe organe. De aceea au fost făcute eforturi substanțiale în vederea dezvoltării tehnicilor de utilizare a populațiilor de celule stem mai ușor de obținut, precum celulele stem mezenchimale din măduva spinării (CSM), celulele stem hematopoietice CD34+ (CSH), celulele mezenchimale cardiace și celulele stem derivate din adipocite (CSA), cu scopul utilizării în strategii regenerative. Probele din culturi tisulare sugerează că aceste populații de celule stem ar putea fi capabile să genereze tipuri de celule diferențiate independent de organul de origine (inclusiv miocite, condrocite, tenocite, osteoblaste, cardiomiocite, adipocite, hepatocite și neuroni), printr-un proces numit *transdiferențiere*. Totuși este încă neclar dacă aceste celule stem sunt capabile să genereze tipuri celulare diferențiate care să se integreze în organe, să supraviețuiască și să funcționeze după transplantarea *in vivo*. O serie de

studii inițiale asupra CSM transplantate în cord, în ficat și în alte organe sugerează că celulele s-au diferențiat în tipuri de celule specifice organului, cu efecte benefice la modelele animale de boală. Din nefericire, studiile ulterioare au dezvăluit că celulele stem au fuzionat pur și simplu cu celulele rezidente din organe și că efectele benefice observate erau datorate eliberării paracrine de citokine trofice și antiinflamatoare. Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina dacă transdiferențierea CSM, a CSA sau a altor populații de celule stem are loc cu o frecvență suficient de mare pentru a face aceste celule utile în terapia de substituție a celulelor stem. În ciuda problemelor rămase, sunt desfășurate studii clinice pe CSM, CSH autologe, CSO și CSA pentru multe boli, inclusiv cardiopatie ischemică, cardiomiopatie, diabet zaharat, accident vascular cerebral, ciroză și distrofie musculară.

Indiferent de sursa de celule stem folosită în strategiile regenerative, trebuie depășite diverse probleme generice pentru dezvoltarea aplicațiilor clinice de succes. Aceste probleme includ conceperea unor metode care să genereze sigur un număr mare de tipuri celulare specifice, să reducă la minimum riscul formării de tumori sau de proliferare a tipurilor de celule inadecvate, să asigure viabilitatea și funcția celulelor grefate, să depășească rejecția imunologică atunci când nu sunt folosite autogrefele și să faciliteze revascularizarea țesutului regenerat. Fiecare sistem de organe va pune probleme specifice țesutului în aplicarea terapiei cu celule stem.

CELULELE STEM: APLICAȚIILE SPECIFICE BOLILOR

Cardiopatia ischemică și regenerarea miocitelor cardiace Din cauza prevalenței ridicate a cardiopatiei ischemice, au fost depuse eforturi intense pentru dezvoltarea strategiilor de înlocuire a celulelor miocardului cu celule stem. În trecut inima adultului era privită drept un organ complet diferențiat, fără capacitate de regenerare. Totuși studiile recente au demonstrat că inima are o capacitate redusă de regenerare a cardiomiocitelor (Cap. 265e). Această regenerare pare să fie realizată prin celulele stem cardiace rezidente în cord și posibil și prin celule cu originea în măduva osoasă. Cordul poate fi o sursă ideală de celule stem pentru uz terapeutic, dar tehnicile de izolare, de caracterizare și de amplificare a unui număr mare de astfel de celule nu au fost încă perfecționate. Pentru repararea cu succes a miocardului, terapia cu celule stem trebuie să furnizeze celule fie sistemic, fie local, iar celulele trebuie să supraviețuiască, să se greze și să se diferențieze în cardiomiocite funcționale, care să se cupleze mecanic și electric cu miocardul primitivului. Metoda optimă pentru furnizarea celulelor nu este clară, iar diverse studii experimentale și clinice au efectuat cu succes injecții intramiocardice, transendocardice, intravenoase, intracoronariene și retrograde prin venele coronariene. În infarctul miocardic experimental au fost obținute ameliorări funcționale după transplantarea multor tipuri celulare diferite, incluzând CSE, CSH, CSM, CSA și CSO. Primele studii sugerau că fiecare dintre aceste tipuri celulare ar avea potențial de grefare și de generare de cardiomiocite. Totuși, majoritatea cercetătorilor au descoperit că generarea de noi cardiomiocite de către aceste celule este în cel mai bun caz un eveniment rar, iar supraviețuirea grefei perioade îndelungate este redusă. Preponderența dovezilor sugerează că efectele benefice observate în majoritatea tratamentelor experimentale nu derivau din generarea directă a cardiomiocitelor de către celulele stem, ci mai degrabă din efectele indirecte ale celulelor stem asupra celulelor rezidente. Nu este clar dacă aceste efecte reflectă eliberarea factorilor trofici solubili, inducerea angiogenezei, eliberarea citokinelor antiinflamatorii sau alt mecanism. A fost folosită o varietate mare de metode de transfer celular, de tipuri celulare și de doze celulare într-o serie progresiv crescândă de studii clinice, dar soarta celulelor și mecanismele prin care modifică funcția cardiacă sunt chestiuni încă actuale. În ansamblu, totuși, aceste studii au arătat o îmbunătățire mică, dar măsurabilă, a funcției cardiace și, în unele cazuri, reducerea dimensiunii infarctului. Pe scurt, dovezile disponibile sugerează că impactul clinic benefic reflectă un efect indirect al celulelor transplantate mai degrabă decât al transplantului în sine.

Diabetul zaharat Succesele transplantului de celule insulare și de pancreas au furnizat valabilitatea conceptului pentru terapiile celulare în DZ de tipul 1. Totuși cererea de donatori de pancreas depășește cu mult numărul disponibil, iar menținerea supraviețuirii grefei pe termen lung reprezintă o problemă. Căutarea unei surse regenerabile de celule stem capabile să regenereze insulele beta pancreatice a fost așadar intensivă.

Turnover-ul celulelor beta are loc chiar și în pancreasul normal, deși sursa de celule beta noi rămâne controversată. Acest turnover persistent sugerează că, în principiu, ar trebui să fie posibilă dezvoltarea strategiilor pentru reconstituirea populației de celule beta la diabetici. Încercările de creare de tehnici pentru promovarea proceselor regenerative endogene folosind combinații de factori de creștere, medicamente și terapie genică au eșuat până acum, dar acestea rămâne o abordare posibil viabilă. O serie de tipuri celulare diferite sunt candidate pentru utilizarea în strategiile de transplant de celule stem, incluzând celulele SPi, CSE, celulele progenitoare hepatice, celulele progenitoare ale ductelor pancreatice și CSM. Succesul terapiei va depinde de dezvoltarea unei surse de celule care pot fi amplificate pentru a produce un număr mare de descendenți cu capacitate de sinteză, de stocare și de eliberare de insulină atunci când este necesar, în primul rând ca răspuns la nivelul ambiental de glucoză. Capacitatea proliferativă a celulelor substituite trebuie să fie reglată strict pentru a evita expansiunea excesivă a numărului de celule beta și dezvoltarea consecutivă a hiperinsulinemiei/hipoglicemiei; mai mult, celulele trebuie să reziste rejecției imunologice. Deși a fost raportat că celulele SE și SPi pot fi diferențiate în celule care produc insulină, acestea au un conținut scăzut de insulină și o rată mare de apoptoză și în principiu nu au capacitatea de a normaliza glicemia la animalele diabetice. De aceea, celulele SE și SPi nu au fost încă utile pentru producerea pe scară largă de celule insulare diferențiate. În timpul embriogenezei, pancreasul, ficatul și tractul gastrointestinal sunt derivate din endodermul anterior, iar într-o serie de condiții patologice a fost observată transdiferențierea pancreasului la ficat și viceversa. Există de asemenea dovezi substanțiale că în glandele gastrice și în criptele intestinale se află celule stem multipotente. Aceste observații sugerează că celulele precursora hepatice, pancreatice și/sau gastrointestinale pot fi candidați rezonabili pentru terapia celulară a diabetului, deși este neclar dacă celulele producătoare de insulină derivate din celulele stem pancreatice sau progenitoare hepatice pot fi dezvoltate *in vitro* la cantități utile clinic. CSM și celulele stem neurale au capacitatea de a genera celule producătoare de insulină, dar nu există nicio dovadă convingătoare că vreunul dintre tipurile celulare ar fi util clinic. Sunt în desfășurare studii clinice ale CSM, CSH, CSA și CSO în diabetul zaharat de tipurile 1 și 2.

Sistemul nervos Au fost făcute progrese substanțiale în dezvoltarea de noi metode pentru generarea de celule neurale din diferite populații de celule stem. CSE sau celulele SPi umane pot fi determinate să genereze celule cu proprietățile celulelor stem neurale, iar aceste celule, la rândul lor, dau naștere neuronilor, oligodendroglilor și astrocitelor. Cantități rezonabil de mari din aceste celule pot fi transplantate în creierul rozătoarelor, cu formarea de tipuri celulare adecvate și fără formarea de tumori. Celulele stem multipotente prezente în creierul adultului pot de asemenea să fie amplificate ușor ca număr și să fie folosite pentru a genera toate tipurile principale de celule neurale, dar necesitatea procedurilor invazive pentru obținerea de celule autologe constituie o limitare majoră. Celulele stem neurale fetale derivate din sarcini pierdute și din avorturi sunt o alternativă, dar ridică probleme etice. Cu toate acestea, studiile clinice asupra celulelor stem neurale fetale au debutat pentru scleroza laterală amiotrofică (SLA), accidentul vascular cerebral și alte câteva afecțiuni. Transdiferențierea CSM și CSA în celule stem neurale și viceversa a fost raportată de mulți cercetători, iar studiile clinice pe astfel de celule au început pentru o serie de afecțiuni neurologice. Sunt de asemenea în desfășurare studii clinice cu linii celulare umane imortalizate condiționat și cu CSO în accidentul vascular cerebral. Din cauza naturii debilitante a afecțiunilor neurologice și a capacității regenerative endogene limitate a sistemului nervos, studiile clinice legate de celulele stem în bolile neurologice au fost deosebit de numeroase, incluzându-le pe cele despre leziunile măduvei spinării, scleroza multiplă, epilepsie, boala Alzheimer, SLA, AVC acut și cronic, numeroase boli genetice, traumatismele craniale-cerebrale, boala Parkinson și altele. În afecțiunile precum SLA, beneficiile posibile sunt datorate mai probabil efectelor trofice indirecte decât înlocuirii neuronilor. În boala Parkinson, caracteristicile motorii principale ale afecțiunii rezultă din pierderea unei singure populații celulare: neuronii dopaminergici din substanța neagră; această situație sugerează că transplantul celular ar trebui să fie relativ simplu. Totuși, două studii clinice asupra transplantului de substanță neagră fetală nu au reușit să-și îndeplinească obiectivul final și au fost

complicate de apariția diskineziei. Transplantul de celule producătoare de dopamină derivate din celulele stem oferă o serie de posibile avantaje față de transplantul fetal, inclusiv abilitatea celulelor stem de a migra și de a se dispersa în țesutul-țintă, potențialul de concepere a unei eliberări reglabile de dopamină și abilitatea de a fabrica celule care să producă factori ce vor spori supraviețuirea celulară. Cu toate acestea, experiența cu transplantul fetal indică dificultățile care pot fi întâlnite.

Cel puțin o parte dintre disfuncțiile neurologice apărute după lezarea măduvei spinării reflectă demielinizare, iar atât CSE, cât și CSM pot facilita remielinizarea după lezarea experimentală a măduvei spinării. Studii clinice asupra CSM în această afecțiune au început într-un număr de țări, iar traumatismul vertebro-medular (TVM) a fost prima afecțiune aleasă pentru uzul clinic al CSE. Totuși studiul despre CSE în TVM a fost încheiat precoce din motive nemedicale. În prezent nicio populație de celule stem transplantate nu a demonstrat că ar avea capacitatea de a genera neuroni care își extind axonii pe distanțe lungi pentru a forma conexiuni sinaptice (cum ar fi necesar pentru înlocuirea neuronilor motori centrali în SLA, în accidentul vascular cerebral sau în alte afecțiuni). Pentru multe leziuni, inclusiv TVM, echilibrul dintre cicatrizarea și repararea/regenerarea tisulară se poate dovedi important de luat în considerare. De exemplu, este posibil ca în final să se dovedească necesară limitarea formării de cicatrice pentru ca axonii să-și poată restabili conexiunile.

Ficatul Transplantul hepatic este momentan singurul tratament cu succes pentru bolile hepatice în stadiu terminal, dar deficitul de grefe hepatice îi limitează aplicarea. Studiile clinice asupra transplantului de hepatocite demonstrează potențialul său de substituit al transplantului de organ, dar această abordare este limitată de numărul redus de celule disponibile. Posibilele surse de celule stem pentru strategiile regenerative includ celulele stem hepatice endogene (precum celulele ovale), CSE, CSM și CSO. Deși o serie de studii pe oameni și pe animale sugerează că CSM și CSH transplantate pot genera hepatocite, fuzionarea celulelor transplantate cu celulele hepatice endogene, dând aspectul eronat de hepatocite noi, pare să fie evenimentul fundamental în majoritatea cazurilor. Dovezile disponibile sugerează că CSH și CSM transplantate pot genera celule asemănătoare hepatocitelor în ficat cu o frecvență foarte mică, dar există consecințe benefice, posibil legate de efectele paracrine indirecte. CSE se pot diferenția în hepatocite și pot fi transplantate la modele animale de insuficiență hepatică fără formarea de teratoame. Sunt în desfășurare studii clinice asupra cirozei, cu numeroase tipuri celulare, inclusiv CSM, CSH, CSA și CSO.

Alte sisteme de organe și viitorul Utilizarea celulelor stem în strategiile regenerative a fost studiată pentru multe alte sisteme de organe și tipuri celulare, incluzând tegumentul, ochiul, cartilajul, osul, rinichiul, plămânu, endometru, endoteliul vascular, mușchii netezi și striati, iar studiile clinice asupra acestor organe și a altora continuă. De fapt potențialul celulelor stem de regenerare a organelor lezate este practic nelimitat. Totuși numeroase obstacole trebuie depășite înainte ca terapia cu celule stem să devină o realitate clinică larg răspândită. Doar CSH au fost caracterizate adecvat prin markeri de suprafață astfel încât să fie identificate fără echivoc, o cerință preliminară pentru aplicațiile clinice de încredere. Căile de diferențiere a celulelor stem în fenotipuri celulare specifice sunt în mare parte necunoscute, iar abilitatea de a controla migrarea celulelor transplantate sau de a prezice răspunsul celulelor la mediul organelor afectate este limitată în prezent. Unele strategii pot folosi coadministrarea de „schelărie”, de matrice extracelulară artificială și/sau de factori de creștere, pentru a orchestra diferențierea celulelor stem și organizarea lor în constituenții potriviți ai organului. Momentan nu există nicio metodă de a vizualiza celulele stem *in vivo* după transplantarea lor la om, iar dezvoltarea unor astfel de tehnici va fi necesară. Din fericire, înainte de transplantare, celulele stem pot fi marcate cu o substanță de contrast care ar putea face vizualizarea lor *in vivo* fezabilă. Potențialul de formare a tumorilor și problemele asociate respingerii imunologice constituie impedimente și va fi de asemenea necesară dezvoltarea tehnicilor pentru asigurarea vascularizației țesuturilor regenerare. Există deja mai multe strategii pentru susținerea înlocuirii celulelor, inclusiv coadministrarea factorului de creștere endotelial vascular pentru a întreține vascularizația transplantului. Unele strategii includ de asemenea ingineria genetică a celulelor stem cu o genă inductoare a suicidului celular, astfel încât celulele să poată fi eradicate cu ușurință în cazul formării de tumori sau

al altor complicații. Potențialul tratamentelor cu celule stem de a revoluționa îngrijirea medicală este extraordinar, iar afecțiuni precum infarctul miocardic, diabetul zaharat și boala Parkinson, printre multe altele, sunt potențial curabile prin astfel de terapii. Totuși terapiile pe bază de celule stem sunt încă într-un stadiu foarte precoce de dezvoltare, iar perfecționarea tehnicilor pentru transplantul clinic al celulelor previzibile, bine definite, va fi un proces dificil și îndelungat.

PROBLEME ETICE

Terapiile cu celule stem ridică probleme etice și sociale controversate, care trebuie să fie abordate în paralel cu oportunitățile științifice și medicale. Societatea are o mare diversitate de credințe religioase, de concepții legate de drepturile individuale, de toleranță la incertitudine și la risc, și de limite referitoare la cum trebuie folosite intervențiile științifice pentru a influența prognosticul bolii. În SUA, guvernul federal a autorizat cercetarea folosind liniile de celule stem embrionare (CSE) existente, dar încă restricționează folosirea fondurilor federale pentru dezvoltarea de noi linii de CSE umane. Studiile în curs pe liniile existente au indicat că acestea dezvoltă anomalii cu timpul, în cultură, și că pot fi contaminate cu proteine de șoarece. Aceste descoperiri evidențiază necesitatea de a dezvolta noi linii de CSE umane. Dezvoltarea tehnologiei cu celule SPi poate reduce nevoia de a deriva noi linii de CSE, dar încă nu este clar dacă diferențele de expresie genică a CSE și a CSPi sunt importante pentru posibilul uz clinic.

Cu privire la problemele etice asociate folosirii celulelor stem, este util să luăm în considerare experiența cu alte progrese științifice, precum transplantul de organ, tehnologia ADN-ului recombinat, implantarea de dispozitive mecanice, cercetarea din științele cognitive și din neuroștiințe, fertilizarea *in vitro* și testarea genetică prenatală. Acestea și alte precedente au indicat importanța înțelegerii și a testării biologiei fundamentale în cadrul laboratorului și pe modele animale înainte de aplicarea noilor tehnici în studii clinice atent controlate. Când au loc, aceste studii trebuie să includă consimțământul informat deplin și supravegherea atentă a grupurilor externe de revizuire.

În cele din urmă vor exista intervenții medicale fezabile din punct de vedere științific, dar inacceptabile din punct de vedere etic și social pentru unii membri ai societății. Cercetarea pe celule stem ridică întrebări dificile fundamentale referitoare la definiția vieții umane și a stărnit temeri profunde privind capacitatea de a pune în balanță problemele de dreptate și de siguranță cu nevoile pacienților în stare critică. Furnizorii de servicii de sănătate și experții în etică, drept și sociologie trebuie să ajute la prevenirea implementării premature sau inadecvate a tratamentelor cu celule stem și a implicării inadecvate a grupurilor de populații vulnerabile. Totuși, aceste terapii oferă importante strategii noi pentru tratarea unor boli altfel ireversibile. Este extrem de important dialogul deschis între comunitatea științifică, clinicienii, pacienții și avocații acestora, juriști și populația generală, pentru a formula și a rezolva problemele etice importante și pentru a cântări beneficiile și riscurile asociate transferului de celule stem.