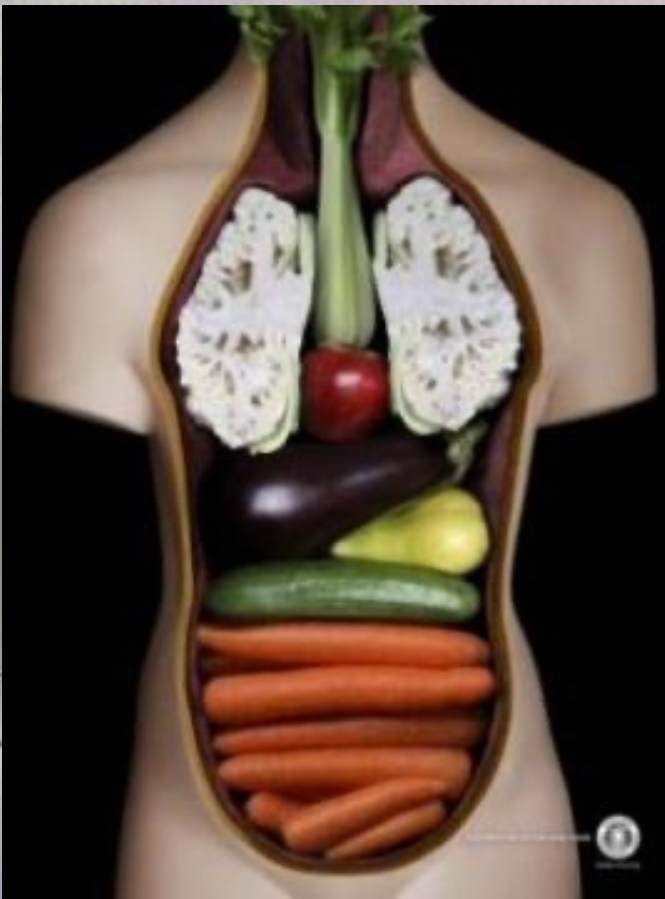


# *Medicina regenerativă*

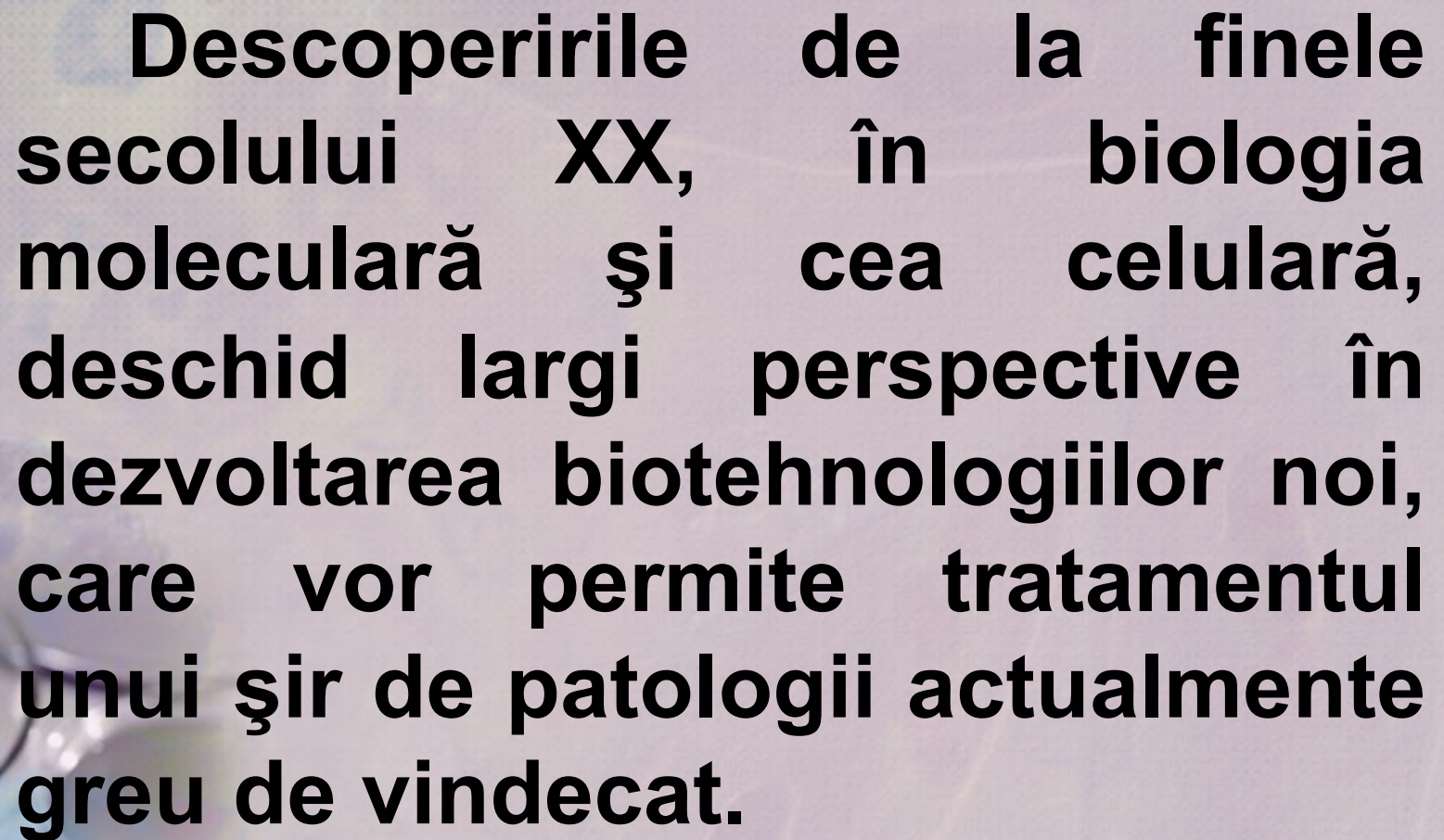
**Dr. hab. med.  
prof.  
VIOREL Nacu**



## Definiție

**Medicina regenerativă** este procesul de creare a unui țesut viabil, funcțional, pentru restabilirea sau înlocuirea funcției țesuturilor sau a organelor afectate.

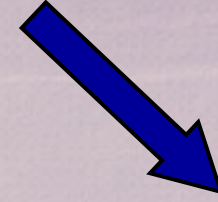




**Descoperirile de la finele secolului XX, în biologia moleculară și cea celulară, deschid largi perspective în dezvoltarea biotehnologiilor noi, care vor permite tratamentul unui șir de patologii actualmente greu de vindecat.**



# Medicina regenerativă



**Studii *in vitro***  
**în laborator pe**  
**culturi celulare,**  
**structuri**  
**bioingineresti etc.**

***in vivo***  
**pe organisme vii**

**Cercetări**  
**clinice**

# ***Medicina regenerativă***

***1. Terapia celulară***

***2. Terapia genică***

***3. Ingineria tisulară***



**Terapia celulară** este transplantarea de celule umane sau animale pentru înlocuirea sau repararea țesuturilor sau celulelor deteriorate.



## Definiție

**Terapia genică** - este inserția genelor într-o celulă individuală sau țesut biologic cu scop de tratament ale maladiilor. (cancerul unde alelele mutante sunt înlocuite cu altele funcționale)

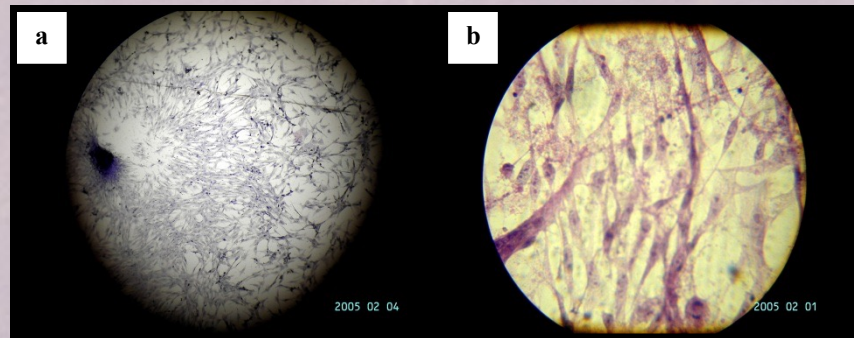
Factori virali sau nevirali pot fi folosiți pentru livrarea materialului genetic spre celule. Pentru acesta sunt utilizați retrovirulii, adenovirusii, etc. (miodistrofiile).



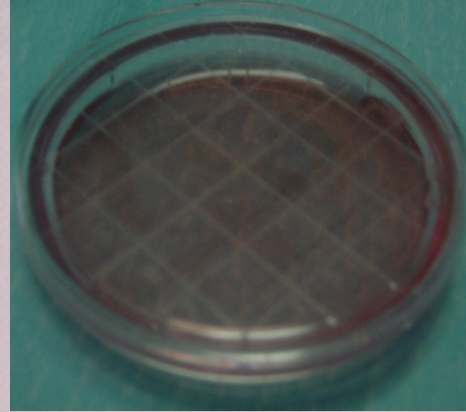


## Definiție

**Ingineria tisulară** este un domeniu multidisciplinar care include biologia, medicina și ingineria, destinată restabilirii, menținerii sau ameliorării funcției țesuturilor sau organelor.



Colonii de celule mezenchimale cultivate pe lamă de sticlă. Ziua a 7-a de cultivare. Celule din măduva osoasă. Colorație hematoxilină: a) x 100; b) x 200.



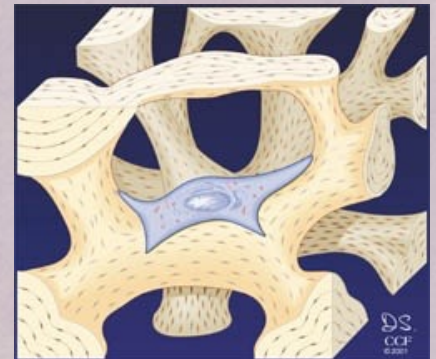
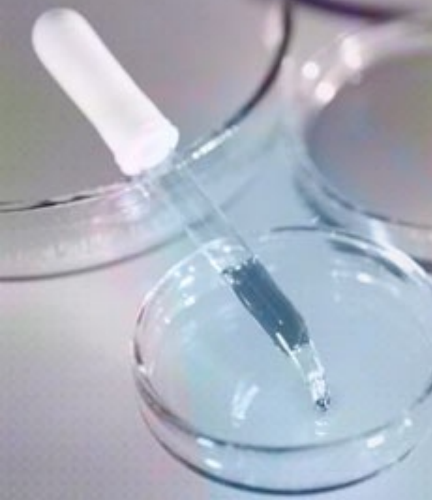
**Matrice osoasă  
alogenă  
demineralizată**

+

**Cultură celulară  
osteomedulară  
autologică**

=

**Grefă celulară  
mixtă**





### GENE & GENE-MODIFIED CELL THERAPY

**\$9.7 Billion**

**↑ 64%**

Increase from 2017



### CELL THERAPY

**\$7.6 Billion**

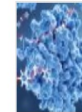
**↑ 64%**

Increase from 2017

## Trending Now



Could mRNA Vaccines Fulfill Their Potential Against Coronavirus?



Is New Enzyme Technology Key to Solving Society's Plastic Problem?



How Will Coronavirus Impact Drug Pipelines?

## Sponsored Posts



Infographic: How Can We Find an Effective Endometriosis Treatment?





**Legislația Națională  
și internațională în  
acest domeniu**

- **LEGEA Nr. 42 din 06.03.2008, privind transplantul de organe, tesuturi si celule umane.** Publicat: 25.04.2008 în Monitorul Oficial Nr. 81 art Nr: 273 Data intrarii in vigoare: 25.10.2008. (**LEGE** Nr. 103 din 12.06.2014 **pentru modificarea și completarea Legii nr. 42-XVI din 6 martie 2008 privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane** În scopul asigurării protecției drepturilor donatorilor și beneficiarilor de organe, țesuturi și celule umane, facilitării transplantului de organe, țesuturi și celule, contribuirii la salvarea vieții omenești sau la ameliorarea considerabilă a calității ei, precum și în scopul prevenirii comercializării părților corpului uman, în temeiul art. 36 din Constituția Republicii Moldova, Parlamentul adoptă prezenta lege organică.

**Republica Moldova**

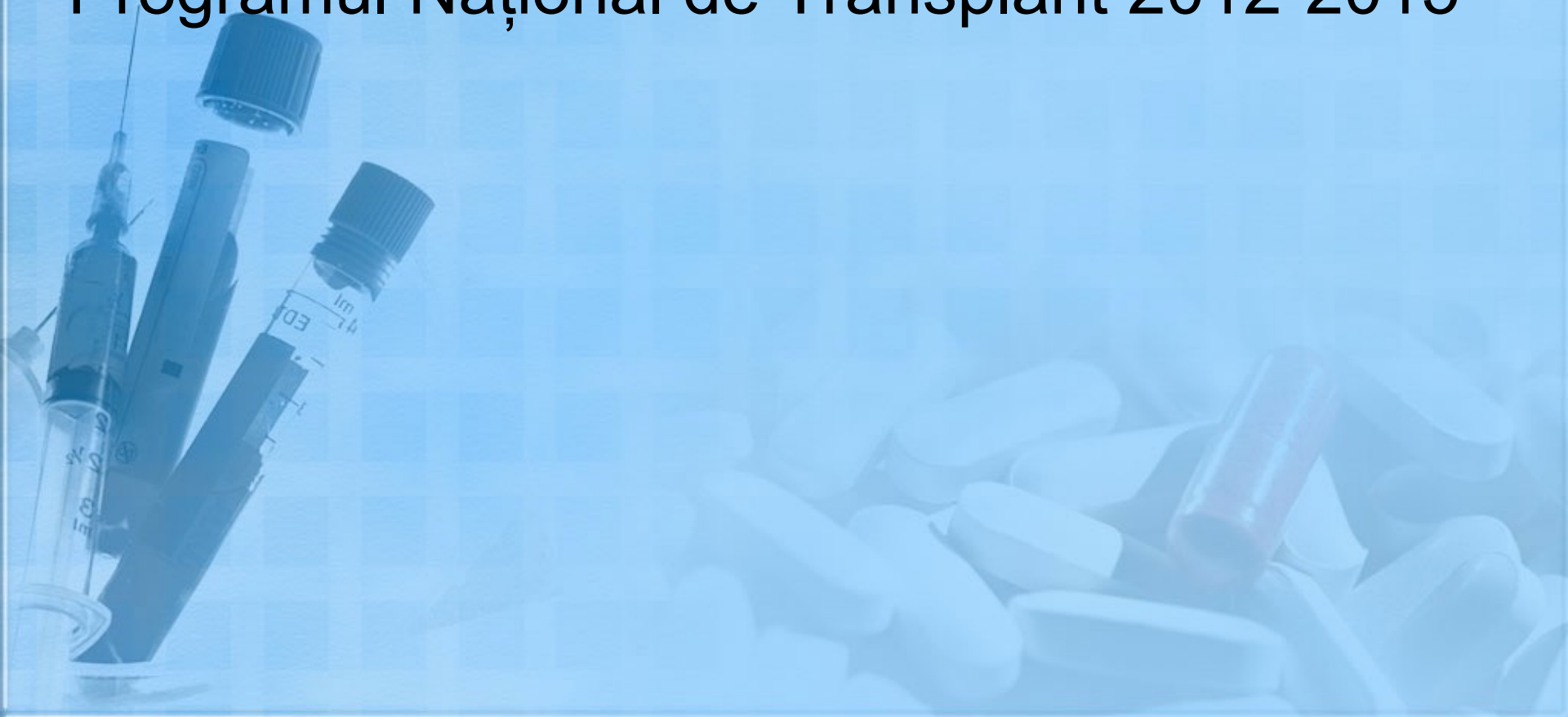
**HOTĂRÎRE de GUVERN Nr. 386**  
din 14.05.2010

**cu privire la instituirea**  
**Agenției de Transplant**

Publicat : 21.05.2010 în Monitorul Oficial Nr. 78-80 art Nr: 457



# Programul Național de Transplant 2012-2015





# Deschiderea oficială Prima Bancă de Țesuturi din Republica Moldova

**29 MARTIE 2013**







**Grefe de cornee**

**Grefe de piele alogenă**

**Valve cardiace,**

**Vase sangvine,**

**Celule stem măduvă osoasă,**

**Celule stem cordonul ombilico placentar,**

**Structuri bioingineresti pentru medicina regenerativă,**

**Celule stem pentru medicina regenerativă**

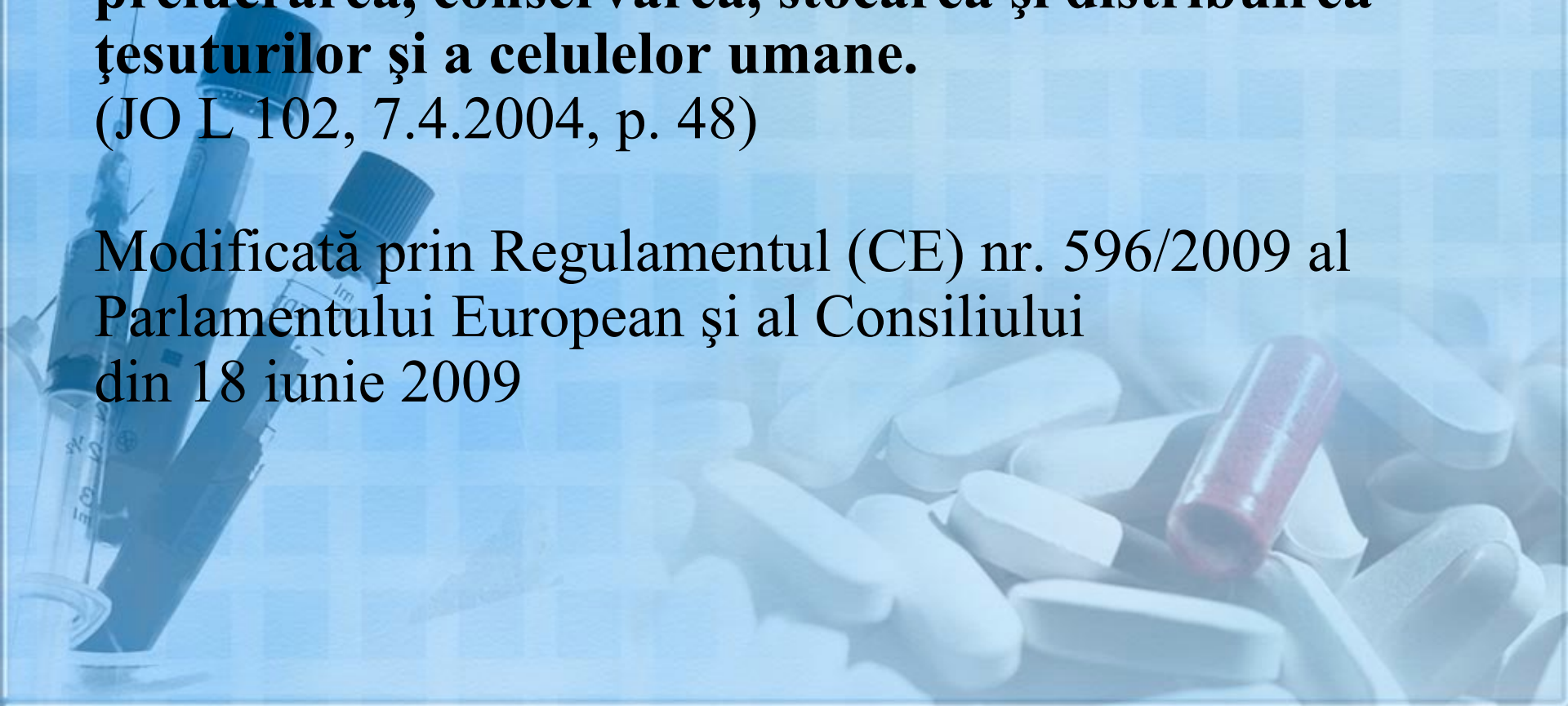
**DIRECTIVA 2004/23/CE A PARLAMENTULUI  
EUROPEAN ȘI A CONSILIULUI**

**din 31 martie 2004**

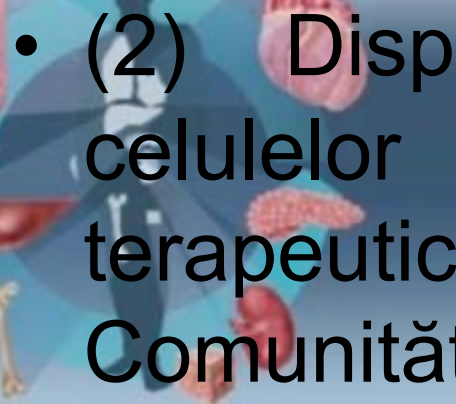
**privind stabilirea standardelor de calitate și  
securitate pentru donarea, obținerea, controlul,  
prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea  
țesuturilor și a celulelor umane.**

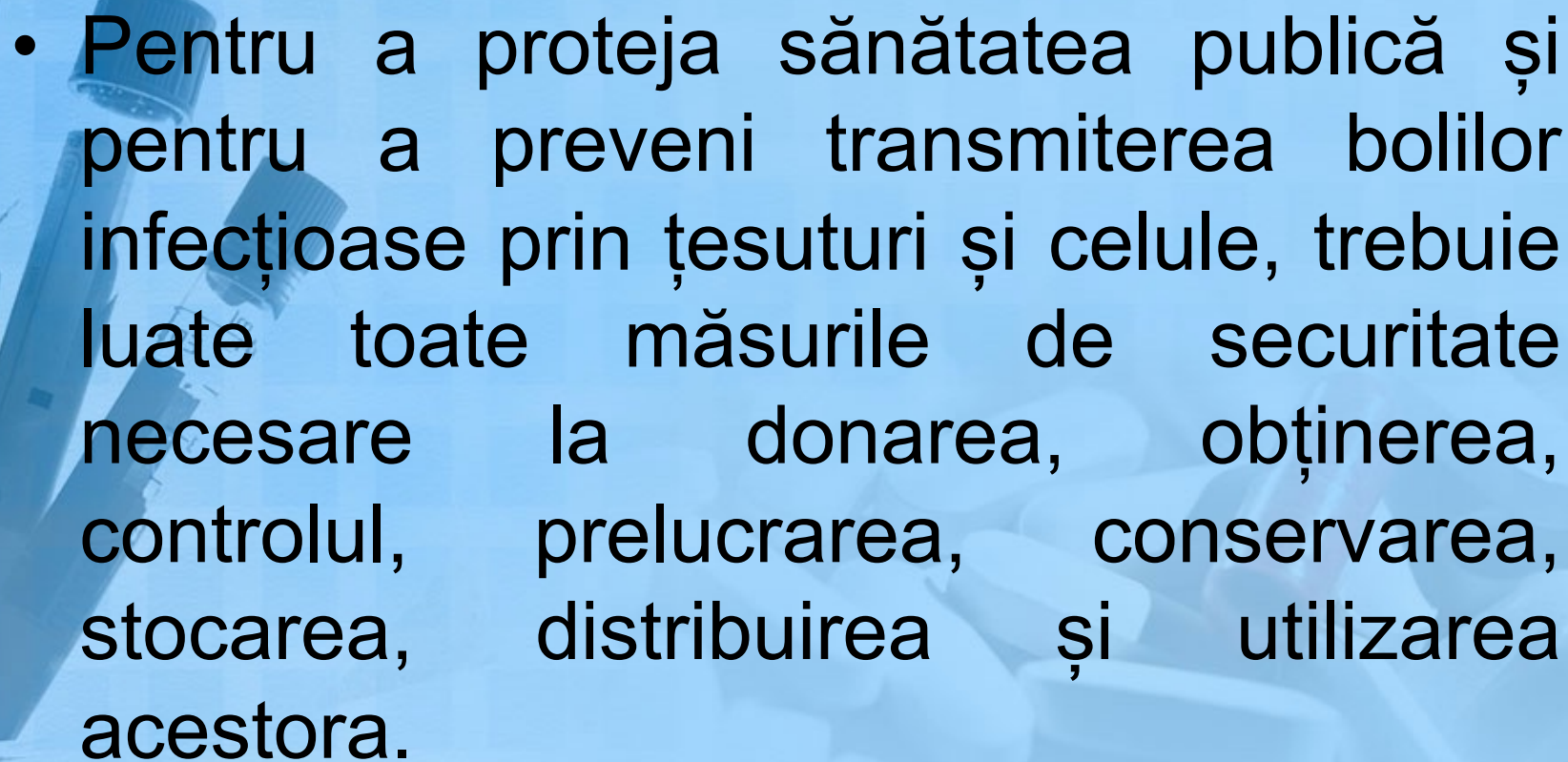
**(JO L 102, 7.4.2004, p. 48)**

**Modificată prin Regulamentul (CE) nr. 596/2009 al  
Parlamentului European și al Consiliului  
din 18 iunie 2009**

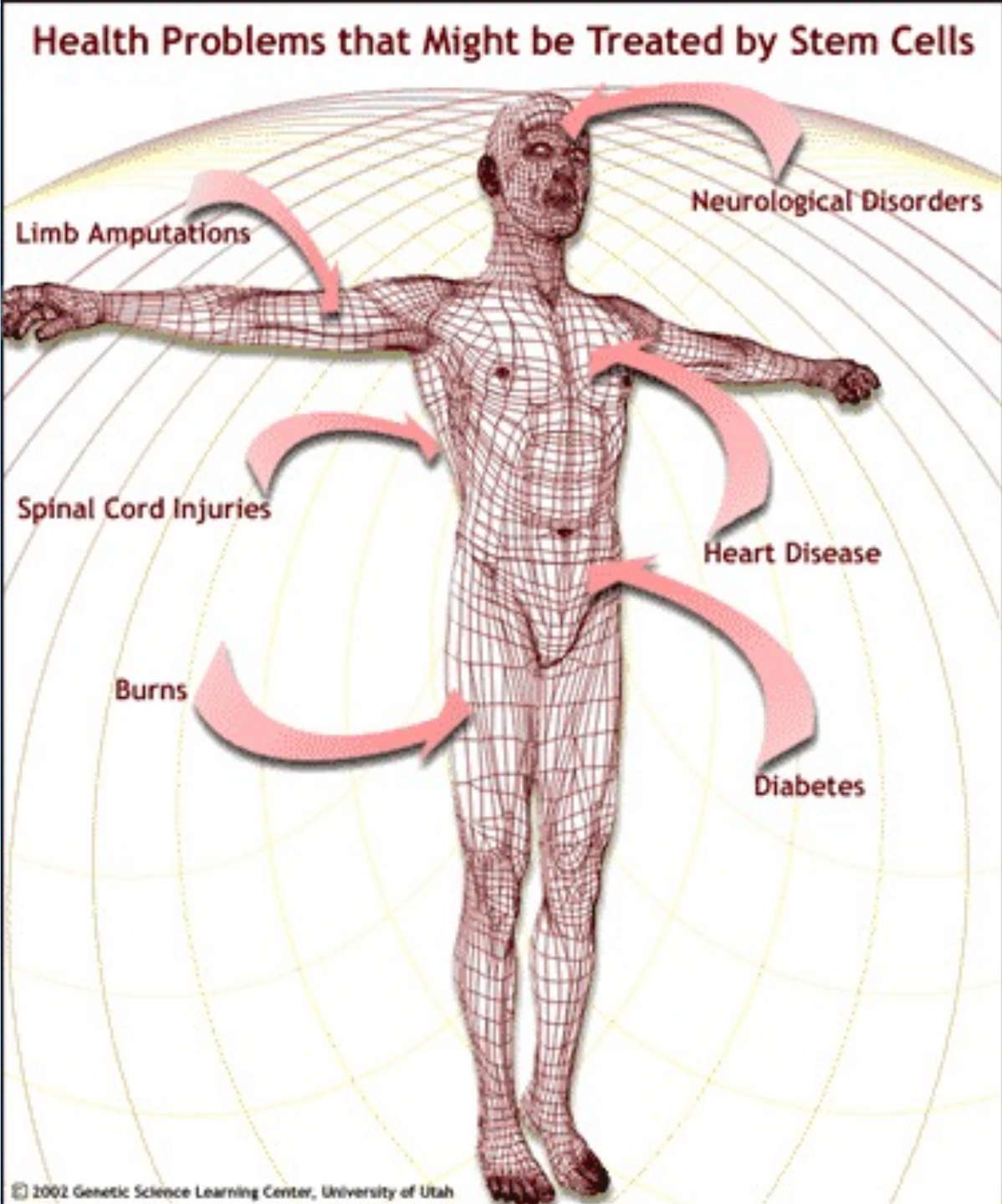


(1) Transplantul de celule și țesuturi umane este un domeniu din medicină care înregistrează o creștere puternică, oferind posibilități importante de tratament al unor boli considerate incurabile până în prezent. Trebuie asigurată calitatea și securitatea acestor substanțe, în special pentru a preveni transmiterea bolilor.

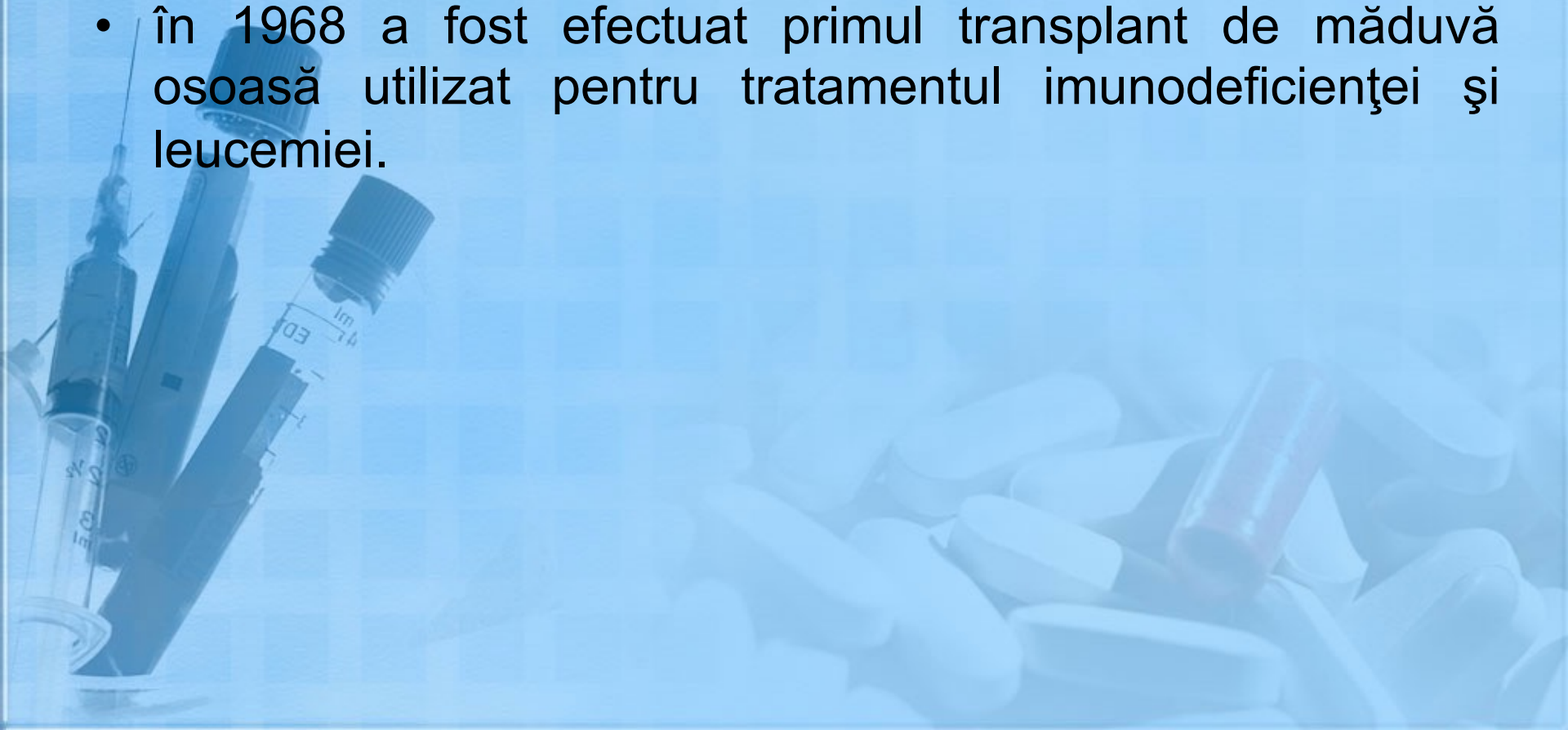
- 
- (2) Disponibilitatea țesuturilor și a celulelor umane folosite în scopuri terapeutice depinde de cetățenii Comunității care sunt dispuși să le doneze.

- 
- Pentru a proteja sănătatea publică și pentru a preveni transmiterea bolilor infecțioase prin țesuturi și celule, trebuie luate toate măsurile de securitate necesare la donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea, distribuirea și utilizarea acestora.

- Australia - 20.3 M
- Belgium - 10.4 M
- Brazil - 188 M
- Canada - 33.1 M
- China - 1,314 M
- Czech Republic - 10.2 M
- Denmark - 5.4 M
- Estonia - 1.3 M
- Finland - 5.2 M
- France - 62.8 M
- Greece - 10.7 M
- Hong Kong - 6.9 M
- Hungary - 10 M
- Iceland - .3 M
- India - 1,045 M
- Iran - 69 M
- Israel - 6.4 M
- Japan - 127 M
- Latvia - 2.3 M
- The Netherlands - 16.5 M
- New Zealand - 4.1 M
- Portugal - 10.6 M
- Russia - 146 M
- Singapore - 4.5 M
- Slovenia - 2.0 M
- South Africa - 44 M
- South Korea - 40.4 M
- Spain - 40.4 M
- Sweden - 9 M
- Switzerland - 7.5 M
- Taiwan - 23 M
- Thailand - 65 M
- Turkey\* - 70 M
- United Kingdom - 60.6 M
- United States - 306 M

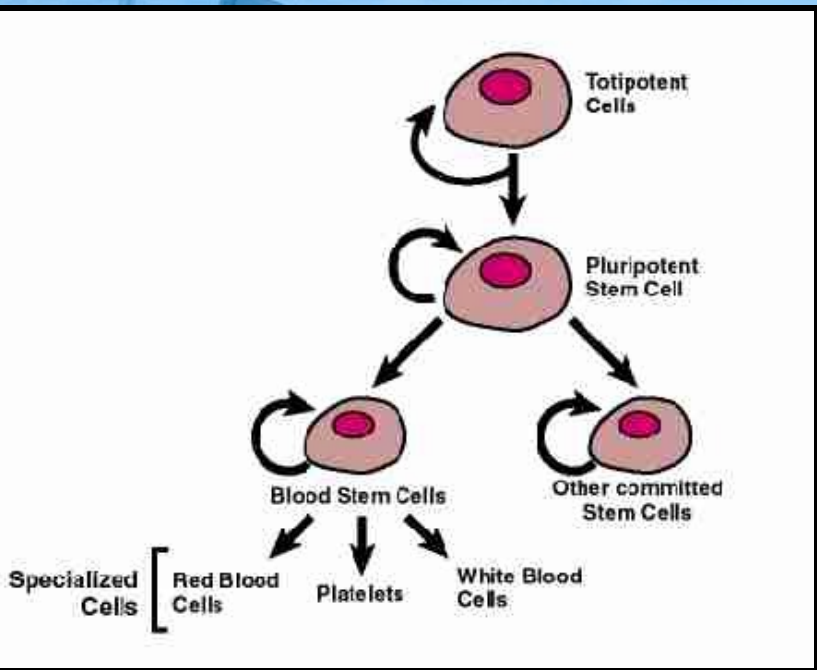


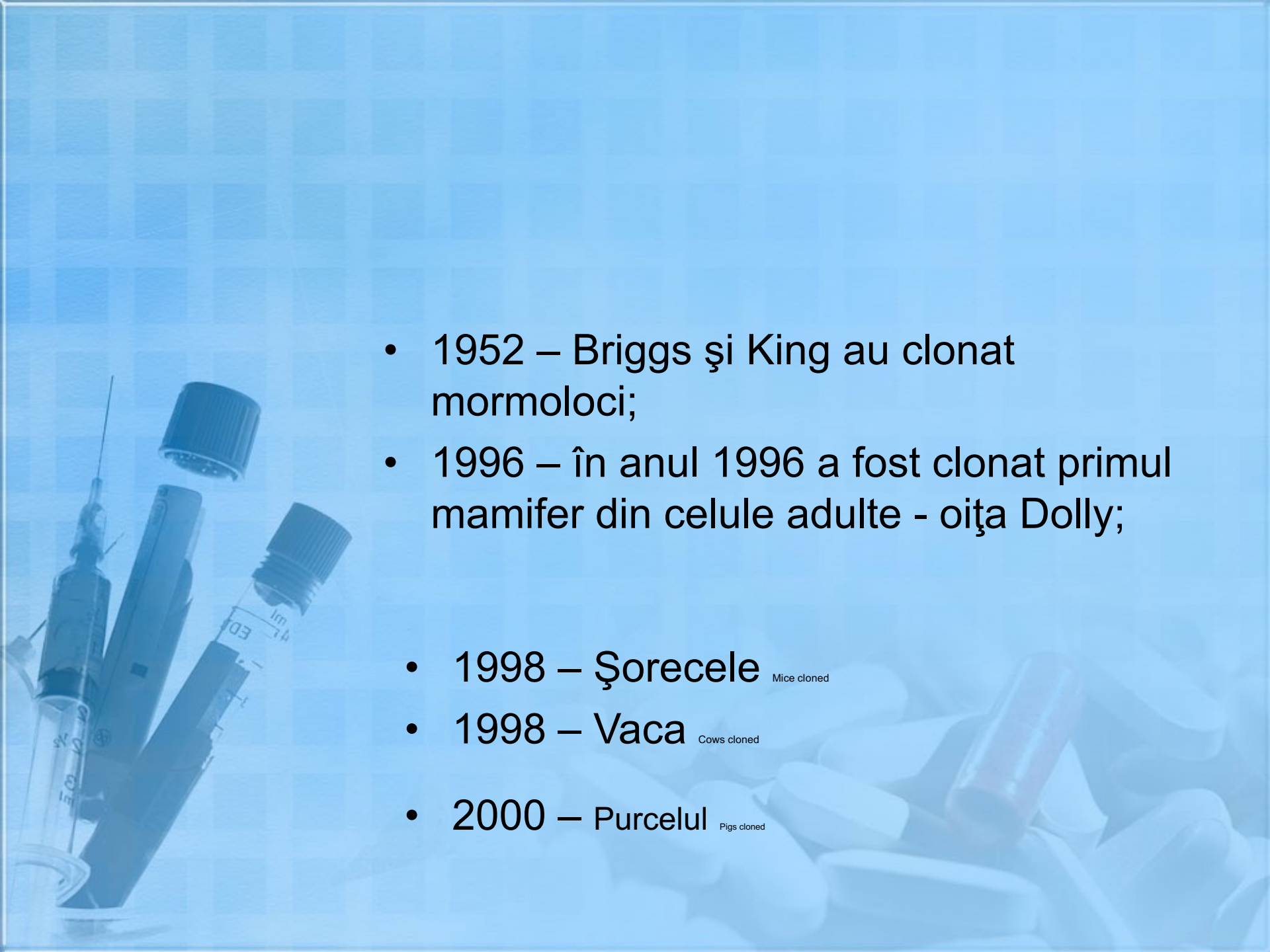
- 1954 – John Enders a primit premiul Nobel în medicină pentru cultivarea virusului de polio în celule embrionare renale;
- în 1968 a fost efectuat primul transplant de măduvă osoasă utilizat pentru tratamentul imunodeficienței și leucemiei.



# Istoricul

- În 1998, John Gearhart (Johns Hopkins University) a obținut celule stem germinare din gonade.
- În 1998, James Thomson (University of Wisconsin-Madison) a izolat celule din blastocist și a obținut prima tulpină de celule stem embrionară.



- 
- 1952 – Briggs și King au clonat mormoloci;
  - 1996 – în anul 1996 a fost clonat primul mamifer din celule adulte - oița Dolly;
  - 1998 – Șorecele Mice cloned
  - 1998 – Vaca Cows cloned
  - 2000 – Purcelul Pigs cloned



# History of Cloning

- 2001 – pisica
- 2002 – Iepurele
- 2003 – Catârul
- 2004 – boul, clonat multiplu
- 2005 – Câinele



# Dolly



**1997 - 2003**

- Water Buffalo: Samrupa clonat la 6 februarie, 2009, la India's Karnal National Dairy Research Institute, a decedat cinci zile mai târziu de infecție pulmonară.



- irinei Ibex (2009) a fost primul animal clonat dintre animalele dispărute (dispărut în 2000) care urmează să fie întoarse la viață; clona a trăit timp de șapte minute înainte de moarte din cauza anomaliilor pulmonare. (Din 285 de embrioni reconstruiți, 54 au fost transferați la capra de munte 12 și de capră de munte domestice, dar numai doi au supraviețuit inițial detimp de două luni de gestație înainte de a muri).



- Cămila: (2009), prima cămilă clonată.



- și urmează 20.... - ??????..



# Clona Umană?



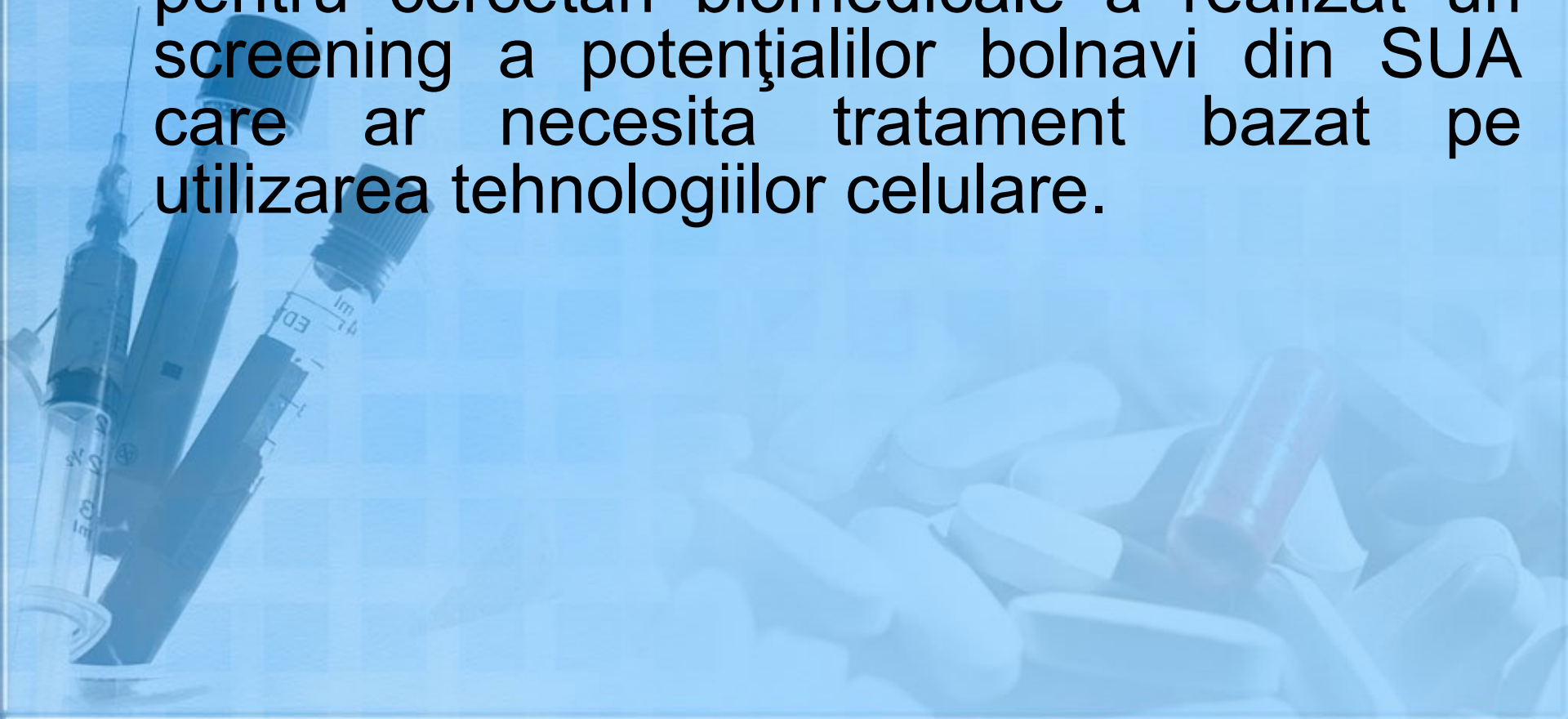
**Există clone umane?**

**Da – gemenii monoziagoți.**

## Cauzele deceselor în SUA, 2018

Rank	Cauza decesului <small>Cause of Death</small>	Numărul decedaților <small>Number of Deaths</small>	Rata deceselor pe 100 de persoane <small>Death Rate per 100,000</small>	% din totalul decedaților <small>of Total Deaths</small>
1	<b>Maladii cardiace (Heart Disease)</b>	710,760	257.9	29.6
2	<b>Cancer</b>	553,091	201.0	23.0
3	Ictus cerebral (Stroke)	167,661	60.8	7.0
4	Maladii cronice obstructive a pulmonului (Chronic Obstructive Lung Disease)	122,009	44.3	5.1
5	Accidents	97,900	35.5	4.1
6	Diabetes	69,301	25.2	2.9
7	Pneumonia/Influenza	65,313	23.7	2.7
8	Alzheimer's Disease	49,558	18.0	2.1
9	Chronic Kidney Disease	37,251	13.5	1.5
10	Septicemia	31,224	11.4	1.3
11	Suicide	29,350	10.6	1.2
12	Chronic Liver Disease	26,552	9.6	1.1
13	Hypertension	18,073	6.6	0.8
14	Homicide	16,765	6.1	0.7
15	Pneumonitis due to solids & liquids	16,636	6.0	0.7

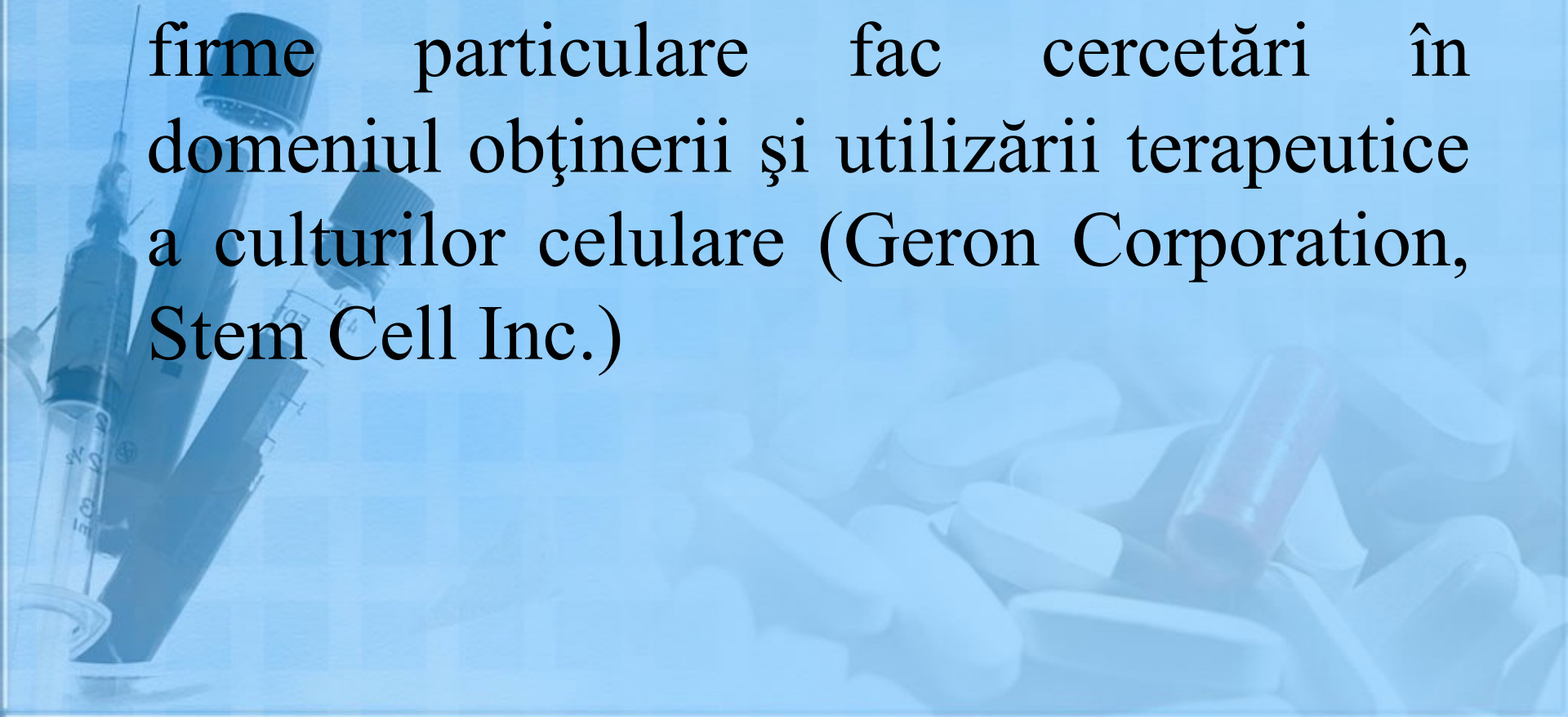
- Asociația pacienților SUA (Patient Coalition for Urgent Research), care joacă un rol hotărâtor în repartizarea mijloacelor pentru cercetări biomedicale a realizat un screening a potențialilor bolnavi din SUA care ar necesita tratament bazat pe utilizarea tehnologiilor celulare.



- S-a calculat că numai bolile de bază: cardiovasculare, oncologice, autoimune, diabetul, osteoporoza, boala Parkinson, traumatismele coloanei vertebrale, viciile congenitale – includ un număr considerabil de pacienți ce poate constitui cu aproximație 128 milioane oameni. În acest șir de boli nu au fost incluși cei cu afecțiuni grave și plăgi de diferite origini pentru tratamentul cărora de asemenea pot fi utilizate celule stem.



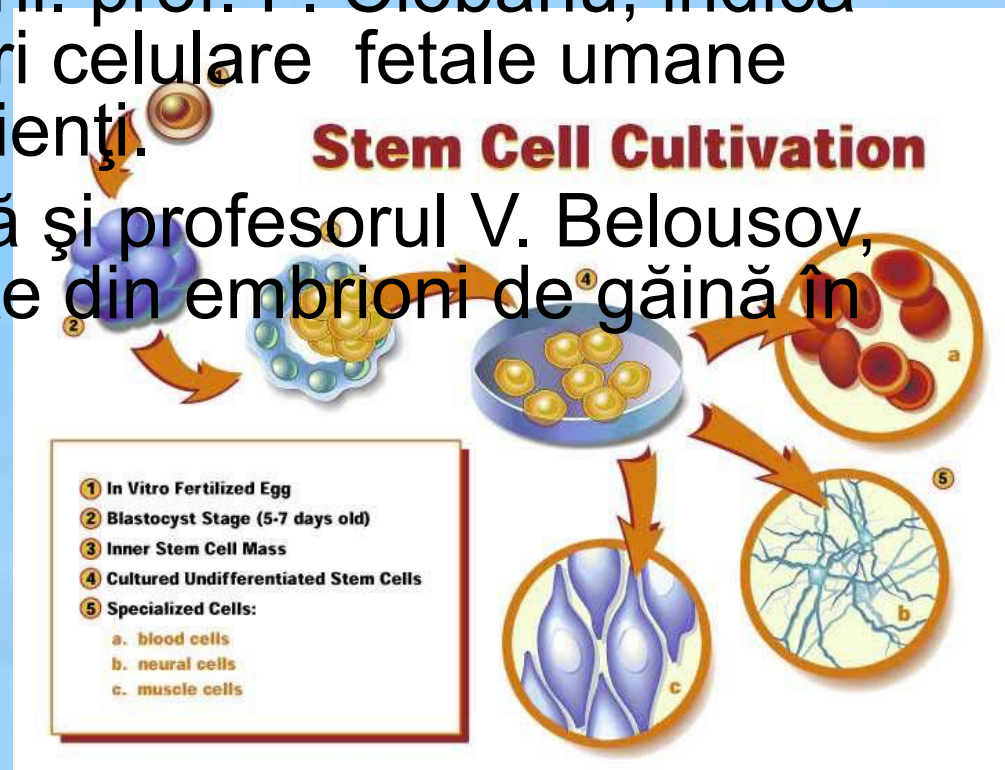
În SUA necătând la interdicția de finanțare de Stat a cercetărilor în domeniul tehnologiilor celulare, multiple firme particulare fac cercetări în domeniul obținerii și utilizării terapeutice a culturilor celulare (Geron Corporation, Stem Cell Inc.)



# Moldova

1972 – Pavel Ciobanu și Nicolae Cereș pomovează ideia utilizării celulelor fetale osteomedulale alogene pentru stimularea osteogenezei reparatorii. prof. P. Ciobanu, indică efectuarea transplantării celulare fetale umane aproximativ la 500 pacienți.

Ulterior se asociază și profesorul V. Belousov, care utilizează osteocite din embrioni de găină în același scop.





• profesorul Sroit I. și coautorii au publicat un șir de lucrări care relatează despre utilizarea limfocitelor activate pentru tratamentul diferitor maladii inflamatorii etc.

• V. Nacu, P. Ciobanu, F. Gornea, B. Topor, Gh. Croitoru, M. Darciuc din 2002 a utilizat grefe autologice de celule stem din măduvă osoasă la peste 200 de pacienți cu dereglări a procesului de consolidare al fracturilor și în osteite.

- În 17 cazuri au fost folosite pentru tratament grefe celulare din sângele ombilico- placentar.



**În 2007 a început activitatea Laboratorul Inginerie tisulară și culturi celulare** (Rector Ion Ababii, finanțat de Guvernul RM prin intermediul AȘM)

***Direcțiile de cercetare:***

- **Eficacitatea celulelor stem în procesul de restabilire a țesutului hepatic 2011-2014,**
- **Celule stem în recuperarea țesuturilor scheletice, 2006-2010(celule stem din măduvă osoasă și celule din sângele ombilico-placentar).**
- **Plăgilor postcombustionale,**
- **Diabetului zaharat de tip I,**
- **Infertilității peritoneal tubare,**
- **Incontinenței urinare de efort,**
- **Decelularizarea ficatului.**
- **Nanostructuri pentru stimularea regenerării țesuturilor ( Laboratorul de testare a materialelor UTM)**

- Programul de stat “**Regenerare prin terapie celulară**” 2013-2016 în cadrul cărora sunt preconizate de a fi realizate proiecte de cercetare:
- **1 Regenerarea cartilajului articular,**
- **2 Restabilirea pielii la arși,**
- **3 Utilizarea în maladii cronice inflamatorii ORL**
- **4 Ajustarea legislației naționale în acest domeniu (AT)**
- **5 preparare diferitor grefe celulare, diferențiere în diverse tipuri de celule (BTI)**

# Premiul Național ediția 2013 pentru știință

## “Transplantul de țesuturi și celule”

Autori: I. Ababii, P. Ciobanu, V. Nacu, F. Gornea, B. Topor

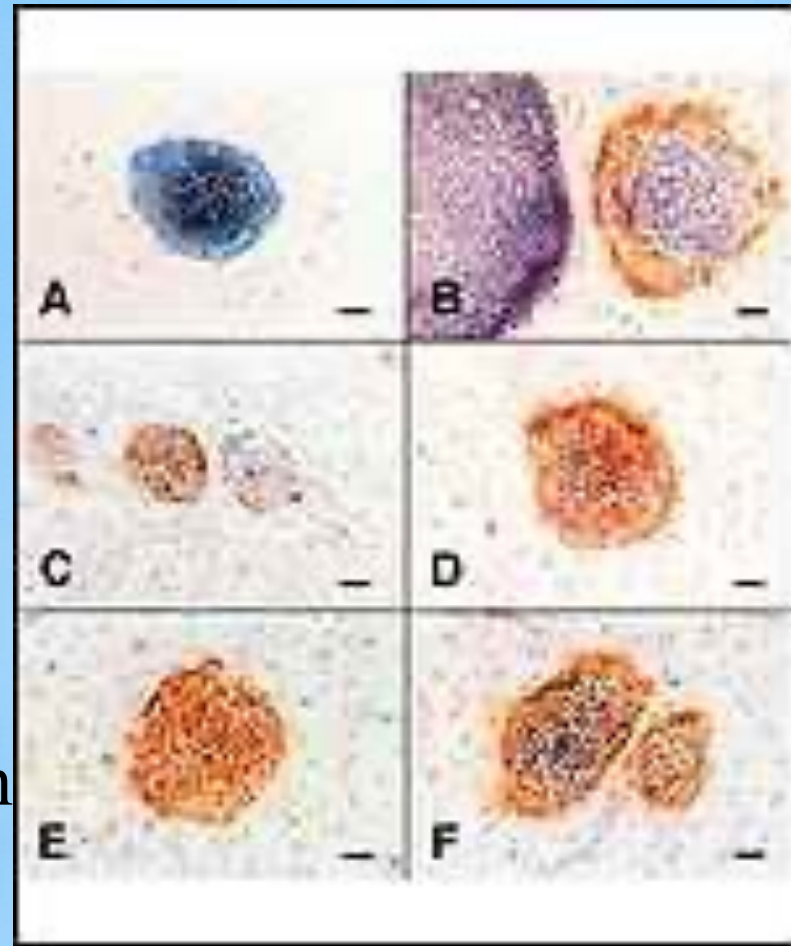


Dacă în 1990 în 143 centre din Europa au fost efectuate 4234 transplantări de celule stem sanguine, în 1994 au fost efectuate 10066 transplantări similare în 306 centre științifice.

Actualmente se efectuează peste 40.000 de transplantări de celule stem.

În 1995 lui Jeffrey Ghatti bolnav de SIDA

ia fost transplantat cu succes grefă medulară osoasă de la maimuță

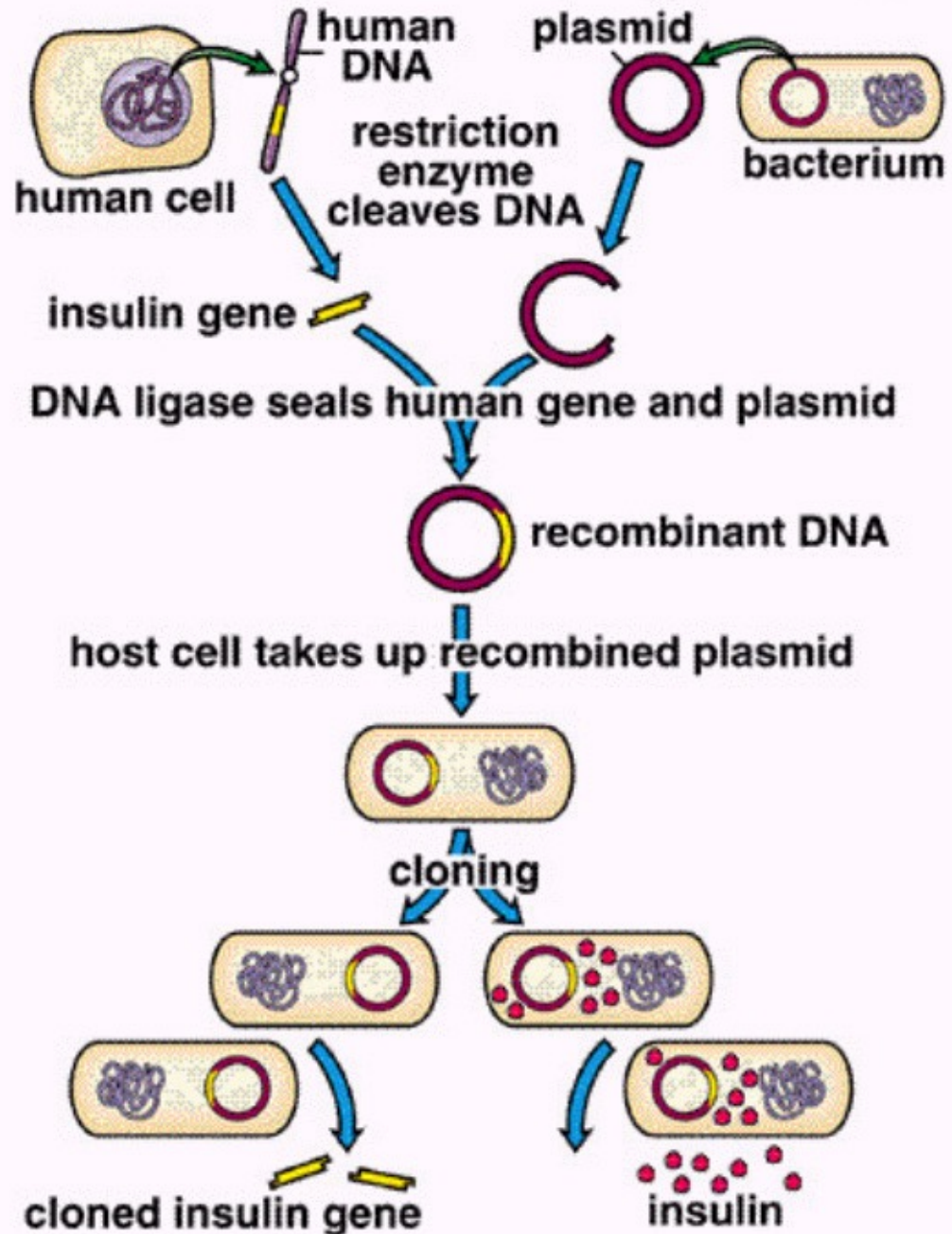


# Clonarea

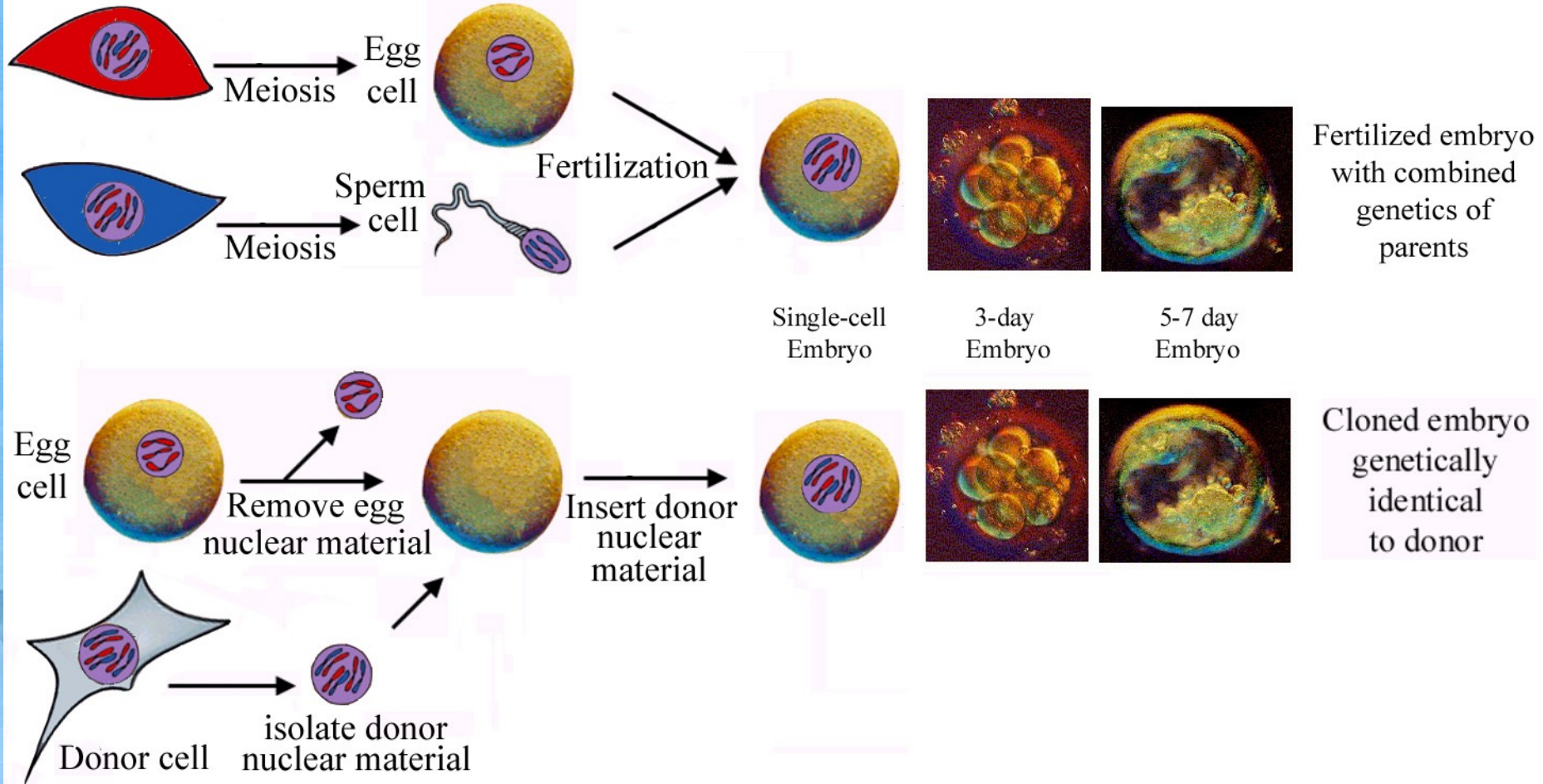




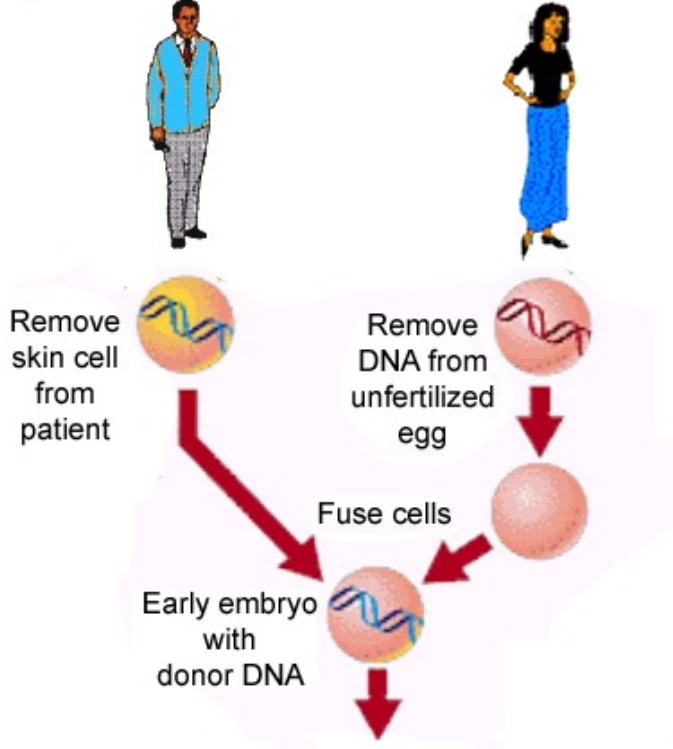
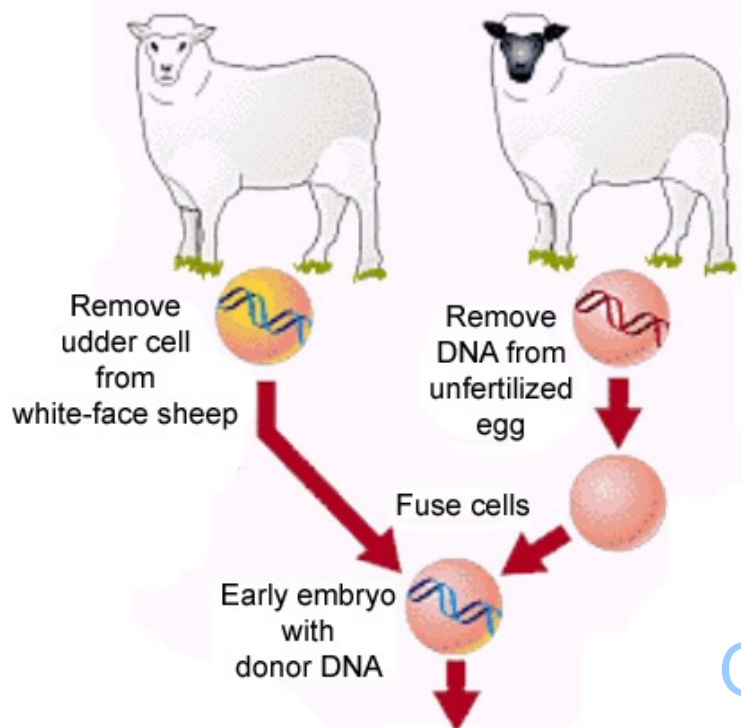
# Clonarea genelor umane



# Fertilizarea în raport cu clonarea



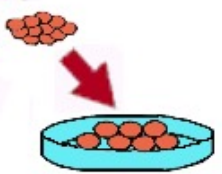
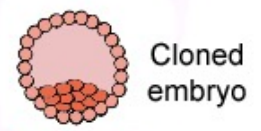
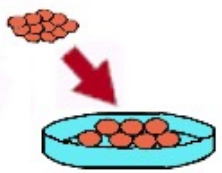
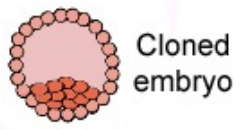
Fertilization vs. Cloning



Oița Dolly



Dolly



# Probleme în clonare

Problems with cloning (nuclear transplantation)

- **Des nu reușește** Usually fails (requires many oocytes)
- **Reprogramare genetică defectuoasă a celulelor (clone născute cu anomalii evidente sau subtile)** Faulty genetic reprogramming of cell (born clones have obvious or subtle abnormalities)
- **ADN mitochondrial (nu vine cu o structură perfectă din oocit sau celule matură)** Issue of mitochondrial DNA (not a perfect match-some mitochondrial DNA comes from mother or oocyte)



# Clonare este nesigură pentru clonă și pentru mama surrogată

- Rezultatele primelor clonări arată că chiar și la animalele clonate aparent sănătoase pot avea expresie genică anormală care nu sunt suficient de severe pentru a deregla dezvoltarea embrionară și nașterea, dar pot cauza anomalii fiziologice greu de depistat.”

Humpherys D *et al.*; “Epigenetic instability in ES cells and cloned mice”; *Science* 293, 95-97; July 6, 2001

- Humpherys D *et al.*; “Abnormal gene expression in cloned mice derived from embryonic stem cell and cumulus cell nuclei”; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 12889-12894;
- October 1, 2002

- Ian Wilmut “Problema globală asociată clonelor ne conduc spre dilema: - **există vre-o clonă absolut normală**”

- “Este evident că clonarea poate și merge greșit și nu este justificată părerea că același lucru nu s-ar întâmpla cu oamenii. “Gene defects emerge in all animal clones”, Sunday Times of London, April 28, 2002

- Dolly the **sheep**, first cloned mammal: 1 live birth out of 277 cloned embryos (0.4%)
- Cloned **mice**: 5 live births out of 613 cloned embryos (0.8%)
  - 5 live births out of 314 cloned embryos implanted (1.6%) (0.8%; 1 survived)
  - 26 live births out of 312 cloned embryos implanted (8.3%) (4.2%; 13 survived)
- Cloned **pigs**: 5 live births out of 72 cloned embryos implanted (7%)
- Cloned **goats**: 3 live births out of 85 cloned embryos implanted (3.5%)
- Cloned **cattle**: 30 live births out of 496 cloned embryos implanted (6%) (4.8%; 24 survived)
- Cloned **cat**: 1 live birth out of 188 cloned embryos (0.5%); of 87 embryos implanted (1.1%)
- Cloned **rabbits**: 6 live births out of 1852 cloned embryos (0.3%) (0.2%; 4 survived)

Cloned gaur: 1 live birth out of 692 cloned embryos (81 blastocysts) (0.1%) (0%; 0 survived)

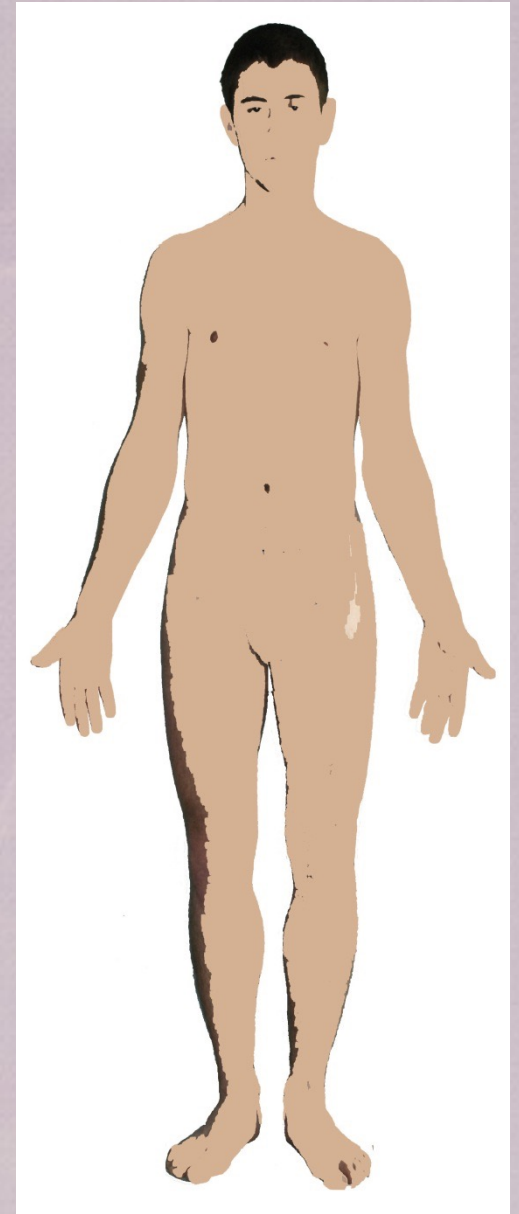
Health risk for the surrogate mother—"large offspring syndrome"

## Pentru tratamentul a 17 mln de pacienți cu diabet din SUA:

- Colectând câte 10 oocite de la un donator;
- la eficiența de 20% a eficienței clonării (pentru a obține blastocistul)
- Eficiența de 10% pentru a iniția cultură de celule stem embrionare
- Vor fi necesare 850 mln de oocite adica 85 mln de femei de vârstă reproductivă ca donatori.

# Cum poate fi ajutat un corp să se autorepare?

1. Înlocuirea organului
2. Ingineria tisulară cu transplant ulterior de organ.
3. Reparația prin regenerare (celule + materiale suport)





# Dreptul la viață Right to Life

Declarația independenței SUA garantează:  
"Anumite drepturi inalienabile, că printre acestea  
sunt Viata, Libertatea și Fericirea"

The Declaration of Independence of the United States guarantees "certain unalienable Rights, that among those are *Life*, Liberty and the pursuit of Happiness"

IN CONGRESS, JULY 4, 1776.

The unanimous Declaration of the thirteen united States of America,

*When in the Course of human events, it becomes necessary for one people to dissolve the political bands which have connected them with another, and to assume among the powers of the earth, the separate and equal station to which the Laws of Nature and of Nature's God entitle them, a decent respect to the opinions of mankind requires that they should declare the causes which impel them to the separation. We hold these truths to be self-evident, that all men are created equal, that they are endowed by their Creator with certain unalienable Rights, that among these are Life, Liberty and the pursuit of Happiness.—*

*We hold these truths to be self-evident, that all men are created equal, that they are endowed by their Creator with certain unalienable Rights, that among these are Life, Liberty and the pursuit of Happiness.—*

*Whenever a Form of Government becomes destructive of these ends, it is the Right of the People to alter or to abolish it, and to institute new Government, laying its foundation on such principles and organizing its Powers in such form, as to them shall seem most likely to effect their Safety and Happiness. Prudence, in the second Order of Government, shall not take away from the People this Right; but a long and patient Sufferance by a People, for a Series of Years past, is a strong Proof of their Approbation of the Government under which they live. The History of the present King of Great Britain is a History of repeated Injuries and Oppressions, all aimed at the Destruction of a self-evident, unalienable Right of the People, to alter or to abolish it, and to institute new Government, laying its foundation on such principles and organizing its Powers in such form, as to them shall seem most likely to effect their Safety and Happiness. He has refused his Assent to Laws, the most wholesome and necessary for the public Good. He has forbidden his Governors to pass Laws of immediate and extensive Relief, unless they will first sign the Declaration of Independence.*

# Etica în transplantarea celulară



- Celulele stem rămân a fi ținta a numeroase cercetări, dezbateri, punctul de plecare a numeroase tehnologii dar și o problemă bioetică majoră prin implicațiile științifice, religioase, filosofice, etice pe care le-ar putea avea utilizarea lor asupra omului.





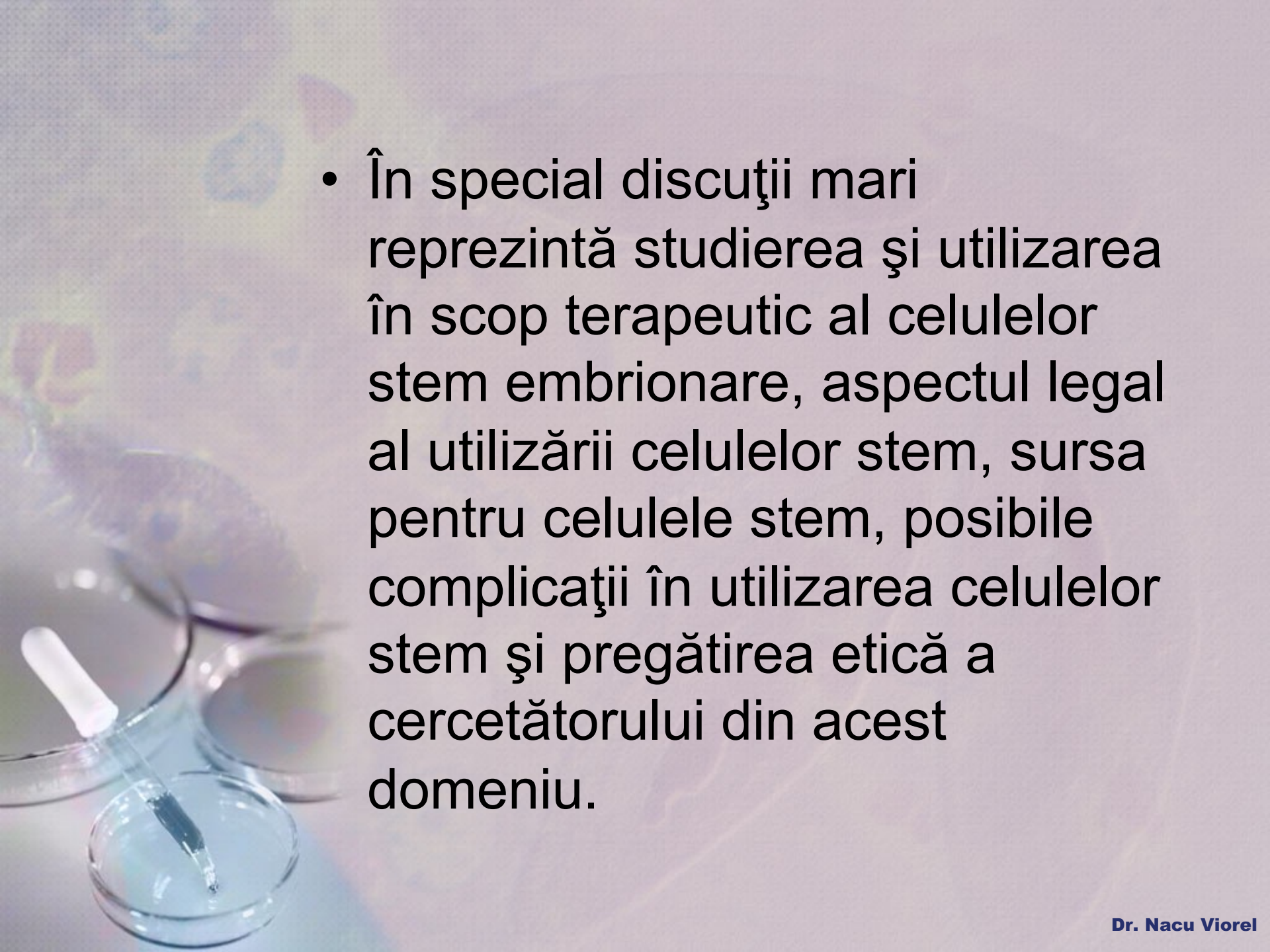
Ce este celula stem?

Care este nivelul actual de cunoștințe despre celula stem?

Care sunt considerențele științifice, morale și cele etice în utilizarea terapeutică a celulelor stem?

Celulele stem, terapia  
cellulară sunt ca beneficiu  
sau ca o problemă etică?



- 
- În special discuții mari reprezintă studierea și utilizarea în scop terapeutic al celulelor stem embrionare, aspectul legal al utilizării celulelor stem, sursa pentru celulele stem, posibile complicații în utilizarea celulelor stem și pregătirea etică a cercetătorului din acest domeniu.

## **Beneficiul îl constituie**

- **posibilitatea de a indentifica prin intermediul celulelor stem a mecanismelor dezvoltării organismului uman,**
- **posibilitatea de a obține noi metode de tratament prin utilizarea terapiei celulare,**
- **posibilitatea creării unor organe prin intermediul inginerii tisulare cu scop de substituție a organelor traumatizate sau nefuncționale.**



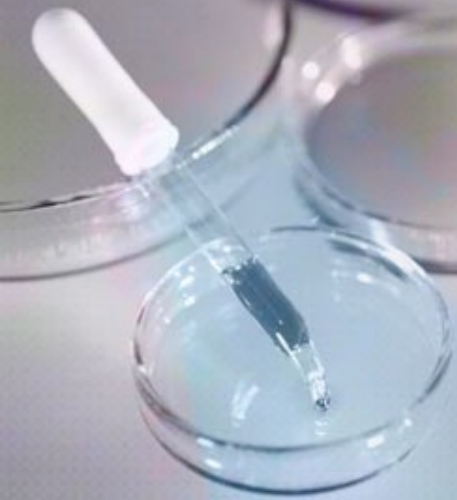
•Deoarece excesul de embrioni obtinuti prin fertilizarea in vitro fa fi distrus oricum, nu este mai bine ca ei sa fie utilizați pentru cercetare?

•Celulele stem embrionare sunt colectate de la blastocist, care este distrus, poate fi considerat acest act un “omor”?

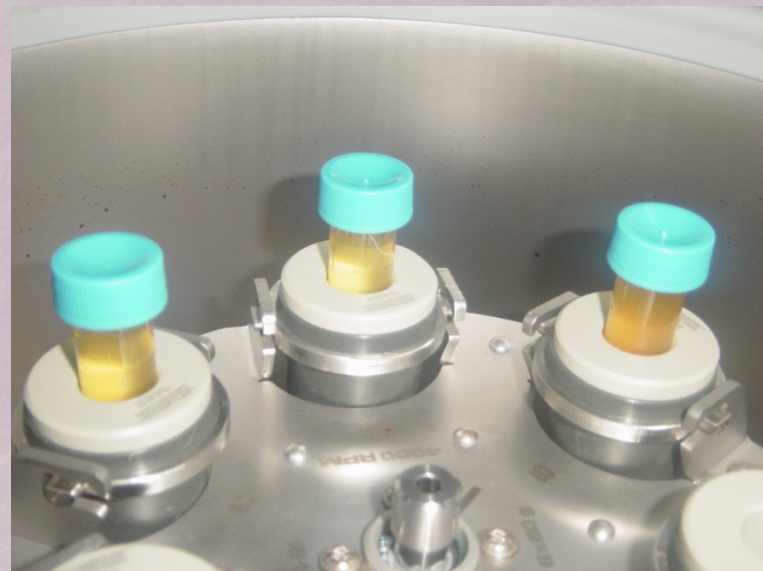




- Clonarea therapeutică prevede producerea de celule *in vitro* și nu reprezintă o gestație.
- Este un risc, cel puțin ipotetic de exploatare comercială a participanților în cercetarea celulelor stem embrionare.
- O altă îngrijorare este că Cercetarea Celulelor Stem Embrionare poate duce la clonarea reproductivă necontrolabilă.



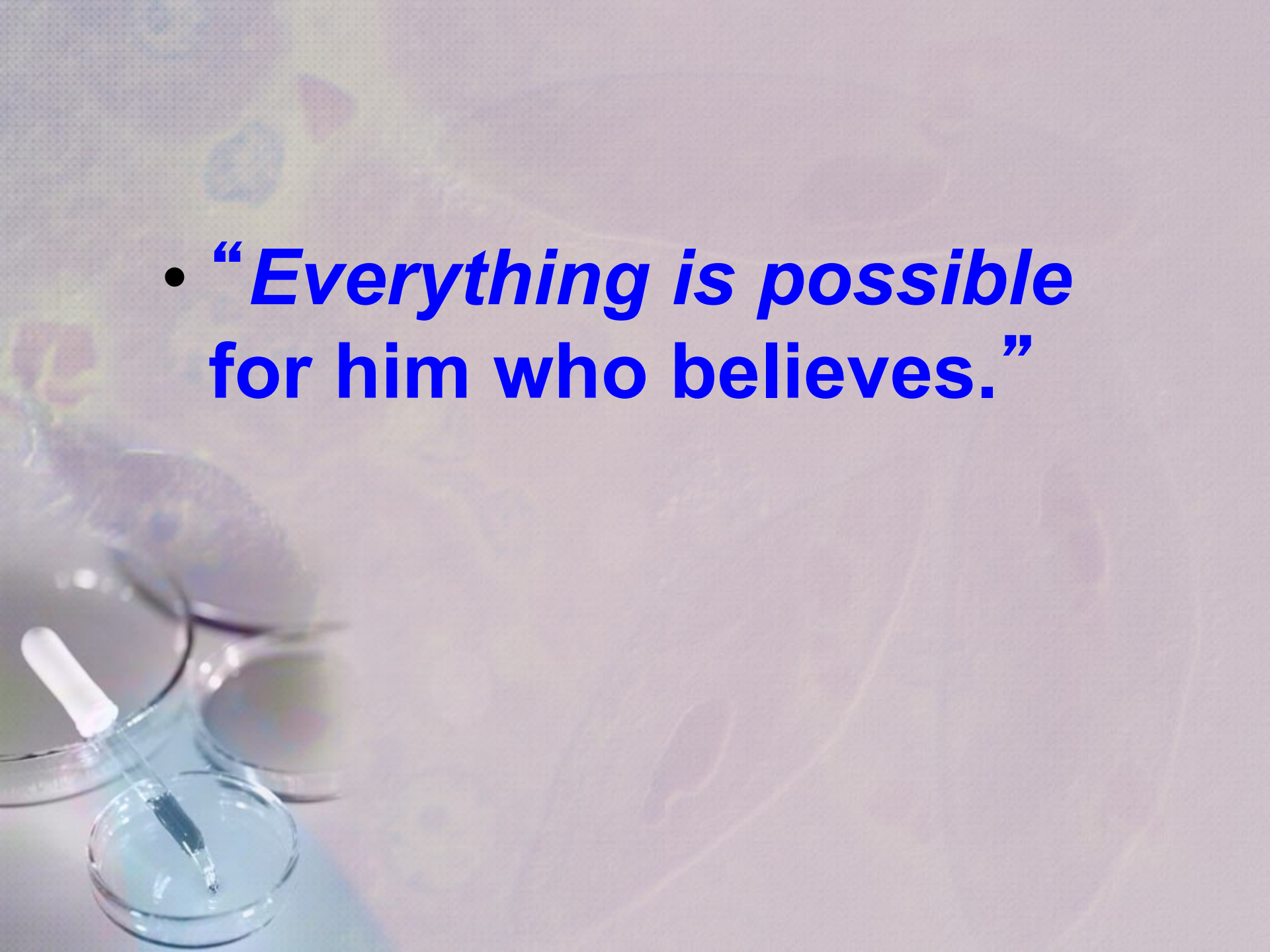
- În orice fel de cercetare pe celule embrionare provenite din orice tip de embrioni, este obligatoriu ca donatorii de material biologic să fie în totalitate informați și cercetarea să aibă loc doar cu consimțământul lor informat.





<http://usmf.md/index.php?page=proces-educational>

- ***“Everything is possible for him who believes.”***





Vă  
mulțumesc  
pentru  
atenție !!!