

ARTICOL DE SINTEZĂ

## Istoricul dezvoltării transplantului de țesuturi și celule: articol de sinteză

Tatiana Țîmbalari<sup>†\*1</sup>, Oleg Lozan<sup>†2</sup>, Viorel Nacu<sup>†1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu", Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Scoala de Management în Sănătate Publică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu", Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 01.11.2017

Daca acceptării pentru publicare: 11.12.2017

### Autor corespondent:

Tatiana Țîmbalari, doctorand

Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu"

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: tatiana.timbalari@gmail.com

### Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Progresele recente și rapide în terapia prin transplant de țesuturi și celule scoate în evidență probleme de siguranță, calitate și eficacitate a substanțelor de origine umană și prezintă noi dileme etice.

### Ipoteza de cercetare

Expunerea unei sinteze narative a literaturii contemporane, referitoare la istoricul dezvoltării transplantului de țesuturi și celule.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Este sintetizată informația referitoare la etapele de dezvoltare a transplantului de țesuturi și celule la nivel mondial și în Republica Moldova. Sunt descrise considerațiile specifice, asociate originii materialului pentru transplant, precum și valoarea terapeutică ale acestei metode de tratament.

### Rezumat

**Introducere.** În ultimii ani, transplantul de țesuturi și celule umane a înregistrat o creștere ascendentă a ratei de succes, nu doar în ceea ce privește numărul grefelor transplantate, dar și în ceea ce ține de numărul indicațiilor terapeutice ca urmare a progreselor recente și rapide în cercetarea biologică și medicală. Scopul acestui articol este de a efectua o analiză a trendului de dezvoltare la nivel mondial și în Republica Moldova a transplantului de țesuturi și celule ca metodă, eficacitatea căreia poate varia de la un tratament, care salvează viața (de exemplu, în cazul arsurilor extinse), până la îmbunătățirea majoră a calității vieții.

NARRATIVE REVIEW

## History of tissue and cell transplantation's development: review article

Tatiana Timbalari<sup>†\*1</sup>, Oleg Lozan<sup>†2</sup>, Viorel Nacu<sup>†1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Tissue Engineering and Cells Cultures, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>School of Public Health Management, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 01.11.2017

Accepted for publication on: 11.12.2017

### Corresponding author:

Tatiana Timbalari, PhD fellow

Laboratory of Tissue Engineering and Cells Cultures

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., 165, Chisinau, Republic of Moldova

e-mail: tatiana.timbalari@gmail.com

### What is not known about yet, about the topic

Recent and rapid advances in tissue and cell transplantation reveals safety, quality and efficacy issues of substances of human origin, and presents new ethical dilemmas.

### Research hypothesis

To provide an overview of current data on the history of the development of tissue and cell transplantation.

### Article's added novelty on this scientific topic

The synthesis of the recent data on the stages of tissue and cell transplantation's development worldwide and in the Republic of Moldova, the specific considerations associated with the origin of the transplant material, the therapeutic value of this treatment method.

### Abstract

**Introduction.** In recent years, transplantation of human tissues and cells has registered an ascending increase in the success rate, not only in terms of the number of grafts transplanted but also in terms of the number of therapeutic indications following recent and rapid advances in biological and medical research. The purpose of this article is to conduct an analysis of the development trend worldwide and in the Republic of Moldova of tissue and cell transplantation as methods, the efficacy of which can range from a life-saving treatment (e.g. in the case of extensive burns) to a major improvement in quality of life.

**Material și metode.** Se prezintă evoluția cronologică a tratamentului prin transplant de țesuturi și celule, inclusiv, acele contribuții mai puțin citate în literatura de specialitate. Au fost studiate surse bibliografice din *MEDLINE*, *PubMed*, *EUR-Lex* (Jurnalul Oficial al Uniunii Europene), manuscrise vechi, citate originale etc.

**Rezultate.** Sunt elucidate etapele de dezvoltare a transplantului de țesuturi și celule, odată cu apariția unei categorii noi, „donatori”, și dezvoltarea unor relații specifice, noi, între medic și pacient. Lărgirea spectrului de grefe și a modalităților de utilizare a transplantului de țesuturi și celule umane într-o gamă tot mai largă de maladii.

**Concluzii.** Cu toate că transplantul de țesuturi și celule umane a devenit o metodă de rutină de tratament pentru multe țări, disponibilitatea materialelor biologice de origine umană de calitate înaltă reprezintă o provocare.

**Cuvinte cheie:** transplant de țesuturi, transplant de celule, bancă de țesuturi și celule, biobancă.

## Introducere

În ultimii ani, transplantul de țesuturi și celule umane a înregistrat o creștere ascendentă a ratei de succes, nu doar în ceea ce privește numărul grefelor transplantate, dar și în ceea ce ține de numărul indicațiilor terapeutice. În fiecare an, în lume, mii de pacienți beneficiază de transplant de țesuturi și celule, constituind, spre exemplu, pentru anul 2015 în țările Uniunii Europene, 38592 de pacienți cu transplant de țesut musculoscheletal, 9247 de pacienți cu transplant de cornee și 3322 de pacienți cu transplant de celule stem hematopoietice [1].

Totul a început cu „transplanturile tradiționale”, ale căror valoare terapeutică este recunoscută de zeci de ani (cornee, piele, vase sangvine, valve cardiace, celule hematopoietice, măduvă osoasă etc.), apoi, datorită progresului biotehnologic, se dezvoltă terapia și ingineria celulară, culturile celulare din diferite țesuturi, ingineria tisulară, terapia genică.

Există un acord general că utilizarea produselor de origine umană în medicină necesită asigurarea calității și siguranței întregului proces de donare, prelevare, testare, procesare, păstrare, stocare și distribuire a țesuturilor și celulelor de origine umană, în scopul prevenirii transmiterii maladiilor. De fapt, acesta a fost scopul major al Directivelor Comisiei Europene, care acum se află în faza de implementare, cât și a altor reglementări în alte părți ale lumii [2-7].

Totodată, acest tip de terapii implică, de asemenea, considerații specifice asociate originii materialului pentru transplant: respectarea consimțământului donatorului sau familiei donatorului, principiului anonimității și a principiului ne-remunerării donării. Ambele aspecte, standardele tehnice de calitate și bioetică, sunt și trebuie mereu să fie în legătură strânsă, pentru a asigura un fundament solid pentru sistemul de transplant și cele mai bune oportunități și rezultate pentru pacienți. Noi intrăm într-o nouă eră a progresului medical și biotehnologic. Un aspect al progreselor recente și rapide în cercetarea biologică și medicală este că țesuturile și celulele umane sunt utilizate într-o gamă largă de patologii. O mulțime

**Material and methods.** The chronological evolution of tissue and cell transplantation is presented, including those contributions less cited in the literature. The bibliographic sources have been studied from *MEDLINE*, *PubMed*, *EUR-Lex* (Official Journal of the European Union), old manuscripts, original quotations etc.

**Results.** The stages of the development of tissue and cell transplantation have been elucidated with the emergence of a new category of people, called “donor”, and the creation of new, specific relationships between physician and patient. Expanding of graft spectrum and ways of using of human tissue and cell transplantation in an increasingly wide range of diseases.

**Conclusion.** Although transplantation of human tissues and cells has become a routine method of treatment, the availability of high-quality biological materials of human origin is a challenge.

**Key words:** tissue transplantation, cell transplantation, tissue and cell bank, biobank.

## Introduction

In recent years, transplantation of human tissues and cells has registered an ascending increase in the success rate, not only in terms of the number of grafts transplanted but also in terms of the number of therapeutic indications. Every year, thousands of patients benefit from tissue and cell transplantation, for instance, for the year 2015 in the countries of the European Union, 38592 patients with musculoskeletal tissue transplantation, 9247 patients with corneal transplantation and 3322 patients with haematopoietic stem cell transplantation [1].

It all started with “traditional transplants”, whose therapeutic value has been recognized for decades (cornea, skin, blood vessels, heart valves, hematopoietic cells, bone marrow etc.). Then, due to biotechnological progress, it was developed the cell therapy and cell engineering, cell cultures from different tissues, tissue engineering, and gene therapy.

There is a general agreement that the use of products of human origin in medicine requires the quality and safety of the entire process of donation, procurement, testing, processing, storage and distribution of tissues and cells of human origin in order to prevent the transmission of diseases. In fact, this was the major goal of the European Commission Directives, which are now under implementation, as well as other regulations in other parts of the world [2-7].

At the same time, this type of therapy also involves specific considerations associated with the origin of the transplant material: observance of the donor or donor family consent, the principle of anonymity and the principle of non-remuneration of donation. Aspects, technical quality standards and bioethics are and must always be closely linked to provide a solid foundation for the transplant system and the best opportunities and outcomes for patients. We are entering a new era of medical and biotechnological progress. An aspect of recent and rapid advances in biological and medical research is that human tissues and cells are used in a wide range of patholo-

dintre acestea, cum ar fi progresele în terapia prin transplant sau în tehnologia de reproducere asistată, au avantaje incontestabile. Cu toate acestea, utilizarea țesuturilor și celulelor umane pun probleme de siguranță, calitate și eficacitate, și prezintă noi dileme etice [8, 9].

Astfel, scopul acestei lucrări a fost evaluarea cronologică a tratamentului prin transplant de țesuturi și celule ca metodă, eficacitatea căreia poate varia de la un tratament, care salvează viața (de exemplu, în cazul arsurilor extinse), până la îmbunătățirea majoră a calității vieții.

### Material și metode

La baza acestui studiu a fost cercetarea și evaluarea, în aspect cronologic, a tratamentului prin transplantul de țesuturi și celule, elucidate în literatura de specialitate: articole din *MEDLINE*, *PubMed*, *EUR-Lex* (Jurnalul Oficial al Uniunii Europene), manuscrise vechi, citate originale, tehnici etc.

Au fost folosite următoarele cuvinte pentru căutare pentru surse electronice: *istoricul transplantului*, *transplantul de țesuturi*, *transplantul de celule*, *bancă de țesuturi și celule*, *biobancă*, *stocarea țesuturilor*, *țesuturi pentru cercetări medicale*, *acte legislative*, *tissues grafts*, *cells grafts*, *tissue engineering*, *EATB (European Association of Tissue Banks)*, *AATB (American Association of Tissue Banks)*, *Newsletter Transplant*, *EUROCET*. În rezultat, au fost studiate: 4 monografii, 5 ghiduri, 6 directive UE, 42 de articole și 12 rezumate.

### Rezultate

Visul de a vindeca boli și leziuni prin transplant de organe, țesuturi este, probabil, la fel de vechi ca istoria de vindecare cu primele încercări înregistrate de transplant de os, care datează din Evul Mediu. Primul *transplant de os* documentat a fost realizat în 1668 de către un chirurg olandez, Job van Meekeren, atunci când a folosit craniul unui câine (xenogrefă) pentru a trata defectul craniului la un soldat [10]. În 1869, prima operație completamente documentată de grefare tisulară – *transplant de piele* de la om la om – a fost realizată de chirurgul elvețian Jacques-Louis Reverdin [11].

*Istoria transplantului de țesuturi cu succes* își are originile la începutul secolului XX. Inițial, era caracteristică realizarea intervenției prin „metoda directă”, care presupunea ca medicii și chirurgii să distribuie țesuturile pentru pacienți sau să solicite material pentru transplantare de la familia pacientului sau cunoscuți [12]. Metoda directă de transplant este cea care a determinat apariția unei categorii noi de persoane, numite „donatori”, ceea ce, la rândul său, a creat relații noi între medic și pacient. Dezavantajele acestei metode nu au întârziat să apară în timpul fazei experimentale pentru transfuzia de sânge, care reprezintă una dintre primele aplicări terapeutice ale țesuturilor de origine umană, în care donatorul și primitorul erau conectați direct, braț la braț, pentru a preveni contactul cu aerul și formarea trombilor. Această metodă presupunea incomodități fizice pentru donator și primitor, era instabilă, iar doctorii, la momentul respectiv, nu cunoșteau grupa sanguină. Studiile în privința transfuziei de sânge și ale grupelor sanguine, după descoperirile lui Dr. Karl Landsteiner din 1900

gies. Many of these, such as advances in transplantation therapy or assisted reproductive technology, have unquestionable advantages. However, the use of human tissues and cells poses safety issues, quality and effectiveness, and presents new ethical dilemmas [8, 9].

Thus the purpose of this research was the chronological evaluation of tissue and cell transplantation as methods, the efficacy of which can range from a life-saving treatment (e.g. in the case of extensive burns) to a major improvement in quality of life.

### Material and methods

The basis of this study is the analysis and assessment in a chronological aspect of tissue and cell transplantation, as elucidated in the literature: articles from *MEDLINE*, *PubMed*, *EUR-Lex* (Official Journal of the European Union), old manuscripts, original quotations, techniques etc.

The following words have been used to search for electronic sources: *transplant history*, *tissue transplantation*, *cell transplantation*, *tissue and cell bank*, *biobank*, *tissue storage*, *tissues for medical research*, *legislative acts*, *tissue grafts*, *tissue engineering*, *EATB (European Association of Tissue Banks)*, *AATB (American Association of Tissue Banks)*, *Newsletter Transplant*, *EUROCET*; as a result have been studied: 4 monographs; 5 guides; 6 EU directives, 42 articles, 12 summaries.

### Results

The dream of curing illnesses and injuries by transplanting organs, tissues is probably as old as the healing history with the first attempts of bone transplant dating back to the Middle Ages. The first documented *bone transplant* was carried out in 1668 by a Dutch surgeon, Job van Meekeren, when using a dog's skull (xenograft) to treat the defect of the skull to a soldier [10]. In 1869, the first fully documented transplantation of human tissue to human tissue transplantation - *skin transplant* was performed by Swiss surgeon Jacques-Louis Reverdin [11].

*The history of successful tissue transplantation* has its origins at the beginning of the twentieth century, and at the beginning it was characteristic of performing the “direct method” intervention, which required doctors and surgeons to distribute tissues for patients or to request material for transplantation from the patient's family or acquaintances [12]. The direct method of transplantation has led to the emergence of a new category of people, called “donors”, which in turn has created new relationships between physician and patient. The disadvantages of this method were not delayed to appear during the blood transfusion experimental phase, which is one of the first therapeutic applications of human tissues where the donor and the recipient were directly connected to the arm to prevent contact with air and thrombus formation. This method involved physical inconveniences for the donor and the recipient, was unstable, and doctors at the time did not know the blood group. Studies regarding blood transfusion, after Dr. Karl Landsteiner's 1900 discoveries (even if blood

(chiar dacă transfuzia de sânge nu este definită ca transplant), au constituit o bază pentru studiul histocompatibilității și a favorizat, la rândul său, dezvoltarea tehnicilor de transplant [13]. Ulterior, în 1906, doctorul Edward Zirm din Clinica Oculară Olomouc (Republica Cehă) realizează primul *transplant de cornee* [14], iar în 1908, Dr. Erich Lexer efectuează primul *transplant de articulație* a genunchiului de la un donator decedat [15]. Lucrarea de pionierat în tehnica chirurgicală de transplant a fost efectuată la începutul anilor 1900 de către chirurgul francez Alexis Carrel, alături de Charles Guthrie, care au dezvoltat tehnici pentru suturarea arterelor și venelor. Operațiunile lor de anastomoză și noi tehnici de suturare au pus bazele transplantologiei ulterioare, iar Alexis Carrel a câștigat Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină în 1912 [16, 17].

În prima decadă a secolului XX a fost descoperit că sângele colectat în soluție de citrat de sodiu și glucoză nu formează cheaguri și poate fi păstrat mai multe zile într-un vas cu gheață. Totuși, abia în perioada Războiului Civil din Spania (1936-1939), în timp ce medicii de pe ambele părți se confruntau cu un număr foarte mare de victime, perioada de păstrare prelungită a fost valorificată pentru a separa donatorii și primitorii în timp și spațiu – „abordarea indirectă” [12]. Civiii erau recrutați ca donatori și le era determinată grupa sanguină. Sângele era colectat în soluție de citrat de sodiu și glucoză și expedit în cutii termo-izolatoare sau cutii de pânză, cu căptușeală groasă de funie, la spitalele de campanie de pe câmpurile de luptă [18].

În aceeași perioadă, metoda indirectă a început să fie adaptată și pentru alte tipuri de țesuturi de origine umană. Primul exemplu a fost așa numita „Bancă de ochi”, inaugurată în orașul Odessa de Vladimir Filatov, oftalmologul principal al URSS. În 1929, Filatov a declarat război cecității corneei și a început să trateze pacienți în număr foarte mare din întreg URSS-ul, efectuând peste 3500 de transplanturi de cornee până în anul 1956 [19]. În momentul în care numărul donatorilor din regiunea Odessa a devenit insuficient, s-a început colectarea de grefe de la donatori decedați de la Institutul Sklifosovski din Moscova, unde erau aduși un număr impunător de traumatizați [20]. Filatov a elaborat o metodă rezonabilă de împachetare a ochilor pentru transportarea lor în siguranță, numită „metoda umedă”, care consta în utilizarea unor containere cu gură largă, de obicei din sticlă, cu un suport la bază pentru fixarea țesutului prelevat și cu un mediu de păstrare [21]. Containerelor erau plasate în termos cu gheață, la rândul lui pus în cutii marcate cu o cruce roșie și expediate cu trenul. Astfel, țesuturile parcurgeau 500 de mile, până ajungeau în clinica lui Filatov.

În literatura se discută despre *istorii ale stocării de țesuturi*, deoarece nu există două bănci de țesuturi identice. Unele variații țin de tipul de țesuturi depozitate, dar, în ceea ce privește băncile în care se depozitează același tip de țesuturi, diferențele pot fi explicate de cine, unde și când au fost inaugurate și dezvoltate băncile respective. Fiecare bancă a dat preferință unor anumite tehnici și a stabilit relații distincte cu statul, sistemul de sănătate, sponsori, piață, donatori și rudele lor, precum și cu recipienții [22].

transfusion is not defined as transplantation), formed a basis for the study of histocompatibility and favoured the development of the techniques of transplantation [13]. Later in 1906 Dr. Edward Zirm from Ocular Clinic Olomouc (Czech Republic) performed the first *corneal transplantation* [14] and in 1908 Dr. Erich Lexer performed the first *knee joint transplantation* from a deceased donor [15]. Pioneering work in surgical transplantation was performed in the early 1900s by French surgeon Alexis Carrel, alongside Charles Guthrie, who developed techniques for suturing arteries and veins. Their surgical anastomosis and new suturing techniques laid the foundation for subsequent transplantation, and Alexis Carrel won the Nobel Prize in Physiology or Medicine for his 1912 work in the domain [16, 17].

In the first decade of the 20<sup>th</sup> century it was discovered that the blood collected in the sodium citrate solution and glucose did not form clots and can be stored for several days in an ice-vessel. However, during the Civil War in Spain (1936-1939), while doctors on both sides faced a very large number of victims, the prolonged retention period was used to separate donors and recipients in time and space – “indirect approach” [12]. The civilians were recruited as donors and their blood group was determined. The blood was collected in sodium citrate and glucose solution and dispatched in thermo-insulating boxes or cloth boxes with thick rope lining to campaign hospitals on battlefields [18].

During the same period, the indirect method began to be adapted for other types of human tissues. The first example was the so-called “Bank of Eyes”, inaugurated in the city of Odessa by Vladimir Filatov, the main ophthalmologist of the USSR. In 1929, Filatov declared war on corneal dentistry and began treating many patients throughout the USSR, carrying over 3500 corneal transplants until 1956 [19]. When the number of donors in the Odessa region became insufficient, began the graft collection from the deceased donors from the Moscow Institute of Sklifosovski, where a large number of traumatized people were brought. [20] Filatov has developed a reasonable packaging method for safely transporting the eyes, called the “wet method”, which consists in the use of large-hole containers, usually glass, with a support at the base for fixing the tissue taken and a storage medium [21]. The containers were placed in an ice thermos, placed in boxes marked with a red cross and shipped by train, thus the tissues passing 500 miles and reaching the clinic of Filatov.

Literature discusses *histories of tissue storage* because there are no two identical tissue banks. Some variations relate to the type of stored tissue, but for banks where the same type of tissue is stored, the differences can be explained by who, where and when the banks were inaugurated and developed. Each bank preferred certain techniques and established separate relationships with the state, health system, sponsors, the market, donors and their relatives and recipients [22].

However, even if the blood banks quickly replaced the direct blood infusion method, it took about 50 years for tissue banks to monopolize the process of collecting and supplementing human tissue reserves, largely due to the fact that

Totuși, chiar dacă băncile de sânge au înlocuit rapid metoda directă de transfuzie, a fost nevoie de aproximativ 50 de ani pentru ca băncile de țesuturi să monopolizeze procesul de colectare și suplینire a rezervelor de țesuturi umane, în mare parte, din cauză că chirurgii puteau ușor să colecteze „pe furis” țesuturi pentru colecții personale, din sala de operație sau morgă.

La început, grefele de țesuturi experimentale erau prelevate de la persoane vii. Țesuturile erau rar colectate de la cadavre, și atunci doar de către chirurghi curajoși, care se confruntau cu situații disperate. Medicii știau foarte bine cât de repede se dezvoltă și se multiplică agenții patogeni la cadavru și erau speriați de potențialele consecințe medicale în cazul plasării unei grefe de țesut cadaveric unui pacient viu [23].

Un alt motiv din care medicii ezitau să preleveze țesuturi de la cadavru era faptul că acest proces se includea în perioada ritualurilor funebre (efectuate în perioada dintre deces și înmormântare și în care corpul suferă de ambiguitate categorică) delicate și necesitatea de comunicare cu rudele și apropiații donatorului [24]. Băncile de țesuturi, care se confruntau cu reguli scrise și nescrise, și care urmăreau buna respectare a acestor ritualuri, au avut un rol important pentru „activitate culturală” și „activitate organizațională” [12, 25]. „Activitate organizațională” este o prescurtare pentru sarcinile tehnice și administrative, implicate în procesele de prelevare, procesare, stocare și distribuire a țesuturilor umane și include reglementări practice privind obținerea permisiunii de prelevare și de păstrare a cadavrului. „Activitatea culturală” include dezvoltarea politicilor oficiale și semi-oficiale pentru obținerea permisiunii păstrării cadavrelor, crearea posibilităților de realizare a obiceiurilor „de suflet” și conștientizării valorii actului de donare. „Activitatea culturală” necesită reglementări de stat, deci, este un element politic. Este necesar un public de profil larg pentru a realiza activitate culturală, spre deosebire de activitatea organizațională, care se realizează înafara vizorului public, pentru păstrarea promptitudinii și discreției [26].

#### *Activitatea organizațională*

Actualmente, băncile de țesuturi produc și distribuie grefe consistente, standardizate și interschimbabile, care pot fi utilizate uniform în diferite instituții și chiar la nivel internațional [27]. În anii 1949-1950, Peter Medawar, om de știință din Marea Britanie, a stabilit un spectru de afinități între autogrefe, pe de o parte, și, pe de altă parte, o mare diferență între donator și primitor, și că rejețul materialului grefat de origine străină este un răspuns imunologic achiziționat în perioada intrauterină [28]. Descoperirile lui în domeniul imunologiei transplantului l-au consacrat pe el și pe Frank Macfarlane Burnet și le-au adus Premiul Nobel în 1960. Cercetările și experiența clinică au dus la lărgirea spectrului de țesuturi prelevate, alături de cornee, care s-a demonstrat a fi imunologic „privilegiată”, fiind, astfel, plasată alături de autogrefe. La extrema opusă fiind pielea, care este extrem de susceptibilă pentru rejeț. Spectrul a influențat „nișele” produselor în care fiecare tip de țesut este clasat. Astfel, corneea este, în mod normal, tratată ca un produs de substituție universal, în timp ce pielea neprelucrată servește ca pansament biologic temporar pentru răni [29].

surgeons could easily collect “thievishly” tissue for personal collections, surgery rooms, or morgue.

Initially, experimental tissue grafts were taken from living people. Tissues were rarely collected from corpses, and then only by courageous surgeons who faced desperate situations. Physicians knew very well how rapidly the pathogens developed and multiplied in the corpse and were scared of the potential medical consequences in the case of the placement of a cadaveric tissue graft to a living patient [23].

Another reason physicians hesitated to take tissue from the corpse was that this process was included during the funeral rituals (these rituals that were present between the death and funeral and in which the body suffered from categorical ambiguity) and the need for communication with relatives and close associates of the donor [24]. Tissue banks, which were confronted with written and unwritten rules that followed the good observance of these rituals, had an important role for “cultural activity” and “organizational activity” [12, 25]. “Organizational activity” is an abbreviation for the technical and administrative tasks involved in human tissue procurement, processing, storage and distribution processes, and includes practical arrangements for obtaining the body’s procurement and retention permission. “Cultural activity” includes the development of official and semi-official policies for obtaining the permission to keep the corpses, creating possibilities for the realization of “soulful” customs and awareness of the value of the donation act. “Cultural activity” requires state regulation, so it is a political element. A wide-profile public is needed to carry out cultural activity, as opposed to organizational activity that takes place outside of the public viewer, to keep promptness and discretion [26].

#### *Organizational activity*

Currently, tissue banks produce and distribute consistent, standardized and interchangeable grafts that can be used uniformly in different institutions and even on international level [27]. In the years 1949-1950, Peter Medawar, a scientist in the United Kingdom, established a range of affinities between autografts, on the one hand, and, on the other hand, a great difference between the donor and the recipient, and that the rejection of the grafted material of foreign origin is an immune response acquired during the intrauterine period [28]. His findings in the field of immunology in transplantation have consecrated him and Frank Macfarlane Burnet and brought them the Nobel Prize in 1960. Research and clinical experience have led to the widening of the spectrum of tissues taken along with the cornea that has been shown to be immunologically “privileged”, being placed next to autografts, at the opposite extreme being the skin, which is extremely susceptible to rejection. The spectrum influenced the “niches” of the products in which each type of tissue is ranked, so the cornea is normally treated as a universal substitution product, while the raw skin serves as a temporary wound dressing [29].

There were proposed, gradually invented the necessary tools for taking uniform tissues from non-standard human bodies. Eugen von Hippel, an ophthalmologist working in Heidelberg, Germany, was the one who proposed the creation of

Au fost propuse, inventate treptat, instrumentele necesare pentru prelevarea unor țesuturi uniforme din corpurile umane nestandardizate. Eugen von Hippel, medic oftalmolog care activa în Heidelberg, Germania, a fost cel care a propus crearea trepanatorului, un instrument mecanic cu dinți de fierăstrău, cu care se pot tăia piese rotunde de la nivelul ochiului atât a donatorului, cât și primitorului [30]. Pentru prima dată, el a folosit acest instrument în 1887, în timpul unei operații în care a înlocuit corneele unei tinere cu cornee de iepure. Primul dermatom, un dispozitiv calibrat pentru prelevarea uniformă a pielii, de o grosime predeterminată, a fost creat în 1937 de către Earl C. Padgett Senior [31]. Dermatometrul Reese, creat în timpul celui de-al doilea război mondial, în 1940, a fost o perfecționare a instrumentului vechi, care oferea mai multă precizie [32]. Ideea de a crea un dermatom electric i-a venit lui Harry M. Brown, un tânăr chirurg american, în timp ce era prizonier pe un câmp de luptă japonez, în 1948 [33].

#### *Expansiunea băncilor de țesuturi*

Băncile de țesuturi sunt mai des neprofesionale, decât alte activități medicale. Oamenii neprofesioniști, în special, în SUA, au promovat activ și au oferit un suport atât material, cât și nematerial băncilor de țesuturi. Organizațiile britanice ale oamenilor din afara domeniului medical, lucrând în cadrul Serviciului Național în domeniul Sănătății, au făcut o contribuție mai mică dar, din întâmplare, mai semnificativă în domeniul băncilor de țesuturi. De exemplu, Fondul Iris, o organizație londoneză de caritate, dedicată studiilor medicale în prevenirea orbirii, este responsabilă pentru aprobarea Actului de Țesut Cornean în 1986, care a permis enucleerea [34].

Banca de Țesuturi a Marinei Americane a fost fondată în 1949 pentru studierea tehnicii de transformare a țesuturilor cadaverice în grefe stabile din punct de vedere medical, care pot fi utilizate în spitalele apropiate de câmpul de luptă. S-a promovat uscarea prin înghețare (liofilizarea), deoarece țesutul uscat prin înghețare își păstrează forma originală, este ușor de păstrat, se poate menține la temperatura camerei, poate fi depozitat drept rezervă pentru victime în masă și, precum cafeaua solubilă, este ușor reconstituit prin cufundarea într-un lichid corespunzător. Tehnica a fost descoperită de către Earl W. Flosdorf care, în anul 1930, în laboratorul său din Universitatea Școlii Medicale din Pennsylvania, a făcut experiențe cu uscarea prin înghețare a sângelui uman [35].

Earl W. Flosdorf, în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, a transformat ceea ce el numea „o curiozitate de laborator”, într-o rezervă demnă de încredere a plasmei sanguine, organizată de către Crucea Roșie Americană pentru a trata trupele americane rănite în luptele de peste ocean. Cu puțin timp după aceasta, el a reușit să aplice tehnica dată în producerea penicilinei la o scară industrială [36]. Când a fost deschisă Banca de Țesuturi a Marinei Americane, el a colaborat cu Dr. George Hyatt, fondatorul băncii, în experiențele de uscare prin înghețare a oaselor, pielii, *dura mater*, arterelor și a altor țesuturi umane, utilizate în tratarea militarilor răniți pe câmpul de luptă.

Tehnicienii calificați, absolvenți ai Băncii de Țesuturi a Marinei Americane, revenind la viața de civil, au utilizat experiența lor în tehnici de prelevare, fie cu scop de a găsi un loc de

a trepan, a saw-toothed mechanical tool, with which it is possible to cut rounded parts of the eye of both the donor and the recipient [30]. For the first time he used this instrument in 1887, during an operation in which he replaced a young woman cornea with a rabbit cornea. The first dermatome, a calibrated device for uniform skin procurement, of a predetermined thickness, was created in 1937 by Earl C. Padgett Senior [31]. The dermatome Reese, created during the World War I in 1940, was a refinement of the old instrument, which provided more precision [32]. The idea of creating an electric dermatome came to Harry M. Brown, a young American surgeon while he was a prisoner on a Japanese battlefield in 1948 [33].

#### *Expansion of tissue banks*

Tissue banks are more often unprofessional than other medical activities. Unprofessional people, especially in the USA, actively promoted and offered both material and non-material support to tissue banks. The British organizations of people outside the medical field, working within the National Health Service, have made a smaller but, incidentally, more significant contribution in the field of tissue banks. For example, the Iris Fund, a London charity organization devoted to medical studies in the prevention of blindness, is responsible for approving the Corneal Tissue Act in 1986, which allowed enucleation [34].

The American Navy Tissue Bank was founded in 1949 to study the technique of transforming the cadaveric tissue into a stable medical graft that can be used in hospitals close to the battlefield. Freeze drying (lyophilisation) has been promoted because freeze-dried tissue retains its original form, is easy to store, can be stored at room temperature, can be stored as a reserve for mass victims and, like soluble coffee, is easily reconstituted immersion in a suitable liquid. The technique was discovered by Earl W. Flosdorf who, in the 1930s, in his laboratory at the University Medical School of Pennsylvania, has experimented with freezing human blood [35].

Earl W. Flosdorf, during the Second World War, transformed what he called “a laboratory curiosity”, into a trustworthy reserve of blood plasma organized by the American Red Cross to treat US troops injured in overseas battles. Shortly thereafter, he succeeded in applying the technique of producing penicillin on an industrial scale [36]. When the American Navy Tissue Bank was opened, he collaborated with Dr. George Hyatt, the founder of the bank, in freeze drying of bones, skin, *dura mater*, arteries, and other human tissues involved in treating wounded soldiers on the field of battle.

The skilled technicians, graduates of the American Navy Tissue Bank, returning to civilian life, had used their expertise in procurement techniques either for the purpose of finding a job or for opening their own tissue banks. Tissue banks in the USA in the 1970s evolved into a domestic industry made up of hidden surgeons' associates, a small number of former large banks attached to major medical centres, and some independent organizations operating within a region [37]. All of these institutions were not included in the legal framework governing the practice of licensed physicians, pharmacists, and biological and medical supplies. On the other hand, at

muncă, fie pentru a deschide propriile lor bănci de țesuturi. Băncile de țesuturi în SUA, în anii 1970, au evoluat într-o industrie casnică, formată din asociații ascunse ale chirurgilor, un număr redus de foste mari bănci anexate centrelor medicale majore, precum și unele organizații independente, care operau în cadrul unei regiuni [37]. Toate aceste instituții nu se includeau în cadrul legal care reglementa practica medicilor licențiați, farmaciștilor, precum și a consumabilelor biologice și medicale. Pe de altă parte, la această etapă, în Marea Britanie exista doar un număr mic de bănci de țesuturi, deoarece factorii de decizie politică, îngrijorați de consecințele publicității negative în Sistemul Național de Sănătate asupra încrederii publice, încurajau chirurgii să se bazeze pe asociații ascunse [38]. Asociații Băncii de Țesuturi a Marinei Americane, îngrijorați de extinderea întâmplătoare și necontrolată a băncilor de țesuturi, au fost responsabili de fondarea, în 1976, a Asociației Americane a Băncilor de Țesuturi (AATB). AATB este o organizație non-profit, obligată să asigure securitatea și calitatea aprovizionării cu țesuturi umane, prin stabilirea standardelor, traininguri, analiză și acreditare [39]. Apartenența și aderarea la ghiduri este voluntară, dar evoluția standardelor lor a devenit baza reglementării tisulare atât în SUA, cât și în alte părți ale lumii.

#### *Activitatea culturală*

Medicii de la Institutul Sklifosovski din Moscova au fost primii care au început să reutilizeze țesuturile cadaverice la scară largă, când, în perioada anilor 1920, aceștia au început să experimenteze cu transfuzii de sânge. Activitatea culturală cu care s-au confruntat aceștia a fost ușoară [40].

În SUA, în perioada dintre cele două războaie mondiale, pedeapsa capitală cu moartea era principala sursă de țesut cadaveric proaspăt. În 1944, R. Townley Paton, oftalmolog din New York, a deschis prima Bancă de Ochi pentru Restaurarea Vederii din SUA [12]. În donarea directă, donatorii în viață primesc imediat recunoștință prin faptul că au posibilitatea să cunoască persoana cărora le-au ajutat și știu cum țesutul lor a fost utilizat. La începuturile istoriei stocării de țesuturi, evocarea raționamentului „*de ce cineva ar trebui să ofere o parte din corpul său unui necunoscut*”, reprezenta un exercițiu de imaginație. Compania de publicitate a lui J. Walter Thompson, prima companie de publicitate din lume și liderul pe piață la acel moment, a fost cea care a oferit sfaturi Băncii de Ochi despre cum ar putea sensibiliza publicul general pentru donare voluntară. Sarcina care și-au propus-o a fost o idee foarte radicală și presupunea faptul să convingă populația Americii că corpul uman este format din părți interschimbabile, și că ochii pot trăi mai mult decât actualul „stăpân” prin restabilirea vederii celor care până acum erau orbi [12]. Această abordare a fost, mai apoi, copiată și reinterpretată de mai multe ori. Banca de Ochi a creat Carduri de donator, suficient de mici încât să încapă în buzunar, prin care cetățenii își exprimau angajamentul de a deveni donator. Cardurile de donator au fost adoptate în 1948 de Archibald McIndoe, când acesta a înființat prima bancă de ochi din Marea Britanie. Ceea ce McIndoe numea bancă de ochi, era mai mult un exercițiu de relații publice, cu toate că era formulat în termeni medicali.

this stage there was only a small number of tissue banks in the United Kingdom because policy makers worried about the consequences of negative publicity in the National Health System on public confidence, encouraged surgeons to rely on hidden associations [38]. The American Navy Tissue Associates, concerned about the unintended and uncontrolled expansion of tissue banks, were responsible for the founding of the American Association of Tissue Banks (AATB) in 1976. AATB is a non-profit organization bound to ensure the security and quality of human tissue supply, by setting standards, training, analysis and accreditation [39]. Affiliation and adherence to guides is voluntary, but the evolution of their standards has become the basis of tissue regulation in the USA and other parts of the world.

#### *Cultural activity*

The physicians at the Sklifosovski Institute in Moscow were the first to re-use large-scale cadaveric tissues when, during the 1920s, they began to experiment with blood transfusions. The cultural activity they faced with was easy [40].

In the USA, between the two world wars, capital punishment with death was the main source of fresh cadaveric tissue. In 1944, R. Townley Paton, a New York ophthalmologist, opened the first Bank Eye for the Restoration of Vision in the USA [12]. In direct donation, living donors are immediately grateful by being able to know the person who helped them and know how their tissue was used. At the beginning of the history of tissue storage, evoking a reason why someone should provide part of someone's body to an unknown was an imaginative exercise. The advertising company of J. Walter Thompson, the world's first advertising company and market leader at that time, was the one who offered advice to the Bank Eye on how to raise public awareness of voluntary donation. The task they proposed was a very radical idea, and it was supposed to convince America's population that the human body is made up of interchangeable parts, and that the eyes can live longer than the current "master" by restoring the sight of the wounds that until now were blind [12]. This approach was then copied and reinterpreted several times. The Bank Eye created Donor cards, small enough to fit into the pocket, through which citizens expressed their commitment to becoming a donor. Donor cards were adopted in 1948 by Archibald McIndoe when he founded his first bank eye in United Kingdom. What McIndoe was calling the eye bank was more of a public relations exercise, although it was formulated in medical terms.

The first European regional banks were founded in the former Czechoslovakia (1952), United Kingdom (1955), the former German Democratic Republic (1956), and Poland (1962). The variety of processed and transplanted tissues increased rapidly and included bone, skin, valves, cardiovascular tissue, sperm as well as blood components [41].

At the first European Conference on Tissue Banks held in Berlin in 1991, 280 participants from 18 states decided to create a European Scientific Organization for professionals working in tissue banks, scientists and clinicians working in the domain of donation, processing and transplantation of tissues and cells - the European Association of Tissue Banks (EATB)

Primele bănci europene regionale au fost fondate în fosta Cehoslovacie (1952), în Marea Britanie (1955), fosta Republică Democrată Germană (1956) și Polonia (1962). Varietatea țesuturilor procesate și transplantate a crescut rapid și includea os, piele, valve, țesut cardiovascular, spermă, precum și componente sanguine [41].

Cu ocazia primei conferințe europene privind băncile de țesuturi, care a avut loc în 1991 la Berlin, 280 de participanți din 18 state au decis crearea unei Organizații Europene științifice pentru profesioniștii care activează în cadrul băncilor de țesuturi, savanți și clinicieni care lucrează în domeniul donării, procesării și transplantării țesuturilor și celulelor, și anume – a Asociației Europene a Băncilor de Țesuturi (EATB) [42]. La 13 iunie 1992, la Marseille, a avut loc fondarea formală a EATB, de către 27 de membri, reprezentând 17 state. În 1998, EATB avea deja 300 de membri din 46 de țări. În decembrie 1992, informația despre EATB a fost prezentată Asociației Americane a Băncilor de Țesuturi, fapt care a dat start unei colaborări fructuoase între aceste două organizații. Prima conferință mondială în domeniul băncilor de țesuturi a avut loc în 1996, în Brisbane, Australia. Conferințe anuale au avut loc începând cu 1991 în întreaga Europă. Acestea s-au focusat asupra standardizării, controlului calității, aspectelor etice și legale, științelor biologice și clinice, având scopul de a aduna baza cunoștințelor Europene și internaționale și de a îmbunătăți cooperarea internațională.

O *biobancă*, cunoscută, la fel, ca biodepozit, este instituția care colectează, păstrează, procesează și distribuie materiale biologice și diferite nivele de date, asociate cu aceste materiale. De obicei, aceste „materiale biologice” sunt biomostre umane – precum țesut sau sânge, ADN, iar „datele” pot fi extrem de simple, precum vârsta și sexul donatorului, sau complexe, precum informație medicală vastă despre persoana de la care provine mostra. O biobancă poate, de asemenea, conține țesuturi provenite de la animale, celule și culturi bacteriene și chiar mostre de mediu înconjurător.

Biobancile pot fi clasificate în mai multe moduri. Câteva exemple privind modul în care pot fi clasificate sunt: entitatea lor de control (guvern, întreprindere comercială sau instituție de cercetare privată), localizarea lor geografică, tipurile de mostre colectate. Biobăncile pot fi clasificate și în funcție de scop sau de proiectare. Biobăncile orientate spre boală au, de obicei, o afiliere la spitalul prin care colectează probe, care reprezintă o varietate de boli, probabil, pentru a căuta biomarkeri specifici [43]. Biobăncile bazate pe populație nu au nevoie de o afiliere specială la spitale, deoarece ele eșantionează dintr-un număr mare de oameni, probabil, pentru a căuta biomarkeri în populația generală, care ar fi susceptibilă la boală [44].

Biobăncile de țesuturi contemporane, de asemenea, păstrează surplusul de țesuturi umane, care nu este necesar pentru diagnosticul sau tratamentul pacientului, obținute în urma unei proceduri medicale, precum o operație, o biopsie, sau un examen al sângelui (fragmente tumorale din plămâni, sân, rinichi sau alte organe; celule canceroase din sânge și măduva osoasă; țesut normal excesiv din diverse organe sau sânge etc.). Aceste țesuturi, cu acordul pacientului, sunt trimise spre banca de țesuturi, unde sunt prelucrate și conservate. Ulteri-

[42]. On 13 June 1992, in Marseille, was held the formal founding of the EATB by 27 members, representing 17 states. In 1998 the EATB already had 300 members from 46 countries. In December 1992, the information about EATB was submitted to the American Association Tissue Banks, which led to an efficacious collaboration between these two organizations. The first world conference regarding tissue banks took place in 1996 in Brisbane, Australia. Annual conferences have been held since 1991 throughout Europe. They focused on standardization, quality control, ethical and legal issues, biological and clinical sciences, aiming at gathering the basis of European and international knowledge and improving international cooperation.

A *biobank*, also known as biodeposit, is the institution that collects, preserves, processes and distributes biological materials and different levels of data associated with these materials. Typically, these “biological materials” are human biosamples – such as tissue or blood, DNA, and “data” can be extremely simple, such as the donor’s age and sex, or complexities, such as extensive medical information about the person from whom the sample originates. A biobank can also contain tissues from other animals, bacterial cells and cultures, and even environmental samples.

Biobanks can be classified in several ways. Some examples of how to classify are: their control entity (government, business or private research institution), their geographical location, and the types of samples collected. Biobanks can also be classified according to purpose or design. Disease-oriented banks typically have a hospital affiliation collecting sample, which is a variety of diseases, probably to look for biomarkers affiliated with disease [43]. Biobanks based on population do not need a special affiliation to hospitals because they sample a large number of persons, probably looking for biomarkers for susceptibility of the disease to a general population [44].

Contemporary tissue biobanks also preserve the surplus of human tissues, which is not necessary for the diagnosis or treatment of the patient, resulting from a medical procedure such as surgery, a biopsy, or a blood test (tumour fragments from the lungs, breasts, kidneys or other organs, cancerous blood cells and bone marrow; excessive normal tissue of various organs or blood etc.). These tissues, with the consent of the patient, are sent to the tissue bank where they are processed and preserved. After that they are used to study various pathologies and to find better methods of diagnosis, prevention and treatment. Donated tissues for *medical research* are not used in transplantation.

Biobanks change how institutions carry out their research, but they do not change the world yet. There remain technical, institutional, ethical and regulatory challenges, such as material quality, confidentiality issues, regulatory difficulties and property, trust and administration issues. To a large extent, the growing demand for access to human biological materials, combined with an improved technology approach to characterizing and studying these materials, does not raise new problems in the biobanks world [45]. But many believe that the whole business of biobanks has become more complicated and bureaucratic than it should be when research tools



or, sunt folosite pentru a studia diverse patologii și pentru a găsi metode mai bune de diagnostic, prevenire și tratament. Țesuturile donate pentru *cercetări medicale* nu sunt utilizate în transplant.

Biobăncile schimbă modul în care instituțiile își derulează cercetările, însă ele încă nu schimbă lumea. Rămân provocări tehnice, instituționale, etice și de reglementare, precum calitatea materialelor, problemele de confidențialitate, dificultăți în reglementare și probleme de proprietate, încredere și administrare. Într-o mare măsură, cererea crescândă pentru accesul la materiale biologice umane, combinată cu abordarea tehnologică îmbunătățită a caracterizării și studierii acestor materiale, nu ridică noi probleme, în lumea biobăncilor [45]. Însă, mulți consideră că întreaga afacere a biobăncilor a devenit mai complicată și mai birocratizată decât ar trebui să fie la momentul când instrumentele de cercetare oferă metode din ce în ce mai bune de studiere a mostrelor, cu scop de a înțelege mai bine patologia umană. S-a stabilit că cheia succesului în domeniul biobăncilor constă în formarea bazelor de încredere printre pacienți, grupuri de susținere, furnizori de servicii medicale și cercetători. Cei care colectează și folosesc mostre cu scop de cercetare trebuie să câștige încrederea celor care donează mostrele lor.

Instrumentele moderne ale biobăncilor mari includ întreg personalul și managementul necesar, acoperirea etică și legală, sisteme financiare, condiții pentru depozitare, laboratoare, sisteme de securitate și sisteme computerizate pentru implementarea exhaustivă a operațiunilor lor [45]. De obicei, o biobancă include, de asemenea, sisteme ample, moderne, destinate pentru biologie moleculară, cum ar fi sistemele robotizate și sistemele automatizate de manipulare a micro-cantităților de lichid – pentru a izola și administra compușii chimici (precum ADN-ul) din aceste țesuturi. Astăzi, biobăncile există în cadrul a multiple instituții, cum ar fi instituții medicale academice sau companii farmaceutice și biotehnologice. Ele pot fi, la fel, organizații desinvestitoare sau companii independente (atât de profit, cât și non-profit), care furnizează servicii de biobanking externalizate sau asigură cu materiale biologice alți cercetători. Unele guverne naționale au dezvoltat resurse de biobanking, cum au făcut-o unele state americane. Disponibilitatea biomostrelor de calitate înaltă permite cercetătorului să efectueze o gamă largă de analize, care permit o înțelegere mai bună a schimbărilor moleculare și genetice implicate în progresarea maladiei, fapt care poate fi folosit pentru a evalua eficacitatea medicamentelor și tratamentelor noi în grupuri restrânse de pacienți.

Dacă ar fi să extrapolăm estimările făcute de RAND Corporation (Research and Development), în lume există în jur de un miliard de grefe stocate [46]. Prin urmare, grefele care deja s-au adunat pentru o gamă largă de indicații, pot fi utilizate în cercetările viitoare (colecții retrospective). Totodată, se depun eforturi curente pentru a colecta și stoca grefe în mod prospectiv, bazându-se pe criterii științifice și necesități specifice.

Materialele biologice de origine umană au devenit *materiale de cercetare* cu valoare unică în ultimii 150 de ani. În 2008, cercetătorii americani au stocat în biobănci 270 de milioane de mostre, iar rata de colectare a mostrelor noi a fost de 20 de

offer better methods of sample study to better understand human pathology. It has been established that the key to success in biobanks is to build trust bases among patients, support groups, healthcare providers and researchers. Those who collect and use research samples should gain the trust of those donating their samples.

The modern tools of large biobanks include all the staff and management required, ethical and legal coverage, financial systems, storage conditions, laboratories, security systems and computerized systems for the exhaustive implementation of their operations [45]. Typically, a biobank also includes modern large-scale systems for molecular biology, such as robotic systems and automated micro-liquid handling systems to isolate and administer chemical compounds (such as DNA) from these tissues. Today, biobanks exist within multiple institutions, such as academic medical institutions or pharmaceutical and biotech companies. They can also be non-profit organizations or independent companies (both profits and non-profit) that provide outsourcing biobanks or provide other researchers with biological materials. Some national governments have developed biobank resources, as some US states did. The availability of high quality biomass allows the researcher to perform a wide range of analyzes that allow a better understanding of the molecular and genetic changes involved in the progression of the disease, which can be used to assess the efficacy of new drugs and treatments in small groups of patients.

If we were to extrapolate the estimates made by RAND Corporation (Research and Development), in the world are around one billion stored grafts [46]. Therefore, grafts that have already been gathered for a wide range of indications can be used in future research (retrospective collections), as well as ongoing efforts to collect and store grafts prospectively, and based on scientific and specific needs.

Biological materials of human origin have become *research materials* of unique value over the last 150 years. In 2008, American researchers stored 270 million samples in biobanks, and the sample collection rate was 20 million a year [47]. If processed according to the highest standards, these materials can be kept for a very long time. For example, the National Heart, Lung and Blood Institute in the USA manages a deposit from 1975 containing 4.5 million samples of serum, plasma, blood and leukocytes [48, 49]. Some samples are kept frozen for more than 35 years. In the last decade, new technologies, such as deep genome sequencing high-throughput screening, sophisticated assessments, have made biological specimens much more informative; thus, a great demand has been created for large collections of human biological material. For example, extensive genomic association studies (GWAS) are under way to identify common genetic factors that influence health and disease. The information obtained about these biological materials can be stored in large databases, which could then be combined for on-going analysis [50]. The upward demand for tissue grafts has turned the departments of pathological anatomy into a complex structure involving many researchers.

Watson P, along with co-authors, describes the current

milioane pe an [47]. Dacă sunt procesate conform celor mai înalte standarde, aceste materiale pot fi păstrate timp foarte îndelungat. De exemplu, Institutul Național de Inimă, Plămâni și Sânge din SUA (*the National Heart, Lung and Blood Institute*), gestionează un depozit din 1975, care conține 4,5 milioane de mostre de ser, plasmă, sânge și leucocite [48, 49]. Unele mostre sunt păstrate înghețate mai mult de 35 de ani. În decada trecută, noile tehnologii, cum ar fi secvențierea profundă a genomului, screeningul de înaltă tranziție, evaluările sofisticate, au făcut specișenele biologice mult mai informative; astfel, s-a creat o cerere mare pentru colecții mari de material biologic uman. De exemplu, studii de asociere largă a genomului (GWAS) sunt în desfășurare pentru a identifica factori genetici comuni care influențează sănătatea și boala. Informațiile obținute despre aceste materiale biologice pot fi stocate în baze de date largi, care ar putea fi, apoi, combinate pentru analize în derulare [50]. Cererea ascendentă pentru grefe de țesuturi au transformat departamentele de anatomie patologică într-o structură complexă, în care sunt implicați și mulți cercetători.

Watson P., împreună cu alți coautori, descrie statutul curent al biobanking-ului în modul următor: „*Biobanking-ul s-a extins pentru a cuprinde o serie de componente specializate, incluzând cadru (etică, intimitate, securitate), echipament (procesare, marcare, stocare), proceduri operaționale (sporirea numărului de grefe, procesarea, depozitarea, eliberarea, distribuirea, trasabilitatea), informații clinice (date despre patologie, tratament, rezultate), structuri de baze de date (consimțământul donatorului și liste de așteptare, instrumente de management), politici (de accesibilitate și prioritate), modele economice (surse de finanțare, taxe de utilizare, proprietate intelectuală), modele de guvernare (de strategii și operare) și personal cu roluri și calificări specializate*” [51].

Analiza literaturii decelează că tendințele științifice, etice, legale și regulatorii au mărit persistent o infrastructură și controlat provocări care au dus la apariția studiilor cu implicarea materialelor biologice stocate. Acestea se focusează pe standarde, informatică și interoperabilitate; calitatea și utilitatea specișenelor (grefelor); probleme de etică și legale despre confidențialitate și consimțământ; reglementare; utilizarea și controlul materialelor în studii, inclusiv partajarea între cercetători [52].

*Istoricul transplantului de celule stem* începe cu administrarea măduvei osoase *per os* pacienților cu anemie și leucemie [53]. Primul transplant de măduvă osoasă, realizat cu succes, a avut loc în Minnesota în 1968, la un băiat de 4 luni, care suferea de imunodeficiență severă combinată [54]. Începutul transplantului, ca un tratament de rutină, are loc odată cu descrierea, în 1958, a antigenilor majori de histocompatibilitate (HLA) [55]. În 1973 a avut loc un transplant de măduvă osoasă unui pacient de 5 ani, care suferea de un sindrom sever de imunodeficiență combinată; la acest moment, erau deja suficiente date despre faptul că antigenii HLA-A, HLA-B și HLA-DR sunt cruciali în stabilirea compatibilității între donator și primitor [56, 57].

Organismul matur posedă capacități de autoreparare și, în acest sens, un rol important este atribuit celulelor stem capabile, în caz de necesitate, să stea la baza formării diferitelor țe-

status of biobank process as follows: “*Biobank process has expanded to include a number of specialized components including framework (ethics, privacy, security), equipment (processing, marking, storage), operational procedures (increase in number of grafts, processing, storage, release, distribution, traceability), clinical information (pathology data, treatment, results), database structures (donor consent and waiting lists, management tools), policies (accessibility and priority), economic models (funding sources, user charges, intellectual property), governance models (strategies and operations) and staff with specialized roles and qualifications*” [51].

Literature analysis notes that scientific, ethical, legal and regulatory trends have persistently increased infrastructure and controlled challenges that have led to the emergence of studies involving stored biological materials. They focus on standards, computing and interoperability; the quality and utility of specimens (grafts); ethical and legal issues of confidentiality and consent; regulation; use and control of materials in studies, including sharing among researchers [52].

*The history of stem cell transplantation* begins with the administration of bone marrow orally to patients with anaemia and leukaemia [53]. The first successful bone marrow transplant was carried out in Minnesota in 1968 in a four month old boy suffering from severe combined immunodeficiency [54]. The onset of transplantation as a routine treatment occurs with the description of major histocompatibility antigens (HLA) in 1958 [55]. In 1973, a bone marrow transplant was performed on a 5 year old patient suffering from a severe combined immunodeficiency syndrome; at this time, there was already sufficient evidence that HLA-A, HLA-B and HLA-DR antigens are crucial in establishing compatibility between donor and recipient [56, 57].

The mature body possesses self-repair capabilities, and in this sense an important role is assigned to stem cells capable, if necessary, of underpinning the formation of different tissues. The pioneering of this research belongs to the Russian scientist A. Fridenstein, who initiated the study of these cells not only as hematopoietic predecessors, but also started to elucidate their role in the regeneration of other tissues [58].

Currently, multiple studies have highlighted that bone marrow cells grown in the laboratory under specific conditions develop in bone, cartilage, adipose and muscle cells. Thus, bone marrow cells are a source not only of hematopoietic cells, but also of mesenchymal cells, the development of which can be directed to in vitro formation of the necessary cells. Probably, after proper processing and inoculation in the environment, these cells may be able to restore morphological and functional integrity of the tissues in the administration region [58, 59, 60].

The first stem cell bank was inaugurated in the United States of America in 1990, and there are several such units in the world [61]. In spite of controversial discussions about the efficacy, safety and opportunity of stem cells used in human therapy, their spectrum is widened in the clinic: haematology (leukaemia), cardiology (myocardial infarction), endocrinology (diabetes), dermatology (connective tissue diseases), on-

suturi. Pionieratul, în efectuarea acestor cercetări, îi aparține savantului rus A. Fridenștein, care a inițiat studiul acestor celule nu numai în calitate de predecesoare hematopoietice, dar a început și lucrul de elucidare a rolului lor în regenerarea altor țesuturi [58].

Actualmente, multiple cercetări au pus în evidență faptul că celulele medulare, crescute în laborator în condiții specifice, se dezvoltă în celule osoase, cartilajinoase, adipoase și musculare. Astfel, celulele măduvei osoase sunt o sursă nu numai pentru celulele hematopoietice, ci și pentru cele mezenchimale, dezvoltarea cărora poate fi direcționată în formarea *in vitro* a celulelor necesare. Probabil, după prelucrarea corespunzătoare și inocularea în mediul respectiv, aceste celule pot fi capabile să restabilească integritatea morfologică și cea funcțională a țesuturilor în regiunea administrării [58, 59, 60].

Prima bancă de celule stem s-a inaugurat în 1990 în SUA, în prezent, existând în lume mai multe unități de acest gen [61]. În pofida discuțiilor controversate, privitor la eficacitatea, siguranța și oportunitatea utilizării celulelor stem în terapia umană, se lărgeste spectrul lor în clinică: hematologie (leuceemiile), cardiologie (infarctul miocardic), endocrinologie (diabetul), dermatologie (bolile țesutului conjunctiv), oncologie (leuceemiile), neurologie (traumatisme cranio-cerebrale cu afectarea țesutului neural), hepatologie (ciroza hepatică, hepatitele cronice), oftalmologie, otorinolaringologie, ortopedie și traumatologie (consolidări lente, pseudoartroze, artroze deformante, osteomielite etc.) [59, 60, 62].

O atenție deosebită impun celulele stem după ce, în 1998, cercetătorul Tomson J. a obținut tulpini imortale de celule stem [63]. În 1999, revista *Science* a apreciat această descoperire ca fiind a treia după importanță, după descifrarea spiralei de ADN și genomului uman [64]. Concomitent, diverse companii, activitatea cărora este legată de biotehnologii, au obținut mai mult de 1500 de patente ce vizează utilizarea, cultivarea celulelor stem. Totodată, este la început de cale utilizarea acestor celule pentru obținerea biotransplantelor care ar înlocui organele donate pentru transplant [65, 66]. Necesitățile medicinei în acest tip de material sunt enorme. Numai 10-20% din cei care necesită transplant de organe se tratează, 70-80% decedează fără a obține tratamentul necesar, fiind pe lista de așteptare a transplantelor [1].

Băncile publice prelevează și conservează unități de sânge din cordonul ombilical pentru o posibilă necesitate. În lume există sute de bănci de sânge din cordonul ombilical, repartizate în felul următor: 40% în Europa, 30% în Statele Unite și în Canada, 20% în Asia și 10% în Australia. Stocurile mondiale dispun de mai mult de 730.000 de unități de sânge din cordonul ombilical, care deja au furnizat mai mult de 35.000 de grefări (în majoritatea cazurilor, pentru patologii sanguine) [67].

În *Republica Moldova* transplantul de țesuturi se practică din anul 1960, preponderent, a segmentelor de os tubular și spongios, supuse congelării sau liofilizării și importate din laboratoarele respective ale Centrelor ortoped-traumatologice din orașele Kiev, Harcov și Moscova. Aceste transplantate au fost folosite la intervențiile chirurgicale cu substituirea defectelor osoase în urma diverselor procese displazice, tumorale sau posttraumatice.

cology (leukaemia), central and peripheral nervous system (cranial-cerebral trauma with neural tissue damage), hepatology (liver cirrhosis, chronic hepatitis), ophthalmology, otorhinolaryngology, orthopaedics and traumatology (slow consolidation, pseudoarthrosis, deforming arthroses, osteomyelitis etc.) [59, 60, 62].

Particular attention is paid to stem cells when, in 1998, researcher Tomson J. obtained immortal strains of stem cells [63]. In 1999, *Science* reviewed this discovery as the third most important, after deciphering the spiral of DNA and the human genome [64]. At the same time, several companies whose biotech-related business has obtained more than 1500 patents for the use, cultivation of stem cells. At the same time, it is the beginning of the use of these cells to obtain bio transplants that would replace organs donated for transplantation [65, 66]. The necessities of medicine in this type of material are enormous. Only 10-20% of those requiring organ transplantation are treated, 70-80% dies without getting the necessary treatment, being on the waiting list of transplants [1].

Public banks take and conserve umbilical cord blood units for a possible need. There are hundreds of umbilical cord blood banks in the world, distributed as follows: 40% in Europe, 30% in the United States of America and Canada, 20% in Asia and 10% in Australia. Global stocks have more than 730000 umbilical cord blood units that have already provided more than 35000 grafts (in most cases for blood pathologies) [67].

In the *Republic of Moldova* tissue transplantation has been practiced since the 1960s, mainly tubular and spongy bone segments subjected to freezing or lyophilisation and imported from the respective laboratories of the Orthopaedic-Trauma Centres in the cities of Kiev, Harcov and Moscow. These transplants have been used in surgical interventions to replace bone defects following various dysplastic, tumour or posttraumatic processes.

In 1962, according to the recommendations of Professor Leonid Gladârevschi and University Professor Nicolae Testemitanu, was established the Laboratory of Tissue Procurement and Preservation within the Republican Blood Transfusion Station under the leadership of the laboratory chief Dr. Igor Ivanenco during 1962-1992, in accordance with Order no.46 of 28.02.1962 of the Ministry of Health of RSSM. Afterwards, in May 1966, this Laboratory was transferred to the Clinical Hospital for Traumatology and Orthopedics. Between the years 1993-2011 as laboratory chief of the Tissue Procurement and Preservation Laboratory activated the doctor of medicine Ion Baciu.

It should be mentioned that the idea of using embryonic osteomedular cell cultures in the treatment of various diseases of the locomotor system was proposed in the Republic of Moldova in the 70's of the 20th century. In 1971, Professor Pavel Ciobanu together with the lecturer Nicolae Cereș proposed to try the use of fetal cells as stimulants of the fracture consolidation process. In 1975, the issue was analyzed by the Scientific Council of the Institute for Scientific Research in Traumatology and Orthopedics (Moscow, 12.01.1975), which

În anul 1962, conform recomandărilor profesorului universitar Leonid Gladârevschi și profesorului universitar Nicolae Testemițanu, a fost instituit Laboratorul de recoltare și conservare a țesuturilor în cadrul Stației Republicane de Transfuzie a sângelui, sub conducerea șefului de laborator, doctorul Igor Ivanenco, în perioada anilor 1962-1992, în conformitate cu ordinul nr. 46 din 28.02.1962 al Ministerului Sănătății al RSSM. Mai apoi, acest Laborator, în luna mai 1966, a fost transferat la Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie. În perioada anilor 1993-2011, în calitate de șef al Laboratorului de recoltare și conservare a țesuturilor a activat doctorul în medicină Ion Baciu.

Trebuie de menționat că, ideea utilizării culturilor celulare osteomedulare embrionare în tratamentul diferitelor afecțiuni ale aparatului locomotor a fost propusă în Republica Moldova încă în anii 70 ai secolului XX. În anul 1971, profesorul Pavel Ciobanu, împreună cu conferențiarul Nicolae Cereș, și-au propus să încerce utilizarea celulelor fetale în calitate de stimulatori ai procesului de consolidare a fracturilor. În anul 1975, problema în cauză a fost obiectul analizei la Consiliul Științific al Institutului de Cercetări Științifice în Traumatologie și Ortopedie (Moscova, 12.01.1975), la care a fost evaluată drept metodă de perspectivă, recomandând continuarea cercetărilor în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, numind și consultanți științifici: pe profesorul G. I. Lavrișceva și pe profesorul V. I. Govallo. Au fost efectuate experimente *in vitro* și *in vivo* pe animale. Ulterior, metoda a fost utilizată și în clinică, la pacienții cu consolidare lentă a fracturilor, pseudoartroze și osteomielită posttraumatică a oaselor lungi [58].

Începând cu anul 1970, în Republica Moldova, pentru prima dată în fosta URSS, s-a propus o nouă metodă de conservare a țesuturilor, în cadrul Catedrei de chirurgie operatorie și anatomie topografică a USMF „Nicolae Testemițanu” (V. Parfentiev, D. Razvodovschii, V. Dmitrienco) în soluție formaldehidă 0,5%, indicele constant al pH de 7,3-7,4. Odată cu implementarea metodei respective de conservare a țesuturilor, cheltuielile pentru pregătirea și păstrarea grefelor de țesuturi în acest conservant au devenit mai mici [68]. Această metodă a fost confirmată experimental și aprobată clinic de un grup de savanți din cadrul Institutului de Stat de Medicină și Farmacie, sub conducerea profesorului Valentina Parfentiev. Ulterior, activitatea Laboratorului a fost reglementată prin Ordinul nr. 60 din 23.03.2000 al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova „Cu privire la recoltarea și folosirea preparatelor din țesuturi alogene în chirurgia reconstructivă și plastică”. În conformitate cu acest ordin, a fost aprobat statutul Laboratorului de recoltare și conservare a țesuturilor și Regulamentul privind recoltarea, conservarea și păstrarea alogrefelor de țesuturi. Până în anul 2010, în Laboratorul respectiv au fost pregătite și eliberate spre utilizare în instituțiile medico-sanitare din Republica Moldova peste 30000 alogrefe tisulare. Transplantul de țesuturi a fost limitat la transplantul osos, de ligamente, fascia lata. Primul transplant de valvă a fost realizat în 2002, iar în următorii 5 ani, au fost efectuate 30 de transplantări de valve.

De la 1 noiembrie 2011, conform dispoziției Ministerului Sănătății, a fost creată Banca de țesuturi umane (responsabil – V. Nacu) în cadrul instituției medico-sanitare publice Spitalul

was evaluated as a perspective method, recommending the continuation of the researches within the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, also appointing scientific advisers: Professor G. I. Lavrișceva and Professor V. I. Govallo. There were performed *in vitro* and *in vivo* animal experiments. Subsequently, the method was also used in the clinic, in patients with slow fracture consolidation, pseudoarthrosis and post-traumatic osteomyelitis of long bones [58].

Since 1970 in the Republic of Moldova, for the first time in the former USSR, a new method of tissue preservation has been proposed within the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy (V. Parfentiev, D. Razvodovschii, V. Dmitrienco) in 0.5% formaldehyde solution, the constant pH index of 7.3-7.4. With the implementation of the tissue conservation method, the costs for preparing and maintaining tissue grafts in this preservative have become smaller [68]. This method has been experimentally confirmed and clinically approved by a group of scholars from the State Institute of Medicine and Pharmacy, led by Professor Valentina Parfentiev. Subsequently the activity of the Laboratory was regulated by Order no. 60 of 23.03.2000 of the Ministry of Health of the Republic of Moldova “*On the procurement and use of the preparations from allogeneic tissues in reconstructive and plastic surgery*”. In accordance with this order, the Statute of the Tissue Procurement and Preservation Laboratory and the Regulation on the procurement and preservation of all tissues were approved. By 2010, over 30000 tissue grafts have been prepared and released for use in Moldovan medical institutions. Tissue transplantation was limited to bone transplantation, ligaments, and broad fascia. The first valve transplant was performed in 2002, and in the next 5 years 30 valve transplants were performed.

From November 1<sup>st</sup>, 2011, according to the Ministry of Health, a Human Tissue Bank (in charge V. Nacu) was created within the Public Medical-Sanitary Institution Clinical Hospital of Traumatology and Orthopedics by using and relocating in an adapted place for such kind (inlet filter, clean room, storage sector, distribution sector etc.), equipped with equipment that allows the diversification of conservation methods and the widening of preserved graft spectra (corneas, vessels, cardiac valves, cord blood etc.). It is the only Human Tissue Bank in the Republic of Moldova, authorized according to the Order of the Ministry of Health no. 273 from 18.03.2013 for the carrying out of human tissue procurement, testing, processing, distribution and transport activities, and is intended to provide Moldovan medical-sanitary institutions with tissue grafts necessary for the treatment of patients with tissue deficiencies [69].

## Conclusions

The method of treatment by human tissue and cell transplantation is in continuous development and is under the influence of many factors. Deficiency of donated tissues and cells is the main factor limiting the development of transplantation and is a common problem for all countries, there is a direct

Clinic de Traumatologie și Ortopedie, prin utilizarea și reimplasarea într-un local adaptat pentru acest gen de activitate (filtru de intrare, cameră curată, sector de stocare, sector de distribuire etc.), fiind dotat cu utilaj care permite diversificarea metodelor de conservare și lărgirea spectrelor grefelor conservate (cornee, vase, valve cardiace, sânge ombilical etc.). Ea este unica Bancă de țesuturi umane din Republica Moldova, autorizată conform ordinului Ministerului Sănătății nr. 273 din 18.03.2013 pentru desfășurarea activităților de prelevare, testare, procesare, distribuire și transport de țesuturi umane, și este destinată asigurării instituțiilor medico-sanitare din Republica Moldova cu grefele tisulare necesare pentru tratamentul pacienților cu deficiențe tisulare [69].

### Concluzii

Metoda de tratament prin transplantul de țesuturi și celule umane este în dezvoltare continuă și se află sub influența multor factori. Deficitul țesuturilor și celulelor donate reprezintă principalul factor care limitează dezvoltarea transplantului și este o problemă comună pentru toate țările. Există o legătură directă între nivelul de dezvoltare al instituțiilor medicale și economia țării, și nivelul de acordare a serviciului de transplant populației acestor țări.

Cu toate că transplantul de țesuturi și celule umane a devenit o metodă de rutină de tratament, disponibilitatea materialelor biologice de origine umană de calitate înaltă continuă să reprezinte o provocare. Obținerea țesuturilor și celulelor donate reprezintă o activitate complexă în practica medicală și depinde de efortul depus, motivație, pregătirea profesională a medicilor de diferite specialități.

Se cere o perfecționare continuă a metodelor de procesare și păstrare pentru a obține grefe de înaltă calitate și compatibile cu primitorii și care ar satisface pe deplin cerințele medicilor practicieni și necesitățile pacienților.

Ingineria tisulară este o nouă direcție de transformare a alogrefelor în grefe compatibile, cu imunogenitate scăzută și cu componentă celulară de origine autologică.

### Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea articolului.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

### Referințe / references

1. Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM). Newsletter Transplant, International figures on donation and transplantation 2015. EDQM, Strasbourg, 2016.
2. 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 102/48*, 7.4.2004; 11:48. Disponibil la adresa: [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0017&from=EN>]. Accesat pe: 15.05.2017.
3. Directiva 2006/17/CE a Comisiei din 8 februarie 2006 de punere în aplicare a Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului cu privire la anumite cerințe tehnice pentru donarea, obținerea și controlul țesuturilor și a celulelor umane. *OJ L 38/40*, 9.2.2006. Disponibil la adresa: [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0017&from=EN>]. Accesat pe: 15.05.2017.
4. Directiva 2006/86/CE a Comisiei din 24 octombrie 2006 de punere în aplicare a Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului cu privire la cerințele de trasabilitate, notificarea reacțiilor și a incidentelor adverse grave, precum și la anumite cerințe tehnice pentru codificarea, prelucrarea, conservarea, sto-

link between the level of development of medical institutions and the country's economy and the level of delivery of the transplantation service to the population of these countries.

Although transplantation of human tissues and cells has become a routine method of treatment, the availability of high-quality biological materials of human origin is a challenge. Obtaining donated tissues and cells is a complex activity in medical practice and depends on the effort, motivation and professional training of doctors of various specialties.

Continuous improvement of processing and storage methods is required in order to obtain high quality and compatible with recipients and that would fully meet the requirements of practitioners and patients' needs.

Tissue engineering is a new direction for converting allografts into compatible grafts with low immunogenicity and with the cellular component of autologous origin.

### Authors' contribution

All the authors contributed equally to the writing of this manuscript.

### Declaration of conflicting interests

The authors declare no conflict of interest.

- care și distribuirea țesuturilor și a celulelor umane. *JO L 294/32*, 25.10.2006; 17:32. Disponibil la adresa: [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0086&from=RO>]. Accesat pe: 15.05.2017.
5. Directiva 2012/39/UE a Comisiei din 26 noiembrie 2012 de modificare a Directivei 2006/17/CE în ceea ce privește anumite cerințe tehnice pentru testarea țesuturilor și a celulelor umane. *JO L 327/24*, 27.11.2012. Disponibil la adresa: [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012L0039&from=RO>]. Accesat pe: 18.05.2017.
  6. Directiva (UE) 2015/565 a Comisiei din 8 aprilie 2015 de modificare a Directivei 2006/86/CE în ceea ce privește anumite cerințe tehnice pentru codificarea țesuturilor și a celulelor umane. *JO L 93/43*, 9.4.2015. Disponibil la adresa: [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015L0565&from=RO>]. Accesat pe: 18.05.2017.
  7. Directiva (UE) 2015/566 a Comisiei din 8 aprilie 2015 de punere în aplicare a Directivei 2004/23/CE în ceea ce privește procedurile de verificare a standardelor echivalente în materie de calitate și de siguranță ale țesuturilor și celulelor importate. *JO L 93/56*, 9.4.2015. Disponibil la adresa: [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015L0566&from=RO>]. Accesat pe: 18.05.2017.
  8. Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). The Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 1<sup>st</sup> Edition, 2013.
  9. Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). The Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 2<sup>nd</sup> Edition, 2015.
  10. Haeseker B. Mr. Job van Meekeren (1611-1666) and surgery of the hand. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1988; 82 (3): 539-546.
  11. Fariña-Pérez L. Jaques-Louis Reverdin (1842-1929): the surgeon and the needle. *Arch. Esp. Urol.*, 2010; 63 (4): 269-274.
  12. Naomi Pfeffer. Histories of Tissue Banking (p. 1-16). Martha W. Anderson, Esteve Trias. Recruitment for Tissue Donation (p. 18-49). In: Tissue and Cell Donation: An Essential Guide. Editors: Ruth M. Warwick, Deirdre Fehily, Scott A. Brubaker, Ted Eastlund, Rafael Matesanz, *Wiley-Blackwell*, UK, April 2009.
  13. Schwarz H., Dorner F. Karl Landsteiner and his major contributions to haematology. *Br. J. Haematol.*, 2003; 121: 556-565.
  14. Armitage W., Tullo A., Larkin D. The first successful full-thickness corneal transplant: a commentary on Eduard Zirm's landmark paper of 1906. *Br. J. Ophthalmol.*, 2006; 90 (10): 1222-1223.
  15. Lexer E. The use of free osteoplasty together with trials on arthrodesis and joint transplantation. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2008; 466 (8): 1771-6.
  16. Barker C., Markmann J. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2013; 3 (4): a014977.
  17. Kunnig M., Jowsey-Gregoire S. Key psychosocial challenges in vascularized composite allotransplantation. *World J. Transplant.*, 2016; 6 (1): 91-102.
  18. Schneider W. Blood transfusion between the wars. *J. Hist. Med. Allied Sci.*, 2003; 58: 87-224.
  19. Moffatt S., Cartwright V., Stumpf T. Centennial review of corneal transplantation. *Clin. Experiment. Ophthalmol.*, 2005, 33: 642-657.
  20. Hedges S. Tissue imports pose hazards. Chicago Tribune, May 22, 2002. p. 10.
  21. Doughman D. Tissue storage (p. 509-17). In: Cornea: Fundamentals of Cornea and External Disease. Volume 1. Editors: Krachmer J., Mannis M., Holland E. St. Louis, MO: *Mosby*, 1997.
  22. Narayan R. Development of tissue bank. *Indian J. Plast. Surg.*, 2012; 45 (2): 396-402.
  23. Tilney N. Transplantation and its biology: from fantasy to routine. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2000; 89 (5): 1681-1689.
  24. Hockey J. Changing death rituals (p. 185-211). In: Grief, Mourning and Death Ritual. Editors: Hockey J., Katz J., Small N. Buckingham: *Open University Press*; 2001.
  25. Healy K. Last best gifts: altruism and the market for human blood and organs. Chicago: *The University of Chicago Press*, 2006.
  26. Parry B. Entangled exchange: reconceptualising the characterisation and practice of bodily commodification. *Geoforum*, 2008; 39 (3): 1133-44.
  27. Hogle L. Standardization across non-standard domains: the case of organ procurement. *Sci. Technol. Human Values.*, 1995; 20 (4): 482-500.
  28. Haeney M. The immunological background to transplantation. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1995; 36 Suppl B: 1-9.
  29. May S. The effects of biological wound dressings on the healing process. *Clin. Mater.*, 1991; 8 (3-4): 243-9.
  30. Von Hippel A. Über transplantationen der kornea. *Ber. Ophthalmol. Ges. Heidelberg*, 1886; 18-54.
  31. Bennett J., Miller S. Evolution of the electro-dermatome. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1970; 45: 131-4.
  32. Converse J. Grafts of Skin and Mucosa (p. 531-54). In: Kazanjian and Converse's surgical treatment of facial injuries. Editor: Converse J., 3rd ed. Baltimore: *Williams and Wilkins*, 1974.
  33. Bennett J., Miller S. Evolution of the electro-dermatome. *Plast Reconstr Surg.*, 1970; 45:131-4.
  34. Armitage W., Moss S., Easty D., Bradley B. Supply of corneal tissue in the United Kingdom. *Br. J. Ophthalmol.*, 1990; 74 (11): 685-7.
  35. Flodorf E., Staurt M., Lewis W. Drying by sublimation. *J. Immunol.*, 1945; 50.1: 21-54.
  36. Flodorf E. Freeze-drying: drying by sublimation. New York, NY: *Reinhold Publishing Corporation*, 1949.
  37. Kirn T. Tissue banking in midst of "revolution of expansion" as more uses are found for various transplants. *JAMA*, 1987; 258 (3): 302-4.
  38. Kearney J. Yorkshire regional tissue bank. Circa 50 years of tissue banking. *Cell Tissue Bank.*, 2006; 7: 259-64.
  39. Joyce M. American Association of Tissue Banks: a historical reflection upon entering the 21st century. *Cell Tissue Bank.*, 2000; 1 (11): 5-8.
  40. Tarasov M. Cadaveric blood transfusion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006; 1 (87): 512-521.
  41. [http://www.eatb.org/media/uploads/1.3history\\_of\\_eatb.pdf](http://www.eatb.org/media/uploads/1.3history_of_eatb.pdf).
  42. <http://www.eatb.org/about/history.html>.
  43. Bevilacqua G., Bosman F., Dassel T., Höfler H., Janin A., Langer R. et al. The role of the pathologist in tissue banking: European Consensus Expert Group Report". *Virchows Archiv.*, 2010; 456 (4): 449-454.
  44. Riegman P., Morente M., Betsou F., De Blasio P., Geary P. Marble Arch International Working Group on Biobanking for Biomedical Research. Biobanking for better healthcare. *Mol. Oncol.*, 2008; 2 (3): 213-222.
  45. Banking on trust. The future of research with human biological materials. Published: 2011. [<http://www.fastercures.org/assets/Uploads/BioBankingWeb.pdf>]. Accesat pe: 17.06.2017.

46. Meslin E., Goodman K. Biobanks and electronic health records: ethical and policy challenges in the genomic age. Indianapolis: Center for Applied Cybersecurity Research, Indiana University, 2009.
47. Haga S., Beskow L. Ethical, legal, and social implications of biobanks for genetics research. *Adv Genet.*, 2008; 60: 505-44.
48. Peavy H., Gail D., Kiley J., Shurin S. National Heart, Lung, and Blood Institute history and perspective on lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat. Res. Biol.*, 2010; 8(1): 5-8.
49. Shea K., Wagner E., Marchesani L., Meagher K., Giffen C. Efficiently maintaining a national resource of historical and contemporary biological collections: the NHLBI biorepository model. *Biopreserv. Biobank.*, 2017; 15 (1): 17-19.
50. Karp D. *et al.* Ethical and practical issues associated with aggregating databases. *PLoS Med.*, 2008; 5 (9): e190.
51. Watson P. *et al.* Evolutionary concepts in biobanking. *J. Transl. Med.*, 2009; 7:95.
52. Fullerton S., Anderson N., Guzauskas G., Freeman D., Fryer-Edwards K. Meeting the governance challenges of next-generation biorepository research. *Sci. Trans. Med.*, 2010; 2 (15): 15.
53. Li L., Xie T. Stem cell niche: structure and function. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2005; 21: 605-31.
54. Pavlovic M., Balint B. Short history of stem cells transplantation with emphasis on hematological disorders (p. 1-6). In: *Stem Cells and Tissue Engineering*. Editors: Pavlovic M., Balint B. Springer Briefs in Electrical and Computer Engineering, NY, Springer, 2012.
55. Thorsby E. A short history of HLA. *Tissue Antigens*, 2009; 74 (2): 101-16.
56. Zhang J., Li L. BMP signalling and stem cell regulation. *Dev. Biol.*, 2005; 284 (1): 1-11.
57. Li L. Finding the hematopoietic stem cell niche in the placenta. *Dev. Cell.*, 2005; 8 (3): 297-8.
58. Ababii I., Ciobanu P., Ghidirim Gh., Nacu V., Șroitu I. Optimizarea regenerării reparatorii a țesuturilor și imunogenezei locale în contextul funcționării nanosistemelor naturale. Chișinău, 2011, 336 p.
59. Ababii I., Ciobanu P., Nacu V., Topor B., Gornea F. Transplantarea celulară: actualități și perspective. *Akademios*, 2013; 3 (30): 72-76.
60. Kevin W. Lo H., Ulery B., Ashe K., et al. studies of bone morphogenetic protein based surgical repair. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2012; 64 (12): 1277-1291.
61. Broxmeyer H., Gordon G., Hangoc G., Cooper S., Bard J., English D. *et al.* Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1989; 86: 3828-3832.
62. Ababii I., Nacu V., Friptu V., Ciobanu P., Nacu L., Revencu T. Ghid practic de prelevare a sângelui ombilico-placentar. Chișinău, 2008; 36 p.
63. Thomson J., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S., Waknitz M., Swiergiel J., Marshall V., Jones J. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 1998; 282 (5391): 1145-47.
64. Vogel G. Breakthrough of the year: capturing the promise of youth. *Science*, 1999; 286: 2238-39.
65. Ciapetti G., Ambrosio L., Marletta G. *et al.* Human bone marrow stromal cells: in vitro expansion and differentiation for bone engineering. *Biomaterials*, 2006; 27 (36): 6150-60.
66. Берсенев А. Б. Клеточная трансплантология – история, современное состояние и перспективы. *Журнал Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*, 2005; 2: 56-61.
67. Bone Marrow Donors Worldwide. Annual report 2016. Disponibil la adresa: [<http://www.bmdw.org>]. Accesat pe: 14.06.2017.
68. Bauer T., Smith S. Bioactive materials in orthopaedic surgery: overview and regulatory considerations. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2002; 395: 11-22.
69. Ordinul MS al RM nr. 273 din 18.03.13 „Cu privire la autorizarea Băncii de țesuturi umane din cadrul IMSP Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie pentru desfășurarea activităților de prelevare, testare, procesare și transport de țesuturi de origine umană”.