

# CELULELE MESENCHIMALE STEM ALE COMPLEXULUI OMBELICO-PLACENTAR: NECESITATE ȘI UTILITATE

Lilian Globa

USMF "Nicolae Testemițanu", Laborator al Ingineriei tisulară și culturi celulare

## Summary

### *The mezenchimal stem cells of umbilical placental complex: utility and necessity*

This research concludes the last performances in the cell transplantation domain. There are exposed the most relevant areas of utility of the mezenchimal stem cells, especially as cell graft. There is also mentioned the history of development of this mezenchimal stem cells for transplant from different sources and the perspective of their use from the umbilical placental complex.

## Rezumat

Lucrarea reflectă performanțele în domeniul transplantologiei celulare. Sunt expuse domeniile cele mai importante de utilizare a celulelor mezenchimale stem, în special ca grefă celulară. De asemenea se menționează istoricul de folosire a celulelor mezenchimale stem de diferite origini și perspectiva utilizării lor din complexul ombilico placentar.

Complexul Ombilico - Placentar (COP) alcătuit din structurile (organele) provizorii sau temporare, care dezvoltându-se în procesul embriogenezei în afara embrionului, realizează o mulțime de funcții ce asigură creșterea și dezvoltarea embrionului. COP se referă: Amnionul, Corionul, Sacul vitelin, Alantoida, Cordonul Ombilical și Placenta.

În prezent aceste structuri ale COP sunt în centrul atenției comunității științifice, fiind foarte intens studiate în special în privința separării, preservării și multiplicării celulelor stem hematopoietice și mezenchimale (MSC), acelor celule multipotente capabile să dea naștere diferitor tipuri de tulpini celulare. (1-4)

În ultima perioadă, a luat o amploare mare studierea celulelor pluripotente (stem) în privința utilizării lor ca grefe celulare pentru transplantare alogenă și autogenă în zonele cu deficit de regenerare (posttraumatice, ischemice, defecte tisulare etc), un compartiment separat fiind atribuit componentelor COP.

Celulele mezenchimale stem (MSC) sunt cunoscute ca celule medulare stromale (5) sau celule progenitoare mesenchimale (6) sunt definite ca celule progenitoare multipotente ce se autoreînnoiesc cu o capacitate de diferențiere într-o serie de linii celulare: țesut conjunctiv scheletal (osos, cartilagos, stromă reticulară a măduvei osoase roșii, adipocite) (7,8), sunt date care sugerează că MSC pot da naștere mușchiului striat cardiac și scheletic (9-11), celulelor endoteliale (12), și chiar celulelor de origine non mesodermală: ca hepatocitelor (13), celulelor sistemului nervos (neuroni și neurogliei) (14), celulelor epiteliale (15,16). Astfel termenul de pluripotent și multipotent sunt reciproc utilizate în descrierea capacității de diferențiere a MSC într-un spectru foarte larg de țesuturi.(17)

Inițial MSC au fost identificate în măduva roșie osoasă și apoi în țesutul muscular, adipos și conjunctiv (18-21). Capacitatea de diferențiere a MSC scade dramatic cu creșterea vârstei (22). De aceea s-au căutat alte surse alternative de MSC, care au urmat: lichidul amniotic, placenta sângele ombilical, venele ombilicale, țesutul conjunctiv al cordonului ombilical (23-25), mezenchima pulpară a dinților deciduali.

De asemenea au fost studiate și structurile fetale ca surse de MSC, astfel în perioada mijlocie de gestație s-au obținut grefe din splină, pulmonii, pancreas, rinichi (26-31). Unii autori confirmă că MSC sunt afiliate vaselor, fiind amplasate perivascular constituie un depou de MSC ce se extinde prin tot organismul și activează cu rol de reparator tisular, stabilizează vasele sangvine și mențin homeostazia tisulară (32-37).

Având ca avantaj lipsa problemelor etice MSC se plasează ca cei mai promițători candidații în terapia celulară, bioinginerie și terapii cu celule stem pentru multe boli umane

severe. Deoarece cercetătorii din diverse țări și domenii utilizau diferite metode de evidențiere, izolare sau cultivare, s-a fondat Comitetul celulelor MSC a Societății Internaționale pentru terapia celulară. Acesta a propus criterii minime pentru definirea MSC umane: primul criteriu – să se mențină aderent pe suporturile de cultivare; al doilea – să exprime pe suprafață antigenii CD105, CD73 și CD90 și să nu exprime CD45, CD34, CD14 ori CD11b, CD79a ori CD19, HLA-DR; al treilea rând – necesită să aibă capacitatea de a se diferenția în vitro în osteoblaste, chondroblaste și adipocite (38, 39).

Celulele MSC din complexul ombilico placentar sunt mai avantajate decât cele din măduva osoasă deoarece:

- Sunt ușor de prelevat, conservat (congelat) și utilizat (clinic, manipulații genetice)
- Donatorul nu este omul ci componenta extraembrionară
- Au compatibilitate imună ridicată, HLA antigen este absent sau slab evidențiat
- Se pot stoca pentru a forma bănci de celule stem proprii

Foarte intens până în prezent s-a studiat sângele din cordonul umbilical, cu toate că unii cercetători susțin că majoritatea MSC se află în țesuturile complexului ombilico placentar (54). Țesutul mucos conjunctiv al cordonului ombilical (jелеul Warton) este cel mai tânăr țesut conjunctiv care poate induce formarea, celulelor țesutului nervos (neuroni și celule gliale)(54). Celulele mesenchimale depistate în amnion la fel au un diapazon foarte larg de diferențiere (multipotente) și au fost catalogate ca ”viitorul medicinei” de către biserica catolică care condamnă cercetarea utilizând embrionii.

Toate acțiunile legate de celulele stem sunt reglate de legi și acreditate la nivel național, precum și internațional.

Mecanismele de acțiune ale celulelor mezenchimale stem nu sunt pe deplin elucidate. Proprietatea MSC de a fi lipsite de HLA antigeni le transformă în celule invizibile pentru celulele sistemului imunitar gazdă, în cazul unui transplant alogen. Unele acțiuni ale celulelor stem ar fi că ele induc diferențierea țesutului specific în mediul în care a fost transplantat MSC, reparare micromediului tisular, posedă efecte para- și juxtacrine ale factorilor de creștere și a citochinelor produse de aceste celule sau de reorganizează matricea extracelulară.

Utilitatea celulelor stem mezenchimale a fost demonstrată în:

**Patologia cardiovasculară.** Injectarea celulelor stem în zona ischemică cardiacă a dus la diferențierea cardiomiocitelor, celulelor endoteliale și miocitelor. Ca efect în inima cu infarct miocardic s-a remodelat miocardul și s-au reparat vasele prin neoangiogeneză. MSC cu astfel de acțiuni, avea markerul CD105 ce se preleva din sângele cordonului ombilical, țesut adipos și din măduva osoasă (40, 41). Celulele stem și cele progenitoare cardiace rezidente sunt foarte asemănătoare atât fenotipic cât și genotipic.

**Patologia osoasă și cartilagineasă.** Sunt aplicate cu succes în tratamentul osteogenezei imperfecte caracterizată cu fracturi multiple, cauzate de sinteza defectă a colagenului tip I (1, 42). MSC fiind inoculate în zonele de reparație osoasă sau cartilagineasă induc activitatea pericitelor, ca progenitori celulari care au posibilități modulatorii asupra matricii extracelulare, potențial de migrație de proliferare, de re-diferențiere. O sursă de celule mezenchimale stem poate fi MSC din ”in situ” microfracturi, țesutul de granulație, țesutul adipos adiacent.

**Patologia renală.** Se încearcă să fie utilizate MSC în boli cu aspect inflamator, imunitar și autoimunitar. Sunt rezultate îmbucurătoare în tratarea patologiei glomerulare și tubulare renale. (43, 44). Studiile recente pun în evidență sugestia că celulele interstițiale pot fi considerate ca un depou de celule progenitoare stem mezenchimale extratubulare. Astfel în patologia renală restabilirea se petrece prin intermediul celulelor mezenchimale stem locale sau prin inocularea MSC allogene.

**Patologia pielii.** S-a observat un potențial mare de reparare a țesutului cutanat pe modele animale și la oameni în tratamentul plăgilor de origini diverse (45). În timpul cicatrizării cutanate se confruntă două procese de reparație și antiinflamator. Ambele sunt mediate de substanțele produse de celulele progenitoare locale, celule stem de proveniență a. Recent sau evidențiat ca celule stem mezenchimale - celulele stem ale foliculilor piloși ai

adultilor. Celulele stem ale folicolului pielos sunt o nișă de celule progenitoare care duc la regenerarea părului, glandelor sudoripare, sebacee și a epidermisului.

**Patologia nervoasă.** O mulțime de încercări se fac în terapia patologiilor sistemului nervos central și periferic. Începând cu bolile neurodegenerative periferice și cele din CNS (boala demielinizantă, Huntington, Parkinson), până la patologii vasculare, ischemice, traume ale componentelor SNC și SNP. Se observă careva efecte pozitive, benefice în tratarea parezei infantile (46-48). MSC induce formarea factorului neuronal de creștere endogen, descrește apoptoza, reduce nivelul radicalilor liberi, îmbunătățește conexiunea sinaptică a neuronilor afectați. Aceste acțiuni MSC le promovează prin activități paracrine producând factori trofici, care sunt insuficienți în cazul leziunilor nervoase, acești factori trofici neuronali și gliali induc regenerarea și supraviețuirea neuronilor locali în cazurile de ictus cerebral și maladiile neurodegenerative.

**Patologia pulmonară.** În sindromul de disstres respirator acut se observă o reducere dramatică a țesutului pulmonar, ca rezultat al procesului inflamator și de fibrozare. Prin tehnici de transplant cu celule stem se încearcă stabilizarea țesutului pulmonar și chiar remodelarea acestuia (49,50). Celulele stem mezenchimale promovează repararea vasculară și regenerarea epitelială, de asemenea intervine la etapa de modulare a sistemului imunitar.

**Diabetul zaharat.** Studiile clinice demonstrează o reducere considerabilă a nivelului glucozei sangvine în diabetul zaharat juvenil tip I, după utilizarea SMC. Din celule mezenchimale stem din cordonul ombilical "gelul Wharton" se formează celule producătoare de insulină în insulele formate de novo (51, 52). Mediatorii imunoreglatori sintetizați de către SMC inhibă acțiunea pro-inflamatorie a citochinelor prezente în inflamațiile post transplant.

**Boli autoimune.** Multitudinea de nozologii autoimune din diferite sisteme ale organismului (scleroză multiplă, artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic) sunt ca rezultat al activității imperfecte a sistemului imunitar. Studiile recente arată acțiunea imunosupresoare a SMC în astfel de patologii (53). De asemenea sunt atestate rezultate pozitive în tratamentul maladiilor autoimune în combinație cu cele tradiționale, în special cu tehnicile manipulatorii de selecție a celulelor limfocitare T.

Pentru aceasta în perspectiva noilor tendințe științifice și aplicative este necesar de a pune în evidență majoritatea subtilităților structurare ale complexului ombilical placentar prin metode morfologice, histochimice și aprecierea posibilității utilizării lor în medicina practică.

Dezvoltând noi metode terapeutice sunt posibile de rezolvat multe probleme de asistență medicală. Transplantarea CMS într-un tratament complex va da un beneficiu atât pacienților cât și economiei. În timp, cu adâncirea cunoștințelor în domeniul grefărilor celulare cu MSC vor avansa foarte mult strategiile de tratament ale multor boli în prezent incurabile.

### **Bibliografie**

1. Viorel Nacu. Optimizarea regenerării osoase post traumatide dereglate. Chisinau, 2010 p.63-71
2. Ababii I., Nacu V., Friptu V., Ciobanu P., Revencu T., Ghid practic de prelevare a sângelui ombelico placentar. Chișinău 2008. 36 p
3. Ababii I., Ciobanu P., Eșanu N., Topor B., Nacu V., Actualități și perspective în transplantarea celulară, Curierul medical, v3 (285) 2005, p 42-47
- 4 Nacu V. Metode biologice stimulative a procesului reparator osos, Curierul medical, v3 (309) 2008, p 37-45
5. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. Science.1997;276:71-74. [PubMed]
6. Conget PA, JJ Minguell. Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. J Cell Physiol. 1999;181:67-73. [PubMed]
7. Alhadlaq A, Mao JJ. Tissue-engineered neo-genesis of human-shaped mandibular condyle from rat mesenchymal stem cells. J Dent Res. 2003;82:951-956. [PubMed]

8. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca J, Moorman M, Simonetti D, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of mesenchymal cells. *Science*. 1999;284:143–147.[PubMed]
- 9 Wakitani S, Saito T, Caplan AI. Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells exposed to 5-azacytidine. *Muscle Nerve*. 1995;18:1417–1426. [PubMed]
10. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Ko-dama H, Pan J, Sano M, Takahashi T, Hori S, Abe H, Hata J, Umezawa A, Ogawa S. Cardio-myocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest*. 1999;103:697–705. [PMC free article] [PubMed]
11. Planat-Bénard V, Menard C, Andre M, Puceat M, Perez A, Garcia-Verdugo JM, Penicaud L, Casteilla L. Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circ Res*.2004;94:223–229. [PubMed]
12. Oswald J, Boxberger S, Jørgensen B, Feldmann S, Ehninger G, Bornhäuser M, Werner C. Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells in vitro. *Stem Cells*.2004;22:377–384. [PubMed]
13. Chagraoui J, Lepage-Noll A, Anjo A, Uzan G, Charbord P. Fetal liver stroma consists of cells in epithelial-to-mesenchymal transition. *Blood*. 2003;101:2973–2982. [PubMed]
14. Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res*. 2000;61:364–370. [PubMed]
15. Spees JL, Olson SD, Ylostalo J, Lynch PJ, Smith J, Perry A, Peister A, Wang MY, Prockop DJ. Differentiation, cell fusion, and nuclear fusion during ex vivo repair of epithelium by human adult stem cells for bone marrow stroma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:2397–2402.[PMC free article] [PubMed]
16. Ma Y, Xu Y, Xiao Z, Yang W, Zhang C, Song E, Du Y, Li L. Reconstruction of chemically burned rat corneal surface by bone marrow-derived human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*.2006;24:315–321. [PubMed]
17. Jiang Y, BN Jahagirdar, RL Reinhardt, RE Schwartz, CD Keene, XR Ortiz-Gonzalez, M Reyes, T Lenvik, T Lund, M Blackstad, J Du, S Aldrich, A Lisberg, WC Low, DA Largaespada, CM Verfaillie. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002;418:41–49. [PubMed]
18. Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, Panasuk AF, Rudakowa SF, Luria EA, et al. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. *Exp Hematol*. 1974;2:83–92. [PubMed]
19. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*.2001;7:211–28. [PubMed]
20. Nakahara H, Dennis JE, Bruder SP, Haynesworth SE, Lennon DP, Caplan AI. In vitro differentiation of bone and hypertrophic cartilage from periosteal-derived cells. *Exp Cell Res*.1991;195:492–503. [PubMed]
21. Nathanson MA. Bone matrix-directed chondro-genesis of muscle in vitro. *Clin Orthop Relat Res*.1985:142–58. [PubMed]
22. D'Ippolito G, Schiller PC, Ricordi C, Roos BA, Howard GA. Age-related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow. *J Bone Miner Res*.1999;14:1115–22. [PubMed]
23. In't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburgvan der Keur C, de Groot-Swings GM, Claas FH, Fibbe WE, et al. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. *Stem Cells*. 2004;22:1338–45. [PubMed]
24. Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol*. 2000;109:235–42. [PubMed]
25. Panepucci RA, Siufi JL, Silva WA, Jr, Proto-Siquiera R, Neder L, Orellana M, et al. Comparison of gene expression of umbilical cord vein and bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2004;22:1263–78. [PubMed]

26. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res.* 2002;81:531–535. doi: 10.1177/154405910208100806. [PubMed][Cross Ref]
27. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature.* 2002;418:41–49. doi: 10.1038/nature00870. [PubMed] [Cross Ref]
28. Lee OK, Kuo TK, Chen WM, Lee KD, Hsieh SL, Chen TH. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood.* 2004;103:1669–1675. doi: 10.1182/blood-2003-05-1670. [PubMed] [Cross Ref]
29. Secco M, Zucconi E, Vieira NM, Fogaca LL, Cergueira A, Carvalho MD, et al. Multipotent stem cells from umbilical cord: cord is richer than blood! *Stem Cells.* 2008;26:146–150. doi: 10.1634/stemcells.2007-0381. [PubMed] [Cross Ref]
30. Secco M, Zucconi E, Vieira NM, Fogaca LL, Cergueira A, Carvalho MD, et al. Mesenchymal stem cells from umbilical cord: do not discard the cord! *Neuromuscul Disord.* 2008;18:17–18. doi: 10.1016/j.nmd.2007.11.003. [PubMed] [Cross Ref]
31. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7:211–228. doi: 10.1089/107632701300062859. [PubMed] [Cross Ref]
32. Covas DT, Panepucci RA, Fontes AM, Silva WA, Orellana MD, Freitas MC, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146+ perivascular cells and fibroblasts. *Exp Hematol.* 2008;36:642–654. doi: 33.1016/j.exphem.2007.12.015. [PubMed] [Cross Ref]
34. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen C-W, Corselli M, Park TS, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell.* 2008;3:301–313. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.003. [PubMed] [Cross Ref]
35. Silva Meirelles L, Caplan AI, Nardi NB. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2008;26:2287–2299. doi: 10.1634 /stemcells .2007-1122. [PubMed] [Cross Ref]
36. Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci.* 2006;119:2204–2213. doi: 10.1242/jcs.02932. [PubMed][Cross Ref]
37. da Silva Meirelles, L., Sand, T. T., Harman, R. J., Lennon, D. P., & Caplan, A. I. (2008). MSC Frequency Correlates with Blood Vessel Density in Equine Adipose Tissue. *Tissue Eng Part A.*
38. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8:315–7. [PubMed]
39. Sensebé L, Krampera M, Schrezenmeier H, Bourin P, Giordano R. Mesenchymal stem cells for clinical application. *Vox Sang.* 2010;98:93–107. [PubMed]
40. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 2001;410:701–5. [PubMed]
41. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell.* 2003;114:763–76.12. [PubMed]
42. Koc ON, Day J, Nieder M, Gerson SL, Lazarus HM, Krivit W. Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome (MPS-IH) *Bone Marrow Transpl.* 2002;30:215–22.
43. Qian H, Yang H, Xu W, Yan Y, Chen Q, Zhu W, Cao H, Yin Q, Zhou H, Mao F, Chen Y. Bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate rat acute renal failure by differentiation into renal tubular epithelial-like cells. *Int J Mol Med.* 2008;22:325–332. [PubMed]
44. Morigi M, Inrona M, Imberti B, Corna D, Abbate M, Rota C, Rottoli D, Benigni A, Perico N, Zoja C, Rambaldi A, Remuzzi A, Remuzzi G. Human bone marrow mesenchymal stem

- cells accelerate recovery of acute renal injury and prolong survival in mice. *Stem Cells*. 2008;26:2075–2082.[PubMed]
45. Falanga V, Iwamoto S, Chartier M, Yufit T, Butmarc J, Kouttab N, Shrayder D, Carson P. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Eng*. 2007;13:1299–1312.[PubMed]
  46. Weiss ML, Medicetty S, Bledsoe AR, Rachakatla RS, Choi M, Merchav S, Luo Y, Rao MS, Velagaleti G, Troyer D. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cells*. 2006;24:781–792.[PubMed]
  47. Sanberg PR, Willing AE, Garbuzova-Davis S, Saporta S, Liu G, Sanberg CD, Bickford PC, Klasko SK, El-Badri NS. Umbilical cord blood-derived stem cells and brain repair. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1049:67–83. [PubMed]
  48. Chung DJ, Choi CB, Lee SH, Kang EH, Lee JH, Hwang SH, Han H, Lee JH, Choe BY, Lee SY, Kim HY. Intraarterially delivered human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in canine cerebral ischemia. *J Neurosci Res*. 2009;87:3554–3567. [PubMed]
  49. Chang YS, Oh W, Choi SJ, Sung DK, Kim SY, Choi EY, Kang S, Jin HJ, Yang YS, Park WS. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells attenuate hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats. *Cell Transplant*. 2009;18(8):869–86. [PubMed]
  50. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Bad-doo M, Kaminski N, Phinney DG. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:8407–8411. [PMC free article][PubMed]
  51. Haller MJ, Viener HL, Wasserfall C, Brusko T, Atkinson MA, Schatz DA. Autologous umbilical cord blood transfusion for type 1 diabetes. *Experimental Hematology*. 2008;36:710–715.[PMC free article] [PubMed]
  52. Willing AE, Lixian J, Milliken M, Poulos S, Zigova T, Song S, Hart C, Sanchez-Ramos J, Sanberg PR. Intravenous versus intrastriatal cord blood administration in a rodent model of stroke. *Journal of Neuroscience Research*. 2003;73:296–307. [PubMed]
  53. Chang JW, Hung SP, Wu HH, Wu WM, Yang AH, Tsai HL, Yang LY, Lee OK. Therapeutic Effects of Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Experimental Lupus Nephritis. *Cell Transplant*. 2010 [Epub ahead of print]
  54. Hwai-Shi Wang, Shih-Chieh Hung, Shu-Tine Peng, Chun-Chieh Huang, Hung-Mu Wei, Yi-Jhih Guo, Yu-Show Fu, Mei-Chun Lai, Chin-Chang Chen, Mesenchymal Stem Cells in the Wharton's Jelly of the Human Umbilical Cord, *STEMCELLS*2004;22:1330n1337www.StemCells.com

## **SOME POINTS IN MECHANISM OF LIVER REGENERATION (REVIEW)**

**Elena Mocan, Natalia Boaghie, Oleg Slivca, Viorel Nacu**

Laboratory of Tissue Engineering and cell cultures

The State Medical and Pharmaceutical University “Nicolae Testemitanu”

### **Summary**

In a healthy adult liver, only ~1 hepatocyte in 20,000 (0.005%) is in the cell cycle. The rest are quiescent, in the G<sub>0</sub> state. This article is focusing on the early events occurring in liver after partial damage (chemical or hepatectomy). Understanding of signaling pathways that allows hepatocytes to maintain most of their homeostatic functions and important capacity to complete restitution of lost or damaged tissue will propose new strategies to treat liver disorders.