

TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT DE TIP 1 PRIN TERAPIE CELULARĂ

DOI: 10.5281/zenodo.3631325
CZU: 616.379-008.64-085

Victoria VARTIC, medic specialist Diabet, Nutriție, Boli metabolice
E-mail: victoria_vartic@yahoo.com

Corina STERIAN, medic specialist Diabet, Nutriție, Boli metabolice
E-mail: corina.sterian1190@gmail.com

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Viorel NACU**,
laureat al Premiului AȘM 2018 „Constantin Țibîrnă”

E-mail: viorel.nacu@usmf.md

Laboratorul de Inginerie Tisulară și Culturi Celulare, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

TYPE ONE DIABETES MELLITUS TREATMENT BY CELLS THERAPY

Summary. The incidence of diabetes has increased alarmingly in recent years. Exogenous insulin therapy is lifesaving, but obtaining good glycemic control is hard to achieve. An alternative treatment for type 1 diabetes is pancreas or pancreatic islet transplantation, which cannot be widely applied due to lack of donors, the need for lifelong immunosuppressive treatment and the risk of graft rejection. A new solution is to obtain insulin secretory cells or islet tissue from pluripotent stem cells such as embryonic stem cells or induced pluripotent stem cells. This review will summarize recent research and progress in pancreatic regeneration.

Keywords: Stem cells transplant, Type 1 diabetes, Insulin secretory cells, Embryonic stem cells, Induced Pluripotent Stem Cells.

Rezumat. Incidența globală a diabetului zaharat a crescut alarmant în ultimii ani, devenind una dintre cele mai des frecvente boli cronice. Insulinoterapia exogenă reprezintă un tratament vital, însă obținerea unui bun control glicemic este destul de anevoioasă. Un tratament alternativ, curativ pentru diabetul zaharat de tip 1 este transplantul de pancreas sau de insule pancreatice, care însă nu poate fi aplicat pe larg din cauza lipsei donatorilor, necesității tratamentului imunosupresiv și a riscului de rejet al grefei. O posibilă soluție este obținerea celulelor insulinosecretoare sau a țesutului insular din celule stem pluripotente, cum sunt celulele stem embrionare și celulele stem pluripotente induse. În acest review vor fi sumarizate cercetările și progresele recente în regenerarea pancreatică.

Cuvinte-cheie: celule stem, transplant, diabet zaharat tip 1, celule insulinosecretoare, celule stem embrionare, celule stem pluripotente induse.

INTODUCERE

Diabetul zaharat afectează în prezent peste 463 de milioane de oameni din întreaga lume, estimându-se că până în 2045 vor fi afectați 700 de milioane de oameni [1]. Diabetul este o boală metabolică ce apare ca rezultat al distrucției autoimune a celulelor secretoare de insulină (diabet zaharat de tip 1) sau prin combinația insulinorezistenței și a deficitului relativ de insulină (diabet zaharat de tip 2). După descoperirea insulinei, în 1921, dintr-o boală fatală, diabetul zaharat de tip 1 a devenit o boală tratabilă. Administrarea zilnică a insulinei exogene prin injecții multiple constituie în prezent tratamentul principal pentru milioane de pacienți.

În ultimii ani s-au făcut progrese importante în ceea ce privește insulinoterapia, prin elaborarea preparatelor noi (analogi de insulină ultrarapizi și analogi bazali cu durată lungă de acțiune) și a tehnologiilor

avansate (pompe de insulină, dispozitive de monitorizare glicemică continuă, pompe augmentate cu senzor, precum și sisteme tip pancreas artificial) [2]. Chiar și așa, tratamentul diabetului zaharat de tip 1 nu este perfect, controlul glicemic și reducerea HbA1c nu sunt întotdeauna satisfăcătoare, iar evoluția bolii e marcată de apariția hipoglicemiilor și a complicațiilor cronice secundare, diabetul fiind una dintre principalele cauze de orbire, amputații ale extremităților inferioare și boală cronică de rinichi în stadiul final [3].

În ultimele decenii s-a acordat o atenție sporită dezvoltării metodelor alternative de tratament al diferitor afecțiuni cu ajutorul terapiilor celulare, inclusiv al bolilor cardiovasculare, oftalmologice, neurologice, musculo-scheletale [38-41] și endocrinologice. Este necesară înlocuirea țesutului pancreatic distrus sau epuizat cu noi celule beta pentru a restabili funcționalitatea pancreatică, în special pentru diabetul zaharat de tip 1,

dar și pentru diabetul de tip 2 insulino-necesar. Ca o alternativă la tratamentul insulinic, terapiile biologice de înlocuire a celulelor beta, cum sunt transplantul de pancreas și transplantul de celule insulare, sunt capabile să restabilească controlul glicemic și să obțină independența față de insulino-terapia exogenă.

TRANSPLANTUL DE PANCREAS ȘI DE INSULE PANCREATICE

De la primul transplant de pancreas în 1966 la Universitatea din Minnesota [4] încoace, această procedură a evoluat, devenind astăzi una de rutină în transplantologia mondială. Progresul tehnicilor chirurgicale, al tratamentului imunosupresor, precum și selecția donatorilor/recipienților au contribuit la creșterea ratei de succes [5].

Tipurile de transplant cele mai frecvent utilizate sunt transplantul simultan pancreas-rinichi (76 %), transplantul de pancreas după transplantul renal (11 %) și transplantul solitar de pancreas (13 %) [6-7].

Pacienții care beneficiază de transplant de pancreas sunt, în general, pacienți cu diabet zaharat de tip 1 cu insuficiență renală în stadiul terminal, pacienți cu diabet zaharat de tip 1 cu episoade severe de hipoglicemie asimptomatică [8], precum și pacienți non-obezi cu diabet zaharat de tip 2 insulino-necesar [9].

Studiile au arătat că transplantul de pancreas este actualmente cea mai eficientă metodă de a obține normoglicemia pe termen lung, a crește supraviețuirea pacienților cu diabet și calitatea vieții acestora și a preveni complicațiile [10-12].

Deoarece doar 1-4% din masa pancreatică este țesut endocrin [13], transplantul de insule pancreatice a apărut ca o alternativă a transplantului pancreatic.

În anul 2000, „Protocolul Edmonton” [14] a introdus un șir de modificări ale procedurii de transplant al celulelor insulare, cum ar fi utilizarea unui regim de imunosupresie fără steroizi și transplantul unei mase insulare medii > 11.000 IE/ kilogram, ceea ce a îmbunătățit semnificativ rezultatele [15].

După succesul protocolului Edmonton care, la cei 7 pacienți cu diabet de tip 1 incluși în studiu, raporta 100 % insulino-independență la 1 an [14], alte centre au adoptat acest protocol. Transplantul de insule pancreatice reprezintă o procedură sigură, minim invazivă, prin care insulele pancreatice sunt izolate din pancreasul donator, purificate și ulterior administrate prin canularea transhepatică a venei porte [16]. Modelele animale, precum și experiența clinică, au arătat că aproximativ 75 % din grefa celulară se pierde în primele zile post-transplant, în principal din cauza activării sistemului imun al gazdei, trombozei și ische-

miei [17-18]. Chiar și așa, insulino-independența observată în studii, în cele mai experimentate centre, la 5 ani post-transplant a fost >50% [19-23].

Pentru a obține insulino-independența sunt necesare mai multe infuzii, dar aproape toți recipienții transplantului de insule pancreatice au obiectivat scăderea HbA1c și a glicemiei a jeun, iar > 90 % din pacienți nu au mai experimentat hipoglicemii severe în timpul celor 5 ani de follow-up [24-25].

Este necesară găsirea unor locuri alternative, extrahepatice, de transplant al insulelor pancreatice pentru a evita pierderea unui volum semnificativ al grefei. Există trialuri clinice complete sau în derulare care studiază diferite situsuri pentru administrarea grefei – la nivelul omentului (ClinicalTrials.gov ID: NCT02213003, NCT02803905), subcutanat (NCT01652911 – Sernova Cell Pouch, cu rezultate pozitive), la nivelul submucoasei gastrice (NCT02402439), intramuscular (NCT02872571), la nivelul măduvei osoase [26], la nivelul camerei anterioare a globului ocular (NCT02916680, NCT02846571).

Numărul mic de donatori de organe, necesitatea tratamentului imunosupresiv sunt la ora actuală cele mai importante obstacole în calea aplicării pe larg a acestor tratamente, iar numărul mare de pacienți diabetici, care ar putea beneficia de terapiile biologice de înlocuire a celulelor beta, impun găsirea unor surse alternative de celule insulino-secretoare.

CELULELE STEM CA SURSĂ DE CELULE INSULINOSECRETOARE

Celulele stem sunt celule nediferențiate, pluripotente, care au potențialul de a se diferenția în alte tipuri de celule – scheletice, neuronale, cutanate etc., inclusiv în celulele producătoare de insulină și pot înlocui celulele beta distruse, astfel revitalizând țesutul pancreatic [38-41].

Un studiu experimental care a examinat regenerarea țesutului pancreatic la animalele de laborator a fost efectuat în Republica Moldova pe 100 de șobolani cu diabet zaharat de tip 1 indus cu aloxan (1 ml aloxan 5% administrat intraperitoneal). Șobolanii au fost repartizați în 4 loturi experimentale: un lot martor, un lot aloxanic netratat și două loturi tratate, unul cu suspensie de celule pancreatice injectată intraperitoneal și celălalt cu suspensie de celule ombilicale administrată intraperitoneal. Celulele pancreatice au fost extrase de la șobolani donatori, digerate cu colagenază și cultivate în mediu nutritiv, iar celulele ombilicale au fost obținute de la embrioni de șobolan după 18 zile de gestație. Eficacitatea tratamentului a fost evaluată prin determinarea glicemiei (tabelul 1).

Repartizarea animalelor de laborator și valorile glicemice

Loturi	Glicemia (mmol/l)			
	24 ore	7 zile	15 zile	30 zile
I Lot-martor (fără DZ tip 1)	5,1 ± 0,2 mmol/l	5,3 ± 0,2 mmol/l	5,1 ± 0,1 mmol/l	5,2 ± 0,3 mmol/l
II Lot alloxan + sol NaCl 0,9%	27,8 ± 2,7 mmol/l	19,3 ± 8,9 mmol/l	16,1 ± 8,1 mmol/l	15,5 ± 0,8 mmol/l
III Lot aloxan + celule pancreatice alogene	25,6 ± 0,5 mmol/l	12,9 ± 7,2 mmol/l	12,1 ± 6,6 mmol/l	5,4 ± 0,2 mmol/l
IV Lot aloxan + celule ombilicale alogene	25,3 ± 1,7 mmol/l	20,3 ± 8,4 mmol/l	18,3 ± 7,7 mmol/l	5,9 ± 0,8 mmol/l

Valorile glicemice au fost semnificativ mai mici la șobolanii tratați față de cei netratați, iar cei tratați cu celule pancreatice au prezentat glicemii mai mici decât cei tratați cu celule ombilicale, o diferență nesemnificativă statistic. Examinarea histologică a șobolanilor din loturile tratate a obiectivat prezența modificărilor regenerative la nivelul pancreasului, cu formarea noilor insule Langherhans [42].

CELULELE STEM EMBRIONARE

Celulele stem embrionare umane, obținute prima dată în 1998 din masa celulară internă a blastocistilor [27], sunt celule stem pluripotente și au fost intens studiate pentru obținerea *in vitro* a diferitor tipuri de celule, inclusiv a celulelor secretoare de insulină. Cu aceste celule s-a reușit corecția pe termen lung a dezechilibrului glicemic *in vivo*, pe modele animale cu diabet de tip 1 indus chimic [28-29].

Cercetătorii Laboratorului CyThera (actualmente ViaCyte Inc.) au descoperit o metodă de diferențiere a celulelor stem embrionare umane în celule endodermice [30], elaborând ulterior și un protocol de diferențiere în celule endocrine pancreatice, prin mimarea pașilor dezvoltării embrionare a pancreasului [31].

După perfecționarea tehnicii de diferențiere, ViaCyte a început în 2014 primul trial clinic de fază I/II (NCT02239354) cu celule pancreatice progenitoare imature derivate din celule stem embrionare. Aceste celule, încorporate într-o macro-capsulă pentru a fi protejate de atacul imunologic al organismului gazdă, au fost inserate subcutanat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1. Studiul respectiv a fost proiectat pentru a testa siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea produsului combinat Pec-Encap (VC-01) pe un lot de 19 pacienți. Rezultatele inițiale ale acestui studiu nu au fost încă publicate, dar au fost raportate la congresele de specialitate, sumarizând că produsul este sigur și bine tolerat, însă viabilitatea și diferențierea celulelor a fost slabă, probabil din cauza capsulei de țesut fibrotic formate în jurul dispozitivului Encap-

tra și a vascularizației insuficiente [32]. Autorii studiului au în desfășurare și o cercetare follow up, de siguranță, pentru subiecții cărora li s-a inserat dispozitivul VC-01 (NCT02939118).

În 2017 ViaCyte a inițiat un alt studiu pentru a testa siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea dispozitivului Pec-Direct (VC-02) care, spre deosebire de Pec-Encap (Vc-01), conține orificii la nivelul macrocapsulei care permit neovascularizația celulelor incapsulate și grefarea acestora. Din cauza acestor orificii celulele nu vor fi protejate de sistemul imun al gazdei, iar pacienții vor necesita imunosupresie pentru a preveni rejecția grefei. Acest studiu în desfășurare va cuprinde până la 55 de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 cu hipoglicemii neconștientizate, divizați în 2 grupuri, pacienții vor fi urmăriți timp de 2 ani.

CELULELE STEM PLURIPOTENTE INDUSE (IPSC)

Celulele stem pluripotente induse au fost create prin reprogramarea celulelor somatice, cu revenirea lor într-o stare pluripotentă. Descoperirea în cauză a fost făcută în 2006 de către Takahashi și Yamanaka, care cu ajutorul unor factori de transcripție au reușit să reprogrameze fibroblaștii de șoarece în așa mod ca aceștia să redevină celule stem pluripotente [33].

Studiul efectuat de Alipio a demonstrat că este posibilă obținerea unor celule, similare cu celulele beta, folosind iPSC și că aceste celule obținute secretă insulină ca răspuns la stimularea cu glucoză, fenomen menținut pe termen lung [34].

Alte studii au demonstrat că se pot obține celule insulinosecretoare din iPSC de la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau de tip 2 [35-36]. Aceste celule pot fi utilizate în cercetare pentru modelarea bolii, precum și pentru tratamentul celular.

Tehnologia iPSC oferă oportunitatea de a obține celule proprii pacientului, din care se va putea obține țesut autolog, iar pentru pacienții cu diabet, liniile celulare iPSC vor putea fi diferențiate în celule beta-like ce vor fi utilizate pentru transplant autolog. Terapia

celulară a diabetului zaharat cu iPSC va putea deveni realitate în următorii ani. Avantajul acestui tip de celule este că, fiind celule self, nu prezintă dileme etice, au un potențial tumorigen redus [37] și capacitatea de a forma o mare varietate celulară. Cu toate acestea, reprogramarea celulelor somatice în celule pluripotente necesită utilizarea unui vector viral, ceea ce poate ridica anumite probleme de siguranță.

CONCLUZII

Transplantul de pancreas și de insule pancreatice este o importantă alternativă la insulinoterapia exogenă, însă numărul foarte mic de donatori și necesitatea imunosupresiei limitează folosirea acestei metode de tratament pe scară largă și impune găsirea unor alternative.

Tipurile de celule stem cel mai des utilizate în tratamentul diabetului zaharat sunt celulele stem embrionare și celulele stem pluripotente induse. La nivel mondial există peste 200 de studii clinice (Clinicaltrials.gov) care evaluează celulele stem ca tratament pentru diabetul zaharat și complicațiile sale.

Cercetările privind obținerea celulelor insulinosecretoare din celule stem embrionare sau celule stem pluripotente induse au avansat mult în ultima perioadă. Se așteaptă ca acestea să ofere în viitorul apropiat un tratament celular personalizat, care ar putea fi transplantat fără risc de a dezvolta aloimunitate, în același timp făcând posibilă aplicarea acestuia pe scară largă pentru a crește calitatea vieții pacienților cu diabet.

BIBLIOGRAFIE

- Saeedi P, Petersohn Inga, Salpea P, Malanda Belma, et al. IDF Diabetes Atlas: Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045. In: *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019, 157, 107843.
- Vigersky R. A. The benefits, limitations, and cost-effectiveness of advanced technologies in the management of patients with diabetes mellitus. In: *J. Diabetes Sci Technol*. 2015, no 9(2), p. 320-30.
- Gregg E. W., Li Y. et al. Changes in Diabetes-related complications in the United States 1990-2010. In: *N Engl J Med*. 2014, 370, p.1514-152.
- Squifflet J.P., Gruessner R.W., Sutherland D.E. The history of pancreas transplantation: past, present and future. In: *Acta Chir Belg*. 2008, 108(3), p. 376-78.
- Redfield R. R., Rickels M. R., Naji A., Odorico J. S. Pancreas transplantation in the modern era. In: *Gastroenterol Clin North Am*. 2016, 45(1), p. 145-166.
- Gruessner A.C. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). In: *Rev Diabet Stud*. 2011, 8(1), p. 6-16.
- Kandaswamy R., Skeans M. A., Gustafson S. K. et al. OPTN/SRTR 2013 annual data report: pancreas. In: *Am J Transplant*. 2015, 15(Suppl 2), p. 1-20.
- Niclauss N., Meier R., Bedat B., Berishvili E., Berney T. Beta-cell replacement: Pancreas and Islet Cell Transplantation. *Endocr Dev*. 2016, 31, p. 146-62.
- Weems P., Cooper M. Pancreas transplantation in type II diabetes mellitus. In: *World J Transplant*. 2014, 4(4), p. 216-221.
- Dunn T.B. Life after pancreas transplantation: reversal of diabetic lesions. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014 Feb, 19(1), p. 73-9.
- Jenssen T., Hartmann A., Birkeland K. Long-term diabetes complications after pancreas transplantation. In: *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2017, 22(4), p. 382-388.
- White S. A., Shaw J. A., Sutherland D.E. Pancreas transplantation. *Lancet* 2009, 373(9677), p. 1808-1817.
- Dolenšek J., Rupnik M.S., and Stožer A. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. *Islets*. 2015, 7(1): e1024405.
- Shapiro A. M. J., Lakey J. R. T., Ryan E. A. et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. In: *N Engl J Med*. 2000, 343(4), p. 230-238.
- Hering B. J., Kandaswamy R., Ansit J.D., et al. Single-Donor, Marginal-Dose Islet Transplantation in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2005, 293(7), p. 830-835.
- Gaba R.C., Garcia-Roca R., Oberholzer J. Pancreatic islet cell transplantation: an update for interventional radiologists. In: *J Vasc Interv Radiol*. 2012 May, 23(5), p. 583-94.
- Naziruddin B., Iwashita S., Kanak M.A., Takita M., Itoh T., Levy M.F. Evidence for instant blood-mediated inflammatory reaction in clinical autologous islet transplantation. In: *Am J Transplant* 2014 Feb, 14(2), p. 428-37.
- Delaune V., Berney T., Lacotte S., Toso C. Intraportal islet transplantation: the impact of the liver microenvironment. *Transpl Int*. 2017 Mar, 30(3), p. 227-238.
- Bellin M. D., Barton F. B., Heitman A. et al. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. In: *Am J Transplant*. 2012 Jun, 12(6), p. 1576-83
- Bellin M. D., Kandaswamy R. et al. Prolonged Insulin Independence after Islet Allografts in Recipients with Type 1 Diabetes. In: *Am J Transplant*. 2008, 8(11), p. 2463-2470.
- Vantyghem M C., Kerr-Conte J. et al. Primary graft function, metabolic control, and graft survival after islet transplantation. In: *Diabetes Care* 2009, Aug, 32(8), p. 1473-8.
- Vantyghem M. C., Defrance F. et al. Treating diabetes with islet transplantation: lessons from the past decade in Lille. In: *Diabetes Metab*. 2014 Apr, 40(2), p. 108-19.
- Maffi P., Scavini M., et al. Risks and benefits of transplantation in the cure of type 1 diabetes: whole pancreas versus islet transplantation. A single center study. In: *Rev Diabet Stud*. 2011 Spring, 8(1), p. 44-50.

24. Barton F. B., Rickels M. R., et al. Improvement in Outcomes of Clinical Islet Transplantation: 1999–2010. In: *Diabetes Care* 2012 Joule, 35(7), p. 1436-1445.
25. Johnson J.A., Kotovych M., et al. Reduced Fear of Hypoglycemia in Successful Islet Transplantation. In: *Diabetes Care* 2004 Feb, 27(2), p. 624-625.
26. Maffi P., Balzano G., Ponzoni M. et al. Autologous pancreatic islet transplantation in human bone marrow. In: *Diabetes*. 2013, 62(10), p. 3523-3531.
27. Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S., et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. In: *Science*. 1998, 282(5391), p. 1145-1147.
28. Rezania A., Bruin J. E., Arora P. et al. Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells. In: *Nat Biotechnol* 2014, 32, p. 1121-1133.
29. Vegas A. J., Veiseh O., Gürtler M. et al. Long-term glycemic control using polymer-encapsulated human stem cell-derived beta cells in immune-competent mice. In: *Nat Med* 2016, 22, p. 306-311.
30. D'Amour K.A, Agulnick A.D., Eliazer S., et al. Efficient differentiation of human embryonic stem cells to definitive endoderm. In: *Nat Biotechnol*. 2005; 23(12), p. 1534-1541.
31. D'Amour K.A, Bang A.G., Eliazer S., et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. In: *Nat Biotechnol*. 2006, 24(11), p. 1392-1401.
32. Sackett S.D., Tremmel D.M., et al. Human embryonic stem cells (hESC) as a source of insulin-producing cells. In: *Transplantation, Bioengineering and Regeneration of the endocrine pancreas*. 202, Vol 2, p. 359-379.
33. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006, 126, p. 663-676.
34. Alipio Z., Liao W. et al. Reversal of hyperglycemia in diabetic mouse models using induced-pluripotent stem (iPS)-derived pancreatic beta-like cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107, p. 13426-13431.
35. Maehr R., Chen S., Snitow M., et al. Generation of pluripotent stem cells from patients with type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009, 106(37), p. 15768-15773.
36. Millman J. R., Xie C., Van Dervort A. et al. Generation of stem cell-derived b-cells from patients with type 1 diabetes. *Nat Commun*. 2016, 7: 11463.
37. Kanemura H., Go M.J., Shikamura M. et al. Tumorigenicity studies of induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived retinal pigment epithelium (RPE) for the treatment of age-related macular degeneration. In: *PLoS One*. 2014, 9(1):e85336.
38. Ababii I., Ciobanu P., Ghidirim Gh., Nacu V., Stroitu I. Optimizarea regenerării reparatorii a țesuturilor și imunogenezei locale în contextul funcționării nanosistemelor naturale. Chișinău: Tipografia Centrala, 2011. 336 p.
39. Nacu V. Optimizarea regenerării osoase posttraumatice dereglate. Chișinău: Tipografia Sirius, 2010. 188 p.
40. Chitu V., Nacu V., Charles J.F., Henne W. M., McMahon H. T., Nadi S., Ketchum H., Harris R., Nakamura M. C., Stanley E. R. PSTPIP2 deficiency in mice causes osteopenia and increased differentiation of multipotent myeloid precursors into osteoclasts. *Blood* 2012, 120(15), p.126-35.
41. Labusca L., Zugun-Eloae F., Nacu V., Mashayekhi Kaveh. Adipose derived stem cells for musculoskeletal regeneration. *Recent Patents and Future Perspectives*. Vol 3, 2013, p. 132-147.
42. Nacu V., Trifan V., Lîsii .C, Corobciuc A., Bîțca A., Vartic D., Nacu V. Experimental cell therapy in type 1 diabetes. 2nd International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, 2013, p. 476-479.



Eudochia Robu. *În ospăție. Butuceni*, 2008, u. p., 850 × 750 mm