

# Menstrualne matične stanice

---

Hajdarović, Marina

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:939331>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Marina Hajdarović

## **Menstrualne matične stanice**

Završni rad

Zagreb, 2024.

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Marina Hajdarović

## **Menstrual Stem Cells**

Bachelor thesis

Zagreb, 2024.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu prijediplomskog studijskog programa Molekularna biologija na Zavodu za molekularnu biologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Inge Urlić.

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

---

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Završni rad

## Menstrualne matične stanice

Marina Hajdarović

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Endometrija maternice kod ljudi prolazi periodična ljuštenja i obnavljanja. Njegovu regeneraciju omogućuju endometrijske matične stanice. Dio njih tijekom menstruacije završi u menstrualnoj krvi te ih je moguće izolirati i uzgajati u kulturi. Na njih se referira imenom menstrualne matične stanice. Imaju markere mezenhimalnih matičnih stanica, ali i neke embrionske. Ne reprezentiraju hematopoetske markere. Pravilno inducirane mogu diferencirati u stanične linije sva tri zametna listića. Pokazuju fibroblastnu morfologiju *in vitro*, stabilan kariotip i nakon velikog broja pasaža te veliki proliferativni kapacitet. Zbog ovih svojstava ispunjavaju nužne uvjete za istraživanje kao potencijalni izvor stanica za staničnu terapiju, no ono što ih zaista izdvaja od ostalih matičnih stanica je način na koji se prikupljaju. Minimalno je invazivan, jeftin je, ne zahtijeva operaciju već ga donori sami obavljaju, ne suočava se s etičkim dilemama te rezultira velikim brojem skupljenih stanica. Potencijalnih donora je mnogo i proces se može ponavljati periodično. Provedeni su već deseci istraživanja na animalnim modelima s ciljem primjene menstrualnih matičnih stanica u liječenju različitih bolesti, između ostalog prijevremene ovarijske insuficijencije, dijabetesa tipa 1 i stanja tankog endometrija, i rezultati su obećavajući. Stav žena prema doniranju je pozitivan. Sveukupno, menstrualne matične stanice imaju sve predispozicije da omoguću velik napredak regenerativne medicine.

Ključne riječi: terapija matičnim stanicama, menstrualna krv, prikupljanje matičnih stanica  
(17 stranica, 2 slike, 0 tablica, 40 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski jezik)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof. dr. sc. Inga Urlić

# BASIC DOCUMENTATION CARD

---

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Bachelor thesis

## Menstrual Stem Cells

Marina Hajdarović

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

The endometrium of the human uterus undergoes periodic shredding and renewal. Endometrium stem cells enable its regeneration. Some of them end up in menstrual blood during menstruation. It is possible to isolate them and grow them in culture. They are referred to as menstrual stem cells. Menstrual stem cells have mesenchymal and some embryonic markers. They do not present hematopoietic markers. If induced properly it is possible to obtain cell lines of all three germ layers. They show fibroblast-like morphology in vitro, stable karyotype even after a great number of passages, and high proliferative capacity. Because of these qualities, they have everything that is required for further studies as potential sources of cells for cell therapy, but what truly distinguishes them from other stem cells is the way they are collected. It is minimally invasive, economical, does not require surgery because donors perform it themselves, does not face ethical dilemmas, and results a great number of obtained cells. There are plenty of potential donors and the process can be repeated periodically. Dozens of papers on animal models have already been published on the use of menstrual stem cells treating various diseases, including premature ovarian dysfunction, diabetes type 1, and thin endometrium. The results are promising. The attitude of women towards the donation of menstrual blood is positive. All things considered; menstrual stem cells have all predispositions to enable great advance in regenerative medicine.

Keywords: stem cell therapy, menstrual blood, stem cells collection  
(17 pages, 2 figures, 0 tables, 40 references, original in: Croatia)

Thesis is deposited Central Biological Library.

Mentor: prof. dr. sc. Inga Urlić

# Sadržaj

1	Uvod.....	1
2	Podrijetlo i karakteristike MenSC.....	2
3	Prednosti i nedostaci menstrualnih matičnih stanica u regenerativnoj medicini .....	6
4	Primjena menstrualnih matičnih stanica .....	7
4.1	Liječenje prijevremene ovarijske insuficijencije izazvane kemoterapijom .....	8
4.2	Novi pristup u liječenju stanja tankog endometrija .....	9
4.3	Menstrualne matične stanice kao lijek za <i>diabetes mellitus</i> tip 1 .....	10
5	Stav donora .....	11
6	Zaključak.....	12
7	Literatura.....	13
8	Životopis .....	17

# 1 Uvod

Matične stanice izolirane iz menstrualne krvi (MenSC, engl. *menstrual stem cells*) su matične stanice koje se nalaze u oljuštenom dijelu endometrija maternice tijekom mjesečnih menstrualnih ciklusa (Gargett i Masuda 2010).

Osnovno svojstvo matičnih stanica je da mogu diferencirati u specifične stanične linije ili se regenerirati, odnosno mitotskom diobom dati identične stanice kćeri (Zakrzewski i sur. 2019). Razlikuju se prema vrstama i broju staničnih linija u koje mogu diferencirati te općenito govorimo o totipotentnim, pluripotentnim, multipotentnim, oligopotentnim i unipotentnim matičnim stanicama (Kalra i Tomar 2014). Iz totipotentnih stanica se mogu razviti sve stanice u organizmu te sva ekstraembrionalna tkiva. Totipotentne stanice su zigota i nekoliko prvih blastomera. Već u stadiju blastociste unutarnja stanična masa (ICM, engl. *inner cell mass*) odnosno embrioblast može diferencirati u sve stanice koje daju tri zametna listića, no ne i ekstraembrionalna tkiva, te se takve stanice zovu pluripotentnima. Embrionalne matične stanice su pluripotentne (Baker i Pera 2018). U odraslom organizmu se nalaze multipotentne, oligopotentne i unipotentne matične stanice. Multipotentne stanice mogu dati brojne, ali ne sve, stanične linije. Primjerice, odrasle hematopoetske matične stanice diferenciraju u sve vrste krvnih stanica; i mijeloidne i limfoidne loze. Oligopotentne stanice mogu diferencirati u nekoliko bliskih staničnih tipova. Tako limfoidne matične stanice daju T i B limfocite, plazma stanice i prirodne stanice ubojice, a mijeloidne matične stanice megakariocite, mijeloblaste, eritrocite i mastocite (Barmanbay 2024). Unipotentne stanice poput satelitnih mišićnih matičnih stanica mogu stvarati samo stanice svog tipa te se samoobnavljati. Upravo ih svojstvo samoobnavljanja razlikuje od ne-matičnih stanica njihovog tipa (Seale i sur. 2001).

Totipotentnost i pluripotentnost su ključne za razvoj čitavog višestaničnog organizma iz jedne stanice, a u odraslom organizmu matične stanice omogućavaju regeneraciju tkiva oštećenih ozljedom, zamjenu stanica koje ulaze u apoptozu te rast i razvoj što je pokazano za mozak, mišiće, živce, krv, kožu i druge organe. Zbog razlika u potentnosti stanica, načinu skupljanja i etičkih dilema matične stanice se često dijele na embrionalne (ESC, engl. *embryonic stem cells*) i adultne matične stanice te inducirane pluripotentne stanice (iPSC, engl. *induced pluripotent stem cells*) koje su dobivene u laboratoriju manipulacijom ekspresije gena (Kalra i Tomar 2014).



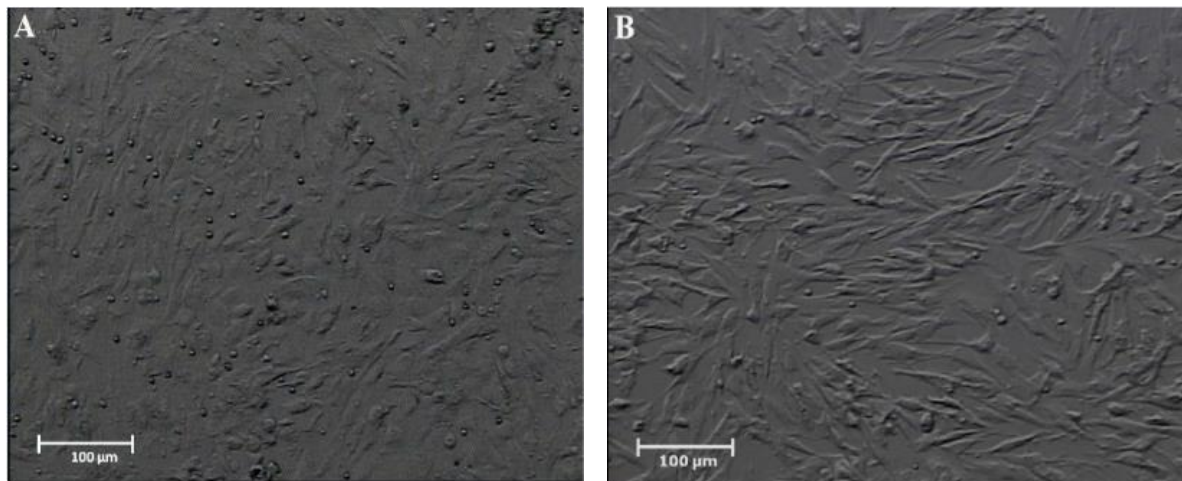
Zahvaljujući potencijalu za obnovu tkiva, matične stanice su već desetljećima u fokusu istraživanja u području regenerativne medicine. Poseban naglasak se stavlja na razvoj terapija za bolesti za koje drugi tretmani daju slabe rezultate poput dijabetesa mellitusa tipa 1, Parkinsonove i Huntingtonove bolesti, celijakije, srčanog udara, oštećenja mišića i neuroloških poremećaja (Kalra i Tomar 2014). Transplantacija koštane srži u sklopu liječenja leukemije (radioterapijom ili kemoterapijom terminirane endogene hematopoetske matične stanice se nadomještaju iz transplantirane srži) te epitelnih matičnih stanica za tretiranje opekline i poremećaja rožnice su već uhodane medicinske prakse (Kalra i Tomar 2014).

Matične stanice izolirane iz menstrualne krvi (MenSC) imaju obećavajući potencijal za razvoj niza terapija baziranih na matičnim stanicama jer se prikupljaju jednostavno, efikasno, minimalno invazivnom procedurom bez problema u postizanju dovoljnog broja stanica za buduću kliničku primjenu te povoljnih bioloških svojstava što će uz dosadašnja postignuća u razvoju terapija sa MenSC biti obrazloženo u ovom završnom radu.

## 2 Podrijetlo i karakteristike MenSC

Desetak vrsta viših primata uključujući ljude, četiri vrste šišmiša, surlaste rovčice i jedna vrsta ježolikog miša imaju menstrualne cikluse sa menstrualnim krvarenjem (Bellofiore i sur. 2018; Emera i sur. 2012). U reproduktivnoj fazi života endometrij ženki tih vrsta prolazi periodična ljuštenja i obnavljanja s iznimkom perioda trudnoće, kod ljudi sveukupno oko 400 ciklusa (Lv i sur. 2018). Nakon ljuštenja, endometrij se regenerira što omogućuje implantaciju blastociste ukoliko dođe do oplodnje jajne stanice. Tijekom obnavljanja u njemu se odvijaju hiperproliferacija i angiogeneza te se zadeblja za pet do sedam milimetara (Meng i sur. 2007). Endometrij čine epitelni sloj i lamina propria. Epitel se dalje dijeli na funkcionalis koji zauzima dvije trećine debljine endometrija i čini većinu oljuštenog tkiva tijekom menstruacije i basalis koji zauzima preostalu jednu trećinu (Khoury i sur. 2014). Obnavljanje endometrija nakon menstrualnog ljuštenja do kojeg dolazi ukoliko blastocista nije implantirana omogućuju endometrijske matične stanice (EndoSC, engl. *endometrial stem cells*) smještene u perivaskularnoj regiji slojeva basalis i funkcionalis (Fayazi i sur. 2016). U EndoSC spadaju epitelne, stromalne i endotelne stanice endometrija (Santamaria i sur. 2018), a one endometrijske matične stanice koje se oljušte i postanu dio menstrualne krvi se nazivaju matičnim stanicama dobivenim iz menstrualne krvi (MenSC) (Gargett i Masuda 2010).

Menstrualne matične stanice prvi su put izolirane iz menstrualne krvi 2007. godine te je predložen naziv regenerativne stanice endometrija (ERC, engl. *endometrial regenerative cells*), što se zadržalo kao pojam u dijelu literature (Meng i sur. 2007). Danas se menstrualna krv najčešće prikuplja u menstrualne čašice i u što kraćem roku podvrgava izolaciji (Patel i sur. 2008). Empirijski se tijekom jednog ciklusa može skupiti 40 – 80 mL menstrualne krvi. Po mililitru skupljene krvi izolira se približno  $10^4$  menstrualnih matičnih stanica (Zhang i sur. 2023). Prikupljena krv može stajati 72 sata na 4 °C prije provođenja uspješne izolacije (Y. Liu i sur. 2018). MenSC u kulturi su adherentne na plastici, morfologije slične fibroblastima, što je vidljivo na Slici 1 (Meng i sur. 2007). Meng i sur. (2007) su izmjerili da je vrijeme duplikacije 19,4 sata, Patel i sur. (2008) između 24 i 36 sati, što je u svakom slučaju kraće od 40 do 45 sati, koliko je vrijeme duplikacije MCS izoliranih iz koštane srži (Khoury i sur. 2014). S povećanjem dobi donora povećava se i vrijeme duplikacije izoliranih MenSC (J. Chen i sur. 2015). MenSC spadaju u mezenhimalne matične, odnosno prema nekim autorima stromalne, stanice (MSC, engl. *mesenchymal stem cells*). Nazivlje nije unificirano jer unatoč mogućnosti autoregeneracije i diferencijacije *in vitro*, karakteristike MSC nisu rigorozno provjerene *in vivo* te MSC predstavljaju heterogenu populaciju za koju još nisu dobro definirani markeri prema kojima bi se mogle odvojiti subpopulacije stanica (Lindner i sur. 2010).



Slika 1. Menstrualne matične stanice nakon A) prve i B) četvrte pasaže, fotografija sa fazno-kontrastnog mikroskopa (Fayazi i sur. 2016).

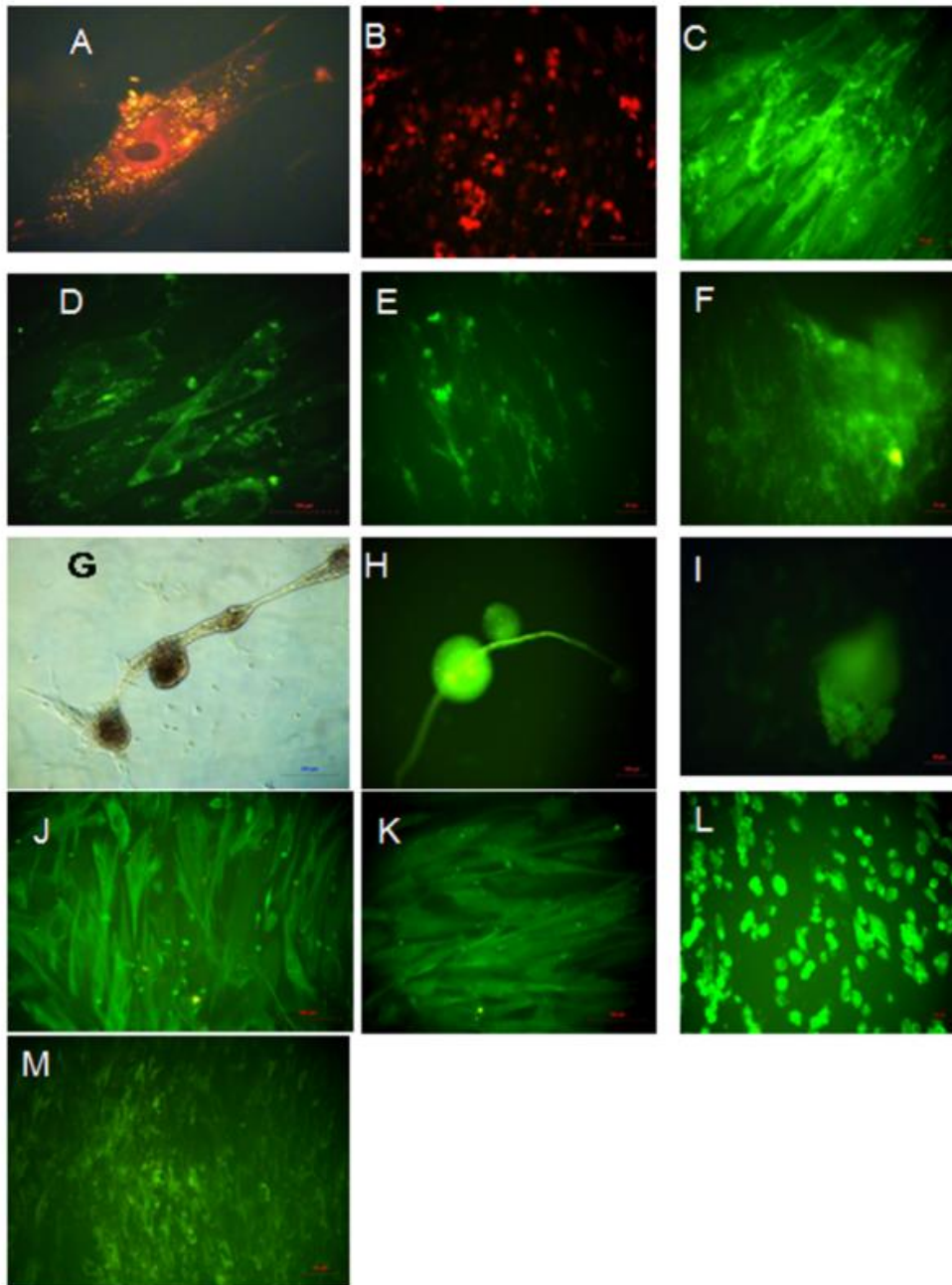
Identitet matičnih stanica potvrđuje se fenotipskom karakterizacijom. MenSC ekspimiraju mezenhimalne markere CD9, CD29, CD41a, CD44, CD59, CD73, CD90 i CD105, telomeraznu reverznu transkriptazu (hTERT), a nemaju hematopoetske markere CD14, CD34, CD38, CD45 i CD133, mezenhimalni marker STRO-1 kojeg ekspimiraju MSC u endometriju, niti HLA-DR. Od markera embrionalnih matičnih stanica MenSC iznenađujuće

ekspimiraju Oct-4, dok u nekim radovima je, a u nekima nije zabilježena ekspresija markera SSEA-4 i Nanog što je posebno zanimljivo obzirom da njihova ekspresija nije karakteristična za MSC (Y. Liu i sur. 2018; Meng i sur. 2007; Patel i sur. 2008; Phermthai i sur. 2016).

U usporedbi s matičnim stanicama izoliranim iz pupčane vrpce ekspresija metaloproteaza MMP-3 i MMP-10, citokininskih faktora rasta GM-CSF i PDGF-BB te faktora angiogeneze ANG-2 je značajno veća kod MenSC, dok je sekrecija VEGF, HGF i EGF, također faktora angiogeneze, podjednaka (Meng i sur. 2007).

MenSC *in vitro*, nasađene u odgovarajućim koncentracijama i komercionalno dostupnim medijima, diferenciraju u stanične linije svih zametnih listića; mezoderma, ektoderma i endoderma (Meng i sur. 2007). Dobiveni su miociti, osteociti, hondrociti, endotelne stanice, adipociti i kardiomiociti od stanica mezodermalne loze, stanice jetre, gušterače i respiratorni epitel od endodermalnih, te živčane stanice, koje su ektodermalna stanična linija. Za potvrđivanje identiteta diferenciranih stanica koriste se njihova karakteristična svojstva, primjerice osteociti se potvrđuju bojanjem bojom alizarin crveno, endotelne stanice se vizualiziraju primarnim antitijelima anti-CD34 i anti-CD62 i sekundarnim fluorescentno obilježenim antitijelima, adipociti bojanjem fluorescentnom bojom AdipoRed, stanice jetre i gušterače primarnim antitijelima za albumin i inzulin (Y. Liu i sur. 2018; Meng i sur. 2007; Patel i sur. 2008). Morfologija i vizualizacija diferenciranih MenSC *in vitro* prikazana je na Slici 2. Bez odgovarajućeg stimulansa MenSC ne ekspimiraju markere diferencijacije (Meng i sur. 2007). Kariotip MenSC je stabilan, ne javlja se aneuploidija, poliploidija ni druge vidljive abnormalnosti tijekom uzgoja u kulturi niti nakon 68 udvostručenja populacije (Meng i sur. 2007; Patel i sur. 2008).

S brojem pasaža u kulturi smanjuje se proliferativni kapacitet MSC, pa tako i MenSC. Zemelko i sur. (2012) su pokazali da stanice prolaze i preko 45 udvostručenja prije ulaska u senescenciju. Na sličan način, ali u manjoj mjeri, na sposobnost diobe MenSC utječe i dob donora. Stanice starijih donora imaju smanjenu ekspresiju gena povezanih sa staničnim rastom i razvojem poput gena *CDC42SE1* uključenog u formaciju citoskeleta, *EGFR* nužnog za proliferaciju matičnih stanica i održavanje nediferenciranog stanja, *VEGFA* važnog za migraciju i proliferaciju te niz gena koji omogućavaju diferencijaciju, što upućuje da se multipotentnost stanica smanjuje s povećanjem dobi donora. S druge strane, povećana je razina OSTF1 koji promovira razvoj osteoklasta te MAP3K5 i TNFSF4 uključenih u apoptozu i prijenos upalnih signala (J. Chen i sur. 2015).



Slika 2. Morfologija i vizualizacija diferenciranih MenSC *in vitro* u: A) adipocite, žuto obojane su lipidne vakuole bojom AdipoRed; B) osteocite, crveno obojenje lokalizira kalcij obojen alizarin crvenim; C) miocite, zeleno obojenje označava alfa aktinin; D) stanice skeletnog mišića, zeleno označava skeletni miozin; E) endotelne stanice, zeleno obojenje označava CD34; F) endotelne stanice, zeleno obojenje označava CD62; G) stanice jetre prepoznatljive po svojoj morfologiji; H) stanice jetre, zeleno obojenje označava albumin ; I) stanice gušterače, zeleno obojenje označava inzulin; J) živčane stanice, zeleno obojenje označava Nestin; K) živčane stanice, zeleno obojenje označava GFAP; L) respiratorni epitel, zeleno obojenje označava prosurfaktantni protein C; M) srčane stanice, zeleno obojenje označava troponin 1 (Meng i sur. 2007).

### 3 Prednosti i nedostaci menstrualnih matičnih stanica u regenerativnoj medicini

Menstrualne matične stanice pokazuju mnoge prednosti nad drugim tipovima matičnih stanica. Prije svega, postupak prikupljanja je puno prihvatljiviji; bezbolniji je i neinvazivniji, jeftiniji, može se ponavljati svaki mjesec te se suočava s malo etičkih dilema (Khoury i sur. 2014). Prikupljanje koštane srži za izolaciju hematopoetskih matičnih stanica (HSC) uključuje invazivnu proceduru bušenja kosti, najčešće zdjelice, te izvlačenje jedne do jedne i pol litre srži specijaliziranim špicama (Hatzimichael i Tuthill 2010). Prikupljanje HSC iz pupčane vrpce je manje invazivno; nakon poroda i rezanja vrpce iz nje se iscijedi krv, no prilika za doniranje se javlja relativno rijetko (Solves i sur. 2003). Također, pokazano je da odgođeno rezanje pupčane vrpce (30 – 60 sekundi nakon poroda) rezultira višim razinama hemoglobina te većim zalihama željeza u prvim mjesecima života novorođenčeta, a benefiti su još izraženiji za nedonošćad. S druge strane, broj stanica koji se može prikupiti iz pupčane vrpce nakon odgođenog rezanja se drastično smanjuje (Committee on Obstetric Practice 2020) što je, imajući u vidu da je glavni problem kod korištenja pupčane vrpce kao izvora matičnih stanica mali broj stanica koje se mogu skupiti (Mancinelli i sur. 2006), velika prepreka za široku kliničku primjenu. Embrionalne matične stanice imaju iznimno visok kapacitet proliferacije što je poželjno svojstvo i za potrebe istraživanja i za kliničku upotrebu, no s druge strane u pogledu regenerativne medicine izražena je mogućnost odbacivanja transplantata zbog imunosne reakcije te razvoj teratoma uslijed diferencijacije stanica nakon transplantacije (Meng i sur. 2007). Dodatno, izolacija humanih ESC, obično u stadiju blastociste pet do šest dana poslije fertilizacije, diže etičke dileme obzirom da uključuje destrukciju embrija (Park i sur. 2024). Slični problemi se javljaju i kod ostalih poznatih izvora matičnih stanica.

Nadalje, menstrualne matične stanice imaju visoku stopu proliferacije što im daje dodatnu prednost u kliničkoj primjeni. Terapije matičnim stanicama zahtijevaju relativno veliku brojnost stanica kako bi tretmani bili uspješni, što je sa MenSC moguće postići (Khoury i sur. 2014). U prednosti MenSC valja ubrojiti i stabilan kariotip i telomeraznu aktivnost, kao što je već diskutirano. Opće je prihvaćena teorija da se većina poremećaja endometrija u premenopauzi, poput ponovljenih spontanih pobačaja, endometrioze, jakog menstrualnog krvarenja i neplodnosti javlja zbog abnormalnosti EndoSC, no nije skupljeno dovoljno podataka koji ju podupiru (Tempest i sur. 2018). Kako MenSC potiču iz endometrija smatra se da imaju veći utjecaj na regenerativne stanice maternice i jajnika od drugih matičnih stanica te

ih dulje stimuliraju nakon transplantacije (Zhang i sur. 2023). Pretpostavlja se da su za to zaslužni specifični markeri endometrijskih epitelnih stanica koji tek trebaju biti okarakterizirani. Neki autori ističu da zbog jednostavnosti skupljanja MenSC nude priliku autologne terapije za veliki dio populacije kod koje nema bojazni od imunosne reakcije i odbacivanja transplantata (Meng i sur. 2007). Za potrebe autologne transplantacije MenSC se mogu skupiti i smrznuti prije tretmana koji uništavaju matične stanice poput kemoterapije, što će detaljnije biti objašnjeno u sljedećem poglavlju (Y. Liu i sur. 2018).

Prepreka za kliničko korištenje menstrualnih matičnih stanica je nedostatak provjerenih i uhodanih metoda za izolaciju, uzgoj u kulturi, administraciju te praćenje razvoja bolesti u odnosu na terapiju s MenSC (Zhang i sur. 2023). Ovako stanje nije neobično niti obeshrabrujuće jer vrijedi za svaki novi oblik terapije, a mnogo posla je već odrađeno te postoji dobra podloga u pogledu razumijevanja MenSC.

## 4 Primjena menstrualnih matičnih stanica

Nekoć su se MenSC koristile kao podloga za rast ESC u kulturi kako bi ih održavale u nediferenciranom stanju (Zemelko i sur. 2012). Odličan su kandidat kao glavni izvor stanica za induciranje pluripotentnosti jer se efikasnije reprogramiraju od do sad najčešće korištenih ljudskih dermalnih fibroblasta (Li i sur. 2013).

Mogućnost kliničke primjene MenSC je prvi put ispitana na četiri pacijenta s multiplom sklerozom (Zhong i sur. 2009). Terapija je administrirana intravenozno i intratekalno s ciljem ispitivanja sigurnosti te se stanje pacijenata nije dodatno pogoršavalo u narednih nekoliko mjeseci do godinu dana koliko su praćeni, što je zeleno svjetlo za daljnja ispitivanja. Sedam pacijenata s Ashermanovim sindromom je također primilo autolognu terapiju MenSC. Zabilježeno je značajno zadebljanje endometrija i jedna spontana trudnoća (Tan i sur. 2016). Iako je rezultat nezadovoljavajući za kliničku primjenu, odličan je poticaj za razjašnjavanje mehanizma i optimizaciju metode.

Premda su objavljeni deseci radova o primjeni menstrualnih matičnih stanica u tretiranju različitih bolesti, primjerice akutne ishemije ekstremiteta, epitelnog raka jajnika, Duchenne mišićne distrofije i idiopatske plućne fibroze, gotovo sva istraživanja su provedena na miševima ili štakorima, kao što je jedino i za očekivati (L. Chen i sur. 2019). Prije kliničkih ispitivanja nužno je potvrditi efikasnost terapije i razjasniti mehanizme koji stoje iza nje. U

nastavku opisana su dostignuća u liječenju prijevremene ovarijske insuficijencije izazvane kemoterapijom, tankog endometrija i dijabetesa mellitusa tipa 1 menstrualnim matičnim stanicama.

## 4.1 Liječenje prijevremene ovarijske insuficijencije izazvane kemoterapijom

Menstrualne matične stanice se mogu primijeniti u liječenju prijevremene ovarijske insuficijencije (POI, engl. *premature ovarian insufficiency*) izazvane kemoterapijom. POI je medicinsko stanje u kojem se kod žena mlađih od 40 godina, prije očekivane fiziološke menopauze koja uključuje progresivan pad funkcije jajnika, javljaju abnormalnosti u menstrualnom ciklusu, izostanak ovulacije, povišena razina hormona FSH (folikul-stimulirajući hormon) i niža razina estrogena. Prijevremena ovarijska insuficijencija zahvaća 1% žena ispod 40 godina (Webber i sur. 2016). Terminalni stadij POI-a obilježavaju amenoreja, simptomi perimenopauze, visoke razine FSH, snižene razine estrogena i neplodnost. Disfunkcija jajnika također utječe i na kardiovaskularni sustav, kosti i neurokognitivne funkcije. Kako su jajnici iznimno osjetljivi na kemoterapeutske lijekove, a rak se sve češće javlja i kod mlađih pacijenata te se liječi radioterapijom i kemoterapijom, raste i pojavnost POI-a izazvanog kemoterapijom (Lai i sur. 2015). Kemoterapeutski lijekovi koji su izrazito toksični za jajnike su alkilirajući agensi dobiveni od dušičnog iperita, njihovi analozi od platine, biljni alkaloidi, antraciklini i taksani. Prijevremena ovarijska insuficijencija se najčešće tretira hormonalnom terapijom koja samo smanjuje simptome perimenopauze, ali ne obnavlja funkciju jajnika. Među ostalim, zbog toga se javlja problem neplodnosti.

Različite matične stanice (iPSC, MSC, ESC) su istraživane kao mogući tretman POI induciranog kemoterapijom te su zabilježena značajna poboljšanja nakon transplantacija. Nakon transplantacije MSC zabilježena je manja stopa apoptoze te regeneracija granulosa stanica i primordijalnih spolnih stanica (Zhang i sur. 2023).

MenSC injektirane intraovarijski u ciklofosfamidom induciranog POI miša su vijabilne i nakon 14 dana, smanjen je broj atretičnih i povećan broj zrelih folikula te se detektira povišena razina inhibina  $\alpha$  i  $\beta$ , folikul stimulirajućeg hormonskog receptora (FSHR), anti Müllerovog hormona (AMH) i proliferacijskog markera Ki67. To indicira da su MenSC u jajniku POI miša diferencirale u granulosa stanice (T. Liu i sur. 2014). Na štakorima s 4-vinilcikloheksen diepoksidom induciranom POI-em je pokazano da je funkcija jajnika popravljena i tretmanom

eksosomima dobivenim od MenSC (MenSC-Exos, engl. *MenSCs-derived exosomes*) (Zhang i sur. 2021). Eksosomi su vezikule veličine između 40 i 150 nm koje se izlučuju iz stanice. Sadrže proteine, nekodirajuću RNA i faktore rasta te u organizmu sudjeluju u apoptozi, proliferaciji, stvaranju citokinina i regulaciji imunskog odgovora i metabolizma. U štakorima tretiranim eksosomima je uspostavljena normalna razina spolnih hormona, cikličnost estrosa te je povećan postotak živorođenih mladunaca. Povećan je također broj zrelih folikula i proliferacija granulosa stanica unutar njih. Jasno je da MenSC parakrino djeluju na stanice jajnika, a mehanizam još treba utvrditi. Dosadašnji rezultati daju naznaku da se prijevremena ovarijska insuficijencija izazvana kemoterapijom može uspješno liječiti transplantacijom menstrualnih matičnih stanica ili eksosoma koje izlučuju, što svakako treba detaljnije istražiti kako bi se povećala kvaliteta života pogođenih pacijenata.

## 4.2 Novi pristup u liječenju stanja tankog endometrija

Zdrav endometrij je nužan za implantaciju embrija te normalan razvoj trudnoće. Jedno od stanja koje može uzrokovati neplodnost je tanki endometrij (TE, engl. *thin endometrium*). TE može biti uzrokovan invazivnim procedurama na maternici, primjerice kiretažom nakon pobačaja, odnosno struganjem maternice, zbog oštećenja bazalnog sloja prilikom postupka (K. Chen i sur. 2024). Cilj svih terapija TE je povećanje debljine endometrija. Standardni tretman je stimulacija endometrija estrogenom što često rezultira stvaranjem adhezija. Adhezije se razdvajaju histeroskopijom, no često se ponovno javljaju nakon tretmana (Kumar Roy i sur. 2014). Kako bi se ponovna pojava spriječila, istraživane su mogućnosti intrauterinih uređaja, balona i natrijevog hijaluronata, no problem nije u cijelosti riješen.

Pokazano je da je uzrok TE smanjeni broj te manja sposobnost proliferacije i poticanja angiogeneze matičnih stanica u bazalnom sloju endometrija. Sukladno tome liječenju TE se odnedavno pristupa sa stajališta MSC jer one potiču proliferaciju, angiogenezu i imunsku regulaciju tkiva. Specifično, potiče se decidualizacija endometrija, odnosno transformacija matičnih stanica endometrija u decidualne matične stanice (DSC, engl. *decidualized stromal cells*) sa sekretornom ulogom. Za tu svrhu kao ishodišne MSC mogu se koristiti MenSC. Decidualizacijom se mijenja morfologija stanica od vretenastog do spljoštenog oblika, te se smanjuje stopa proliferacije. Povećava se stopa ekspresije gena *PRL*, *GFBP-1*, *LIF* i *HOXA-10* te se izlučuju znatne količine proteina PRL iz stanica. Dvostruko je povećana razina izlučivanja proteina VEGF koji omogućava angiogenezu u DSC u odnosu na MenSC, a obje



vrste stanica potiču zatvaranje praznine uvedene u kulturu konfluentnih endotelnih stanica. Na modelu štakora je pokazano da nakon transplantacije DSC i MenSC (odvojene grupe) u inducirani model TE se bilježi značajna stopa angiogeneze, očekivano veća u grupi sa DSC transplantatom. Debljina endometrija i broj žlijezda su nakon 14 dana odgovarali onoj kod kontrolne grupe. Uočeno je značajno poboljšanje u fertilitnosti, izraženije kod transplantacije decidualnih matičnih stanica (K. Chen i sur. 2024). Menstrualne matične stanice nalaze svoju primjenu u istraživanju i potencijalnom liječenju medicinskog stanja tankog endometrija, što je vrlo značajno u vremenu kad neplodnost predstavlja sve veći problem na svjetskoj razini.

### 4.3 Menstrualne matične stanice kao lijek za *diabetes mellitus* tip 1

*Diabetes mellitus* tip 1 (T1DM, engl. *type 1 diabetes mellitus*) je kronična bolest uzrokovana nedostatkom inzulina zbog autoimunog uništenja  $\beta$ -stanica gušterače. Ukoliko se ne tretira vodi do hiperglikemije i drugih komplikacija. Godišnje se za gotovo 90 000 djece dijagnosticira T1DM. Standardna terapija uključuje doživotne injekcije inzulina (Katsarou i sur. 2017). T1DM se efikasno tretira i transplantacijom humanih stanica jetre, no ograničenja ove metode su nedovoljan broj donora jetre i potreba za dugoročnom imunosupresijom.

Mezenhimale matične stanice su istraživane kao moguća terapija. Isprva su u fokusu istraživanja bile MSC izolirane iz koštane srži (BM-MS, engl. *bone marrow mesenchymal stem cells*) i pupčane vrpce (UBSC, engl. *umbilical blood stem cells*) za koje je pokazano da snižavaju razinu glukoze u krvi. Zbog jednostavnosti skupljanja, velikog proliferativnog kapaciteta i niskog imunogeniciteta MenSC je idealan kandidat među MSC za razvoj uspješnog tretmana, što je pokazano na modelu miša s dijabetesom tipa 1 induciranim streptozotocinom. Streptozotocin selektivno uništava  $\beta$ -stanice gušterače alkilacijom DNA i stvaranjem reaktivnih kisikovih vrsta. Tretmanom s menstrualnim matičnim stanicama smanjena je razina hiperglikemije, povećana je stopa preživljavanja miševa, održavana je konstantna tjelesna težina i primjerena koncentracija glukoze u krvi. Za postizanje jednakog efekta administracijom BM-MS stanice moraju biti visoko pročišćene i probrane, dok UBSC ni u višestruko većim koncentracijama ne postižu željeni učinak. MenSC migriraju u egzokirine strukture,  $\beta$ -stanice i glavni gušteračni vod u T1DM mišu i preživljavaju duže nego u normalnom mišu. U gušterači stimuliraju endogenu regulaciju i regeneraciju  $\beta$ -stanica. Naime, u mišu s T1DM induciranim streptozotocinom povećana je razina *Ngn3*, glavnog signala za diferencijaciju endokirnih progenitorskih stanica, no razine gena povezanih s diferencijacijom

u  $\beta$ -stanice (*Pdx1*, *Foxa2*, *Ngn3*, *Nkx6.1*, *Pax4*, i *Mafb*) ostaju niske. Nakon transplantacije MenSC ekspresija ovih gena se povećava te se bilježi porast ekspresije gena *Mafa*, *Glut2* i gena za inzulin specifičnih za zrele  $\beta$ -stanice. Prema tome, vjerojatan mehanizam regeneracije funkcije gušterače je indukcija diferencijacije gušteričnih progenitorskih stanica u  $\beta$ -stanice (Wu i sur. 2014). Dosadašnja znanja o ponašanju MenSC u T1DM mišu su odlična podloga za razvijanje učinkovite terapije za *diabetes mellitus* tip 1.

## 5 Stav donora

Kako bi se ostvarila široka klinička primjena MenSC koju mnogi autori predviđaju (L. Chen i sur. 2019; Lv i sur. 2018) ključan je stav javnosti, prvenstveno žena koje menstruiraju kao donora, prema skupljanju i doniranju menstrualne krvi. Očekivano, odnos prema korištenju MenSC u liječenju te razmišljanja o doniranju menstrualne krvi variraju u različitim dijelovima svijeta. Gotovo 80% žena iznad 18 godina koje nisu ušle u menopauzu te su pristupile istraživanju u Ujedinjenim Kraljevstvu je voljno donirati menstrualnu krv (Manley i sur. 2019). Nije uočena poveznica između dobi, prijašnjeg doniranja periferne krvi, rađanja te preferiranih higijenskih proizvoda korištenih tijekom menstruacije (ulošci, tamponi ili menstrualna čašica) sa spremnošću doniranja. Značajno je da bi čak 73% žena po prvi put isprobalo korištenje čašice s ciljem doniranja menstrualne krvi (Manley i sur. 2019). Razlozi koje su žene navodile u prilog doniranju su iskorištavanje nečeg što bi inače bilo bačeno za pomoć drugima, da bi bilo šteta ne donirati kad je postupak tako jednostavan te da bi ovakvo korištenje menstrualne krvi moglo pomoći u razbijanju tabua o menstruaciji. Među objašnjenjima zašto ne žele donirati su da im se postupak čini nehigijenski i da ne mogu zbog medicinskih razloga. Prije istraživanja tek je 16% ispitanica čulo za MenSC što ukazuje da je ova tema još relativno nepoznata široj javnosti. Zanimljivo je da su ostale ispitanice trebale ocijeniti menstruaciju prije i nakon što su pročitale o mogućnosti i potencijalu doniranja te da je čak 40% njih pozitivnije ocijenio menstruaciju nakon što su upoznate s mogućnostima MenSC. Svega 5% ih je nakon čitanja menstruaciju ocijenilo negativnije, dok se ocjena kod ostalih nije promijenila (Manley i sur. 2019). S druge strane, među ispitanim zdravstvenim radnicama u Indiji 54% bi bilo voljno donirati, a 65% podupire donaciju menstrualne krvi (Kaur i sur. 2023). Menstrualnu čašicu je voljno koristiti po prvi put 37% ispitanica. Pokazana je ovisnost obrazovanja, mjesečnih prihoda i statusa zaposlenja o stavu prema MenSC. Autori predlažu da bi obrazovanje o menstrualnim matičnim stanicama pridonijelo demistifikaciji menstruacije i koristilo društvu u cjelini. Sveukupno, pozitivan stav mogućih donora je svakako još jedan

poticaj za daljnja istraživanja menstrualnih matičnih stanica i njihove kliničke primjene u liječenju mnogih bolesti za koje za sada nema efikasnog lijeka.

## 6 Zaključak

U zadnjim desetljećima se rapidno akumulira znanje o matičnim stanicama. Terapije koje su donedavno bile maštarije postaju stvarnost zbog istraživanja karakteristika različitih tipova matičnih stanica, ponašanja *in vivo* te razvitka prikladnih laboratorijskih procedura. Među otkrićima koja su unaprijedila staničnu terapiju i otvorila nova vrata regenerativnoj medicini je izolacija matičnih stanica iz menstrualne krvi (MenSC). MenSC su rezultat ljuštenja endometrijskih matičnih stanica, stanica koje omogućavaju obnavljanje endometrija nakon menstruacije, s ostalim tkivima funkcionalisa. U kulturi su adherentne i izgledom podsjećaju na fibroblaste. Reprezentiraju markere specifične za mezenhimalne matične stanice, telomeraznu reverznu transkriptazu i multipotentni marker Oct-4. Ne reprezentiraju hematopoetske markere. Još treba razjasniti reprezentiraju li multipotentne embrionske markere SSEA-4 i Nanog.

Menstrualna krv se u odnosu na koštanu srž, pupčanu vrpцу, placentu i embrio kao izvor matičnih stanica prikuplja jednostavnije, uz manje invazivnu proceduru koju je moguće periodično ponavljati te se ne suočava s etičkim dilemama. Osim toga, za MenSC je pokazana visoka stopa proliferacije, stabilan kariotip i imunomodulatorni efekt. To je vrlo obećavajuće za razvoj tretmana koji bi pomogli u liječenju raznovrsnih bolesti, primjerice prijevremene ovarijske insuficijencije, stanja tankog endometrija i dijabetesa tipa 1 za koje je na modelima miševa i štakora dokazano poboljšanje nakon terapije s MenSC.

Menstrualne matične stanice su relativno nepoznate široj javnosti, no žene kao potencijalni donori pokazuju pozitivan stav prema doniranju te podržavaju razvoj terapija baziranih na MenSC. Ipak, djelomično su zadržane predrasude o menstruaciji te bi široka klinička primjena mogla naići na određen otpor. S druge strane, možda upravo obrazovanje o MenSC pomogne demistificirati normalnu fiziološku pojavu menstrualnog krvarenja.

Ovaj izniman izvor matičnih stanica svakako zaslužuje daljnje proučavanje i razvijanje metodologije. Dosadašnja saznanja pokazuju da bi MenSC mogle biti efikasna terapija za zasada neizlječive bolesti. Kako bi se to obistinilo potrebno je još mnogo rada, no s postojećom znanstvenom podlogom vrlo je izgledno da su vrijedna otkrića samo pitanje vremena.

## 7 Literatura

- Baker, C. L., Pera, M. F. (2018): Capturing Totipotent Stem Cells. **Cell Press** 22(1): 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.12.011>
- Barmanbay, B. N. (2024): Hematopoietic Stem Cells. **Journal of Experimental and Basic Medical Sciences** <https://doi.org/10.5606/jebms.2024.1068>
- Bellofiore, N., Cousins, F., Temple-Smith, P., Dickinson, H., Evans, J. (2018): A missing piece: The spiny mouse and the puzzle of menstruating species. **Journal of Molecular Endocrinology** 61(1): R25–R41 <https://doi.org/10.1530/JME-17-0278>
- Chen, J., Du, X., Chen, Q., Xiang, C. (2015): Effects of donors' age and passage number on the biological characteristics of menstrual blood-derived stem cells. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology** 8(11): 14584–14595.
- Chen, K., Wang, H., Zhao, X., Wang, J., Jin, Q., Tong, X., Zheng, S. (2024): A Novel Method to Repair Thin Endometrium and Restore Fertility Based on Menstruation-Derived Stem Cell. **Reproductive Sciences** 31(6): 1662–1673. <https://doi.org/10.1007/s43032-024-01458-2>
- Chen, L., Qu, J., Cheng, T., Chen, X., Xiang, C. (2019): Menstrual blood-derived stem cells: Toward therapeutic mechanisms, novel strategies, and future perspectives the treatment of diseases. **Stem Cell Research and Therapy** 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1503-7>
- Committee on Obstetric Practice. (2020): Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth. **Obstetrics and Gynecology** 136(6): 100–106.
- Emera, D., Romero, R., Wagner, G. (2012): The evolution of menstruation: A new model for genetic assimilation: Explaining molecular origins of maternal responses to fetal invasiveness. **BioEssays** 34(1): 26–35. <https://doi.org/10.1002/bies.201100099>
- Fayazi, M., Salehnia, M., Ziaei, S. (2016): Characteristics of Human Endometrial Stem Cells Tissue and Isolated Cultured Cells: An Immunohistochemical Aspect. **Iranian Biomedical Journal** 20(2): 109–116. <https://doi.org/10.7508/ibj.2016.02.006>
- Gargett, C. E., Masuda, H. (2010): Adult stem cells the endometrium. **Molecular Human Reproduction** 16(11): 818–834. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaq061>
- Hatzimichael, E., Tuthill, M. (2010): Hematopoietic stem cell transplantation. **Stem Cells and Cloning: Advances and Applications** 3(1): 105–117. <https://doi.org/10.2147/SCCAA.S6815>

- Kalra, K., Tomar, P. C. (2014): Stem Cell: Basics, Classification and Applications. **American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics** 2(7): 919–930. [www.ajpct.org](http://www.ajpct.org)
- Katsarou, A., Gudbjörnsdóttir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., Jacobsen, L. M., Schatz, D. A., Lernmark, A. (2017): Type 1 diabetes mellitus. **Nature Reviews Disease Primers** 3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>
- Kaur, K. N., Nandi, D., Ramachandran, K., Mohanan, L., Subhashini, S., Segan, M., Tripathy, S., Janardhanan, R. (2023): Knowledge, attitude, and practice of menstrual blood-derived mesenchymal stem cells among female healthcare workers India. **Frontiers Public Health** 11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1102016>
- Khoury, M., Alcayaga-Miranda, F., Illanes, S. E., Figueroa, F. E. (2014): The promising potential of menstrual stem cells for antenatal diagnosis and cell therapy. **Frontiers Immunology** 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00205>
- Kumar Roy, K., Negi, N., Subbaiah, M., Kumar, S., Sharma, J. B., Singh, N. (2014): Effectiveness of estrogen the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic septal resection: A prospective, randomized study. **Obstetrics and Gynaecology Research** 40(4): 1085–1088.
- Lai, D., Wang, F., Yao, X., Zhang, Q., Wu, X., Xiang, C. (2015): Human endometrial mesenchymal stem cells restore ovarian function through improving the renewal of germline stem cells a mouse model of premature ovarian failure. **Journal of Translational Medicine** 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0516-y>
- Li, Y., Li, X., Zhao, H., Feng, R., Zhang, X., Tai, D., An, G., Wen, J., Tan, J. (2013): Efficient induction of pluripotent stem cells from menstrual blood. **Stem Cells and Development** 22(7): 1147–1158. <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0428>
- Lindner, U., Kramer, J., Rohwedel, J., Schlenke, P. (2010): Mesenchymal Stem or Stromal Cells: Toward a Better Understanding of Their Biology? *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. **Offizielles Organ Der Deutschen Gesellschaft Fur Transfusionsmedizin Und Immunhamatologie** 37(2): 75–83. <https://doi.org/10.1159/000290897>
- Liu, T., Huang, Y., Zhang, J., Qin, W., Chi, H., Chen, J., Yu, Z., Chen, C. (2014): Transplantation of Human Menstrual Blood Stem Cells to Treat Premature Ovarian Failure Mouse Model. **Stem Cells and Development** 23(13): 1548–1557. <https://doi.org/10.1089/scd.2013.0371>
- Liu, Y., Niu, R., Yang, F., Yan, Y., Liang, S., Sun, Y., Shen, P., Lin, J. (2018): Biological characteristics of human menstrual blood-derived endometrial stem cells. **Journal of**

**Cellular and Molecular Medicine** 22(3): 1627–1639.

<https://doi.org/10.1111/jcmm.13437>

- Lv, H., Hu, Y., Cui, Z., Jia, H. (2018): Human menstrual blood: A renewable and sustainable source of stem cells for regenerative medicine. **Stem Cell Research and Therapy** 9(1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1067-y>
- Mancinelli, F., Tamburini, A., Spagnoli, A., Malerba, C., Suppo, G., Lasorella, R., de Fabritiis, P., Calugi, A. (2006): Optimizing Umbilical Cord Blood Collection: Impact of Obstetric Factors Versus Quality of Cord Blood Units. **Transplantation Proceedings** 38: 1174–1176.
- Manley, H., Sprinks, J., Breedon, P. (2019): Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells: Women’s Attitudes, Willingness, and Barriers to Donation of Menstrual Blood. **Journal of Women’s Health** 28(12): 1688–1697. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7745>
- Meng, X., Ichim, T. E., Zhong, J., Rogers, A., Yin, Z., Jackson, J., Wang, H., Ge, W., Bogin, V., Chan, K. W., Thébaud, B., Riordan, N. H. (2007): Endometrial regenerative cells: A novel stem cell population. **Journal of Translational Medicine** 5. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-5-57>
- Park, S. J., Kim, Y. Y., Han, J. Y., Kim, S. W., Kim, H., Ku, S. Y. (2024): Advancements Human Embryonic Stem Cell Research: Clinical Applications and Ethical Issues. **Tissue Engineering and Regenerative Medicine** 21(3): 379–394. <https://doi.org/10.1007/s13770-024-00627-3>
- Patel, A. N., Park, E., Kuzman, M., Benetti, F., Silva, F. J., Allickson, J. G. (2008): Multipotent Menstrual Blood Stromal Stem Cells: Isolation, Characterization, and Differentiation. **Cell Transplantation** 17: 303–311. [www.cognizantcommunication.com](http://www.cognizantcommunication.com)
- Phermthai, T., Tungprasertpol, K., Julavijitphong, S., Pokathikorn, P., Thongbopit, S., Wichitwiengrat, S. (2016): Successful derivation of xeno-free mesenchymal stem cell lines from endometrium of infertile women. **Reproductive Biology** 16(4): 261–268.
- Santamaria, X., Mas, A., Cervelló, I., Taylor, H., Simon, C. (2018): Uterine stem cells: From basic research to advanced cell therapies. **Human Reproduction Update** 24(6): 673–693. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy028>
- Seale, P., Asakura, A., Rudnicki, M. A. (2001): The Potential of Muscle Stem Cells daughter myoblasts both by biochemical and biological criteria. **Developmental Cell** 1.
- Solves, P., Moraga, R., Saucedo, E., Perales, A., Soler, M. A., Larrea, L., Mirabet, V., Planelles, D., Carbonell-Uberos, F., Monleón, J., Planells, T., Guillén, M., Andrés, A.,

- Franco, E. (2003): Comparison between two strategies for umbilical cord blood collection. **Bone Marrow Transplantation** 31(4): 269–273.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703809>
- Tan, J., Li, P., Wang, Q., Li, Y., Li, X., Zhao, D., Xu, X., Kong, L. (2016): Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman’s syndrome. **Human Reproduction** 31(12): 2723–2729. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew235>
- Tempest, N., Maclean, A., Hapangama, D. K. (2018): Endometrial stem cell markers: Current concepts and unresolved questions. **International Journal of Molecular Sciences** 19(10). <https://doi.org/10.3390/ijms19103240>
- Webber, L., Davies, M., Anderson, R., Bartlett, J., Braat, D., Cartwright, B., Cifkova, R., De Muinck Keizer-Schrama, S., Hogervorst, E., Janse, F., Liao, L., Vlaisavljevic, V., Zillikens, C., Vermeulen, N. (2016): ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency. **Human Reproduction** 31(5): 926–937.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
- Wu, X., Luo, Y., Chen, J., Pan, R., Xiang, B., Du, X., Xiang, L., Shao, J., Xiang, C. (2014): Transplantation of Human Menstrual Blood Progenitor Cells Improves Hyperglycemia by Promoting Endogenous Progenitor Differentiation Type 1 Diabetic Mice. **Stem Cells and Development** 23(11): 1245–1257. <https://doi.org/10.1089/scd.2013.0390>
- Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., Rybak, Z. (2019): Stem cells: Past, present, and future. **Stem Cell Research and Therapy** 10(1).  
<https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
- Zemelko, V. I., Grinchuk, T. M., Domnina, A. P., Artzibasheva, I. V., Zenin, V. V., Kirsanov, A. A., Bichevaia, N. K., Korsak, V. S., Nikolsky, N. N. (2012): Multipotent mesenchymal stem cells of desquamated endometrium: Isolation, characterization, and application as a feeder layer for maintenance of human embryonic stem cells. **Cell and Tissue Biology** 6(1): 1–11. <https://doi.org/10.1134/S1990519X12010129>
- Zhang, S., Huang, B., Su, P., Chang, Q., Li, P., Song, A., Zhao, X., Yuan, Z., Tan, J. (2021): Concentrated exosomes from menstrual blood-derived stromal cells improves ovarian activity a rat model of premature ovarian insufficiency. **Stem Cell Research and Therapy** 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02255-3>
- Zhang, S., Yahaya, B. H., Pan, Y., Liu, Y., Lin, J. (2023): Menstrual blood-derived endometrial stem cell, a unique and promising alternative the stem cell-based therapy for chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency. **Stem Cell Research and Therapy** 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03551-w>

Zhong, Z., Patel, A. N., Ichim, T. E., Riordan, N. H., Wang, H., Min, W. P., Woods, E. J., Reid, M., Mansilla, E., Marin, G. H., Drago, H., Murphy, M. P., Minev, B. (2009): Feasibility investigation of allogeneic endometrial regenerative cells. **Journal of Translational Medicine** 7. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-15>

## 8 Životopis

Marina Hajdarović rođena je 2002. godine u Zagrebu. Tijekom osnovne škole natjecala se na državnim natjecanjima iz Biologije te Tehničke kulture na kojem je ostvarila prvo mjesto samostalno te u paru. Sudjelovala je u međunarodnom projektu Erasmus+ „Magic of Sound“. Pohađala je prirodoslovno-matematičku XV. gimnaziju tijekom koje je bila na državnim natjecanjima iz Matematike, Geografije i Biologije na kojem je ostvarila prvo mjesto. Sudjelovala je u projektu Erasmus+ „Magic of Water“ te projektu nadarenih učenika XV. gimnazije u sklopu kojega je radila na istraživanju utjecaja CBD ulja na tumorske Caco2 stanice na Institutu Ruđer Bošković te na istraživanju zaraženosti mrva u Hrvatskoj bakterijom *Wolbachia* na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu. Upisala je studij Molekularne biologije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu akademske godine 2021./2022. Laboratorijsku stručnu praksu radila je na Institutu Ruđer Bošković u Laboratoriju za eksperimentalnu terapiju u kulturi tumorskih stanica. Tijekom studija aktivno sudjeluje u radu Udruge studenata biologije – BIUS primarno u Sekciji za šišmiše čiji je voditelj od 2024. Suorganizatorica je sekcijskog projekta „Noćni letači Tounja 2024“. Članica je speleološkog odjeka PDS Velebit.