

## Hyperbare Sauerstofftherapie induziert Transkriptomveränderungen bei älteren Menschen: eine prospektive Studie

[Amir Hadanny](#),<sup>1,2,3,4</sup> [Relly Forer](#),<sup>5</sup> [Dina Volodarsky](#),<sup>5</sup> [Malka Daniel-Kotovsky](#),<sup>1</sup> [Merav Catalogna](#),<sup>1</sup>  
[Yonatan Zemel](#),<sup>1,4</sup> [Yair Bechor](#),<sup>1,4</sup> und [Shai Efrati](#)<sup>1,2,4,6</sup>

### Abstrakt

---

**Einleitung:** Das Altern ist durch den fortschreitenden Verlust der physiologischen Kapazität gekennzeichnet. Veränderungen in der Genexpression können die Aktivität in definierten altersbedingten molekularen Signalwegen verändern, was zu zellulärer Alterung und erhöhter Anfälligkeit für Alterungskrankheiten führt. Ziel der aktuellen Studie war es zu evaluieren, ob die hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) die Genexpression bei normalen, nicht-pathologischen, alternden Erwachsenen beeinflusst.

**Methoden:** Fünfunddreißig gesunde, unabhängig lebende Erwachsene im Alter von 64 Jahren und älter wurden aufgenommen, um 60 tägliche HBOT-Expositionen zu erhalten. Vollblutproben wurden zu Studienbeginn, bei der 30. und 60. HBOT-Sitzung und 1-2 Wochen nach der letzten Sitzung entnommen. Es wurde eine differentielle Genexpressionsanalyse durchgeführt.

**Ergebnisse:** Nach 60 HBOT-Sitzungen waren 1342 Gene und 570 Gene im Vergleich zum Ausgangswert unterschiedlich hoch- bzw. herunterreguliert (1912 insgesamt) ( $p < 0,01$  FDR). Davon wurden fünf Gene mit einer >1,5-fachen Veränderung herunterreguliert: ABCA13 (FC = -2,28), DNAJ6 (FC = -2,16), HBG2 (FC = -1,56), PDXDC1 (FC = -1,53), RANBP17 (FC = -1,75). Zwei Wochen nach HBOT wurde die ABCA13-Expression mit einer >1,5-fachen Veränderung signifikant herunterreguliert (FC = -1,54,  $p = 0,008$ ).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studie zum ersten Mal beim Menschen den direkten Nachweis liefert, dass HBOT mit Transkriptomveränderungen in Vollblutproben assoziiert ist. Unsere Ergebnisse zeigen signifikante Veränderungen in der Genexpression der normal alternden Bevölkerung.

**Schlüsselwörter:** Transkriptom, Alterung, hyperbarer Sauerstoff, HBOT, RNA

### EINLEITUNG

---

Das Altern kann durch den allmählichen Rückgang der physiologischen Fähigkeiten definiert werden, was zu Funktionsstörungen und Anfälligkeit für Krankheiten und Tod führt. Diese biologische Verschlechterung gilt als Hauptrisikofaktor für Alzheimer, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Krebs und andere. Die Alterungsrate wird teilweise durch Genetik und andere evolutionär konservierte biochemische Prozesse bestimmt [1].

Die Befragung der Genexpression (ganzes Transkriptom) wird häufig verwendet, um Unterschiede zwischen einzelnen jungen und alten sowie kranken und gesunden Populationen zu untersuchen [2-4]. Signifikante transkriptionelle Veränderungen im Zusammenhang mit dem Altern wurden in Bezug auf Entzündungen, oxidativen Stress, mitochondriale und lysosomale Abbauwege assoziierte Gene vorgeschlagen [3]. Darüber hinaus können diese Genexpressionsänderungen die Aktivität in definierten altersbedingten molekularen Signalwegen verändern, was zu zellulärer Alterung und erhöhter Anfälligkeit für Alterungskrankheiten führt.

Die hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) verwendet reinen Sauerstoff (100%) bei hohem Luftdruck (>mindestens über eine absolute Atmosphäre (ATA)), um den Sauerstoffgehalt des Körpergewebes zu erhöhen. Spezifische HBOT-Protokolle, die wiederholte intermittierende hyperoxische Expositionen verwenden, induzieren physiologische Effekte, die klassischerweise mit Hypoxie assoziiert sind, und verwenden stattdessen nur die hyperoxische Umgebung. Dies wurde früher als hyperoxisch-hypoxisches Paradoxon bezeichnet [5-8]. Klinisch wurde HBOT für nicht heilende ischämische Wunden und Post-Strahlen-Verletzungen eingesetzt, indem es die Angiogenese und Wundheilung förderte [9]. In unserer vorherigen Studie lieferte unsere Gruppe den Nachweis, dass HBOT eine signifikante kognitive Verbesserung in der gesunden alternden Bevölkerung induzieren kann, die durch zerebrale Durchblutungsänderungen vermittelt wird [10]. Dies deutet darauf hin, dass die pleiotrope regenerative Wirkung von HBOT durch die Aktivierung verschiedener genetischer Signalwege vermittelt wird. Frühere Studien untersuchten die Auswirkungen von HBOT auf isolierte Zellkulturen und identifizierten verschiedene Gene, die empfindlich auf Druck- und Sauerstoffveränderungen reagieren, einschließlich entzündlicher, Wachstums-, Reparatur-, Angiogenese-, Tumorsuppressoren, Stress-, zellulärer Stress- und Apoptose-assoziiierter Gene [11-14]. Bisher müssen HBOT-Effekte auf die *Genexpression in-vivo* noch in klinischen Studien untersucht werden.

Ziel der aktuellen Studie war es zu evaluieren, ob HBOT die Genexpression in der normal alternden Bevölkerung beeinflusst (ohne pathologisches Altern).

## METHODIK

---

### Lehrfächer

Fünfunddreißig alternde unabhängige Erwachsene mit gutem funktionellen und kognitiven Status über 64 Jahre wurden eingeschrieben. Die klinische Studie wurde zwischen 2016 und 2020 im Shamir (Assaf-Harofeh) Medical Center, Israel, durchgeführt. Alle eingeschlossenen Teilnehmer schlossen mindestens ein Jahr vor der Aufnahme eine kardiale oder zerebrovaskuläre Ischämie in der Vorgeschichte aus. Patienten mit früherer HBOT-Exposition in den letzten drei Monaten vor dem Einschluss, bekannter Malignität im Jahr vor der Inklusion, pathologischem kognitivem Verfall, unkontrolliertem Diabetes mellitus (HbA1C>8,



Nüchternblutglukose > 200), schwerem chronischem Nierenversagen (GFR < 30), Immunsuppressiva, MRT-Kontraindikationen oder aktivem Rauchen oder Lungenerkrankungen wurden ausgeschlossen.

## Studiendesign

Das Studienprotokoll wurde vom Institutional Review Board des Shamir Medical Center genehmigt. Alle Patienten unterzeichneten eine Einverständniserklärung, gefolgt von Baseline-Bewertungen, HBOT-Protokollen und Bewertungen nach der Therapie. Die Messpunkte wurden zu Studienbeginn, 2. Baseline-Kontrolle nach 60–100 Tagen, letzter (60.) HBOT-Sitzung und 7–14 Tagen nach der letzten HBOT-Sitzung ausgewertet.

Die Studienkohorte umfasste nur mit HBOT behandelte Patienten, die Teil einer größeren Kohorte normal alternder Bevölkerung sind, die am Shamir Medical Center, Israel ([NCT02790541](#) [10]).

## Interventionen

Das HBOT-Protokoll wurde unter Verwendung einer Mehrplatzkammer (Starmed-2700, HAUX, Deutschland) bereitgestellt. Das Protokoll umfasste 60 tägliche Sitzungen während eines Zeitraums von drei Monaten mit fünf Sitzungen pro Woche. Jede Sitzung bestand aus 100% Sauerstoff, der durch die Maske bei 2ATA für 90 Minuten bereitgestellt wurde, und intermittierenden Luftpausen für fünf Minuten alle 20 Minuten Sauerstoff. Die Kompressions- und Dekompressionsraten wurden mit 1 Meter/Minute kontrolliert. Während der Studie waren Lebensstil- und Ernährungsänderungen sowie Medikamentenanpassungen nicht erlaubt.

## Blutproben

Vollblutproben wurden in Tempus-Blut-RNA-Röhrchen™ entnommen, die ein stabilisierendes Reagenz enthielten, unter Verwendung einer Standardtechnik nach nächtlichem Fasten, zu Studienbeginn, bei der zweiten Kontrolle nach 60 bis 100 Tagen, am Tag der letzten HBOT-Sitzung (60. Sitzung) und 10 bis 14 Tage nach dem HBOT-Protokoll.

## RNA-Extraktion

RNA wurde mit einem Tempus™ Spin RNA Isolation Kit (Life Technologies, Warrington, UK) extrahiert. Ein Spektralphotometer (NanoDrop 1000, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) wurde verwendet, um die Gesamt-RNA-Proben zu quantifizieren, gefolgt von einer Integritätsbestätigung mit dem Agilent Bioanalyzer 2100 mit einem RNA-Nano-Chip-Kit (Agilent Technologies, Waldbronn, Deutschland). Einhundert Nanogramm RNA wurden für den Clariom S-Assay (Affymetrix) nach dem standardisierten Protokoll des Herstellers verwendet. Der Clariom-Assay befragt über 22.000 annotierte Gene, die jeweils aus 6-10 Sonden bestehen, die genau der Zieltranskriptsequenz entsprechen.

Kurz gesagt, 100 ng Gesamt-RNA und dNTP-T7 Zufallsprimer wurden für die reverse Transkription (RT) verwendet. Amplifizierte cRNA wurde mittels Zweitstrangsynthese und *in vitro* Transkription amplifizierte cRNA hergestellt. Die anschließende reverse Transkription

erzeugte cDNA, gefolgt von einer Fragmentierung. Die Fragmente wurden mit Biotin zur Hybridisierung mit dem Replikations- und Transkriptionsaktivator (RTA) markiert. Die Array-Verarbeitung erfolgte mit einem Affymetrix GeneChip Hybridization, Wash and Stain Kit. Zunächst wurden 5,2 µg Biotin-markierte fragmentierte ss-cDNA zu 1× Hybridisierungspuffer hinzugefügt, der Oligo B2, Hybridisierungskontrollen und DMSO enthielt. Nach der Inkubation bei 95 °C und 45 °C für jeweils 5 Minuten wurden 200 µL Hybridisierungsmischung auf jedes Array geladen. Die Arrays wurden für den 16. Platz in einem GeneChip 645-Hybridisierungsofen (Affymetrix) bei 45 °C inkubiert, während sie bei 60 U/min rotierten. Wasch-/Färbevorgänge wurden auf einer Affymetrix 450 Fluidics Station unter Verwendung der vom Hersteller spezifizierten Geräteprotokolleinstellungen durchgeführt. Um die ungebundene Probe zu entfernen, wurden die Arrays mit nicht-stringentem Waschpuffer A gewaschen. GeneChips wurden dann 10 min in Stain Cocktail 1 gefärbt. Überschüssiger Fleck wurde durch eine anschließende Wäsche in Puffer A entfernt. Die Arrays wurden 10 min mit Stain Cocktail 2 inkubiert, gefolgt von 10 min Inkubation mit Stain Cocktail 1 zur Signalverstärkung. Die GeneChips wurden mit Puffer B gewaschen, dann vor der Entnahme aus der Fluidikstation mit Array Holding Buffer gefüllt und mit dem GeneArray 3000-Scanner gescannt (siehe Affymetrix-Zielhybridisierungsprotokoll).<sup>®®®</sup>

## Transkriptomanalyse

Für die Primärdatenanalyse wurde die Affymetrix Transcriptome Analysis Console Software (TAC) Version 4.0.1.36 (ThermoFisher Scientific) verwendet. Die Daten wurden mit dem TAC Robust Multiarray Average-Modul normalisiert. Das Limma Bioconductor-Paket wurde für die differentielle Expressionsanalyse unter Verwendung eines empirischen Bayes'schen Korrekturansatzes verwendet. Genexpressionsdaten wurden logarithmisch transformiert.

Beide Baseline-Messungen wurden als ein Faktor kombiniert, um nicht-HBOT-bezogene Änderungen auszuschließen. Eine Einweg-ANOVA mit wiederholten Messungen wurde verwendet, um differentiell exprimierte Gene (DEG) FC zwischen der Messung der 60. Sitzung und dem Ausgangswert, der Nachbehandlungsmessung und dem Ausgangswert zu vergleichen. Dann wurde eine Benjamini-Hochberg-Methode [15] auf die berechneten *p*-Werte angewendet, um die Falschdeckungsrate zu korrigieren. Eine Änderung wurde als signifikant angesehen, wenn das Kriterium  $P < 0,01$  nach einer Korrektur der Falschdeckungsrate erfüllt war.

Funktionelle Begriffe wurden unter Verwendung der Gene Ontology (GO) -Begriffe und der Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) extrahiert. Die Expander-Software wurde sowohl für GO- als auch für KEGG-Signalweg-Anreicherungsanalysen verwendet [16]. Die Falschdeckungsrate (FDR) unter 0,05 wurde für statistisch signifikante KEGG-Signalwege und GO-Begriffe verwendet.

## Quantitative real-time PCR (qPCR)

Um die Microarray-Ergebnisse zu bestätigen, wurden RT-qPCR-Reaktionen durchgeführt. Der RT-Reaktionsprozess der mRNA wurde mit Oligo-dT-Primern durchgeführt. Das SYBR Green PCR-Kit (Toyobo, Osaka, Japan) wurde verwendet, um qPCR auf dem LightCycler480 real-time PCR-System (Roche Diagnostics) durchzuführen. HPRT und ABCA13 waren die wichtigsten Referenzziele der mRNA. Folgende Primer wurden verwendet: HPRT forward 5'

TTGTTGTAGGATATGCCCTTGA 3' und HPRT reverse 5' GCGATGTCAATAGGACTCCAG 3', ABCA13 forward 5' GCTTTCTGTATCCTAGTTCTTCTGTGTGTGT 3' und ABCA13 rev 5' GATGTACTCTCGCCTCCTAGAT 3'.

## Statistische Analyse

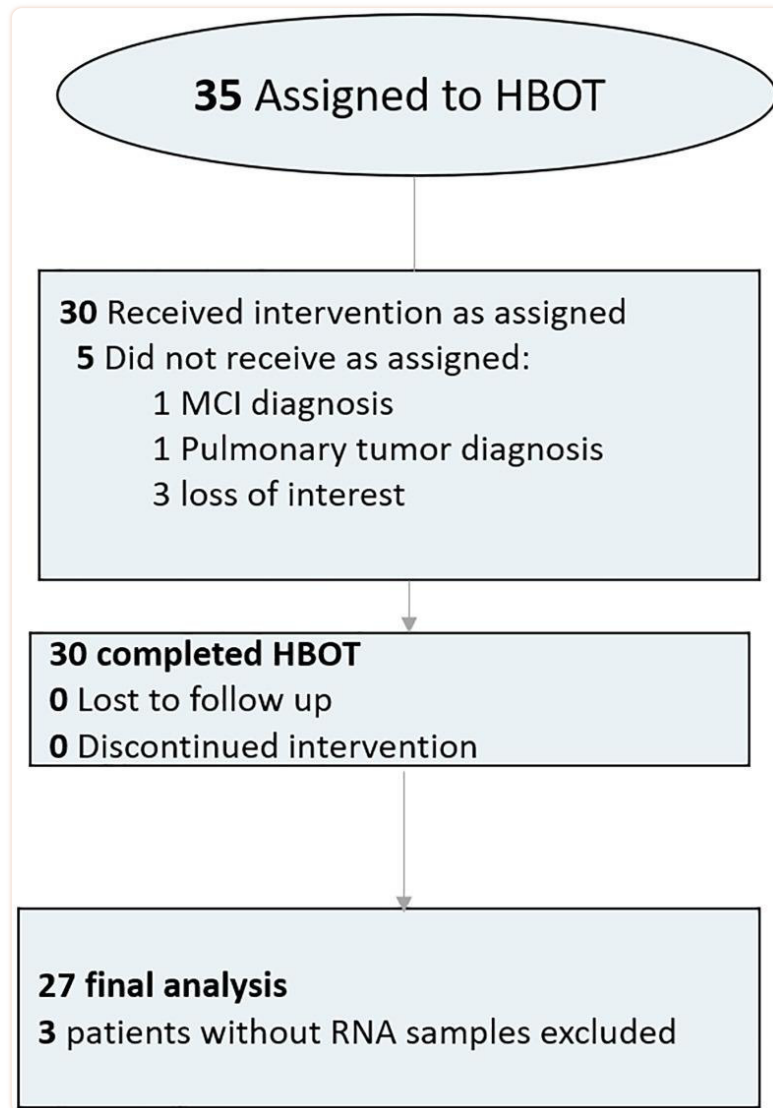
Sofern nicht anders angegeben (siehe oben für die Transkriptomanalyse), werden demographische kontinuierliche Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung ausgedrückt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde verwendet, um die Normalverteilung für alle Variablen zu bestimmen.

Demografische kategoriale Daten werden in Zahlen und Prozentsätzen ausgedrückt. Univariate Analysen wurden entweder mit Chi-Quadrat- oder Fisher-Exaktentests durchgeführt. Die Korrelation wurde unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten von Pearson durchgeführt.

## BEFUND

---

Fünfunddreißig Personen wurden HBOT zugewiesen. Fünf Patienten wurden ausgeschlossen, da sie die Baseline-Assessments nicht abgeschlossen hatten. Alle anderen 30 Patienten führten die Baseline-Bewertungen des HBOT-Protokolls durch. Drei Blutproben enthielten keine RNA-Röhrchen und wurden von der Analyse ausgeschlossen ([Abbildung 1](#)). Das Durchschnittsalter betrug  $70,39 \pm 3,72$  Jahre und 51,9 % waren Männer. Die Baseline-Merkmale und der Vergleich der Kohorten nach Ausschluss der Patienten sind in [Tabelle 1](#).



[Abbildung 1](#)

Patientenflussdiagramm.

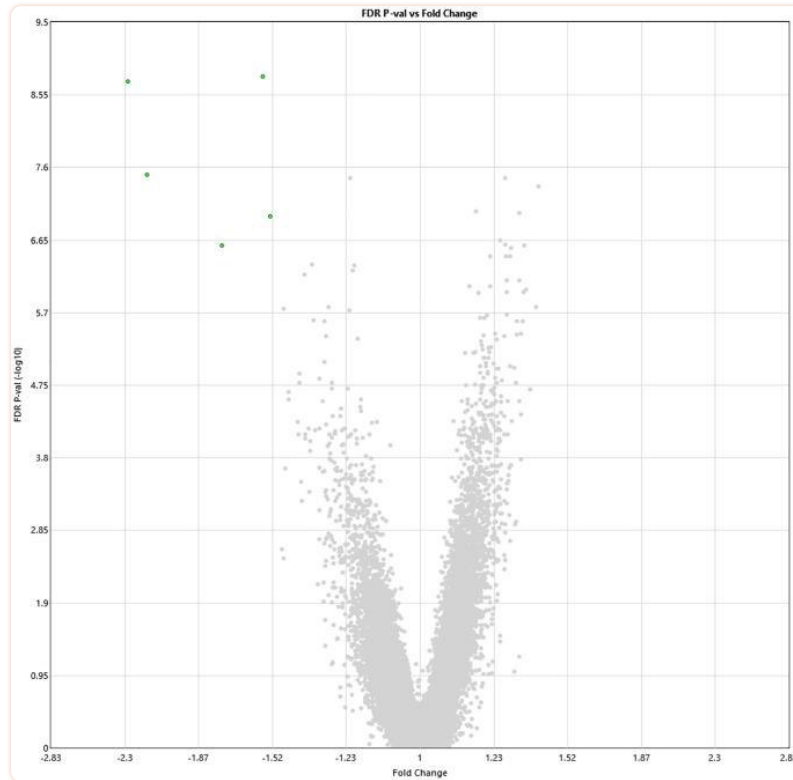
Tabelle 1

Baseline-Merkmale.

<b>N</b>	27
<b>Alter (Jahre)</b>	70,39 ± 3,72
<b>BMI</b>	26,55 ± 3,06
<b>Männer</b>	14 (51.9%)
<b>Komplettes Blutbild</b>	
Hämoglobin	13,98 ± 1,39
Weiße Blutkörperchen	6,48 ± 1,22
Blutplättchen	245,05 ± 45,4
<b>Chronische Erkrankungen</b>	
Vorhofflimmern	4 (14.8%)
Hypothyreose	4 (14.8%)
Obstruktive Schlafapnoe	3 (11.1%)
Asthma	1 (3.7%)
BPH	7 (25.9%)
GERD	3 (11.1%)
Osteoporose	5 (18.5%)
Rheumatische Arthritis	0 (0%)
Arthrose	4 (14.8%)
Zuckerkrankheit	3 (11.1%)
Hypertonie	6 (22.2%)
Dyslipidämie	14 (51.9%)
Ischämische Herzkrankheit	0 (0%)
Geschichte des Rauchens	9 (33.3%)
<b>Chronische Medikamente</b>	
Anti-aggregation	6 (22.2%)
ACE-Inhibitors/ARB blockers	4 (14.8%)
Beta blockers	4 (14.8%)
Calcium blockers	2 (7.4%)
Alpha blockers	5 (18.5%)
Diuretics	2 (7.4%)
Statins	8 (29.6%)
Oral hypoglycemic	1 (3.7%)
Bisphosphonates	1 (3.7%)
Selective serotonin reuptake inhibitors	0 (0%)

Abbreviations: BMI: body mass index; BPH: benign prostate hyperplasia; GERD: gastroesophageal reflux disease; ACE: angiotensin converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor.

Following 60 sessions of HBOT, 1342 genes and 570 genes were differentially up- and downregulated (1912 total), respectively ( $p < 0.01$  FDR) compared to baseline ([Figure 2](#)). Out of which, five genes were downregulated with a  $>1.5$ -fold change: ABCA13 (FC =  $-2.28$ ), DNAJ6 (FC =  $-2.16$ ), HBG2 (FC =  $-1.56$ ), PDXDC1 (FC =  $-1.53$ ), RANBP17 (FC =  $-1.75$ ) ([Table 2](#)). The full list of obtained DEGs are in [Supplementary Table 1](#).



[Figure 2](#)

**Alterations in gene expression profile following the last HBOT session.** Volcano plot showing the distribution of gene expression following 60 HBOT sessions compared to baseline. Significance versus  $\log_2$  fold change is plotted on the y and x, respectively. Red dots represent the significant upregulated DEGs, green dots represent the significant downregulated DEGs.



Table 2

Top DEG following the last HBOT session (fold change&gt;1.5).

ID	Baseline Avg (log2)	60th HBOT Avg (log2)	Fold Change	P-val	FDR Q-val	Gene Symbol	Description
TC0700007480.hg.1	8.39	7.2	-2.28	1.73E-13	1.86E-09	ABCA13	ATP Bindungskasette Unterfamilie A Member 13
TC0100008620.hg.1	11.85	10.74	-2.16	4.4E-12	3.15E-08	DNAJC6	DnaJ (Hsp40) Homolog, Unterfamilie C, Mitglied 6
TC0500009411.hg.1	8.67	7.86	-1.75	1.57E-10	2.60E-07	RANBP17	RAN-bindendes Protein 17
TC1100013133.hg.1	15.56	14.92	-1.56	7/62E-14	1.63E-09	HBG2; HBG1	Hämoglobin, gamma G; Hämoglobin, Gamma A
TC1600007007.hg.1	12.09	11.48	-1.53	4.55E-11	1.08E-07	PDXDC1	Pyridoxal-abhängige Decarboxylasedomäne enthaltend 1

Zwei Wochen nach HBOT waren 11 Gene und 8 Gene unterschiedlich hoch- bzw. herunterreguliert (19 insgesamt) ( $p < 0,01$ , FDR) im Vergleich zum Ausgangswert ([Abbildung 3](#)). Davon wurde die ABCA13-Expression mit einer >1,5-fachen Veränderung signifikant herunterreguliert (FC = -1,54,  $p = 0,008$ ). Die vollständige Liste der erhaltenen DEGs ist in [der Zusatztable 2](#) enthalten.

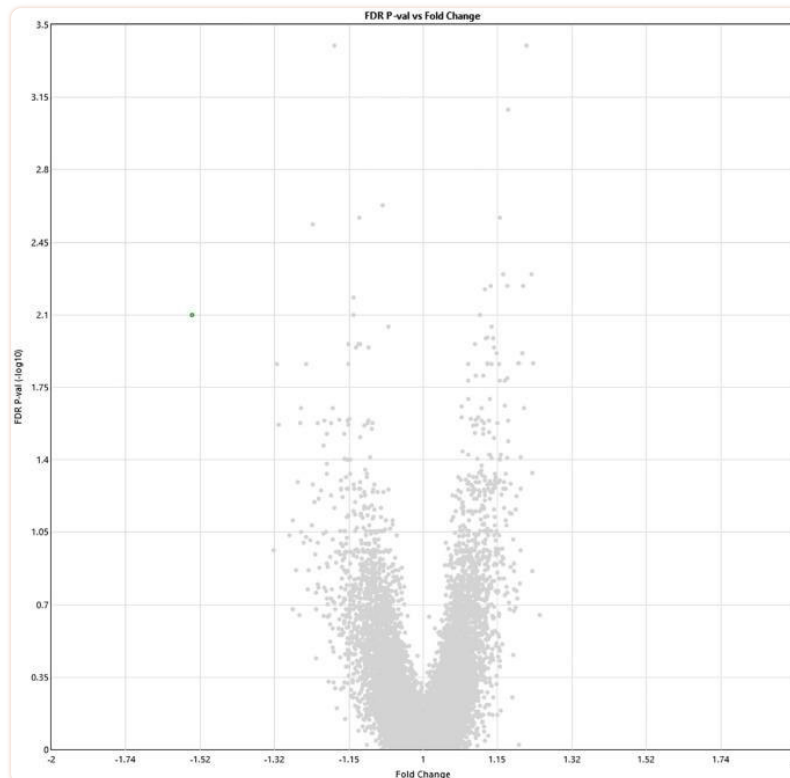


Abbildung 3

**Veränderungen im Genexpressionsprofil zwei Wochen nach Abschluss von 60 HBOT-Sitzungen.**

Vulcandiagramm, das die Verteilung der Genexpression zwei Wochen nach 60 HBOT-Sitzungen im Vergleich zum Ausgangswert zeigt. Die Signifikanz- und log2-fache Änderung wird auf der y- bzw. x-Achse dargestellt. Rote Punkte stehen für die signifikant hochregulierten DEGs, grüne Punkte für die signifikant herunterregulierten DEGs.

Die Überlappung der beiden Zeitpunkte (Letzte HBOT-Sitzung vs. Baseline, und zwei Wochen nach der letzten HBOT-Sitzung vs. Baseline) bestand aus neun differentiell exprimierten Genen (DEGs), darunter *ABCA13*, *RNF13*, *BOC*, *ARL2*, *MRPS52*, *ATP5J2*, *C20orf27*, *SYNGAP1*, *RHOBTB2*. Das einzige Gen mit mehr als 1,5-facher Veränderung war jedoch *ABCA13* ([Tabelle 3](#)).

Tabelle 3

Überlappende differentiell exprimierte Gene nach der letzten Sitzung und zwei Wochen nach HBOT.

ID	Durchschnittlicher Basisplan (log2)	60. HBOT-Durchschnitt (log2)	2	60.	2	P-val	Q-val (FDR)
			Wochen nach HBOT Avg (log2)	Sitzung Fold Change	Wochen nach HBOT Fold Change		
TC0700007480.hg.1	8.39	7.2	7.76	-2.28	-1.54	1.73e-13	1.86E-09

To validate this finding, RT-qPCR was performed for ABCA13 gene on all available samples (16/27) with an average fold change of  $-3.89 \pm 4.45$ , where in 12/16 the absolute fold change was higher than 1.5. The correlation between RT-qPCR-based fold change and microarray-based fold change of ABCA13 was  $r = 0.782, p < 0.0001$  (Figure 4).

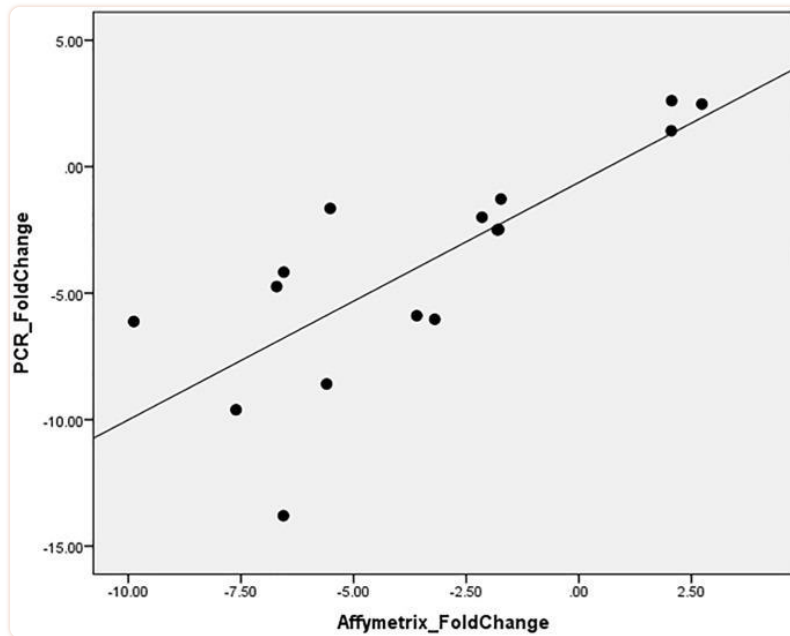


Figure 4

ABCA13 gene expression validation with PCR.

Due to the low number of significant DEGs (<10), functional enrichment and pathway enrichment could not be completed.

## DISCUSSION

---

Diese Längsschnittstudie von HBOT bei gesunden alternden Probanden zeigt, dass HBOT stark mit Genexpressionsprofilen von Blutzellen assoziiert ist, wie durch RNA-Microarrays geschätzt. Nach unserem besten Wissen ist dies die erste Studie, die menschliche *in vivo* HBOT-vermittelte Veränderungen der RNA-Expression untersucht. Die meisten signifikanten Veränderungen traten während des HBOT-Programms auf und normalisierten sich zwei Wochen nach HBOT. 19 Gene unterschieden sich jedoch auch zwei Wochen nach der letzten HBOT-Sitzung signifikant.

Mehrere frühere Studien haben die Auswirkungen von HBOT auf einzelne Genprodukte in isolierten Zellen gezeigt [17–25]. Kürzlich haben Gen-Array-Analysen eine differentielle Genexpression von isolierten Zellen gezeigt, die entweder einer einmaligen hyperoxischen Exposition und/oder einer hohen Atmosphärendruck-Exposition ausgesetzt waren [11–14]. Hochregulierte Gene umfassten entzündungshemmende und Wachstums- und Reparaturhormongene, während herunterregulierte Gene Apoptose- und entzündungsfördernde Gene umfassten. Isolierte Zellstudien haben jedoch erhebliche Nachteile. Erstens unterscheidet sich die In-vitro-Sauerstoffdiffusion erheblich von der *In-vivo-Diffusion*. Schnelle Änderungen in PO erhalten<sub>2</sub> Innerhalb der Zellen/Gewebekultur erweist sich das Medium als schwierig und begrenzt eine genaue Korrelation zwischen zellulären Prozessen/Ereignissen und Änderungen der Sauerstoffkonzentration in der Umgebung [26, 27]. Zweitens unterscheidet sich der Sauerstoffpartialdruck, dem Zellen *in vitro* wirklich ausgesetzt sind, signifikant von dem, was in *in vivo-Studien* verwendet wird [28, 29]. Drittens fehlen in *in vitro-Studien* die Mikrosystemwechselwirkungen, die *in vivo* auftreten. Viertens wurde die Genexpression nach einer einmaligen hyperoxischen Exposition ausgewertet. Die aktuelle klinische Studie liefert DEG zum ersten Mal beim Menschen nach 60 wiederholten hyperoxischen Expositionen, sowohl innerhalb von 24 Stunden als auch zwei Wochen nach der letzten Exposition.

HBOT ist eine etablierte Behandlungsmethode für nicht heilende Wunden, Strahlenverletzungen sowie verschiedene hypoxische oder ischämische Ereignisse (wie Kohlenmonoxidtoxizität, Infektionen usw.). In den letzten Jahren belegt eine wachsende Zahl von Evidenz aus präklinischen und klinischen Studien die Wirksamkeit von HBOT bei neurologischen Indikationen wie Post-Schlaganfall und posttraumatischer Hirnverletzung [30–36], idiopathischer plötzlicher sensorineuraler Hörverlust [37], zentraler Sensibilisierungssyndrome wie Fibromyalgie [38, 39], altersbedingtem kognitivem Verfall [10] und Tiermodellen der Alzheimer-Krankheit [40]. Die aktuelle Studie zielte erstmals darauf ab, die Auswirkungen von HBOT auf das Transkriptom alternder Menschen ohne funktionell einschränkende Erkrankungen zu bewerten.

In Bezug auf das Altern identifizierten Peters et al. 1497 Gene, die im chronologischen Alter differentiell exprimiert werden [2], von denen 240 (16%) in unserer Studie nach der letzten HBOT-Sitzung differentiell exprimiert wurden. Zum Beispiel wurde Polymorphismus im FOXO3-Gen, das den Gabelkopf-Box-O-3-Transkriptionsfaktor kodiert, mit der Langlebigkeit in verschiedenen menschlichen Populationen in Verbindung gebracht [41–43]. In der aktuellen Studie veränderte sich die FOXO3-Genexpression um 1,22. RUNX3, ein hämatopoetischer

Stamm- und Vorläuferzellfaktor, dessen Spiegel mit zunehmendem Alter abnehmen [44], stieg um 1,29. Es ist wichtig zu beachten, dass diese altersgenetischen Signaturen, die von verschiedenen Gruppen erzeugt werden, relativ wenig Überschneidungen aufweisen.

Vollbluttranskriptome sind per Definition dynamisch und repräsentieren den zellulären Zustand an einem bestimmten Punkt. Daher wird erwartet, dass die meisten DEGs während der wiederholten intermittierenden hyperbaren Expositionen auftraten und zwei Wochen nach der letzten Exposition allmählich in ihren vorherigen Zustand zurückkehrten. Frühere Studien haben langfristige systemische und zelluläre Effekte von HBOT gezeigt, einschließlich Angiogenese, Stammzellproliferation und -mobilisierung und mitochondriale Biogenese [45], die teilweise durch diese DEGs erklärt werden können. Die Effekte bleiben auf Protein-, Gewebe- und Systemebene im Vergleich zur zeitlichen Transkriptionsebene bestehen. ABCA13 ist ein Mitglied der ATP-bindenden Kassetten-Unterfamilie A (ABCA). Eine hohe Expression von ABCA13 wurde bei Prostatakrebs, Leukämie, Kolorektalkarzinom sowie mehreren Tumorzelllinien im zentralen Nervensystem nachgewiesen [46–48]. Darüber hinaus waren sowohl Schizophrenie als auch bipolare Störung mit einer hohen ABCA13-Expression assoziiert [48]. Interessanterweise nimmt die Expression nach einem ischämischen Schlaganfall zu. Schließlich wurde gezeigt, dass ABCA13 in aus Knochenmark gewonnenen mesenchymalen Stammzellen signifikant abnimmt [49]. Es wurde bereits gezeigt, dass HBOT eine signifikante Rekrutierung und Migration von aus Knochenmark gewonnenen Stammzellen induzieren kann, sowohl hämatopoetischen [50] als auch mesenchymalen Typen [51], was die signifikante Herunterregulierung von ABCA13 teilweise erklären könnte. ABCA13 war die einzige DEG, die auch zwei Wochen nach den letzten HBOT-Sitzungen signifikant blieb.

Die Haupteinschränkungen der Studie hängen mit dem Fehlen einer Placebogruppe zusammen, die für die definitive Kausalität der beobachteten Transkriptomveränderungen erforderlich ist, und der relativ kleinen Stichprobengröße. Darüber hinaus würden weitere Studien mit längerer Beobachtungszeit ein besseres Licht auf zusätzliche Faktoren wie subjektspezifische Expressionsniveaus und deren Beziehung zum Behandlungsansprechen werfen. Diese Einschränkungen werden teilweise durch das longitudinale Design der Studie gemildert, wobei sowohl die erste als auch die zweite Baseline-Probe von jedem Individuum kombiniert werden, um größere Veränderungen im Zusammenhang mit HBOT und nicht mit zeitlichen / Retest-Effekten zu erkennen.

## SCHLÜSSE

---

Zum ersten Mal beim Menschen liefert die Studie den direkten Nachweis, dass HBOT mit Transkriptomveränderungen in Vollblutproben assoziiert ist. Unsere Ergebnisse haben signifikante Veränderungen in spezifischen Genexpressionen von normal alternden Erwachsenen gezeigt.

## Ergänzende Materialien

---

## Ergänzende Tabelle 1

[Klicken Sie hier, um zu sehen.](#) <sup>(239K, docx)</sup>

## Ergänzende Tabelle 2

[Klicken Sie hier, um zu sehen.](#) <sup>(272K, pdf)</sup>

## BESTÄTIGUNGEN

---

Wir danken Dr. Mechael Kanovsky für die Bearbeitung dieses Manuskripts.

---

Beigetragen von

**AUTORENBEITRÄGE:** Alle Autoren trugen wesentlich zur Vorbereitung dieses Manuskripts bei. HA, FR und ES waren für das Protokoll-Design verantwortlich. HA, ZY, BY, DKM und ES waren für die Rekrutierung der Patienten verantwortlich. Für die Datenerfassung waren HA, ZY, BY, DKM, FR und VD zuständig. HA, FR, VD, CM und ES waren für die Datenanalyse verantwortlich. Alle Autoren überarbeiteten und finalisierten das Manuskript.

---

**INTERESSENKONFLIKTE:** AH, BY, ZY arbeitet für AVIV Scientific LTD. ES ist Aktionär von AVIV Scientific LTD.

**FINANZIERUNG:** Die Studie wurde durch ein Forschungsstipendium des Sagol-Netzwerks für Neurowissenschaften finanziert, das von Herrn Sami Sahol gegründet wurde.

## REFERENZEN

---

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Die Kennzeichen des Alterns. *Zelle*. 2013; 153:1194–217. 10.1016/j.cell.2013.05.039 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Peters MJ, Joehanes R, Pilling LC, Schurmann C, Conneely KN, Powell J, Reinmaa E, Sutphin GL, Zhernakova A, Schramm K, Wilson YA, Kobes S, Tukiainen T, et al. und NABEC / UKBEC Consortium. Die transkriptionelle Landschaft des Alters im peripheren Blut des Menschen. *Nat Commun*. 2015; 6:8570. 10.1038/ncomms9570 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Barth E, Srivastava A, Stojiljkovic M, Frahm C, Axer H, Witte OW, Marz M. Konservierte altersbedingte Signaturen von Seneszenz und Entzündung in verschiedenen Geweben und Arten. *Altern (Albany NY)*. 2019; 11:8556-72. 10.18632/aging.102345 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Kalabrien E, Mazza EM, Dyar KA, Pogliaghi S, Bruseghini P, Morandi C, Salvagno GL, Gelati M, Guidi GC, Biciato S, Schiaffino S, Schena F, Capelli C. Aging: a portrait from gene expression profile in blood cells. *Altern (Albany NY)*. 2016; 8:1802–21. 10.18632/aging.101016 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Cimino F, Balestra C, Germonpré P, De Bels D, Tillmans F, Saija A, Speciale A, Virgili F. Gepulster hoher Sauerstoff induziert eine hypoxische Reaktion in menschlichen Nabelschnurendothelzellen und beim Menschen. *J Appl Physiol (1985)*. 2012; 113:1684–89. 10.1152/jappphysiol.00922.2012 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Sunkari VG, Lind F, Botusan IR, Kashif A, Liu ZJ, Ylä-Herttuala S, Brismar K, Velazquez O, Catrina SB. Die hyperbare Sauerstofftherapie aktiviert den hypoxie-induzierbaren Faktor 1 (HIF-1), der zu einer verbesserten Wundheilung bei diabetischen Mäusen beiträgt. *Wundreparatur Regen*. 2015; 23:98-103 10.1111/wrr.12253 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM, Moore JS, Hunt TK, Hauer-Jensen M, Velazquez OC, Thom SR. Hyperbarer Sauerstoff stimuliert das Wachstum und die Differenzierung vaskulogener Stammzellen in vivo. *J Appl Physiol (1985)*. 2009; 106:711–28. 10.1152/jappphysiol.91054.2008 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Yang Y, Wei H, Zhou X, Zhang F, Wang C. Hyperbarer Sauerstoff fördert die Proliferation neuraler Stammzellen durch Aktivierung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors / extrazellulärer signalregulierter Kinase-Signalisierung nach traumatischer Hirnverletzung. *Neuroreport*. 2017; 28:1232-38 10.1097/WNR.0000000000000901 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Fife CE, Eckert KA, Carter MJ. Ein Update zur angemessenen Rolle von hyperbarem Sauerstoff: Indikationen und Evidenz. *Plast Reconstr Surg*. 2016; 138:107S–16S. 10.1097/PRS.0000000000002714 [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Hadanny A, Daniel-Kotovskiy M, Suzin G, Boussi-Gross R, Catalogna M, Dagan K, Hachmo Y, Abu Hamed R, Sasson E, Fishlev G, Lang E, Polak N, Doenyas K, et al. Kognitive Verbesserung gesunder älterer Erwachsener mit hyperbarem Sauerstoff: eine randomisierte kontrollierte Studie. *Altern (Albany NY)*. 2020; 12:13740–61. 10.18632/aging.103571 [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Oh S, Lee E, Lee J, Lim Y, Kim J, Woo S. Comparison of the effects of 40% oxygen and two atmospheric absolute air pressure conditions on stress-induced premature senescence of normal human diploid fibroblasts. *Cell Stress Chaperones*. 2008; 13:447–58. 10.1007/s12192-008-0041-5 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Chen Y, Nadi NS, Chavko M, Auken CR, McCarron RM. Microarray analysis of gene expression in rat cortical neurons exposed to hyperbaric air and oxygen. *Neurochem Res*. 2009; 34:1047–56. 10.1007/s11064-008-9873-8 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Godman CA, Chheda KP, Hightower LE, Perdrizet G, Shin DG, Giardina C. Hyperbaric oxygen induces a cytoprotective and angiogenic response in human microvascular endothelial cells. *Cell Stress Chaperones*. 2010; 15:431–42. 10.1007/s12192-009-0159-0 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Kendall AC, Whatmore JL, Harries LW, Winyard PG, Eggleton P, Smerdon GR. Different oxygen treatment pressures alter inflammatory gene expression in human endothelial cells. *Undersea Hyperb Med*. 2013; 40:115–23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1995; 57:289–300. [[Google Scholar](#)]
16. Shamir R, Maron-Katz A, Tanay A, Linhart C, Steinfeld I, Sharan R, Shiloh Y, Elkon R. EXPANDER--an integrative program suite for microarray data analysis. *BMC Bioinformatics*. 2005; 6:232. 10.1186/1471-2105-6-232 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Ishii Y, Miyayama Y, Shimojo H, Ushida T, Tateishi T. Effects of hyperbaric oxygen on procollagen messenger RNA levels and collagen synthesis in the healing of rat tendon laceration. *Tissue Eng*. 1999; 5:279–86. 10.1089/ten.1999.5.279 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

18. Yang JT, Chang CN, Lee TH, Lin TN, Hsu JC, Hsu YH, Wu JH. Hyperbaric oxygen treatment decreases post-ischemic neurotrophin-3 mRNA down-regulation in the rat hippocampus. *Neuroreport*. 2001; 12:3589–92. 10.1097/00001756-200111160-00043 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Lin S, Shyu KG, Lee CC, Wang BW, Chang CC, Liu YC, Huang FY, Chang H. Hyperbaric oxygen selectively induces angiopoietin-2 in human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 296:710–15. 10.1016/s0006-291x(02)00924-5 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Freiburger J, Coulombe K, Suliman H, Carraway M, Piantadosi C. Superoxide dismutase responds to hyperoxia in rat hippocampus. *Undersea Hyperb Med*. 2004; 31:227–32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Yu Y, Matsuyama Y, Yanase M, Ito S, Adachi K, Satake K, Ishiguro N, Kiuchi K. Effects of hyperbaric oxygen on GDNF expression and apoptosis in spinal cord injury. *Neuroreport*. 2004; 15:2369–73. 10.1097/00001756-200410250-00014 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Takeyama N, Sakai H, Ohtake H, Mashitori H, Tamai K, Saotome K. Effects of hyperbaric oxygen on gene expressions of procollagen, matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in injured medial collateral ligament and anterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2007; 15:443–52. 10.1007/s00167-006-0241-4 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Sun L, Marti HH, Veltkamp R. Hyperbaric oxygen reduces tissue hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2008; 39:1000–1006. 10.1161/STROKEAHA.107.490599 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Romero-Valdovinos M, Cárdenas-Mejía A, Gutiérrez-Gómez C, Flisser A, Kawa-Karasik S, Ortiz-Monasterio F. Keloid skin scars: the influence of hyperbaric oxygenation on fibroblast growth and on the expression of messenger RNA for insulin like growth factor and for transforming growth factor. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2011; 47:421–24. 10.1007/s11626-011-9418-3 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Gajendrareddy PK, Sen CK, Horan MP, Marucha PT. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates stress-impaired dermal wound healing. *Brain Behav Immun*. 2005; 19:217–22. 10.1016/j.bbi.2004.09.003 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Allen CB, Schneider BK, White CW. Limitations to oxygen diffusion and equilibration in in vitro cell exposure systems in hyperoxia and hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001; 281:L1021–27. 10.1152/ajplung.2001.281.4.L1021 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Place TL, Domann FE, Case AJ. Limitations of oxygen delivery to cells in culture: An underappreciated problem in basic and translational research. *Free Radic Biol Med*. 2017; 113:311–22. 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.003 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Ortiz-Prado E, Dunn JF, Vasconez J, Castillo D, Viscor G. Partial pressure of oxygen in the human body: a general review. *Am J Blood Res*. 2019; 9:1–14. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Carreau A, El Hafny-Rahbi B, Matejuk A, Grillon C, Kieda C. Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? Small molecules and hypoxia. *J Cell Mol Med*. 2011; 15:1239–53. 10.1111/j.1582-4934.2011.01258.x [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Boussi-Gross R, Golan H, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, Friedman M, Hoofien D, Shlamkovitch N, Ben-Jacob E, Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy can improve post concussion syndrome years after mild traumatic brain injury - randomized prospective trial. *PLoS One*. 2013; 8:e79995. 10.1371/journal.pone.0079995 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



31. Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, Kliakhandler K, Kamiager I, Gal N, Friedman M, Ben-Jacob E, Golan H. Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients--randomized, prospective trial. *PLoS One*. 2013; 8:e53716. 10.1371/journal.pone.0053716 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Mukherjee A, Raison M, Sahni T, Arya A, Lambert J, Marois P, James PB, Parent A, Ballaz L. Intensive rehabilitation combined with HBO2 therapy in children with cerebral palsy: a controlled longitudinal study. *Undersea Hyperb Med*. 2014; 41:77–85. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Hadanny A, Golan H, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Suzin G, Ben-Jacob E, Efrati S. Hyperbaric oxygen can induce neuroplasticity and improve cognitive functions of patients suffering from anoxic brain damage. *Restor Neurol Neurosci*. 2015; 33:471–86. 10.3233/RNN-150517 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Tal S, Hadanny A, Berkovitz N, Sasson E, Ben-Jacob E, Efrati S. Hyperbaric oxygen may induce angiogenesis in patients suffering from prolonged post-concussion syndrome due to traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 2015; 33:943–51. 10.3233/RNN-150585 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Hadanny A, Rittblat M, Bitterman M, May-Raz I, Suzin G, Boussi-Gross R, Zemel Y, Bechor Y, Catalogna M, Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of post-stroke patients - a retrospective analysis. *Restor Neurol Neurosci*. 2020; 38:93–107. 10.3233/RNN-190959 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Tal S, Hadanny A, Sasson E, Suzin G, Efrati S. Hyperbaric Oxygen Therapy Can Induce Angiogenesis and Regeneration of Nerve Fibers in Traumatic Brain Injury Patients. *Front Hum Neurosci*. 2017; 11:508. 10.3389/fnhum.2017.00508 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Le W. Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. *UHMS*. 2008; 12th edition:215–18. [[Google Scholar](#)]
38. Efrati S, Golan H, Bechor Y, Faran Y, Daphna-Tekoah S, Sekler G, Fishlev G, Ablin JN, Bergan J, Volkov O, Friedman M, Ben-Jacob E, Buskila D. Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome--prospective clinical trial. *PLoS One*. 2015; 10:e0127012. 10.1371/journal.pone.0127012 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Hadanny A, Bechor Y, Catalogna M, Daphna-Tekoah S, Sigal T, Cohenpour M, Lev-Wiesel R, Efrati S. Hyperbaric Oxygen Therapy Can Induce Neuroplasticity and Significant Clinical Improvement in Patients Suffering From Fibromyalgia With a History of Childhood Sexual Abuse-Randomized Controlled Trial. *Front Psychol*. 2018; 9:2495. 10.3389/fpsyg.2018.02495 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Shapira R, Efrati S, Ashery U. Hyperbaric oxygen therapy as a new treatment approach for Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2018; 13:817–18. 10.4103/1673-5374.232475 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Flachsbar F, Dose J, Gentschew L, Geismann C, Caliebe A, Knecht C, Nygaard M, Badarinarayan N, ElSharawy A, May S, Luzius A, Torres GG, Jentzsch M, et al. Identification and characterization of two functional variants in the human longevity gene FOXO3. *Nat Commun*. 2017; 8:2063. 10.1038/s41467-017-02183-y [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Flachsbar F, Caliebe A, Kleindorp R, Blanché H, von Eller-Eberstein H, Nikolaus S, Schreiber S, Nebel A. Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106:2700–705. 10.1073/pnas.0809594106 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Soerensen M, Dato S, Christensen K, McGue M, Stevnsner T, Bohr VA, Christiansen L. Replication of an association of variation in the FOXO3A gene with human longevity using both case-control and longitudinal data. *Aging Cell*. 2010; 9:1010–17. 10.1111/j.1474-9726.2010.00627.x [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Balogh P, Adelman ER, Pluvinaige JV, Capaldo BJ, Freeman KC, Singh S, Elagib KE, Nakamura Y, Kurita R, Sashida G, Zunder ER, Li H, Gru AA, et al. *RUNX3* levels in human hematopoietic progenitors are regulated by aging and dictate erythroid-myeloid balance. *Haematologica*. 2020; 105:905–13. 10.3324/haematol.2018.208918 [[PMC free article](#)]

[\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

45. Hadanny A, Efrati S. The Hyperoxic-Hypoxic Paradox. *Biomolecules*. 2020; 10:958. 10.3390/biom10060958 [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

46. Albrecht C, Viturro E. The ABCA subfamily--gene and protein structures, functions and associated hereditary diseases. *Pflugers Arch*. 2007; 453:581–89. 10.1007/s00424-006-0047-8 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

47. Hlavata I, Mohelnikova-Duchonova B, Vaclavikova R, Liska V, Pitule P, Novak P, Bruha J, Vycital O, Holubec L, Treska V, Vodicka P, Soucek P. The role of ABC transporters in progression and clinical outcome of colorectal cancer. *Mutagenesis*. 2012; 27:187–96. 10.1093/mutage/ger075 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

48. Knight HM, Pickard BS, Maclean A, Malloy MP, Soares DC, McRae AF, Condie A, White A, Hawkins W, McGhee K, van Beck M, MacIntyre DJ, Starr JM, et al. A cytogenetic abnormality and rare coding variants identify ABCA13 as a candidate gene in schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Am J Hum Genet*. 2009; 85:833–46. 10.1016/j.ajhg.2009.11.003 [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

49. Barbet R, Peiffer I, Hutchins JR, Hatzfeld A, Garrido E, Hatzfeld JA. Expression of the 49 human ATP binding cassette (ABC) genes in pluripotent embryonic stem cells and in early- and late-stage multipotent mesenchymal stem cells: possible role of ABC plasma membrane transporters in maintaining human stem cell pluripotency. *Cell Cycle*. 2012; 11:1611–20. 10.4161/cc.20023 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

50. Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, Goldstein LJ, Thom LH, Buerk DG. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290:H1378–86. 10.1152/ajpheart.00888.2005 [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

51. Peña-Villalobos I, Casanova-Maldonado I, Lois P, Prieto C, Pizarro C, Lattus J, Osorio G, Palma V. Hyperbaric Oxygen Increases Stem Cell Proliferation, Angiogenesis and Wound-Healing Ability of WJ-MSCs in Diabetic Mice. *Front Physiol*. 2018; 9:995. 10.3389/fphys.2018.00995 [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)