ZASTOSOWANIE MEZENCHYMALNYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH W MEDYCYNIE REGENERACYJNEJ – PRZEGLĄD BADAŃ

THE USE OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN REGENERATIVE MEDICINE – A REVIEW OF RESEARCH

Marzanna Mziray¹, Regina Żuralska¹, Przemysław Domagała², Danuta Postrożny¹

¹ Zakład Pielęgniarstwa Społecznego i Promocji Zdrowia
Gdański Uniwersytet Medyczny

² Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego
Gdański Uniwersytet Medyczny

DOI: <https://doi.org/10.20883/pielpol.2018.22>

STRESZCZENIE

Mezenchymalne komórki macierzyste dzięki swym wyjątkowym właściwościom do odnawiania się i różnicowania w różne linie komórkowe budzą wielkie nadzieje co do zastosowania w medycynie regeneracyjnej. W niniejszej pracy w oparciu o przegląd literatury przedstawiano dane dotyczące komórek macierzystych i ich możliwego zastosowania w leczeniu lub niwelowaniu skutków takich przypadłości, jak choroby tkanki chrzęstnej, układu sercowo-naczyniowego, układu nerwowego, wątroby, cukrzycy typu 1 oraz rany przewlekłe. Przedstawione badania wskazują jednak na to, iż aby terapia z udziałem MSC stała się podstawową opcją w leczeniu klinicznym, konieczne są dalsze prace nad tymi komórkami i dokładniejsze zrozumienie interakcji między związanymi z nimi procesami a chorobami do tej pory nieuleczalnymi.

SŁOWA KLUCZOWE: komórki macierzyste, choroby układu nerwowego, rany przewlekłe, terapia komórkowa i tkankowa.

ABSTRACT

Mesenchymal stem cells (MSC) through their unique properties to renew and differentiate into various cell lines are great expectation for use in regenerative medicine. In this paper based on a literature review, data on cells and their potential use in treatment or minimizing complications of diseases such as cartilage disorders, cardiovascular diseases, nervous system diseases, liver diseases, diabetes type 1 and chronic wounds were presented. However, the studies indicate that to make therapy involving the MSC a primary option for clinical treatment further research on these cells and more accurate understanding of the interaction between the related processes and diseases so far incurable are necessary.

KEYWORDS: multipotent stem cells, cardiovascular diseases, chronic wounds, cell- and tissue-based therapy.

Mezenchymalne komórki macierzyste

Mezenchymalne komórki macierzyste (ang. *mesenchymal stem cells* – MSC) są multipotencjalnymi, samoodnawiającymi się komórkami niehematopoetycznymi obecnymi w wielu tkankach organizmu [1, 2]. Mezenchyma jest rozwijającą się tkanką łączną zarodka, wywodzącą się głównie z mezodermy. U kręgowców mezoderma powstająca w procesie gastrulacji daje początek tkance łącznej, chrząstce, kościom, ścięgnom, mięśniom, strunie grzbietowej, krwi, szpikowi kostnemu, limfie, nabłonkowi naczyń krwionośnych i limfatycznych, pokrywającemu jamy ciała, wyściełającemu nerki, moczowody, gonady, przewody płciowe, korę nadnerczy i innym tkankom. Wiele tkanek mezenchymalnych zawiera komórki prekursorowe ukierunkowane na różnicowanie w określony sposób, które mogą uczestniczyć w miej-

scowej regeneracji tkanek, np. prekursory chondrocytów w chrząstkach, prekursory osteocytów w kościach czy prekursory adipocytów w tkance tłuszczowej. W mezenchymie znajdują się również komórki, które nie są ukierunkowane na konkretne potomne linie komórkowe, np. komórki kości, chrząstki, mięśni i komórki tłuszczowe. Mezenchymalne komórki macierzyste stanowią populację komórek prekursorowych, które charakteryzują się jak inne komórki macierzyste zdolnością do samoodnawiania, czyli posiadają skłonność wytwarzania komórki potomnej podobnej do komórki macierzystej. Pojedyncza komórka ma zdolność różnicowania się w wiele linii komórkowych, a *in vivo* komórki te są zdolne do odtwarzania tkanek, w które mogą się różnicować [3].

Udowodniono istnienie wielu źródeł, z których można wyizolować MSC. Pierwszym, najczęściej wyko-

rzystywanym jest szpik kostny. Kolejnym dostępnym miejscem rezydowania MSC jest tkanka tłuszczowa, której komórki mogą być pobierane w trakcie liposukcji. Mezenchymalne komórki macierzyste zostały odkryte także w pępowinie (tkance łącznej zwanej galareta Whartona), krwi pępowinowej, łożysku, miazdze zębów mlecznych, płynie maziowym, więzadłe przyzębowym, migdałkach, przytarczycy, mięśniach szkieletowych [4], oponie twardej, chrząstce, skórze, cebulce włosa [5], a nawet we krwi menstruacyjnej [6].

Medycyna regeneracyjna jest nową rozwijającą się gałęzią medycyny, która dzięki nowoczesnym technologiom wykorzystuje komórki macierzyste do odtwarzania prawidłowej funkcji tkanki bądź narządu. Uzyskane wyniki badań przeprowadzonych na całym świecie niosą nadzieje na leczenie wielu schorzeń ortopedycznych, kardiologicznych, związanych z funkcją wątroby, trzustki czy OUN [7, 8].

MSC w regeneracji układu chrzęstno-kostnego i leczeniu wrodzonych zaburzeń biosyntezy kolagenu

Mezenchymalne komórki macierzyste szpiku mają potwierdzony badaniami *in vitro* potencjał chondro- i osteogeny [9]. Wakitani i wsp. [10] uzyskane w hodowli mezenchymalne komórki macierzyste szpiku zaaplikowali królikom w miejsce sztucznie wytworzonego ubytku chrząstno-kostnego na powierzchni nośnej stawu kolanowego. W miejscu podania zawiesiny komórek mezenchymalnych zaobserwowano stopniowe formowanie chrząstki szklistej i pochrzęstnej tkanki kostnej. Nowo formowana chrząstka uzyskała właściwości histologiczne i mechaniczne zbliżone do zdrowej chrząstki stawu kolanowego badanych zwierząt.

Obiecujące wyniki uzyskano w badaniu klinicznym, w którym uczestniczyli chorzy z *osteoarthritis* (OA) poddani leczniczej osteotomii kości piszczelowej z powodu zaawansowanych zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego. Autologiczne mezenchymalne komórki macierzyste szpiku transplantowano w okolice ubytków chrzęstnych powierzchni stawowej kolana. W 42. tygodniu po implantacji mezenchymalnych komórek ubytki w chrząstce stawowej operowanych pacjentów wypełnione były częściowo tkanką zbliżoną histologicznie do chrząstki szklistej [11].

Z kolei Gillot i wsp. transplantowali mezenchymalne komórki macierzyste myszom chorym na *osteogenesis imperfecta* (OI). Badania te wykazały, że transplantologia MSC znacznie obniżyła u myszy częstość występowania złamań i nieprawidłowości w budowie szkieletu [12].

Opierając się na opublikowanych uprzednio obiecujących pracach doświadczalnych prowadzonych na modelu zwierzęcym u myszy z *osteogenesis imper-*

fecta [12, 13], Horwitz i wsp. [14] przeprowadzili allogeniczne przeszczepianie szpiku kostnego u trojga dzieci z ciężką postacią OI. W tym przypadku przeszczepiony szpik kostny był źródłem komórek macierzystych dających początek osteoblastom syntetyzującym prawidłowy kolagen i regulującym w sposób fizjologiczny metabolizm kości. U pacjentów poddanych transplantacji uzyskano małą, lecz znamioną statystycznie poprawę w zawartości składników mineralnych kości. Zaobserwowano również zwiększenie liczby osteoblastów przy spadku liczby osteoklastów i zmniejszeniu szybkości obrotu kostnego oraz normalizację struktury histologicznej kości. Klinicznie u dzieci poddanych transplantologii szpiku podczas kilkumiesięcznej obserwacji po przeszczepie wykazano lepszy przyrost długości ciała oraz spadek złamań patologicznych kości.

Badania nad zastosowaniem komórek macierzystych w *osteogenesis imperfecta* prowadzili także Le Blanc i wsp. Transportowali oni przez żyłą pępowinową allogeniczne MSC otrzymane z wątroby do 32-tygodniowego płodu z OI. Komórki macierzyste wykazywały różnicowanie w kierunku komórek kostnych, które zachowywały swój fenotyp przez dłuższy czas [15].

MSC w regeneracji układu sercowo-naczyniowego

Mezenchymalne komórki macierzyste są także obiecującym kandydatem do zastosowania w regeneracji mięśnia sercowego. Pojawiło się wiele badań udowadniających, że możliwe jest wyizolowanie linii komórek kardiomiogennych wywodzących się z komórek macierzystych szpiku kostnego czy krwi pępowinowej. W warunkach hodowli z dodatkiem czynnika demetylującego – 5-azacytydyny – komórki macierzyste zarówno szpiku kostnego, jak i krwi pępowinowej różnicują się w komórki o morfologii zbliżonej do fibroblasta, a w kolejnych pasażach – w kardiomiocyta [16–18]. Autologiczna transplantacja komórek macierzystych szpiku w miejsce blizny pozawałowej prowadzi do poprawy funkcji uszkodzonego w skutek niedokrwienia mięśnia sercowego. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że mezenchymalne komórki macierzyste szpiku implantowane w okolicę blizny pozawałowej różnicują się w kardiomiocyty oraz promują neoangiogenezę w strefie niedokrwienia.

Inne badania udowodniły, iż jednojądrzaste komórki macierzyste mogą różnicować się w komórki śródbłonna i brać udział w formowaniu struktur naczyniowych, co może być efektywnie wykorzystane dla neowaskularyzacji niedokrwionych tkanek. Miejscowe podanie jednojądrzastych komórek wyizolowanych ze szpiku kostnego do mięśni niedokrwionej kończyny królika skutkowało nowotworzeniem naczyń i powstaniem

funkcjonalnego krążenia obocznego [19–21]. Po dośrobowym podaniu progenitorowych komórek śródbłonna (ang. *endothelial progenitor cells* – EPC) wyizolowanych z krwi obwodowej uzyskano znaczną poprawę przepływu krwi i wzrost gęstości kapilarów w kończynach myszy z wrodzonym upośledzeniem procesu angiogenezy [22]. Podane dożylnie EPC różnicują się w dojrzałe komórki śródbłonna i uczestniczą w nowotworzeniu naczyń w strefie zawału mięśnia sercowego u szczurów [23]. Neoangiogeneza w niedokrwionym obszarze mięśnia sercowego hamuje apoptozę kardiomiocytów i niekorzystną przebudowę strukturalną żywej tkanki sercowej oraz poprawia funkcje hemodynamiczne serca [24].

Korzystny efekt implantacji komórek macierzystych szpiku kostnego w obręb tkanki serca objętej zawałem wykazali w badaniach przedklinicznych na zwierzętach Shake i wsp. [25]. Transplantacja MSC zapobiegła niekorzystnej przebudowie *myocardium* i zmniejszyła stopień pozawałowej dysfunkcji skurczowej mięśnia sercowego.

Badania kliniczne nad wykorzystaniem komórek macierzystych w leczeniu zawału serca po raz pierwszy przeprowadzili Strauer i wsp. [26]. Uprzednio wyizolowane ze szpiku kostnego chorych BMC (ang. *bone marrow mononuclear cells*) zostały wprowadzone do obszaru martwicy mięśnia sercowego metodą przezskórnej wewnętrznej angioplastyki wieńcowej (ang. *percutaneous transluminal coronary angioplasty* – PTCA) przez naczynie wieńcowe, którego zamknięcie spowodowało zawał mięśnia sercowego. Obserwacji poddano dwie 10-osobowe grupy chorych po przebytym zawałe mięśnia sercowego. Pierwsza grupa została poddana tylko PTCA, a druga grupa dodatkowo otrzymała BMC. Po 3 miesiącach w grupie, która otrzymała BMC, w badaniu hemodynamicznym stwierdzono znaczną poprawę dynamiki lewej komory, a także istotne zwiększenie perfuzji mięśnia sercowego potwierdzone scyntyografią serca z użyciem izotopu talu (Tl^{207}).

Wyraźną poprawę krążenia wieńcowego widoczną w scyntygrafii pooperacyjnej wykazano w badaniu klinicznym przeprowadzonym w Japonii, w którym uczestniczyło 5 chorych. Zostali oni poddani operacyjnemu pomostowaniu naczyń wieńcowych, łącznie z autologiczną transplantacją komórek szpiku kostnego w obszar mięśnia sercowego nieobjętego pomostowaniem. Badania obrazowe i laboratoryjne nie wykazały niekorzystnych następstw w terapii u chorych uczestniczących w tym badaniu [27].

MSC w regeneracji układu nerwowego

Współczesne technologie pozwalają podejmować działania zmierzające do wypracowania nowych strategii terapii komórkowej w chorobach neurodegeneracyjnych w modelu ksenograficznym, czyli u zwierząt, ale z za-

stosowaniem ludzkich komórek jednojądrzastych. Osiągnięto już pewne sukcesy w leczeniu takich schorzeń, jak parkinsonizm [28], choroba Huntingtona [29] czy stwardnienie zanikowe boczne [30]. Pewnym optymizmem napawają także wyniki badania w zakresie terapii komórkowej udaru niedokrwionego mózgu przeprowadzone na modelach zwierzęcych. Interesujące efekty uzyskano w badaniach, w których wywoływano przejściowe godzinne niedokrwienie OUN u szczurów przez chirurgiczne zamknięcie tętnicy środkowej mózgu. Po 48 godzinach od chwili wystąpienia udaru podawano zwierzętom dożylnie komórki ludzkiej krwi pępowinowej wzbogacone we frakcję niehematopoetycznych komórek macierzystych (CD45–, CD34–). W badaniu histologicznym uwidoczniło się obecność ludzkich komórek w obszarze niedokrwienia oraz znaczną gęstość włókien nerwowych penetrujących strefę uszkodzenia, pochodzących z nieuszkodzonych struktur. Zaobserwowano również około 50-procentowe zmniejszenie obszaru martwicy w stosunku do grupy kontrolnej szczurów. W przeprowadzonych czynnościowych testach behawioralnych zwierzęta leczone komórkami ludzkiej krwi pępowinowej wykazywały znaczącą poprawę stanu ruchowego w porównaniu z grupą kontrolną [31].

Podjęto też próby kliniczne mające na celu leczenie pacjentów z udarem niedokrwionym mózgu z użyciem komórek macierzystych zawartych we frakcji komórek jednojądrzastych. Mimo osiągnięcia spektakularnych efektów takiej terapii w modelach zwierzęcych, u ludzi na razie uzyskuje się – porównując z pacjentami leczonymi w sposób konwencjonalny – tylko częściową poprawę stanu neurologicznego [32].

Szczególną grupę stanowią osoby młode z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, najczęściej w wyniku urazu. Także w tych przypadkach odnotowano zauważalną różnicę efektu terapeutycznego osiąganego w modelach zwierzęcych i ludzkim. W przeprowadzonych pierwszych próbach klinicznych stwierdzono ograniczoną poprawę czuciową i ruchową po podaniu komórek macierzystych. Wyniki tych pionierskich jeszcze badań wskazują, że pełna rekonstrukcja połączeń nerwowych i odbudowa uszkodzonej tkanki nerwowej wymagają dalszych prac nad optymalizacją protokołów badawczych, ukierunkowanych na zastosowanie właściwej frakcji lub mieszaniny, wyizolowanych z organizmu pacjenta, komórek macierzystych i/lub progenitorowych [33, 34].

MSC w regeneracji wątroby

Przeprowadzone w wielu ośrodkach badania wskazują, iż mezenchymalne komórki macierzyste są zdolne do różnicowania w kierunku komórek wytwarzających albuminę, podobnych do hepatocytów. Mogą one być

hodowane *in vitro* przez dłuższy okres bez właściwości różnicujących, w odróżnieniu od hematopoetycznych komórek macierzystych. Ponieważ są podatne na modyfikacje genetyczne, mogą więc być pozyskane od pacjenta z wrodzonym defektem wątroby, a następnie poddane procedurom inżynierii genetycznej w celu poprawienia występujących zmian. Komórki te mogą być następnie namnażane i wykorzystane do wykonania przeszczepu. Udowodniono także, że MSC są zdolne do wytwarzania czynników stymulujących endogenne komórki parenchymalne, co może mieć ważne znaczenie w regeneracji tkanek. Podczas innych badań *in vitro* wykazano, że w odpowiednich warunkach środowiskowych MSC są zdolne do różnicowania w komórki podobne do hepatocytów. W eksperymentach na modelach zwierzęcych wykazano także, że MSC zwiększają degradację matrycy włóknistej, prawdopodobnie poprzez zwiększenie ekspresji metaloproteinaz. Badania te wskazują na możliwość zastosowania MSC w przypadku zwłóknienia wątroby [35].

Mizuguchi i wsp., prowadząc hodowlę mezenchymalnych komórek macierzystych szpiku kostnego razem z pierwotnymi hepatocytami, otrzymali długoterminowy funkcjonalny model wątroby *in vitro*. Powstało kilka teorii na temat mechanizmu tego procesu. Białka Jagged1 i Notch były uważane za niezbędne podczas procesu różnicowania, jednak ostatnie doniesienia wskazują na to, że samo zastosowanie kokultury z komórkami wątrobowymi indukuje powstawanie hepatocytów z komórek wątrobowych [36].

MSC w terapii cukrzycy typu 1 i jej powikłań

Naukowcy prowadzący badania [37–39] mające na celu otrzymanie komórek beta wysp trzustkowych przydatnych w terapii komórkowej cukrzycy typu 1 uwzględniają embrionalne komórki macierzyste (ang. *embryonic stem cells* – ESC). W warunkach *in vitro* otrzymano z nich komórki o wysokiej ekspresji insuliny. Proces ten nie jest jednak efektywny, ponieważ spontanicznie z ESC powstaje tylko 1–3% komórek beta wysp trzustkowych wykazujących wrażliwość na wzrost stężenia glukozy w medium. Uzyskanie większej liczby komórek beta tą drogą jest złożone [40].

Chen i wsp. [41] zróżnicowali MSC pochodzące ze szpiku kostnego do komórek, które w warunkach *in vitro* indukowały wydzielanie insuliny zależne od stężenia glukozy. Powstałe komórki po wszczepieniu szczurom z wywołaną cukrzycą streptozotocynową obniżyły stężenie glukozy [42]. Dalsze badania na myszach dowiodły, że endometrialne MSC mają potencjał do różnicowania się w kierunku komórek wydzielających insulinę, a dodatkowo mogą współuczestniczyć w sekrecji insuliny i efektywnie kontrolować stężenie glukozy we krwi.

Fiotina i wsp. zauważyli natomiast, że allogeniczne MSC są zdolne do projekcji komórek wyspowych, opóźniając początek choroby u myszy w stanie przedcukrzycowym oraz wyrównując hiperglikemię w jej początkowym stadium [40].

Duży potencjał w regeneracji komórek wyspowych wykazują komórki macierzyste krwi pępowinowej. W doświadczeniu na myszach komórki te pozwalały obniżyć stężenie glukozy we krwi, zwiększając przeżywalność w cukrzycy zarówno typu 1, jak i typu 2, a także powodowały cofanie się wywołanych cukrzycą zmian w nerkach (działanie regeneracyjne w miększu nerek i ich nerwach) [43].

Wykorzystanie komórek macierzystych może obejmować nie tylko ustabilizowanie glikemii, ale leczenie przewlekłych powikłań narządowych. W doświadczeniu na szczurach z kardiomiopatią cukrzycową podane dożylnie MSC szpiku kostnego, zróżnicowane do kardiomiocytów, potrafiły indukować miogenezę i angiogenezę poprzez uwalnianie różnych czynników angiogenicznych, mitogennych czy antyapoptozowych, co poprawiało funkcjonowanie serca [44]. Uwalnianie przez MSC czynników angiogenicznych może być także wykorzystane w leczeniu niedokrwienia kończyn dolnych w przebiegu cukrzycy [45]. Skuteczność MSC potwierdzono również w leczeniu i prewencji nefropatii cukrzycowej. Wszczepienie ich myszom z cukrzycą NOD spowodowało zróżnicowanie się MSC do komórek nerkowych oraz ograniczenie odpowiedzi immunologicznej, poprawę funkcjonowania nerek i przesączania kłębuszkowego. Mechanizm tego zjawiska jest niejasny, choć można je tłumaczyć różnicowaniem się MSC do wytwarzających insulinę komórek beta oraz wtórnym obniżeniem stężenia glukozy w surowicy i w efekcie zmniejszeniem glikozurii [46, 47]. Zdolność MSC do wytwarzania zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *basic fibroblast growth factor* – bFGF) oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) może być przydatna w nowej strategii leczenia polineuropatii cukrzycowej [48]. Wszczepienie domięśniowe MSC u szczurów zwiększyło produkcję bFGF oraz VEGF, co spowodowało poprawę współczynnika kapilar w stosunku do włókien mięśniowych.

MSC w leczeniu ran

Zastosowanie komórek macierzystych okazało się także skuteczne podczas leczenia przewlekłych ran. Wu i wsp. wykazali, że iniekcja MSC ze szpiku kostnego w okolicy rany znacznie przyspiesza proces gojenia rany zarówno u myszy zdrowej, jak i u myszy z cukrzycą. Wykazano, że MSC potrafią różnicować się w kierunku różnych typów komórek skóry m.in. w ke-

ratynocyty, pericyty czy komórki endotelialne. Ponadto wydzielają one czynniki parakryne, które pobudzają leczenie ran, takie jak VEGF, IGF-1, EGF, czynnik wzrostu keratynocytów, angiopoetyna, erytropoetyna. Prowadzone badania na komórkach macierzystych z tkanki tłuszczowej wykazały, że wydzielają one podobne związki co komórki pochodzące ze szpiku kostnego. Kim i wsp. wykazali, że komórki macierzyste izolowane z tkanki tłuszczowej stymulują migrację fibroblastów skóry po utworzeniu rany w pierwotnej hodowli fibroblastów. Komórki te wydzielają czynniki wzrostu: FGF, KGF, TGF, HGF oraz VEGF. Badania *in vitro* zostały zweryfikowane na modelu zwierzęcym, ukazując znaczne zmniejszenie rozmiaru rany oraz przyspieszenie regeneracji komórek na obrzeżach rany. Podczas badań zespół ten także udowodnił, że hipoksja zwiększa wytwarzanie czynników wzrostu, a co za tym idzie – przyczynia się do zmniejszania obszaru rany, oraz że MSC wykazują działanie chroniące przed uszkodzającym wpływem promieniowania UVB [49].

Sheng i wsp. ponadto wykazali zdolność MSC do odtwarzania prawidłowej funkcji gruczołów potowych u 5 pacjentów z głębokimi ranami oparzeniowymi. Po 2–12 miesiącach od procedury obserwowali polepszenie funkcji perspiracji we wszystkich obszarach, gdzie zostały wszczepione komórki macierzyste, co wskazuje na to, że komórki te były zaangażowane w proces rekonstrukcji gruczołów potowych [15].

Podsumowanie

Jednym z najbardziej obiecujących kierunków badań w naukach medycznych jest medycyna regeneracyjna, której głównym narzędziem są izolowane komórki macierzyste. Możliwości samoodnawiania się i różnicowania mezenchymalnych komórek macierzystych w różne linie komórkowe sprawia, iż ich wykorzystanie rozważane jest jako atrakcyjne źródło do regeneracji narządów i tkanek. Przedstawione badania wskazują jednak na to, iż aby terapia z udziałem MSC stała się podstawową opcją w leczeniu klinicznym, konieczne są dalsze prace nad tymi komórkami i dokładniejsze zrozumienie interakcji między związanymi z nimi procesami a chorobami do tej pory nieuleczalnymi.

Piśmiennictwo

1. Song L, Tuan RS. Transdifferentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow. *FASEB J*. 2004; 18(9): 980–982.
2. Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells; revisiting history, concepts, and assay. *Cell Stem Cell*. 2008; 2(4): 313–319.
3. Rousfosse CA, Direkze NC, Wright NA. Circulating mesenchymal stem cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004; 36(4): 585–597.
4. Jackson WM, Nesti L, Tuan S. Potential therapeutic applications of musclederived mesenchymalstem and progenitor cells. *Expert Opin Biol Ther*. 2010; 10(4): 505–517.
5. Aronin CEP, Tuan RS. Therapeutic potential of the immunomodulatory activities of adult mesenchymal stem cells. *Birth Def Res. (Part C)* 2010; 90: 67–74.
6. Allickson JG, Sanchez A, Yefimenko N et al. Recent studies assessing the proliferative capability of a novel adult cell identified in menstrual blood. *Open Stem Cell J*. 2011; 3: 4–10.
7. Kanemura Y. Development of cell-processing systems for human stem cells (neural stem cells, mesenchymal stem cells, and IPS cells) for regenerative medicine. *Keio J Med*. 2010; 59 (20): 35–45.
8. Arien-Zakay H, Lazarovici P, Nagler A. Tissue regeneration potential in human umbilical cord blood. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010; 23: 291–303.
9. Pittenger MR, Mackay AM, Beck SC et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999; 284: 143–147.
10. Wakitani S, Goto T, Pineda SJ, Young RG et al. Mesenchymal cell – based repair of large, full – thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am*. 1994; 76: 579–592.
11. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T et al. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002; 10: 199–206 (abst.).
12. Chanda D, Kumar S, Ponnazhagan S. Therapeutic potential of adult one marrow-derived mesenchymal stem cells in diseases of the skeleton. *J Cell Biochem*. 2010; 111: 249–257.
13. Pereira RF, O'Hara MD, Lapter AV et al. Marrow stromal cells as a source of progenitor cells for nonhematopoietic tissues in transgenic mice with a phenotype of osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 1142–1147.
14. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA et al. Transplantation and therapeutic effects of bone marrow – derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med*. 1999; 5: 309–313.
15. Si YL, Zhao YL, Hao HJ et al. MSCs: Biological characteristics, clinical applications and their outstanding concerns. *Aging Res Rev*. 2011; 10: 93–103.
16. Leiden JM. Beating the odds: a cardiomyocyte cell line at last. *J Clin Invest*. 1999; 103: 591–592.
17. Fukuda K. Use of adult marrow mesenchymal stem cell for regeneration of cardiomyocytes. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 32: S25–S27.
18. Martinez EC, Kofidis T. Adult stem cells for cardiac tissue engineering. *J Mol Cell Cardiol*. 2011; 50: 312–319.
19. Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997; 278: 964–967.
20. Bhattacharya V, Mc Sweeney PA, Shi Q et al. Enhanced endothelialization and microvessel formation in polyester grafts seeded with CD34+ bone marrow cells. *Blood*. 2000; 95: 581–585.
21. Shintani S, Murohara T, Ikeda H et al. Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circulation*. 2001; 103: 897–903.
22. Kalka C, Masuda H, Takahashi T et al. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Nat Sci USA*. 2000; 97: 3422–3427.
23. Kawamoto A, Gwon H-C, Iwaguro H et al. Therapeutic neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science*. 2000; 290: 1779–1982.

24. Kocher AA, Schuster MD, Szaboles MJ et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Net Med.* 2001; 7: 430–436.
25. Shake JG, Gruber PJ, Baumgartner WA et al. Mesenchymal stem cell model: engraftment and functional effects. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73: 1919–1926.
26. Strauer BE, Brehm M, Zeus T et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation.* 2002; 106: 1913–1918.
27. Hamano K, Nishida M, Hirata K et al. Local implantation of autologous bone marrow cell for therapeutic angiogenesis in patient with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J.* 2001; 65: 845–847.
28. Suon S, Yang M, Iacovitti L. Adult human bone marrow stromal spheres express neuronal traits in vitro and in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2006; 23: 46–51.
29. Lescaudron L, Unni D, Dunbar GL. Autologous adult bone marrow stem cell transplantation in an animal model of Huntington's disease: behavioral and morphological outcomes. *Int J Neurosci.* 2003; 113: 945–956.
30. Garbuzova-Davis S, Willing AE, Zigova T et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: distribution, migration, and differentiation. *J Hematother Stem Cell Res.* 2003; 12: 255–270.
31. Ratajczak MZ, Machalinski B, Wojakowski W et al. A hypothesis for an embryonic origin of pluripotent Oct-4(+) stem cells in adult bone marrow and other tissues. *Leukemia.* 2007; 21(5): 860–867.
32. Mendonça ML, Freitas GR, Silva SA et al. Safety of intra-arterial autologous bone marrow mononuclear cell transplantation for acute ischemic stroke. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86: 52–55.
33. Kang KS, Kim SW, Oh YH et al. A 37-year-old spinal cord-injured female patient, transplanted of multipotent stem cells from human UC blood, with improved sensory perception and mobility, both functionally and morphologically: a case study. *Cytotherapy.* 2005; 7: 368–373.
34. Moviglia GA, Fernandez Vina R, Brizuela JA et al. Combined protocol of cell therapy for chronic spinal cord injury. Report on the electrical and functional recovery of two patients. *Cytotherapy.* 2006; 8: 202–209.
35. Almeida-Porada G, Zanjani ED, Porada CD. Bone marrow stem cells and liver regeneration. *Exp Hematol.* 2010; 38: 574–580.
36. Snykers S, De Kock J, Rogiers V et al. In vitro differentiation of embryonic and adult stem cells into hepatocytes: state of the art. *Stem Cells.* 2009; 27: 577–605.
37. Gallo R, Gombelli F, Gava B et al. Generation and expansion of multipotent mesenchymal progenitor cells from cultured human pancreatic islets. *Cell Death Different.* 2007; 14: 1860–1871.
38. Alison MR, Poulson R, Forbes S et al. An introduction to stem cells. *J Pathol.* 2002; 197: 419–423.
39. Lee DD, Grossman E, Chong AS et al. Cellular therapies for type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 2008; 40: 147–154.
40. Liew CG, Shah NN, Briston SJ et al. Pax4 enhances beta cell differentiation of human embryonic stem cells. *PLoS ONE.* 2008; 12: e1783.
41. Chen LB, Jiang XB, Yang L. Differentiation of rat marrow mesenchymal stem cells into pancreatic islet beta-cells. *World J Gastroenterol.* 2004; 10: 3016–20.
42. Lee RH, Seo MJ, Reger RL. Multipotent stromal cells from human marrow home to promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic Nod/scid mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 17438–17443.
43. Ende N, Chen R, Reddi AS. Transplantation of human umbilical cord blood cells improves glycemia and glomerular hypertrophy in type 2 diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 321: 168–171.
44. Poornima G, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy. The search for a unifying hypothesis. *Circ Res.* 2006; 98: 596–605.
45. Liao YH, Verchere CB, Warnock GL. Adult stem or progenitor cells in treatment for type I diabetes: current progress. *Can J Surg.* 2007; 50: 137–142.
46. Wegner M, Pietrucha T, Piorńska-Stolzmann M. Terapia komórkowa w leczeniu cukrzycy typu 1 – czy będzie możliwa? *Diabet Prakt.* 2009; 10(4): 157–161.
47. Liew CG. Generation of insulin-producing cells from pluripotent stem cells: from the selection of cell sources to the optimization of protocols. *Rev Diabet Stud.* 2010; 7(2): 82–92.
48. Shibata T, Naruse K, Kamiya H. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves diabetic polyneuropathy in rats. *Diabetes.* 2008; 57: 3099–3107.
49. Kim WS, Park BS, Sung JH. The wound-healing and antioxidant effects of adiposederived stem cells. *Expert Opin Biol Ther.* 2009; 9(7): 879–887.
50. Undale AH, Westendorf JJ, Yaszemski MJ et al. Mesenchymal stem cells for bone repair and metabolic bone diseases. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(10): 893–902.
51. Bajek A, Olkowska J, Drewa T. Mezenchymalne komórki macierzyste narzędziem terapeutycznym w regeneracji tkanek i narządów. *Post Hig Med Dosw.* 2011; 65: 124–132.
52. Opala J. Mezenchymalne komórki macierzyste w transplantologii. *Wiadomości Zootechniczne, R.L.* 2012, 3: 37–43.
53. De Bari C, Kurth TB, Augello A. Mesenchymal stem cells from development to postnatal joint homeostasis, aging and disease. *Birth Def Res. (Part C)* 2010; 23: 257–271.
54. Scharstuhl A, Schewe B, Benz K et al. Chondrogenic potential of human adult mesenchymal stem cells is independent of age of osteoarthritis etiology. *Stem Cells.* 2007; 25: 3244–3251.
55. Khan WS, Johnson DS, Hardingham TE. The potential of stem cells in the treatment of knee cartilage defects. *The Knee.* 2010; 17: 369–374.

Artykuł przyjęty do redakcji: 20.04.2017

Artykuł przyjęty do publikacji: 19.07.2017

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.
Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

Przemysław Domagała
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel.: 58 349 12 92
e-mail: coxbrikasta@gumed.edu.pl
Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego
Gdański Uniwersytet Medyczny