

Received: 2005.01.05
Accepted: 2005.03.03
Published: 2005.04.06

Medycyna oparta o komórki macierzyste

Stem cell medicine

Kazimierz Ostrowski

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie

W tekście są dyskutowane teoretyczne i praktyczne możliwości stosowania komórek macierzystych w medycynie.

Słowa kluczowe: komórki macierzyste • zarodkowe komórki macierzyste

Summary

The theoretical and practical aspects of applying stem cells in medicine are discussed.

Key words: stem cells • ESC • ASC • reprogramming

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7280.pdf

Word count: 2721

Tables: 1

Figures: –

References: 22

Adres autora: prof. dr hab. Kazimierz Ostrowski Katedra i Zakład Histologii i Embriologii AM, ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa, e-mail: kostrows@ib.amwaw.edu.pl

W roku 1998 rozpoczęły się intensywne badania nad zarodkowymi komórkami macierzystymi (ESC – embryonic stem cells), które to badania trwają pomimo licznych kontrowersji do dnia dzisiejszego [15,17].

Organizm człowieka jest zbudowany z około 10^{14} zróżnicowanych komórek, które tworzą tkanki i narządy. Komórki te wchodzące w skład wszystkich narządów, takich jak wątroba, mózgowie, krew czy skóra pełnią dość wąsko zarysowane funkcje.

W zróżnicowanych tkankach i narządach pewien niewielki i niezbyt dobrze – jak dotąd – sprecyzowany ilościowo procent komórek nie jest w pełni zróżnicowany. Są to komórki macierzyste, które zawierają potencjalne możliwości zróżnicowania się w różnych kierunkach [11]. Są to więc komórki multipotencjalne, zbliżone swym wyglą-

dem i możliwościami do komórek zarodkowych. Istnieją poglądy, że komórki macierzyste odpowiednio wykorzystane mogą stworzyć przełomowe możliwości w leczeniu nieuleczalnych do tej pory schorzeń o tle degeneracyjnym, takich jak np. choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona, ale także zmiany wywołane zawałem mięśnia sercowego czy wynaczynieniem krwi do mózgowia.

Jedną z cech zbliżających komórki macierzyste tkanek zróżnicowanych do komórek zarodkowych jest zachowana przez nie zdolność do namnażania się, którą to cechę utraciły komórki wysoko zróżnicowane [9]. Cecha ta pozwala na namnażanie komórek macierzystych w warunkach hodowli tkanek, co stwarza nadzieje na użycie ich w zastępowaniu komórek, utraconych na skutek zmian chorobowych [2]. Na tym założeniu rozbudzone zostały wielkie nadzieje, które zawarte są w haśle „Stem Cells Medicine”.



Nadzieje te choć teoretycznie uzasadnione są na razie dalekie od spełnienia.

Termin „komórki macierzyste” nie jest terminem jednoznacznym. Już z tego co powyżej zostało powiedziane wynika, że istnieją co najmniej dwa rodzaje komórek macierzystych – komórki macierzyste zarodkowe oraz komórki zarodkowe dojrzałe pochodzące ze zróżnicowanych tkanek narządów dojrzałego organizmu.

Zarodkowe komórki macierzyste uzyskuje się z wężła zarodkowego 5-dniowych zarodków człowieka. Zarodki takie przygotowywane techniką zapłodnienia *in vitro* są uzyskiwane do terapii bezpłodnych małżeństw. Po uzyskaniu pożądanej ciąży nadmiar zarodków przechowywanych w zamrażarce ulega po prostu zniszczeniu. Komórki uzyskane z takich zarodków mogą być z pożytkiem użyte do przeszczepienia, po uprzednim zaprogramowaniu ich zróżnicowania się w wybrany rodzaj komórek np. nerwowych, glejowych, mięśniowych, czy komórek wytwarzających insulinę. Są to więc komórki pluripotencjalne. Macierzyste komórki zarodkowe dają się łatwo namnażać w warunkach hodowli tkanek. Tym sposobem uzyskano kilkadziesiąt linii komórek macierzystych zarodkowych, które są doskonale znane, a nawet zostały zaaprobowane przez rząd USA do badań w ramach budżetu federalnego.

Pobieranie zarodkowych komórek macierzystych wzbudziło i nadal wzbudza gorące kontrowersje typu moralno-etycznego [14]. Istnieją bardzo radykalne poglądy uznające 5-dniowe zarodki za istoty ludzkie, których zabijanie jest niegodne, nawet wobec szczytnych zamiarów użycia ich komórek do leczenia nieodwracalnie chorych pacjentów. Oczywiście żadna konferencja naukowa, ani uchwała parlamentu nie rozstrzygnie tej etyczno-moralnej kontrowersji, bez powszechnego uznania celowości tego rodzaju terapii przez szeroko rozumianą opinię danego społeczeństwa.

Wątpliwości wyżej dyskutowane mają niestety swoje uzasadnienie w komercjalizacji współczesnych społeczeństw. Istnieje niebezpieczeństwo skomercjalizowanego klonowania zarodków. Wprowadzenie do „nabytej” od dawczyni komórki jajowej jądra komórkowego pobranego z jakiegokolwiek komórki somatycznej, np. komórek naskórka, przyszłego biorcy komórek macierzystych, prowadzi prostą drogą do klonowania zarodków ludzkich. Taki zarodek byłby teoretycznie idealnym dawcą komórek macierzystych, albowiem jego genom byłby identyczny z genomem przyszłego potencjalnego biorcy. Tym samym uniknęłoby się powstania konfliktu immunologicznego, ponieważ przeszczepione komórki nie byłyby rozpoznane jako komórki „obce”. Klonowanie człowieka jest jednoznacznie i powszechnie odrzucone przez większość społeczeństw świata. Chociaż w prasie pojawiają się sporadycznie doniesienia o dokonaniu procedury klonowania człowieka, doniesienia te spotykają się z powszechnym potępieniem.

Dla dokończenia tej części dyskusji należy powiedzieć, że komórki macierzyste zarodkowe mają słabo wyrażoną antygenowość i po przeszczepieniu biorcy allogeniczemu nie wywołują wyraźnej reakcji gospodarz – przeciwko przeszczepowi [1]. Tym samym nie prowadzą do reakcji odrzucania przeszczepu.

Nie mniej jednak zarodkowe komórki macierzyste mają część swoich genów w stanie aktywnym, a ich produkty w postaci białek znajdują się na powierzchni ich błon komórkowych. Białka te są wykorzystywane jako znaczniki (markery), służące do izolacji tych komórek.

Negatywną stroną przeszczepiania zarodkowych komórek macierzystych jest właśnie ich ogromna pluripotencjalność, co w krańcowych przypadkach może się wyrazić ich przekształceniem w tkankę nowotworową. Teoretycznie i w doświadczeniach na myszach udowodniono możliwość zabezpieczenia się przed tym ryzykiem. Otóż istnieje możliwość wprowadzenia za pośrednictwem transfekcji do genomu zarodkowych komórek tzw. genu „samobójczego” np. kinazy tymidyny. Komórki takie ulegną zniszczeniu pod wpływem podanego antybiotyku zwanego gancyclovirem. Tak można bez ryzyka postąpić, gdyby doszło do niekontrolowanego wzrostu nowotworowego wszczepionych komórek. Gancyclovir nie uszkadza prawidłowych komórek i tkanek.

Należy jednoznacznie stwierdzić, że nie tylko kontrowersje etyczno-moralne stanowić powinny o ostrożnym stosowaniu zarodkowych komórek macierzystych. Po prostu nie potrafimy jeszcze na tym etapie rozwoju nauk biomedycznych sterować w sposób bezpieczny ich różnicowaniem zarówno *in vitro* jak *in vivo*.

W celu uniknięcia komplikacji i dyskusji związanych z użytkowaniem i wykorzystywaniem ludzkich zarodków przystąpiono do badań, których celem ostatecznym miałyby być uzyskanie komórek macierzystych poprzez manipulacje wykonane na komórkach somatycznych, prowadzące do tzw. przeprogramowania ich genomu. Ideą przewodnią tych badań jest zmiana stanu nici chromatynowych w jądrach tych komórek somatycznych, a w szczególności zlikwidowanie tych zmian, które towarzyszą aktywacji genów. Są to zmiany dostrzegalne w badaniach morfologicznych, a polegające na rozluźnieniu struktury chromatyny w obszarze aktywnych genów.

Likwidacja aktywności niektórych genów w komórkach somatycznych ma doprowadzić do ich przekształcenia w komórki macierzyste, analogiczne do zarodkowych komórek macierzystych. Celem nie może być zupełna likwidacja aktywacji wszystkich genów. Mamy oczywiście w pamięci, że niektóre geny zarodkowych komórek macierzystych są aktywne, czego dowodem jest obecność niektórych białek na powierzchni ich błon komórkowych. Jak już wspomniano białka te są wykorzystywane jako znaczniki – markery - służące do identyfikacji i ewentualnej izolacji komórek macierzystych.

Próby przeprogramowania komórek somatycznych w taki sposób, by ich chromatyna uzyskała strukturę i właściwości zarodkowych komórek macierzystych są w toku, ale jeszcze nie zostały uwieńczone powodzeniem. Założeniem teoretycznym jest pogląd, że w cytoplazmie tych komórek, a także w cytoplazmie owocytów znajdują się substancje, które mogłyby wpływać na organizację chromatyny, po wprowadzeniu ich do wnętrza zróżnicowanych komórek somatycznych. Jedną z technik stosowaną w celu sprawdzenia tej hipotezy jest doprowadzenie do fuzji komórki somatycznej z komórkami zarodkowymi lub owocytami,

z których usunięto materiał genetyczny. Przypuszcza się, że macierzyste komórki zarodkowe zawierają w swej cytoplazmie czynniki powodujące przeprogramowanie komórek somatycznych, podobnie do tych, które znajdują się w owocytach. Trudnością techniczną jest mały rozmiar komórek macierzystych, co stwarza z kolei trudności w usuwaniu z nich jądra komórkowego. Dlatego brak jest pewności czy w hybrydzie nie znajduje się – prócz cytoplazmy zarodkowej komórki macierzystej – także część jej materiału genetycznego. Niestety, istnieje ryzyko, że takie hybrydy po wszczepieniu pacjentowi mogłyby zachować się w sposób niedający się przewidzieć i dać początek wzrostowi nowotworowemu.

Ominięto tę trudność w pomysłowy sposób, stwarzając „duże” komórki macierzyste przez fuzję par zarodkowych komórek macierzystych. Uzyskano w ten sposób tetraploidną komórkę macierzystą o dużym jądrze komórkowym. Po fuzji z komórką somatyczną nie dopuszczono do wnikanania tego dużego jądra komórkowego do hybrydy, przez dodanie do środowiska hodowlanego inhibitora powodującego zniszczenie cytoszkieletu. Podczas wirowania pozbywano się z hybrydów ciężkich podwójnych jąder macierzystych komórek zarodkowych, zaś ich cytoplazma wraz z hipotetycznymi czynnikami przeprogramowania pozostawała w hybrydzie. Autorzy dostrzegli cechy szybkiego przeprogramowania chromatyny jąder komórek somatycznych.

Innym podejściem jest użycie homogenatu cytoplazmy komórek macierzystych, który wprowadzany jest do izolowanych komórek somatycznych. Uzyskuje się to przez świadome uszkodzenie błony komórkowej toksyną bakteryjną, powodującą porowatość błony komórkowej. Spreparowane komórki umieszcza się w środowisku zawierającym homogenat cytoplazmy komórek macierzystych, a po 30 minutach zezwala się na regenerację błony komórkowej. W tak potraktowanych fibroblastach pochodzących ze skóry „dostrzeżono cechy charakterystyczne dla zarodkowych komórek macierzystych”.

Przeprogramowanie komórek somatycznych przez tworzenie hybryd z zarodkowymi komórkami macierzystymi, nadal stwarza problemy etyczno-moralne ponieważ istnieje potrzeba uzyskania tych komórek do doświadczeń. W tej sytuacji powstał inny kierunek badań, a mianowicie poszukiwanie i ewentualnie wyizolowanie czynnika, który zmieniłby stan chromatyny w zróżnicowanych komórkach somatycznych. Nici DNA tych komórek są owinięte dookoła rdzenia zbudowanego z histonów. Struktura ta jest luźniejsza w obszarze aktywnych genów. Usiłowania zmierzają w kierunku rozluźnienia tej struktury na całej długości chromosomów. Ponieważ wiadomo, że aktywacja genów jest związana z metylacją histonów, próbuje się stwierdzić różnice w metylacji i modyfikacji histonów w komórkach po fuzji z zarodkowymi komórkami macierzystymi. Czynniki powodujące przeprogramowanie genomu poszukiwane są w cytoplazmie komórek jajowych. Zakładając, że takie czynniki mogą być zachowane w przebiegu ewolucji rozpoczęto doświadczenia z zastosowaniem żabiego skrzeku. Komórki jajowe żab są duże, a uzyskanie dużej ich ilości jest łatwe. Z cytoplazmy komórek jajowych żab już uzyskano czynniki, powodujące rozluźnienie struktury chromatyny w komórkach somatycznych, do których

je wprowadzono. Najbardziej zaawansowane są badania nad jąderkami przeprogramowanych fibroblastów skóry. Otóż po fuzji z komórkami macierzystymi jąderko ulega dezorganizacji, co zapewne powoduje uwolnienie z niego enzymów w nim zawartych, w tym enzymów używanych przez komórki do reperacji uszkodzeń genomu. Po fuzji komórki somatycznej z komórkami macierzystymi jąderko ulega dezorganizacji, a po pewnym czasie – odtworzeniu. Udało się wyizolować kompleks białkowy powodujący dezorganizację jąderka. Istnieje uzasadniona hipoteza, że uwolnienie z jąderka niezidentyfikowanych jeszcze czynników jest niezbędne w procesie przeprogramowania komórki somatycznej.

Problemem w badaniach nad przeprogramowaniem komórek somatycznych jest znalezienie swoistego znacznika, który by o tym zjawisku świadczył. Takim znacznikiem okazały się ludzkie geny *Oct-4* lub *Nanog*, które są aktywne w komórkach macierzystych i stanowią ich znacznik. Jeżeli jakaś manipulacja doprowadza do aktywacji tych genów, to istnieje silna przesłanka, że doszło do przeprogramowania genomu komórki somatycznej

W konkluzji należy stwierdzić, że badania nad przeprogramowaniem komórek somatycznych i stworzenie z nich komórek o właściwościach komórek macierzystych nie zostało jak dotąd uwieńczone sukcesem. Nie mniej jednak tą drogą kroczy wiele poważnych ośrodków badawczych.

Wybrane ośrodki, w których prowadzone są prace nad przeprogramowaniem komórek somatycznych:

P. Verma	(Monash Inst. of Reproduction, Melbourne)
A. Surani	(Cancer Res. UK Inst. of Cancer and Developmental Biology in Cambridge)
T. Tada	(Inst. for Frontier Medical Sciences at Kyoto University)
P. Collas	(University of Oslo)
R. Jaenisch	(Whitehead Inst. for Biomedical Research, Cambridge, Mass.)
J. Gurdon	(Wellcome Trust/Cancer Research UK Institute)
N. Kikto	(Stem Cell Institute of the University of Minnesota, Minneapolis)

Ze względu na dyskutowane powyżej trudności o wiele większą wagę przywiązuje się obecnie do możliwości wykorzystania w terapii dojrzałych komórek macierzystych zawartych we wszystkich jak dotąd przebadanych narządach. O istnieniu takich komórek w szpiku i naskórku oraz kryptach jelitowych wiadomo od dawna, ponieważ wymiana zawartych w tych tkankach komórek jest bardzo intensywna i trwa przez całe życie.

Szczególnie imponujące jest wytwarzanie około 5 milionów komórek na sekundę przez szpik. Przeszczepy szpiku i naskórka [10] stosowane w terapii od lat są skuteczne właśnie ze względu na znaczną liczbę dojrzałych komórek macierzystych w przeszczepach. Jak się okazało dojrzałe komórki macierzyste znaleziono we wszystkich narządach, w których ich poszukiwano, nawet takich, w których



zastępowanie utraconych komórek nowymi nie było i nie jest oczywiste. Do takich tkanek należy tkanka nerwowa mózgowia czy jej część jaką jest siatkówka [16]. Dojrzałe komórki macierzyste różnią się od zarodkowych mniejszą pluripotencjalnością. Są bowiem już w pewnym zakresie predeterminowane co do kierunku różnicowania się [19]. W hodowli tkanek dojrzałe komórki zarodkowe także namnażają się, ale nie tworzą ustalonych linii. Z takich komórek pobranych np. ze skóry nie uda się uzyskać komórek nerwowych czy komórek szpiku.

Trwa dyskusja nad zaletami i wadami posługiwania się do celów terapeutycznych zarodkowymi względnie dojrzałymi komórkami macierzystymi. Ogólnie biorąc zaletą zarodkowych komórek macierzystych jest łatwość namnażania ich w hodowli, ale trudnością nie do końca rozwiązana jest skłonienie ich do różnicowania się w pożądanym kierunku np. komórek wytwarzających dopaminę do leczenia choroby Parkinsona [4], czy wytwarzania i wydzielania insuliny w leczeniu pewnych postaci cukrzycy [8]. Używa się w tym celu „czynników różnicowania” dodawanych do środowiska hodowli tkanek [22]. Efekty nie są niestety zawsze zgodne z oczekiwaniami i często terapeutycznie nieskuteczne. Wszczepianie tych komórek zawiera w sobie niestety ryzyko powstania guzów nowotworowych.

Dojrzałe komórki macierzyste są już częściowo zaprogramowane (committed precursor cells). Z komórek pobranych z mózgowia rozwija się tkanka nerwowa, z dojrzałych komórek macierzystych tkanki mięśniowej tzw. mioblastów powstaje tkanka mięśniowa [13]. Te komórki stanowiące zapas danego narządu do ewentualnych procesów regeneracyjnych i zastępowania zużytych komórek mają ograniczoną potencję zmiany fenotypu po przeniesieniu do innego narządu lub środowiska hodowlanego zawierającego wybrane czynniki wzrostu i różnicowania.

Dojrzałe komórki macierzyste można namnażać *in vitro*, ale ilość pasaży jest ograniczona. W niektórych przypadkach, jak np. w przypadku leczenia zawałów mięśnia sercowego [3] można posłużyć się komórkami macierzystymi wyprowadzonymi z hodowli mioblastów autologicznych uzyskanych z mięśnia szkieletowego pacjenta. W ten sposób unika się problemu odrzucania przeszczepu. Istnieją publikacje, potwierdzające skuteczność tego sposobu postępowania. Dojrzałe autologiczne mioblasty przeszczepione w okolice uszkodzonego mięśnia sercowego przekształcały się w kardiomiocyty i usprawniały czynność mięśnia sercowego. Największą rewelacją są dobre wyniki przeszczepiania dojrzałych komórek macierzystych w leczeniu ślepoty spowodowanej zmianami degeneracyjnymi w siatkówce. Efekty regeneracji anatomicznej i czynnościowej siatkówki obserwowano zarówno w układach doświadczalnych u myszy jak i u pojedynczych chorych. W leczeniu chorych źródłem komórek użytych do regeneracji siatkówki była siatkówka płodowa. Najlepiej udokumentowane możliwości leczenia ślepoty przez przeszczepianie komórek macierzystych siatkówki dostarczyły badania przeprowadzone w 2004 roku w Harvardzie. Badania wykonano na myszach z genetycznie uszkodzonymi siatkówkami. Przeszczepiono im komórki macierzyste siatkówek młodych prawidłowo widzących myszy. Po kilku tygodniach sprawdzono, że komórki te wbudowały się we właściwe miejsca w uszkodzone siatkówki. Wszczepione

komórki macierzyste siatkówki pochodziły ze szczepu tzw. „zielonych” myszy. Jest to szczep myszy, do którego genomu wprowadzono gen białka o barwie zielonej. Tym samym wszystkie komórki i tkanki tych zwierząt są zielone. Stwierdzono nie tylko wbudowanie się zielonych komórek macierzystych do siatkówek biorców, ale używając testów czynnościowych sprawdzono polepszenie jakości widzenia u myszy po przeszczepieniu.

Problemy immunologiczne, dotyczące zgodności tkanekowej, związane z terapią z użyciem macierzystych komórek są takie same jak w transplantologii. Macierzyste komórki zarodkowe lub dojrzałe komórki zarodkowe muszą być chronione po przeszczepieniu w układzie allogeicznym w ten sam sposób jak chroniony jest alogeniczny przeszczep nerki lub serca. Ze względu na istniejącą barierę krew/mózgowie komórki nerwowe lub glejowe wprowadzane w obszar ośrodkowego układu nerwowego [12] nie wymagają równie intensywnej ochrony środkami immunosupresyjnymi jak inne alogeniczne przeszczepy. Najbardziej komfortowa sytuacja jest ta, w której można podać pacjentowi przeszczep autologiczny. Taka sytuacja przeważnie istnieje w leczeniu białaczek, gdy pobiera się u pacjentów w okresie remisji ich własny szpik zawierający macierzyste komórki krwiotwórcze. Po zniszczeniu białaczkowego szpiku wszczepia się przechowywany we właściwy sposób szpik autologiczny, czyli własny pacjenta. Prowadzi to do pełnego uleczenia takiego schorzenia nowotworowego po repopulacji szpiku własnymi komórkami macierzystymi.

Szczególną subpopulacją komórek macierzystych dojrzałych znajdujących się w szpiku stanowią komórki zrębowe szpiku zwane w terminologii anglosaskiej „mesenchymal stem cells” [7]. Są to pluripotencjalne komórki zdeterminowane genetycznie, zdolne do wytwarzania prekursorów komórek tkanek szkieletowych czyli osteoblastów, osteoklastów, chondroblastów, ale także komórek mięśniowych czyli mioblastów i komórek tłuszczowych. Komórki te dają się dość łatwo izolować ponieważ należą do komórek szpiku wykazujących błonowy marker CD34+ oraz swoisty marker oznaczony jako STRO-1 [6]. Komórki te dają się łatwo namnażać i modulować, a są testowane przede wszystkim w odtwarzaniu uszkodzonych tkanek szkieletowych [21] po wszczepieniu w syntetycznych podłożach wytwarzanych z polimerów syntetycznych lub kolagenu [5].

Problem przekształcania się komórek macierzystych zarówno zarodkowych jak i dojrzałych w tkankę nowotworową po ich przeszczepieniu jest realnym niebezpieczeństwem. Odkrycie komórek macierzystych guzów nowotworowych każe sądzić, że powszechną genezą powstawania nowotworów jest niekontrolowane uruchomienie namnażania się komórek macierzystych w zróżnicowanych tkankach i narządach i powstanie w ich genomie zmian charakterystycznych dla komórek zmienionych nowotworowo. Wszystkie linie komórkowe wyprowadzone z komórek macierzystych, a przeznaczone do wstrzyknięcia pacjentom muszą być uprzednio przetestowane na zwierzętach.

Wątpliwości natury etyczno-prawnej są liczne i rozmaicie traktowane w różnych krajach. Ze względów religijnych katolicy sprzeciwiają się badaniom prowadzonym na zarodkowych komórkach macierzystych, uznając iż zarodek jest

istotą ludzką od chwili poczęcia. Istnieją kręgi religijne uznające, że zarodek należy traktować jako istotę ludzką dopiero po wszczepieniu do ściany macicy po 14 dniu rozwoju, gdy rozpoczyna się rozwój ośrodkowego układu nerwowego. Istnieją również poglądy uznające za nieetyczne zaniechanie badań nad zarodkowymi komórkami macierzystymi, ze względu na uzasadnione nadzieje związane z użyciem tych komórek w leczeniu nieuleczalnych dotychczas schorzeń. Najpoważniejszym zastrzeżeniem jest bliskość tych badań z technikami klonowania, przy jednoznacznym i powszechnym potępieniu prób klonowania człowieka.

Przyjmując ten punkt widzenia, należy przypomnieć, że techniki stosowane przy klonowaniu mogą umożliwić wyrowadzenie i hodowanie linii komórkowej zgodnej genetycznie z przyszłym biorcą. Umożliwiłyby to przeszczepianie takich komórek bez potrzeby stosowania przez resztę życia pacjenta terapii immunosupresyjnej. Takie próby podjęto w Korei. Uzyskano blastocyste zawierające zarodkowe komórki macierzyste zawierające genom pacjenta. Procent udanych prób tego rodzaju był bardzo niski.

Rządy poszczególnych państw muszą się liczyć zarówno z presją opinii publicznej, jak i opiniami autorytetów nauk biomedycznych [20]. Rząd Stanów Zjednoczonych nie zezwala na użycie funduszy rządowych na badania nad zarodkowymi komórkami macierzystymi. Prezydent Bush udostępnił do tych badań jedynie już istniejące 22 linie ludzkich komórek macierzystych. Presja dotycząca rozwijania tych badań jest jednak w USA ogromna i stan Kalifornia postanowił zainwestować duże pieniądze w budowę Instytutu Badań Komórek Zarodkowych, co spowodowało poważną dyskusję legislacyjną. W 2004 roku pięć państw zezwoliło na legalne prowadzenie badań nad ludzkimi komórkami macierzystymi. Są to Chiny, Japonia, Singapur, Francja oraz Hiszpania.

Nie ma pewności czy wymieniona w tytule artykułu era „Stem Cells Medicine” nadejdzie [17]. Istnieją jednak silne przesłanki po temu, że warto poświęcić badaniom potencji i możliwości zastosowań komórek macierzystych zarówno zarodkowych, jak i dojrzałych w terapii zwłaszcza nieuleczalnych schorzeń degeneracyjnych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Drukker M., Benvenisty N.: The immunogenicity of human embryonic stem derived cells. *Trends Biotechnol.*, 2004; 22: 136–141
- [2] Eriksson U., Alitalo K.: VEGF receptor 1 stimulates stem-cell recruitment and new hope for angiogenesis therapies. *Nat. Med.*, 2002; 8: 775–777
- [3] Frankish H.: Researchers turn human stem cells into heart tissue. *Lancet*, 2001; 358: 475
- [4] Holden C.: Versatil cells against intractable diseases *Science*, 2002; 297: 500-502
- [5] Howard D., Partridge K., Yang X., Clarke N.M., Okubo Y., Bessho K., Howdle S.M., Shakesheff K.M., Oreffo R.O.: Immunoselection and adenoviral genetic modulation of human osteoprogenitors: *in vivo* bone formation on PLA scaffold. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002; 299: 208–215
- [6] Ivanova N.B., Dimos J.T., Schaniel C., Hackney J.A., Moore K.A., Lemischka I.R.: A stem cell molecular signature. *Science*, 2002; 298: 601–604
- [7] Jiang Y., Jahagirdar B.N., Reinhardt R.L., Schwartz R.E., Keene C.D., Ortiz-Gonzalez X.R., Reyes M., Lenvik T., Lund T., Blackstad M., Du J., Aldrich S., Lisberg A., Low W.C., Largaespada D.A., Verfaillie C.M.: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*, 2002; 418: 41–49
- [8] Lawrence D.: Stem cell researchers offer possible therapy for diabetes. *Lancet*, 2002; 360: 233
- [9] Nakshima K., Colamarino S., Gage F.H.: Embryonic stem cells: staying plastic on plastic. *Nat. Med.*, 2004; 10: 23–24
- [10] Nishimura E.K., Jordan S.A., Oshima H., Yoshida H., Osawa M., Mariyama M., Jackson I.A., Barrandon Y., Miyachi Y., Nishikawa S.I.: Dominant role of the niche in melanocyte stem cell fate determination. *Nature*, 2002; 416: 854–860
- [11] Orkin S.H., Morrison S.J.: Stem-cell competition. *Nature*, 2002; 418: 25–27
- [12] Rietze R.L., Valcanis H., Brooker G.F., Thomas T., Bartlett P.: Purification of a pluripotent neural stem cell from the adult mouse brain. *Nature*, 2001; 412: 736–738
- [13] Senior K.: Muscle stem cell offers treatment hope for muscular dystrophy. *Lancet*, 2002; 359:1836
- [14] Sheldon T.: European ethicists discuss stem cell research. *Nat. Med.*, 2000; 6: 845–846
- [15] Smith A.G.: Embryo-derived stem cells: of mice and men. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2001; 17: 435–462
- [16] Smith L.E.: Stem cells go for the eyes. *Nat. Med.*, 2002; 8: 932–934
- [17] Stojkovic M., Lako M., Strachan T., Murdoch A.: Derivation, growth and application of human embryonic stem cells. *Reproduction*, 2004; 128: 259–267
- [18] Thompson T.: What is the promise of embryonic stem cell research? *J. Nat. Cancer Inst.*, 2001;93: 1445–1447
- [19] Vogel G.: Studies cast doubt on plasticity of adult cells. *Science*, 2002; 295: 1989–1991
- [20] Vogel G.: European patents. Stem cell claims face legal hurdles. *Science*, 2004; 305: 1887–1889
- [21] Włodarski K.H., Galus R., Włodarski P.: Non-adherent bone marrow cells are a rich source of cells forming bone *in vivo*. *Folia Biol. (Praha)*, 2004; 50: 167–173
- [22] Zulewski H., Abraham E.J., Gerlach M.J., Daniel P.B., Muller B., Habener J.F.: Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate *ex vivo* into pancreatic endocrine, exocrine and hepatic phenotypes. *Diabetes*, 2001; 50: 521–533

