

UPORABA MATIČNIH CELIC V MEDICINI

Primož Rožman^{1*}, Marko Strbad², Miomir Knežević¹

¹ Zavod RS za transfuzijsko medicino, Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana,
primoz.rozman@ztm.si

² Educell d.o.o, Letališka ulica 33, 1000 Ljubljana

* kontaktna oseba

USE OF STEM CELLS IN HUMAN MEDICINE

Primož Rožman^{1}, Marko Strbad², Miomir Knežević¹*

¹ *Blood Transfusion Centre of Slovenia, Šlajmerjeva 6, SI-1000 Ljubljana, Slovenia,*
primoz.rozman@ztm.si

² *Educell d.o.o, Letališka ulica 33, SI-1000 Ljubljana, Slovenia*

** contact person*

Povzetek

Matične celice ohranjamo v sebi vse življenje in nam omogočajo, da se naša tkiva in organi regenerirajo kljub številnim tkivnim poškodbam in okvaram, do katerih prihaja v vsakdanjem življenju. V zadnjem desetletju je postalo jasno, da se nahajajo v vseh tkivih odraslega človeka. Z njimi lahko zdravimo določene degenerativne, rakaste in druge bolezni, še bolj pa mehanske poškodbe tkiv in organov. Pri tem prihaja do vrste tehničnih in etičnih vprašanj. Ker pa se po svetu zavedajo izjemne prednosti uporabe različnih vrst matičnih celic za zdravljenje, številne univerze odpirajo specializirane laboratorije za raziskave matičnih celic. O njihovi uporabnosti pričajo tudi številna klinična poročila o zdravljenju srčnih, možganskih in drugih bolezni ter poročila o izrednem regenerativnem učinku celične terapije z matičnimi celicami pri tkivnih poškodbah mišic, kosti, hrustanca in zob. Kaže, da bo v naslednjem desetletju regenerativna medicina z uporabo matičnih celic postala najhitreje rastoča panoga medicine, priključili pa se ji bosta tudi spremljajoča farmacevtska in biotehnološka dejavnost.

Uvod

V človekovem telesu se nahaja posebna vrsta celic, ki jo ohranjamo v sebi vse življenje in ki nam omogoča, da se naša tkiva in organi obnavljajo kljub številnim tkivnim poškodbam in okvaram, do katerih prihaja v vsakdanjem življenju. Te celice se imenujejo matične celice (MC, angl. stem cells) in so nediferencirane celice embrija, zarodka ali odraslega, ki imajo

sposobnost dolgotrajnega deljenja in tvorbe sebi identičnih kopij – samoobnavljanja – ter diferenciacije v bolj usmerjene tkivne celice. Najdemo jih v vseh tkivih odraslega človeka (epitelu, prebavilih, skeletnih mišicah, očeh, jetrih, dojki, zobni pulpi, koži, lasnih mešičkih, periferni krvi, maščobnem tkivu, testisih, prostati, v ovarijih) in so odgovorne za nadomeščanje odmrlih celic ali popraviljanje tkivnih poškodb. Z njimi je moč zdraviti določene degenerativne, presnovne, prirojene in rakaste bolezni, še bolj pa mehanske poškodbe tkiv in organov.

Matične celice (angl. stem cells) so maloštevilna populacija nespecializiranih celic, ki jih najdemo v tkivu zarodka, pa tudi v tkivih odraslih živali in človeka. So nedefinirane, po obliki podobne majhnim limfocitom in sposobne dolgotrajnega asimetričnega deljenja, pri čemer na eni strani tvorijo v procesu samoobnavljanja identične kopije celic, na drugi strani pa tvorijo nove linije bolj diferenciranih celic. Pri tem najprej nastanejo celice prednice (prekursorji) specializiranih tkivnih celic in iz njih nato funkcionalne celice tkiv.

Matične celice lahko osamimo iz zarodka na stopnji morule in blastociste, lahko pa tudi iz popkovnične krvi novorojenca oziroma posteljice in iz kostnega mozga odraslega človeka. Šele v zadnjem desetletju pa je postalo jasno, da se nahajajo tudi v različnih drugih tkivih odraslega človeka. Matične celice se lahko razvijejo v različne vrste celic. Po sposobnosti diferenciacije jih lahko razdelimo na toti-, pluri-, multi- in unipotentne. Totipotentne celice so se sposobne diferencirati v vse celične vrste, vključno s spermiji in jajčeci. V odraslih sesalcih in v človeku je tako več kot 200 različnih celičnih vrst, ki izvirajo iz ene same celice zigote oz. oplojenega jajčeca. Pluripotentne celice so se sposobne diferencirati v vse tri celične plasti (mezoderm, ektoderm in endoderm), ne pa v trofoblast, to je v del blastociste, ki se vgnezdijo v steno maternice in se kasneje razvije v posteljico. Take so npr. krvotvorne matične celice, hemangioblasti in mezenhimske matične celice. Multipotentne celice (tudi oligopotentne) so se sposobne diferencirati v več celičnih vrst, vendar ne v vse. Take so npr. mieloične krvotvorne matične celice. Unipotentne matične celice pa so se sposobne diferencirati le v eno celično vrsto. Imenujemo jih tudi celice prednice (progenitorji). Take so npr. predniške epitelne matične celice.

Matične celice lahko iz njihovega naravnega okolja presadimo v novo mikrookolje. Takrat pridobijo lastnosti, ki ustrezajo novemu okolju. To sposobnost prilagoditve in spremembe matične celice imenujemo plastičnost. Plastičnost pomeni, da so matične celice poleg samoobnavljanja, proliferacije in diferenciacije sposobne pridobiti tudi fenotip celic iz drugačnega tkiva, v določenih primerih pa celo preskočiti iz ene somatske linije v drugo (npr. iz mezoderma v endoderm) (preglednici 1 in 2).

Plastičnost oz. spremenljivost matičnih celic je osupljiva in kaže, da je sestavljena iz štirih elementov: iz sposobnosti za dediferenciacijo, tj. za razvoj odrasle ali linijsko usmerjene celice prednice v bolj primitivne oblike, iz sposobnosti za transdeterminacijo; tj. preskoka v drugo predniško celično linijo, iz sposobnosti za transdiferenciacijo, tj. sposobnosti, ki omogoči diferencirani celici, da pridobi fenotipske značilnosti druge diferencirane celice, ter celo iz sposobnosti za fuzijo z drugimi, že diferenciranimi celicami v tkivu, iz česar nastane popolnoma nova celična vrsta (slika 1).

Preglednica 1: Somatske plasti in pripadajoča tkiva

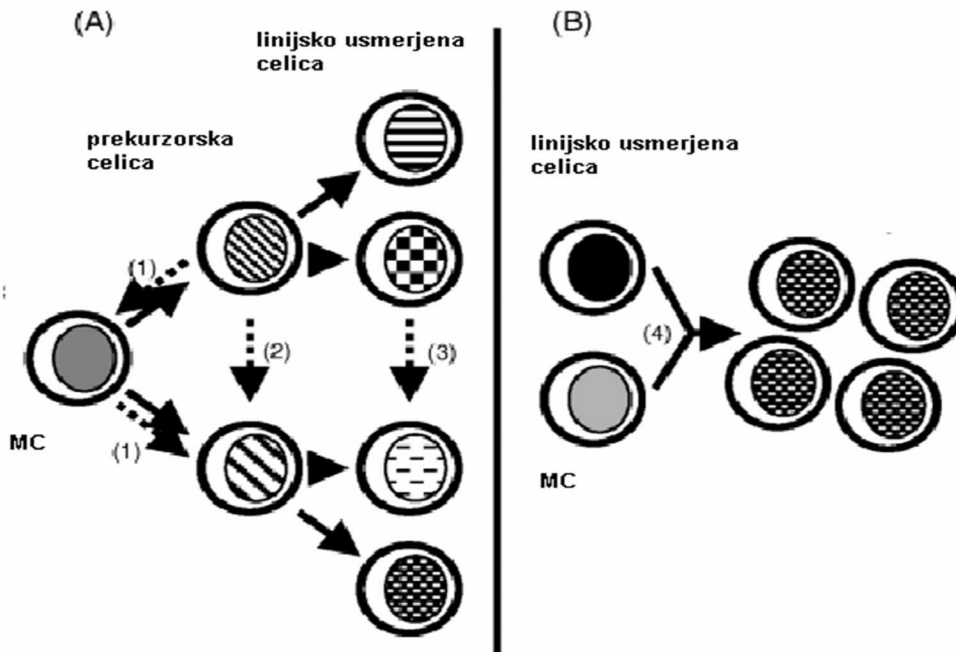
Somatske plasti	Pripadajoča tkiva
endoderm	<ul style="list-style-type: none"> • priželjc • ščitnica, obščitnične žleze • požiralnik, sapnik, pljuča • sečila, vagina, maternica • gastrointestinalni organi, jetra, • trebušna slinavka • celice prebavil • celice dihal
mezoderm	<ul style="list-style-type: none"> • kostni mozeg (kri) • skorja nadledvične žleze • limfni organi • skeletna, gladka in srčna mišična vlakna • vezivna tkiva, kosti, hrustanec • sečila in spolovila • srce in žilje
ektoderm	<ul style="list-style-type: none"> • koža • živčna tkiva (nevroektoderm) • sredica nadledvične žleze • hipofiza • vezivna tkiva glave in obraza • oči, ušesa

Preglednica 2: Plastičnost matičnih celic

Izvor	Vrsta	Diferenciacija	Referenca
kostni mozeg	KMC	miociti, kardiomiociti	Orlic in sod., 2001
	KMC	epitelne celice jeter, kože, pljuč, požiralnika	Krause in sod., 2000
	KMC	hepatociti	Laggase in sod., 2000, Thiese in sod., 2000
	KMC	skeletne mišice	Gussoni in sod., 1999
	MMC	adipociti, hondrociti, osteoblasti	Prockop, 1997, Pittinger in sod., 1999
		astrociti, nevroni	Kopen in sod., 1999, Sanchez-Ramos in sod., 2000 Woodbury in sod., 2000
	MMC	skeletno mišičje	Wakitani in sod., 1995
	MMC	miociti	Mangi in sod., 2003, Koc in Gerson, 2003
	MAPC	epitelij pljuč, prebavila, astrociti, oligodendrociti, nevroni, krvne celice	Jiang in sod., 2002
		hepatociti	Jiang in sod., 2002, Schwartz in sod., 2002
	angioblasti	odrasli endotel, nove krvne žile	Kocher in sod., 2001
možgani	ŽMC	rdeče in bele krvne celice	Bjornson in sod., 1999
	ŽMC	skeletno mišičje	Galli in sod., 2000
jetra	KMC	vse celične linije krvi	Taniguchi in sod., 1996
maščobno tkivo	AMC in MMC	adipociti, hondrociti, miociti, osteoblasti	Zuk in sod., 2001, Aust in sod., 2004
	AMC	krvne žile	Rehman in sod., 2004
	AMC	nevroni	Zuk in sod. 2002

Legenda: KMC – krvotvorna matična celica, MMC – mezenhimska matična celica, MAPC – multipotentna prednica odraslega, ŽMC – živčna matična celica, AMC – maščobna (adipozna) matična celica

Ta sposobnost izjemne plastičnosti ponuja edinstvene možnosti za zdravljenje različnih bolezni, za uporabo pri celičnem in genskem zdravljenju ter za različna druga področja regenerativne medicine.



Slika 1: Mehanizmi, ki omogočajo izredno plastičnost matičnih celic

Legenda: 1 - dediferenciacija, 2 - transdeterminacija, 3 - transdiferenciacija, 4 - celična fuzija, MC - matična celica.

Prirejeno po: Martin-Rendon in Watt, Transfusion Medicine 2003.

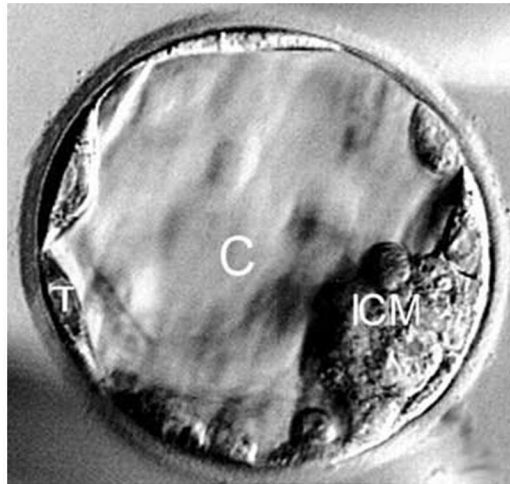
Vrste matičnih celic

Embrionalne matične celice

Embrionalne matične celice izvirajo iz celic embria v blastocisti (slika 2), ki nastane 5-7 dni po oploditvi, pri čemer moramo postopek osamitve izvesti pred vgnezdenjem skupka v steno maternice; torej še preden se začnejo razvijati zarodne plasti novega organizma. Ker s tem postopkom zarodek uničimo, se glede uporabe embrionalnih matičnih celic porajajo številna moralno-etična vprašanja. Trenutno na svetu dovoljujejo raziskave in poskuse z embrionalnimi matičnimi celicami le določene države.

Človeške embrionalne matične celice po navadi pridobijo s postopkom **oploditve in vitro**, tj. v epruveti, kjer v laboratorijskem okolju združijo jajčece in spermije. Drugi način pridobivanja embrionalnih matičnih celic je kloniranje, pri katerem jajčni celici odstranijo jedro, spermije pa nadomesti jedro ali cela somatska celica bolnika. Med celicama pride do fuzije in nastanka nove totipotentne celice, ki se lahko po razvoju v morulo in blastocisto razvije v cel organizem. Tak pristop uporabljajo pri reproduktivnem kloniranju (sloviča ovca Dolly). Klonirane embrionalne matične celice, pridobljene iz blastociste, lahko gojimo in vitro, jih razmnožimo in nato uporabimo za zdravljenje bolnika, ki je prispeval somatsko celico. Ves postopek v tem primeru imenujemo **terapevtsko kloniranje**. Tudi ta postopek je naletel na številna nasprotovanja, saj ga enačijo s kloniranjem ljudi, zamenjujejo pa ga tudi z neetično trgovino s človeškimi jajčnimi celicami. V zadnjem času je nastala vrsta alternativnih metod, s katerimi lahko pridobimo embrionalne matične celice, ne da bi pri tem žrtvovali blastocisto, tj. uničili zarodek.

Embrionalne matične celice se teoretično lahko razvijejo v katero koli celico. Iz njih lahko ustvarimo različne celične linije vseh zarodnih plasti, z optimizacijo postopkov in izbiro biološko prenosljivih in razgradljivih tridimenzionalnih nosilcev pa je možno iz njih izdelati katero koli tkivo ali organ. Pri njihovem izkoriščanju so naleteli na številne stranske učinke, ker še nimajo razvitih nadzornih genetskih mehanizmov, zaradi česar lahko pride pri njihovi uporabi do nastanka teratomov. Njihova klinična uporaba zato ostaja vprašanje prihodnosti.



Slika 2: Blastocista

Celice iz 5 dni stare blastociste (ICM) so vir embrionalnih matičnih celic. Teh 150–250 celic obdajajo celice trofoektoderma, ki se vgnezdijo v steno maternice in se kasneje razvijejo v placento in druge strukture, ki povezujejo zarodek s krvnim sistemom matere.

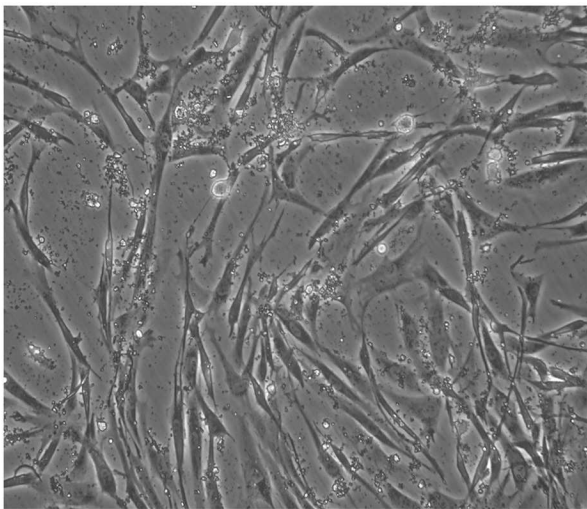
Nosilec avtorskih pravic: Advanced Fertility Center of Chicago, Gurnee, Illionis, ZDA
<http://www.advancedfertility.com/blastocystimages.htm>

Matične celice iz popkovnice

Popkovnična kri vsebuje precejšnje število matičnih celic, ki jih že dalj časa uporabljamo v medicinske namene. Večina teh celic je krvotvornih matičnih celic, poleg njih pa so tudi mezenhimske matične celice. Ker se posteljica po rojstvu sicer zavrže, je zbiranje matičnih celic iz popkovnice moralno-etično nesporno in zato tudi ni večjih pravnih zadržkov za njihovo gojenje. Matične celice iz popkovnične krvi že dalj časa uporabljajo za zdravljenje različnih, predvsem krvnih bolezni. V ta namen obstajajo v ZDA in Evropi že številne banke, ki zbirajo in shranjujejo popkovnično kri, v katerih je trenutno zbranih že več kot 130.000 enot zamrznjene popkovnične krvi (npr. Cord Blood Registry, ZDA, Eurocord in druge). S pomočjo organizacije NETCORD lahko te enote vsi sodelujoči člani uporabijo za alogenične presaditve matičnih celic. Do sedaj so za zdravljenje v različnih bolnišnicah uporabili že več kot 5400 enot. V večini primerov je šlo za zdravljenje levkemij pri otrocih. V zadnjem času pa preučujejo tudi možnost za uporabo mezenhimskih matičnih celic iz popkovnice in posteljice (glej <https://www.netcord.org>).

Matične celice odraslih tkiv in organov

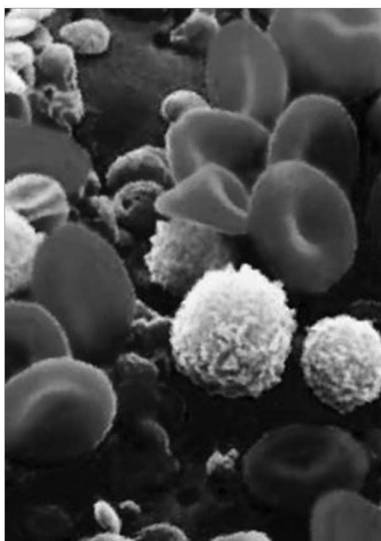
Vsa tkiva odraslega človeka vsebujejo določene matične celice, ki so odgovorne za obnavljanje odmrlih celic ali popravljanje tkivnih poškodb. Po navadi gre za unipotentne matične celice, nekateri organi pa vsebujejo tudi določen delež multipotentnih ali celo pluripotentnih matičnih celic. Taka organa sta npr. kostni mozeg ali možgani. V kostnem mozgu se nahaja več vrst matičnih celic, ki so izjemno plastične in jih je moč preko različnih diferenciacijskih stopenj usmerjati v želeno razvojno obliko. To so mezenhimske matične celice (slika 3), krvotvorne matične celice (slika 4) in hemangioblasti. Te vrste celic je moč z različnimi tehnikami najprej osamiti iz kostnega mozga, nato pa označiti glede na njihove označevalce. Celični označevalci so določene površinske molekule, ki jih imenujejo molekule CD (angl. Clusters of Differentiation). Tako pridobljene in izbrane matične celice so primerne za uporabo v regenerativni medicini, za tkivno inženirstvo in za celično zdravljenje.



Slika 3: Mezenhimske matične celice v kulturi

Mezenhimske matične celice se prijemajo na plastično podlago, kar omogoča enostavno osamitev iz vzorcev kostnega mozga. V kulturi so celice zelo heterogene, imajo različno dinamiko rasti in različno morfologijo. V gojilnih posodah je moč videti vretenaste, fibroblastom podobne celice, poleg njih pa še velike sploščene celice.

(Fazni kontrast, 100-kratna povečava, Marko Strbad, 2004)



Slika 4: Mezenhimske matične celice v kulturi

Slika 4: Krvotvorne matične celice v periferni krvi
Nosilec avtorskih pravic: Australian Family Association, North Melbourne, Victoria, Australija,
<http://www.family.org.au/bioethics/cloning/>

Krvotvorne matične celice

Od vseh vrst matičnih celic v medicini najbolj uspešno uporabljajo krvotvorne matične celice (KMC). Začetki zdravljenja s KMC segajo že v petdeseta leta prejšnjega stoletja, ko so ugotovili, da lahko z infuzijo kostnega mozga zdrave živali obnovijo krvotvorni sistem obsevane poskusne živali, nato pa to potrdili tudi pri človeku. Z označevanjem kromosomov so dokazali, da imajo KMC multipotenten značaj in da se lahko diferencirajo v vse krvne celice. V kostnem mozgu najdemo eno krvotvorno matično celico na 10.000 drugih celic. S presaditvijo KMC zdravijo danes že več kot petdeset različnih bolezni, predvsem različne oblike levkemij, različne imunske in genske bolezni (SCID, talasemija, Hurlerjev sindrom, Fanconijev sindrom, osteopetroza itd.).

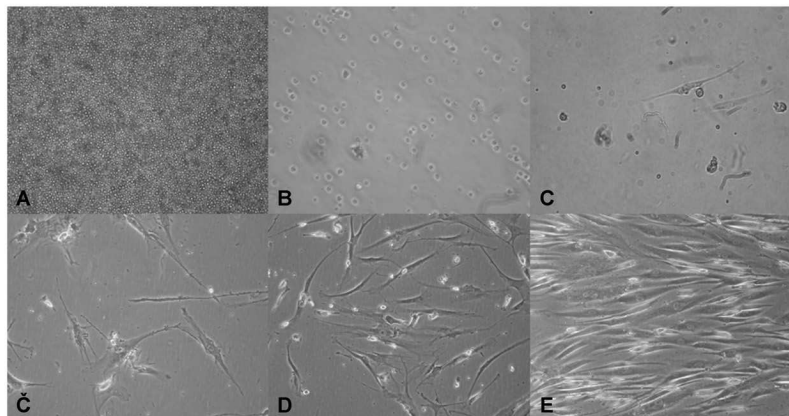
Ker so krvotvorne matične celice iz kostnega mozga pluripotentne, se lahko diferencirajo ne samo v krvne, pač pa tudi druge celične vrste. Trenutno potekajo raziskave, ki bodo pokazale, ali obstaja možnost zdravljenja jetrne ciroze, sladkornih bolezni, mišične distrofije, multiple skleroze, srčnega infarkta in drugih bolezni.

Za uspešno klinično transplantacijo je potrebna tkivna skladnost med dajalcem in prejemnikom, ki jo določa histokompatibilnostni sistem MHC (angl. major histocompatibility complex). Ker gre za sistem številnih in izjemno raznolikih molekul, je skoraj nemogoče najti dve osebi z enakim sistemom MHC. Da bi našli bolniku skladnega dajalca, je treba preiskati oz. tipizirati izjemno veliko število prostovoljnih dajalcev KMC. V ta namen vodi mednarodna organizacija BMDW (Bone Marrow Donors Worldwide, Leiden, Nizozemska) podatke o vseh registrih dajalcev kostnega mozga v svetu in omogoča mednarodno izmenjavo kostnega mozga med 43 državami, med katerimi je tudi Slovenija. Trenutno je na voljo v 58 registrih na svetu približno 11.160.000 tipiziranih dajalcev kostnega mozga, od katerih jih je v Sloveniji okrog 5500 (glej <http://www.bmdw.org>).

Mezenhimske matične celice in hemangioblasti

Mezenhimske matične celice so morfološko in fenotipsko zelo raznolika populacija matičnih celic v kostnem mozgu. So zelo redke in eno najdemo na 10.000–100.000 drugih celic kostnega mozga. Ker imajo sposobnost, da se v kulturi prilepijo na plastično podlago gojitvene posode, jih je razmeroma preprosto osamiti iz vzorcev kostnega mozga in namnožiti do zadostnega števila, potrebnega za klinično uporabo (slika 5). Z ustreznimi rastnimi dejavniki in citokini lahko te celice vzdržujemo v nediferenciranem stanju, v katerem tudi po številnih pasajah ohranijo vse lastnosti, ali pa jih usmerimo v hrustančne, kostne, maščobne in mišične celice ter celice vezivnega tkiva. To omogoča, da jih uporabimo pri zdravljenju poškodb mezenhimskega tkiva; tj. pri zlomih kosti, osteoporozi, obrabi hrustanca ipd. Te celice so sposobne tudi preskočiti iz mezoderma v ektoderm – iz njih namreč lahko nastanejo tako kardiomiociti kot tudi živčne celice, npr. astrociti in nevroni.

Za razliko od mezenhimskih matičnih celic so hemangioblasti bipotentne matične celice v kostnem mozgu, ki so lahko bodisi prekursorji krvotvornih matičnih celic ali endotelnih celic prednic – angioblastov. Dokazali so, da je tudi te celice možno uporabiti za zdravljenje (npr. za okvare živčnega sistema, jeter, trebušne slinavke in za vaskularizacijo). Vendar bo pred njihovo množično uporabo treba še raziskati nekatere njihove preostale značilnosti.



Slika 5: Gojenje mezenhimskih matičnih celic

A – enojedrne celice, izolirane iz kostnega mozga na dan 0, B – celice po 24 urah v mediju za gojenje MMC, C – pritrjene razvejane pluripotentne MMC (dan 4–6), Č – razvejane MMC v kulturi po 11 dneh, D – MMC v kulturi po 21 dneh in E – MMC v kulturi po 33 dneh gojenja.

(Fazni kontrast, 100-kratna povečava, Marko Strbad, 2004)

Uporaba matičnih celic v klinični medicini

Krvotvorne matične celice, matične celice iz popkovnične krvi in nekatere tkivne matične celice že uporabljajo pri zdravljenju različnih bolezni. Pri tem ima uporaba lastnih (avtolognih) celic veliko prednosti pred uporabo tujih (alogenskih) matičnih celic, saj pri njihovi presaditvi ne pride do zavrnitvene reakcije. Pri uporabi alogenskih matičnih celic pa se je treba zavedati, da imajo ti presadki enako usodo kot presajeni tuji organi, ki jo določa tkivna skladnost med darovalcem in prejemnikom. Treba je tudi vedeti, da je uporaba matičnih celic trenutno večinoma še omejena na celice v suspenziji, kajti ustvarjanje kompleksnih organov (npr. ledvice ali jetra) nam je zaenkrat še nedosegljivo. Tako avtologne kot alogenske matične celice že uporabljajo pri zdravljenju več vrst raka (levkemije, limfomi, retinoblastomi), bolezni kostnega mozga, prirojenih motnjah hemoglobina (anemije srpastih celic, beta talasemije), prirojenih motnjah metabolizma (Lesch-Nyhanov sindrom), prirojenih oblikah imunske pomankljivosti (kronična granulomatoza), osteopetrozi, histiocitozi Langerhansovih celic in drugih dednih boleznih.

V zadnjem času so uspeli nediferencirane matične celice usmeriti v najrazličnejša tkiva (preglednica 2). V svetu se trenutno kar nekaj raziskovalnih skupin ukvarja z uporabo krvotvornih matičnih celic za zdravljenje poškodb srca oz. za obnovitev odmrlih kardiomiocitov po kapi. Krvotvorne matične celice se namreč lahko razvijejo v kardiomiocite, uspelo pa je določiti tudi mehanizem, po katerem pride do tega.

Več kliničnih študij je dokazalo uporabnost mezenhimskih matičnih celic za zdravljenje poškodb kosti in hrustanca ter za boljše prijemanje presadkov v dentalni medicini. Obstaja že več podjetij, ki ponujajo izdelke iz mezenhimskih matičnih celic za obnovitev hrustanca in kosti (npr. Osiris Therapeutics Inc., pri nas Educell, d.o.o.).

V kombinaciji s fibroblasti in keratinociti uporabljajo matične celice za pripravo kožnih nadomestkov (prekrivanje opeklin, kroničnih razjed, brazgotin in prirojenih anomalij), nedavno pa so poročali tudi o uspešni regeneraciji poškodovane hrbtenjače pri človeku. Preučujejo tudi možnost zdravljenja plešavosti z uporabo matičnih celic iz kože, kar jim je na modelu golih miši že delno uspelo. Osamili, namnožili in presadili so namreč matične celice iz kože ter usmerili njihovo rast v lasne mešičke. Postopek prilagajajo tudi za človeške matične celice.

Potekajo številne raziskave za zdravljenje alzheimerjeve in parkinsonove bolezni, multiple skleroze in za trajno ozdravitev diabetesa in hemofilije s pomočjo matičnih celic. Izraelski raziskovalci so prvi poročali, da jim je uspela transplantacija humanih embrionalnih matičnih celic v možgane podgan, ki so kazale simptome parkinsonove bolezni. Simptomi poskusnih živali so se po posegu izboljšali, spremembe v možganih pa so se zmanjšale. Raziskovalcem je tudi uspelo diferencirati embrionalne in krvotvorne matične celice tudi v β -celice trebušne slinavke, ki proizvajajo inzulin, s tem pa odprli vrata za zdravljenje sladkorne bolezni številnim bolnikom. Še posebno izjemen potencial imajo embrionalne matične celice. S poskusi na živalih so dokazali, da je z njimi moč uspešno zdraviti številne kronične bolezni, kardiovaskularne bolezni, diabetes in poškodbe hrbtenjače.

Poleg same klinične uporabe pa raziskave matičnih celic omogočajo tudi napredek na drugih področjih medicine. S preučevanjem molekularnih mehanizmov embrionalnih matičnih celic dobimo tudi vpogled v ontogenetski razvoj človeka v zgodnji fazi razvoja. Predvidevajo, da bodo s pridobljenim znanjem lahko v mnogih primerih rešili številna vprašanja glede prirojenih bolezni in genetskih napak.

Sklep

Številne univerze se zavedajo prednosti uporabe različnih vrst matičnih celic za zdravljenje in odpirajo nove specializirane laboratorije, usmerjene v raziskave matičnih celic, poleg tega nastajajo tudi nove banke za zbiranje in shranjevanje embrionalnih in popkovničnih matičnih celic. Kaže, da bo v naslednjem desetletju regenerativna medicina z uporabo matičnih celic postala najhitreje rastoča panoga medicine, priključili pa se ji bosta tudi spremljajoča farmacevtska in biotehnološka dejavnost.

Literatura

- Ben-Hur T., Idelson M., Khaner H., Pera M., Reinhartz E., Itzik A., Reubinoff B. E. 2004. Transplantation of human embryonic stem cell-derived neural progenitors improves behavioral deficit in Parkinsonian rats. *Stem Cells*, 22: 1246–1255.
- Bjornson C. R. R., Reitze R. L., Reynolds B. A., Magli M. C., Vescovi A. L. 1999. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cell *in vivo*. *Science*, 283: 534–537.
- Blanpain C., Lowry W. E., Geoghegan A., Polak L., Fuchs E. 2004. Self-Renewal, Multipotency, and the Existence of Two Cell Populations within an Epithelial Stem Cell Niche. *Cell*, 118: 635–648.
- Clarke D. L., Johansson C. B., Vilbertz J., Veress B., Nilsson E., Karlstorm H., Lendahl U. Frisen J. 2000. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science*, 288: 1660–1663.
- Hansson M., Tønning A., Frandsen U., Petri A., Rajagopal J., Englund M. C. O., Heller S., Håkansson J., Fleckner J., Nilsson Sköld H., Melton D., Semb H., Serups P. 2004. Artifacts of insulin release from differentiated embryonic stem cells. *Diabetes*, 53: 2603–2609.
- Krause D. S. 2002. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Gene therapy*, 9: 754–758.
- Krause D. S., Theise N. D., Collector M. I., Henegariu O., Hwang S., Gardner R. Neutzel S., Sharkis S. J. 2000. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem

cell. Cell, 105: 369–377.

Martin-Rendon E., Watt S. W. 2003. *Stem cell plasticity. British Journal of Haematology*, 122: 877–891.

Nygren J. M., Jovinge S., Breitbart M., Sawen P., Roll W., Heschler J., Taneera J., Fleischmann B. K., Jacobsen S. E. W. 2004. *Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. Nature Medicine*, 10(5): 494–501.

Rice C. M., Halpenny C. A., Scolding N. J. 2003. *Stem cells for the treatment of neurological disease. Transfusion Medicine*, 13: 351–361.

Strbad M, Rožman P. 2005. *Uporaba matičnih celic v medicini. Proteus*, 67(8): 340–348.

Strbad M. 2004. *Osamitev in opredelitev človeških matičnih celic iz kostnega mozga. Diplomsko delo. Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Ljubljana.*