

# A sejtherápia lehetőségei az égés kezelésében – debreceni tapasztalatok

## Cell therapy for burns – our experiences in Debrecen

NAGY ENDRE DR.<sup>1,2</sup>, ERDEI IRÉN DR.<sup>1,2,3</sup>, FARKAS MÁTÉ DR.<sup>1,2</sup>, PÉTER ZOLTÁN DR.<sup>1,2</sup>,  
VÁRVÖLGYI TÜNDE DR.<sup>1</sup>, KIRÁLY GÁBOR DR.<sup>1,4</sup>, JUHÁSZ ISTVÁN DR.<sup>1,2,4</sup>

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen<sup>1</sup>

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika Égési- és Bőrsebészeti Osztály<sup>2</sup>

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék<sup>3</sup>

Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Kar, Fogorvosi Műtéttani Koordináló Tanszék<sup>4</sup>

### ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt fél évszázadban a hám sejteinek differenciálódásával, az őssejtekkel és azok szöveti regenerálódásban játszott szerepével kapcsolatos ismereteink rohamosan bővültek. Felhasználásuk ígéretes lehetőség mind a nehezen gyógyuló sebek, mind az égések esetén. A kiterjedt égéseknél a mielőbbi sebfedés a beteg túlélésének egyik záloga, ilyen esetekben a donor területek limitált nagyságban állnak rendelkezésre, ezért a keratinocyták változatos módosított felhasználása akár életmentő is lehet. Cikkünkben összefoglaljuk a sejtherápia lehetőségeit az égés kezelésében, és az elmúlt évtizedek néhány esetének ismertetésével szemléltetjük saját tapasztalatainkat.

#### Kulcsszavak:

keratinocyta – égés – sejtherápia – őssejt

### SUMMARY

During the last 50 years our knowledge on keratinocyte and stemcell biology and their role in tissue regeneration and differentiation advanced a lot. The use of stemcells for chronic wounds and burns is a promising method of treatment. In massive burns early wound coverage is essential factor in patient survival. In this article we give a brief summary of the feasibility of cell therapy in the treatment of burns and present a few case reports of the last decades from our own practice.

#### Key words:

keratinocyte – burns – cell therapy – stem cell

A kiterjedt, nagy testfelszínt érintő égés mortalitása igen magas, mivel ilyen esetben a beteg fokozott folyadékvesztésnek és emelkedett infekciós veszélynek van kitéve. Az ilyen súlyos égések esetén a túlélés egyik záloga, hogy a necrectomiát követően gyors és végleges sebfedést érjünk el, az e célra alkalmazott autológ részvastag bőrátültetést azonban limitálja, hogy a donor területek csak korlátozott nagyságban állnak rendelkezésre (1). A fenti tényezők vezettek egy olyan bőrpótlási módszer iránti igényhez, mely könnyen és nagy mennyiségben elérhető, gyors és végleges bőrfedést eredményez, ez által jelentősen javítva a beteg túlélési esélyeit. Sajnos ideális megoldás nem áll rendelkezésünkre, így a gyakorlatban valamely elvárásunkból engedni kényszerülünk. Mivel az autológ keratinocyta tenyészetek előállítására időigényes, a súlyos égett túlélése viszont éppen a mielőbbi sebfedésen múlik, gyakran kényszerülünk átmeneti sebfedés (általában xenograft) alkalmazására.

### A keratinocyta transzplantáció története

1952-ben *Billingham* és *Reynolds* epidermális sejtszuszpenziókban a keratinocyták gyors differenciálódását írták le (2). 1977-ben *Rheinwald* és *Green* kifejlesztettek egy módszert mellyel egységes keratinocyta kolóniákat lehet létrehozni laboratóriumi körülmények között (3). A módszer lényege, hogy a keratinocytákat 3T3 sejtekkel együtt passzálják, így meggátolva, hogy a fibroblastok túlnőjék a keratinocytákat. 1979-ben *Green* és munkatársai sikeresen alkalmaztak keratinocyta szaporulatot bőrátültetésre lapok formájában (keratinocyta sheet) (4). 1979-ben *Bell* és munkatársai acelluláris kollagén lemezekből fibroblastok segítségével szövethez hasonló struktúrát állítottak elő (5). 1979-ben *Banks-Schlegel* és *Green* humán keratinocytát ültettek át csupasz egérre, és a graft 100 napot meghaladóan is életképes volt (6). *O'Connor* nevéhez fűződik az eljárás

Levelező szerző: Nagy Endre dr.

e-mail: nagyendre@med.unideb.hu

első klinikai alkalmazása, 1981-ben két III. fokú égett beteg használta autológ keratinocita sheetet sebfezésre (7). 1984-ben *Gallico*, *O'Connor* és *Green* bizonyították, hogy kiterjedt égések esetén a módszer életet menthet (8). 1985-ben *Boyce* és *Ham* szérumentes médiumot alkalmaztak a sejtek tenyésztésére (9). 1986-ban *Pittelkow* és *Scott* a testfelszín 99%-át érintő égést elszenvedett betegnél alkalmazták az eljárást (10). 1987-ben *Latarjet* és munkatársai rámutattak a módszer fő hiányosságára, azaz arra, hogy a humán keratinocita tenyésztés gyakorlati alkalmazását az alacsony megtapadási arány jelentősen limitálja (11).

## A keratinocita transzplantáció módszerei

A gyakorlatban a kilencvenes évek óta a kereskedelmi forgalomban elérhető „sheet”-ek alkalmazása terjedt el, de akár a seben, in loco történő tenyésztést is alkalmazhatunk.

A sejtek eredetét tekintve használhatunk autológ (Epicel®, Autoderm®, Vivoderm®, EpiDex®), heterológ (Acticel, Cryoskin, Transderm), vagy akár kiméra keratinocita kultúrát. Az autológ keratinocyták alkalmazása korai és végleges sebfezést biztosít, azonban a hiányzó irharteg miatt csupán korlátozottan elfogadható bőrminőséget eredményez. Alkalmazását korlátozza továbbá az elégtelen bazális membrán képződés, a magas epidermolysis és hólyagképződési rizikó, valamint, hogy igen költséges, és nem áll azonnal rendelkezésre (tenyésztéshez szükséges idő). Ezen hátrányok ellenére a mindennapi gyakorlatban a szövetbankba beküldött biopsziából előállított keratinocita sheet

alkalmazása terjedt el leginkább. Magyarországon a Győri Regionális Szövetbankban előállított tenyésztett hámszövet segítségével a hazai égési centrumok számára is elérhető a technológia. A Debreceni Bőrgyógyászati Klinika Égési Osztályán is több alkalommal végeztünk autológ keratinocita transzplantációt. Egyik ilyen esetünk egy 29 éves férfi volt, aki zárt térben történt gázrobbanás következtében testfelszínének 90%-át érintő túlnyomórészt mély másod- és kisebb részben harmadfokú-, valamint felső légúti égést szenvedett el (1. ábra). Felvételének napján necrotomiát és xenograft felhelyezést végeztünk, az arcot ezüst tartalmú hidrofiber kötszerrel (Aquacel Ag®) fedtük, majd a második napon a lábát bőrből vettünk biopsziát keratinocita tenyésztéshez. Az elkészített autológ keratinocita sheeteket 12 nappal később a végtagok és a törzs égett területeire helyeztük fel. Égése kiváló funkcionális és esztétikai eredménnyel gyógyult.

A heterológ keratinocyták alkalmazásának előnye, hogy azonnal és nagy mennyiségben rendelkezésre állnak. Elsősorban ideiglenes fedésre szolgálnak (biológiai kötszerek), hosszútávon túlélő allogén sejtek nem mutathatók ki, ez alól kivételt képezhetnek a tartós immunmoduláns terápiában részesülő betegek (pl.: vesetranszplantáció miatt), az ő esetükben bizonyítottan előfordul megtapadás is. Amennyiben rejekció lép fel, az sosem akut, hanem elhúzódó folyamat révén megy végbe, ahol a recipiens hám lassan felváltja a donor szövetet (12). Európában a módszer elsősorban Franciaországban terjedt el, mind a nagy kiterjedésű tiszta égési sebek ideiglenes fedésére, mind autológ nagy nyitású részvastag bőrrel fedett égések esetében „overlay”-ként való al-



1. ábra

A: 29 éves férfi, a testfelszín 90%-án túlnyomórészt mély másodfokú égést, valamint légúti égést szenvedett. A felvétel napján debridement és xenograft felhelyezés történt. B: Az átültetésre kész autológ keratinocita sheet.

C, D: A sheet-eket a végtagok és a törzs mély másodfokban égett területeire ültettük át.

E, F: Öt hónappal a sérülést követően, mind funkcionálisan, mind esztétikailag kiváló eredmény látható

kalmazásra (13). Heterológ keratinocita sheet „keletkezik” az autológ sheetek előállításának „melléktermékeként” amikor a nagykiterjedésű, súlyos általános állapotú beteg sajnálatos módon a tenyésztés befejezése előtt exitál. Tudásunk szerint Magyarországon elsőként alkalmaztuk osztályunkon ezt a technikát egy 61 éves nőbetegnél (2. ábra). A beteg testfelszíne 17%-át érintő mély másodfokú égést szenvedett el. Ellátás során egy vidéki kórház traumatológiai osztályán bulectomiát végeztek, majd konzervatív kezelésben részesítették. Égési sebei elmélyültek, fertőzötté váltak, a sérülést követő 25. napon vettük át osztályunkra. Átvételekor általános állapota súlyos volt, kardiális dekompenzáció, pleurális folyadékgyűlem és ezek következtében kialakult légzési elégtelenség fenyegette a beteg életét. Egy hét intenzív terápiát követően hálósított autológ részvastag bőrátültetést végeztünk, a nagy nyitású meshgraft fölé „overlay”-ként allogén keratinocita sheet fedést helyeztünk. A postoperatív időszakban igen gyors hámosodást észleltünk, sebei mindössze 4 nap alatt hámosodtak, és jó késői funkcionális és kozmetikai eredménnyel gyógyultak. Az esetünk azt példázza, hogy az allogén keratinocita sheet transzplantáció képes olyan biológiai környezetet biztosítani, amely segíti a szervezet saját keratinocytáit a szöveti regenerációban.

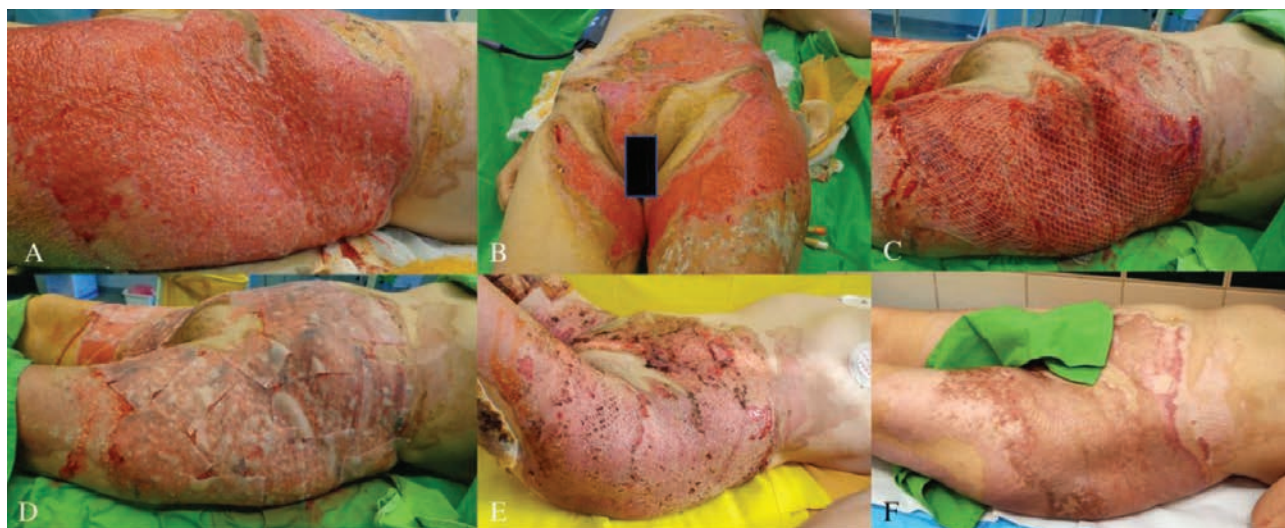
A kiméra keratinocita tenyésztetek felhasználása a keratinocita transzplantáció egy fontos iránya, jelenleg a fejlesztés stádiumában van. Az University of Wisconsin kutatói autológ és heterológ sejtek olyan keverékét állították elő, amelyben az autológ sejtek lényegesen kisebb arányban vannak jelen (2%). Az átültetést követően a heterológ sejtek fokozatos regressziója figyelhető meg, 4 hét elteltével már csak az autológ sejtek mutathatók ki (14). Az autológ sejtek neonatális immortalizált keratinocita sejtvonalból származnak (NIKS), ezzel a gyártók garantálják a reprodukálhatóságot, valamint azt, hogy a termék vírusmentes és nem tumorképző

hatású. (Stratatech®). Ez a módszer jóval kevesebb autológ sejtet igényel, azonban megkérdőjelezhető mechanikai és barrier tulajdonságokat biztosít.

### Eljárások a keratinocita transzplantátum életképességének fokozására és a tenyésztési idő rövidítésére

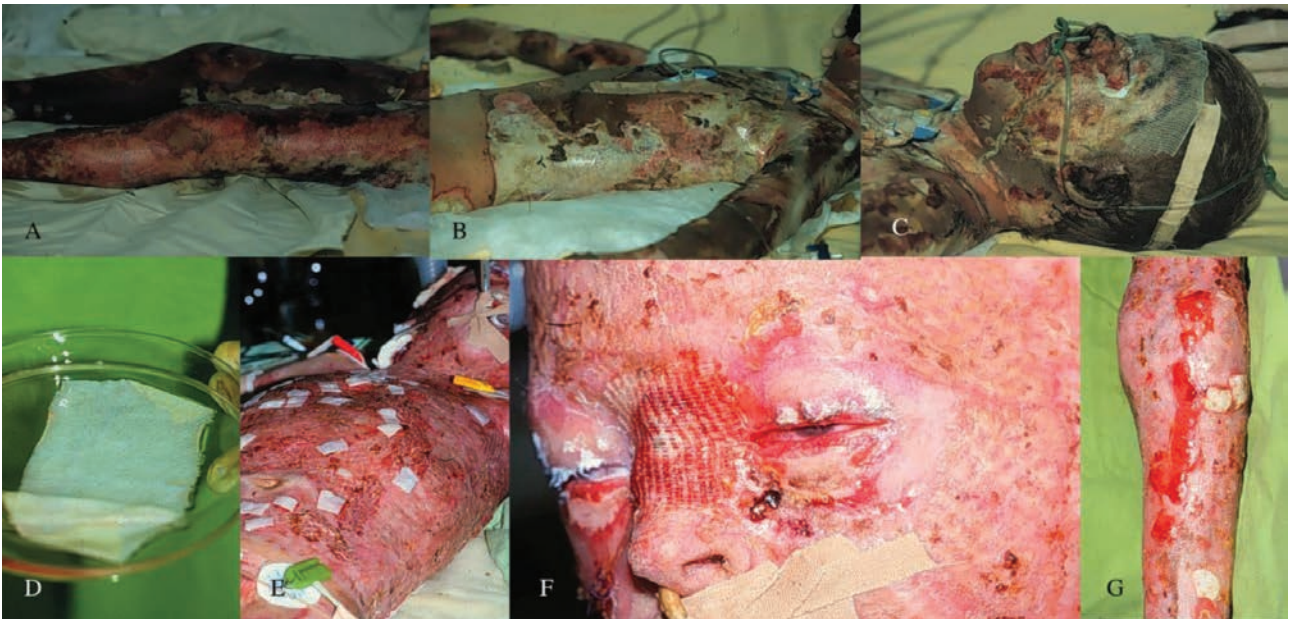
A fibrin képes fokozni a keratinocyták növekedését és migrációját, valamint a bazális membrán képező képességüket (15). A keratinocita sheetek életben maradásának kedvez, ha a leválasztás és a transzferálás is kíméletes technikával történik. Ilyen módszer, ha enzimatisz leválasztás helyett hőmérséklet redukciót alkalmazunk. Xenograft, amnion membrán, vagy hyaluronsav membránnal konjugált szintetikus polimer lemez alkalmazásával is elősegíthetjük az átültetett sejtek minél nagyobb arányú túlélését. Humán plazma alapú háromdimenziós dermális scaffold alkalmazásával mind a dermális, mind az epidermális kompartmentek újraképződnek (16).

Egy szellemes eljárással, a bőrbioopszia szövettenyésztő laboratóriumba küldése helyett az abból nyert keratinocita szuszpenziót valamilyen karrier segítségével (fibrin ragasztó, chitosan, hyaluronsav membrán, sertésbőr, humán amnion stb.) a sebfelszíne, vagy akár meshgrafttal együtt alkalmazva, annak a felszínére juttatjuk. A hámsejtek in loco tenyésztésével a sebzáródásig eltelt idő jelentősen lecsökkenthető. *Hunyadi és munkatársai* 1988-ban közzétették lábszárfekélyes és kisebb égésekben szenvedő betegek ilyen módszerrel történő fedését (17). Az eljárást klinikánkon 1996-ban egy testfelszínének 96%-án megégett gyermeknél alkalmaztuk. Az autológ keratinocita szuszpenziót sertésbőr vagy hidrokolloid karrier réteggel vittük fel közvetlenül a sebalapra, vagy a szülőktől vett hálósított allograft bőr fölé (3. ábra). A gyer-



2. ábra

A, B: 61 éves nő, a testfelszín 17%-át érintő mély másodfokú égést szenvedett el. A felvételek az átvételének napján, a sérülést követő 25. napon készültek. C: Nagynyitású autológ részvastag bőrátültetést végeztünk. D: A nagynyitású meshgraft fölé „overlay”-ként helyezett allogén keratinocita sheet. E: 2 héttel a műtétet követően készült felvételen látható graftolt területek teljes hámosodása. F: Fél évvel a műtétet követően készült kontroll felvétel



3. ábra

A, B, C: 6 éves fiúgyermek, aki a testfelszín 96%-át érintő főként harmadfokú égési sérülést szenvedett.

D: Az autológ keratinocita szuszpenziót nagyrészt sertésbőr xenograft karrier segítségével vittük fel a sebfelszínre.

Komplex sebészi terápia használatával elért csaknem teljes sebzárás klinikai képe az égés utáni 90. napon.

E: szülőktől vett hálósított allografttal és autológ mikrograftokkal. F: autológ sajátbőrrel és G: szülőktől vett hálósított allografttal és fölé szélesztett saját hámsejt szuszpenzióval elért sebzárás

mek égési sebei a szülői eredetű transzplantátumok 50%-os HLA egyezése okozta részleges kilökődésnek és a graftok extracelluláris mátrix komponense beépülésének köszönhetően igen kis kivétellel kiváló minőségben gyógyultak (18). Sajnos a gyermeket ápolása 104-ik napján pulmonalis szövődeményekben elvesztettük. A szuszpendált keratinocita technológiára alapozva 2006 óta kereskedelmi forgalomban elérhetők előre gyártott keratinocita „spray” előállító kit-ek is. (ReCell®, CellSpray®, MySkin™).

## Őssejt terápia a sebgyógyulásban és égésben

Az őssejtek olyan pluripotens vagy multipotens, prolongált önmegújító képességgel rendelkező sejtek, melyek képesek érett szakaszba differenciálódni, majd aszimmetrikus osztódással különféle differenciált szöveteket képezni. Nem rendelkeznek immunogén felszíni markerekkel, úgynevezett immunprivilegizált sejtnek tekinthetők. Származhatnak embrionális (blastocysta, köldökzsinórvér), vagy felnőtt forrásból (csontvelő, vér, zsírszövet). A bőr fibroblastjaiból előállíthatók úgynevezett indukált pluripotens őssejtek (iPSC), melyek in vitro képesek háromdimenziós bőrekvivalensek létrehozására. Dystrophiás epidermolysis bullosa gyógyításában iPSC-k alkalmazása hatékonynak bizonyult (19).

A mesenchymális őssejtek számos olyan tulajdonsággal bírnak, mellyel a szöveti reparációt segítik. Többek közt sejtmigrációs, anti-apoptotikus, immunmoduláns, angiogenetikus, és trophicus hatással bírnak, melyek a sebgyógyulás elősegítésében is fontosak (20). A chronikus, nehezen gyógyuló sebek

gyógyulásának elősegítésében sikeresen alkalmaznak autológ mesenchymális őssejteket, melynek gyors és biztonságos nyelési módja az iliacalis csontvelő biopszia (21, 22, 23). A mesenchymális őssejtek használhatók akár egyes hiányzó bőrfüggelékek pótlására is, anhydrotikus hegekbe fecskendezve például újbóli perspiráció érhető el (24). Leírták használatukat sugárkárosodás okozta III. fokú égések esetén is, a sebészi terápia kiegészítéseként lokális injekciós terápiaként adva (25).

Az esztétikai és rekonstrukciós célból egyaránt alkalmazott lipotranszfer során szedimentációs eljárással elkülöníthető stróma vaszkuláris frakció zsírszövet eredetű őssejtekben gazdag, ez a frakció egyrészt lehetővé teszi az átültetett zsírszövet életben maradását, másrészt égés esetén alkalmazva a részvastag transzplantátum vaszkularizációját javítja (22). Leírták már együttes alkalmazását acelluláris borjú kollagén eredetű irhapótlóval (Integra®) is (26).

Égett betegnél kézenfekvő megoldás a nekrosis kimetszése során keletkező részben nekrotikus műtéti szövethulladék őssejt forrásként való felhasználása. Ezen szövetek rendszerint hulladékként a ledobóban végzik, pedig a belőlük nyert szubdermális szuszpenzió  $1,5-2 \times 10^5$  sejt/ml koncentrációban tartalmaz adipogenetikus, osteogenetikus és vaszkulogenetikus potenciállal bíró őssejteket. Érdemes szem előtt tartanunk a beteg korát, mivel az életkor előrehaladtával az úgynevezett „stemness”, vagyis az őssejt potenciál csökken (27).

Allogén mesenchymális őssejteket terápiás céllal elsősorban haematológiai megbetegedésekben alkalmaznak (leukémia, Non-Hodgkin lymphoma, immundeficienciák), illetve

egy sarcomák és metabolikus betegségek esetén kísérleti stádiumban van felhasználásuk. Sebgyógyulásban és égésben is jótékony hatásúak, mivel alacsony immunogén potenciálúak, és rendelkeznek a mesenchymális őssejtek szöveti reparációt elősegítő tulajdonságaival (20). Előnyük továbbá, hogy a köldökzsinórvérből nyert mesenchymális őssejtek cryopreservatioval évtizedekig tárolhatók, így azonnal rendelkezésre állnak. In vivo sertés kísérletben mély másodfokú égéseket eredményesen lehetett allogén mesenchymális őssejtekkel gyógyítani és kimutatható volt az allogén őssejtek cytotokeratint expresszáló sejtekké való transzformációja (28). A súlyos égés során fellépő csontvelői szupresszió mértéke csökkenthető allogén mesenchymális őssejtek felhasználásával, mivel helyettesítik az autológ mesenchymális sejteket a traumára adott akut válaszban (29).

## Összefoglalás

Égési osztályunkon évtizedek óta alkalmazunk sejterápiát, amelyet igen hatásos kezelési lehetőségnek tartunk, elsősorban a súlyos égések esetében, ahol akár életmentő is lehet. Cikkünkben három reprezentatív esetet mutattunk be, amelyekben eltérő alkalmazási módszerrel használtunk keratinocytákat. Az elmúlt fél évszázadban a hámsejtekkel és az őssejtekkel valamint azok szöveti regenerálódásában, sejt differenciációban való szerepükkel kapcsolatos ismereteink rohamosan bővültek. Sejterápiában való alkalmazásuk mind az égési sérülések, mind a krónikus sebek gyógyításában ígéretes lehet.

## IRODALOM

1. *Atiyeh B. S., Gunn S. W., Hayek S. N.*: State of the art in burn treatment. *World J Surg.* (2005) 29, 131–48.
2. *Billingham R. E., Reynolds J.*: Transplantation studies on sheets of pure epidermal epithelium and on epidermal cell suspensions. *Br. J. Plast. Surg.* (1952) 5(1), 25–36.
3. *Rheinwald J. G., Green H.*: Epidermal growth factor and the multiplication of cultured human epidermal keratinocytes. *Nature.* (1977) 265(5593), 421–4.
4. *Green H., Kehinde O., Thomas J.*: Growth of cultured human epidermoid cells into multiple epithelia suitable for grafting. *Proc Natl Acad Sci USA.* (1979) 76, 5665–8.
5. *Bell E., Ivarsson B., Merrill C.*: Production of a tissue-like structure by contraction of collagen lattices by human fibroblasts of different proliferative potential in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (1979) 76(3), 1274–8.
6. *Banks-Schlegel S., Green H.*: Formation of epidermis by serially cultivated human epidermal cells transplanted as an epithelium to athymic mice. *Transplantation.* (1980) 29(4), 308–13.
7. *O'Connor N. E.*: Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *The Lancet.* (1981) 317(8211), 75–8.
8. *Gallico G. G. III, O'Connor N. E., Compton C. C. és mtsai.*: Permanent coverage of large burn wounds with autologous cultured human epithelium. *N Engl J Med.* (1984) 311, 448–51.
9. *Boyce S. T., Ham R. G.*: Cultivation, frozen storage, and clonal growth of normal human keratinocytes in serum free media. *J Tissue Cult Methods.* (1985) 9, 83–93.
10. *Pittelkow M. R., Scott R.*: New Techniques for the In Vitro Culture of Human Skin Keratinocytes and Perspectives on Their Use for Grafting of Patients With Extensive Burns. *Mayo Clinic Proceedings.* (1986) 61(10), 771 – 7.
11. *Latarjet J., Gangolphe M. Hezez G. és mtsai.*: The grafting of burns with cultured epidermis as autografts in man. *Scand J Plast Reconstr Surg.* (1987) 21, 241–4.
12. *Yoshihiro T., Hideharu T., Takako W. és mtsai.*: Accelerated Epithelization of STSG Donor Wounds by Cultured Cellular Sheet Composed of Mixture of Keratinocytes and Fibroblasts. *Wound Repair Regen.* (2004) 12(1), A11.
13. *Auxenfans C.*: Cultured Autologous Keratinocytes in the Treatment of Large and Deep Burns: A Retrospective Study Over 15 Years. *Burns.* (2014) 41(1), 71–9.
14. *Larochelle F., Ross G., Rouabhia M.*: Permanent skin replacement using engineered epidermis containing fewer than 5% syngenic keratinocytes. *Lab Invest.* (1998) 78(9), 1089–99.
15. *Geer D. J., Swartz D. D., Andreadis S. T.*: Fibrin promotes migration in a three-dimensional in vitro model of wound regeneration. *Tissue Eng.* (2002) 8(5), 787–798.
16. *Llames S. G.*: Human Plasma as a Dermal Scaffold for the Generation of a Completely Autologous Bioengineered Skin. *Transplantation.* (2004) 77(3), 350–5.
17. *Hunyadi J., Farkas B., Bertenyi C. és mtsai.*: Keratinocyte grafting: A new means of transplantation for full thickness wounds. *J Dermatol Surg Oncol* (1988) 14(1), 75–8.
18. *Juhász I., Erdei I., Gonda A. és mtsai.*: Complex surgical management of a large (>95%) BSA deep Burn. (Oral presentation) 7th EBA Congress Leuven, Belgium (1997) Sep. 18–20
19. *Itoh M., Kiuru M., Cairo M. és mtsai.*: Generation of keratinocytes from normal and recessive dystrophic epidermolysis bullosa-induced pluripotent stem cells. *PNAS.* (2011) 8798–8802.
20. *Leclerc T., Thepenier C., Jault P. és mtsai.*: Cell therapy of burns. (2011) 44(s1), 48–54.
21. *Zahorec P., Koller J., Danisovic L. és mtsai.*: Mesenchymal stem cells for chronic wounds therapy. *Cell Tissue Bank.* (2015) 16(1), 19–26.
22. *Huang L., Burd A.*: An update review of stem cell applications in burns and wound care. *Ind J Plast Surg.* (2012) 45(2), 229–36.
23. *Yoshikawa T., Mitsuno H., Nonaka I. és mtsai.*: Wound therapy by marrow mesenchymal cell transplantation. *Plast Reconstr Surg.* (2008) 121(3), 860–77.
24. *Sheng Z.*: Wound Repair Regen. Regeneration of Functional Sweat Gland-Like Structures by Transplanted Differentiated Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. (2009) 17(3), 427–435.
25. *Bey E., Prat M., Duhamel P.*: Emerging therapy for improving wound repair of severe radiation burns using local bone marrow-derived stem cell administrations. *Wound Repair Regen.* (2010) 18(1), 50–58.
26. *Leonardi D., Oberdoerfer D., Marilda C. és mtsai.*: Mesenchymal stem cells combined with an artificial dermal substitute improve repair in full-thickness skin wounds. (2012) 38(8), 1143–50.
27. *Natesan S., Wrice N.L., Baer D. G. és mtsai.*: Debrided Skin as a Source of Autologous Stem Cells for Wound Repair. *Stem Cells.* (2011) 29(8), 1219–30.
28. *Clover A. J. P., Kumar A. H. S., Isakson M. és mtsai.*: Allogeneic mesenchymal stem cells, but not culture modified monocytes, improve burn wound healing. *Burns.* (2015) 41(3), 548–57.
29. *Burd A., Ahmed K., Lam S. és mtsai.*: Stem cell strategies in burn care. *Burns.* (2007) 33(3), 282–91.

Érkezett: 2017. 05. 22.

Közlésre elfogadva: 2017. 05. 29.