

Magdalena Jurzak, Anna Goździalska, Jerzy Jaśkiewicz

Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

## Wykorzystanie medycyny regeneracyjnej w leczeniu wybranych chorób skóry

**Streszczenie:** Konwencjonalne metody leczenia ubytków skóry nie zawsze dają dobre efekty kliniczne i estetyczne. Nowoczesne metody leczenia ubytków pełnej grubości skóry opierają się głównie na inżynierii tkankowej. Celem inżynierii tkankowej jest zastąpienie, przywrócenie, odтворzenie, udoskonalenie lub podtrzymanie funkcji tkanek i narządów uszkodzonych w wyniku urazu, choroby przewlekłej lub schorzeń wrodzonych. Złożone konstrukty tkankowe tworzone metodami inżynierii tkankowej łączą polimery naturalne lub syntetyczne z żywymi komórkami w celu uzyskania funkcjonalnego ekwiwalentu tkanki (substytutu skóry). Inżynieria tkankowa stanowi również istotny element medycyny regeneracyjnej, której podstawą jest transplantacja nowych tkanek otrzymanych z hodowli komórek macierzystych. Komórki macierzyste embryonalne, płodowe i dorosłe różnią się nie tylko pochodzeniem, ale także potencjałem proliferacyjnym. Zdolność tkankowych somatycznych dojrzałych komórek macierzystych do różnicowania zarówno w komórki charakterystyczne dla tkanki, z której się wywodzą, jak i w inne rodzaje komórek, jest podstawą odtwarzania tkanek i narządów. Na różnicowanie komórek macierzystych w komórki charakterystyczne dla tkanki wpływa obecność swoistych czynników wzrostu i czynników różnicowania komórek, cytokin, chemokin, a także rodzaj rusztowania tkankowego (*tissue scaffolds*). Postęp w projektowaniu złożonych konstruktyw tkankowych zawierających komórki macierzyste osadzone w rusztowaniu tkankowym może poprawić wydajność regeneracji tkanek oraz integrację przeszczepianych komórek dawcy z komórkami biorcy, co pozwoliłoby na całkowite wyeliminowanie konieczności stosowania terapii immunosupresyjnej po przeszczepach.

**słowa kluczowe:** substytut skóry, inżynieria tkankowa, medycyna regeneracyjna, rusztowania tkankowe, mezynechymalne komórki macierzyste

**Abstract:** Conventional treatments for skin injuries are not always good clinical and aesthetic effects. Modern methods of treatment of full-thickness skin injuries are mainly based on tissue engineering. The aim of tissue engineering is to replace, restore, improve or maintain the function of tissues and organs damaged by trauma, chronic illness, or congenital disorders. Complex formed tissue constructs tissue engineering methods combine natural or synthetic polymers with living cells in order to obtain the functional equivalent of the tissue (skin substitute). Tissue engineering is an important element of regenerative medicine, which is based on transplanting new tissue cultures derived from stem cells. Embryonic stem cells, fetal and adult differ not only in origin, but also proliferative potential. The ability of adult somatic tissue stem cells to differentiate into cells, both characteristic of the tissue from which they originate, as well as in other types of cells is the basis for playback of tissues and organs. For the differentiation of stem cells into cells characteristic of tissue affected by the presence of specific growth factors and cell differentiation factors, cytokines, chemokines, and the type of tissue scaffold. Progress in the design of complex tissue constructs containing the stem cells embedded in a scaffold tissue can improve the efficiency of tissue regeneration and integration donor cells with recipient cells, which would completely eliminate the need for immunosuppressive therapy after transplantation.

**Key words:** skin substitute, tissue engineering, regenerative medicine, tissue scaffolds, mezynechymal stem cells

## Skóra celem inżynierii tkankowej

Skóra składa się z wielu warstw, buduje ją wiele typów komórek i spełnia ważne dla organizmu funkcje. Jest także narządem najbardziej eksponowanym i narażonym na różnego rodzaju urazy: mechaniczne, termiczne, chemiczne, radiacyjne oraz wynikające z uszkodzenia naczyń krwionośnych [1, 2]. Urazy termiczne stanowią zdecydowaną większość (około 95%) wszystkich oparzeń. Oparzenie jest urazem o bardzo różnorodnej etiologii i lokalizacji. Ze względu na rodzaj czynnika uszkadzającego, oparzenia można podzielić na termiczne, elektryczne, chemiczne i radiacyjne [2]. Następstwem każdego urazu jest powstanie rany skóry. Ranę można zdefiniować jako naruszenie integralności tkanek, będące następstwem urazu bądź różnych stanów patologicznych, które inicjują proces naprawy tj. stopa cukrzycowa, owrzodzenia podudzi w przebiegu przewlekłej niewydolności żylniej czy też odleżyny [3, 4].

W zależności od: etiologii, charakteru czynnika uszkadzającego, czasu i fazy gojenia oraz rodzaju uszkodzonych tkanek, wyróżnia się różne rodzaje ran. Jednakże najważniejszymi parametrami określającymi ranę jest jej rozległość i głębokość. Parametry te warunkują przebieg procesu gojenia [5, 6]. Gojenie tkanek po urazie jest procesem warunkującym przeżycie organizmu. Zgodnie z definicją przyjętą przez The Wound Healing Society, gojenie ran to proces dynamiczny, skutkujący przywróceniem utraconych funkcji organizmu oraz odbudową przerwanej ciągłości tkanek [7]. Proces gojenia występujący w odpowiedzi na bodziec przebiega w trzech zasadniczych fazach. Pierwszą jest zapalenie, drugą tworzenie nowej tkanki (procesy proliferacyjne), a trzecią przebudowa nowoutworzonej tkanki (remodelowanie). W proces gojenia zaangażowanych jest wiele składowych: komórki (fibroblasty, keratynocyty, komórki śródbłonna, komórki „zapalne” – makrofagi, neutrofile), cytokiny i czynniki wzrostu, składowe macierzy pozakomórkowej oraz enzymy proteolityczne (głównie metaloproteiny macierzy pozakomórkowej MMPs) [5, 6, 8].

Wyróżnia się dwa typy gojenia tkanek. Pierwszy to regeneracja, czyli zastąpienie uszkodzonych komórek komórkami tego samego typu. Regeneracja często nie pozostawia nawet śladu uszkodzenia. Tylko niektóre komórki ludzkiego organizmu mają zdolność do regeneracji i odnowy prawidłowej struktury i funkcji organu. W większości przypadków w efekcie gojenia dochodzi do wytworzenia blizny łącznotkankowej, która powoduje upośledzenie funkcji narządu [3, 9, 10, 11].

Wiele czynników ma wpływ na przebieg gojenia, ale najistotniejszym z nich jest zamknięcie rany w celu zapewnienia m.in. optymalnych warunków gojenia oraz niedopuszczenie do jej zakażenia [12]. Zamknięcie rany umożliwiające zastosowanie opatrunków. Rolą opatrunku jest zapewnienie optymalnych warunków, wpływających na optymalizację środowiska procesu gojenia oraz jego ewentualne

wspomaganie [13]. Ze względu na udział w procesie gojenia opatrunki dzieli się na bierne, interaktywne oraz bioaktywne. Opatrunki bierne stosowane są do opatrzenia ran bez powikłań. Nie wpływają one w istotny sposób na przebieg procesu gojenia. W praktyce coraz większy udział mają opatrunki interaktywne i bioaktywne, których oddziaływanie opiera się na zapewnianiu i utrzymywaniu optymalnych warunków do naprawy uszkodzeń tkanki [14].

Pomimo wielu zalet, opatrunki stanowią jedynie istotę i cel leczenia zachowawczego i nie znajdują zastosowania w leczeniu uszkodzeń pełnej grubości skóry [15]. W leczeniu tego typu uszkodzeń zastosowanie znalazło pokrycie uszkodzonego miejsca przeszczepem zarówno autologicznego, allogenicznego, jak i ksenogenicznego naskórka. Wady przeszczepów zarówno auto-, allo-, jak i ksenogenicznych oraz gwałtowny rozwój nowych technik hodowli komórek i tkanek ludzkich *in vitro*, sprawiły, że rozpoczęto stosowanie hodowanych *in vitro* komórek w pokrywaniu ubytków skórnych, będących efektem rozległych oparzeń [16].

W ostatnich latach doszło do powstania i rozwoju nowej dziedziny biomedycznej, którą jest inżynieria tkankowa. Inżynieria tkankowa to interdyscyplinarna dziedzina, która stosuje zasady rządzące inżynierią i hodowlą komórek w celu wytworzenia biologicznych materiałów zastępczych, mogących odbudować, utrzymać lub poprawić funkcję tkanek [17]. Inżynieria tkankowa umożliwia tworzenie substytutów skóry ludzkiej, które wykorzystywane są przede wszystkim do optymalnego, bezpiecznego i efektywnego leczenia rozległych i głębokich ubytków skóry [17, 18].

## Inżynieria tkankowa i substytuty skóry

Substytuty skóry definiuje się jako heterogeniczną grupę materiałów, które są wykorzystywane do zamknięcia rany i przejmują czasowo lub na stałe funkcje skóry [19]. Istnieje wiele klasyfikacji dostępnych współcześnie substytutów skóry. Ze względu na strukturę anatomiczną wyróżnia się substytuty: epidermalne (naskórkowe), dermalne (skóry właściwej) i kompozytowe (dermalno-epidermalne). Typ biomateriału wykorzystanego w konstrukcji substytutu stanowi podstawę do podziału substytutów na biologiczne (autologiczne, alogeniczne, ksenogeniczne) lub syntetyczne (biodegradowalne, niebiodegradowalne). Ze względu na zdolność do inkorporowania w tkankę wyróżnia się substytuty tymczasowe, półtrwałe i trwałe. Wyróżnia się także substytuty zawierające komórki i bezkomórkowe, a także występujące *in vitro* i *in vivo* [20–24].

## Substytuty epidermalne – autoprzeszczepy i alloprzeszczepy hodowanych *in vitro* komórek naskórka

Przeszczepy naskórków hodowanych *in vitro* dawały i dają dobre rezultaty w leczeniu oparzeń sięgających 60% powierzchni ciała. Zaletą hodowanych do przeszczepu autologicznych keratynocytów jest zdolność do szybkiego wzrostu, trwałe zabezpieczenie rany, bezpieczeństwo oraz udokumentowana, długotrwała skuteczność ich stosowania. Jednakże poważną wadą jest długi okres (około 3–4 tygodni) oczekiwania na przygotowanie hodowli komórek do przeszczepu. Autologiczne keratynocyty są bardzo delikatne, podatne na infekcje bakteryjne i uszkodzenia mechaniczne. Odtworzenie tkanki łącznej pod nałożonym autoprzeszczepem naskórka trwa miesiące, a nawet lata. W związku z trudnościami wynikającymi z zastosowania hodowli autologicznych keratynocytów, do wspomagania leczenia uszkodzeń skóry wprowadzono hodowle keratynocytów allogenicznych. Hodowane do przeszczepu komórki pochodzące od innego osobnika mają wiele zalet. Ogromną zaletą alloprzeszczepów uzyskiwanych *in vitro* jest brak konieczności oczekiwania na przeszczep, jak również małe ryzyko jego odrzucenia. Hodowane allogeniczne komórki nie stanowią trwałego przeszczepu.

Alloprzeszczepy keratynocytów są czasowym opatrunkiem, stymulującym gojenie się ran od brzegów i przetrwałych przydatków skórnych, szczególnie, gdy obecna jest skóra właściwa. Keratynocyty produkują wiele cytokin, w tym czynników wzrostu, a także składniki macierzy pozakomórkowej. Wszystkie te czynniki stymulują gojenie się ran, pobudzając śródbłonek naczyń i reepitelizację [16]. Przeszczepy komórek naskórka wyhodowanego *in vitro* oprócz wykorzystania do leczenia ran oparzeniowych znalazły zastosowanie w innych przypadkach leczenia chorób czy uszkodzeń skóry wymagających regeneracji naskórka. Wyhodowany *in vitro* naskórek stosowany jest przy odtwarzaniu naskórka po wycięciu bliznowców czy dużych blizn powodujących ograniczenia ruchu, w leczeniu przewlekłych owrzodzeń kończyn związanych z cukrzycą lub nieprawidłowym krążeniem u osób starszych, w leczeniu bielactwa [25].

## Substytuty dermalno-epidermalne i dermalne (przestrzenne hodowle organotypowe)

Substytuty dermalno-epidermalne/dermalne obejmują wiele różnych konstruktyw tkankowych. Konstrukty te zawierają rusztowanie tkankowe charakterystyczne dla skóry właściwej oraz allogeniczne komórki (fibroblasty i keratynocyty) [26]. Rusztowania tkankowe (*scaffolds*) to produkty tworzone metodami inżynierii tkankowej, łączące polimery (naturalne i sztuczne) z żywymi komórkami, dla uzyskania

funkcjonalnego ekwiwalentu tkanki, tzn. substytutu skóry [27–30]. Rusztowania tkankowe mają naśladować biologiczne funkcje macierzy pozakomórkowej, utrzymywać strukturę i funkcje tworzonych konstrukcji tkankowych oraz przyczyniać się do wzrostu, adhezji i różnicowania się komórek. Większość z nich zapewnia hodowli komórek *in vitro* trójwymiarową przestrzeń, w której komórki mogą wzrastać i proliferować [31–33].

Apligraf (Organogenesis Inc., Canton, USA) jest przykładem konstruktów, w którym wykorzystano rusztowanie tkankowe utworzone przez kolagen bydłęcy typu I zasiedlone allogenicznymi keratynocytami i alogenicznymi fibroblastami. Jest to pierwszy żywy substytut pełnej grubości skóry, zwany również ludzką sztuczną skórą. Dermagraft (Advanced BioHealing Inc., New York–La Jolla, USA) jest konstruktem, w którym rusztowanie tkankowe stanowią biodegradowalne siatki utworzone z kwasu poliglikolowego (Dexon™), kwasu polimlekowego (Vicryl™) oraz składowych macierzy pozakomórkowej skóry właściwej (białka, czynniki wzrostu, glikozoaminoglikany, proteoglikany) wytworzonych z allogenicznych fibroblastów. Transcyte (TransCyte Advanced BioHealing Inc., New York–La Jolla, USA) zbudowany jest z siatki nylonowej z dodatkiem świńskiego kolagenu, wzbogaconej w allogeniczne fibroblasty. Zewnętrzną jego warstwę stanowi imitujący naskórek półprzepuszczalny silikon. Hyalomatrix PA (Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terme, Italy) zawiera mikroperforowane rusztowanie z pochodnych kwasu hialuronowego (estry benzylowe, HYAFF-11®) oraz silikonową błonę. Hyalograft 3D (Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terme, Italy) zawiera autologiczne fibroblasty osadzone w rusztowaniu z kwasu hialuronowego. Integra Dermal Regeneration Template (Integra NeuroSciences, Plainsboro, USA) stanowi połączenie kolagenu bydłęcego typu I z siarczanem chondroityny, które pokryte są silikonową błoną [26].

Metody inżynierii tkankowej umożliwiają odtworzenie uszkodzonych tkanek i narządów, a przeszczepianie wyhodowanych *in vitro* tkanek lub struktur tkankowopodobnych daje dobre efekty kliniczne [34]. W inżynierii tkankowej i medycynie regeneracyjnej wykorzystuje się wiele różnych typów komórek, obecnie jednak najczęściej uwagi poświęca się komórkom macierzystym.

## Zastosowanie komórek macierzystych w inżynierii tkankowej i medycynie regeneracyjnej

Komórki macierzyste definiuje się jako nisko zróżnicowane, zdolne do samoodnowy i różnicowania się w jeden lub więcej typów wyspecjalizowanych komórek [35, 36]. Klasyfikacja komórek macierzystych opiera się na ich potencjale do różnicowania w inne komórki, tkanki, narządy czy cały organizm. Totipotencjalne komórki macierzyste mogą dać początek całemu organizmowi, pluripotencjalne mogą róż-

nicować się w każdy typ komórki, nie są jednak w stanie wytworzyć łożyska i całego organizmu. Multipotencjalne komórki macierzyste różnicują się w różne typy komórek, na ogół pochodzące z jednego listka zarodkowego, a unipotencjalne tylko w jeden typ komórki [37, 38].

Ze względu na pochodzenie, komórki macierzyste klasyfikuje się na embrionalne komórki macierzyste ESC (*embryonic stem cells*) stanowiące komórki wewnętrznej masy blastocysty, płodowe komórki macierzyste FSC (*fetal stem cells*) oraz somatyczne (dorosłe) komórki macierzyste ASC (*adult stem cells*). Do komórek macierzystych pochodzenia płodowego zalicza się zarówno komórki tkanek płodowych, jak i komórki krwi pępowinowej, łożyska, płynu owodniowego, w tym komórki hemopoetyczne HSC (*hemopoietic stem cells*) oraz mezenchymalne komórki macierzyste MSC (*mesenchymal stem cells*).

Komórki macierzyste dorosłego człowieka ASC są obecne w większości tkanek, jako tkankowo specyficzne (multi- oraz unipotencjalne) komórki macierzyste. Szpik kostny i tkanka tłuszczowa są łatwo dostępnymi źródłami dużej ilości komórek hemopoetycznych i mezenchymalnych [39, 40]. Komórki o podobnej morfologii i charakterystyce wyizolowano również z krwi obwodowej, skóry, kości bełeczkowej, krwi płodowej, a także z płuc, wątroby, krwi pępowinowej i łożyska [41, 42].

Mezenchymalne komórki macierzyste MSC stanowią główny cel inżynierii tkankowej i medycyny regeneracyjnej [43], choć ostatecznym celem medycyny regeneracyjnej jest ukierunkowanie swoistymi komórkowo- i tkankowo specyficznymi programami różnicowania multipotencjalnych komórek macierzystych [44-46]. Zastosowanie mezenchymalnych komórek macierzystych w inżynierii tkankowej i medycynie regeneracyjnej jest uwarunkowane ich dostępnością, potencjałem proliferacyjnym, zdolnością do wielokierunkowego różnicowania, a także względami etycznymi. Różnicowanie mezenchymalnych komórek macierzystych w warunkach *in vitro* w określonym kierunku wymaga zastosowania swoistych czynników wzrostu lub związków chemicznych o właściwościach różnicujących [47-50]. Jednakże dotąd nie zidentyfikowano uniwersalnego i swoistego antygeny charakterystycznego dla MSC oraz ich różnicowania. Fenotyp MSC opisywany jest na podstawie ekspresji wielu markerów powierzchniowych. Zarówno fenotyp, jak i ekspresja niektórych markerów powierzchniowych MSC może się zmieniać w warunkach hodowli *in vitro*, w odpowiedzi na różne warunki hodowli [51].

Rusztowania powstałe z pozbawionych komórek tkanek lub materiałów tkankowopochodnych wpływają na różnicowanie komórek macierzystych w komórki i struktury, charakterystyczne dla tkanki, z której przygotowano matrycę (rusztowanie). Wszczepiając rusztowania tkankowe wzbogacone w odpowiednie cytokiny i ligandy dla molekuł adhezyjnych można odtwarzać tkanki i narządy *in vitro*, co może zapewnić efektywne leczenie ubytków skóry powstających w wyniku urazów lub procesów patologicznych [49, 52]. Zdolność różnicowania mezenchymalnych

komórek macierzystych w różne typy komórek jest podstawą wykorzystywania ich do regeneracji tkanek i narządów, stanowiących główny cel medycyny regeneracyjnej. Jednakże programy różnicowania mezenchymalnych komórek macierzystych w komórki pożądanego typu, jak i utrzymanie fenotypu komórek uprzednio zróżnicowanych, nie są nadal w pełni poznane.

## Bibliografia

1. Freinkel R.K., Woodley D.T., *The Biology of the Skin*, Parthenon Publishing Group, London 2001.
2. Grzybowski J., *Biologia rany oparzeniowej*, Ośrodek Wydawniczy Augustana, Bielsko-Biała 2001.
3. Czarkowska-Pączek B., Przybylski J., *Mechanizmy gojenia uszkodzonych tkanek*, *Przegl Lek* 2004, 61 (1), 39–42.
4. Skórkowska-Telichowska K., Bugajska-Prusak A., Pluciński P., Rybak Z., Szopa J., *Fizjologia i patologia przewlekle niegojących się owrzodzeń oraz sposoby ich miejscowego leczenia w świetle współczesnej wiedzy medycznej*, *Dermatol Prakt* 2009, 1 (5), 15–29.
5. Singer A.J., Clark R.A.F., *Cutaneous Wound Healing*, *N Engl J Med* 1999, 341 (10), 738–746.
6. Baum C.L., Arpey C.J., *Normal Cutaneous Wound Healing: Clinical Correlation with Cellular and Molecular Events*, *Dermatol Surg* 2005, 31, 674–686.
7. Majewska I., Gendaszewska-Darmach E., *Proangiogenic Activity of Plant Extracts in Accelerating Wound Healing – a New Face of Old Phytomedicines*, *Acta Biochim Pol* 2011, 58 (4), 449–460.
8. Prathiba V., Gupta P.D., *Cutaneous Wound Healing: Significance of Proteoglycans in Scar Formation*, *Current Science* 2000, 78 1–5.
9. Dawiskiba J., Kuźmiński A., Bednarz W., *Proces gojenia rany z uwzględnieniem mechanizmów regulacyjnych w świetle aktualnie dostępnych metod badawczych*, *Adv Clin Exp Med* 2001, 10 (3), 267–274.
10. Fornalski J., *Gojenie się ran z bliznowaceniem – metody terapeutyczne*, *Nowa Medycyna* 2006, 4, 66–70.
11. Wysocki M., Siewiera I., *Ku regeneracji tkanek. Biologia bezbliznowego gojenia płodowych ran skóry*, *Wiadomości Lekarskie* 2007, 60 (11–12), 578–583.
12. Moon Ch.H., Crabtree T.G., *New Wound Dressing Techniques to Accelerate Healing*, *Current Treatment Options in Infectious Diseases* 2003, (5) 251–260.
13. Newton H., *Silver Dressings: the Continuing Challenges*, *Wounds UK* 2011, 7 (2), 116–118.
14. Zahedi P., Rezaeian I., Ranaei-Siadat S.O., Jafari S.H., Supaphol P., *A Review on Wound Dressings with an Emphasis on Electrospun Nanofibrous Polymeric Bandages*, *Polym Adv Technol* 2010, 21 (2), 77–95.
15. Rippon M., White R., Davies P., *Skin Adhesives and their Role in Wound Dressings*, *Wounds UK* 2007, 3 (4), 76–86.

16. Drukała J., *Kokultury komórkowe w rekonstrukcji skóry w zastosowaniu klinicznym*, Postępy Biologii Komórki 2001, 28 (16), 97–110.
17. Bajek A., Olkowska J., Drewa T., *Mezenchymalne komórki macierzyste narzędziem terapeutycznym w regeneracji tkanek i narządów*, Post Hig Med Dosw 2011, 65, 124–132.
18. Kamieniarz K., Nawrot R., Grajek K., Goździcka-Józefiak A., *Biotechnologia w medycynie regeneracyjnej i reprodukcyjnej*, Biotechnologia 2006, 2 (73), 31–48.
19. Shores J. T., Gabriel A., Gupta S., *Skin Substitutes and Alternatives: A Review*, Adv. Skin Wound Care 2007, 20, 493–508.
20. Jones I., Currie L., Martin R., *A Guide to Biological Skin Substitutes*, Br J Plast Surg 2002, 55 (3), 185–193.
21. Horch R.E., Kopp J., Kneser U., Beier J., Bach A.D., *Tissue Engineering of Cultured Skin Substitutes*, J Cell Mol Med 2005, 9 (3), 592–608.
22. Atiyeh B. S., Costagliola M., *Cultured Epithelial Autograft (CEA) in Burn Treatment: Three Decades Later*, Burns 2007, 33, 405–413.
23. Clark R.A., Ghosh K., Tonnesen M.G., *Tissue Engineering for Cutaneous Wounds*, J Invest Dermatol 2007, 127, 1018–1029.
24. MacNeil S., *Progress and Opportunities for Tissue Engineered Skin*, Nature 2007, 445, 874–880.
25. Marewicz E., *Hodowle skóry w transplantologii i biotechnologii*, Post Biol Kom 1994, 21 (3), 73–87.
26. Shevchenko R.V., James S.L., James S.E., *A Review of Tissue-Engineered Skin Bioconstructs Available for Skin Reconstruction*, J R Soc Interface 2010, 7, 229–258.
27. Cieślak K., Witkowski W., Drukała J., Waligórska A., Puchała J., *Biotechnologiczne opatrunki i żywe substytuty skóry – przegląd i współczesne możliwości zastosowania*, Leczenie Ran 2005, 3 (2), 71–83.
28. Yildirimer L., Thanh N.T., Seifalian A.M., *Skin Regeneration Scaffolds: A Multimodal Bottom-Up Approach*, Trends Biotechnol 2012, 30 (12), 638–648.
29. Garg T., Singh O., Arora S., Murthy R.S.R., *Scaffold: A Novel Carrier For Cell And Drug Delivery*, Crit Rev Ther Drug 2012, 29, 1–63.
30. Dhandayuthapani B., Yoshida Y., Maekawa T. Kumar D.S., *Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application*, A Review Int J Polym Sci 2011, 1–19.
31. Kaźnica A., Joachimiak R., Drewa T., Rawo T., Deszczyński J., *Nowe trendy w inżynierii tkankowej*, Artroskopia i Chirurgia Stawów 2007, 3 (3), 11–16.
32. Bi H., Jin Y., *Current Progress of Skin Tissue Engineering: Sed Cells, Bioscaffolds, and Construction Strategies*, Burn Trauma 2013, 1, 63–72.
33. Evans N., Gentelman E., Polak J.M., *Scaffolds for Stem Cells*, Materials Today 2006, 9 (12), 26–33.
34. Tabata Y., *Recent Progress in Tissue Engineering*, Drug Discov Today 2001, 6, 483–487.
35. Sadiq T.S., Gerber D.A., *Stem Cells in Modern Medicine: Reality or Myth?*, J Surg Res 2004, 122, 280–291.
36. Serakinci N., Keith W.N., *Therapeutic Potential of Adult Stem Cells*, Eur J Cancer 2006, 42, 1243–1246.
37. Mimeault M., Batra S.K., *Recent Progress on Tissue-Resident Adult Stem Cell Biology and Their Therapeutic Implications*, Stem Cell Rev, 2008, 4, 27–49.



38. Polak J.M., Bishop A.E., *Stem Cells and Tissue Engineering: Past, Present, and Future*, Ann N Y Acad Sci 2006, 1068, 352–366.
39. Banaś A., *Komórki macierzyste – perspektywy i zagrożenia*, Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego 2010, 8 (2), 117–127.
40. Han Y.F., Tao R., Sun T.J., Chai J.K., Xu G., Liu J., *Advances and Opportunities for Stem Cell Research in Skin Tissue Engineering*, Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012, 16, 1873–1877.
41. Jackson L., Jones D.R., Scotting P., Sottile V., *Adult Mesenchymal Stem Cells: Differentiation Potential and Therapeutic Applications*, J Postgrad Med 2007, 53, 121–127.
42. Menicanin D., Bartold P.M., Zannettino A.C., Gronthos S., *Genomic Profiling of Mesenchymal Stem Cells*, Stem Cell Rev 2009, 5, 36–50.
43. Dai W., Hale S.L., Kloner R.A., *Stem Cell Transplantation for the Treatment of Myocardial Infraction*, Transpl Immunol 2005, 15, 91–97.
44. Panuncialman J., Falanga V., *The Science of Wound Bed Preparation*, Clin Plast Surg 2007, 34, 621–632.
45. Prelle K., Zink N., Wolf E., *Pluripotent Stem Cells – Model of Embryonic Development, Tool for Gene Targeting, and Basis of Cell Therapy*, Anat Histol Embryol 2002, 31 (3), 169–186.
46. Ramakrishna V., Janardhan P. B., Sudarsanareddy L., *Stem Cells and Regenerative Medicine – A Review*, Annual Review & Research in Biology 2011, 1 (4), 79–110.
47. Liu Z.J., Zhuge Y., Velazquez O.C., *Trafficking and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells*, J Cell Biochem 2009, 106, 984–991.
48. Yao J., Tao S.L., Young M.J., *Synthetic Polymer Scaffolds for Stem Cell Transplantation in Retinal Tissue Engineering*, Polymers 2011, 3, 899–914.
49. Arno A., Smith A.H., Blit P.H., Shehab M.A., Gauglitz G.G., Jeschke M.G., *Stem Cell Therapy: A New Treatment for Burns?*, Pharmaceuticals 2011, 4, 1355–1380.
50. Chung I.C., Li C. W., Wang G.J., *The Influence of Different Nanostructured Scaffolds on Fibroblast Growth*, Sci Technol Adv Mater 2013, 14, 044401.
51. Urbaniak-Kujda D., Wołowiec D., Tomaszewska-Toporska B., Kapelko-Słowik K., Kuliczowski K., *Mesenchymalne komórki macierzyste: ich biologia i perspektywy zastosowań klinicznych*, Acta Haematol Pol 2005, 36, 161–166.
52. Brohem C.A., da Silva Cardeal L.B., Tiago M., Soengas M.S., de Moraes Barros S.B., Maria-Engler S.S., *Artificial Skin in Perspective: Concepts and Applications*, Pigment Cell Melanoma Res. 2010, 24, 35–50.