View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Via Medica Journals

VIA MEDICA
ISSN 1734–5251

Nieembrionalne komórki macierzyste a regeneracja układu nerwowego

Bogusław Machaliński

Zakład Patologii Ogólnej Pomorskiej Akademii Medycznej

STRESZCZENIE

Strategie lecznicze oparte na wykorzystaniu komórek macierzystych stwarzają nadzieję na opracowanie efektywnych metod terapeutycznych dla wielu, do tej pory nieuleczalnych, schorzeń. Nowoczesna dziedzina nauk medycznych, jaką jest medycyna regeneracyjna, rozwija się w kierunku wykorzystywania komórek macierzystych w leczeniu między innymi udaru niedokrwiennego mózgu, uszkodzeń rdzenia kręgowego czy chorób neurodegeneracyjnych. Duże nadzieje wiąże się z wykorzystaniem komórek pochodzących z tkanek dorosłych osobników. Opisana ostatnio populacja komórek macierzystych (VSEL SC, *very small embryonic-like stem cells*), wyizolowana między innymi z ludzkiej krwi pępowinowej, posiada wiele cech charakterystycznych dla wczesnych komórek embrionalnych. Uważa się, że komórki te mogą stać się źródłem najwcześniejszych rozwojowo komórek pluripotencjalnych wykorzystywanych w medycynie regeneracyjnej.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (1): 15–19

Słowa kluczowe: VSEL SC, komórki pluripotencjalne, regeneracja, układ nerwowy

Fizjopatologia komórek macierzystych

Każdy w pełni wykształcony organizm, narząd oraz poszczególne tkanki powstają z komórek macierzystych (SC, *stem cell*). Najogólniej rzecz biorąc, w zależności od etapu rozwoju ontogenetycznego człowieka, komórki te dzieli się na dwie duże heterogenne grupy: komórki macierzyste embrionalne oraz nieembrionalne, czyli somatyczne. Komórki macierzyste embrionalne w pierwszym stadium rozwoju, od momentu zapłodnienia komórki jajowej do osiągnięcia liczby 8 komórek zarodkowych, nazywane są „totipotencjalnymi", z uwagi na swój olbrzymi potencjał różnicowania. Każda komórka totipotencjalna jest zdolna do utworzenia całego organizmu człowieka oraz tak zwanego popłodu (łożysko, sznur pępowinowy, owodnia). Komórki macierzyste embrionalne pluripotencjalne są zdolne do utworzenia całego organizmu, ale już bez popłodu. Jeszcze bardziej zróżnicowane SC multipotencjalne, osiągalne w bardziej zaawansowanym etapie rozwoju płodowego człowieka, mogą się różnicować w tkanki i narządy w obrębie jednego z trzech listków zarodkowych: ekto-, endo- lub mezodermalnego. W organizmie człowieka po urodzeniu obecne są SC somatyczne. Są to głównie tak zwane komórki macierzyste tkankowo-ukierunkowane (mono-/unipotencjalne). Jak nazwa wskazuje, są zdolne do odtwarzania komórek w obrębie danej tkanki, na przykład: nerwowej, skórnej, mięśniowej, krwiotwórczej itp. Na poziomie subpopulacji kompartment krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC, *haematopoietic stem cell*) wykazuje pewne cechy komórek multipotencjalnych różnicujących się w osiem różnych szeregów dojrzałych elementów morfotycznych krwi (megakariocyty, erytrocyty, monocyty, limfocyty B i T,

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Bogusław Machaliński
Zakład Patologii Ogólnej Pomorskiej Akademii Medycznej
al. Powstańców Wlkp. 72, 70–111 Szczecin
tel.: 0 91 466 15 46, faks: 0 91 466 15 48
e-mail: machalin@sci.pam.szczecin.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 1, 15–19
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o." sp.k.
Copyright © 2008 Via Medica

neutrofile, eozynofile, bazofile). Zatem, krwiotwórcze komórki macierzyste można byłoby definiować jako komórki macierzyste oligopotencjalne.

Do tej pory najlepiej opisano HSC, zarówno pod względem morfologicznym, immunohistochemicznym, jak i czynnościowym. Tradycyjna definicja HSC określa ją jako komórkę mającą zdolność do samoodnowy, czyli samopowielania się oraz różnicowania w kierunku komórek progenitorowych wszystkich szeregów hematopoetycznych. Statystycznie rzecz ujmując, dzieląca się HSC odtwarza jedną komórkę macierzystą. Druga z komórek potomnych może natomiast różnicować się w kierunku krwiotwórczej komórki ukierunkowanej. Krwiotwórcze komórki ukierunkowane stopniowo tracą zdolność samoodnowy. Nabywają natomiast możliwość proliferowania i tworzenia klonów komórek potomnych składających się z elementów komórkowych kilku lub jednego szeregu krwiotwórczego. Dzięki temu pula komórek macierzystych w organizmie dorosłego człowieka nie wyczerpuje się, chociaż z wiekiem ich liczba stopniowo maleje, a ciągłość procesu krwiotworzenia jest zapewniona [1]. Nabywany w trakcie różnicowania się komórek krwiotwórczych potencjał proliferacyjny jest ogromny. Obliczono, że u człowieka dziennie produkowanych jest około 250 mld samych tylko erytrocytów [2].

Układ hematopoetyczny nie jest unikatowy pod względem tak wydajnej produkcji wielkiej liczby dojrzałych komórek w ciągu całego życia osobniczego. Nabłonek jelitowy, komórki naskórka, a także męski układ rozrodczy wykazują podobne właściwości. Obliczono na przykład, że najszybciej dzielą się komórki macierzyste w nabłonku jelitowym, natomiast największa ich liczba występuje w naskórku. Z kolei wątroba, mięśnie, układ naczyniowy czy układ nerwowy mają zdolność do regeneracji dojrzałych komórek w odpowiedzi na uszkodzenie lub stres. Mimo że badania w tym kierunku nie są tak zaawansowane, jak w przypadku układu krwiotwórczego, zdefiniowano — jak już wspomniano wcześniej — „kandydatów" na komórki macierzyste tkankowo-ukierunkowane. Wśród nich warto wymienić komórki satelitowe mięśni, owalne wątroby, nerwowe komórki macierzyste, komórki mezenchymalne i tak dalej [3].

Komórki macierzyste krążą wraz z krwią po całym organizmie między zgrupowaniami danej tkanki, zlokalizowanymi w różnych, odległych od siebie miejscach, dlatego możliwe jest utrzymanie w równowadze puli komórek macierzystych swoistych narządowo w różnych obszarach anatomicznych organizmu. Obecna we krwi obwodowej pula komórek macierzystych i ukierunkowanych pozostaje w równowadze z komórkami szpikowymi, gdzie znajduje się ich najwięcej, a specjalne właściwości powierzchniowe czynią je zdolnymi do osadzania się w odpowiednim dla siebie mikrośrodowisku, w którym mogą się powielać i różnicować. Komórki macierzyste zasiedlają tak zwane nisze (gniazda) w odpowiednim dla siebie mikrośrodowisku, głównie w szpiku kostnym, chociaż — jak wykazano — podobne nisze mogą się znajdować również w innych tkankach. Mikrośrodowisko to składa się zarówno z elementów komórkowych (fibroblasty, osteoblasty, komórki endotelialne, retikularne, komórki tłuszczowe), jak i substancji międzykomórkowych (fibronektyna, hemonektyna, kolagen, glikoproteidy, laminina, glikozaminoglikany). Krążące unipotencjalne komórki macierzyste jednej tkanki mogą „konkurować" o wspólne nisze z innymi tkankowo-ukierunkowanymi komórkami macierzystymi w różnych narządach. Komórki macierzyste tkanki mięśniowej mogą się zatem osiedlać na przykład w szpiku kostnym, a komórki macierzyste krwiotwórcze zasiedlać mięśnie.

Migracja komórek macierzystych i progenitorowych (PSC, *progenitor stem cell*) w obrębie ludzkiego organizmu jest regulowana poprzez interakcje chemokina–receptor chemokinowy [4]. Komórki macierzyste progenitorowe, mając na swojej powierzchni receptory dla czynnika pochodzenia stromalnego 1 (SDF-1, *stromal derived factor 1*), czynnika hamującego białaczkę (LIF, *leukemia inhibitory factor*), czynnika wzrostu hepatocytów (HGF, *hepatocyte growth factor*), czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular/endothelial growth factor*) oraz inne czynniki chemotaktyczne. mogą być „przyciągane" przez gradient tychże chemokin/czynników wzrostu. Komórki wyścielające nisze (gniazda), oprócz różnego typu cząsteczek adhezyjnych, czynników wiążących komórki macierzyste, są również wyposażone w ligandy dla receptorów chemokinowych i innych czynników chemotaktycznych, które — po związaniu się z odpowiednim receptorem na powierzchni SC — dodatkowo kotwiczą je w niszy (gnieździe) i zapewniają stabilne warunki egzystencji. Najważniejszą rolę w regulacji migracji komórek macierzystych odgrywa SDF-1 [4]. Ostatnie doniesienia wskazują, że odpowiedź SC na gradient stężeń SDF-1 może być pozytywnie modulowana/wzmacniana przez niektóre czynniki, na przykład fragmenty rozkładu trzeciej składowej dopełniacza — C3 (C3a i $_{desArg}$C3a), fibronektynę (FN, *fibronectin*),

fibrynogen (FG, *fibrinogen*) i kwas hialuronowy (HA, *hyaluronic acid*).

W pewnych warunkach liczba krążących komórek macierzystych oraz progenitorowych może być zwiększona przez uwalnianie ich ze szpiku kostnego do krwi obwodowej w odpowiedzi na fizjologiczny lub patofizjologiczny stres, jakimi są: ćwiczenia fizyczne, uraz, stan zapalny czy uszkodzenie narządu. Podczas stresu, wywołanego na przykład udarem mózgu, dochodzi do uwolnienia komórek macierzystych tkanki nerwowej z odległych anatomicznie „zdrowych" miejsc, przede wszystkim ze szpiku kostnego, który stanowi zdecydowanie największy rezerwuar SC [1, 5, 6]. Komórki takie są przyciągane do uszkodzonej tkanki przez uwalniane w miejscu uszkodzenia mediatory (chemokiny) i mogą następnie brać udział w fizjologicznych mechanizmach ich regeneracji. Należy podkreślić, że każdy silny stres, również stres porodowy, może prowadzić do mobilizacji komórek macierzystych krwiotwórczych, mięśniowych oraz nerwowych do krwi, co tłumaczy, dlaczego tak często pozyskuje się krew pępowinową gromadzoną w systemie bankowym. Od pewnego czasu, w celach terapeutycznych, wykorzystuje się możliwość sztucznego zwiększenia puli krążących SC we krwi obwodowej za pomocą farmakologicznych środków indukujących mobilizację (np. czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów [G-CSF, *granulocyte-specific colony-stimulating factor*], cyklofosfamid itp.) [7].

Komórki macierzyste w leczeniu schorzeń układu nerwowego

Obecnie wykorzystanie kliniczne komórek macierzystych w standardowych procedurach leczniczych dotyczy w zasadzie jedynie krwiotwórczych komórek macierzystych. Komórki te w coraz szerszym zakresie stosuje się w transplantologii hematologicznej.

Nowe odkrycia, szczególnie w dynamicznie rozwijającym się obszarze medycyny regeneracyjnej, zdecydowanie rozszerzają możliwości skutecznej terapii — nie tylko zaburzeń układu krwiotwórczego, ale i innych ważnych organów ludzkiego organizmu. Ogromne nadzieje pokłada się w opracowaniu skutecznej terapii komórkowej schorzeń wynikających z rozwoju zmian miażdżycowych, które są główną przyczyną zgonów w krajach wysoko rozwiniętych.

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy nerwowe unipotencjalne komórki macierzyste są zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), między innymi w ependymie oraz nabłonku węchowym. Wskazuje się, że w przebiegu ostrego lub przewlekłego uszkodzenia tkanki nerwowej w obrębie OUN dochodzi do patofizjologicznego „uruchomienia" w mechanizmie chemoatrakcji zdeponowanej puli SC w celach regeneracyjnych [8]. Obserwacja dotycząca efektywniejszej naprawy uszkodzonych struktur u noworodków lub małych dzieci, w porównaniu z osobami w podeszłym wieku, mogłaby przemawiać za wyczerpywaniem się potencjału regeneracyjnego organizmu na skutek starzenia i zmniejszania się populacji SC. Niemniej jednak u pacjentów w starszym wieku z udarem niedokrwiennym mózgu zazwyczaj widoczna jest znaczna poprawa stanu klinicznego, nawet bez istotnej interwencji terapeutycznej. Świadczy to między innymi o wciąż względnie efektywnej aktywności regeneracyjnej komórek macierzystych u osób w tym wieku.

Podejmuje się działania zmierzające do wypracowania nowych strategii terapii komórkowej w chorobach neurodegeneracyjnych w modelu ksenograficznym, czyli u zwierząt, ale z zastosowaniem ludzkich komórek jednojądrzastych. Osiągnięto już pewne sukcesy w leczeniu takich schorzeń, jak parkinsonizm [9], choroba Huntingtona [10] czy stwardnienie zanikowe boczne [11].

Stosunkowo zaawansowane badania w zakresie terapii komórkowej udaru niedokrwiennego mózgu w modelach zwierzęcych wydają się napawać pewnym optymizmem. Interesującą sekwencję zdarzeń w patofizjologii odbudowy tkanki nerwowej opisał w swojej pracy Taguchi i wsp. [12]. Ludzkie komórki CD34 pozytywne krwi pępowinowej, podane dożylnie myszom SCID 48 godzin po wywołaniu u nich jatrogennie udaru niedokrwiennego mózgu, wykazały silne działanie neowaskularyzacyjne w strefie graniczącej z obszarem niedokrwienia. W następstwie poprawienia ukrwienia, w ciągu 14 dni od wystąpienia udaru, zaobserwowano znaczną migrację neuronalnych komórek progenitorowych w kierunku strefy niedokrwienia oraz odbudowę uszkodzonych neurocytów [12].

W innych badaniach wywoływano przejściowe jednogodzinne niedokrwienie OUN u szczurów przez chirurgiczne zamknięcie tętnicy środkowej mózgu. Po 48 godzinach od chwili wystąpienia udaru podawano zwierzętom dożylnie komórki ludzkiej krwi pępowinowej wzbogacone we frakcję niehematopoetycznych komórek macierzystych ($CD45^-CD34^-$). W badaniu histologicznym uwidoczniono obecność ludzkich komórek w obszarze niedokrwienia oraz znaczną gęstość włókien

nerwowych penetrujących strefę uszkodzenia, pochodzących z nieuszkodzonych struktur. Zaobserwowano również około 50-procentowe zmniejszenie obszaru martwicy w stosunku do grupy kontrolnej zwierząt. W przeprowadzonych czynnościowych testach behawioralnych zwierzęta leczone komórkami ludzkiej krwi pępowinowej wykazywały znaczącą poprawę stanu ruchowego w porównaniu z grupą kontrolną [13].

Odbudowę komórek glejowych oraz neuronalnych odnotowano również u szczurów z udarem niedokrwiennym po podaniu im homogenicznych komórek szpiku kostnego, komórek CD34-pozytywnych, mobilizowanych ze szpiku kostnego do krwi obwodowej bądź ludzkich komórek szpikowych w modelu ksenograficznym [14–16].

Podjęto już pierwsze próby kliniczne mające na celu leczenie pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu z użyciem komórek macierzystych zawartych we frakcji komórek jednojądrzastych. Mimo osiągnięcia spektakularnych efektów takiej terapii w modelach zwierzęcych, u ludzi na razie uzyskuje się tylko częściową poprawę stanu neurologicznego w stosunku do pacjentów leczonych w sposób konwencjonalny [17].

Szczególną grupę stanowią osoby młode z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, najczęściej w wyniku urazu. Także w tych przypadkach odnotowano zauważalną różnicę efektu terapeutycznego osiąganego w modelach zwierzęcym i ludzkim. W przeprowadzonych pierwszych próbach klinicznych stwierdzono ograniczoną poprawę czuciową i ruchową po podaniu komórek macierzystych [18, 19]. Wyniki tych pionierskich jeszcze badań wskazują, że pełna rekonstrukcja połączeń nerwowych i odbudowa uszkodzonej tkanki nerwowej wymagają dalszych prac nad optymalizacją protokołów badawczych, ukierunkowanych na zastosowanie właściwej frakcji lub koktajlu, wyizolowanych z organizmu pacjenta, komórek macierzystych i/lub progenitorowych.

Identyfikacja tak zwanych małych komórek macierzystych o charakterze embrionalnym w tkankach dorosłych ssaków

Przełomowym odkryciem ostatnich lat okazało się wyodrębnienie i opisanie w szpiku dorosłych myszy rzadkiej populacji bardzo małych komórek macierzystych o cechach embrionalnych komórek pluripotencjalnych, które są zdolne do różnicowania się w dojrzałe komórki pochodzące z trzech listków zarodkowych, czyli ekto-, mezo- i endodermy [20]. Komórki te są pochodnymi komórek epiblastu, które są deponowane podczas embriogenezy w rozwijających się narządach [21]. Można je stosunkowo łatwo izolować ze szpiku kostnego młodych osobników, jednak ich liczba maleje z wiekiem. Wykazują ekspresję embrionalnych/pluripotencjalnych czynników transkrypcyjnych, takich jak Oct-4, Nanog oraz Rex-1. Ulegają ponadto, indukowanej stresem lub za pomocą G-CSF, mobilizacji do krwi obwodowej, skąd mogą następnie migrować do gradientu SDF-1, uwalnianego przez uszkodzone tkanki, oraz mogą brać udział w regeneracji tkanek/narządów [20].

Obecność analogicznych komórek wykazano także w ludzkiej krwi pępowinowej [22]. Opracowana ostatnio oryginalna 2-stopniowa procedura izolacji populacji bardzo małych, podobnych do embrionalnych, komórek macierzystych polega na izolacji komórek jednojądrzastych krwi pępowinowej na drodze cytolizy hipotonicznej i wieloparametrycznego sortowania opartego na zasadzie cytometrii przepływowej. Procedura ta obejmuje, w pierwszej kolejności, lizę hipotoniczną komórek krwi pępowinowej w celu usunięcia erytrocytów i wzbogacenia materiału w komórki jednojądrzaste. Następnie przeprowadza się sortowanie wieloparametryczne, by uzyskaćpopulację o następującym fenotypie: $CXCR4^+AC133^+CD34^+lin^-CD45^-$. Wykazano, że podobne do embrionalnych komórki pluripotencjalne ludzkiej krwi pępowinowej (CB-VSEL, *cord blood very small embryonic-like*) izolowane w ten sposób są bardzo małe (3–5 μm), posiadają duże jądra zawierające niezorganizowaną chromatynę oraz wykazują ekspresję embrionalnych czynników transkrypcyjnych Oct-4 i Nanog i powierzchniowego antygenu embrionalnego (SSEA-4, *stage specific embryonic antigen 4*). Macierzyste komórki pluripotencjalne ludzkiej krwi pępowinowej nie posiadają antygenów MHC (*major histocompatibility complex*) klas I i II, podobnie jak markerów CD29, CD90 i CD105. Stwierdzono ponadto, że w hodowlach komórkowych CB-VSEL dają początek neurosferom, z których powstają linie neuronalne, charakteryzujące się fenotypem: β-III tubulina$^+$, nestyna$^+$, $Oct4^+$, MBP^+, $GFAP^+$ oraz kardiomiocyty o fenotypie: *β-myosin heavy chain*$^+$, *α-sarcomer actin*$^+$ [21, 22].

Warto nadmienić, że, z jednej strony, nie udało się jeszcze zidentyfikować kombinacji czynników wzrostu ani molekuł adhezyjnych, pozwalających na efektywne namnażanie VSEL SC w warunkach *in vitro*, bez udziału innych komórek (C2C12, fibroblasty szpikowe). Z drugiej strony jednak, komórki pochodzące ze sfer utworzonych z VSEL SC mogą się różnicować w komórki wszystkich trzech

listków zarodkowych i od początku wykazują znaczny potencjał do samoodnawiania.

W kolejnych badaniach wykazano, że VSEL SC mogą się pojawiać we krwi obwodowej dorosłych pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu w mechanizmie patofizjologicznej mobilizacji. Szczególnie interesująca jest obserwacja, że w schorzeniu tym są mobilizowane głównie pluripotencjalne komórki macierzyste (VSEL SC) oraz nerwowe unipotencjalne. W odpowiedzi na tego typu stres ze szpiku kostnego nie przechodzą natomiast w większych ilościach HSC, co może wskazywać na liniowo-specyficzną odpowiedź organizmu.

Podsumowanie

Nowo powstająca gałąź medycyny klinicznej, jaką jest medycyna regeneracyjna, poszukuje niekontrowersyjnego źródła komórek macierzystych, które mogłyby być efektywnie wykorzystywane w regeneracji uszkodzonych narządów i tkanek. Komórkami takimi mogą stać się właśnie VSEL — małe somatyczne komórki macierzyste o charakterze embrionalnym. Wiele wskazuje na to, że wkrótce będziemy świadkami dynamicznego rozwoju metod umożliwiających standardowe wykorzystanie nieembrionalnych komórek macierzystych w terapii wielu powszechnie spotykanych schorzeń. Optymiści wskazują nawet, że w czasie jednego pokolenia, opierając się na pluripotencjalnych komórkach macierzystych, uda się opracować techniki rekonstrukcji niektórych narządów w warunkach *ex vivo* i ich następczej transplantacji w celu zastąpienia organu uszkodzonego na skutek choroby. Regeneracja uszkodzonych struktur układu nerwowego stawia przed medycyną najtrudniejsze wyzwanie, jednak również w tym obszarze rysuje się nadzieja na znaczące postępy w rozwoju terapii komórkowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Kucia M., Zhang P.Y., Wysoczynski M. i wsp. Neural tissue-committed stem cells (tcsc) reside in the bone marrow and are mobilized into the peripheral blood following stroke. Leukemia 2006; 20: 18–28.
2. Papayannopoulou T., Lemischka I. Stem cell biology. W: Stamatoyannopoulos G., Majerus P.W., Perlmutter R.M., Vermus H. (red.). The molecular basis of blood diseases. Wyd. 3. Saunders, Philadelphia 2001: 8–25.
3. Kucia M., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. Bone marrow as a source of circulating CXCR4+ tissue-committed stem cells. Biol. Cell. 2005; 97: 133–146.
4. Kucia M., Jankowski K., Reca R., i wsp. CXCR4-SDF-1 signaling, locomotion, chemotaxis and adhesion. J. Mol. Histol. 2004; 35, 233–245.
5. Paczkowska E., Larysz B., Rzeuski R. i wsp. Human hematopoietic stem/progenitor-enriched CD34+ cells are mobilized into peripheral blood during stress related to ischemic stroke or acute myocardial infarction. Eur. J. Haematol. 2005; 75: 461–467.
6. Machaliński B., Paczkowska E., Koziarska D., Ratajczak M.Z. Mobilization of human hematopoietic stem/progenitor-enriched CD34+ cells into peripheral blood during stress related to ischemic stroke. Fol. Histochem. Cytobiol. 2006; 44: 97–101.
7. Cottler-Fox M.H., Lapidot T., Petit I. i wsp. Stem cell mobilization. Hematology 2003; 419–437.
8. Corti S., Locatelli F., Papadimitriou D. i wsp. Somatic stem cell research for neural repair: current evidence and emerging perspectives. J. Cell. Mol. Med. 2004; 8: 329–337.
9. Suon S., Yang M., Iacovitti L. i wsp. Adult human bone marrow stromal spheres express neuronal traits in vitro and in a rat model of Parkinson's disease. Brain Res. 2006; 23: 46–51.
10. Lescaudron L., Unni D., Dunbar G.L. i wsp. Autologous adult bone marrow stem cell transplantation in an animal model of Huntington's disease: behavioral and morphological outcomes. Int. J. Neurosci. 2003; 113: 945–956.
11. Garbuzova-Davis S., Willing A.E., Zigova T. i wsp. Intravenous administration of human umbilical cord blood cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: distribution, migration, and differentiation. J. Hematother. Stem. Cell Res. 2003; 12: 255–270.
12. Taguchi A., Soma T., Tanaka H. i wsp. Administration of CD34+ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. J. Clin. Invest. 2004; 114: 330–338.
13. Xiao J., Nan Z., Motooka Y. i wsp. Transplantation of a novel cell line population of umbilical cord blood stem cells ameliorates neurological deficits associated with ischemic brain injury. Stem. Cells Dev. 2005; 14: 722–733.
14. Shyu W-C., Lin S-Z., Chiang M-F. i wsp. Intracerebral peripheral blood stem cell (CD34+) implantation induces neuroplasticity by enhancing beta1 integrin-mediated angiogenesis in chronic stroke rats. J. Neurosci. 2006; 29: 3444–3453.
15. Shen L.H., Li Y., Chen J. i wsp. Intracarotid transplantation of bone marrow stromal cells increases axon-myelin remodeling after stroke. Neuroscience 2006; 137: 393–399.
16. Zhao L.R., Duan W.M., Reyes M., i wsp. Human bone marrow stem cells exhibit neural phenotypes and ameliorate neurological deficits after grafting into the ischemic brain of rats. Exp. Neurol. 2002; 174: 11–20.
17. Mendonça M.L., Freitas G.R., Silva S.A. i wsp. Safety of intra-arterial autologous bone marrow mononuclear cell transplantation for acute ischemic stroke. Arq. Bras. Cardiol. 2006; 86: 52–55.
18. Kang K.S., Kim S.W., Oh Y.H. i wsp. A 37-year-old spinal cord-injured female patient, transplanted of multipotent stem cells from human UC blood, with improved sensory perception and mobility, both functionally and morphologically: a case study. Cytotherapy 2005; 7: 368–373.
19. Moviglia G.A., Fernandez Viña R., Brizuela J.A. i wsp. Combined protocol of cell therapy for chronic spinal cord injury. Report on the electrical and functional recovery of two patients. Cytotherapy 2006; 8: 202–209.
20. Kucia M., Reca R., Campbell F.R. i wsp. A population of very small embryonic-like (VSEL) CXCR4(+)SSEA-1(+)Oct-4+ stem cells identified in adult bone marrow. Leukemia 2006; 20: 857–869.
21. Ratajczak M.Z., Machalinski B., Wojakowski W. i wsp. A hypothesis for an embryonic origin of pluripotent Oct-4(+) stem cells in adult bone marrow and other tissues. Leukemia 2007; 21: 860–867.
22. Kucia M., Halasa M., Wysoczynski M. i wsp. Morphological and molecular characterization of novel population of CXCR4(+) SSEA-4(+) Oct-4(+) very small embryonic-like cells purified from human cord blood — preliminary report. Leukemia 2007; 21: 297–303.