

INNE ZAGADNIENIA

Anna Gójska, Walenty Michał Nyka

Received: 03.06.2008

Accepted: 20.06.2008

Published: 30.09.2008

Komórki macierzyste w neurologii

Stem cells in neurology

Klinika Neurologii Dorosłych, ACK – Szpital AMG

Adres do korespondencji: Lek. med. Anna Gójska, Klinika Neurologii Dorosłych, ACK – Szpital AMG, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk, tel.: 058 349 23 00, 058 349 23 09, e-mail: annagojska@amg.gda.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Mózg człowieka jest bardzo skomplikowanym biologicznym systemem pod względem cytoarchitektury, sieci neuronalnej, lokalizacji ośrodków funkcjonalnych oraz integracji. Do drugiej połowy XX wieku panował pogląd, że po okresie rozwoju OUN jest pozbawiony jakiegokolwiek zdolności regeneracyjnej. Istnieje obecnie wiele badań potwierdzających fakt, iż w dorosłym mózgu ludzi ma miejsce ciągle proces tworzenia się nowych neuronów, chociaż oczywiście proces wymiany komórek ośrodkowego układu nerwowego prezentuje się nie najlepiej w porównaniu z regeneracją i funkcjonalną odnową, które mają miejsce w innych organach naszego organizmu. W poniższym artykule przedstawione zostały aktualne dane dotyczące miejscowej neurogenezy w dojrzałym mózgu. W mózgu człowieka znajdują się przynajmniej 3 obszary, gdzie mają miejsce procesy proliferacji komórkowej: strefa przykomorowa (*subventricular zone*, SVZ), strefa przyziarnista (*subgranular zone*, SGZ), oraz tylna strefa okołokomorowa (*posterior periventricular area*, PPv). Wyliczono, że pojedyncza komórka gleju radialnego, której mitotyczni potomkowie rezydują w wymienionych strefach rozrodczych, wystarczyłaby do utworzenia 4×10^7 mózgow. Innym źródłem odnowy dla mózgu mogłyby stać się komórki macierzyste pozyskiwane z innych tkanek naszego organizmu. Takie rozwiązanie znajduje swoje uzasadnienie w ramach teorii o krążących w krwi obwodowej komórkach macierzystych zasiedlających poszczególne nisze narządowe. Znacznie upraszczając, uszkodzony narząd wydziela zwiększoną ilość chemoatraktantów, takich jak SDF-1 czy LIF, i tym przyciąga do siebie zwiększoną ilość komórek macierzystych. W dalszej części artykułu przedstawiono postęp, jaki dokonał się w terapiach regeneracyjnych w przypadku niektórych schorzeń neurologicznych: udaru mózgu, choroby Parkinsona, stwardnienia rozsianego, urazów rdzenia, stwardnienia zanikowego bocznego, choroby Huntingtona oraz choroby Alzheimera.

SŁOWA KLUCZOWE: komórki macierzyste, komórki progenitorowe, neurogeneza, terapia komórkowa, układ nerwowy

Summary

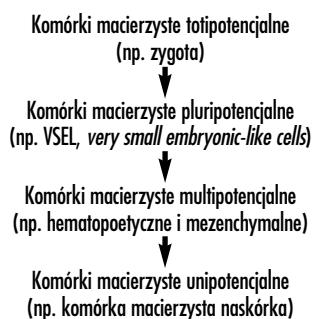
Human brain is a very complex biological system considering its cytoarchitecture, neuronal network, localization of functional regions and integration. Until second half of the XX century it was believed that CNS is deprived of regenerative processes. At present there are many studies that confirm constant formation of new neurones in the human brain. However, this process of cell exchange is far less effective in comparison with the regeneration and functional renewal of other tissues of our organism. In the following article we present current data on local neurogenesis in the adult brain. There are at least 3 regions of CNS where cell prolifer-

ation takes place: subventricular zone – SVZ, subgranular zone – SGZ and posterior periventricular area – PPv. It has been estimated that single radial glial cell, which is the progenitor of cells residing in the aforementioned regions of the brain, would be enough to form 4×10^7 of new brains. Other tissues of our organism could become another source of stem cells for brain regeneration. This solution is tempting when we consider a theory of peripheral blood stem cells that reside in different organ niches. Injured tissue produces higher amounts of chemokines such as SDF-1 or LIF that causes increased migration of stem cells towards the “calling-for-help” organ. The last part of the article presents the progress that has been made in regeneration therapies of certain neurological disorders: cerebral stroke, Parkinson’s disease, multiple sclerosis, spinal cord injuries, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington’s disease and Alzheimer’s disease.

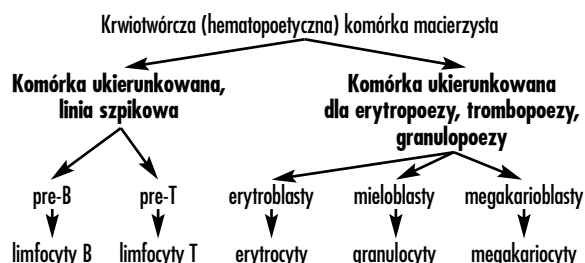
KEY WORDS: stem cells, progenitor cells, neurogenesis, cell therapy, nervous system

W 1928 roku Ramón y Cajal napisał: „W dorosłych ośrodkach drogi nerwowej są trwałe, ustalone i niezmiennie. Wszystko może obumrzeć, nic nie ulega regeneracji” (*Degeneracja i regeneracja układu nerwowego*). Stwierdzenie to było podstawą jednego z dogmatów panujących w neurologii przez około 70 lat, mówiącego o tym, że mózg dorosłego człowieka nie ma możliwości regeneracji, neurogeneza wieku dorosłego nie istnieje. W 1964 roku Altman⁽¹⁾ odkrył tworzenie się nowych komórek nerwowych w mózgu gryzonia, co zostało następnie potwierdzone w 1977 roku przez Kaplana⁽²⁾. Był to początek lawiny kolejnych odkryć i nowych perspektyw w neurologii. Obecnie istnieje wiele badań potwierdzających fakt, iż w dorosłym mózgu naczelnych i ludzi ma miejsce ciągle proces tworzenia się nowych neuronów^(3,4). Jednakże dopiero niedawno doceniona została zdolność ośrodkowego układu nerwowego do odpowiedzi na uszkodzenie poprzez wzmożoną produkcję nowych komórek⁽⁵⁾. Mózg ssaków jest bardzo skomplikowanym biologicznym systemem pod względem cytoarchitektury, sieci neuronalnej, lokalizacji ośrodków funkcjonalnych oraz integracji⁽⁴⁾. Zaburzenia tego systemu manifestują się objawami uszkodzenia OUN pod postacią np. udaru mózgu, choroby Parkinsona, choroby Alzheimera, stwardnienia rozsianego, guzów mózgu itd. Wysoki poziom jego skom-

plikowania jest przyczyną słabej zdolności do regeneracji. Proces wymiany komórek ośrodkowego układu nerwowego prezentuje się nie najlepiej w porównaniu z regeneracją i funkcjonalną odnową, które mają miejsce w innych organach naszego organizmu. Przykładem tkanki podlegającej niezwykle sprawnej regeneracji jest układ krwiotwórczy. Na przykładzie właśnie tego układu powstał tradycyjny model linii komórek macierzystych o charakterze progresywnej restrikcji (rys. 1 i 2)⁽⁶⁾. Komórki macierzyste w miarę dojrzewania i nabywania określonych specyficznych cech tracą możliwość proliferacji i zmiany toru swojego rozwoju. Ostatecznie stają się w pełni zróżnicowanymi i niemymi mitotycznie komórkami tkanki docelowej. Wiemy obecnie, że szpik kostny zasiedlany jest nie tylko przez komórki macierzyste hematopoetyczne, zapewniające odnowę morfotycznych elementów krwi, ale również przez komórki macierzyste mezenchymalne, niehematopoetyczne. Na przestrzeni lat określane były one na wiele różnych sposobów (patrz rys. 3), co wynikało z różnorodnych metod wykorzystywanych do ich izolacji⁽⁶⁾. I to właśnie one stanowią źródło rosnącego zainteresowania naukowców. Poznanie możliwości ukierunkowywania niehematopoetycznych komórek macierzystych do rozwoju w określonym kierunku pozwoliłoby na utworzenie niezliczonych rozwiązań terapeutycznych. Dodatkową zaletą dojrzałych komórek macierzystych jest właśnie ich „dojrzałość”. Młodszy krewniak, którymi są embrio-



Rys. 1. Możliwości proliferacji i zmiany charakteru (funkcji) zmniejszają się w trakcie dojrzewania i specjalizacji funkcjonalnej. Komórki macierzyste ostatecznie stają się w pełni zróżnicowanymi i niemymi mitotycznie komórkami tkanki docelowej



Rys. 2. Przykładem tkanki podlegającej niezwykle sprawnej regeneracji jest układ krwiotwórczy. Na przykładzie tego właśnie układu stworzony został tradycyjny model linii komórek macierzystych o charakterze progresywnej restrikcji

nalne komórki macierzyste, pozostają źródłem licznych wątpliwości etycznych. Wydaje się więc, że istnieje szansa rozwoju technik regeneracyjnych dla „nieporadnego” w swej odnowie mózgu.

NEUROGENEZA W MÓZGU

Tworzenie ośrodkowego układu nerwowego rozpoczyna się podczas gastrulacji. Komórki neuroepitelialne układają się wzdłuż linii środkowej embrionu, tworząc płytkę nerwową, która następnie zwiija się w cewę nerwową. W mózgu zarodka nowe neurony stale proliferują i migrują ze strefy przykomorowej (*subventricular zone*, SVZ) do kory. Po porodzie strefa przykomorowa zanika, ale niektóre komórki gleju radialnego wywodzące się z komórek neuroepitelialnych pozostają w obszarze SVZ i zachowują właściwości neuralnych komórek macierzystych (komórki macierzyste neuralne – komórki posiadające zdolność do różnicowania się w kierunku neuronów i komórek gleju; komórki neuronalne – komórki różnicujące się w kierunku neuronów)⁽³⁾. Komórki gleju radialnego są komórkami szeroko rozpowszechnionymi w rozwijającym się OUN wszystkich kręgowców i morfologicznie są one bardzo podobne do swoich prekursorów – wszechobecnych w cewie nerwowej komórek neuroepitelialnych. Pierwszą odkrytą funkcją

gleju radialnego w histogenezie mózgu było ukierunkowywanie migrujących promieniście neuronów. Ciała komórkowe gleju radialnego lokalizuje się w obszarze przykomorowym, a długie promieniste wypustki sięgają błony podstawnej opony miękkiej. W trakcie rozwoju, gdy wzrasta ilość neuronów wędrujących do kory, wydłużają się również wypustki komórek radialnych (u naczelnych mogą osiągać długość kilku milimetrów)⁽⁷⁾.

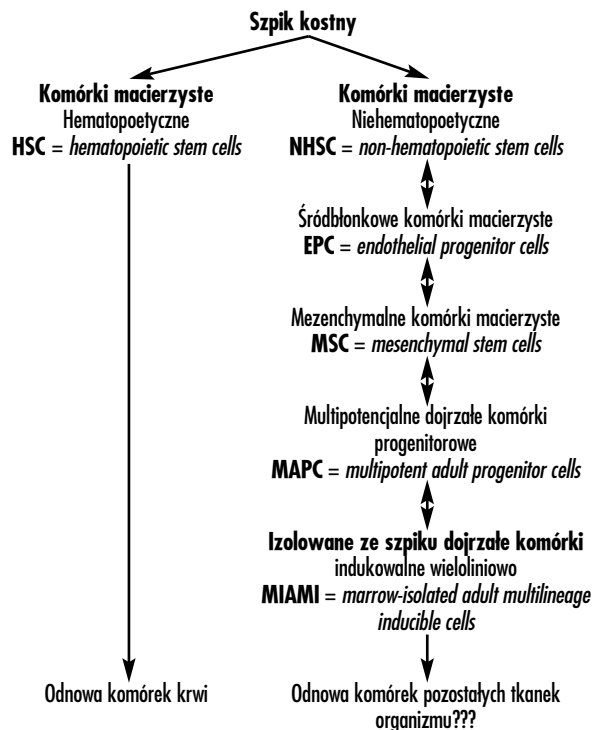
Radialne komórki glejowe są prekursorami zarówno neuronów, jak i komórek gleju oraz sprawują funkcję nadzoru nad migracją nowo utworzonych komórek^(7,8). Te multipotencjalne komórki progenitorowe zostały wyizolowane z dojrzałego mózgu ludzkiego i poddane hodowli. Obserwując ich zdolność do podziału, obliczono, że potencjalnie jedna taka komórka mogłaby wystarczyć dla stworzenia 4×10^7 mózgow^(8,9).

W czasie rozwoju mitotyczni potomkowie komórek znajdujących się w SVZ migrują również do wnętrza zakrętu zębatyego hipokampa, aby utworzyć tam strefę rozrodczą aktywną przez 2 tygodnie po porodzie. Po tym czasie komórki te osadzają się po wewnętrznej stronie warstwy ziarnistej, tworząc strefę przyziarnistą (*subgranular zone*, SGZ) w zakręcie zębatym (*dentate gyrus*, DG) dojrzałego mózgu. Ich zdolność do odnawiania się zmniejsza się wraz z wiekiem organizmu i dlatego też postrzegane są raczej jako komórki progenitorowe niż jako multipotencjalne komórki macierzyste, które znajdujemy w SVZ. Umiejscowione w SGZ stale proliferują i migrują do strefy ziarnistej⁽³⁾.

Komórki macierzyste w dorosłym mózgu znaleziono również w obszarze tylnej strefy okołokomorowej (*posterior periventricular area*, PPv), która otacza hipokamp. Uważana jest ona za źródło komórek macierzystych uzupełniających właściwe neurony hipokampa.

Komórki macierzyste znajdowane były również w bardzo niewielkich ilościach w obszarze rdzenia kręgowego, międzymózgowia, prążkowie oraz kory mózgu⁽³⁾.

W warunkach prawidłowych w dojrzałym mózgu neuralne komórki macierzyste SVZ przylegają do warstwy komórek wyściółki komór. Są potomkami komórek gleju radialnego, nie są jednak jednorodne. W ich obrębie wyróżnia się cztery typy komórek: A, B, C i E. Prawdziwymi macierzystymi komórkami neuralnymi są komórki typu B⁽³⁾. Proliferyując, dają początek linii komórek typu A lub inaczej TA (komórki tranzytująco-wzmacniające; ang. *transit-amplifying cells*). Komórki TA z kolei gwałtownie się namnażają (wzmocnienie), różnicują do neuroblastów, a neuroblasty te wędrują do opuszki węchowej (tranzyt), gdzie różnicują się do interneuronów. Komórki TA migrują do opuszki węchowej, tworząc łańcuchy neuroblastów określanymi jako RMS (rostralny strumień migracji; ang. *rostral migratory stream*). Komórki C znajdują się u podstawy migracyjnych łańcuchów komórek A. Cechują się wysoką zdolnością proliferacyjną i wydają się być stadium pośrednim między komórkami typu B i A^(3,4).



Rys. 3. Schematyczny podział macierzystych komórek rezydujących w szpiku kostnym. Komórki macierzyste niehematopoetyczne na przestrzeni lat określane były na wiele różnych sposobów, co wynikało z różnorodnych metod wykorzystywanych do ich izolacji

Główną funkcją neurogenezy w dojrzałym mózgu wydaje się być wymiana regularnie obumierających neuronów komórek ziarnistych w zakręcie zębatym, które uzupełniane są progenitorami SGZ, czy neuronów opuszki węchowej wymienianych komórkami migrującymi z SVZ. Proces odnawiania ma dynamikę procesu obumierania i odbywa się na stałym, ale bardzo niskim poziomie. Proces ten może jednak ulegać wpływowi negatywnym, do których zalicza się takie czynniki, jak stres, alkohol w dużych ilościach, depresja, nadmierne ilości leków, napromienianie, wysokotłuszczowa dieta oraz stan zapalny. Za to pozytywne czynniki, takie jak wysiłek fizyczny, uczenie się, wzbogacone środowisko, ograniczenie kalorii w diecie oraz indukcja tolerancji niedokrwienia, wzmagają neurogenezę⁽³⁾.

Okazuje się, że procesy uszkodzające OUN również mają wpływ na neurogenezę. I wpływ ten nie ma jedynie charakteru ilościowego (zwiększanie dynamiki fizjologicznej neurogenezy), ale również jakościowy. Udowodniono, iż taki rodzaj zaburzenia w OUN, jakim jest niedokrwienie, powoduje pojawianie się nowo powstałych neuronów również w prążkowie i korze. Łańcuchy neuroblastów przemieszczają się do prążkowiec wzdłuż naczyń i wypustek astrocytów tworzących swoiste rusztowania. Wiadomo również, że migracja do obszarów nieobjętych fizjologiczną neurogenezą nie ma miejsca w nieuszkodzonym mózgu⁽⁴⁾.

OBWODOWE KOMÓRKI MACIERZYSTE

Naukowcy nie poprzestali na obserwacji komórek macierzystych rezydujących w mózgu.

Obecnie prowadzony jest cały szereg badań poświęconych komórkom macierzystym o różnym pochodzeniu, które miałyby służyć terapiom regeneracyjnym OUN. Poza neuralnymi komórkami macierzystymi (*neural stem cells*, NSCs) pobieranymi z dojrzałego bądź płodowego mózgu ogromne zainteresowanie budzą komórki embrionalne (*embryonic stem cells*, ES), których źródłem jest blastocysta zarodka. Zaraz za nimi znajdują się embrionalne komórki gonadalne pobierane z gonad płodów między 5. a 9. tygodniem rozwoju. Coraz więcej uwagi poświęca się wymienionym na początku tego artykułu mezenchymalnym komórkom macierzystym (*mesenchymal stem cells*, MSC) izolowanym ze szpiku, pępowiny czy płynu owodniowego. Ich potencjalne użycie niesie wiele korzyści, takich jak brak etycznej kontrowersyjności czy możliwość tworzenia przeszczepów autologicznych⁽¹⁰⁾.

Właśnie w obrębie mezenchymalnych komórek macierzystych – według ciekawej hipotezy obecnie popartej bardzo przekonującymi dowodami naukowymi – miałyby się znajdować tzw. ukierunkowane tkankowo komórki macierzyste (UTKM)⁽¹¹⁾.

Podczas ontogenezy szpik kostny rozwija się na drodze kolonizacji przez krążące komórki macierzyste. Pod ko-

niec drugiego trymestru ciąży komórki macierzyste rozpoczynają migrację z wątroby płodowej, która w tym momencie jest narządem hematopoetycznym, do szpiku. Sygnałem dla tego transportu jest wzrastający gradient czynnika SDF-1 (*stromal derived factor-1*) wydzielanego przez osteoblasty, fibroblasty oraz komórki endotelialne szpiku kostnego. Receptorem dla SDF-1 jest CXCR4 znajdujący się na „przesiedlających się” komórkach macierzystych^(11,12). W obrębie komórek wędrujących do szpiku znajdują się nie tylko komórki hematopoetyczne, ale również ukierunkowane tkankowo komórki macierzyste, a więc komórki zdolne do różnicowania się w kierunku innych tkanek niż krew. UTKM to bardzo małe komórki (około 5-7 μm średnicy) z jądrem przypominającym jądro komórek embrionalnych wykazujące ekspresję receptora CXCR4. W obrębie populacji komórek UTKM można wyizolować takie, które wykazują markery komórek mięśni szkieletowych (myf-5, MyoD, Myogenina), mięśnia sercowego (Nkx2.5/Csx, GATA-4, MEF-2C), naskórka (Trp63, Krt2-6a, Krt2-5, BNC), wątroby (CK19, alfa-fetoproteina), nabłonka jelitowego (Nkx2-3, Tcf4, CDX1, Msi1h), trzustki (Nkx6.1, Pdx1, Ptf1) i komórek nerwowych (Nestin, GFAP)^(11,13).

W dojrzałym szpiku kostnym znaleziono również komórki cechujące się pluripotencjalnością (SSEA-1, Oct-4, Nanog, Rex-1) – komórki VSEL (*very small embryonic-like*). Stanowią one zaledwie 0,02% obecnych w szpiku komórek jednojądrzastych, mają 2-4 μm średnicy oraz duże jądro typowe dla komórek embrionalnych. Najważniejsze jest jednak to, że *in vitro* tworzą kultury różniące się we wszystkie trzy linie komórkowe. Największa liczba tych komórek znajduje się u młodych osobników i zmniejsza wraz z wiekiem. Silnie reagują na SDF-1, posiadają receptor CXCR4^(6,14).

Szpik kostny zasiedlony komórkami macierzystymi typu UTKM i VSEL może więc stanowić źródło komórek macierzystych w przypadku procesów uszkodzających różne tkanki organizmu. Podczas uszkodzenia danej tkanki dochodzi do zwiększenia w jej obrębie produkcji czynników chemotaktycznych dla UTKM, takich jak: SDF-1, VEGF, LIF itd. Gradient SDF-1 przesuwa się zatem na korzyść niszy uszkodzonej tkanki. Po zadziałaniu bodźca dochodzi do wzrostu liczby krążących UTKM, które przemieszczają się do uszkodzonej tkanki, aby tam przyczynić się do procesów regeneracyjnych. Wydaje się, że proces rywalizacji między niszami narządowymi trwa bez przerwy, również w stanie fizjologicznym. Tkanka, która wydziela najwięcej chemoatraktantów, przyciąga najwięcej komórek macierzystych^(11,15). I tak szpik, chociaż pozostaje największym, to przestaje być jedynym źródłem komórek macierzystych. Jest nim również wątroba, serce, trzustka, mięśnie szkieletowe czy mózg.

Być może właśnie ten mechanizm jest odpowiedzialny za „znaleziska” w postaci komórek macierzystych zagnieżdżonych w korze mózgu.

Wracając do tematu wykorzystania komórek macierzystych w neurologii, należy przytoczyć wyniki kolejnych badań rozwijających hipotezę komórek ukierunkowanych tkankowo. Okazuje się, iż takie zdarzenie jak udar mózgu wywołuje mobilizację komórek macierzystych, a są to przede wszystkim komórki macierzyste ukierunkowane neuralnie. Ukierunkowanie neuralne oznacza, że komórki zawierają takie markery linii neuralnej, jak: beta-III-tubulina, Nestin, NeuN, GFAP. Komórki te mają również zdolność tworzenia neurosfer *in vitro*. Wiadomo również, że ich liczba i reaktywność na chemoatraktanty, takie jak SDF-1, zmniejsza się wraz z wiekiem⁽¹⁵⁾.

Oczywiście niezbędne są dalsze badania dla ostatecznego wyjaśnienia roli neuralnych UTKM i VSEL. Coraz częściej podawane są w wątpliwość zdolność komórek macierzystych do różnicowania się w neurony i przywracanie funkcjonowania uszkodzonej sieci neuralnej na drodze zastępowania uszkodzonych komórek. Jednak już teraz stwierdzenie obecności indukowanych uszkodzeniem OUN komórek neuralnych czy jeszcze mniej zróżnicowanych komórek VSEL pozwala snuć wizję wykorzystania ich w procesach terapeutycznych różnych schorzeń neurologicznych.

ZASTOSOWANIE KLINICZNE KOMÓREK MACIERZYSTYCH W NEUROLOGII

Wyniki licznych badań na modelach zwierzęcych wykazujące migrację komórek do mózgu, „znaleziska” młodych neuronów w ludzkim hipokampie czy doniesienia o właściwościach naprawczych komórek macierzystych szpiku kostnego wzbudziły ogromne zainteresowanie naukowców medycyny regeneracyjnej, w szczególności tych, którzy poszukują rozwiązań dla obecnie nieuleczalnych schorzeń neurologicznych⁽⁸⁾. Istnieje wiele propozycji rozwiązań z wykorzystaniem komórek macierzystych. Do takich zalicza się podawanie komórek macierzystych bezpośrednio do mózgu bądź dożylnie lub do-tętniczo. Rozwiązaniem terapeutycznym stało się również wspomaganie mobilizacji komórek macierzystych poprzez podawanie różnorodnych cytokin, takich jak G-CSF (czynnik stymulujący kolonie granulocytarne; ang. *granulocyte colony stimulating factor*), chemokin, takich jak SDF-1, czynników troficznych i wzrostowych, takich jak EPO (erytropoetyna), BDNF (mózgowy czynnik neurotroficzny, ang. *brain-derived neurotrophic factor*) lub GDNF (glejowy czynnik neurotroficzny; ang. *glial-derived neurotrophic factor*). Początkowo zasadniczą wagę przywiązywano do mechanizmu „zastępowania” uszkodzonych komórek nowymi. Coraz częściej z wyników przeprowadzanych badań wynika, iż komórki macierzyste odgrywają raczej rolę chaperonów i dodatkowego źródła czynników troficznych dla uszkodzonej tkanki mózgowej⁽⁸⁾.

Poniżej przedstawione zostały niektóre schorzenia neurologiczne, w przypadku których poczyniono już pierw-

sze kroki dotyczące terapii komórkami macierzystymi. Przedstawiony materiał nie wyczerpuje oczywiście tematu w obliczu ogromnej ilości przeprowadzanych badań. Z tych samych względów pominięto również większość danych dotyczących troficznych właściwości komórek macierzystych.

UDAR MÓZGU

Udar mózgu jest jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności i śmierci w dzisiejszym świecie. Powrót funkcji, które utracone w trakcie udaru powracają w mniejszym lub większym stopniu, wcześniej przypisywany był wyłącznie plastyczności komórek neuronalnych, ale coraz więcej badań dowodzi istnienia neurogenezy indukowanej niedokrwieniem⁽⁵⁾.

Co więcej, neurogeneza ta ma zróżnicowane nasilenie i charakter w zależności od rodzaju i czasu niedokrwienia. W jednym z badań na szczurach niedokrwienie wywołane zamknięciem tętnicy środkowej mózgu powodowało proliferację komórek progenitorowych okołokomorowych, które migrowały następnie do prążkowania, gdzie różnicowały się do neuronów i komórek glejowych. Niestety większość z tych neuroblastów obumierało na drodze apoptozy⁽¹⁶⁾. Według innego badania ta wędrówka możliwa była dzięki sprzężeniu w układzie SDF-1 – CXCR4 i trwała przynajmniej przez 4 miesiące po udarze⁽¹⁷⁾.

W kolejnym z przeprowadzonych badań wykazano, iż dwuminutowe całkowite niedokrwienie nie powoduje żadnej reakcji ze strony komórek SGZ, z drugiej strony już 4 min niedokrwienia (ale również dłuższy czas – 10 min) powodowały wzrost aktywności proliferacyjnej tych komórek. Według kilku badań narastanie procesu proliferacji komórek (we wszystkich trzech strefach – SGZ, SVZ i PPv) zaczyna się 3-4 dni po udarze, a szczyt osiąga po 7-10 dniach. Natężenie procesu powraca do stanu wyjściowego po 3-5 tygodniach od niedokrwienia^(18,19). Badania poświęcone ogniskowemu niedokrwieniu (zamykanie tętnicy środkowej mózgu u szczurów) wykazały wzrost proliferacji komórek w obrębie SGZ i SVZ po 2. dniu, osiągnął on szczyt w 1-2 tygodniu, a proliferacja powróciła do normy po mniej więcej 3-4 tygodniach^(20,21). W tym przypadku długość niedokrwienia ma znaczenie – im dłuższy okres niedokrwienia, tym bardziej nasilony rozplem komórek. Zamknięcie tętnicy środkowej mózgu powoduje, iż wiele z nowo powstałych komórek wędruje do obszaru penumbry prążkowania i część z nich różnicuje się do dojrzałych neuronów, a tylko niewielka część przekształca się w astrocycy. Niektóre komórki docierają również do niedokrwionej kory mózgu i ciała modelowatego, tam jednak nie udawało się odnaleźć dojrzałych neuronów wywodzących się z migrujących komórek. To może sugerować, że kora mózgu nie stanowi odpowiedniego środowiska dla różnicowania się neuronalnego albo z powodu bra-

ku czynników warunkujących przeżycie, albo z powodu obecności sygnałów, które hamują neuronalne różnicowanie się i przeżycie⁽³⁾.

Powyższe wyniki badań zachęciły naukowców do podejmowania prób wspomagania endogennej naprawy. Potencjalnie korzystne efekty można by uzyskać poprzez egzogenne podawanie komórek zdolnych do neurogenезy i neowaskularyzacji albo poprzez modulację środowiska mającą na celu wspomaganie endogennej neurogenезy lub przeżycia dojrzałych neuronów. Transplantacja domózgowa komórek wywodzących się z linii neuralnych przeprowadzona na modelach szczurzych, ale również u ludzi, wydaje się dawać pewne korzyści⁽⁵⁾. Pierwsza próba zastosowania terapii komórkowej u ludzi po udarze niedokrwiennym dotyczyła 12 pacjentów z wszczepionymi komórkami hNT wyprowadzonymi z linii NT2-N, którzy przeżyli udar mózgu w poprzedzającym terapię okresie od 6 miesięcy do 6 lat. Badanie PET wykazało włączenie się komórek u 6 z 11 pacjentów i nie zaobserwowano wzrostu guza⁽²²⁾. Kontynuacja pod postacią kolejnego małego badania II fazy nie wskazała na korzyści kliniczne takiego przeszczepu, dowiodła jedynie bezpieczeństwa takiej procedury^(8,23,24).

W zwierzęcych modelach udaru komórki macierzyste podawano również innymi drogami – dożylnie lub drogą ogniskowej iniekcji, uzyskując pewną poprawę funkcjonalną. Na wzór badań na zwierzętach podjęto również próbę dożylnego podawania autologicznych komórek macierzystych szpiku kostnego (MSC) u ludzi. Pięciu pacjentów badania I fazy na drodze randomizacji otrzymało 1×10^8 MSC dożylnie, 25 stanowiło grupę kontrolną. Badanie wskazało na bezpieczeństwo takiego podania, zaobserwowano również pewną poprawę funkcjonalną takich pacjentów⁽²⁵⁾. Dokładne mechanizmy prowadzące do korzystnych efektów stosowania komórek macierzystych w udarze nie zostały poznane. Obserwowano ich związek z tworzeniem nowych naczyń, wzrostem stężeń czynników wzrostu (BDNF i NGF) i markerów neuronalnych⁽⁵⁾.

CHOROBA PARKINSONA

Choroba Parkinsona wynika ze zlokalizowanej degeneracji neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej, jest więc oczywistym kandydatem do terapii regeneracyjnych z użyciem komórek macierzystych. Chociaż patologia choroby Parkinsona nie jest związana wyłącznie z drogami dopaminergicznymi, a zaangażowanie innych struktur nie jest dokładnie poznane, wierna rekonstrukcja drogi nigrostriatalnej nie wydaje się być konieczna dla uzyskania wyraźnych klinicznych korzyści. Lokalna suplementacja niewielkiej ilości neuronów dopaminergicznych wydaje się wystarczać⁽⁵⁾. Wyniki klinicznych badań randomizowanych prowadzonych przez ponad 20 lat, które objęły ponad 300 pacjentów, z użyciem komórek embrionalnych pochodzących z płodów

poddanych aborcji, chociaż są ograniczone problemami natury etycznej, wskazują na pewne korzyści^(10,26,27). Niektórzy pacjenci mogli zupełnie zaprzestać terapii lewodopą, a przeszczepy wykazywały minimalną immunogenność. Kolejne badania wskazały jednak wątpliwą skuteczność, szczególnie w przypadku osób starszych^(28,29). Z drugiej strony zastosowanie embrionalnych komórek macierzystych poza zastrzeżeniami etycznymi napotyka również problemy techniczne – liczba komórek embrionalnych odpowiednia dla dobrze funkcjonującego przeszczepu jest duża, a źródło tych komórek ograniczone⁽³⁰⁾. Pewnym rozwiązaniem w tej sytuacji mogłyby stać się komórki macierzyste obwodowe, które poddawane byłyby wstępnemu oczyszczeniu w celu wyłonienia komórek o różnicowaniu dopaminergicznym. Taką możliwość wydają się popierać wyniki badań na modelach zwierzęcych choroby Parkinsona, w których wykazano pewien zakres właściwego różnicowania neuronalnego i wytlumienie deficytów, po transplantacji komórek macierzystych dojrzałego szpiku kostnego. Niestety, wygenerowane neurony przeżywały w niewielkim odsetku – 90% przeszczepianych komórek ginęło⁽⁵⁾. Dodatkowo przeprowadzono niewiele badań poświęconych długoterminowej ocenie powikłań wiążących się z przeszczepem. Tak też bezpieczeństwo takiego leczenia pozostaje do wyjaśnienia^(5,8).

STWARDNIENIE ROZSIANE

Zaburzenie funkcji neurologicznych w stwardnieniu rozsianym (SM) jest spowodowane uszkodzeniem mieliny wytwarzanej przez oligodendrocyty. Uszkodzenie osłonki mielinowej prowadzi do zaburzeń w prawidłowym rozprzestrzenianiu się potencjałów nerwowych. Trwała demielinizacja i wynikająca z niej utrata aksonów objawiają się klinicznie jako różnorodne zaburzenia neurologiczne oraz wynikająca z nich niepełnosprawność⁽³¹⁾. Chociaż spontaniczna remielinizacja ma miejsce, jest ona nieodpowiednia i nieefektywna. Atrakcyjną metodą terapeutyczną byłoby więc wspomaganie endogennej procesy remielinizacji poprzez dostarczanie komórek zdolnych do mielinizacji lub aktywności troficznej. Wyniki kilku badań na modelach zwierzęcych wskazują na potencjalne właściwości przeciwzapalne komórek macierzystych implantowanych lub podawanych dożylnie w środowisku zapalnym oraz na bezpośrednią funkcję remielinizacyjną w przypadku środowiska z przewagą procesów neurodegeneracyjnych⁽³²⁾. Dożylne podawanie komórek macierzystych może mieć tu szczególne zastosowanie, ponieważ bariera krew-mózg ulega rozluźnieniu w miejscach zapalenia⁽⁵⁾.

Komórki progenitorowe oligodendrocytów (*oligodendrocyte precursor cells*, OPCs) wydają się być najwłaściwszymi w wyborze dla transplantacyjnych terapii SM, ponieważ są odpowiedzialne za spontaniczną remielini-

zacje. Są szeroko rozpowszechnione w dojrzałym OUN, ale nazwa wydaje się trochę myląca, bo implikuje, iż różnicowanie się tych komórek ograniczone jest jedynie do oligodendrocytów. Okazuje się jednak, że mogą różnicować się w neurony, szczególnie w obrębie sfer neurogenezy OUN, jak również w astrocyty i komórki Schwanna⁽³³⁾. Niestety, podczas gdy istnieją możliwości ich izolacji z dojrzałego mózgu ludzkiego oraz namnażania *in vitro*, zarówno liczba tych komórek, jak i ich zdolność do migracji w obrębie mózgu są ograniczone. Możliwym rozwiązaniem byłyby więc neuralne komórki macierzyste szpiku kostnego nakierowywane przed transplantacją na różnicowanie się do oligodendrocytów. Skuteczne próby indukcji właściwego różnicowania już zostały przeprowadzone⁽³⁴⁾.

W przypadku SM coraz częściej kładziony jest nacisk na funkcje troficzne neuralnych komórek macierzystych. Komórki macierzyste krwi obwodowej nie przenikają do miejsca uszkodzenia same. W zapalnych niszach towarzyszą im również reaktywne astrocyty, zapalne komórki śródbłonna i limfocyty T. Właśnie „komunikacja” między tymi trzema grupami komórek wydaje się mieć przeważający wpływ na końcowy efekt terapeutyczny dostarczanych komórek. Komórki macierzyste są bowiem źródłem czynników neurotroficznych (jak wspomniano powyżej), takich jak NGF i BDNF, mają również zdolność przeciwdziałania nadmiernemu bliznowaceniu glejowemu. Za przeważającym wpływem neurotroficznym przemawiają także wyniki badań *in vivo*, gdzie odsetek komórek, które przekształciły się w komórki tworzące mielinę, nie przekroczył 15%⁽³⁵⁾. Przeprowadzono również kilka badań klinicznych, gdzie modulację procesów zapalnych towarzyszących SM przeprowadzono w zupełnie inny sposób. Dokonywano zasiedlania szpiku kostnego pacjentów mezenchymalnymi komórkami macierzystymi po wcześniejszym usunięciu autoimmunoreaktywnych limfocytów T. Badania te pozostawiły otwartą kwestię dotyczącą czasu odpowiedniego dla przeprowadzenia takich zabiegów oraz warunków, które pacjenci musieliby spełnić, aby zostać do nich zakwalifikowanymi^(36,37).

URAZY RDZENIA

Uszkodzenie rdzenia w wyniku wypadku zdarza się stosunkowo często i niejednokrotnie dotyczy osób młodych. Może prowadzić do ciężkiego kalectwa, powodując całkowitą utratę funkcji ruchowych i czuciowych. Aby rozbudować możliwości terapeutyczne medycyny regeneracyjnej, konieczne jest poznanie przyczyn, dla których rdzeń ssaków cechuje się tak słabą zdolnością endogennej regeneracji. Do możliwych przyczyn należą: hamujące regenerację aksonów bliznowacenie glejowe i mielinowe indukowane uszkodzeniem OUN, wyraźna niezdolność neuralnych komórek macierzystych rdzenia do indukowania neurogenezy oraz brak odpo-

wiednich troficznych mechanizmów wspomagania odbudowy po uszkodzeniu⁽³⁸⁾.

W ramach rozbudowywania metod transplantacyjnych w urazach rdzenia na modelach zwierzęcych, również ssaków naczelnych, używano jak dotąd namnażanych *in vitro* neuralnych komórek macierzystych/progenitorowych (NSPCs), włączając w to mieszaną populację neuralnych komórek macierzystych (NSCs) i neuralnych komórek prekursorowych, neuralnych komórek prekursorowych wyprowadzanych z komórek embrionalnych (ES) lub komórek progenitorowych oligodendrocytów (OPCs) wyhodowanych z ludzkich komórek embrionalnych⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Przeszczepione komórki przynosiły poprawę sprawności funkcjonalnej zwierząt, jednak mechanizm, dzięki któremu wszczepiane komórki miały powodować efekty terapeutyczne, nie jest do końca znany. Istnieje niewiele dowodów na to, że funkcjonalna poprawa wynika z różnicowania się komórek macierzystych w neurony rdzenia. Istotny wpływ wydają się tu mieć właściwości neurotroficzne suplementowanych komórek⁽⁴⁰⁾. Inny z możliwych mechanizmów to ochrona lub odnowa osłonki mielinowej włókien rdzenia, które przetrwały uszkodzenie⁽⁴¹⁾.

Badania wykazały, że ważny jest czas, w którym dokonuje się transplantacji. Mikrośrodowisko rdzenia po urazie zmienia się bardzo dynamicznie w czasie. Zaraz po działaniu bodźca uszkadzającego dochodzi do wyrzutu cytokin zapalnych, takich jak IL-1, IL-6 i TNF- α , których poziom gwałtownie narasta, aby następnie szybko się zmniejszyć w ciągu 24 godzin. Cytokiny te mają charakter neurotoksyczny oraz indukują aktywność astrocytów. Wydaje się więc, że ostra faza nie stanowi dobrego momentu dla wszczepiania komórek macierzystych. Wykazano to w badaniach na szczurach, gdzie namnażane *in vitro* płodowe NSPCs wykazywały aktywność mitogenną i neurogenezę, tylko gdy były wszczepiane nie wcześniej niż 9 dni po uszkodzeniu. Z drugiej strony faza przewlekła po uszkodzeniu również nie stanowi optymalnego okresu. Wynika to z tworzenia się torbielek i bliznowacenia glejowego, które mogą hamować regenerację aksonalną⁽³⁸⁾.

Ilość badań klinicznych przeprowadzonych z użyciem autologicznych macierzystych komórek mezenchymalnych w urazach rdzenia jest niewielka, a wyniki niejednoznaczne⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Dla przykładu warto wymienić jedno z większych badań z udziałem 30 pacjentów, spośród których 17 uzyskało wyraźną poprawę funkcjonalną po zastosowaniu terapii komórkami szpiku kostnego. Przez 4-5 dni chorym podawano podskórnie G-CSF (czynnik stymulujący kolonie granulocytarne) w dawce 5-12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$., następnie pobierano 200 ml autologicznego szpiku kostnego, z którego izolowano komórki jednojądrzaste. Wyizolowane komórki rozpuszczano w 1,5 ml płynu (ok. 1×10^8 komórek) i metodą stereotaktyczną podawano w miejsce uszkodzenia. Przez kolejne 4 tygodnie pa-

cjenci otrzymywali kolejne porcje komórek szpiku, albo do worka oponowego, albo dożylnie ($2-3 \times 10^2$ komórek/kg raz w tygodniu). Całemu procesowi towarzyszył rozległy program rehabilitacyjny⁽⁴⁵⁾. Chociaż wyniki są zachęcające, to sami autorzy badania zachowują powściągliwość i wyrażają się o zastosowanej metodzie jako o przynoszącej jedynie pewne korzyści kliniczne. Oczywiście pozostaje również kwestia długoterminowej oceny pacjentów. Już obecnie wiemy na podstawie wyników niektórych badań, że terapie komórkowe w urazach rdzenia mogą wiązać się z powikłaniami, takimi jak ból neuropatyczny⁽⁴²⁾.

STWARDNIENIE ZANIKOWE BOCZNE (SLA)

Ta choroba neuronu ruchowego jest drastyczną w obrazie klinicznym postępującą chorobą neurodegeneracyjną, która polega na zaniku centralnych (mózgowych) i obwodowych (rdzeniowych) neuronów ruchowych i wynikających z tego odnerwienia i zaniku mięśni. Aksony tych neuronów uważane są za najdłuższe w naszym organizmie i mogą rozciągać się od kory mózgu do synapsy w segmentach krzyżowych rdzenia kręgowego. Tym samym koncepcja terapii regeneracyjnych z zastosowaniem komórek macierzystych w przypadku tych komórek nie wydaje się łatwa do zrealizowania⁽⁵⁾.

Neurony ruchowe wyhodowane z mysich komórek embrionalnych przeszczepione do embrionalnego rdzenia kręgowego kurczaka tworzyły aksony, które „wychodzą na obwód”, tworzyły płytki nerwowo-mięśniowe⁽⁴⁶⁾. Przeszczepienie *in vivo* ukierunkowanych na motoneurony komórek embrionalnych dorosłym szczurom z porażeniem powodowało tworzenie się kilku tysięcy nowych motoneuronów, które wypuszczały aksony obwodowe⁽⁴⁷⁾.

Ostatnio podobne badania przeprowadzono z użyciem ludzkich komórek embrionalnych i neuralnych komórek macierzystych z wykorzystaniem różnych strategii. Neurony cholinergiczne przeszczepione do dorosłego układu nerwowego ssaka rzadko tworzyły połączenia nerwowo-mięśniowe z mięśniami gospodarza, umożliwiając częściowy powrót funkcji ruchowych⁽⁴⁸⁾. Jednak niejasnym pozostaje, czy to właśnie reinerwacja mięśnia gospodarza miała wpływ na poprawę funkcji⁽⁴⁹⁾.

W patologii SLA coraz więcej uwagi poświęca się również innym komórkom (poza motoneuronami), takim jak komórki gleju i mięśnie, które również mają swój wyraźny udział w rozwoju choroby. W ludzkich i zwierzęcych modelach SLA wykazano, iż proliferacja astrocytów i mikrogleju w korze i rdzeniu oraz prozapalne czynniki mają swój udział w toczącym się procesie neurodegeneracyjnym. Nie wiadomo jednak, czy aktywacja mikrogleju i astrocytów jest pierwotna czy wtórna do utraty motoneuronów. Tymczasem udowodniono, że astrocyty modyfikują neurogenezę w OUN oraz że astrocyty wyhodowane z ludzkich neuralnych progenitorów zmniejszają ekscytotoksyczne uszkodzenie neuronów ruchowych^(49,50).

Komórki mięśniowe mają udział w SLA jako źródło czynników troficznych niezbędnych dla podtrzymywania funkcji motoneuronów i ich aksonów (BDNF, NT-3, NGF, HGF, GDNF). Stąd grupa naukowców zaproponowała transplantację myoblastów jako metodę leczenia chorób neuronu ruchowego. I tak w jednym badaniu modyfikowane do wzmożonej produkcji GDNF myoblasty zapobiegały utracie motoneuronów w modelu zwierzęcym SLA⁽⁴⁹⁾.

Pomimo iż badania na zwierzętach nie wniosły zbyt wiele konkretnych informacji dotyczących skutecznych terapii komórkowych w SLA, to rozpoczęto już badania kliniczne. W jednym badaniu z obserwowanych przez kolejne 4 lata 9 pacjentów z SLA, którym podawano do kanału kręgowego autologiczne mezenchymalne komórki macierzyste, 4 uzyskało spowolnienie postępu choroby. Autorzy badania informują, iż rozpoczęli badanie I fazy na większej liczbie pacjentów⁽⁵¹⁾.

CHOROBA HUNTINGTONA

Choroba Huntingtona (HD) jest wrodzoną chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, która objawia się szeregiem zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych. W jej końcowej fazie dominują objawy płasawicy i głębokiego ośpienia⁽⁵⁾. Patologia tego schorzenia nie została ostatecznie poznana. W badaniach autopsyjnych stwierdza się zanik mózgu, jądra ogoniastego oraz zmniejszenie się liczby neuronów w korze mózgu. Zanik dotyczy zwłaszcza neuronów GABA-ergicznych wychodzących z prążkowie⁽⁵²⁾.

Najwcześniejsze próby odwrócenia zaburzeń neurologicznych w tej chorobie sięgają 1983 roku. Od tamtej pory przeprowadzono już kilka badań, w których wynikach znajdujemy, iż wczesne płodowe neurony prążkowie przeżywają, wytwarzają wstępujące i zstępujące połączenia, odbudowują wrażliwość prążkowie na dopaminę oraz odwracają deficyty zachowania u zwierząt. W badaniach na naczelnych wykazano, iż korzyści z takiej terapii mogą dotyczyć nie tylko deficytu ruchowego, ale również zaburzeń kognitywnych. Podobne efekty uzyskiwano również w pierwszych badaniach u ludzi, pozostają one jednak do ostatecznego udowodnienia^(53,54). Oczywistym ograniczeniem, wspomnianym niejednokrotnie w tym artykule, jest embrionalne pochodzenie przeszczepianych komórek.

Na dzień dzisiejszy niewiele wiadomo na temat możliwości zastosowania w HD neuralnych obwodowych komórek macierzystych. W jednym z badań na modelu szczurzym dożylna iniekcja pewnego rodzaju ludzkich neuralnych komórek macierzystych (HB1. F3) spowodowała poprawę funkcji zachowania⁽⁵⁵⁾. W kolejnym badaniu z zastosowaniem ludzkich macierzystych komórek neuralnych wykazano neuroprotektoryjne właściwości tych komórek. Zwierzęta, którym wszczepiono komórki na tydzień przed farmakologicznym (kwas 3-nitropropio-

nowy) uszkodzeniu OUN, dającym w efekcie zmiany przypominające HD, łatwiej się rehabilitowały i wykazywały większą odporność na bodźce uszkodzające neurony prążkowiec⁽⁵⁶⁾. Na modelu mysim przetestowano również rolę neuralnych komórek macierzystych zmodyfikowanych genetycznie do produkcji czynnika neurotroficznego GDNF. Transplantacja tych komórek ratowała neurony prążkowiec przed uszkodzeniem wywołanym kwasem chinolowym, ale tylko wtedy, gdy wszczepiane były przed zastosowaniem kwasu⁽⁵⁷⁾. W dobie inżynierii genetycznej wczesne wykrycie przyszłych pacjentów z HD staje się rzeczywiste, a więc realna staje się również metoda prewencyjna z użyciem neuralnych komórek macierzystych wszczepianych w młodości do prążkowiec^(10,58).

CHOROBA ALZHEIMERA

Choroba Alzheimera (AD) jest najczęstszą postacią otępienia u osób starszych i pierwszą przyczyną otępienia dorosłych⁽¹⁰⁾. Zaczyna się najczęściej w przyśrodkowej części płata skroniowego, włączając w to korę węchową i hipokamp, następnie rozwija się w korze całego mózgu. Gęstość synaps w płacie czołowym jest najlepszym wykładnikiem stopnia zaawansowania otępienia. Kluczową rolę w patologii AD odgrywa białko APP (*apolipoprotein*), będące naturalnie występującym białkiem przezłonowym, które w chorobie Alzheimera (ale również po zadziałaniu takich czynników, jak niedokrwienie, napad drgawkowy itd.) podlega rozszczepieniu do wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego beta-amyloidu. Badania *in vitro* wskazują, iż APP wydaje się posiadać właściwości neurotroficzne, a więc powoduje proliferację komórek i wzrost neurytów, oraz właściwości wzmagające migrację komórek macierzystych. Zależność między stężeniem APP a pożądanym działaniem neurotroficznym

nie ma jednak charakteru liniowego. Niskie stężenia promują różnicowanie neuronalne i gleju, wyższe stężenia wzmagają różnicowanie astrocytów. Takie wiadomości są niezwykle istotne w przypadku prób wszczepiania NSCs w ramach terapii AD. Może się bowiem okazać, że wszczepiane egzogenne transplantaty złożone z neuralnych komórek macierzystych w środowisku mózgowia osoby z AD będą raczej różnicować się do gleju niż pełnić swoje właściwe funkcje⁽⁵⁹⁾. Kolejnym pytaniem jest, dokąd należałoby implantować komórki. Wydaje się, iż najwłaściwszym miejscem byłyby zwoje podstawy, gdzie znajdują się cholinergiczne neurony najwcześniej atakowane przez proces chorobowy⁽⁶⁰⁾. Wyniki nielicznych przeprowadzonych jak dotąd badań transplantacyjnych na zwierzętach są raczej zachęcające. Wszczepianie ludzkich neuralnych komórek macierzystych powodowało poprawę funkcjonowania zwierząt⁽⁵⁹⁾. Strategią najczęściej rozpatrywaną w przypadku ludzi jest stosowanie przeszczepów komórkowych jako donorów czynników neuroprotektynnych. Szczególnym zainteresowaniem cieszy się NGF, co wynika z badań nad myszami transgenicznymi anty-NGF, którym podawany brakujący czynnik hamował rozwój choroby Alzheimera. W pojedynczym badaniu klinicznym I fazy 8 pacjentom z łagodną postacią choroby Alzheimera wszczepiano do przodomózgowia autologiczne fibroblasty genetycznie zmodyfikowane do produkcji NGF. NGF okazał się czynnikiem bezpiecznym, poprawiał metaboliczną aktywność obszarów połączonych z zwojami podstawy i zwalniał proces otępienny⁽⁶¹⁾.

Badania kliniczne na ludziach podejmowane są rzadko i obejmują małe grupy pacjentów. Jak dotąd miało miejsce niewiele prób poszukiwania strategii komórkowych w chorobie Alzheimera^(10,59). Wydaje się, że jak na razie najważniejszym pozostaje znalezienie odpowiednich mo-

AD – Alzheimer disease	choroba Alzheimera
APP – lipoprotein	lipoproteina
BDNF – brain-derived neurotrophic factor	mózgowy czynnik neurotroficzny
DG – dentate gyrus	zakręt zębaty
EPO – erythropoietin	erytropoetyna
ES – embryonic stem (cells)	embrionalne komórki macierzyste
G-CSF – granulocyte colony stimulating factor	czynnik stymulujący kolonie granulocytarne
GDNF – glial-derived neurotrophic factor	glejowy czynnik neurotroficzny
HD – Huntington disease	choroba Huntingtona
HGF – hepatocyte growth factor	wątrobowy czynnik wzrostowy
NGF – nerve growth factor	czynnik wzrostowy neuronów
NSCs – neural stem cells	neuralne komórki macierzyste
NT-3 – neurotrophin-3	neurotrofina 3
OPC – oligodendrocyte precursor cells	komórki progenitorowe oligodendrocytów
PPv – posterior periventricular area	tylna strefa okółokomorowa
RMS – rostral migratory stream	rostralny strumień migracji
SDF-1 – stromal derived factor-1	stromalny czynnik wzrostowy 1
SGZ – subgranular zone	strefa przyziarnista
SVZ – subventricular zone	strefa przykomorowa
TA – transit-amplifying (cells)	komórki tranzytująco-wzmacniające
UTKM	ukierunkowane tkankowo komórki macierzyste
VSEL – very small embryonic-like (cells)	bardzo małe komórki podobne do embrionalnych

Tabela 1. Tabela skrótów

deli zwierzęcych, tak aby w oparciu o badania przeprowadzone z ich wykorzystaniem można było podejmować bezpieczne próby podobnych terapii u ludzi⁽⁵⁹⁾.

Podsumowując, wyniki badań nad komórkowymi terapiami regeneracyjnymi są bardzo emocjonujące, ale praktyczne wykorzystanie komórek macierzystych w neurologii jest nadal kwestią przyszłości. Jednak wydaje się, że już dzisiaj warto zmieniać nasze poglądy, wystrzegając się myślenia stereotypami z 1928 roku. Przyszłość może się bowiem okazać nie tak odległa.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Altman J.: Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* 1962; 135: 1127-1128.
2. Kaplan M.S., Hinds J.W.: Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 1977; 197: 1092-1094.
3. Wiltrout C., Lang B., Yan Y. i wsp.: Repairing brain after stroke: A review on post-ischemic neurogenesis. *Neurochem. Int.* 2007; 50: 1028-1041.
4. Okano H., Sakaguchi M., Ohki K. i wsp.: Regeneration of the central nervous system using endogenous repair mechanisms. *J. Neurochem.* 2007; 102: 1459-1465.
5. Rice C.M., Halfpenny C.A., Scolding N.J.: Stem cells for the treatment of neurological disease. *Transfus. Med.* 2003; 13: 351-361.
6. Kucia M., Wysoczynski M., Ratajczak J., Ratajczak M.Z.: Identification of very small embryonic like (VSEL) stem cells in bone marrow. *Cell Tissue Res.* 2008; 331: 125-134.
7. Pinto L., Götz M.: Radial glial cell heterogeneity – The source of diverse progeny in the CNS. *Prog. Neurobiol.* 2007; 83: 2-23.
8. Hess D.C., Borlongan C.V.: Stem cells and neurological diseases. *Cell Prolif.* 2008; 41 suppl. 1: 94-114.
9. Walton N.M., Sutter B.M., Chen H.X. i wsp.: Derivation and large-scale expansion of multipotent astroglial neural progenitors from adult human brain. *Development* 2006; 133: 3671-3681.
10. Zietlow R., Lane E.L., Dunnett S.B., Rosser A.E.: Human stem cells for CNS repair. *Cell Tissue Res.* 2008; 331: 301-322.
11. Kucia M., Goździk J., Majka M. i wsp.: Szpik kostny jako źródło niehematopoetycznych komórek macierzystych. *Acta Haematol. Pol.* 2005; 36 suppl. 2: 19-31.
12. Imitola J., Raddassi K., Park K.I. i wsp.: Directed migration of neural stem cells to sites of CNS injury by the stromal cell-derived factor 1 α /CXCR4 chemokine receptor 4 pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004; 101: 18117-18122.
13. Kabos P., Ehtesham M., Black K.L., Yu J.S.: Neural stem cells as delivery vehicles. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2003; 3: 759-770.
14. Kucia M., Reza R., Campbell F. 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.
15. Kucia M., Zhang Y.P., Reza R. i wsp.: Cells enriched in markers of neural tissue-committed stem cells reside in bone marrow and are mobilized into the peripheral blood following stroke. *Leukemia* 2006; 20: 18-28.

16. Arvidsson A., Collin T., Kirik D. i wsp.: Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat. Med.* 2002; 8: 963-970.
17. Thored P., Arvidsson A., Cacci E. i wsp.: Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem Cells* 2006; 24: 739-747.
18. Tonchev A.B., Yamashita T., Guo J. i wsp.: Expression of angiogenic and neurotrophic factors in the progenitor cell niche of adult monkey subventricular zone. *Neuroscience* 2007; 144: 1425-1435.
19. Yagita Y., Kitagawa K., Ohtsuki T. i wsp.: Neurogenesis by progenitor cells in the ischemic adult rat hippocampus. *Stroke* 2001; 32: 1890-1896.
20. Dempsey R.J., Sailor K.A., Bowen K.K. i wsp.: Stroke-induced progenitor cell proliferation in adult spontaneously hypertensive rat brain: effect of exogenous IGF-1 and GDNF. *J. Neurochem.* 2003; 87: 586-597.
21. Zhu D.Y., Liu S.H., Sun H.S., Lu Y.M.: Expression of inducible nitric oxide synthase after focal cerebral ischemia stimulates neurogenesis in the adult rodent dentate gyrus. *J. Neurosci.* 2003; 23: 223-229.
22. Kondziolka D., Wechsler L., Goldstein S. i wsp.: Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology* 2000; 55: 565-569.
23. Kondziolka D., Steinberg G.K., Wechsler L. i wsp.: Neurotransplantation for patients with subcortical motor stroke: a phase 2 randomized trial. *J. Neurosurg.* 2005; 103: 38-45.
24. Vora N., Jovin T., Kondziolka D.: Cell transplantation for ischemic stroke. *Neurodegener. Dis.* 2005; 3: 101-105.
25. Bang O.Y., Lee J.S., Lee P.H., Lee G.: Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 874-882.
26. Brundin P., Pogarell O., Hagell P. i wsp.: Bilateral caudate and putamen grafts of embryonic mesencephalic tissue treated with leucine aminopeptidase in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1380-1390.
27. Hauser R.A., Freeman T.B., Snow B.J. i wsp.: Long-term evaluation of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 179-187.
28. Freed C.R., Greene P.E., Breeze R.E. i wsp.: Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 710-719.
29. Olanow C.W., Goetz C.G., Kordower J.H. i wsp.: A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2003; 54: 403-414.
30. Singh N., Pillay V., Choonara Y.E.: Advances in treatment of Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* 2007; 81: 29-44.
31. Ludwin S.K.: The pathogenesis of multiple sclerosis: relating human pathology to experimental studies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006; 65: 305-318.
32. Uccelli A., Zappia E., Benvenuto F. i wsp.: Stem cells in inflammatory demyelinating disorders: a dual role for immunosuppression and neuroprotection. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2006; 6: 17-22.
33. Zawadzka M., Franklin R.J.: Myelin regeneration in demyelinating disorders: new developments in biology and clinical pathology. *Curr. Opin. Neurol.* 2007; 20: 294-298.
34. Akiyama Y., Radtke C., Honmou O., Kocsis J.D.: Remyelination of the spinal cord following intravenous delivery of bone marrow cells. *Glia* 2002; 39: 229-236.
35. Pluchino S., Zanotti L., Martino G.: Rationale for the use of neural stem/precursor cells in immunemediated demyelinating disorders. *J. Neurol.* 2007; 254 (supl. 1): I/23-I/28.

Dalszy ciąg piśmiennictwa znajduje się na stronie 65.