

Piotr Rieske

Received: 24.08.2006

Accepted: 08.09.2006

Published: 30.09.2006

Rewolucja w biologii rozwojowej

Revolution in developmental biology

Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 042 675 76 30, e-mail: piotrrieske@yahoo.com

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

W ostatnim dziesięcioleciu opublikowano dziesiątki artykułów, których zaakceptowanie oznacza zgodę na dokonanie zmian w niektórych podręcznikach biologii. Komórki macierzyste „trafiły na pierwsze strony gazet” i stały się nawet przedmiotem kampanii prezydenckiej w Stanach Zjednoczonych. Co jednak istotne, z naukowego i medycznego punktu widzenia w ostatnich latach podważonych zostało kilka paradygmatów obowiązujących dotychczas w biologii rozwojowej. Po pierwsze podważono paradygmat istnienia bariery listków zarodkowych. Po drugie stwierdzono, że nawet w obrębie takich struktur, jak ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i mięsień sercowy, następuje powolna, ale jednak wyraźna odnowa u dorosłych ssaków. Po trzecie zaproponowano nowe modele różnicowania komórek. Przez wiele lat dominowały w biologii rozwojowej instrukcyjne modele różnicowania. W tej chwili w miejsce modelu instrukcyjnego coraz częściej wprowadza się model stochastyczny. Oprócz tego rozważa się, czy ma uzasadnienie dalsze propagowanie tzw. modeli hierarchicznych. Spór dotyczący wymienionych pojęć i paradygmatów, który toczy się wśród biologów zajmujących się rozwojem organizmów, przekłada się bezpośrednio na działania praktyczne. Przykładowo, brak bariery listków zarodkowych (lub jej nieszczelność) otwiera drogę do wykorzystania na przykład mezenchymalnych komórek macierzystych ze szpiku kostnego jako „progenitorów” neuronów, których niedobór obserwujemy u osób z chorobą Parkinsona. Innymi słowy, jeżeli bariera listków zarodkowych nie istnieje lub może być przekroczona, klonowanie terapeutyczne można zastąpić zwykłą aspiracją szpiku kostnego lub pobraniem fibroblastów skóry. Ponownie przyjęto – po kilku latach negowania tego faktu – iż w organizmach ssaków zachodzą procesy odróżnicowania (dedyferencjacji) i transróżnicowania (transdyferencjacji). W artykule przedstawiono stare paradygmaty, jak również argumenty zwolenników podważenia lub obalenia tychże paradygmatów.

SŁOWA KLUCZOWE: komórki macierzyste, klonowanie terapeutyczne, różnicowanie, somatyczne komórki macierzyste, plastyczność

Summary

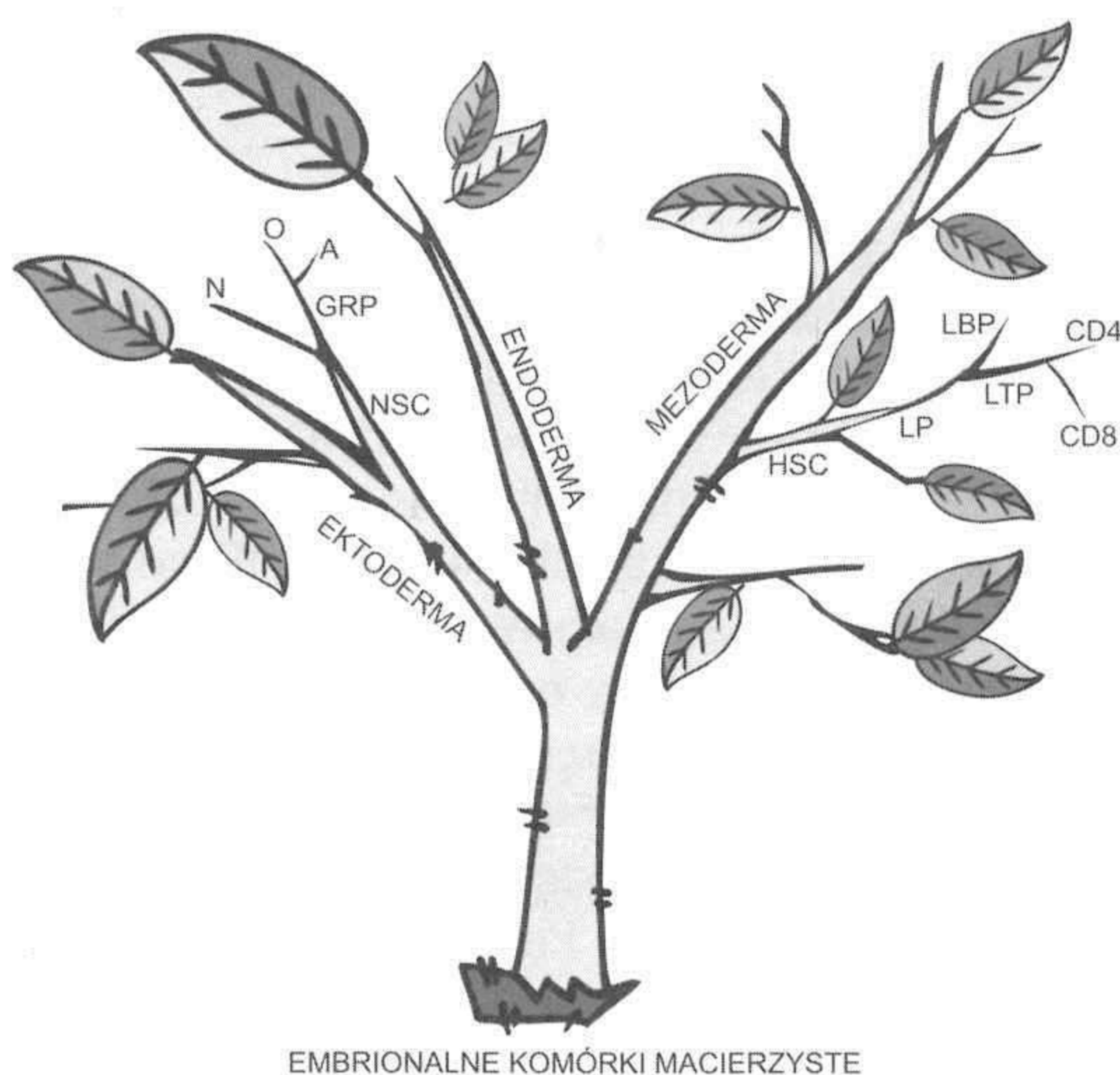
During the last decade dozens of papers have been published, whose approval for printing signifies a consent for changes in some biology handbooks. Stem cells have found their way to newspaper headlines and even became an element of presidential campaign in the United States. Indeed, an important issue on scientific and medical ground is that recently several paradigms in hitherto force in developmental biology have been challenged. First, the paradigm of barrier between embryonal layers has been questioned. Second, it has been demonstrated that even in such structures as the central nervous system and heart muscle there is a steady but distinct renovation, even in adult mammals. Third, new models of cell differentiation have been proposed. For many years, developmental biology was based on instructional models of differentiation. At present, the instructional model is increasingly frequently replaced by the stochastic model. Furthermore, the question of

debate is whether there is still any rationale for further propagation of hierarchic models. Current dispute concerning the above mentioned concepts and paradigms, which is currently taking place among biologists studying the development of organisms, has a direct transmission onto practical applications thereof. For example, lack of barrier between embryonal layers (or its permeability) paves the way for the use of mesenchymal stem cells from bone marrow as “progenitors” of neurons, whose deficit is seen in persons with Parkinson disease. In other words, if inter-embryonal layer barrier does not exist or may be transgressed, then therapeutic cloning may be substituted by simple aspiration of bone marrow or sampling of skin fibroblasts. After a few years of negation, it is accepted again that in mammals take place processes of dedifferentiation and transdifferentiation. This paper presents old paradigms as well as arguments of partisans of challenging or even to refute these paradigms.

KEY WORDS: stem cells, therapeutic cloning, differentiation, adult stem cells, plasticity

KLASYCZNE POGLĄDY

W myśl modeli hierarchicznych różnicowanie odbywa się głównie wraz z podziałami komórek macierzystych (komórek pnia). Po podziale inicjującym różnicowanie co najmniej jedna komórka siostrzana wchodzi na drogę różnicowania⁽¹⁾. Komórka taka nie może już zmienić szlaku różnicowania, na którym się znalazła. Nie może na przykład zmienić listka zarod-



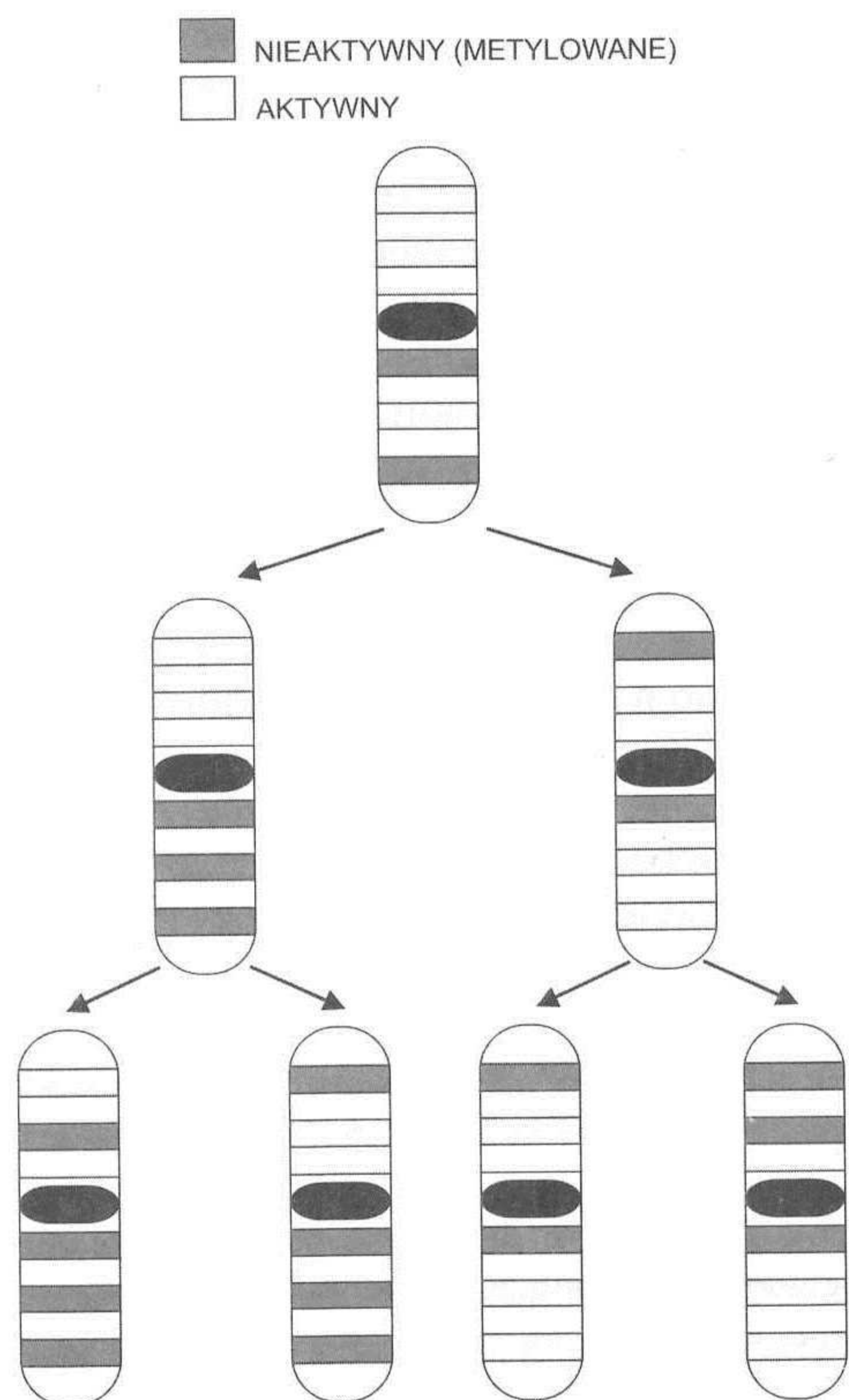
EMBRIONALNE KOMÓRKI MACIERZYZSTE

Rys. 1. Uproszczony (symboliczny) model różnicowania. Embrionalne komórki macierzyste różnicują się do trzech głównych linii zarodkowych: ektodermalnej, endodermalnej i mezodermalnej. W obrębie ektodermy i mezodermy można wyróżnić odpowiednio np. linię neuralną i linię hematopoetyczną. Linia neuronalna różnicuje się do komórek neuronalnych (N) i glejowych (ang. glial restricted precursors, GRP). Z komórek GRP powstają astrocyty i oligodendrocyty. Z HSC (ang. hematopoietic stem cells) powstają między innymi LP (progenitory limfocytów), które różnicują się do prekursorów limfocytów B i T (LBP, LTP). Prekursory limfocytów T mogą przeobrazić się w limfocyty CD4 i CD8. W klasycznym ujęciu komórki mezodermy nie mogą już przeistoczyć się w komórki ektodermy i vice versa. Podobnie prekursorzy limfocytów B nie mogą już przeistoczyć się w prekursorzy limfocytów T

kowego, do którego „zdecydowała się należeć”. Jeżeli z embrionalnej komórki macierzystej w wyniku podziału powstanie komórka entodermy, to nie będzie ona już mogła przeobrazić się w komórkę mezodermy czy ektodermy. Nie może się to odbyć ani poprzez zawrótanie (odróżnicowanie, ang. *dedifferentiation*) z obranej przez tę komórkę drogi, z tzw. szlaku różnicowania, ani poprzez „pójście w bok – na sąsiedni szlak różnicowania”, czyli dowolne zmienienie ekspresji aktywnych w jej wnętrzu genów – transróżnicowanie (ang. *transdifferentiation*). Różnicowania hierarchiczne, czyli od komórek o największym potencjale różnicowania do komórek o mniejszym potencjale, mogą być opisywane na różnych piętrach rozwoju tkanek organizmu. O hierarchii możemy mówić, gdy powstają komórki listków zarodkowych, ale także gdy powstają linie mieloidalna i limfocytarna w czasie hematopoezy^(2,3). Wedle modeli hierarchicznych komórka, która weszła na przykład na drogę limfopoezy, nie może już wejść lub zawrócić na drogę granulopoezy^(2,3). Możemy więc mówić o istnieniu nie tylko barier listków zarodkowych, ale również barier pomiędzy kolejnymi liniami komórkowymi, na przykład linią mieloidalną i limfocytarną. W konsekwencji różnicowanie może być przedstawione za pomocą schematów przypominających drzewa. Z pnia (komórek embrjonalnych) wychodzą najważniejsze gałęzie (listki zarodkowe), a z tych gałęzi gałązki będące odpowiednikiem na przykład linii hematopoetycznej czy neuronalnej (rys. 1). Z hematopoetycznej komórki może powstać linia limfatyczna, z niej zaś linie komórek B i T, ale już nie linia erytrocytarna. Dalej z progenitorów limfocytów T otrzymamy linie CD4 i CD8 itd. W ten sposób powstaje „fraktalny” obraz różnicowania.

Prawdopodobnie najważniejszym mechanizmem umożliwiającym takie procesy, jak opisane powyżej, są epigenetyczne zmiany genomu – najczęściej zmiany we wzorach metylacyjnych elementów regulacyjnych DNA (rys. 2)^(4,5). Elementy regulacyjne DNA umożliwiają aktywację bądź inaktywację transkrypcji wybranych genów. Zmiany epigenetyczne powodują włączenie lub wyłączenie elementów regulacyjnych, a co za tym idzie włączenie lub wyłączenie genów. Typową zmianą epigenetyczną jest na przykład hipermetylacja promotora genu. W konsekwen-

cji takiej zmiany dochodzi najczęściej do zablokowania ekspresji genu. Jak powszechnie wiadomo, za różnice fenotypowe między komórkami odpowiada włączenie lub wyłączenie określonych genów⁽⁶⁾. Zmiana wzorca metylacji może zatem prowadzić do zmiany ekspresji genów, a więc fenotypu komórki. Zmiany epigenetyczne uznawane są za bardzo trwałe. Łatwo więc wykorzystać teorię zmian epigenetycznych w celu wytłumaczenia, jaki jest molekularny mechanizm kryjący się za tzw. barierą listków zarodkowych. Ponadto gdyby zmetylowane w czasie różnicowania geny nie mogły podlegać demetylacji w dojrzewających komórkach, a co za tym idzie bariery pomiędzy liniami komórkowymi rzeczywiście były nieprzekraczalne, to komórki embrionalne trudno byłoby zastąpić w transplantologii. Potwierdzono co prawda istnienie komórek macierzystych również w ośrodkowym układzie nerwowym dojrzałych organizmów^(7,8). Nie zmienia to jednak faktu, że w ramach tradycyjnych poglądów komórki macierzyste dorosłego organizmu uważa się za ukierunkowane, tzn. komórki, z których otrzymać można na przykład tylko krew czy też tylko elementy układu nerwowego. Ograniczenie możliwości różnicowania somatycznych komórek macierzystych (nieembrionalnych) doprowadziło do stworzenia klasyfikacji komó-



Rys. 2. Schematyczna ilustracja zmian epigenetycznych zachodzących na chromosomach w czasie różnicowania. Zmiany epigenetyczne zachodzące w czasie różnicowania umożliwiają aktywację i inaktywację odpowiednich genów w odpowiednich komórkach. W każdej linii komórkowej obserwować można inne wzorce metylacji

rek pnia ukazującej narastające ograniczenia ich potencjału różnicowania.

Poniżej przedstawiamy definicje poszczególnych komórek macierzystych.

Totipotencjalna komórka macierzysta – komórka zdolna do przeobrażenia się w dowolne komórki organizmu, dzięki niej mogą powstać wszystkie listki zarodkowe, a także pępowina i łożysko.

Pluripotencjalna komórka macierzysta – jest w stanie różnicować się do komórek wszystkich listków zarodkowych, dzięki różnicowaniu tej komórki nie mogą powstać pępowina i łożysko.

Multipotencjalna komórka macierzysta – komórka umożliwiająca otrzymanie kilku rodzajów komórek, należących do tego samego listka zarodkowego lub tej samej tkanki, np. hematopoetyczna komórka pnia (HSC), neuralna (neuropoetyczna) komórka pnia (NSC). Spotkać się można także z pojęciami: „dipotencjalna komórka macierzysta” lub „tetrapotencjalna komórka macierzysta”. W stosunku do komórek unipotencjalnych (monopotencjalnych) używa się raczej określenia „prekursor” lub „progenitor”. Komórka tetrapotencjalna może różnicować się do czterech typów komórek. Komórka monopotencjalna różnicuje się do jednego typu komórek.

Potencjał (potencjalność) – zakres fenotypów, do których może przeobrazić się komórka pnia zgodnie z jej typowym szlakiem różnicowania, np. HSC – komórki krwi, NSC – komórki układu nerwowego, ESC – dowolne komórki organizmu.

Somatyczna komórka macierzysta – komórka pnia, która występuje w dorosłym organizmie. W nomenklaturze angielskojęzycznej komórki takie określa się mianem *adult stem cells*.

Zastąpienie komórek embrionalnych komórkami macierzystymi dorosłego organizmu wydaje się teoretycznie możliwe, jakkolwiek ich potencjał różnicowania może być mniejszy niż potencjał embrionalnych komórek macierzystych. W istocie zamiana taka stanowi często istotny problem techniczny. Co prawda komórki hematopoetyczne są stosowane już od kilkudziesięciu lat, je jednak wyjątkowo łatwo pozyskać. Jak wspomniano wcześniej, obecnie zgadzamy się, iż komórki macierzyste istnieją nawet w sercu dorosłej osoby⁽⁹⁾. Pytanie, jak je zdobyć i wprowadzić w dużej ilości w okolice mięśnia sercowego uszkodzonego w następstwie zawału. Czy mamy pobrać wycinek serca osoby po zawału? Pomysł to iście karkołomny. Jeszcze mniej realne wydaje się pobieranie komórek macierzystych z ośrodkowego układu nerwowego od osoby z chorobą Parkinsona, po to, by te komórki namnożyć i skierować na drogę różnicowania do neuronów dopaminergicznych i implantować w okolice istoty czarnej mózgu. Oczywiście łatwiej pobrać odpowiednie wycinki tkanek od osoby zmarłej, tutaj jednak pojawia się klasyczny problem transplantologii – możliwość odrzucenia przeszczepu alogenicznego. Wszystkie przytoczone problemy, na które natrafiamy, próbując zrobić

użytek z somatycznych komórek macierzystych, mogą stanowić zachętę do stosowania embrionalnych komórek macierzystych. Klonowanie terapeutyczne daje bowiem możliwość stworzenia dowolnych komórek organizmu, a być może nawet całych narządów, które nie będą odrzucone przez organizm biorcy⁽¹⁰⁾. Będą to transplantacje syngeniczne – analogiczne do transplantacji z wykorzystaniem tkanek lub komórek bliźniąt jednojajowych. Klonowanie terapeutyczne wydaje się technicznie łatwiejsze niż pozyskiwanie nerwowych komórek macierzystych z organizmu dorosłej osoby, nie oznacza to jednak, że nie stwarza ono problemów. Jednym z nich jest ograniczona liczba komórek jajowych pozyskiwanych od kobiet – niestety ponieważ większość prób klonowania jest nadal nieudana, komórek tych potrzeba ciągle wiele. Zdaniem niektórych biologów z pomocą mogą tu przyjść same komórki macierzyste. Dzięki komórkom macierzystym pozyskanym we wczesnych etapach życia płodowego można bowiem tworzyć organizmy hybrydowe, a więc na przykład kozę z ludzkim sercem albo myszy produkujące ludzkie komórki rozrodcze⁽¹¹⁾. Dzięki tym ostatnim działaniom możemy rozwiązać problem ilości dostępnych do klonowania ludzkich komórek jajowych. Jak do tej pory działania zmierzające do otrzymywania zwierząt produkujących ludzkie komórki rozrodcze są zabronione, niemniej pewne badania nad chimerami wciąż są prowadzone, również w Polsce⁽¹²⁾.

PLASTYCZNOŚĆ KOMÓREK MACIERZYSTYCH CZY ALCHEMIA BIOLOGII ROZWOJOWEJ?

Czy jednak musimy to robić? Czy musimy dokonywać klonowania terapeutycznego, aby wykorzystać komórki macierzyste w transplantologii? Czy kanony biologii rozwojowej człowieka, opisane wcześniej, są absolutnie niepodważalne? Czy sama możliwość klonowania ssaków nie dowodzi, że zmiany epigenetyczne dokonujące się w dorosłych komórkach mogą być odwracalne? Przecież do klonowania wykorzystujemy DNA komórek o niewielkim potencjale różnicowania (często fibroblastów, a nawet adipocytów) i najwyraźniej dokonujemy zmian wzorów metylacyjnych genów tych komórek^(13,14). W przyrodzie znajdujemy szereg przykładów tworzenia dowolnych tkanek z komórek macierzystych dorosłych organizmów. Skrajną egzemplifikacją są tu rośliny, które potrafią rozmnażać się wegetatywnie, czyli *de facto* tworzyć swoje klony – w warunkach laboratoryjnych nawet z pojedynczych komórek. Jest to oczywiście przykład daleki od realiów świata zwierząt, ale nawet u kręgowców obserwować można zdolność do tworzenia w obrębie dojrzałych organizmów komórek macierzystych o ogromnym potencjale różnicowania. Organizm salamandry potrafi odtworzyć utraconą kończynę. Rekonstrukcja ta odbywa się dzięki odróżnicowaniu komórek macierzystych salamandry⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Oznacza to, że komórki, które we-

szły na drogę różnicowania w kierunku komórek określonej tkanki, mogą zawrócić do stanu, w którym wykazywałyby większy potencjał różnicowania. Dlaczego nie potrafi tego organizm człowieka? Odpowiadając na tak postawione pytanie, musimy pamiętać, że salamandra, aby nie narażać się na infekcję, zagrzebuje się na czas regeneracji w błocie (30-40 dni). W przypadku ssaków taka strategia wydaje się kiepskim rozwiązaniem. Okres regeneracji stwarzałby olbrzymie zagrożenie ze strony patogenów i drapieżników. Kończyna salamandry jest bardzo krótka. W czasie życia płodowego tworzenie relatywnie krótkich kończyn ludzkich trwa kilka miesięcy. Jak długo musielibyśmy czekać, aby utracona kończyna u dorosłego człowieka się zregenerowała? Kilka lat? Oto jedna z możliwych przyczyn, dla których regeneracja u ssaków zastępowana jest szybkim bliznowaceniem. Niestety, strategia ta dotyczy najwyraźniej nie tylko naszych kończyn, ale również mięśnia sercowego uszkodzonego po zawale czy tkanki mózgu uszkodzonej w wyniku udaru. Mimo to przykład salamandry stanowi od lat inspirację dla naukowców pragnących zainicjować u dorosłych ludzi regenerację z wykorzystaniem komórek macierzystych istniejących w ich organizmie. Założenie opatrunku gipsowego jest być może najprostszym przykładem działań człowieka, które pomagają komórkom macierzystym wykonać ich pracę. Początkowo obserwacje takich organizmów, jak salamandra, inspirowały nielicznych tylko biologów w ich sporze ze zwolennikami istnienia nieprzekraczalnej bariery listków zarodkowych. Jednak ostatnio wysiłki zmierzające do przywrócenia multipotencjalnym komórkom macierzystym pluripotencjalności przyniosły niewątpliwe efekty. Otrzymywano komórki o cechach neuronów z komórek hematopoetycznych szpiku⁽¹⁸⁾. Udało się także uzyskać komórki krwi z nerwowych komórek macierzystych^(19,20). Zdolność różnicowania komórek mezodermalnych do, na przykład, komórek ektodermalnych określa się mianem plastyczności⁽²¹⁾. Słowo „plastyczność” zastępuje tu określenie „potencjał różnicowania”. Jakkolwiek nie ma pewności, na jakiej zasadzie dokonują się wspomniane przemiany – czy jest to odróżnicowanie czy transróżnicowanie – dostarczanych jest coraz więcej argumentów na rzecz tezy, że przełamanie molekularnych barier pomiędzy liniami komórkowymi jest osiągalne. Z początku biolodzy rozwojowi o konserwatywnych poglądach próbowali dezawuować wyniki wspomnianych badań, określając je mianem „alchemii biologii rozwojowej”⁽²²⁾. Wydawało się, że otrzymywane dzięki tym eksperymentom komórki nie spełniają wszystkich kryteriów definiujących – na przykład – neuron. Początkowe publikacje opierano bowiem jedynie na rezultatach badań pokazujących ekspresję określonych markerów, np. beta III tubuliny czy hydroksylazy tyrozynowej w domniemanych neuronach. Również działania zespołu, do którego należał autor niniejszego artykułu, określone wstępnie jako udana próba transróżnicowania

fibroblastów do komórek neuronalnych, opierały się na ocenie ekspresji takich markerów⁽²³⁾. Wnioski wyciągane przez nasz zespół badawczy – jak i wiele innych zespołów prowadzących takie badania – były i są krytykowane. Sceptycznie nastawieni do tego typu doniesień badacze uważają, iż nie można twierdzić, że otrzymano z fibroblastów czy komórek stromalnych neurony, bazując na odkryciu ekspresji określonych markerów, np. hydroksylazy tyrozynowej w nowo powstałych komórkach. Obecnie żadne liczące się czasopismo nie przyjmie już do publikacji artykułu, w którym autorzy ogłaszają, iż otrzymali komórki neuronalne na przykład z komórek stromalnych szpiku, jeżeli nie zostaną przeprowadzane badania elektrofizjologiczne potwierdzające, że rzeczywiście mamy do czynienia z komórkami neuronalnymi. Okazuje się jednak, że i tę próbę naukowcy zajmujący się stromalnymi komórkami macierzystymi przechodzą, tzn. otrzymywane są z komórek stromalnych komórki o elektrofizjologicznych cechach neuronów⁽²⁴⁻²⁶⁾. W roku 2006 opublikowano w „Cell” artykuł dowodzący chyba w najbardziej efektywny sposób, iż istnieje możliwość nadania fibroblastom znacznego potencjału różnicowania⁽²⁷⁾. Wykorzystano mianowicie fibroblasty do otrzymania komórek pluripotencjalnych. Niemniej wszystkie te odkrycia dokonane w badaniach nad somatycznymi komórkami macierzystymi wciąż nie przekonują pewnej grupy obrońców tradycyjnych paradygmatów. Spór o to, czy embrionalne czy też nieembrionalne (somatyczne) komórki macierzyste dają większą szansę na skuteczne leczenie ludzi, będzie trwał pewnie jeszcze dość długo. Biolodzy podważający paradygmat barier listków zarodkowych mają jednak coraz więcej argumentów za tym, iż bariery te mogą być przekroczone.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Morrison S.J., Kimble J.: Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 2006; 441: 1068-1074.
- Quesenberry P.J.: Hematopoiesis and hematopoietic growth factors. W: Goldman L., Bennett J.C. (red.): *Cecil Textbook of Medicine*. Wyd. 21, WB Saunders, Philadelphia, PA 1999: 834-840.
- Quesenberry P.J., Colvin G.A.: Hematopoietic stem cells, progenitor cells, and cytokines. W: Beutler E., Lichtman M.A., Coller B.S. i wsp. (red.): *Williams Hematology*. Wyd. 6, McGraw-Hill, New York, NY 2001: 153-174.
- Gan Q., Yoshida T., McDonald O.G., Owens G.K.: Epigenetic mechanisms contribute to pluripotency and cell lineage determination of embryonic stem cells. *Stem Cells* 2006.
- Bibikova M., Chudin E., Wu B. i wsp.: Human embryonic stem cells have a unique epigenetic signature. *Genome Res* 2006; 16: 1075-1083.
- Imamura M., Miura K., Iwabuchi K. i wsp.: Transcriptional repression and DNA hypermethylation of a small set of ES cell marker genes in male germline stem cells. *BMC Dev. Biol.* 2006; 6: 34.
- Taupin P., Gage F.H.: Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. *J. Neurosci. Res.* 2002; 69: 745-749.
- Lie D.C., Dzievczapolski G., Willhoite A.R. i wsp.: The adult substantia nigra contains progenitor cells with neurogenic potential. *J. Neurosci.* 2002; 22: 6639-6649.
- Urbanek K., Cesselli D., Rota M. i wsp.: Stem cell niches in the adult mouse heart. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2006; 103: 9226-9231.
- Hall V.J., Stojkovic P., Stojkovic M.: Using therapeutic cloning to fight human disease: a conundrum or reality? *Stem Cells* 2006; 24: 1628-1637.
- Fost N.: The great stem cell debate: where are we now? *Cloning, chimeras, and cash. WMJ* 2006; 105: 16-17.
- Skrzyszowska M., Karasiewicz J., Bednarczyk M. i wsp.: Generation of cloned and chimeric embryos/offspring using the new methods of animal biotechnology. *Reprod. Biol.* 2006; 6 supl. 1: 119-135.
- Li S., Chen X., Fang Z. i wsp.: Rabbits generated from fibroblasts through nuclear transfer. *Reproduction* 2006; 131: 1085-1090.
- Tomii R., Kurome M., Ochiai T. i wsp.: Production of cloned pigs by nuclear transfer of preadipocytes established from adult mature adipocytes. *Cloning Stem Cells* 2005; 7: 279-288.
- Morrison J.I., Loof S., He P., Simon A.: Salamander limb regeneration involves the activation of a multipotent skeletal muscle satellite cell population. *J. Cell Biol.* 2006; 172: 433-440.
- Odelberg S.J.: Cellular plasticity in vertebrate regeneration. *Anat. Rec. B New Anat.* 2005; 287: 25-35.
- Gardiner D.M.: Ontogenetic decline of regenerative ability and the stimulation of human regeneration. *Rejuvenation Res.* 2005; 8: 141-153.
- Koshizuka S., Okada S., Okawa A. i wsp.: Transplanted hematopoietic stem cells from bone marrow differentiate into neural lineage cells and promote functional recovery after spinal cord injury in mice. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004; 63: 64-72.
- Shih C.C., DiGiusto D., Mamelak A., Forman S.J.: Hematopoietic potential of neural stem cells: plasticity versus heterogeneity. *Leuk. Lymphoma* 2002; 43: 2263-2268.
- Vescovi A., Gritti A., Cossu G., Galli R.: Neural stem cells: plasticity and their transdifferentiation potential. *Cells Tissues Organs* 2002; 171: 64-76.
- Verfaillie C.: Stem cell plasticity. *Hematology* 2005; 10 supl. 1: 293-296.
- Rutenberg M.S., Hamazaki T., Singh A.M., Terada N.: Stem cell plasticity, beyond alchemy. *Int. J. Hematol.* 2004; 79: 15-21.
- Rieske P., Krynska B., Azizi S.A.: Human fibroblast-derived cell lines have characteristics of embryonic stem cells and cells of neuro-ectodermal origin. *Differentiation* 2005; 73: 474-483.
- Bonilla S., Silva A., Valdes L. i wsp.: Functional neural stem cells derived from adult bone marrow. *Neuroscience* 2005; 133: 85-95.
- Wislet-Gendebien S., Hans G., LePrince P. i wsp.: Plasticity of cultured mesenchymal stem cells: switch from nestin-positive to excitable neuron-like phenotype. *Stem Cells* 2005; 23: 392-402.
- Cho K.J., Trzaska K.A., Greco S.J. i wsp.: Neurons derived from human mesenchymal stem cells show synaptic transmission and can be induced to produce the neurotransmitter substance P by interleukin-1 alpha. *Stem Cells* 2005; 23: 383-391.
- Takahashi K., Yamanaka S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676.