

Komórki macierzyste – korzyści i zagrożenia

Zdzisław Gliński, Dorota Luft-Deptuła

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Tak jak XX wiek jest często określany w medycynie i weterynarii wiekiem immunologii i immunoterapii, tak obecnie nauki biologiczne, medycynę i weterynarię zdominowała biologia molekularna. Ustalono genom człowieka oraz wielu gatunków zwierząt i roślin, coraz powszechniej są wykorzystywane osiągnięcia genomiki i proteomiki, zaś dzięki badaniom na poziomie subkomórkowym i komórkowym są opracowywane nowoczesne metody terapii z użyciem komórek macierzystych (stem cells). Komórki macierzyste są najbardziej pierwotnymi komórkami tworzącymi struktury organizmu i charakteryzują się właściwością samoodnawiania przez nieograniczony czas oraz zdolnością do różnicowania się w wyspecjalizowane typy komórek tworzących organizm. Komórki macierzyste stanowią początkowy etap wszystkich komórek ludzi i zwierząt (1). Z tych względów są one coraz częściej wykorzystywane w różnych dziedzinach medycyny i weterynarii, począwszy od transplantologii i regeneracji chrząstek przez leczenie chorób układu nerwowego, uszkodzeń mięśnia sercowego i chorób z autoagresji do prób rekonstrukcji narządów.

Embrionalne komórki macierzyste

Pochodzenie komórek macierzystych jest różne, różnią się one też zdolnością do różnicowania do odpowiedniego typu komórek. Komórki macierzyste potrafią replikować się przez długi czas i w przeciwieństwie do innych typów komórek mogą namnażać się w nieskończoność. Różnią się natomiast między sobą zdolnością do

różnicowania w określone typy komórek (1). Najbardziej wszechstronnymi komórkami macierzystymi są komórki zarodkowe (embrional stem cells – ESC), przy czym w zależności od stadium rozwoju zarodka cechuje je różna zdolność do różnicowania. Po raz pierwszy wyizolowano je w 1998 r. z komórek wężła zarodkowego 5-dniowej blastocysty myszy (2). Komórki wyprowadzone z embrionu złożonego z kilku komórek mają właściwości totipotencjalne, ponieważ mogą się różnicować do każdego typu komórek organizmu, łącznie z komórkami tworzącymi łożysko. Blastomery wchodzące w skład dzielącej się zygoty są takimi komórkami. Największą zdolność do różnicowania (plastyczność) wykazują komórki embrionalne pochodzące z blastocysty. Mają one właściwości pluripotencjalne. Mogą się różnicować we wszystkie trzy listki zarodkowe i pochodzące z nich komórki tkanek oraz narządów, z nich mogą powstać komórki wszystkich 210 tkanek tworzących organizm człowieka. Nie mogą one jednak dać początku komórkom tworzącym łożysko (3). Komórki macierzyste mogą pochodzić z zarodków otrzymanych na drodze partenogenezy (4).

Płodowe komórki macierzyste

Odkryte w ostatnich latach płodowe komórki macierzyste i komórki macierzyste wyizolowane z krwi pępowinowej oraz innych pozazarodkowych tkanek postrzegane są jako forma przejściowa pomiędzy macierzystymi komórkami embrionalnymi a dojrzałymi. Występują one w takich tkankach płodu, jak krew, wątroba, szpik

Stem cells – benefits and failures

Gliński Z., Luft-Deptuła D., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

In this critical review the benefits, possible risks and also failures of stem cells therapy approaches were discussed. Great expectations and hope associated with stem cells therapies are giving base to the most dynamically developing areas of medical and also veterinary sciences. Stem cells are undifferentiated cells having almost unlimited potential for the self-renewal. There are embryonic stem cells, which are isolated from the blastocysts, and adult stem cells, which are found in various tissues. In adult organisms, stem cells and progenitor cells act as a repair system for the body, replenishing adult tissues. In a developing embryo, stem cells can differentiate into all the specialized cells – ectoderm, endoderm and mesoderm, like induced pluripotent stem cells, but also maintain the normal turnover of regenerative organs, such as blood, skin, or intestinal tissues. Some basic properties of stem cells and major topics of cell therapy and its clinical application in human and veterinary medicine are shortly presented. Not only medical but also veterinary sciences definitely need more basic and clinical trials in the area of various aspects of stem cells role and significance, mainly in the perspectives of anti-cancer therapy.

Keywords: stem cells, stem cell therapy, human medicine, veterinary medicine.

kostny, trzustka, nerki, śledziona, kosmówka, a także w tkankach pozazarodkowych: owodni, płynie owodniowym, łożysku, krwi pępowinowej. Największą wadą komórek macierzystych pochodzenia embrionalnego jest trudna do przezwyciężenia tendencja do nowotworzenia. Po pewnym czasie po przeszczepieniu mogą przekształcać się w nowotwory (5).

Somatyczne komórki macierzyste

W ostatnich latach odkryto komórki macierzyste somatyczne (somatic stem cells

– SSC) w wielu tkankach dorosłych organizmów. Znajdują się one w specyficznym obszarze, tzw. niszy komórek macierzystych, pomiędzy wyspecjalizowanymi komórkami. Zakłada się, że są to komórki, które podczas embriogenezy nie uczestniczyły w organogenezie, lecz pozostały w stanie spoczynku. Ich funkcją jest najprawdopodobniej naprawa uszkodzonej tkanki oraz zastępowanie starych i zużytych komórek nowymi. Somatyczne komórki macierzyste są albo komórkami multipotencjalnymi, albo unipotentnymi. Komórki multipotencjalne mają właściwość komórek prekursorowych dających początek kilku różnym typom komórek, z reguły o podobnych właściwościach i pochodzeniu embrionalnym lub cechują je właściwości unipotentne, a więc cechują się zdolnością różnicowania tylko do jednego typu komórek. Źródłem tych komórek może być szpik kostny, krew, tkanka nerwowa, tłuszczowa lub jelita. Z mezenchymalnych komórek macierzystych (mesenchymal stem cells – MSC) mogą wywodzić się chondrocyty, osteoblasty oraz adipocyty (6).

Komórki macierzyste szpiku kostnego są heterogenne i pluripotencjalne (7, 8). Mogą dać początek komórkom nabłonka, szpiku kostnego, mięśni szkieletowych, serca i wątroby.

Małe embrionalne komórki macierzyste

Małe embrionalne komórki macierzyste (very small embryonic-like stem cells – VSEL) są pozostałością tkanek embrionalnych rozsianych po organizmie. Okazało się, że VSEL występują w płucach, nerkach, mózgu, trzustce i mięśniach dorosłej myszy (9). Mają one właściwość embrionalnych komórek pluripotencjalnych, ale nie mają tendencji do nowotworzenia po przeszczepie. Po raz pierwszy ich obecność wykryto u myszy. Szpik kostny myszy zawiera homogenną populację komórek o średnicy 2–4 µm, cechujących się dużym jądrem otoczonym wąskim rąbkiem cytoplazmy, co jest cechą charakterystyczną dla embrionalnych komórek macierzystych. Stanowią one 0,02% komórek, wykazują ekspresję jądrowych embrionalnych czynników transkrypcyjnych Oct-4, Rex-1 i Nanong i posiadają powierzchniowy antygen embrionalny SSEA-4. W hodowlach *in vitro* różnicują się na wszystkie trzy rody komórek zarodkowych. Liczba tych komórek zmniejsza się wraz z wiekiem myszy. Uważa się, że populacja Sca-1+linCD45 – VSEL pojawia się wcześniej w szpiku kostnym i z niej wywodzą się pluripotencjalne komórki macierzyste wykorzystywane w regeneracji tkanek i narządów (10).

Małe embrionalne komórki macierzyste stanowią populację wczesnych w rozwoju komórek macierzystych obecnych w tkankach dorosłych ludzi. Występują w niewielkiej ilości, są mniejsze niż erytrocyty, zostają zmobilizowane we krwi obwodowej pod wpływem stresu i są wzbogacone we frakcje komórek CD133+Lin-CD-45, mają ekspresję markerów pluripotencjalnych komórek macierzystych (Oct-4, Nanong, SSEA), duże jądra, wysoki stosunek jądra do cytoplazmy, nieodróżnioną chromatynę, posiadają znaczniki epigenetyczne, takie jak metylacja i acetylacja histonów. Zespół prof. Ratajczaka (11) stwierdził istnienie pluripotencjalnych komórek macierzystych w tkankach osób dorosłych, ale nie wszyscy badacze potwierdzają istnienie tych komórek u dorosłych ludzi.

Mezenchymalne komórki macierzyste

Pierwsze mezenchymalne komórki macierzyste (mesenchymal stem cells – MSC) zostały znalezione w szpiku kostnym. Od tego czasu wielokrotnie wykazano, że komórki te istnieją także w wielu innych tkankach. Występują oprócz szpiku kostnego w tkance tłuszczowej, mięśniach, krwi pępowinowej i obwodowej, siatkówce, wątrobie, skórze, trzustce, jelitach w liczbie od 1 na 15 tys. do 1 na 150 tys. komórek we krwi pępowinowej, tkance tłuszczowej oraz mięśniach.

Mezenchymalne komórki macierzyste stanowią około 0,001–0,01% wszystkich komórek szpiku kostnego człowieka. Mogą się one różnicować *in vitro* i *in vivo* na kilka typów komórek tkanek szkieletowych: chondrocytów, adipocytów i osteocytów. Nie ustalono, czy mezenchymalne komórki macierzyste pobrane z innych tkanek są identyczne lub tylko podobne do takich komórek szpiku kostnego (12). Istnieją też dane świadczące o spowalnianiu powielania się komórek układu odpornościowego biocorów, którym przeszczepiono te komórki. Tym samym mogą one być wykorzystane w terapii pomocniczej w leczeniu odrzutów przeszczepianych narządów lub niektórych chorobach autoimmunologicznych. Komórki prekursorowe skóry ludzkiej (human skin-derived precursors – hSKPs), które są multipotencjalnymi komórkami cechującymi się ekspresją cząsteczek HELA-ABC, hamują proliferację allogenicznych aktywowanych komórek T i produkowane przez te komórki cytokiny (13). Mezenchymalne komórki macierzyste działają supresyjnie na efektorowe limfocyty T CD4+ w stwardnieniu rozsianym i modulują aktywność CD8+, aktywując produkcję INF gamma oraz silnie hamują produkcję

IL-17A przez limfocyty Tc17. Są wykorzystywane do supresji procesów zapalnych i leczenia stwardnienia rozsianego u ludzi (14). Problemem technicznym jest uzyskanie dużej liczby mezenchymalnych komórek macierzystych przez ich namnażanie *in vitro* bez daleko idących zmian ich fenotypu w celem użycia w ortopedii, chorobach serca i naczyń krwionośnych (15). Nowym i już częściowo rozwiązany problemem, jest bezpośrednia konwersja fibroblastów, komórek krwi i komórek gleju w komórki podobne do neuronów, co wymaga precyzyjnego zmodyfikowania ich genomu z wykorzystaniem odpowiedniego typu nukleaz. Tak uzyskane indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (induced pluripotent stem cells – iPSC) można różnicować w specyficzne podtypy komórek nerwowych (16) i wykorzystywać w terapii chorób neurologicznych (17, 18).

Indukowane komórki macierzyste

Duże nadzieje są związane z możliwością indukowania komórek macierzystych z komórek somatycznych (induced pluripotent stem cells – IPST). Pobudzając geny odgrywające decydującą rolę w sterowaniu rozwojem embrionalnym, uzyskuje się komórki o właściwościach pluripotencjalnych (19). Otrzymano je po raz pierwszy w 2006 r. przy użyciu mysich fibroblastów. Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste szpiku kostnego (IPS) są typem komórek macierzystych pluripotencjalnych uzyskanych bezpośrednio z komórek dojrzałych na drodze inżynierii genetycznej. Ma miejsce przeprogramowanie jądrowe, które polega na zmianie profilu ekspresji genów dojrzałej komórki somatycznej w kierunku komórek macierzystych (20). Za opracowanie metody przeprogramowania dorosłych komórek organizmu w komórki pluripotencjalne Shinya Yamanaka i John Gurdon otrzymali w 2012 r. Nagrodę Nobla z dziedziny medycyny. Istotą jest obecność czynników syntetyzowanych przez geny Oct-4 (Pou5f1), Sox2, cMyc, i Klf4 IPs. Cechą macierzystych komórek jest duże ostro odgraniczone od cytoplazmy jądro, niewielka ilość cytoplazmy, zdolność do szybkich podziałów i samoodnowy oraz ekspresja swoistych białek (c-kit, Thyl). Pluripotencjalne komórki macierzyste człowieka wykazują markery powierzchniowe SSEA-3, SSEA-4, TRA-1–60, TRA-1–81 i Nanong, zaś mysie są pozbawione markerów SSEA-3 i SSEA-4 (21). Otrzymano też komórki macierzyste po wprowadzeniu do dojrzałych komórek wirusów, które umożliwiły transkrypcję czynników odpowiedzialnych za ich nieśmiertelność i pluripotencję (22).

Nowotworowe komórki macierzyste

Nowe możliwości terapii niektórych typów nowotworów stworzyło odkrycie nowotworowych (rakowych) komórek macierzystych (cancer stem cells – CSC; 23). Rakowe komórki macierzyste są subpopulacją komórek nowotworowych, które mają cechy komórek macierzystych, a mianowicie cechują się zdolnością samoodnawiania i mają potencjał różnicowania w przynajmniej jeden rodzaj spośród wielu wyspecjalizowanych komórek ciała, w tym przypadku we wszystkie rodzaje komórek tworzących guz nowotworowy. Charakterystyczne właściwości tych komórek to zdolność różnicowania do komórek nowotworowych oraz tworzenie przerzutów. Źródłem nowotworowych komórek macierzystych mogą być normalne komórki macierzyste lub bardziej zróżnicowane komórki organizmu. Epitelialno-mezenchymalne przesunięcie (EMT) będące serią zmian, których efektem jest transformacja komórek nabłonkowych w komórki przypominające fibroblasty i komórki ruchliwe, jest jednym z mechanizmów powstania rakowych komórek macierzystych o fenotypie inwazyjnym i zdolnym do tworzenia przerzutów. Nowotworowe komórki macierzyste w odróżnieniu od innych rodzajów komórek macierzystych implantowane biorcom powodują nowotworzenie (24, 25). Rakowe komórki macierzyste są obecne w litych guzach piersi, mózgu, płuc, prostaty, jąder, jajników, okrężnicy, skóry, wątroby i w ostrej białaczce szpikowej. Zniszczenie tych komórek hamuje nowotworzenie i zapobiega remisji choroby (26).

Wykorzystanie komórek macierzystych

Możliwości wykorzystania komórek macierzystych w medycynie i weterynarii regeneracyjnej oraz w terapii zwiększa się z roku na rok. Terapie oparte na komórkach macierzystych oferują bowiem możliwość wymiany starych i patologicznych komórek na nowe, a także regenerację tkanki i narządów (27). Komórki macierzyste niosą bowiem ze sobą ogromny potencjał terapeutyczny do leczenia chorób tła genetycznego i zwyrodnieniowych, które do tej pory nie poddawały się żadnej z metod terapeutycznych. Mogą być także stosowane, po poprzedniej modyfikacji genetycznej, jako cząsteczki dostarczające środki lecznicze do uszkodzonych tkanek lub organów. Przeszczepianie komórek macierzystych można już wykorzystywać w leczeniu ponad 70 chorób, w tym ostrych i przewlekłych białaczek, zespołów mielodysplastycznych oraz mieloproliferacyjnych i zespołów rozrostowych układu

chłonnoego, wrodzonych zaburzeń układu odpornościowego oraz nowotworów (28). Terapia komórkami macierzystymi jest stosowana w marskości wątroby w celu poprawy regeneracji tego narządu, zmniejszenia uszkodzenia wątroby na tle immunologicznym, rekonstrukcji składowych tego narządu oraz w celu zastąpienia funkcji uszkodzonych hepatocytów (29, 30).

Autologiczne komórki macierzyste są z powodzeniem wykorzystywane w leczeniu chorób zwyrodnieniowych stawów i ścięgien, subchrzęstnych torbielach kostnych, urazach łąkotki oraz złamaniach kości, zapaleniach kości i stawów. Są one też stosowane w terapii u psów i koni. W tym celu używa się zarówno komórki macierzyste pochodzące z własnej tkanki leczyczonej zwierzęcia, jak i komórki macierzyste pochodzące z krwi pępowinowej (31, 32). Podejmowano próby leczenia przy użyciu komórek macierzystych przewlekłych chorób nerek u kotów (33) i chłoniaków u psów (34).

Jednakże droga do osiągnięcia pełnego sukcesu w stosowaniu terapii opartych na komórkach macierzystych jest daleka. Trzeba optymalizować warunki izolacji, ekspansji i różnicowania się ludzkich i zwierzęcych komórek macierzystych w komórki wyspecjalizowane (35, 36), uzyskiwać ich neutralność w stosunku do układu immunologicznego biorcy, a tym samym poszerzyć zakres bezpieczeństwa ich stosowania w autotransplantacjach i heterotransplantacjach oraz ograniczyć do maksimum ryzyko zainicjowania procesu nowotworowego. Okazało się, że heterologiczne mezenchymalne komórki macierzyste (MSC) mogą unikać wykrycia przez system immunologiczny, a tym samym mogą być przeszczepiane z jednego pacjenta do drugiego bez ryzyka uruchomienia mechanizmów odrzucenia przeszczepu przez biorcę.

Przeszczep komórek macierzystych u ludzi stwarza poważne problemy etyczne, gdy źródłem pochodzenia komórek są zarodki lub płody człowieka. Użycie autologicznych komórek mezenchymalnych, np. pochodzących ze szpiku pacjenta, rozwiązuje zarówno problem etyczny, ponieważ nie niszczy się embrionów lub płodów, jak i problem odrzucania przeszczepionych komórek, bo są to komórki własne pacjenta, które nie są odrzucane przez biorcę.

Piśmiennictwo

- Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop D., Horwitz E.: Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006, **8**, 315–317.
- Thompson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S., Waknitz M.A., Awiargiel J.J., Marshall V.S.: Embryonic stem cell

- lines derived from human blastocysts. *Science* 1998, **282**, 1145–1147.
- Bishop A.E., Lee D.K., Polak J.M.: Embryonic stem cells. Review. *J. Pathol.* 2002, **197**, 424–429.
- Bukowska D., Kempisty B., Zaorska K., Zawierucha P., Piotrowska H., Nowicki M.: Zarodkowe komórki macierzyste, ich podobieństwo z komórkami nowotworowymi – aspekty praktyczne i perspektywy. *Medycyna Weter.* 2012, **68**, 148–151.
- Sikora M.A., Olszewski W.L.: Komórki macierzyste – biologia i zastosowanie terapeutyczne. *Post. Hig. Med. Dośw. (on-line)* 2004, **58**, 202–208.
- Lee O.K., Kuo T.K., Chen W.M., Lee K.D., Hsieh S.L., Chen T.H.: Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood* 2004, **103**, 1669–1675.
- Kucia M., Reza R., Jala V.R., Dawn B., Ratajczak J., Ratajczak M.Z.: Bone marrow as a home of heterogeneous populations of nonhematopoietic stem cells. *Leukemia* 2005, **19**, 1118–1127.
- Johnson J., Bagley J., Skaznik-Wikiel M., Lee H.J., Adams G.B., Niikura Y.: Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. *Cell* 2005, **122**, 303–315.
- Surma E.K., Kucia M., Wu W., Klich I., Lillard J.W. Jr., Ratajczak J., Ratajczak M.Z.: Very small embryonic-like stem cells are present in adult murine organs: Image stream-based morphological analysis and distribution studies. *Cytometry A*, 2008, **12**, 206–267.
- Kucia M., Reza R., Campbell R.E., Zuba-Surma E., Majka M., Ratajczak J., Ratajczak M.Z.: A population of very small embryonic-like (VSEL) CXCR4+SSEA-1Oct-4+ stem cells in adult bone marrow. *Leukemia* 2006, **20**, 857–869.
- Ratajczak M.Z., Dong-Myung Shin, RTui Liu, Mierzejewska K., Ratajczak J., Kucia M., Zuba-Surma E.K.: Very small embryonic/epiblast-like stem cells (VSELS) and their potential role in aging and organ rejuvenation – an update and comparison to rather primitive small stem cells isolated from adult tissues. *Aging* 2012, **4**, 235–246.
- Violini S., Ramelli P., Pisani L.F., Gorni C., Mariani P.: Horse bone marrow mesenchymal stem cells express embryo stem markers and show the ability for tenogenic differentiation by in vitro exposure to BMP-12. *BMC Cell Biol.* 2009, **10**, 29–30.
- De Kock J., Meuleman P., Reicevic G., Rodrigues R.M., Branson S., Meganathan K., De Boe V., Sachinidis A., Leroux-Roels G., Vanhaecke T., Lagneaux L., Rogiers V., Najjar M.: Human skin-derived precursor cells are poorly immunogenic and modulate the allogeneic immune response. *Stem Cells* 2014, **32**, 2223–2228.
- Glenn J.D., Smoth M.D., Calabresi P.A., Whartenby K.A.: Mesenchymal stem cells differentially modulate effector CD8+T cell subsets and exacerbate experimental autoimmune encephalomyelitis. *Stem Cells* 2014, **32**, 2744–2755.
- Bara J.J., Richards R.G., Alini M., Stoddart M.J.: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells change phenotype following in vitro culture: implications for basic research and the clinic. *Stem Cells* 2014, **7**, 1713–1723.
- Velasco I., Salazar P., Gioretti A., Ramos-Mejia V., Castaño J., Romero-Moya D., Menendez P.: Generation of neurons from somatic Cells of healthy individuals and neurological patients through induced pluripotency or direct conversion. *Stem Cells* 2014, **11**, 2811–2817.
- Gaspard N., Vanderhaeghen P.: From stem cells to neural networks: recent advances and perspectives for neurodevelopmental disorders. *Dev. Med. Child Neurol.* 2011, **53**, 13–17.
- Valenzuela M., Sidhu K., Dean S., Sachdev P.: Nerwowe komórki macierzyste w leczeniu zaburzeń neuropsychiatrycznych. *Psychiatria* 2007, **4**, 69–86.
- Trzonkowski P.: Wielkie kroki małych komórek. *Academia* 2014, **38**, 12–15.
- Gurdon J.B., Melton D.A.: Nuclear reprogramming cells. *Science* 2008, **322**, 1811–1815.
- Takahashi K., Yamanaka S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006, **126**, 663–676.
- Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., Narita M., Ichisaka T., Tomoda K., Yamanaka S.: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007, **131**, 861–872.
- Lu Han, Sanjun Shi, Tao Gong, Zhirong Zhang, Xun Sun.: Cancer stem cells: therapeutic implications and perspectives in cancer therapy. *Acta Pharm. Sica B* 2013, **3**, 65–75.
- Spillane J.B., Henderson M.A.: Cancer stem cells: a review. *A.N.Z.J. Surg.* 2007, **77**, 464–468.

25. Trosko J.E.: Cancer stem cells and cancer nonstem cells: from adult stem cells or from reprogramming of differentiated somatic cells. *Vet. Pathol.* 2009, **46**, 176–193.
26. Soltanian S., Matin M.M.: Cancer stem cells and cancer therapy. *Tumour Biol.* 2011, **32**, 425–440.
27. Yoshida Y., Yamanaka S.: Recent stem cells advances: Induced pluripotent stem cells for disease modeling and stem cell based regeneration. *Circulation* 2010, **122**, 80–87.
28. Urbaniak-Kujda D., Wołowicz D., Tomaszewska-Toporska B., Kapelko-Słowik K., Kuliczkowski K.: Mezynchymalne komórki macierzyste: ich biologia i perspektywy zastosowań klinicznych. *Acta Haematol. Pol.* 2005, **36**, 161–166.
29. Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Bodine D.M., Leri A., Anversa P.: Bone marrow stem cells regenerate infarcted myocardium. *Pediatr Transplant* 7 (Suppl 3), 2003, 86–88.
30. Forbes S.J., Newsome P.N.: New horizons for stem cell therapy in liver disease. *J. Hepatology* 2012, **56**, 496–499.
31. Burdzińska A., Idziak M.: Komórki macierzyste w weterynarii – fakty i mity. *Magazyn Wet.* 2013, **22**, 659–663.
32. Burdzińska A., Idziak M.: Komórki macierzyste w weterynarii – potencjał wymagający potwierdzenia. *Magazyn Wet.* 2014, **23**, 857–861.
33. Quimby J.M., Webb T.L., Gibbons D.S., Dow S.W.: Evaluation of intrarenal mesenchymal stem cell injection for treatment of chronic kidney disease in cats: a pilot study. *J. Feline Med. Surg.* 2011, **13**, 418–426.
34. Willcox J.L., Pruitt A., Suter S.E.: Autologous peripheral blood hematopoietic cell transplantation in dogs with B-cell lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2012, **26**, 1155–1163.
35. Kolankowski T., Kurpisz M.: Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste – geneza, problem oraz perspektywy wykorzystania w terapii chorób serca. *Kardiologia Polska* 2010, **68** supl. 5, 412–417.
36. Otto R.W., Wright N.A.: Mesenchymal stem cells: from experiment to clinic. *Fibrogenesis Tissue Rep.* 2011, **4**, 20–26.

Prof. zw. dr hab. mgr Z. Gliński, Katedra Epizootiologii i Klinika Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP w Lublinie, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin