

JÓZEF DULAK*

Komórki macierzyste: zastosowania, perspektywy, nieporozumienia

Wprowadzenie

Termin „komórki macierzyste” jest powszechnie znany, nawet laikom. Komórki macierzyste krwi pomogły setkom tysięcy chorych na choroby krwi, możliwe jest leczenie ciężkich oparzeń i uszkodzeń rogówki za pomocą komórek macierzystych. Ale z terminem tym związane są także problemy i nieporozumienia. Informacje na temat terapii komórkami macierzystymi są wszechobecne w Internecie, oferując ciężko chorym pacjentom oraz ich rodzinom nadzieję w sytuacjach zdawałoby się bez wyjścia. Lektura takich ogłoszeń sugeruje, że na każdy problem jest rozwiązanie, że nawet najcięższe choroby można leczyć za pomocą komórek macierzystych. Wystarczy tylko po nie sięgnąć. Ale najpierw trzeba sięgnąć głęboko do portfela. Jednak dla wielu potrzebujących jest po prostu niemożliwym zdobycie kwoty kilkudziesięciu czy wręcz kilkuset tysięcy złotych. Wtedy trzeba zorganizować zbiórkę społeczną. Najlepiej pod chwytającym za serce tytułem ratowania życia ciężko chorego, ratowania umierającego dziecka. Co jest prawdą, bo ci ludzie istotnie bardzo cierpią. Nie jest jednak prawdą to, co oferują takie ogłoszenia. Nie ma „świętego Graala”, cudownych mikstur na wszystkie choroby, podawanych (wstrzykiwanych...) w lśniącej czystości prywatnej klinice, w której uśmiechnięty lekarz przedstawiany często jako pionier nowatorskich terapii poda pomocną dłoń (drugą odbierając opłatę). Nie jest prawdą, że polscy lekarze znaleźli sposoby na schorzenia, z którymi nie może poradzić sobie medycyna. Nie jest prawdą, że niemal dowolne komórki (wystarczy, by je nazwać „macierzystymi”), po podaniu do krwi dotrą do chorego narządu, że są w stanie leczyć tak różne zaburzenia i choroby, jak: autyzm, porażenie mózgowe, utratę wzroku, stwardnienie zanikowe boczne, niewydolność serca i dziesiątki innych.

Komórki macierzyste oczywiście istnieją. Potrafią wiele i za ich pomocą można leczyć choroby. Ale muszą to być prawdziwe komórki macierzyste zastosowane we właściwy sposób.

* Prof. dr hab. Józef Dulak, (1) Zakład Biotechnologii Medycznej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński, email: jozef.dulak@uj.edu.pl; (2) Kardio-Med Silesia, Zabrze, email: j.dulak@kmptm.pl

Definicja

Komórka macierzysta to komórka nieodróżniona, która ma zdolność do regeneracji uszkodzonych narządów. Cecha ta wynika z podstawowych właściwości komórki macierzystej, jakimi są zdolność do podziałów (samoodnowy) oraz różnicowania do komórek wyspecjalizowanych, pełniących określone funkcje (De Luca et al., 2019; Post & Clevers, 2019). Ale już w tym miejscu należy zaznaczyć, że potencjał rozmaitych komórek macierzystych umożliwiający różnicowanie do komórek wyspecjalizowanych jest różny. Nie jest bowiem prawdą, wbrew błędnemu przekonaniu, że każda komórka macierzysta może różnicować do wielu typów komórek. Komórki macierzyste mają także zdolność do samoodnowy – czyli podziałów, które odtwarzają komórki nieodróżnione. Ale sama zdolność do intensywnych podziałów nie może być uznana za cechę kwalifikującą komórki jako macierzyste, bowiem wiele komórek już wyspecjalizowanych dzieli się intensywnie – jak np. komórki tkanki łącznej, czyli fibroblasty, nie wspominając o nowotworowych.

Zdolności regeneracyjnych komórek macierzystych wynikających z ich potencjału do różnicowania do jednego, kilku lub wielu typów komórek nie można sprowadzać do sugerowania „macierzystości” w oparciu o produkowanie przez komórki różnych substancji wpływających na inne komórki. Te tzw. właściwości parakryne nie są bowiem cechą wyłączną komórek macierzystych, a wpływ takich substancji (rzeczywisty lub jedynie hipotetyczny) nie jest żadnym dowodem na „macierzystość” komórek.

Największe nieporozumienie dotyczące komórek „macierzystych” polega na przypisywaniu dowolnym komórkom zdolności do leczenia wielu rodzajów chorób, także takich, których przyczyn w świetle obecnej wiedzy nie można w żaden sposób łączyć z zaburzeniami w regeneracji wynikającymi z niewystarczającej aktywności określonych komórek macierzystych.

Rodzaje komórek macierzystych

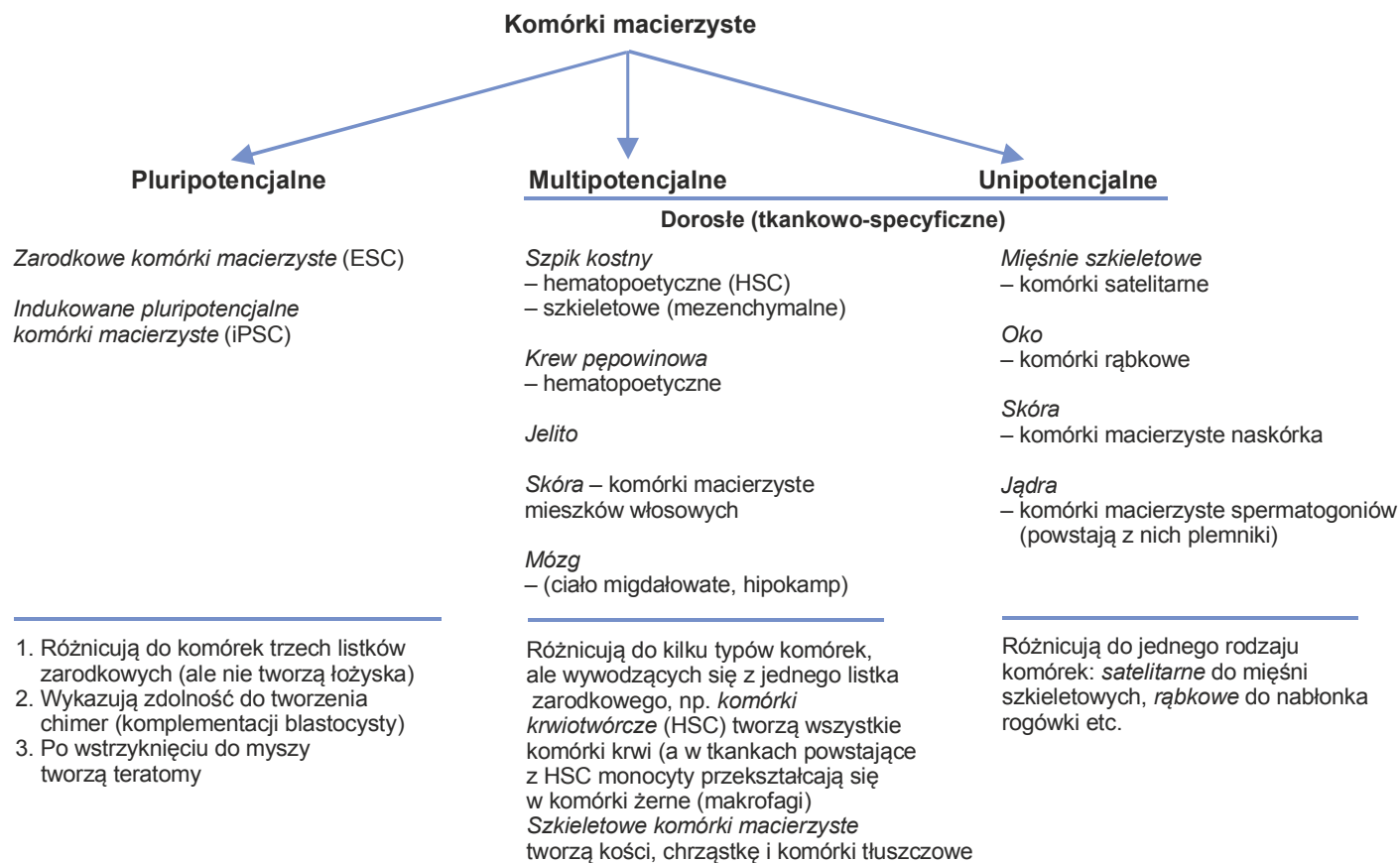
Komórki macierzyste różnią się pod względem potencjału do tworzenia wyspecjalizowanych typów komórek. Z tego powodu błędem jest powszechne niestety przekonanie, i to obecne nie tylko wśród niespecjalistów, ale także lekarzy i naukowców, iż dowolna komórka macierzysta może być zastosowana do leczenia szerokiego wachlarza chorób. To przekonanie, o czym napiszę poniżej, jest niestety przyczyną stosowania rozmaitych komórek macierzystych (np. komórek znajdujących się w szpiku kostnym lub krwi pępowinowej) albo tylko tak określanym, bez potwierdzenia ich właściwości, do leczenia chorób niewykazujących związków z tymi komórkami (Mummery et al., 2014; Dulak et al., 2015; Slack, 2017; Langrzyk et al., 2018; Blau & Daley, 2019). Komórki macierzyste krwi, znajdujące się w szpiku kostnym oraz w krwi pępowinowej, różnicują do komórek krwi i wywodzących się z nich komórek tkankowych – makrofagów, czyli komórek żernych. Nie mają jednak, wbrew niektórym przekonaniom wy-

kającym z niepotwierdzonych, mało rygorystycznie przeprowadzonych badań, wyjątkowych zdolności do różnicowania do komórek nerwowych, skóry czy mięśni (zob. krytyka tych koncepcji oraz inne piśmiennictwo w pracy: Sacchetti et al., 2016).

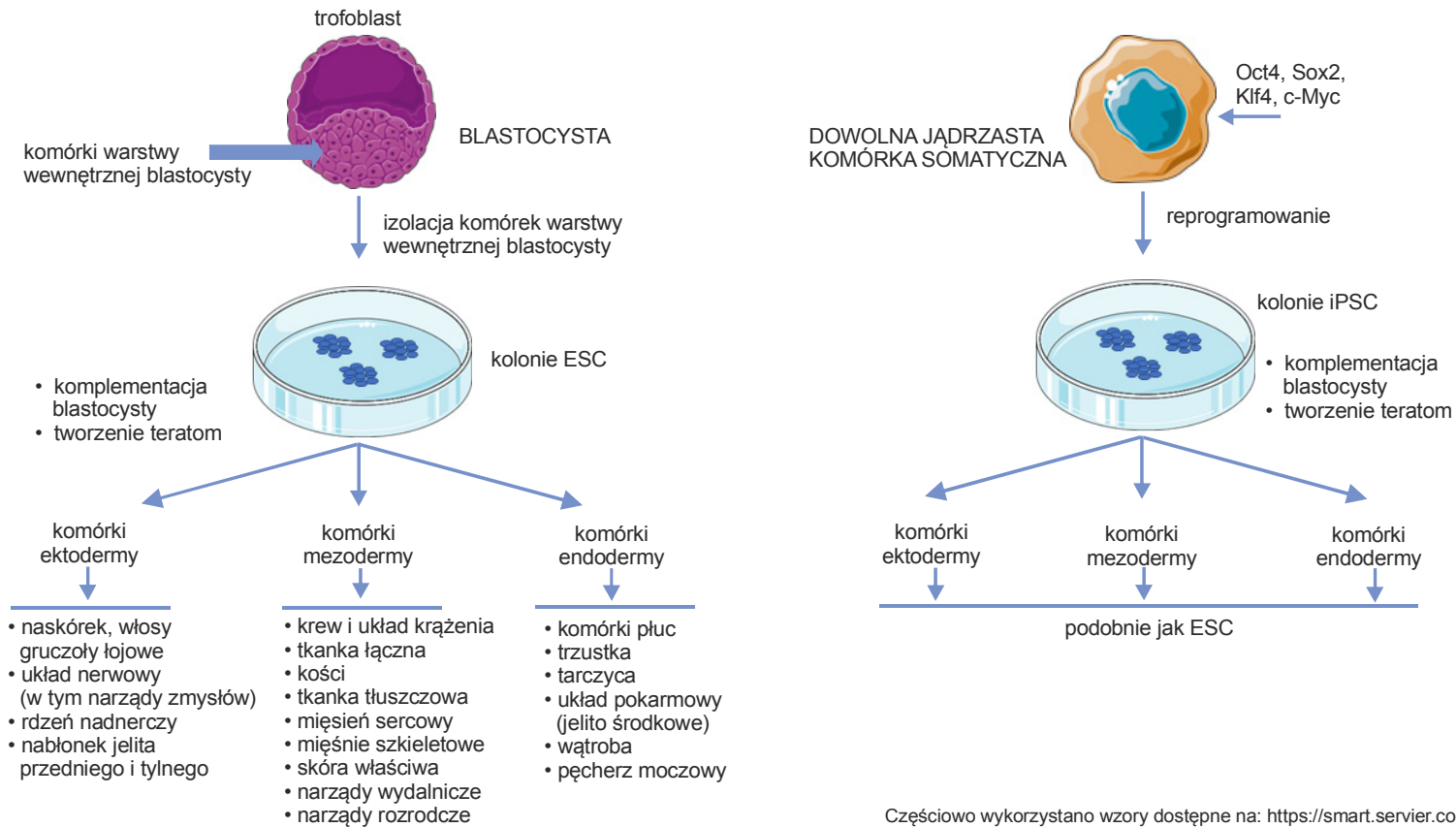
W zależności od potencjału różnicowania komórki macierzyste mogą przekształcać się albo w wiele typów komórek, wywodzących się ze wszystkich trzech listków zarodkowych – ektodermy, endodermy oraz mezodermy – czyli obszarów zarodka tworzących w trakcie rozwoju odmienne tkanki; albo tworzyć komórki jednego typu (z jednego listka zarodkowego), albo różnicować tylko do jednego rodzaju komórek, np. komórek naskórki czy mięśni szkieletowych. W związku z tym, w oparciu o potencjał do różnicowania, komórki macierzyste określa się odpowiednio jako **komórki pluripotencjalne**, **multipotencjalne** oraz **unipotencjalne** (ryc. 1). Komórki unipotencjalne nazywane są także komórkami progenitorowymi, a więc komórkami mającymi już ograniczony potencjał rozwojowy (Kubiak & Ciemerych, 2013). Ta uwaga wskazuje, że w przypadku komórek macierzystych mamy do czynienia ze znacznym stopniem komplikacji.

Komórki macierzyste mające największe możliwości różnicowania to **komórki pluripotencjalne** (inaczej: pluripotentne – terminy te stosowane są zamiennie w języku polskim). Komórki takie mają potencjalną (podkreślenie celowe) zdolność do tworzenia niemal wszystkich komórek organizmu ssaka. Niemal wszystkich, mogą bowiem różnicować zarówno do komórek somatycznych, jak i rozrodczych, ale nie mogą utworzyć komórek łożyska (trofoblastu) – nie mogą więc same rozwinąć się w cały organizm. Nie są więc totipotencjalne, tak jak zygota (zapłodniona komórka jajowa) czy komórki powstałe w wyniku pierwszych podziałów zygoty, czyli blastomery. Przełomowe doświadczenia wykonane ponad 60 lat temu przez profesora Andrzeja Tarkowskiego wykazały, że dwukomórkowy zarodek myszy można rozdzielić na dwie niezależne komórki i każdy z takich blastomerów, wszczepiony do macicy przygotowanej hormonalnie myszy, rozwinie się w nowy organizm (Tarkowski, 1959).

W trakcie rozwoju zarodkowego ssaków powstaje blastocysta – kilkudniowy, kilkusetkomórkowy zarodek, z jamą w środku, który składa się z zewnętrznej warstwy komórek zwanej trofoblastem, tworzącej wkrótce łożysko, oraz tzw. wewnętrznej masy komórkowej (ang. *inner cell mass*), z której rozwinie się cały organizm. To właśnie ta wewnętrzna masa komórkowa ma właściwości komórek macierzystych – tworzą się z nich wszystkie przyszłe komórki organizmu, w tym zarówno komórki somatyczne, budujące nasze tkanki (a więc także tkankowo specyficzne komórki macierzyste), jak i komórki rozrodcze. Z komórek wewnętrznej masy komórkowej uzyskane zostały najpierw u myszy (na początku lat 80.), a następnie u człowieka (w roku 1998) zarodkowe (embrionalne) komórki macierzyste (ang. *embryonic stem cells* – ESC). Te komórki, hodowane w odpowiednich warunkach, są w stanie różnicować do wielu typów komórek – komórek wywodzących się z trzech listków zarodkowych (ektodermy, endodermy i mezodermy), a więc komórek tworzących wszystkie tkanki (ryc. 2). **ESC są więc pluripotencjalne.**



Ryc. 1. Rodzaje i przykłady komórek macierzystych



Ryc. 2. Uzyskiwanie i różnicowanie pluripotencjalnych komórek macierzystych: zarodkowych (ESC) oraz indukowanych (iPSC)
(Częściowo wykorzystano: <https://smart.servier.com/>)

O potencjale tych komórek możemy się przekonać, wykonując doświadczenia z tzw. komplementacją blastocysty (Kubiak & Ciemerych, 2013) (z powodów etycznych wykonywane oczywiście tylko u myszy). Możemy więc do blastocysty myszy jednego szczepu, charakteryzującego się np. czarnym umaszczeniem sierści wszczepić zarodkowe komórki macierzyste uzyskane z blastocysty myszy białej. Taką blastocystę możemy następnie wprowadzić do macicy samicy czarnego szczepu i po trzech tygodniach urodzą się myszy chimerowe, wykazujące biało-czarną sierść, co jest dowodem, że komórki skóry zwierzęcia powstały zarówno z komórek masy wewnętrznej blastocysty wyjściowej („czarnej”), jak i wprowadzonych do niej „białych” ESC. Co ważne, samce i samice takich myszy po osiągnięciu dojrzałości płciowej i skrzyżowane ze sobą wydadzą potomstwo o umaszczeniu albo białym, albo czarnym, albo mieszanym, co świadczy o tym, że komórki płciowe powstały także albo z wyjściowych komórek masy wewnętrznej blastocysty „czarnej”, albo wprowadzonych do niej komórek „białych”.

Test komplementacji blastocysty wykonuje się także w sposób jeszcze bardziej restrykcyjny, dowodzący w pełni właściwości pluripotencjalnych zarodkowych komórek macierzystych określanej jako komplementacja blastocysty tetraploidalnej. W pierwszej kolejności wykonuje się za pomocą szoku elektrycznego fuzję dwóch blastomerów (np. „czarnych” myszy) (Kubiak & Tarkowski, 1985). Tak połączone komórki dzielą się dalej i powstaje w ten sposób zarodek zbudowany z komórek mających w istocie cztery zestawy chromosomów (tetraploidalne) – bowiem w wyniku fuzji łączą się jądra komórkowe dwóch komórek – a każda komórka zawiera dwa (diploidalne) zestawy chromosomów – jeden od matki, drugi od ojca. Tetraploidalna blastocysta nie ma jednak zdolności rozwoju w pełni organizm – okazuje się natomiast, że tetraploidalne komórki trofoblastu mogą utworzyć funkcjonalne łożysko. Do takiej tetraploidalnej blastocysty wprowadza się ESC „białe” i taką blastocystę wszczepia się samicy myszy czarnej. Urodzi się biała mysz, bowiem wszystkie komórki jej organizmu wywodzą się z wprowadzonych „białych” ESC (tetraploidalne „czarne” komórki masy wewnętrznej nie mogą się różnicować) (Kubiak & Ciemerych, 2013). Nie trzeba dodawać, na co już zwróciłem wcześniej uwagę, że ze względów etycznych testów komplementacji blastocysty nie wykonuje się na zarodkach ludzkich.

Zarodkowe komórki macierzyste stały się bardzo przydatnym narzędziem do uzyskiwania tzw. zwierząt transgenicznych, które w niezwykle poszerzyły i poszerzają naszą wiedzę na temat mechanizmów rozwojowych i znaczenia różnych genów w fizjologii i patologii organizmu. Ludzkie zarodkowe komórki macierzyste wzbudziły olbrzymie zainteresowanie i nadzieję, bowiem dzięki ich pluripotencjalnym zdolnościom możliwe jest uzyskiwanie z nich komórek, których w inny sposób wcześniej nie można było otrzymać, np. komórek nerwowych czy komórek mięśnia sercowego – kardiomiocytów. Jak wiadomo, uzyskiwanie ludzkich ESC wiąże się jednak z niszczeniem nadliczbowych

blastocyst otrzymanych drogą zapłodnienia *in vitro* i z tego powodu budzi kontrowersje etyczne.

Zarodkowe komórki macierzyste, mimo iż wywodzą się z komórek rozwijającego się organizmu, są – w pewnym sensie – tworem sztucznym, występującym jedynie w laboratorium. W trakcie rozwoju zarodka dochodzi bowiem do różnicowania komórek wewnętrznej masy zarodkowej do komórek narządów, a część z takich pluripotencjalnych komórek przekształca się w komórki macierzyste tkankowe – mające już mniejsze – multi- lub unipotencjalne – zdolności różnicowania (ryc. 1). Należy pamiętać, że nie wszystkie narządy zawierają typowe komórki macierzyste. Mimo intensywnych badań w sercu nie wykryto komórek macierzystych dla kardiomiocytów, a w trzustce dla komórek produkujących insulinę, nie regeneruje też kora mózgowa, chociaż w niektórych obszarach mózgu mogą występować komórki macierzyste.

Wiemy jednak także, że zdolność regeneracji narządu nie musi być wynikiem występowania typowych komórek macierzystych – uszkodzona wątroba regeneruje dzięki podziałom komórek zróżnicowanych (hepatocytów), a nie komórek macierzystych (Post & Clevers, 2019). Jak więc widać, w toku ewolucji, w związku z różnymi właściwościami narządów, doszło do wykształcenia się rozmaitych mechanizmów – albo regeneracji praktycznie nieustannej – jak komórek krwi czy nabłonka jelitowego (dzięki stałej aktywności komórek macierzystych), albo regeneracji stałej, ale wolniejszej, jak komórek skóry dzięki aktywności komórek macierzystych skóry, czy też regeneracji okazjonalnej, związanej z uszkodzeniem narządu, jak naszych mięśni szkieletowych odnawianych dzięki znajdującym się zazwyczaj w spoczynku komórkom satelitarnym, czyli komórkom macierzystym mięśni. Wymagania energetyczne serca sprawiają natomiast, że w sercu ssaków wkrótce po urodzeniu zanikają zdolności do regeneracji i gdy dochodzi do uszkodzenia tego narządu na skutek zawału serca czy zapalenia spowodowanego np. wirusem grypy, mięsień sercowy nie regeneruje, a zniszczone kardiomiocyty zastępowane są tkanką łączną.

Wspomniane wyżej zastrzeżenia natury etycznej, jak i trudności z uzyskiwaniem zarodkowych komórek macierzystych mają szansę być od roku 2006 rozwiązane dzięki opracowaniu przez Shinya Yamanakę metody uzyskiwania indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (ang. *induced pluripotent stem cells* – iPSCs). Te komórki, mające w istocie takie same – pluripotencjalne – właściwości jak ESC otrzymuje się wyłącznie w laboratorium. Opracowana najpierw w przypadku myszy (w roku 2006) (Takahashi & Yamanaka, 2006), a następnie człowieka (w roku 2007) (Takahashi et al., 2007) metoda polega na wprowadzeniu do komórek somatycznych – najpierw były to fibroblasty, a obecnie coraz częściej wykorzystuje się komórki jednojądrzaste z krwi – czterech genów, które są aktywne w zarodkowych komórkach macierzystych (ryc. 2). Te cztery geny, zwane „koktajlem Yamanaki” (Oct4, Sox2, Klf4 oraz c-Myc), są oczy-

wiście obecne w komórkach zróżnicowanych, ale ich aktywność jest zazwyczaj znacząco lub całkowicie wyciszona. Wprowadzenie tych aktywnych genów do komórek somatycznych sprawia, że komórki te ulegają przekształceniu (reprogramowaniu, przeprogramowaniu) do stanu pierwotnego, typowego dla zarodkowych komórek macierzystych. W ten sposób w kilkanaście dni dochodzi do pojawienia się komórek pluripotencjalnych, mających zdolność różnicowania do wszystkich komórek organizmu, chociaż podobnie jak komórki zarodkowe iPSC nie tworzą trofoblastu. Właściwości tych komórek zostały potwierdzone w testach analogicznych jak w przypadku ESC – mysie iPSCs mają zdolność komplementacji blastocysty, iPSC mysie i ludzkie różnicują wydajnie *in vitro* do wielu typów komórek, a niezróżnicowane iPSC, podobnie jak ESC, wstrzyknięte myszom (pozbawionym układu immunologicznego dla zapobieżenia ich odrzuceniu) tworzą potworki (teratomy) – guzy zawierające liczne typy komórek (Kubiak & Ciemerych, 2013). Test tworzenia teratom wskazuje także, że dla właściwego różnicowania komórek pluripotencjalnych do komórek określonego rodzaju potrzebne są ściśle kontrolowane warunki – których nie zapewniają tkanki dorosłego organizmu. Tworzenie teratom można także uznać za uzasadniony ewolucyjnie powód braku u dorosłych ssaków komórek pluripotencjalnych – ryzyko ich niekontrolowanego różnicowania wydaje się bowiem zbyt duże, by mechanizmy ewolucyjne sprzyjały utrzymywaniu takich komórek. Dowodem na realność takiego ryzyka są przypadki rozwoju nowotworów będących wynikiem uaktywnienia się genów pluripotencjalnych. Złośliwa postać – teratocarcinomy – nowotwory do niedawna będące najczęstszą obok wypadków komunikacyjnych przyczyną zgonu młodych mężczyzn (obecnie skutecznie leczone za pomocą chemioterapii) są wynikiem takich zaburzeń, podobnie jak teratomy pojawiające się w jajnikach i jądrach.

Jako dowód na rzekomo unikatowe właściwości komórek nazywanych „macierzystymi” (patrz rozdział 6) przytacza się ekspresję w tych komórkach określonych genów, tzw. markerów komórek macierzystych, w szczególności np. markerów pluripotencji. Nie ulega wątpliwości, że Oct4 jest markerem komórek pluripotencjalnych. Nie wchodząc jednak w szczegóły, należy zaznaczyć, że poziom ekspresji Oct4 w komórkach zarodkowych jest bardzo wysoki i jest to czynnik kluczowy dla ich pluripotencji. Fakt wykrycia w jakichś komórkach ekspresji Oct4 nie może być jednak uważany za wystarczający dowód ich macierzystości, bowiem wiadomo, że Oct4 występuje w różnych formach i nie wszystkie mają związek z pluripotencją. Znane są także liczne pseudogeny Oct4, a niewielki poziom ekspresji Oct4 nie oznacza, że komórka posiada zdolności pluripotencjalne (Szade et al., 2013; Dulak et al., 2015). Karoseria samochodu bez silnika w żaden sposób nie sprawi, że to, co widzimy, zawiezie nas do wybranego przez nas celu. A jeszcze gorzej, gdy karoseria jest tylko kartonową atrapą. Zatem samo wykazanie (ponadto często wątpliwe i uzyskane niepewnymi metodami) ekspresji wybranych markerów nie może być dowodem na macierzystość komórek.

Tkankowe komórki macierzyste

Komórki macierzyste występujące w tkankach są albo multipotencjalne, albo unipotencjalne. Ze względu na charakter tej pracy nie jest możliwe szerokie omawianie tych komórek. Podane zostaną tylko ich przykłady.

Typowymi komórkami multipotencjalnymi są komórki hematopoetyczne, czyli komórki macierzyste krwi, występujące w szpiku kostnym oraz w krwi pępowinowej. Komórki te (bardzo rzadkie) mają zdolność różnicowania do wszystkich typów komórek krwi, a więc powstają z nich erytrocyty, megakariocyty (z których powstają płytki krwi), a także liczne leukocyty, czyli komórki obronne naszego organizmu: limfocyty, granulocyty wielojądrzaste (neutrofile, bazofile, eozynofile) oraz monocyty. Te ostatnie komórki przekształcają się w tkankach w komórki żerne, czyli makrofagi, i w związku z tym zasadne jest wykorzystywanie przeszczepów szpiku kostnego także w chorobach niebędących chorobami krwi, ale w których istotną rolę zdają się odgrywać makrofagi. Dotyczy to w szczególności chorób spichrzeniowych (leukodystrofii), dotyczących przede wszystkim układu nerwowego, w których allogeniczne przeszczepy szpiku prowadzą do odtworzenia funkcjonalnych komórek glejowych (makrofagów centralnego układu nerwowego), produkujących brakujące enzymy wpływające korzystnie na funkcjonowanie komórek nerwowych.

W szpiku kostnym występują także komórki stromalne, określane jako mezenchymalne komórki macierzyste (ang. *mesenchymal stem cells*, MSCs). Można je uznać za tzw. klasyczne MSC, których macierzystość została potwierdzona już na początku lat 70. w klonalnych testach różnicowania przeprowadzonych przez Friedesteina i Owena (Bianco, 2014; 2015). MSC szpiku (poprawnie nazywane szkieletowymi komórkami macierzystymi – ang. *skeletal stem cells* – SSC) mają zdolność tworzenia kości (w restrykcyjnie prowadzonych testach *in vivo* tworzą minikości, w których powstają jamy szpikowe zasiedlane przez komórki szpiku kostnego), mogą także tworzyć chrząstkę i różnicować do komórek tłuszczu obecnych w szpiku kostnym. Macierzystość tych komórek nie budzi wątpliwości w odróżnieniu od tzw. MSC z innych narządów (obecnie nazywanych – w celu utrzymania tego samego skrótu „MSC” – jako komórki stromalne – ang. *mesenchymal stromal cells* lub wręcz komórki „sygnałowe” o właściwościach medycznych – ang. *medicinal signaling cells*). Niemniej dalsze badania pokażą, czy wśród „MSC” w szpiku mamy do czynienia z jedną czy też kilkoma populacjami różnych komórek (Rostovskaya et al., 2018).

Multipotencjalne są także komórki macierzyste zlokalizowane u podstawy nabłonka jelitowego. Komórki te są zdolne do różnicowania do kilku typów komórek jelita i uczestniczą nieustannie w odnowie nabłonka jelitowego (Beumer & Clevers, 2016). Komórki macierzyste w jelicie charakteryzują się obecnością charakterystycznego markera, białka Lgr5. Należy jednak podkreślić, iż mimo że to samo białko występuje na powierz-

chni komórek macierzystych w jelicie cienkim oraz grubym, to komórki macierzyste z jelita grubego nie potrafią odtworzyć nabłonka jelita cienkiego, o czym przekonują doświadczenia wykonane na myszach (Mummery et al., 2014). Dowodzi to po raz kolejny specjalizacji komórek macierzystych i pokazuje, że nie można bezkrytycznie twierdzić, że dowolne tkankowe komórki macierzyste mogą być wykorzystywane w terapii rozmaitych schorzeń w różnych narządach.

Multipotencjalne są także niektóre komórki skóry, zdolne do różnicowania do komórek mieszka włosowego (i regeneracji włosów), komórek gruczołów łojowych i naskórka (Blanpain & Fuchs, 2006). W skórze występują także komórki macierzyste unipotencjalne, różnicujące do komórek naskórka (keratynocytów). Obecność komórek macierzystych jest wykorzystywana w terapii ciężkich uszkodzeń skóry spowodowanych oparzeniami, a także w eksperymentalnym jeszcze, acz spektakularnie skutecznym leczeniu ciężkich genetycznie uwarunkowanych chorób skóry – pęcherzowego złuszczenia się naskórka (*epidermolysis bullosa*) (Hirsch et al., 2017).

Unipotencjalny charakter mają komórki satelitarne mięśni szkieletowych – niewielkie komórki zlokalizowane pod błoną podstawną mięśni i znajdujące się w spoczynku, a pobudzone do podziałów i różnicowania po uszkodzeniu mięśni (Yin et al., 2013; Blau & Daley, 2019). Rola tych komórek w funkcji mięśni jest olbrzymia, ich związek z ciężkimi chorobami mięśni – dystrofiami, takimi jak dystrofia mięśniowa Duchenne’a, jest uzasadniony (m.in. Pietraszek-Gremplewicz et al., 2019), niemniej nie znalazły one jeszcze terapeutycznego zastosowania. Wynika to z trudności w namnażaniu tych komórek w postaci niezróżnicowanej, a zastosowanie otrzymanych z nich mioblastów (komórek już częściowo zróżnicowanych) w chorobach mięśni nie przyniosło oczekiwanych rezultatów ze względu na trudność w dostarczeniu mioblastów do wszystkich uszkodzonych mięśni i ograniczone zdolności regeneracyjne już ukierunkowanych mioblastów. Można mieć nadzieję, że możliwość uzyskiwania komórek satelitarnych z komórek pluripotencjalnych (w szczególności iPSC) znajdzie w przyszłości zastosowanie, ale badania takie nie wyszły jeszcze poza etap przedkliniczny.

Spektakularnym przykładem możliwości unipotencjalnych komórek macierzystych jest terapia Holoclar, zarejestrowana przez Europejską Agencję Medyczną (European Medicine Agency) w roku 2016 (Pellegrini et al., 2018). W metodzie tej wykorzystuje się właściwości komórek rąbkowych (ang. *limbal stem cells*) oka do regeneracji uszkodzonej rogówki. Opracowanie metody izolowania autologicznych (czyli własnych pacjenta) komórek rąbkowych, ich namnażania i różnicowania do nabłonka rogówki pozwoliło na przywrócenie wzroku pacjentom, u których doszło do uszkodzenia rogówki na skutek wypadków (oparzeń). Metoda ta jest także stosowana przez klinicystów w Polsce, we współpracy z badaczami z Modeny, twórcami tej metody.

Terapie oparte na komórkach macierzystych

Terapie wspomniane przy okazji omawiania typów komórek macierzystych są jak widać nieliczne, co nie oznacza ich niewielkiego zastosowania. Przeszczepy szpiku kostnego wykonane dotychczas u ponad miliona chorych znalazły zastosowanie przede wszystkim do leczenia chorób krwi, a więc białaczek, chłoniaków i szpiczaków (Bianco et al., 2013; De Luca et al., 2019; Blau & Daley, 2019). W terapiach tych wykorzystuje się zarówno przeszczepy autologiczne, jak i allogeniczne. Nie są one pierwszą z wyboru terapią, bowiem stosuje się je często dopiero w przypadku nieskuteczności chemioterapii, i mimo sukcesów są obarczone ryzykiem, jednak ich wykonywanie jest jak najbardziej uzasadnione. Są oczywiście stosowane w wyspecjalizowanych klinikach. Krwiotwórcze komórki macierzyste znajdują także zastosowanie w leczeniu niedokrwistości oraz niedoborów odporności. Te drugie, rzadkie, ale śmiertelne bez terapii schorzenia, są z wyboru leczone za pomocą allogenicznych przeszczepów szpiku kostnego, a genetyczne dopasowanie dawcy komórek jest sprawą kluczową. Z tego powodu u chorych, dla których brak odpowiedniego dawcy, zastosowanie własnych (autologicznych) komórek macierzystych pozostaje często jedyną opcją, która stała się możliwa dzięki połączeniu terapii komórkowej z terapią genową. Autologiczne komórki chorego można bowiem wykorzystać w niedoborach odporności tylko w przypadku naprawienia błędu genetycznego. W roku 2001 opublikowano spektakularne wyniki terapii genowej w ciężkim złożonym niedoborze odporności typu X-SCID (występującym tylko u chłopców), która dzięki wprowadzeniu do komórek macierzystych chłopców prawidłowego genu kodującego jeden z łańcuchów receptora immunoglobulin przywróciła zdolność tych komórek do odtworzenia układu odpornościowego. Niestety, u 25% poddanych takiej terapii pacjentów doszło w jej wyniku do rozwoju białaczki, a jeden z tych chłopców zmarł z powodu tego nowotworu krwi i w konsekwencji zawieszono te próby. Przyczyną takich dramatycznych efektów ubocznych było wbudowanie się wprowadzonego genu w obręb jednego z onkogenów, co doprowadziło do transformacji nowotworowej. Niemniej strategia terapii komórkowej w połączeniu z terapią genową przyniosła sukces w leczeniu innego rodzaju ciężkiego niedoboru odporności – spowodowanego brakiem prawidłowego genu deaminazy adenozywnowej (ADA) i taka metoda, pod nazwą Strimvelis, została oficjalnie zarejestrowana przez EMA w roku 2016 (De Luca et al., 2019).

Spektakularnym, acz jak dotychczas jednostkowym przykładem skutecznego połączenia terapii komórkami macierzystymi z terapią genową, jest opisany dwa lata temu w *Nature* przypadek wyleczenia ciężko chorego chłopca cierpiącego na pęcherzowe złuszczenie naskórka (*epidermolysis bullosa*), spowodowane brakiem prawidłowego genu *LAMB3* (Hirsch et al., 2017). Badacze włoscy (twórcy wspomnianej metody Holoclar) we współpracy z opiekującymi się syryjskim siedmiolatkiem lekarzami niemieckimi wprowadzili prawidłowy gen *LAMB3* do komórek macierzystych pobranych

i namnożonych z nieuszkodzonego fragmentu skóry pacjenta, zróżnicowali tak naprawione komórki do komórek naskórka i zastosowali taki autoprzeszczep do odtworzenia zniszczonej w ponad 70% powierzchni skóry. Wyniki są rzeczywiście spektakularne, chłopiec nie tylko został uratowany z zagrażających życiu ciężkich szoków septycznych, ale prowadzi normalne życie, związane także z aktywnością fizyczną, dotychczas niemożliwą dla pacjentów z tak ciężką chorobą.

Allogeniczne przeszczepy szpiku kostnego stosowane są także w chorobach spichrzeniowych (leukodystrofiach), ciężkich chorobach dotykających dzieci dziedziczące brak prawidłowych genów odpowiedzialnych za produkcję rozmaitych enzymów, co w konsekwencji powoduje akumulację w komórkach nerwowych toksycznych substancji (Biffi, 2017). Zdolność komórek wywodzących się ze szpiku kostnego do przekraczania bariery krew-mózg i różnicowania do komórek glejowych produkujących prawidłowy enzym jest podstawą stosowania takich allogenicznych przeszczepów w tych ciężkich, wciąż jeszcze nieuleczalnych chorobach. Za uzasadnione uważa się także próby wykorzystywania krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku w terapii chorób o podłożu autoimmunologicznym, takich jak stwardnienie rozsiane, twardzina układowa (scleroderma) czy cukrzyca typu I. Należy jednak zaznaczyć, że badania te mają charakter eksperymentalny, przeprowadzone są w specjalistycznych klinikach i w szczególnie określonych sytuacjach, i nie ma podstaw do oferowania takich niepotwierdzonych jeszcze terapii odpłatnie.

W przypadku braku odpowiednich dawców komórek szpiku kostnego możliwe jest zastosowanie przeszczepów krwi pępowinowej. Znajdują się w niej krwiotwórcze komórki macierzyste, a pewne właściwości tych komórek (ich mniejsza immunogenność) czynić je mogą dogodniejszymi do zastosowania w wybranych przypadkach. Komórki krwi pępowinowej były dotychczas, jak się ocenia, wykorzystane na świecie w kilkudziesięciu tysiącach przeszczepów. Były to jednak w olbrzymiej większości (niemal wyłącznie) przeszczepy allogeniczne, co wskazuje na niewielkie prawdopodobieństwo zastosowania u pacjenta własnych komórek krwi pępowinowej, zwracając uwagę na słabe uzasadnienie komercyjnego bankowania krwi pępowinowej jako swego rodzaju polisy na przyszłość.

Eksperymentalne próby terapii choroby Parkinsona przeprowadzono po raz pierwszy w Szwecji kilkanaście lat temu (De Luca *et al.*, 2019). Pacjentom podano neurony dopaminergiczne izolowane z mózgu poddanych aborcji płodów i w niektórych przypadkach opisano poprawę wskazującą na podjęcie funkcji przez przeszczepione komórki. Podobne zabiegi wykonano dotychczas u ponad 100 osób, ale ze względu na ograniczoną dostępność takich komórek nie są kontynuowane. Najnowsze badania eksperymentalne zmierzają do wykorzystania komórek pluripotencjalnych – ESC lub iPSC – jako prekursorów neuronów dopaminergicznych (De Luca *et al.*, 2019).

Tabela 1. Uznane i uzasadnione (homologiczne) eksperymentalne zastosowania komórek macierzystych w terapiach chorób

Poziom zastosowania	Rodzaje komórek macierzystych	Zastosowanie w chorobach
Rutynowo stosowane w klinice	Hematopoetyczne	Białaczki, chłoniaki, szpiczaki Niedobory odporności Niedokrwistości
	Komórki macierzyste skóry	Ciężkie oparzenia skóry
Zarejestrowane jako uznane metody (skomercjalizowane)	STRIMVELIS – autologiczne hematopoetyczne komórki progenitorowe (CD34+) modyfikowane wektorem z prawidłowym genem ADA	Złożony niedobór odporności typu ADA (deaminazy adenozyiny)
	HOLOCLAR – autologiczne komórki rąbkowe	Uszkodzenia rogówki
	ZYNTEGLO – Autologiczne hematopoetyczne komórki progenitorowe (CD34+) modyfikowane wektorem z prawidłowym genem beta-globiny	b-talasemia
	„Mezenchymalne”	Alofisel – leczenie przetok okołoodbytniczych (allogeniczne komórki z tkanki tłuszczowej – wątpliwości dotyczące macierzystego charakteru komórek i rzeczywistej skuteczności)
Eksperymentalne w klinice	Progenitorowe komórki hematopoetyczne plus terapia genowa	Niedobory odporności typu: X-SCID; przewlekła choroba ziarniniakowa, choroba Wiskott-Aldricha, Leukodystrofia Anemia sierpowata
	Komórki hematopoetyczne (allogeniczne przeszczepy szpiku kostnego)	Lizosomalne choroby spichrzeniowe; leukodystrofia
	Komórki macierzyste naskórka plus terapia genowa	Pęcherzowe złuszczenie naskórka (<i>Epidermolysis bullosa</i>)
	Komórki hematopoetyczne	Choroby autoimmunologiczne: stwardnienie rozsiane, twardzina, cukrzyca typu I
	Komórki hematopoetyczne	Nowotwory
	Komórki mezenchymalne szpiku (<i>Skeletal stem cells</i>)	Rekonstrukcja kości
	Zarodkowe komórki macierzyste (pluripotencjalne) (ESC) różnicowane do komórek wyspecjalizowanych	Ciężkie uszkodzenia rdzenia kręgowego (ESC różnicowane do prekursorów oligodendrocytów) Dziedziczna utrata wzroku – choroba Stargarda (ESC różnicowane do komórek pigmentowych siatkówki oka)
Eksperymentalne przedkliniczne/ pojedynczy pacjenci	Zarodkowe komórki macierzyste (ESC)	Choroba Parkinsona – ESC różnicowane do neuronów dopaminergicznych Cukrzyca typu I – ESC różnicowane do komórek beta trzustki
	Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSC)	Zwyrodnienie plamki żółtej – komórki pigmentowe siatkówki oka różnicowane z iPSC Choroba Parkinsona – neurony dopaminergiczne różnicowane z iPSC Przewlekła niewydolność serca – kardiomyocyty różnicowane z iPSC

Niewątpliwie możliwości komórek pluripotencjalnych (zarodkowych lub indukowanych) budzą nadzieje co do ich zastosowania w terapii ciężkich nieuleczalnych dotychczas chorób czy ciężkich uszkodzeń narządów będących konsekwencją wypadków. Eksperymentalne próby kliniczne wykorzystujące zarodkowe komórki macierzyste różnicowane do prekursorów oligodendrocytów produkujących osłonkę mielinową zostały rozpoczęte w Stanach Zjednoczonych (Blau & Daley, 2019). Zastosowania takie mają uzasadnienie, zostały poprzedzone wcześniejszymi badaniami na zwierzętach. Niemniej potwierdzenie skuteczności takich terapii u pacjentów wymaga jeszcze wielu lat badań. Należy być ostrożnym w interpretowaniu efektów różnych terapii (w tym terapii wykorzystujących inne potencjalne prekursory komórek nerwowych, np. z opuszki węchowej) w ciężkich uszkodzeniach rdzenia, bowiem obserwowane efekty mogą być spowodowane także mniejszym, niż sądzono stopniem uszkodzenia, a także rehabilitacją. Zarodkowe komórki macierzyste, różnicowane do komórek pigmentowych siatkówki oka, zastosowano także w eksperymentalnej terapii ślepoty Stargardta, uzyskując pewną poprawę, ale efektywność takich terapii wymaga jeszcze potwierdzenia.

Dotychczasowe kliniczne zastosowania iPSC są ze zrozumiałych względów bardzo ograniczone, a badania zostały przeprowadzone tylko w Japonii. Wynika to z faktu, że iPSC uzyskiwane są drogą manipulacji genetycznych, co rodzi wątpliwości względem ich długotrwałego bezpieczeństwa w terapii, obaw związanych z możliwością pojawienia się mutacji w trakcie długotrwałych hodowli tych komórek oraz otrzymywanych z nich komórek zróżnicowanych, a także z potencjalnego ryzyka rozwoju teratom w przypadku, gdy zróżnicowanie iPSC będzie niepełne (problem ten dotyczy także ESC). Badacze i lekarze z Kyoto wykonali dotychczas próby zastosowania iPSC w leczeniu związanego z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej w oku (ang. *age-related macular degeneration*). W przypadku jednego z pacjentów, któremu podano uzyskane z iPSC komórki pigmentowe siatkówki, uzyskano pewną poprawę (Mandai et al., 2017), próba u drugiego chorego została przerwana ze względu na wykryte w hodowanych komórkach mutacje. Badacze japońscy zamierzają wykorzystać iPSC w terapii choroby Parkinsona oraz przewlekłej niewydolności serca, podając pacjentom neurony lub kardiomiocyty różnicowane z iPSCs (Blau & Daley, 2019).

Tzw. komórki macierzyste

Zwolennicy stosowania terapii komórkowych w niezwykle licznych chorobach opierają się najczęściej na koncepcji tzw. mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) (Bianco et al., 2013; Sipp et al., 2018). Komórki tak określane mają występować w różnych narządach – szpiku kostnym, tkance tłuszczowej, galarecie Whartona, owodni, miazdze zęba – i mają mieć zdolność różnicowania do wielu typów komórek. Ta zdolność jest najczęściej definiowana poprzez uzyskiwanie w warunkach *in vitro* z komórek

zwanych MSC komórek tłuszczu, chrząstki czy kości. Te testy są stosowane łącznie z tzw. innymi minimalnymi kryteriami, definiowanymi jako zdolność do przyczepiania się do plastiku i występowania na powierzchni MSC określonych markerów (Galiepa & Sensebe, 2018). Nie wchodząc tutaj w szczegóły, należy zwrócić uwagę, że zdolność przylegania do plastikowego podłoża oraz obecność wybranych markerów nie jest żadną miarą macierzystości komórek, a stosowane w tych badaniach testy różnicowania do komórek tłuszczu, kości i chrząstki są uważane przez specjalistów za sztuczne, obarczone licznymi artefaktami i nie dowodzą rzeczywistych zdolności różnicowania (Bianco et al., 2013; Sipp et al., 2018). Ponadto ponownie należy zaznaczyć, że fakt przekształcenia się w warunkach laboratoryjnych komórek w inny rodzaj powinien być traktowany z niezbędną ostrożnością. Kluczowa jest nie tylko efektywność takiego procesu (często bardzo niska w przypadku tzw. MSC), ale przede wszystkim to, że nie ma przekonujących dowodów, ani racjonalnego uzasadnienia, że tzw. MSC po podaniu w postaci nieodróżnianej (a tak się je podaje) do krwi czy nawet wybranej tkanki (rdzenia kręgowego) przekształca się w niezbędny dla naprawy chorego narządu typ czy typy komórek.

Na podstawie tak nieprecyzyjnych cech te same właściwości przypisuje się komórkom „mezenchymalnym”, izolowanym ze szpiku kostnego, komórkom z tkanki tłuszczowej, komórkom z galarety Whartona w sznurze pępowinowym czy komórkom z owodni. Niektórzy w tej wierze posuwają się nawet do sugestii, że komórki takie można stosować w układach ksenogenicznych, a więc gdy biorca jest osobnikiem innego gatunku niż dawca. Przykładem takich koncepcji jest historia przyznania w Polsce kilkudziesięciu milionów zł finansowania przez NCBiR na projekt dotyczący komórek „macierzystych” wyizolowanych z poroża jelenia. (Projekt Biocervin – grant w wysokości 57 008 401 zł przyznany przez NCBiR spółce Stem Cell Spin w roku 2013; http://www.ncbr.gov.pl/gfx/ncbir/userfiles/_public/programy_krajowe/demonstrator/lista_wnioskow_rekomendowanych_do_dofinansowania.pdf).

Zwolennicy stosowania tkankowo-specyficznych komórek macierzystych albo komórek tak nazywanych do leczenia chorób niezwiązanych z tymi komórkami (czyli np. leczenia chorób układu nerwowego za pomocą komórek krwi pępowinowej czy komórek z galarety Whartona) powołują się także na opisywane w literaturze zdolności tych komórek do różnicowania *in vitro* do innych typów komórek, np. komórek nerwowych czy komórek mięśniowych albo kardiomiocytów. Trzeba, po pierwsze, podkreślić, że sugestie takie nie zostały potwierdzone w niezależnych badaniach (Bianco et al., 2013; Bianco 2014; Sipp et al., 2018). Po drugie, różnicowanie *in vitro* zachodzi w określonych warunkach hodowli komórkowych. Czy zwolennicy takiego wykorzystania wspomnianych wyżej komórek uważają, że wstrzyknięcie MSC do krwi, serca czy kanału kręgowego (w którym znajduje się rdzeń kręgowy) sprawi, że te komórki zróżnicują się do ocze-

kiwanych komórek, np. komórek nerwowych czy komórek mięśnia sercowego? Komórki szpiku kostnego podane do krwi (na tym polega przeszczep szpiku) mają zdolność odtworzenia komórek krwi, bowiem znajdujące się w szpiku kostnym komórki macierzyste krwi (czy też już bardziej ukierunkowane komórki progenitorowe) mają zdolność zasiedlania jam kości pacjenta i tam podlegają dalszemu różnicowaniu. W przypadku terapii uszkodzenia rogówki komórki rąbkowe różnicuje się najpierw w laboratorium do komórek nabłonka i takie komórki wszczepia do oka. Ale mimo iż komórki rąbkowe pochodzą z oka, to komórki te nie mają zdolności regeneracji siatkówki, bowiem pochodzenie komórek tej części oka jest zupełnie inne. Komórki macierzyste skóry są w stanie różnicować do keratynocytów i odtworzyć naskórek, ale tych komórek nie używa się do regeneracji komórek krwi.

Komórki pluripotencjalne, czyli zarodkowe komórki macierzyste oraz indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste, mają bardzo dużą zdolność różnicowania *in vitro* do niemal wszystkich typów komórek (z wyjątkiem komórek łożyska). Jest to zdolność potwierdzona, inaczej niż w przypadku komórek krwi pępowinowej czy galarety Whartona. Mimo tego nikt rozsądny nie planuje podawania komórek pluripotencjalnych bezpośrednio do organizmu, ponieważ wiadomo, że *in vivo* takie komórki różnicują także w sposób niekontrolowany i mogą utworzyć teratomy. Tymczasem zwolennicy wielu terapii komórkowych i komórek „macierzystych” uważają, że dowolne komórki (ze szpiku kostnego, krwi pępowinowej, tłuszczu czy galarety Whartona) można wstrzykiwać do krwi, skąd te komórki „odnajdą” uszkodzony narząd i zregenerują go. Sugestie takie nie znajdują potwierdzenia (Eggenhofer *et al.*, 2012).

Komórki macierzyste występują w tkankach i mają określone funkcje – różnicowania do komórek tej tkanki. Terapeutyczne wykorzystanie komórek macierzystych i narządów w medycynie regeneracyjnej ma zatem uzasadnienie w zastosowaniach homologicznych – a więc, gdy służą do takich samych celów, jak w narządach, z których się wywodzą. Komórki galarety Whartona czy komórki namnożone z tłuszczu, uważane przez niektórych za wyjątkowe w swych właściwościach komórki macierzyste pełnią w tych strukturach inne funkcje. Na jakiej podstawie sądzi się, że po podaniu do rdzenia kręgowego czy serca, a tym bardziej dożylnym zrobią to, co nie jest ich rolą?

Kolejne nieporozumienie polega na przypisywaniu tzw. komórkom macierzystym cech unikania rozpoznawania przez układ immunologiczny biorcy. Jak wiadomo, komórki pochodzące od innych dawców to komórki odmienne genetycznie. Z tego powodu przy allogenicznych przeszczepach narządów konieczne jest stosowanie immunosupresji, by nie doszło do odrzucenia przeszczepu serca czy nerki. W przypadku gdy wykonuje się allogeniczny przeszczep szpiku, poprzedzony zazwyczaj tzw. mieloablacją, czyli zniszczeniem szpiku pacjenta, konieczne jest także dopasowanie szpiku dawcy, by jak najbardziej zminimalizować ryzyko reakcji „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang.

graft versus host), czyli zaatakowanie komórek pacjenta przez znajdujące się w szpiku komórki układu immunologicznego. Tymczasem w przypadku tych tak szeroko stosowanych komórek „macierzystych” przyjmuje się, że komórki te są tolerowane przez układ immunologiczny biorcy, gdy tymczasem *in vivo* komórki te wywołują reakcje odrzucania (Eliopoulos et al., 2005; Ankrum et al., 2014; Berglund et al., 2017). Powszecnie obserwowany krótkotrwały czas życia takich obcych komórek dowodzi ich szybkiej eliminacji przez organizm pacjenta (Eggenhofer et al., 2012; Hong et al., 2014). Mimo to sugeruje się, że tak krótko obecne w organizmie biorcy komórki mają wywierać efekt terapeutyczny. Tymczasem okazuje się, że efekty przypisywane tzw. MSC mogą być wynikiem reakcji organizmu na dowolne komórki, które są przez niego eliminowane (Galleu et al., 2017) i mogą być obserwowane nawet po podaniu komórek martwych czy też substancji indukujących tzw. sterylny stan zapalny (reakcją obronną organizmu na uszkodzenie niezwiązane z czynnikami zakaźnymi) (Vagnozzi et al., 2019).

Turystyka komórkowa

Oczekiwania chorych oraz ich rodzin są zrozumiałe. Zrozumiała jest także chęć pomocy i czasem desperackie próby podejmowane przez lekarzy. Doskonale wiemy, że postęp w medycynie często związany był z ryzykiem. Wykonywaniem nowatorskich zabiegów, w których skuteczność można było wątpić i które często na początku kończyły się niepowodzeniem. Tak było w przypadku przeszczepów serca czy innych narządów. Przeszczepy szpiku w początkowym okresie stosowania tej metody były obciążone bardzo dużą śmiertelnością chorych. Te ryzykowne zabiegi miały jednak podstawy biologiczne i medyczne – niewydolnego serca nie próbowano zastępować przeszczepem nerki czy rogówki, a przeszczepy szpiku stosowano w chorobach krwi, gdyż wiedza na temat powstawania komórek krwi uzasadniała właśnie takie zabiegi. Zabiegi te, chociaż kosztowne, nie wiązały się ponadto z oczekiwaniem zapłaty. Dlatego nie można *a priori* wykluczać możliwości zastosowania ryzykownych terapii w ciężkich schorzeniach. Należy jednak pamiętać, że obecny stan wiedzy jest (choć nadal niepełny) znacznie lepszy niż kilkadziesiąt lat temu. Podejmowanie ryzykownych zabiegów powinno być zatem oparte na racjonalnych uzasadnieniach biologicznych i poparte wcześniejszymi doświadczeniami na zwierzętach. Zabiegi takie powinny być także podejmowane wyłącznie w ramach prób klinicznych, w renomowanych ośrodkach medycznych.

W przypadku turystyki komórkowej (ang. *stem cell tourism*) mamy do czynienia z czymś zgoła odmiennym. Dziesiątki rozmaitych chorób próbuje się „leczyć” za pomocą jednego rodzaju komórek, nazywanych „macierzystymi” (Bianco et al., 2013; Sipp et al., 2018). Podaje się je często w sposób niekontrolowany, bez sprawdzenia, czy komórki te pasują immunologicznie do biorcy. Ponadto, turystyka komórkowa nie-

odłącznie związana jest z pobieraniem bardzo wysokich opłat od pacjentów (Sipp, 2017; Sipp *et al.*, 2017). Nie może być uzasadnieniem i usprawiedliwieniem dla opłat za takie zabiegi koszt przygotowania komórek w warunkach wymaganych w zastosowaniach klinicznych (tzw. GMP). Opłaty mogą być pobierane za coś, co ma uzasadnione podstawy działania.

Propagatorzy takich terapii powołują się na ich skuteczność (zabezpieczając się zarazem informacjami, że terapia może nie przynieść efektu), ale brak jest miarodajnych wyników w rzetelnych publikacjach, potwierdzających nie tylko wyleczenie, ale chociażby poprawę stanu zdrowia chorych otrzymujących np. tzw. MSC z galarety Whartona. Dostępne publikacje polskich autorów (np. Boruckowski & Zdolinska-Malinowska, 2019a; 2019b), autorstwa osób bezpośrednio zaangażowanych w stosowanie tych zabiegów, budzą poważne wątpliwości metodologiczne, a ich analiza nie wskazuje na pozytywny efekt. Należy pamiętać, że w przypadku prób niekontrolowanych, nierandomizowanych, a takimi siłą rzeczy są wszelkie zabiegi komercyjne, nie można udowodnić, że poprawa (oceniana subiektywnie) nie jest wynikiem efektu placebo, czyli np. oczekiwania poprawy przez rodziców ciężko chorych dzieci. Zwolennicy tych odpłatnych zabiegów (np. komórkami krwi pępowinowej w autyzmie) powołują się na badania innych ośrodków, opublikowane nawet w czasopismach o uznanej randze (Carpenter *et al.*, 2019; Murias *et al.*, 2018). Należy jednak podkreślić, że zasadność tej strategii oraz przypisywane jej efekty są krytykowane przez specjalistów (Furraro, 2019), a inne badania nie potwierdzają skuteczności takiej terapii (Chez *et al.*, 2018). Już same te kontrowersje powinny być powodem poważnych wątpliwości wśród osób oferujących takie zabiegi odpłatnie.

Kluczową sprawą jest także bezpieczeństwo takich zabiegów. W poważnej literaturze fachowej ukazały się już publikacje o efektach ubocznych (utrata wzroku, rozwój guzów) u pacjentów otrzymujących terapię z wykorzystaniem komórek nazywanych macierzystymi (np. z własnego tłuszczu pacjenta), potencjalnych prekursorów neuronów, komórek płodowych czy komórek, których charakter jest niemożliwy do określenia ze względu na otrzymanie przez pacjentów licznych, słabo zdefiniowanych komórek (Bauer *et al.*, 2018; Daley 2017; Kuriyan *et al.*, 2017 Marks *et al.*, 2017; Marks & Gotlieb 2018). Śmierć dziecka, któremu do mózgu podano komórki ze szpiku kostnego, doprowadziła do zamknięcia kliniki X-Cell w Niemczech (Mummery *et al.*, 2014). Zwolennicy stosowania MSC z galarety Whartona przekonują o bezpieczeństwie terapii, ale ponownie analiza publikowanych prac budzi poważne zastrzeżenia metodologiczne, nie można w nich bowiem odnaleźć miarodajnych testów biochemicznych, immunologicznych oraz przede wszystkim ze względu na fakt, iż ocena skuteczności tych zabiegów dokonywana jest w klinikach oferujących takie zabiegi odpłatnie (zob. Boruckowski & Zdolinska-Malinowska, 2019a; 2019b).

Inną sprawą budzącą wątpliwości i wskazującą na konieczność dokładnej analizy prawnej takich komercyjnych ofert jest sposób ich reklamowania. Na stronach internetowych prywatnych klinik oferujących te zabiegi jest mowa o terapiach komórkami macierzystymi. Wymieniane są przykłady zastosowań komórek z galarety Whartona, krwi pępowinowej czy tłuszczu w takich zaburzeniach i chorobach, jak: autyzm, porażenie mózgowie dziecięce, rozszczep kręgosłupa, stwardnienie zanikowe boczne, choroba (ślepoty) Stargardta, choroba (ślepoty) Lebera, dystrofia mięśniowa, by wymienić tylko kilka spośród kilkudziesięciu chorób, w których te komórki „macierzyste” mają być rzekomo skuteczne. Tymczasem ich podanie dokonywane jest w oparciu o zgodę komisji bioetycznej na zastosowanie tzw. produktu medycznego terapii zaawansowanej w ramach wyjątku szpitalnego (ang. *advanced therapy medicinal product – hospital exemption*). Produkty takie, ze względu na swój eksperymentalny charakter, nie powinny być reklamowane. Ten niejednoznaczny stan rzeczy powinien stać się obiektem szczegółowej analizy naukowej, medycznej i prawnej odpowiedzialnych organów (Krajowa Rada Transplantacyjna, Krajowe Centrum Bankowania Tkanek i Komórek, Główny Inspektorat Farmakologiczny). Bardzo duża skala tych zabiegów w Polsce jest powodem głębokiego niepokoju i budzi uzasadnione obawy o właściwy nadzór komisji bioetycznych nad tymi procedurami. Fakt, iż proces produkcji komórek podawanych pacjentom wykonywany jest w certyfikowanych laboratoriach i że stosowane procedury, a w ostateczności wykonywane zabiegi wykorzystują istniejące regulacje prawne, nie może być powodem do uznania sprawy za rozwiązaną i zaniechania poważnej dyskusji nad procedurami niemającymi uzasadnienia w świetle obecnej wiedzy biologicznej i medycznej, procedurami, których bezpieczeństwo dla pacjentów rodzi uzasadnione wątpliwości.

Komercjalizacja zabiegów z wykorzystaniem tzw. komórek macierzystych budzi od lat sprzeciw odpowiedzialnych środowisk naukowych. W roku 2016 International Society for Stem Cell Research (ISSCR) przygotowało wytyczne dotyczące terapii komórkowych. W dokumencie tym, opublikowanym 16 maja 2016 roku i szeroko następnie omawianym na łamach takich czasopism, jak: *Science, Nature, Stem Cell Reports, New England Journal of Medicine* czy *Lancet* znalazły się wciąż aktualne sformułowania: „ISSCR potępia stosowanie niepotwierdzonych terapii opartych na komórkach macierzystych poza próbami klinicznymi zgodnymi ze wskazaniami przedstawionymi w najnowszych zaleceniach ISSCR oraz z odpowiednimi przepisami prawa, szczególnie wtedy, gdy takie próby związane są z działalnością biznesową. Naukowcy i lekarze nie powinni uczestniczyć w takich działaniach ze względu na etykę zawodową. Dla większości schorzeń, dla których reklamowane i komercjalizowane są domniemane „terapię komórkami macierzystymi”, nie ma wystarczających dowodów na bezpieczeństwo i skuteczność takich strategii, uzasadniających ich rutynowe lub handlowe stosowanie. W wyniku takich zabiegów miały miejsce poważne niepożądane efekty uboczne, brak także danych

na temat bezpieczeństwa długoterminowego stosowania większości interwencji opartych na komórkach macierzystych. Przedwczesna komercjalizacja niesprawdzonych terapii komórkami macierzystymi i innych interwencji wykorzystujących komórki, niepoprawnie reklamowanych jako zawierające lub działające jako komórki macierzyste, nie tylko naraża pacjentów na ryzyko, ale stanowi także jedno z najpoważniejszych niebezpieczeństw dla badań nad komórkami macierzystymi, stwarzając zagrożenie dla reputacji tej dziedziny nauki i powodując zamieszanie na temat aktualnego stanu rozwoju badań naukowych i klinicznych. Zachęca się usilnie przedstawicieli rządów i organizacji zawodowych do ustanowienia i ścisłego egzekwowania przepisów dotyczących komercjalizacji interwencji medycznych opartych na komórkach macierzystych” (ISSCR Guidelines, 2016) (tłumaczenie własne).

We czerwcu 2019 roku ISSCR ponownie zwróciła uwagę, że komercyjne oferowanie terapii komórkowych jest nieuzasadnione i może być niebezpieczne (ISSCR, 2019).

Problem „turystyki komórkowej” ma zasięg ogólnoświatowy (Sipp *et al.*, 2017; Srivastava 2019). Nie dziwi więc stanowisko European Academies Science Advisory Council (EASAC) skupiającego przedstawicieli wszystkich europejskich akademii nauk, który powołał specjalny zespół roboczy mający za zadanie opracowanie stanowiska w sprawie medycyny regeneracyjnej. W planach tego zespołu robczego znalazło się następujące sformułowanie, odnoszące się do omawianego tutaj problemu:

Medycyna regeneracyjna to rozwijająca się aktywność medyczna mająca na celu regenerację tkanek za pomocą związków drobnocząsteczkowych, terapii biologicznych, urządzeń medycznych lub inżynierii tkankowej, komórek i genów. Tworzy ona obietnicę wpływu na nieuleczalne choroby i związana jest ze znaczącym postępem w nauce, a także z zainteresowaniem komercyjnym. Stanowisko EASAC koncentruje się na komórkach macierzystych jako przykładzie (medycyny regeneracyjnej) w celu zidentyfikowania istniejących możliwości oraz wyzwań. Dobrze uzasadnione propozycje mogą stanowić znaczące innowacje dla dotychczas nierozwiązanych potrzeb medycznych, ale rosnącym problemem są także niekontrolowane kliniki oferujące szeroki zakres korzyści na podstawie nielicznych wskazań, a także przedwczesna komercjalizacja (terapii) w oparciu o niewystarczające dowody. Cytowane za: <https://easac.eu/projects/details/regenerative-medicine/> (tłumaczenie własne, JD)

Zakończenie

Poruszone tutaj tematy to – jak widać – poważny problem ogólnoświatowy, nie tylko w naszym kraju. Działalność komercyjna jednostek przygotowujących komórki do takich terapii i oferujących je prywatnych klinik rozwija się w sposób praktycznie niekontrolowany, niezależnie od faktu, że pobieranie i namnożenie komórek oraz ich podawanie odbywa się przy powoływaniu na obowiązujące przepisy prawne. Można sformułować

uzasadnione przypuszczenie, że kluczowa jest tutaj działalność lokalnych komisji biotycznych wydających zgody na tego rodzaju eksperymentalne terapie. Na problem ten zwrócił we wrześniu 2019 r. uwagę Komitet Biotechnologii PAN, w stanowisku adresowanym do Krajowej Rady Transplantacyjnej oraz innych instytucji mających wpływ na stosowanie takich terapii. Stanowisko to spotkało się z krytyką Polskiego Banku Komórek Macierzystych (zob. Rotkiewicz & Walewski, 2019). Problemy wskazane w stanowisku Komitetu Biotechnologii PAN zostały szeroko omówione w tym artykule. Ich rozwiązanie będzie kluczowe dla bezpieczeństwa pacjentów, postrzegania możliwości terapii komórkowych, ale także dla prawidłowego rozwoju w Polsce badań nad komórkami macierzystymi.

Informacje dotyczące konfliktu interesów: Badania autora i jego współpracowników dot. komórek macierzystych finansowane były i są z grantów Narodowego Centrum Nauki, Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, Komisji Europejskiej (Horizon 2020). Autor deklaruje brak komercyjnego konfliktu interesów dotyczącego terapii komórkowych w medycynie regeneracyjnej.

Literatura

Ze względu na bardzo obszerną literaturę przedmiotu przytoczono tylko publikacje kluczowe (w ocenie autora) dla przedstawionych rozważań.

- [1] Ankrum J.A., Ong J.F., Karp J.M. 2014. *Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged*. Nat. Biotechnol. 32(3): 252–60.
- [2] Bauer G., Elsallab M., Abou-El-Enein M. 2018. *Concise Review: A Comprehensive Analysis of Reported Adverse Events in Patients Receiving Unproven Stem Cell-Based Interventions*. Stem Cells Transl. Med. 7(9): 676–685.
- [3] Berglund A.K., Fortier L.A., Antczak D.F., Schnabel L.V. 2017. *Immunoprivileged no more: measuring the immunogenicity of allogeneic adult mesenchymal stem cells*. Stem Cell Res. Ther. 8(1): 288.
- [4] Beumer J., Clevers H. 2016. *Regulation and plasticity of intestinal stem cells during homeostasis and regeneration*. Development 143(20): 3639–3649.
- [5] Bianco P. 2014. *“Mesenchymal” stem cells*. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 30: 677–704.
- [6] Bianco P. 2015. *Stem cells and bone: a historical perspective*. Bone 70: 2–9.
- [7] Bianco P., Barker R., Brüstle O., Cattaneo E., Clevers H., Daley G.Q., De Luca M., Goldstein L., Lindvall O., Mummery C., Robey P.G., Sattler de Sousa E. Brito C., Smith A. 2013. *Regulation of stem cell therapies under attack in Europe: for whom the bell tolls*. EMBO J. 32(11): 1489–95.
- [8] Bianco P., Cao X., Frenette P.S., Mao J.J., Robey P.G., Simmons P.J., Wang C.Y. 2013. *The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine*. Nat Med. 19(1): 35–42.
- [9] Biffi A. 2017. *Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Storage Disease: Current and New Indications*. Mol. Ther. 25(5): 1155–1162.
- [10] Blanpain C., Fuchs E. 2006. *Epidermal stem cells of the skin*. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 22, 339–373.
- [11] Blau H.M., Daley G.Q. 2019. *Stem Cells in the Treatment of Disease*. N. Engl. J. Med. 380(18): 1748–1760.

- [12] Carpenter K.L.H., Major S., Tallman C., Chen L.W., Franz L., Sun J., Kurtzberg J., Song A., Dawson G. 2019. *White Matter Tract Changes Associated with Clinical Improvement in an Open-Label Trial Assessing Autologous Umbilical Cord Blood for Treatment of Young Children with Autism*. *Stem Cells Transl. Med.* 8(2): 138–147.
- [13] Boruczowski D., Zdolińska-Malinowska I. 2019. *Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cell Administration Improves Quality of Life and Self-Sufficiency in Children with Cerebral Palsy: Results from a Retrospective Study*. *Stem Cells Int.* 2019: 7402151.
- [14] Boruczowski D., Zdolińska-Malinowska I. 2019. *A Retrospective Analysis of Safety and Efficacy of Wharton's Jelly Stem Cell Administration in Children with Spina Bifida*. *Stem Cell Rev. Rep.* 15(5): 717–729.
- [15] Chez M., Lepage C., Parise C., Dang-Chu A., Hankins A., Carroll M. 2018. *Safety and Observations from a Placebo-Controlled, Crossover Study to Assess Use of Autologous Umbilical Cord Blood Stem Cells to Improve Symptoms in Children with Autism*. *Stem Cells Transl. Med.* 7(4): 333–341.
- [16] Daley G.Q. 2017. *Polar Extremes in the Clinical Use of Stem Cells*. *N. Engl. J. Med.* 376(11): 1075–1077.
- [17] De Luca M., Aiuti A., Cossu G., Parmar M., Pellegrini G., Robey P.G. 2019. *Advances in stem cell research and therapeutic development*. *Nat. Cell Biol.* 21(7): 801–811.
- [18] Dulak J., Szade K., Szade A., Nowak W., Józkowicz A. 2015. *Adult stem cells: hopes and hypotheses of regenerative medicine*. *Acta Biochim. Pol.* 62(3): 329–37.
- [19] Eggenhofer E., Benseler V., Kroemer A., Popp F.C., Geissler E.K., Schlitt H.J., Baan C.C., Dahlke M.H., Hoogduijn M.J. *Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion*. *Front Immunol.* 2012 Sep. 26; 3: 297.
- [20] Furfaro H. *Expert question rational for stem cell trial for autism*, *The Scientist*, Aug. 2, 2019 <https://www.the-scientist.com/news-opinion/experts-question-rationale-for-stem-cell-trial-for-autism-66226>
- [21] Eliopoulos N., Stagg J., Lejeune L., Pommey S., Galipeau J. *Allogeneic marrow stromal cells are immune rejected by MHC class I- and class II-mismatched recipient mice*. *Blood.* 2005 Dec. 15; 106(13): 4057-65. Epub 2005 Aug. 23.
- [22] Galleu A., Riffo-Vasquez Y., Trento C., Lomas C., Dolcetti L., Cheung T.S., von Bonin M., Barbieri L., Halai K., Ward S., Weng L., Chakraverty R., Lombardi G., Watt F.M., Orchard K., Marks D.I., Apperley J., Bornhauser M., Walczak H., Bennett C., Dazzi F. *Apoptosis in mesenchymal stromal cells induced in vivo recipient-mediated immunomodulation*. *Sci Transl. Med.* 2017 Nov. 15; 9(416). pii: eaam7828.
- [23] Galipeau J., Sensébé L. *Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities*. *Cell Stem Cell.* 2018 Jun. 1; 22(6): 824–833.
- [24] Hirsch T., Rotherhoft T., Teig N., Bauer J.W., Pellegrini G., De Rosa L., Scaglione D., Reichelt J., Klausegger A., Kneisz D., Romano O., Secone Seconetti A., Contin R., Enzo E., Jurman I., Carulli S., Jacobsen F., Luecke T., Lehnhardt M., Fischer M., Kueckelhaus M., Quaglino D., Morgante M, Bicciato S, Bondanza S, De Luca M. *Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells*. *Nature.* 2017 Nov. 16; 551(7680): 327–332.
- [25] Hong S.J., Hou D., Brinton T.J., Johnstone B., Feng D., Rogers P., Fearon W.F., Yock P., March K.L. *Intracoronary and retrograde coronary venous myocardial delivery of adipose-derived stem cells in swine infarction lead to transient myocardial trapping with predominant pulmonary redistribution*. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2014 Jan. 1; 83(1): E17–25.

- [26] *ISSCR Guidelines for Stem Cell Science and Clinical Translation*, 12 May 2016; [www.isscr.org](http://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translationd67119731dff6ddb37cff0000940c19.pdf?sfvrsn=4); <http://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translationd67119731dff6ddb37cff0000940c19.pdf?sfvrsn=4>
ISSCR – How to report false marketing claims and adverse events from clinics offering unapproved stem cell “therapies”. <https://www.closerlookatstemcells.org/patient-resources/how-to-report-false-marketing-claims-and-adverse-events-from-clinics-offering-unapproved-stem-cell-therapies>), 20 June 2019.
- [27] Kubiak J.Z., Ciemerych M.A. *Od Gudona do Yamanaki, czyli krótka historia reprogramowania komórek*. *Postępy Biochemii* 2013; 59(2): 124–130.
- [28] Kubiak J.Z., Tarkowski A.K. (1985) *Electrofusion of mouse blastomeres*. *Exp Cell Res.* 157: 561–566.
- [29] Kuriyan A.E., Albin T.A., Townsend J.H., Rodriguez M., Pandya H.K., Leonard R.E. 2nd, Parrott M.B., Rosenfeld P.J., Flynn H.W. Jr, Goldberg J.L. *Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous “Stem Cells” for AMD*. *N. Engl. J. Med.* 2017 Mar. 16; 376(11): 1047–1053.
- [30] Langrzyk A., Nowak W.N., Stepniewski J., Jaźwa A., Florczyk-Soluch U., Józkwicz A., Dulak J. *Critical View on Mesenchymal Stromal Cells in Regenerative Medicine*. *Antioxid Redox Signal.* 2018 Jul. 10; 29(2): 169–90.
- [31] Mandai M., Watanabe A., Kurimoto Y., Hirami Y., Morinaga C., Daimon T., Fujihara M., Akimaru H., Sakai N., Shibata Y., Terada M., Nomiyama Y., Tanishima S., Nakamura M., Kamao H., Sugita S., Onishi A., Ito T., Fujita K., Kawamata S., Go M.J., Shinohara C., Hata K.I., Sawada M., Yamamoto M., Ohta S., Ohara Y., Yoshida K., Kuwahara J., Kitano Y., Amano N., Umekage M., Kitaoka F., Tanaka A., Okada C., Takasu N., Ogawa S., Yamanaka S., Takahashi M. *Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration*. *N. Engl. J. Med.* 2017 Mar 16; 376(11): 1038–1046.
- [32] Marks P., Gottlieb S.. *Balancing Safety and innovation for cell-based regenerative medicine*. *N. Engl. J. Med.* 2018 Mar. 8; 378(10): 954–959.
- [33] Marks P.W., Witten C.M., Califf RM. *Claryfying stem-cell therapy’s benefits and risks*. *N. Engl. J. Med.* 2017 Mar. 16; 376(11): 1007–1009.
- [34] Mummery C, van de Stolpe A, Roelen B, Clevers H. *Stem cells. Scientific facts and fiction*. Academic Press, 2nd edition. 2014.
- [35] Murias M., Major S., Compton S., Buttinger J., Sun J.M., Kurtzberg J., Dawson G. *Electrophysiological Biomarkers Predict Clinical Improvement in an Open-Label Trial Assessing Efficacy of Autologous Umbilical Cord Blood for Treatment of Autism*. *Stem Cells Transl. Med.* 2018 Nov. 7(11): 783–791.
- [36] Pellegrini G., Ardigo D., Milazzo G., Iotti G., Guatelli P., Pelosi D., De Luca M. *Navigating Market Authorization: The Path Holoclar Took to Become the First Stem Cell Product Approved in the European Union*. *Stem Cells Translational Medicine* 2018; 7: 146–154.
- [37] Pietraszek-Gremplewicz K., Kozakowska M., Bronisz-Budzynska I., Ciesla M., Mucha O., Podkalicka P., Madej M., Glowniak U., Szade K., Stepniewski J., Jez M., Andrysiak K., Bukowska-Strakova K., Kaminska A., Kostera-Pruszczyk A., Jozkwicz A., Loboda A., Dulak J. *Heme Oxygenase-1 Influences Satellite Cells and Progression of Duchenne Muscular Dystrophy in Mice*. *Antioxid Redox Signal.* 2018 Jul. 10; 29(2): 128–148.
- [38] Post Y., Clevers H. *Defining Adult Stem Cell Function at Its Simplest: The Ability to Replace Lost Cells through Mitosis*. *Cell Stem Cell.* 2019 Aug 1; 25(2): 174–183.

- [39] Rigol M., Solanes N., Roura S., Roqué M., Novensà L., Dantas A.P., Martorell J., Sitges M., Ramírez J., Bayés-Genís A., Heras M. *Allogeneic adipose stem cells therapy in acute myocardial infarction*. Eur. J. Clin. Invest. 2014 Jan. 44(1): 83–92.
- [40] Rostovskaya M., Donsante S., Sacchetti B., Alexopoulou D., Klemroth S., Dahl A., Riminucci M., Bianco P., Anastasiadis K. *Clonal Analysis Delineates Transcriptional Programs of Osteogenic and Adipogenic Lineages of Adult Mouse Skeletal Progenitors*. Stem Cell Reports. 2018 Jul. 10; 11(1): 212–227.
- [41] Rotkiewicz M., Walewski P. *Śledztwo „Polityki”: Żłudne terapie komórkami macierzystymi*. Polityka, 12 grudnia 2019.
- [42] Sacchetti B., Funari A., Remoli C., Giannicola G., Kogler G., Liedtke S., Cossu G., Serafini M., Sampaolesi M., Tagliafico E., Tenedini E., Saggio I., Robey P.G., Riminucci M., Bianco P., Sacchetti B., Funari A., Remoli C., Giannicola G., Kogler G., Liedtke S., Cossu G., Serafini M., Sampaolesi M., Tagliafico E., Tenedini E., Saggio I., Robey P.G., Riminucci M., Bianco P. *No Identical "Mesenchymal Stem Cells" at Different Times and Sites: Human Committed Progenitors of Distinct Origin and Differentiation Potential Are Incorporated as Adventitial Cells in Microvessels*. Stem Cell Reports. 2016 Jun. 14; 6(6): 897–913.
- [43] Sipp D. *The malignant niche: safe spaces for toxic stem cell marketing*. NPJ Regen. Med. 2017 Dec. 19; 2: 33.
- [44] Sipp D., Caulfield T., Kaye J., Barfoot J., Blackburn C., Chan S., De Luca M., Kent A., McCabe C., Munsie M., Sleeboom-Faulkner M., Sugarman J., van Zimmeren E., Zarzeczny A., Rasko J.E.J. *Marketing of unproven stem cell-based interventions: A call to action*. Sci. Transl. Med. 2017 Jul. 5; 9(397). pii: eaag0426.
- [45] Sipp D., Robey P.G., Turner L. 2018. *Clear up this stem-cell mess*. Nature 561(7724): 455–457
- [46] Slack J. *Komórki macierzyste. Krótkie wprowadzenie*. Tłum. J. Błasiak, P. Tokarz. Oxford University Press – Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego 2017.
- [47] Srivastava D. *Don't believe everything you hear about stem cells*. Scientific American, September 4, 2019 <https://www.searchnewworld.com/search/search2.html?partid=snschbng&p=Don%27t+believe+everything+you+hear+about+stem+cells&subid=446>
- [48] Szade K., Bukowska-Strakova K., Nowak W.N., Szade A., Kachamakova-Trojanowska N., Zukowska M., Jozkowicz A., Dulak J. *Murine bone marrow Lin Sca 1 CD45 very small embryonic-like (VSEL) cells are heterogeneous population lacking Oct-4A expression*. PLoS One. 2013 May 17; 8(5): e63329.
- [49] Takahashi K., Yamanaka S. *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors*. Cell. 2006 Aug. 25; 126(4): 663–76.
- [50] 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 Nov. 30; 131(5): 861–872.
- [51] Tarkowski A.K. *Experiments on the development of isolated blastomers of mouse eggs*. Nature 1959 Oct. 24; 184: 1286–1287.
- [52] Vagnozzi R.J., Maillet M., Sargent M.A., Khalil H., Johansen A.K., Schwanekamp J.A., York A.J., Huang V., Nahrendorf M., Sadayappan S., Molkentin J.D. *An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem-cell therapy*. Nature 2019 Nov. 27. doi: 10.1038/s41586-019-1802-2. [Epub ahead of print].
- [53] Yin H., Price F., Rudnicki M.A. 2013. *Satellite cells and the muscle stem cell niche*. Physiol. Rev. 2013 93(1): 23–67.

Stem cells: applications, perspectives, misunderstandings

Stem cells exist and can do a lot. For several decades, bone marrow and umbilical cord blood transplants containing haematopoietic stem cells have been used in the treatment of blood diseases. Genetic modifications (gene therapy) of such cells help to cure complex immunodeficiencies and severe anaemias. The limbal stem cells taken from the eye and properly multiplied can regenerate the damaged cornea, and the epidermal stem cells help in the treatment of severe burns and some hereditary, severe skin diseases. Promising experimental research is under way on other uses of stem cells. However, these cells are appropriately selected, having real ability to differentiate into specialized cells whose malfunction is the cause of the disease. Therapeutic applications of stem cells are apparently limited to date. Meanwhile, the Internet is full of advertisements for supposedly miraculous treatments for almost any disease. Stem cells have become a modern synonym of the Holy Grail. A wonderful dish, transforming every drink into elixir of health, youth and long life. Stem cells from a single source, e.g., umbilical cord blood, or so-called cells, although without proven properties of stem cells, are offered in commercial private clinics as a panacea for autism, cerebral palsy, spina bifida, eye diseases, amyotrophic lateral sclerosis and dozens other disorders. Without justification for their action in these diseases, without convincing evidence of safety, but for a high fee. This article discusses stem cells and misunderstandings about including any cells among them. It draws attention to the real possibilities and confirmed uses of stem cells and presents the problems, doubts and dangers for patients associated with commercial offers of treatments using “stem” cells. The author cites the positions of scientific institutions and societies warning against premature commercialization of unjustified and potentially dangerous therapies

Key words: stem cells, cellular therapies, gene therapy, embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells

