

## Kamieninės ląstelės: mitai ar naujos perspektyvos neurologijoje?

---

### D. Jatužis

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras

**Santrauka.** Pastaruoju metu kamieninės ląstelės tapo viena iš perspektyviausių neuro-mokslų kryptų bei populiariu diskusijų, pranešimų ir publikacijų objektu. Kamieninės ląstelės patraukė mokslininkų, gydytojų ir ligonių dėmesį ne tik tuo, jog leidžia naujai pažvelgti į centrinės nervų sistemos vystymąsi ir kai kurių ligų mechanizmus, bet ir galimybe jas panaudoti gydant sunkius neurologinius susirgimus (pvz., insultą, trauminį galvos ir nugaros smegenų pažeidimą, Parkinsono ligą, demielinizuojančias ligas). Šioje pastarojo meto mokslinių publikacijų apie kamienines ląsteles apžvalgoje apibendrinami duomenys apie kamieninių ląstelių tipus ir lokalizaciją skirtingose vystymosi stadijose ir subrandusiose smegenyse, neurogenezę kai kuriose galvos smegenų srityse suaugusiųjų amžiuje. Pateikiamas naujas požiūris į kamieninių ląstelių diferenciaciją, įvairių kamieninių ląstelių naudojimo gydymui principus, apžvelgiama šiandieninė restoracinio gydymo kamieninėmis ląstelėmis situacija ir perspektyvos. Tačiau būtina nubrėžti takoskyrą tarp mitų, gaubiančių šias ląsteles, ir mokslinės tikrovės. Neurologinių ligų gydymo ląstelėmis metodų kūrimas ir duomenų perkėlimas iš laboratorijų į klinikinę praktiką turi būti grindžiamas tiksliais ir neabejotiniais eksperimentiniais ir klinikiniais duomenimis, kurių šiandien dar tikrai nepakanka. Beatodairiškas entuziazmas ir avantiūristinis skubėjimas gali tik diskredituoti pačią daug žadančią idėją ir nuvilti daugelį ligonių, jų šeimos narių ir gydytojų.

**Raktažodžiai:** neurogenezė, kamieninės ląstelės, nervų sistema, neuronai, transplantacija  
Neurologijos seminarai 2004; 1(19): 9–16

---

*„Suaugusiųjų asmenų centrinės nervų sistemos nervinės struktūros yra fiksuotos, išbaigtos, nekintančios. Viskas gali žūti, tačiau niekas negali atsinaujinti. Ateities mokslui skirta pakeisti, jei įmanoma, šį žiaurų nuosprendį.“*

S. Ramon y Cajal „Degeneration and regeneration of the nervous system“ (1928) [1].

Per pastaruosius dešimtmečius sukauptos žinios prieštarauja klasikinei S. Ramon y Cajal doktrinai: dabar centrinė nervų sistema (CNS) suprantama kaip dinamiškas, plastiškas organas su tam tikru atsinaujinimo ir regeneracijos potencialu. Tačiau žymusis ispanų neuropatologas, pralenkdamas savo laikmetį, įžvalgiai numatė, kad būsimoms kartoms galbūt pavyks iš naujo pažvelgti į CNS struktūrą ir vystymąsi, kuris, pasirodo, nesibaigia per visą žmogaus gyvenimą.

---

#### Adresas:

D. Jatužis  
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos,  
Neurologijos centras, Santariškių g. 2, 80661 Vilnius-21  
Tel./faks. (8-5) 2365 165; el. paštas: dalius.jatuzis@santa.lt

Ypač viliojančios atrodo perspektyvos, kurias atveria naujienos apie kamieninių ląstelių modifikavimą arba persodinimą. Apie tai daug kalbama ir visuomeninėje spaudoje, ir mokslo leidiniuose, ir diskusijose su gydytojais, pacientais bei jų artimaisiais. Greta rimtų fundamentalių darbų ir mokslinių tyrimų rezultatų gausu įvairiausių priešlaikinių prognozių, šią dieną neįgyvendinamų pažadų bei deklaracijų. Todėl šiame straipsnyje bandoma atsakyti į aktualų klausimą – kas yra tos kamieninės ląstelės: eilinė išpūsta sensacija (kiek jau tokių buvo...) ar į kasdieninės praktikos duris besibeldžianti realybė? Tam tikslui trumpai apžvelgiamos dabartinės mokslo žinios apie kamieninių ląstelių tipus, jų diferenciaciją, eksperimentinius darbus ir galimybes naudoti neurologinėms ligoms gydyti. Be abejonės, ruošiantis taikyti manipuliacijas kamieninėmis ląstelėmis klinikinėje praktikoje, kyla daug kitų klausimų – ar tai pakankamai saugu? Kokios galimos komplikacijos? Ar viską žinome apie transplantuotų svetimų kamieninių ląstelių poveikį recipiento CNS ir aukštajai nervinei veiklai? Ar gydymas kamieninėmis ląstelėmis gali palengvinti ligos klinikinius simptomus?

## Kas yra kamieninės ląstelės?

Pagal apibrėžimą, kamieninės ląstelės (KL) pasižymi sugebėjimais daugintis ir diferencijuotis į bent vieną subrendusios ląstelės tipą [2]. KL buvo anksčiausiai identifikuotos kraujodaros sistemoje, vėliau ir kitur, taip pat galvos smegenyse. KL diferencinis potencialas yra nevienodas: embrioninės ląstelės sugeba diferencijuotis į visas organizmo ląsteles („pluripotencinės“), o suaugusiųjų KL turi kur kas labiau ribotas diferenciacijos galimybes. Tačiau netgi suaugusiųjų KL gali būti daug labiau plastiškos, nei manyta anksčiau.

KL yra būdingi tam tikri bruožai, kuriais remiantis jas siūloma naudoti gydant neurologines ligas [3]:

- išreikšta proliferacija terpėse, įgalinanti gauti didelį kiekį ląstelių iš riboto šaltinio;
- galimybė paimti iš paties ligonio;
- migracija, implantacija ir diseminacija suaugusio žmogaus CNS;
- galimas tropizmas pataloginėms sritims;
- lengva manipuliacija naudojant virusinius ir nevirusinius genų pernešimo metodus;
- sugebėjimas integruotis į normalią smegenų citoarchitektūrą ir išskirti biologiškai aktyvias medžiagas pagal fiziologinius poreikius.

## Kamieninių ląstelių tipai

Embriogenezės metu individualių ląstelių vystymosi (diferenciacijos) potencialas palaipsniui siaurėja. Šiuo teiginiu grindžiama hierarchinė ląstelių diferenciacijos koncepcija (1 pav.). Absoliučiai didžiausias potencialas (totipotencija) tenka apvaisintai kiaušialąstei, iš kurios prasideda viso būsimo organizmo vystymasis. Apvaisinta kiaušialąstė ima dalintis ir sudaro blastocitą. Blastocito ląstelių diferenciacijos potencialas siaurėja į 2 žemesnius lygius: blastocito sienelės ląstelės sudaro trofoblastą, iš kurio toliau vystosi ekstraembrioniniai audiniai, o vidinio sluoksnio pluripotencinės embrioninės KL besidalindamos suformuoja 3 gemalinius lapelius (ektodermą, mezodermą ir endodermą), iš kurių vystosi audiniams specifinės kamieninės ir pirmtakinės ląstelės ir toliau visi organizmo somatinių ląstelių tipai. Pagal hierarchinę koncepciją somatinės ląstelės gali atsirasti tik iš mažai diferencijuotų KL per daugelį pirmtakinių, labiau diferencijuotų ląstelių tipų.

Šiandieninės žinios metė iššūkį šiai tradicinei koncepcijai [4]. Nustatyta, kad suaugusio žmogaus somatinės audiniams specifinės KL gali įgyti pluripotencinių savybių ir diferencijuotis į įvairių audinių ląsteles (pvz., hematopoetinės KL gali transformuotis į neuralinius pirmtakus [5]) – tai vadinama trans-

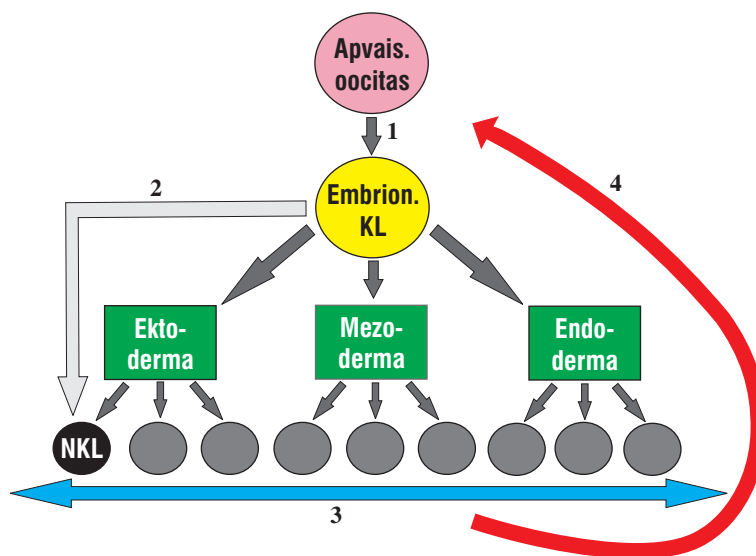
diferenciacija. Antra, iš embrioninių KL gali tiesiogiai susidaryti reikalingas somatinių pirmtakinių ląstelių fenotipas, aplenkiant tarpines pakopas [6]. Trečia, tam tikromis sąlygomis įmanoma, jog kai kurios somatinės ląstelės gali būti „perprogramuojamos“ atgal į totipotencines, iš kurių gali formuotis visai kiti audiniai (retrodiferenciacija). Remiantis šiuo reiškiniu atliekami klonavimo eksperimentai [7]. Galimybės persukti tarpines diferenciacijos pakopas, transformuotis iš vienos rūšies somatinės kamieninės ląstelės į kitą arba „grįžti atgal“ link ląstelių su platesniu diferenciacijos potencialu atveria naują požiūrį į nervų sistemos vystymąsi, ligas ir regeneraciją.

Tiriami keli skirtingi kamieninių ir pirmtakinių ląstelių tipai, kuriuos bandoma naudoti pažeistam nerviniam audiui atstatyti ir neurologinėms ligoms gydyti:

- embrioninės KL;
- embrioninės neuralinės pirmtakinės ląstelės;
- suaugusiųjų neuralinės pirmtakinės ląstelės;
- kaulų čiulpų ir neneuralinės KL.

## Embrioninės kamieninės ląstelės

Embrioninės KL yra gaunamos iš embriono blastulės (blastocito) vidinio ląstelių sluoksnio. Pluripotencinės embrioninės KL sparčiai dalijasi ir gali diferencijuotis į visas subrendusias ląsteles, tačiau tai susiję su teratomų rizika. Eksperimentiniai darbai patvirtino, kad, diferencijuojantis pelių embrioninėms KL, gali susidaryti įvairūs neuronai, tarp jų – dopaminerginiai [8]. Gyvūnų smegenyse



1 pav. Kamieninių ląstelių hierarchija ir diferenciacijos rūšys

Tradicinė hierarchinė koncepcija teigia, jog ląstelės diferencijuojasi tik viena kryptimi – iš pluripotencinių kamieninių ląstelių link audiniams specifinių pirmtakinių ląstelių (1). Dabartiniai duomenys liudija, kad yra įmanomas tiesioginis embrioninių kamieninių ląstelių transformavimas į neuralinius pirmtakus (2), somatinių kamieninių ląstelių transdiferenciacija (3) ir retrodiferenciacija – somatinių pirmtakinių ląstelių vartimas multipotencinėmis, mažiau diferencijuotomis kamieninėmis ląstelėmis (4).

Embrion. KL – embrioninės kamieninės ląstelės; NKL – neuralinės kamieninės ląstelės.

Pagal Wernig M, Brüstle O. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61(2): 101–10.

šie neuronai gali išgyventi, funkcionuoti ir sumažinti žiurkių eksperimentinio parkinsonizmo simptomus, tačiau 20% gyvūnų KL transplantacijos vietose išsivysto teratomos [9]. Naudojant transfekcijos metodus (įvedant transkripcijos faktorių *Nurr1*, dalyvaujantį dopaminerginių neuronų diferenciacijoje), įmanoma reikšmingai pagausinti pelių vidurinių smegenų neuralinių KL populiaciją iš embrioninių KL, nesivystant teratomoms. Toliau susidarantis dopaminerginės ląstelės pasižymi visomis elektrofiziologinėmis ir funkcinėmis savybėmis, būdingomis viduriniųjų smegenų neuronams [10]. Jau pavyko izoliuoti ir auginti kultūrose (veikiant mitogenais ir augimo faktoriais) žmogaus embrionines KL [11, 12]. Įvedus į augančios žiurkės smegenis, jos migruoja, implantuojasi ir kryptingai diferencijuojasi į tam tikrus neuronus pagal implantacijos vietą [13]. Vis dėlto prieš siūlant panašius metodus klinikiniam naudojimui, reikalingi tolesni tyrimai ir daugiau duomenų apie implantuotų embrioninių ląstelių diferenciacijos saugumą.

### Embrioninės neuralinės pirmtakinės ląstelės

Neuralinės KL diferencijuojasi iš ektodermos ląstelių (1 pav.) ir gaunamos iš besivystančio embriono neuroepitelio. Auginant *in vitro* jų ekspansiją skatina mitogenai – epidermio augimo faktorius EGF; fibroblastų augimo faktorius FGF2. Iš jų įmanoma išauginti bet kurių galvos smegenų sričių neuronus [14]. Pastaraisiais metais diskutuojama apie neuralinių KL atsiradimo galimybes suaugusiųjų smegenyse; manoma, kad neuralinės KL gali susidaryti ir iš glijos ląstelių retrodiferenciacijos būdu [15, 16]. Embrioninių neuralinių KL gausinimas ir išskyrimas yra sudėtingas, kadangi kultivuojant gaunamas mišinys įvairios diferenciacijos pirmtakinių ir kamieninių ląstelių – išplėstinių neuralinių pirmtakų (*expanded neural precursors*). Jų proliferacija kultūrose yra ribota, nes po tam tikro skaičiaus pasidalijimų („Hayflick limitas“) netransformuotos ląstelės praranda sugebėjimą replikuotis ir nebesidalija [17]. Norint apeiti šį limitą naudojamos įvairios kultivavimo modifikacijos arba genetinės manipuliacijos, kurios *in vitro* gali iškreipti neuralinių pirmtakų „elgseną“, todėl remtis eksperimentiniais rezultatais, aiškinant neurogenezės procesus besivystančiose ar suaugusiojo žmogaus smegenyse, reikia labai atsargiai [1].

Neuralinių pirmtakinių ląstelių diferenciacijai turi įtakos vidinės ir išorinės sąlygos, pvz., terpės savybės. Veikiant pirmtakines ląsteles įvairiais faktoriais (*Shh*, *nurr 1*) diferenciaciją galima pakreipti norima linkme, pvz., skatinti dopaminerginių neuronų vystymąsi [18, 19]. Tačiau, nepaisant visų manipuliacijų, subrendusių ir funkcionuojančių neuronų gaunama mažai, todėl ieškoma naujų būdų gausinti reikiamų neuronų populiacijoms.

### Suaugusiųjų neuralinės pirmtakinės ląstelės

Paskutinio dešimtmečio tyrimai prieštarauja senoms pažiūroms, jog suaugusių žinduolių CNS neurogenezė neegzistuoja. Pasirodo, nauji neuronai ir suaugus nuolat susida-

ro iš neuralinių pirmtakinių ląstelių (*neural precursor cells*), kurios randamos skilvelių subependiminiame sluoksnyje (subventrikulinėje zonoje – SVZ), hipokampo dantytajame vingyje, *gyrus dentatus*; manoma, kad jų yra ir kitose smegenų srityse [20, 21]. Didžiausias neuralinių pirmtakinių ląstelių šaltinis yra SVZ, kai kur netgi vadinama „smegenų čiulpais“ [22]. Joje randama daug aktyvių remnantinių embrioninio germinalinio neuroepitelio ląstelių, kurios per visą savo gyvavimo laiką pasižymi mitoziniu aktyvumu. SVZ sluoksniu proliferuojančių ląstelių visa populiacija atsinaujina per 12–28 dienas [23]. Čia kasdien susidaro apie 30 000 naujų pirmtakinių ląstelių (neuroblastų), kurios migruoja į uodžiamąjį stormenį, *bulbus olfactorius* [24]. Kitas ląstelių tipas, randamas SVZ, – specifiniai astrocitai, kurie sudaro išilginius kanalus („glijos vamzdžius“). Šių išskirtinių ląstelių sudėtyje yra citoskeletinių proteinų – limentino ir nestino, darančių įtaką neuroblastų migracijai. Per glijos vamzdžius neuroblastų paketai grandinėėmis keliauja viena kryptimi („tangentinė migracija“). Pasiekę distalinį *bulbus olfactorius* galą, neuroblastai atsiskiria vienas nuo kito, išeina iš vamzdžių ir pasklinda įvairiomis kryptimis („radialinė migracija“). Jiems „keliai nurodo“ specialios radialinės glijos ląstelės, turinčios ilgą ataugą, nusidriekiančias nuo SVZ iki minkštųjų dangalų. Tokiu būdu neuroblastai pasiekia paviršinius *bulbus olfactorius* sluoksnius ir diferencijuojasi į neuronus. Radialinės glijos ląstelės, pasibaigus neuronų migracijai, transformuojasi į ependimos ląsteles ir astroцитus. Neseniai atrasta, jog proliferuojančios radialinės glijos ląstelės gali tiesiogiai virsti migruojančiais neuronais [25]. Neuronai ir glijos ląstelės ilgą laiką buvo laikomos terminalinėmis ir skirtingomis neuralinių kamieninių ląstelių diferenciacijos stadijomis. Todėl radialinės glijos ląstelių tiesioginė transformacija į neuronus verčia peržiūrėti hierarchinę diferenciacijos koncepciją [4]. Abejones vienkryptės hierarchinės diferenciacijos teorija dar labiau sustiprina tai, kad pirmtakinės glialinės O-2A ląstelės tam tikromis sąlygomis gali virsti multipotencinėmis neuralinėmis pirmtakinėmis ląstelėmis (retrodiferenciacija), iš kurių diferencijuojasi neuronai, astrocitai ir oligodendrocitai [26].

Įvairios lokalizacijos pirmtakinių ląstelių „elgseny“ yra skirtingas ir priklauso tiek nuo jų vidinių savybių, tiek nuo išorinės aplinkos, kurioje jos atsiduria. Pavyzdžiui, viduriniųjų smegenų juodosios medžiagos, *substantia nigra*, neuralinės pirmtakinės ląstelės *in situ* arba transplantuotos į subrendusių smegenų juodąją medžiagą paprastai diferencijuojasi tik į astroцитus, tačiau auginant šių ląstelių kultūras *in vitro* arba jas perkėlus į hipokampą, gali virsti neuronais [27]. Iš pirmtakinių ląstelių susiformavusių neuronų funkcija nėra žinoma, tačiau jiems būdingos subrendusių neuronų charakteristikos, neurofiziologinės savybės ir sugebėjimas integruotis į šeimininko neuronų tinklą sudarant sinapses [28].

Nors dauguma eksperimentų vis dar atliekama tik su gyvūnais, jau prieš kelerius metus aprašytas naujų neuronų susidarymas suaugusių žmonių hipokampe [29]. Kitiems autoriams pavyko izoliuoti ir auginant pagausinti neurali-

nes pirmtakines ląsteles iš mirusių žmonių smegenų arba operacijos metu paimtos smegenų medžiagos [30]. Šie rezultatai teikia vilčių, jog ateityje CNS pažeidimų reparacijai galbūt bus įmanoma naudoti to paties žmogaus ligos nepaliestų neuralinių KL persodinimą [31, 32]. Jau žinomas vienas Parkinsono ligos gydymo autologine neuralinių pirmtakinių ląstelių transplantacija atvejis [33].

### Kaulų čiulpų ir kitos neneuralinės kamieninės ląstelės

Naudojant cDNR mikroanalizę nustatyta, kad skirtingos kilmės KL gali diferencijuotis į fenotipiškai panašias ląsteles [34, 35], todėl teoriškai įmanoma, kad iš neneuralinių sistemų gautos KL taip pat transdiferencijuojasi ir gali būti naudojamos pažeistam nerviniam audiniui gydyti. Neneuralinės KL tyrinėjamos kaip alternatyvūs autologinei transplantacijai tinkamų ląstelių šaltiniai, kadangi gauti pakankamą kiekį embrioninių arba neuralinių KL techniškai yra sudėtinga.

Kaulų čiulpuose randamos kelios skirtingos KL populiacijos, kurios diferencijuojasi į periferinio kraujo ląsteles, stromos ląsteles ir kraujagyslių endotelio ląsteles. Tačiau kai kurios suaugusių žmonių kaulų čiulpų KL gali „nukrypti“ nuo įprastinės diferenciacijos ir duoti pradžią kepenų, plaučių, odos ir virškinamojo trakto epitelio, skeleto raumenų ir miokardo ląstelėms [36–38]. Tokio plastiškumo mechanizmai kol kas lieka neaiškūs.

Žinoma, kad hematopoetinės KL, transplantuotos į apšvitintą recipientą, gali migruoti į galvos smegenis ir ten transdiferencijuotis į mikrogliją, astroцитus ir neuronus [5]. Nors astroцитai ir oligodendrocitai atsiranda iš neuroektodermos, žiurkės smegenyse jie gali vystytis iš kaulų čiulpų ląstelių [39–41]. Įdomu, jog iš kaulų čiulpų KL kilusios mikroglijos ir astroцитų augimą skatina CNS pažeidimas [42, 43]. Mezenchiminės arba kaulų čiulpų stromos ląstelės, implantuotos į galvos smegenis, taip pat gali migruoti ir išgyventi. *In vitro* jose galima sužadinti astroцитų, oligodendroglijos ir neuronų požymius [44]. Sušvirkštus genetiškai modifikuotas kaulų čiulpų KL į eksperimentiniu parkinsonizmu sergančių žiurkių *striatum*, jos prigyja, sintetuoja L-DOPA ir netgi siejamos su tam tikru funkcinu pagerėjimu [45]. Tačiau visuminis hematopoetinių ląstelių pajėgumas transformuotis į neuronus nėra didelis.

Žmonių klinikinių tyrimų kol kas atlikta nedaug. Kaulų čiulpų ląstelių sugebėjimą generuoti naujus neuronus žmogaus smegenyse patvirtina moterų, kurioms buvo persodinti vyrų kaulų čiulpai, tyrimai. Po kelių mėnesių beveik 0,1% recipiento neuronų, įskaitant Purkinje ląsteles, rasta Y chromosomų [46, 47]. Tačiau dauguma tokių neuronų atsiranda ne dėl donorinių KL transdiferenciacijos, o dėl jų susiliejimo („*fusion*“) su recipiento neurais [48].

Akivaizdus kaulų čiulpų mezenchiminė KL plastiškumas leidžia galvoti apie jų transplantacijos taikymą įvairiems nervinio audinio pažeidimams gydyti [49]. Reikšmingas klinikinis pagerėjimas po stromos KL transplantacijos iki šiol aprašytas eksperimentuojant su gyvūnais, kuriems buvo sukelta smegenų išemija [50], MPTP indukuotas parkinsonizmas [51], nugaros smegenų sumušimas ir

trauminis galvos smegenų pažeidimas [52, 53], židininė spinalinė demielinizacija [54]. Tačiau nervinio audinio restoracinio gydymo kaulų čiulpų ląstelėmis tyrimai su žmonėmis dar yra labai ankstyvoje stadijoje, jokių rezultatų iki šiol nėra paskelbta. Iki šiol aiškiai neatsakyta, kas skatina neneuralinių KL transdiferenciaciją ir kaip jai galima daryti įtaką.

### Nuo kamieninių ląstelių teorijos link neuromokslų

KL biologijos mokslų pasiekimai turi didelės įtakos eksperimentinei ir diagnostinei neuropatologijai. Žinių apie KL diferenciacijos galimybes atžvilgiu formuojasi įdomus požiūris į CNS tumorų genezę. Pavyzdžiui, iki šiol nesutariama, ar gliomos atsiranda iš diferencijuotų glijos ląstelių, ar nesubrendusių pirmtakinių ląstelių. Žinant, jog neaktyvios KL įvairiose galvos smegenų vietose išlieka visą gyvenimą ir, atsižvelgiant į tai, kad tumorų patohistologinė struktūra dažnai yra mišri (tuo pačiu atveju randama ir astroцитos, ir glioblastomos, ir oligodendroglijos elementų), galima kelti hipotezę, jog tumorai vystosi iš genetiškai pakitusių pirmtakinių ląstelių, o jų struktūra konkrečiu atveju priklauso nuo pirmtakinių ląstelių transformacijos krypties ir stadijos [4]. Yra idėjų kurti neurologinių, ypač neurodegeneracinių susirgimų gyvūnų modelius, modifikuojant embrionines KL. Hematopoetinių KL galima transdiferenciacija į neuronus ir gliją sąlygoja naują supratimą apie CNS pokyčius sergant kraujodaros ligomis.

### Kamieninių ląstelių pritaikymo, gydant neurologines ligas, perspektyvos

KL taikymo ateitis dažniausiai siejama su jų transplantacija ir žuvusių neuronų atkūrimu įvairių neurodegeneracinių ligų, taip pat trauminio, išeminio, demielinizuojančio centrinės nervų sistemos pažeidimo atvejais [55]. KL pažeistas centrinės nervų sistemos sritis galima atstatyti 2 būdais: sužadinant germinalinių centrų endogeninių KL dauginimąsi ir nukreipiant jų migraciją link pažeistos vietos, arba genetiškai modifikuojant embrionines, vaisiaus arba suaugusiojo neuralines KL, iš jų kultivuojant *in vitro* reikiamo fenotipo neuronus ir persodinant į pažeidimo vietą [56] (2 pav.). Reikėtų pabrėžti, jog kalbama apie perspektyvas ir tolesnių tyrimų kryptį tendencijas, o ne apie patvirtintą gydymo indikacijas šiandieninėje klinikoje praktikoje.

Transplantacijai tinkamos ląstelės turėtų atitikti tokius kriterijus [3]:

- kloninis dauginimasis *in vitro*, išlaikant homogeniškumą;
- genetinis stabilumas;
- integracija į recipiento smegenų struktūras po transplantacijos;
- migracija ir prisitvirtinimas pažeidimo vietose;
- teisinga diferenciacija į reikiamus neuronų tipus;
- sutrikusių funkcijų pagerėjimas;
- nepageidaujamų reiškinų nebuvimas.

Embrioninių KL kitimai po transplantacijos skiriasi priklausomai nuo jų šaltinio ir ligos modelio. KL „elgesys“ gali būti nevienodas skirtingų gyvūnų, kuriems jos persodintos, smegenyse. Patirties dirbant su žmogaus neuralinėmis pirmtakinėmis ląstelėmis ir žmogaus smegenimis sukaupta labai nedaug. Tyrimai patvirtina, jog sveikose žmogaus smegenyse persodintos neuralinės pirmtakinės ląstelės gali generuoti naujus neuronus aktyvios neurogenezės regionuose (SVZ ir hipokampe) [57], tačiau jas implantavus į neaktyvias zonas, pvz., dryžuotąjį kūną, *striatum*, neurogenėzė nevyksta [58]. Kita vertus, ligos atvejais, kai yra pažeistų neuronų, pirmtakinių ląstelių kitimai gali būti kitokie.

Prieš pradėdant taikyti restoracinį gydymą ląstelėmis klinikinėje praktikoje, būtina išspręsti ir kitas problemas: užtikrinti reikiamo fenotipo neuronų, pasižyminčių konkrečiomis fiziologinėmis savybėmis ir reguliuojamu funkcinio aktyvumu, formavimąsi; išvengti nereikalingų ląstelių susidarymo ir tumorogenezės; turėti pastovų KL donorų šaltinį.

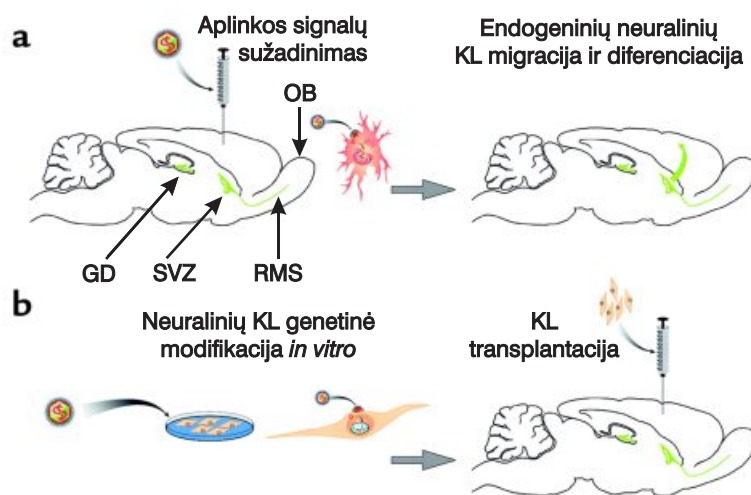
### Parkinsono liga

Persodintos embrioninės ląstelės funkcionuoja gyvūnų, kuriems sukeltas eksperimentinis parkinsonizmas, smegenyse [10]. Tačiau bandant persodinti žmogaus neuralines KL, tik nedidelė dalis ląstelių išgyvena ir diferencijuojasi į dopaminerginius neuronus [59]. Priežastis gali būti ta, jog neuralinės pirmtakinės ląstelės, paimitos iš besivystančių viduriniųjų smegenų ventralinės dalies, *in vitro* praranda sugebėjimą spontaniškai diferencijuotis į dopaminerginius neuronus jau po kelių pasidalijimų [60].

Siekiant pagerinti dopaminerginių neuronų atkūrimo efektyvumą, siūloma taikyti neuralinių pirmtakų „prediferenciaciją“ prieš implantaciją [61]. Kita galimybė – genetinė ląstelių modifikacija *ex vivo*, skatinanti dopaminą sintetuojančio fermento tirozino hidroksilazės ekspresiją [62].

### Huntingtono liga

Iki šiol KL tyrimų su žmonėmis, sergančiais Huntingtono liga, atlikta labai mažai. Yra pateikti kiaulės fetalinių ląstelių iš viduriniųjų smegenų ventralinės dalies ir *striatum* transplantacijos ligoniams, sergantiems Parkinsono ir Huntingtono ligomis, preliminariniai rezultatai: donoro ląstelės išgyvena, tačiau dalinis funkcinis pagerėjimas gautas tik Parkinsono ligos atvejais [63]. Žmogaus neuralinės KL, transplantuotos gyvūnams – Huntingtono ligos modeliams, diferencijuojasi reikiama linkme, tačiau jų funkcinio aktyvumo ir integracijos į recipientų smegenų struktūras nepastebėta [64].



2 pav. Galvos smegenų pažeidimų gydymo kamieninėmis ląstelėmis strategijos

Tikimasi, jog kamienines ląsteles galvos smegenų pažeistoms sritims atstatyti galima panaudoti 2 būdais: (a) – sužadinant germinalinių centrų kamieninių ląstelių proliferaciją ir nukreipiant jų migraciją pažeistos vietos link; (b) – genetiškai modifikuojant embrionines, vaisiaus arba suaugusiojo neuralines kamienines ląsteles, iš jų kultivuojant *in vitro* reikiamus specifinius neuronus ir persodinant į pažeidimo vietą.

GD – dantytasis vingis; SVZ – subventrikulinė zona; RMS – rostralinė migracinė sistema; OB – uodžiamasis stormuo; KL – kamieninės ląstelės.

Modifikuota pagal Hallbergson AF, Gnatenko C, Peterson DA. *J Clin Invest* 2003; 112: 1128–33.

### Alzheimerio liga

Nėra darbų net bandant gydyti gyvūnų modelius. Nežinoma, koks KL tipas yra saugiausias ir efektyviausias.

### Galvos smegenų išemija

Atlikta nemažai darbų, persodinant tam tikrus ląstelių tipus gyvūnams, kuriems buvo sukeltas eksperimentinis išeminis smegenų pažeidimas. Jų rezultatai gana prieštaringi. Iš teigiamų rezultatų paminėtinas kognityvinio deficito pagerėjimas graužikams po modifikuotų hipokampo neuroepitelinių ląstelių transplantacijos [65], motorinių ir elgsenos simptomų palengvėjimas po žmogaus neuroteratocarcinomos (hNT) neuronų persodinimo [66].

Atliktas I fazės klinikinis tyrimas 12 žmonių, patyrusių insultą pamato nervinių mazgų srityje ir turinčių motorikos sutrikimų, kuriems buvo persodintos kultivuotos žmogaus hNT ląstelės. Pašalinių reiškinių, tumorogenezės nepastebėta, tačiau funkcinės būklės ir neurovizualinių tyrimų rezultatus vertinti sudėtinga, nes nebuvo pakankamos kontrolinės grupės [67]. Tiriant po mirties, išgyvenusių ląstelių recipientų smegenyse aptikta praėjus 27 mėn. po transplantacijos [68].

### Demielinizuojančios ligos

Manoma, jog neuralinės pirmtakinės ląstelės gali pakeisti glijos ląsteles, kurios prarandamos demielinizacijos metu. Diferencijuojantis neuralinėms KL *in vitro*, oligodendro-

citų susidaro mažai, tačiau transplantavus KL gyvūnams į mielinio pažeidimo sritis, pastebimas oligodendrocitų diferenciacijos pagreitėjimas, susijęs su remielinizacija ir, kai kuriais atvejais, funkciniu pagerėjimu [69–71].

Remiantis eksperimentiniais gyvūnų – išsėtinės sklerozės modelių tyrimais ir klinikiniais ligonių, sergančių išsėtine skleroze ir lydinčia onkologine liga bei gydytų chemoterapija, stebėjimais, prieš keletą metų buvo pradėti autologinės hematopoetinių KL transplantacijos (AHKLT) išsėtinei sklerozei gydyti I-II fazės klinikiniai tyrimai. Šiais metais jau paskelbti 14 ligonių, sergančių sunkia išsėtine sklerozės forma ir gydytų didelėmis chemoterapijos dozėmis bei po to sekusia AHKLT, ilgalaikio stebėjimo (nuo 19 iki 55 mėnesių, vidut. 36 mėn.) rezultatai, vertinant klinikinę išėitį ir kartotinės magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) duomenis [72]. Beveik 86% pacientų neurologinis defektas neprogresavo, 46% per stebėjimo laikotarpį neregistruota jokio apčiuopiamo ligos aktyvumo, vidutiniškai 20% sumažėjo MRT T2 režimu nustatomų pažeidimų apimtis (daugiau negu beta interferonų ir glatiramero acetato klinikiniuose tyrimuose). Vis dėlto 4 (iš 14, 29%) pacientams kartojosi išsėtinės sklerozės recidyvai. Didžiausią rūpestį kelia šio agresyvaus gydymo metodo saugumas. Anksčiau skelbtais retrospektyvinio daugiacentrio tyrimo duomenimis, iš 85 sunkia išsėtinės sklerozės forma sirgusių ir AHKLT gydytų ligonių 7 (8%) mirė, 22 (26%) ligoniams transplantacijos metu neurologinė būklė pablogėjo [73].

### Biologiškai aktyvių medžiagų pernešimas į centrinę nervų sistemą

Tikimasi, kad KL gali ne tik pakeisti pažeistas CNS ląsteles, bet ir efektyviai bei tiksliai nukreipti į CNS neuroaktyvias medžiagas (pvz., neurotrofinius faktorius, vaistus) arba pakeisti trūkstantis dėl genetinio defekto proteinus. KL sugebėjimas išnešioti metabolizmui arba vystymuisi svarbius fermentus pasitarnautų kovojant su retomis genetinėmis neurologinėmis ligomis, pvz., mukopolisacharidoze VII, Tay-Sachs liga. Labai patraukliai atrodo idėja naudoti migruojančias KL kaip sistemą, pernešančią į CNS antimitozinius vaistus arba modifikuotus virusus intracerebriniams navikams gydyti. Yra duomenų, kad kai kurie ląstelių tipai pasižymi tropizmu patologijos židiniams ir įgalina pasiekti didesnes citotoksinių vaistų koncentracijas tumoro srityje.

Gyvūnams su intracerebrinėmis gliomomis implantačius C17.2NSC ląsteles su aktyvuota antimitozine citozino deaminazės ekspresija, jos prioritetiškai migruoja link gliomų, kurių apimtis mažėja [74].

### Etinės problemos

KL tyrimai – viena iš naujausių ir galbūt perspektyviausių neuromokslo kryptų. Žinios, kurios ateina iš KL tyrimo laboratorijų, jau dabar leidžia kitaip pažvelgti į nervų sistemos vystymąsi, struktūrą ir kai kurių jos ligų mechanizmus. Neurologinių ligų gydymo KL idėjos, potencialus

panaudojimo spektras ir pirmųjų eksperimentų su gyvūnais rezultatai ateityje žada viliojančių, šiandien gal dar ne iki galo suvokiamų galimybių. Tačiau kol kas diskutuojant šia tema randame kur kas daugiau klaustukų nei atsakymų. Dėl neišvengiamai kylančių etinių, moralinių, medicininių klausimų nuomonės apie KL perspektyvas skiriasi – nuo visiško nihilizmo iki nepamatuoto entuziazmo. Viena aišku – iki saugaus, efektyvaus ir prognozuojamo gydymo ląstelėmis laukia sunkus, atkaklus mokslininkų ir gydytojų darbas bei ilgas kelias, kupinas atradimų ir klustkelių, naujų vilčių ir nusivylimų. Joks genialus atradimas neateina į klinikinę praktiką iš karto – to mus moko medicinos istorija. Reikalinga kantrybė, nes veiksmai iš mokslinės laboratorijos į kliniką gali būti perkelti tik sukaupus pakankamai patirties, ją sustiprinus kruopščiai atliktais eksperimentais ir patikimais klinikiniais tyrimais. Deja, dar labai mažai žinome apie KL „elgesį“ ir diferenciacijos kryptis gyvoje (tuo labiau – svetimo organizmo) smegenyse, apie išsidiferencijavusių naujų ląstelių gyvenimo trukmę, atsparumą žalojantiems veiksniams, funkcinį pajėgumą, fiziologinę reguliaciją. Pagaliau nėra jokių žinių apie genetiškai manipuliacijų pagalba modifikuotų ir perkeltų ląstelių atokų poveikį žmogaus pažintinėms funkcijoms, elgsenai, asmenybei. Viso pasaulio mokslininkai ir tyrėjai, dirbantys šioje srityje, pripažįsta, jog turimų duomenų apie KL dažnai neužtenka net pradėti pirmos fazės klinikinius tyrimus, o ką jau kalbėti apie jų taikymą klinikinėje praktikoje.

Todėl kelia nerimą pastaruoju metu sparčiai plintančios spekuliacijos KL tema ir nerealiūs pažadai, neturintys jokio įrodymais pagrįsto mokslinio pagrindo. Dar skaudžiau, kad vilionės jau dabar taikyti gydymą KL yra aiškaus komercinio turinio ir nukreiptos į sunkius, dažniausiai nepagydomus, viltį beprarandančius ligonius ir jų šeimos narius, kurie ryžtasi bet kam.

Tai nesuderinama su gydytojo etika, morale, teisinėmis normomis, klinikinių tyrimų atlikimo taisyklėmis ir diskredituoja pačią šio gydymo metodo idėją.

Gauta:  
2004 02 06

Primta spaudai:  
2004 02 24

### Literatūra

1. Ramon y Cajal S. Degeneration and regeneration of the nervous system, vol. 2. New York, USA: Haffner Publishing Co., 1928; p. 750.
2. Anderson DJ, Gage FH, Weissman IL. Can stem cells cross lineage boundaries? *Nat Med* 2001; 7(4): 393–5.
3. Barker RA, Jain M, Armstrong RJE, et al. Stem cells and neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 553–7.
4. Wernig M, Brüstle O. Fifty ways to make a neuron: shifts in stem cell hierarchy and their implications for neuropathology and CNS repair. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61(2): 101–10.
5. Mezey E, Chandross KJ. Bone marrow: a possible alternative source of cells in the adult nervous system. *Eur J Pharmacol* 2000; 405: 297–302.
6. Tropepe V, Hitoshi S, Sirard C, et al. Direct neural fate specification from embryonic stem cells: a primitive mammalian

- neural stem cell stage acquired through a default mechanism. *Neuron* 2001; 30: 65–78.
7. Campbell KH, McWhir J, Ritchie WA, et al. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 1996; 380: 64–6.
  8. Lee SH, Lumelsky N, Studer L, et al. Efficient generation of midbrain and hindbrain neurons from mouse embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 675–9.
  9. Bjorklund LM, Sanchez-Pernaute R, Chung S, et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2344–9.
  10. Kim JH, Auerbach JM, Rodriguez-Gomez JA, et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature* 2002; 418: 50–6.
  11. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145–7.
  12. Carpenter MK, Inokuma MS, Denham J, et al. Enrichment of neurons and neural precursors from human embryonic stem cells. *Exp Neurol* 2001; 172: 383–97.
  13. Zhang SC, Wernig M, Duncan ID, et al. In vitro differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2001; 19: 1129–33.
  14. Hitoshi S, Tropepe V, Ekker M, et al. Neural stem cell lineages are regionally specified, but not committed, within distinct compartments of the developing brain. *Development* 2002; 129: 233–44.
  15. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM, Tramontin AD. A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 287–93.
  16. Noctor SC, Flint AC, Weissman TA, et al. Dividing precursor cells of the embryonic cortical ventricular zone have morphological and molecular characteristics of radial glia. *J Neurosci* 2002; 22: 3161–73.
  17. Hayflick L. Mortality and immortality at the cellular level. A review. *Biochemistry (Mosc.)* 1997; 62: 1180–90.
  18. Matsuura N, Lie DC, Hoshimaru M, et al. Sonic hedgehog facilitates dopamine differentiation in the presence of a mesencephalic glial cell line. *J Neurosci* 2001; 21: 4326–35.
  19. Wagner J, Akerud P, Castro DS, et al. Induction of a midbrain dopaminergic phenotype in Nurr1-overexpressing neural stem cells by type 1 astrocytes. *Nat Biotechnol* 1999; 17: 653–9.
  20. Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, et al. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 2000; 288: 1660–3.
  21. Gage FH. Neurogenesis in the adult brain. *J Neurosci* 2002; 22: 612–3.
  22. Galli R, Gritti A, Bonfanti L, et al. Neural stem cells: an overview. *Circ Res* 2003; 92: 598–608.
  23. Craig CG, D'Sa R, Morshead CM, et al. Migrational analysis of the constitutively proliferating subependyma population in adult mouse forebrain. *Neuroscience* 1999; 93: 1197–206.
  24. Lois C, Garcia-Verdugo J, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. *Science* 1996; 271: 978–81.
  25. Noctor SC, Flint AC, Weissman TA, et al. Neurons derived from radial glial cells establish radial units in neocortex. *Nature* 2001; 409: 714–20.
  26. Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. *Science* 2000; 289: 1754–7.
  27. Lie DC, Dziejczapolski G, Willhoite AR, et al. The adult substantia nigra contains progenitor cells with neurogenic potential. *J Neurosci* 2002; 22: 6639–49.
  28. Song HJ, Stevens CF, Gage FH. Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons. *Nat Neurosci* 2002; 5: 438–45.
  29. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313–7.
  30. Palmer TD, Schwartz PH, Taupin P, et al. Cell culture. Progenitor cells from human brain after death. *Nature* 2001; 411: 42–3.
  31. Armstrong RJ, Barker RA. Neurodegeneration: a failure of neuroregeneration? *Lancet* 2001; 358: 1174–6.
  32. Pevny L, Rao MS. The stem-cell menagerie. *Trends Neurosci* 2003; 26(7): 351–59.
  33. Levesque MF, Neuman T. Autologous transplantation of differentiated dopaminergic neurons for Parkinson's disease: long term post-operative, clinical and functional metabolic results. *Exp Neurol* 2002; 175(2): 425.
  34. Ramalho-Sanlos M, Yoon S, Matsuzaki Y, et al. "Stemness": transcriptional profiling of embryonic and adult stem cells. *Science* 2002; 298: 597–600.
  35. Ivanova NB, Dimos JT, Schaniel C, et al. A stem cell molecular signature. *Science* 2002; 298: 601–4.
  36. LaBarge MA, Blau HM. Biological progression from adult bone marrow to mononucleate muscle cell to mononucleate muscle fiber in response to injury. *Cell* 2002; 111: 589–601.
  37. Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001; 105: 369–77.
  38. Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, et al. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002; 297: 2256–9.
  39. Eglitis MA, Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4080–5.
  40. Bonilla S, Alarcon P, Villaverde R, et al. Haematopoietic progenitor cells from adult bone marrow differentiate into cells that express oligodendroglial antigens in the neonatal-mouse brain. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 575–82.
  41. Corti S, Locatelli F, Strazzer S, et al. Modulated generation of neuronal cells from bone marrow by expansion and mobilization of circulating stem cells with in vivo cytokine treatment. *Exp Neurol* 2002; 177: 443–52.
  42. Eglitis MA, Dawson D, Park KW, et al. Targeting of marrow-derived astrocytes to the ischemic brain. *Neuroreport* 1999; 10: 1289–92.
  43. Priller J, Flugel A, Wehner T, et al. Targeting gene-modified hematopoietic cells to the central nervous system: use of green fluorescent protein uncovers microglial engraftment. *Nat Med* 2001; 7: 1356–61.
  44. Priller J, Persons DA, Klett FF, et al. Neogenesis of cerebellar Purkinje neurons from gene-marked bone marrow cells in vivo. *J Cell Biol* 2001; 155: 733–8.
  45. Schwarz EJ, Alexander GM, Prockop DJ, et al. Multipotential marrow stromal cells transduced to produce L-DOPA: engraftment in a rat model of Parkinson disease. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 2539–49.
  46. Mezey E, Key S, Vogelsang G, et al. Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1364–9.
  47. Weimann JM, Charlton CA, Brazelton TR, et al. Contribution of transplanted bone marrow cells to Purkinje neurons in

- human adults brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2088–93.
48. Alvarez-Dolado M, Pardal R, Garcia-Verdugo JM, et al. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature* 2003; 425(6961): 968–73.
  49. Priller J. Can adult bone marrow stem cells help repair the brain? *ACNR* 2004; 3(6): 11–3.
  50. Li Y, Chen J, Wang L, et al. Treatment of stroke in rat with intracarotid administration of marrow stromal cells. *Neurology* 2001; 56: 1666–72.
  51. Li Y, Chen J, Wang L, et al. Intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells in a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2001; 316: 67–70.
  52. Mahmood A, Lu D, Wang L, et al. Treatment of traumatic brain injury in female rats with intravenous administration of bone marrow stromal cells. *Neurosurgery* 2001; 49: 1196–203.
  53. Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, et al. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2199–204.
  54. Akiyama Y, Radtke C, Kocsis JD. Remyelination of the rat spinal cord by transplantation of identified bone marrow stromal cells. *J Neurosci* 2002; 22: 6623–30.
  55. Holden C. Versatile cells against intractable diseases. *Science* 2002; 297: 500–2.
  56. Hallbergson AF, Gnatenco C, Peterson DA. Neurogenesis and brain injury: managing a renewable resource for repair. *J Clin Invest* 2003; 112(8): 1128–33.
  57. Englund U, Bjorklund A, Wictorin K. Migration patterns and phenotypic differentiation of long-term expanded human neural progenitor cells after transplantation into the adult rat brain. *Brain Res Dev Brain Res* 2002; 134: 123–41.
  58. Rubio FJ, Bueno C, Villa A, et al. Genetically perpetuated human neural stem cells engraft and differentiate into the adult mammalian brain. *Mol Cell Neurosci* 2000; 16: 1–13.
  59. Svendsen CN, Caldwell MA. Neural stem cells in the developing central nervous system: implications for cell therapy through transplantation. *Prog Brain Res* 2000; 127: 13–34.
  60. Caldwell MA, Svendsen CN. Heparin, but not other proteoglycans potentiates the mitogenic effects of FGF-2 on mesencephalic precursor cells. *Exp Neurol* 1998; 152: 1–10.
  61. Studer L, Tabar V, McKay RD. Transplantation of expanded mesencephalic precursors leads to recovery in parkinsonian rats. *Nat Neurosci* 1998; 1: 290–5.
  62. Corti O, Sabate O, Horellou P, et al. A single adenovirus vector mediates doxycycline-controlled expression of tyrosine hydroxylase in brain grafts of human neural progenitors. *Nat Biotechnol* 1999; 17: 349–54.
  63. Fink JS, Schumacher JM, Ellias SL, et al. Porcine xenografts in Parkinson's disease and Huntington's disease patients: preliminary results. *Cell Transplant* 2000; 9(2): 273–8.
  64. Armstrong RJ, Watts C, Svendsen CN, et al. Survival, neuronal differentiation, and fiber outgrowth of propagated human neural precursor grafts in an animal model of Huntington's disease. *Cell Transplant* 2000; 9: 55–64.
  65. Sinden JD, Rashid-Doubell F, Kershaw TR, et al. Recovery of spatial learning by grafts of a conditionally immortalized hippocampal neuroepithelial cell line into the ischaemia-lesioned hippocampus. *Neuroscience* 1997; 81: 599–608.
  66. Saporita S, Borlongan CV, Sanberg PR. Neural transplantation of human neuroteratocarcinoma (hNT) neurons into ischemic rats. A quantitative dose-response analysis of cell survival and behavioral recovery. *Neuroscience* 1999; 91: 519–25.
  67. Kondziolka D, Wechsler L, Goldstein S, et al. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology* 2000; 55: 565–9.
  68. Nelson PT, Kondziolka D, Wechsler L, et al. Clonal human (hNT) neuron grafts for stroke therapy: neuropathology in a patient 27 months after implantation. *Am J Pathol* 2002; 160: 1201–6.
  69. Yandava BD, Billingham LL, Snyder EY. "Global" cell replacement is feasible via neural stem cell transplantation: evidence from the dysmyelinated shiverer mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7029–34.
  70. Hammang JP, Archer DR, Duncan ID. Myelination following transplantation of EGF-responsive neural stem cells into a myelin-deficient environment. *Exp Neurol* 1997; 147: 84–95.
  71. Liu S, Qu Y, Stewart TJ, et al. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(11): 6126–31.
  72. Saiz A, Blanco Y, Carreras E, et al. Clinical and MRI outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS. *Neurology* 2004; 62: 2828–4.
  73. Fassas A, Passweg J, Anagnostopoulos A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a retrospective multicenter study. *J Neurol* 2002; 249: 1088–97.
  74. Aboody KS, Brown A, Rainov NG, et al. From the cover: neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12846–51.

#### D. Jatužis

#### STEM CELLS: MYTHS OR NEW PERSPECTIVES IN NEUROLOGY?

#### Summary

Stem cells have recently become one of the most exciting new areas of neuroscience and the subject of many discussions, presentations and publications. Stem cells have attracted the attention of researchers, doctors and patients not only by revealing insights into normal development of central nervous system and mechanisms of certain diseases, but also as a possible therapeutic agent for severe neurological conditions such as stroke, traumatic brain and spinal cord injury, Parkinson's disease or demyelinating diseases. This review of current stem cell-based scientific literature summarizes available data on the types and locations of stem cell present at different stage of development and in the adult brain, evidence of active neurogenesis in certain areas of the adult brain, new concepts of stem cell differentiation, therapeutical implications of various stem cells, current state and perspectives of restorative therapy with stem cells. However, it is necessary to distinguish between the myths that surround these cells and the scientific reality. The development of curative cell therapy available for neurological practice and any translation from the laboratory to the clinic must be based only on the precise and reliable experimental and clinical data. Unjustified enthusiasm and premature hurry will only discredit this exciting idea and disappoint many patients, their family members and doctors.

**Keywords:** neurogenesis, stem cells, nervous system, neurons, transplantation