

Znaczenie i wykorzystanie komórek macierzystych w dermatologii

The importance and use of stem cells in dermatology

Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Waldemar Placek, Wojciech Maksymowicz

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Przeł Dermatol 2016, 103, 309–315
DOI: 10.5114/dr.2016.61781

SŁOWA KLUCZOWE:

komórki macierzyste, bielactwo, dystroficzna odmiana pęcherzowego oddzielania się naskórka, łysienie.

KEY WORDS:

stem cells, vitiligo, dystrophic epidermolysis bullosa, alopecia.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Agnieszka
Owczarczyk-Saczonek
Katedra i Klinika Dermatologii,
Chorób Przenoszonych
Drogą Płciową
i Immunologii Klinicznej
Uniwersytet Warmińsko-
-Mazurski
Miejski Szpital Zespolony
al. Wojska Polskiego 30
10-595 Olsztyn
tel.: +48 601 057 800,
+48 89 678 66 70
faks: +48 89 678 66 75
e-mail: aganek@wp.pl

STRESZCZENIE

Komórki macierzyste są zdolne do samoodnawiania własnej populacji i różnicowania się w komórki wyspecjalizowane. W skórze są zlokalizowane w tzw. niszach: 1) *interfollicular stem cells* – odpowiedzialne za regenerację naskórka po urazach, 2) w mieszku włosowym – *follicular stem cells* („wybrzuszenie”) oraz mezenchymalne komórki macierzyste w torebce włóknistej i brodawce włosa, 3) w naczyniach krwionośnych, pochodzenia mezodermalnego, dają początek fibroblastom i miofibroblastom, 4) komórki macierzyste melanocytów. Terapie z wykorzystaniem komórek macierzystych w chorobach skóry nadal są eksperymentalne, ale prowadzi się intensywne badania nad ich wykorzystaniem w leczeniu dystroficznej odmiany pęcherzowego oddzielania się naskórka, toczenia rumieniowatego układowego, bielactwa, różnych typów łysienia, a także owrzodzeń i trudno gojących się ran. Komórki macierzyste dzięki plastyczności i zdolności do różnicowania się w inne wyspecjalizowane komórki umożliwiły stworzenie medycyny regeneracyjnej.

ABSTRACT

Stem cells are capable of self-renewal of their population and differentiation into specialized cells. There are several “niches” in the skin: 1) interfollicular stem cells – responsible for skin regeneration after injury; 2) in the hair follicle as follicular stem cells (“bulge”) and mesenchymal stem cells in the hair bulb and follicular papilla; 3) stem cells of mesodermal origin associated with blood vessels, giving rise to fibroblasts and myofibroblasts; and 4) melanocyte stem cells. Treatment with stem cells of skin diseases is still considered experimental. Intensive research is being carried out on their use in treating dystrophic epidermolysis bullosa, systemic lupus erythematosus, vitiligo, different types of alopecia and ulcers and slow-healing wounds. Stem cells due to their flexibility and ability to differentiate into other specialized cells create the possibility for regenerative medicine.

WPROWADZENIE

Spośród wszystkich komórek organizmu komórki macierzyste mają wyjątkowe właściwości – są zdolne zarówno do samoodnawiania własnej populacji, jak i różnicowania się w komórki wyspecjalizowane. Odgrywają ważną rolę w rozwoju zarodkowym i płodowym, podczas wzrostu organizmu, a także odpowiadają za regenerację tkanek. Komórki macierzyste klasyfikowane są ze względu na pochodzenie (zarodkowe, płodowe, organizmów dorosłych) lub ze względu na potencjał różnicowania:

- komórki totipotencjalne (zdolne do różnicowania się we wszystkie tkanki, które tworzą ludzkie ciało, w tym łożysko i błony komórek embrionalnych – totipotencjalną komórką jest zygota),
- komórki pluripotencjalne (mogą się różnicować w komórki pochodzące z różnych listków zarodkowych: ektodermy, mezodermy, endodermy),
- komórki multipotencjalne (mogą dać początek komórkom pochodzącym tylko z jednego listka zarodkowego i mają mniejszy zakres różnicowania się, np. z ektodermy powstają neurony, nabłonki, komórki gruczołowe, a z mezodermy – komórki mięśniowe),
- komórki unipotencjalne (mogą wytworzyć tylko jeden typ komórek, np. komórki warstwy podstawnej naskórka regenerujące keratynocyty) [1–3].

Skóra, obok szpiku kostnego, jest niewyczerpanym źródłem komórek macierzystych. Są one łatwe do pozyskania, a dodatkowo, jako komórki autologiczne, umożliwiają uniknięcie powikłań, takich jak reakcja immunologiczna przeciwko allogenicznemu przeszczepowi (ang. *graft versus-host* – GVH) [1].

Skóra przez całe dorosłe życie nieustannie się odnawia, a mieszek włosowy podlega stałemu cyklowi wzrostu i degeneracji [4]. Rolą komórek macierzystych w skórze jest odnowa puli komórek naskórka w warstwie podstawnej (wymiana komórek przez asymetryczny podział) oraz przydatków skóry, regeneracja uszkodzonej skóry, mają one też zdolność do wytworzenia innych typów komórek [5, 6].

TYPY KOMÓREK MACIERZYSTYCH W SKÓRZE

Komórki macierzyste zajmują w organizmie specjalne miejsca rezerwarowe, tzw. nisze, które zapewniają im odpowiednie środowisko funkcjonalne. Uważa się, że nisza to nie tylko lokalne środowisko komórki macierzystej, lecz także sąsiadujące z nią komórki oraz macierz zewnątrzkomórkowa. Ponadto nisza dostarcza wiele czynników kontrolujących liczbę komórek macierzystych, ich proliferację oraz decydujących o ich końcowym zróżnicowaniu [7, 8].

W skórze wyróżnia się następujące nisze komórek macierzystych:

1. Pochodzenia ektodermalnego (ang. *interfollicular stem cells*) – występują w naskórku, w pobliżu błony podstawnej. Ich głównym zadaniem jest odnowa naskórka po urazach. Stanowią 5–10% puli keratynocytów. Tworzą one tzw. jednostkę epidermalną (ang. *epidermal proliferation unit*), która składa się z komórek potomnych, będących wynikiem proliferacji około 10 komórek podstawnych oraz klonogennej komórki w centrum, otoczonej przez komórki potomne ponadpodstawne i korneocyty [6]. Komórki macierzyste naskórka wyróżnia wysoka ekspresja białka p63, $\beta 1$ oraz $\alpha 6$ integryny, nestyny, przy jednoczesnej niewielkiej ekspresji receptorów dla EGF (ang. *epidermal growth factor*) i transferyny [6, 9].
2. Komórki macierzyste w mieszku włosowym (ang. *follicular stem cells*). W zewnętrznej osłonce włosa, która powstała na skutek wpuklenia naskórka do skóry właściwej, obecne jest „wybrzuszenie” (ang. *bulge*). Rejon ten stanowi miejsce przyczepu mięśnia przywłosnego, a jednocześnie niszę epitelialnych komórek macierzystych. Stanowią one przez całe życie organizmu pulę komórek służących do odbudowy nie tylko włosa, lecz także gruczołu łojowego oraz naskórka [6, 9]. Drugą ważną grupą komórek macierzystych są mezenchymalne komórki macierzyste, które zlokalizowano w torebce włóknistej i w brodawce włosa. Mają one potencjał regeneracji nie tylko do komórek hematopoetycznych, lecz także mogą różnicować się w komórki tłuszczowe, mięśniowe i kostne [6, 7]. W obrębie mieszka włosowego obecne są również komórki o potencjale zbliżonym do komórek embrionalnych – są to komórki wywodzące się najprawdopodobniej z grzebienia nerwowego. Wykazują one ekspresję nestyny, CD34 i CD49f. Są zdolne do regeneracji m.in. neuronów, komórek glejowych i melanocytów [6, 9, 10]. Interakcja między powyższymi typami komórek macierzystych odgrywa rolę w cyklu wzrostu włosów [10] (ryc. 1).
3. Komórki pochodzenia mezodermalnego – są one ściśle związane z naczyniami krwionośnymi, dają początek fibroblastom i miofibroblastom. Ich rolą są procesy naprawy i regeneracji tkanek miękkich, mięśniowo-szkieletowych oraz naczyń [5, 11].
4. Komórki macierzyste melanocytów (ang. *melanocyte stem cells* – MelSCs). Prawidłowe funkcjonowanie melanocytów w skórze i włosach zależy od populacji ich komórek macierzystych. Zlokalizowane są one w stanie spoczynku w obszarze „wybrzuszenia” mieszka włosowego, który stanowi rezerwar melanocytów. Po migracji do naskórka MelSCs ulegają zróżnicowaniu do melanocytów produkujących barwnik w melanosomach [12].

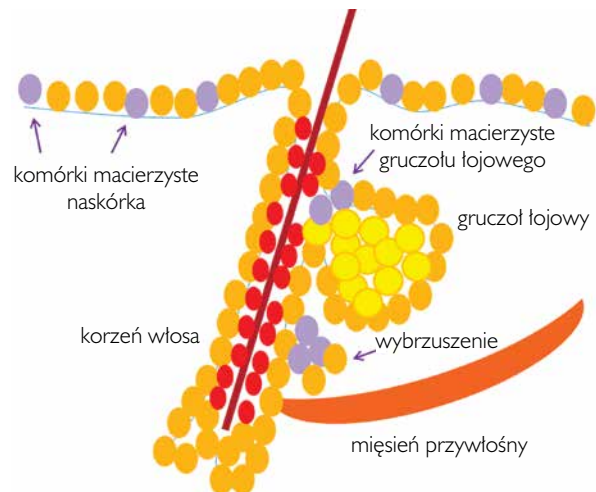
ROLA KOMÓREK MACIERZYSTYCH SKÓRY W REGENERACJI INNYCH TKANEK

W licznych badaniach na modelach zwierzęcych oraz *in vitro* wykazano potencjał i plastyczność komórek macierzystych skóry. Dodatkowo pochodzenie z ektodermy umożliwiło wykorzystanie ich w terapii komórkowej urazów innych narządów, np. rdzenia kręgowego. Naukowcom z Uniwersytetu w Newcastle udało się przekształcić komórki macierzyste skóry w osteocyty i melanocyty [13]. Od 2006 roku wykorzystywana jest metoda genetycznego przeprogramowania fibroblastów skóry *in vitro* tak, aby mogły cofnąć się do etapu niedojrzałego oraz niezróżnicowanego i były w stanie rozwijać się w różne linie komórkowe. Nazwano je indukowanymi pluripotencjalnymi komórkami (ang. *induced pluripotent stem cells* – iPSCs) [14]. Udało się również *in vitro* przekształcić fibroblasty w progenitorowe komórki hematopoetyczne bez konieczności ingerencji genetycznej, a tylko za pomocą stymulacji określonymi cytokinami. W ten sposób można uzyskać pułę granulocytów, monocytów, megakariocytów oraz linię erytrocytów bez konieczności przeszczepu mezenchymalnych komórek macierzystych ze szpiku kostnego [15]. Odkrycia te pozwoliły na rozwój nowej gałęzi nauki – medycyny regeneracyjnej, która opiera się na biologii komórek macierzystych, rozwoju i regeneracji, a w przyszłości może nawet zastąpić przeszczepianie narządów [10].

Indukowalne pluripotencjalne komórki macierzyste

W 2006 roku japońscy naukowcy przeprogramowali genetycznie komórki z ogona myszy w taki sposób, aby powróciły do etapu, w którym zachowują się jak zarodkowe komórki macierzyste. Proces ten wywołano poprzez dodanie do genomu wirusa czterech genów, które następnie dołączono do DNA dojrzałych komórek skóry. W ten sposób powróciły one do etapu zarodkowych komórek macierzystych o właściwościach samoodnawiania oraz zdolności różnicowania się do każdego rodzaju tkanki [16].

W 2007 roku rozpoczęto wytwarzanie tych komórek do celów badania mechanizmów patofizjologicznych i testowania nowych leków. Dzięki temu unika się konfliktów etycznych, jak w przypadku zastosowania embrionalnych komórek macierzystych. Ponadto mogą być one uzyskiwane od danego pacjenta i stanowić źródło do autologicznej terapii komórkowej. Eliminuje to ryzyko odrzucenia przeszczepu i zwiększa szanse powodzenia transplantacji. W specjalnie przygotowanych podłożach z dodatkami odpowiednich czynników wzrostu uzyskano z iPSCs keratynocyty i melanocyty [17].



Rycina 1. Źródła komórek macierzystych w naskórku i mieszkach włosowych [5]

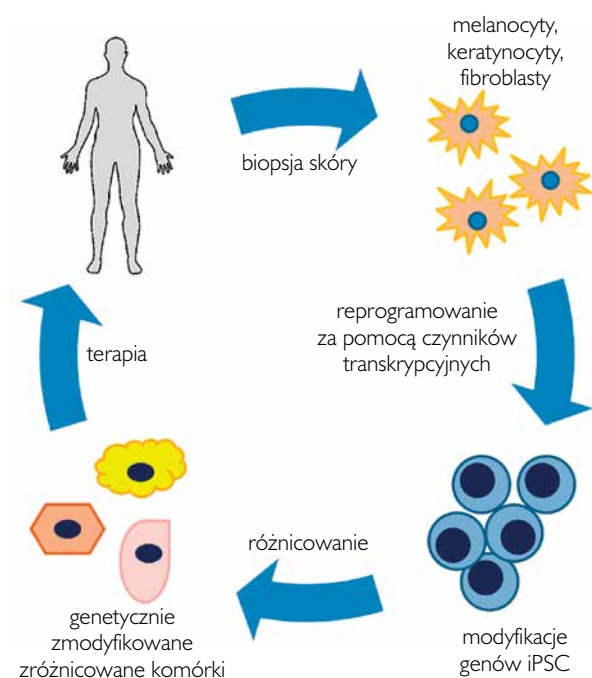
Figure 1. Sources of stem cells in the epidermis and hair follicle [5]

Prowadzone są również badania nad wykorzystaniem iPSCs w genetycznie uwarunkowanych chorobach skóry spowodowanych przez mutację pojedynczego genu, takich jak *xeroderma pigmentosum*, wrodzone pęcherzowe oddzielanie się naskórka, niektóre odmiany rybiej łuski. Indukowalne pluripotencjalne komórki macierzyste poprzez homologiczną rekombinację mogą skorygować defekt danego genu [17].

Udało się także uzyskać m.in. linie komórek podobnych do komórek mięśniowych serca i komórek wątroby. Zastosowano je w terapii cukrzycy typu 1, choroby Alzheimera oraz ataksji mózdzkowej [18] (ryc. 2).

Mezenchymalne komórki zrębu tkanki tłuszczowej (ang. *adipocyte stem cells* – ADSCs)

Tkankę tłuszczową białą i brunatną zasiedlają somatyczne komórki macierzyste pochodzenia mezenchymalnego [19]. Jest ona tanim, nieograniczonym rezerwuarem komórek macierzystych – z 300 ml tkanki tłuszczowej uzyskuje się $2-3 \times 10^8$ ADSCs, czyli od 100 do 1000 razy więcej niż mezenchymalnych komórek macierzystych ze szpiku kostnego [11, 20]. Dodatkowo można je w łatwy sposób pozyskać z aspiratów liposukcji lub podskórnych fragmentów tkanki tłuszczowej. Nie ma również dylematów etycznych przy ich wykorzystywaniu [21]. Jedną z głównych ich funkcji jest stymulacja angiogenezy przez różnicowanie w komórki śródbłonka. Komórki ADSCs mogą stymulować, a także same przekształcać się w fibroblasty, a w odpowiednich warunkach również w keratynocyty. Ich podanie mobilizuje inne komórki macierzyste, w tym komórki macierzyste naskórka z regionu *bulge*. Działanie to opiera się m.in. na wytwarzaniu wielu czynników wzrostu, w tym czynnika wzrostu naskórka (EGF), czynnika wzrostu



Rycina 2. Wykorzystanie pluripotencjalnych komórek skóry w terapii [17]

Figure 2. Therapeutic use of pluripotent dermal stem cells [17]

dla fibroblastów (bFGF), czynnika wzrostu dla hepatocytów (HGF), transformującego czynnika wzrostu (TGF- β), czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), czynnika wzrostu dla keratynocytów (KGF), a także cytokin, m.in. IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, TGF- α . To parakryne wydzielanie cytokin tłumaczy ich duże stężenia u osób otyłych [22]. Mezenchymalne komórki zrębu tkanki tłuszczowej mogą się różnicować również w osteoblasty, chondrocyty, miocyty oraz komórki neuronów, co daje ogromne możliwości ich zastosowania w medycynie regeneracyjnej [11, 19, 20]. Obecnie wykorzystuje się je w dermatologii estetycznej do zabiegów odmładzania skóry, wygładzania zmarszczek, lipoatrofii twarzy oraz w seksuologii (poprawiają erekcję). Opisano ich zastosowanie w leczeniu przetok okołoodbytniczych w chorobie Leśniowskiego-Crohna, przeszczepach kostnych i cukrzycy typu 1 [19, 22].

CHOROBY SKÓRY A WYKORZYSTANIE KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Terapie z wykorzystaniem komórek macierzystych w chorobach skóry nadal są uznawane za eksperymentalne.

Dystroficzna odmiana pęcherzowego oddzielania się naskórka

Obecnie prowadzi się badania nad wykorzystaniem allogenicznego przeszczepu szpiku w leczeniu

dystroficznej odmiany pęcherzowego oddzielania się naskórka (recesywnie uwarunkowany defekt kolagenu VII). Wyniki badań przedklinicznych wykazują znaczne zwiększenie ilości kolagenu VII i jego produkcji w skórze [23–25].

Wykorzystuje się także iPSCs wyizolowane od pacjentów z recesywnym dystroficznym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka. Po skorygowaniu defektu genetycznego (gen *COL7A1*) w tych komórkach podaje się je pacjentom miejscowo, uzyskując efekt gojenia zmian chorobowych. Niestety wyniki leczenia nie zawsze są doskonałe [24].

Toczeń rumieniowaty układowy

Mezenchymalne komórki macierzyste mają immunomodulujący wpływ na aktywne komórki układu odpornościowego, takie jak limfocyty T, limfocyty B, komórki NK i komórki dendrytyczne. Poprzez hamowanie wydzielania IL-4 i IFN- γ w komórkach efektorowych wpływają na konwersję humoralnej odpowiedzi Th2 do komórkowej odpowiedzi Th1 [26–28]. Dodatkowo przywracają prawidłową funkcję komórkom Treg i zmniejszają liczbę limfocytów Th17. Jako komórki alogeniczne mają niską immunogenność: niska ekspresja MHC klasy I i brak ekspresji MHC klasy II lub cząsteczek kostymulujących (CD40, CD40L, CD80 i CD86) [26, 27, 29]. Te właściwości sprawiają, że mogą być zastosowane w leczeniu chorób autoimmunologicznych.

Autologiczne krwiotwórcze komórki progenitorowe są wykorzystywane w eksperymentalnym leczeniu toczenia rumieniowatego układowego w przypadkach opornych na konwencjonalne leczenie. Podaje się je w formie wlewów dożylnych. Wyniki 4-letnich obserwacji są obiecujące (remisja u 50% chorych i poprawa funkcji nerek) [30].

Prowadzone są również badania nad wykorzystaniem mezenchymalnych komórek skóry w terapii innych schorzeń autoimmunologicznych, takich jak choroba GVH, choroba Leśniowskiego-Crohna, stwardnienie rozsiane i twardzina układowa [26, 31].

Bielactwo

Bielactwo jest zaburzeniem wywołanym przez utratę melanocytów. Autologiczne przeszczepy skóry i melanocytów stanowią opcję terapeutyczną dla pacjentów z postacią zlokalizowaną bielactwa, u których nie powiodło się leczenie farmakologiczne lub fototerapia. Zabieg ten jest oparty na koncepcji istnienia niezróżnicowanych komórek macierzystych w mieszkcu włosowym, który stanowi rezerwuuar dla melanocytów. Repigmentacja zachodzi dzięki migracji komórek macierzystych melanocytów (MeSCs), zlokalizowanych w dolnej części mieszków włosowych (w okolicach lejka – *infundibulum* – do warstwy

podstawnej). Dlatego repigmentacja rozpoczyna się okolicznie [12, 32]. Seleit i wsp. wykazali, że nawet ponad 50% MeSCs może pozostawać w obrębie lejka i „wybrzuszenia” w obszarze zmian chorobowych [33]. Pigmentacja zaczyna pojawiać się pomiędzy 4. a 5. tygodniem i trwa do 6 miesięcy, a nawet dłużej [32]. Ponieważ melanocyty rzadko podlegają mitozie bez pomocy czynników wzrostu lub czynników mitogennych, efekty podawania samych melanocytów w plamy bielacze były słabsze niż w przypadku podawania ich z komórkami naskórka w formie przeszczepów [34, 35].

Oprócz wykorzystania komórek macierzystych pochodzących z naskórka opracowuje się metody wykorzystania komórek macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej (ADSCs), które mogą być potencjalnym substytutem melanocytów w hodowlach w obecności keratynocytów. Stwierdzono lepsze efekty jednoczesnego podawania melanocytów i ADSCs, które hoduje się oddzielnie i miesza się w proporcji 1 : 1, 1 : 2 lub 1 : 3 w porównaniu z podaniem tylko czystych melanocytów [34].

Łysienie

Multipotencjalne komórki macierzyste mogą zregenerować mieszki włosowe z gruczołami łojowymi w skórze. Przy obecnym stanie wiedzy komórki macierzyste można wykorzystać do regeneracji owłosienia w kilku metodach terapeutycznych:

- 1) odwrócenia patologicznych mechanizmów przyczyniających się do utraty owłosienia (łysienie androgenowe);
- 2) regeneracji kompletnych mieszków włosowych z części mieszków włosowych (komórki zawarte w *bulge* mogą zregenerować cały włos);
- 3) neogenezy mieszków włosowych z izolowanych komórek (komórki macierzyste z brodawki włosa z komórkami macierzystymi ze skóry mogą odtworzyć struktury włosów po wszczepieniu ich w skórę nagich myszy);
- 4) neogenezy mieszków włosowych metodą inżynierii tkankowej (hodowle komórek macierzystych na pożywkach i wszczepianie ich do skóry nagich myszy) [10, 36].

Aktualnie trwają badania nad wykorzystaniem komórek macierzystych pochodzących z tkanki tłuszczowej (ADSCs) ze stymulacją czynnikami wzrostu (VEGF, HGF, PDGF i IGF-1) [37].

Owrodzenia i niegojące się rany

Nawet do 50% ciężkich, przewlekłych ran skóry nie reaguje na obecne metody leczenia. Uważa się, że fizjologicznie za odnowę naskórka odpowiadają komórki macierzyste umiejscowione wyłącznie w jego warstwie podstawnej, natomiast po uszkodzeniu skóry

w jej regeneracji biorą dodatkowo udział komórki macierzyste regionu „wybrzuszenia” mieszka włosowego, szczególnie w pierwszym etapie. Po zakończeniu procesu gojenia nie stwierdza się bowiem ich obecności w zregenerowanym naskórku. Komórki mogą być podawane pacjentom w postaci zawiesiny, nowego naskórka lub złożonego substytutu skórnoego [11, 38].

Egzogenne zastosowanie komórek macierzystych szpiku kostnego może być uznane za obiecującą metodę, wykorzystującą zdolności do samoodnawiania oraz różnicowania się w wiele typów tkanek. Mogą być zastosowane w gojeniu ran towarzyszących cukrzycy, w przebiegu niewydolności krążenia, rozległych oparzeń. Mezenchymalne komórki macierzyste mają zdolność do proliferacji przez wydzielanie czynników wzrostu, takich jak VEGF, bFGF, KGF. Wykazują efekt przeciwwzrostowy poprzez stymulację cytokin przeciwwzrostowych, jak również poprzez hamowanie szkodliwego działania cytokin prozapalnych. Ta zdolność ma szczególne znaczenie dla długotrwałego leczenia ran, gdyż nasilenie stanu zapalnego może utrudniać proces regeneracji tkanek. Oprócz stymulacji gojenia obserwuje się zmniejszoną tendencję do tworzenia zniekształcającego bliznowacenia i blizn przerostowych [11, 39, 40]. Obecnie prowadzone są badania nad wykorzystaniem w procesie gojenia ran komórek macierzystych naskórka, szpiku oraz pochodzących z tkanki tłuszczowej [41].

Populacje komórek wzbogaconych w komórki macierzyste i progenitorowe mogą być podawane pacjentowi w różnej postaci: bezpośredniej aplikacji na ranę (np. jako zawiesina), iniekcji (naczynia obwodowe), dożylnie oraz na odpowiednim rusztowaniu biologicznym. Najczęściej aplikowanymi komórkami są namnożone *in vitro* autologiczne komórki progenitorowe naskórka. Trwają również intensywne prace nad wykorzystywaniem w leczeniu ran MSCs (głównie pochodzenia szpikowego), ASCs lub HSCs [41].

Komórki macierzyste a czerniak

Wiedza na temat patofizjologii czerniaka uległa zmianie. Do tej pory sądzono, że komórki nowotworowe powstają z melanocytów. Ze względu na obecność prekursorów melanocytów w skórze postawiono hipotezę, że czerniak może również pochodzić z pozamieszkowych komórek macierzystych, modyfikowanych przez wiele szkodliwych czynników (głównie UVA i UVB). Wykorzystuje się więc komórki macierzyste w celu wyjaśnienia mechanizmów prowadzących do uszkodzenia DNA i w jego wyniku powodujących rozwój komórek czerniaka. Obecnie trwają badania kliniczne z wykorzystaniem przeszczepu komórek macierzystych układu krwiotwórczego jako adiuwantu do chemioterapii i immunoterapii u pacjentów z przerzutami czerniaka [11, 42].

PODSUMOWANIE

Komórki macierzyste dzięki plastyczności i zdolności do różnicowania się w inne wyspecjalizowane komórki stały się nadzieją w różnych dziedzinach medycyny, m.in. w leczeniu chorób uwarunkowanych genetycznie, regeneracji uszkodzonych tkanek – może w przyszłości zastąpią przeszczepianie narządów. Pozwalają ponadto na nieograniczone badania z wykorzystaniem ludzkich komórek bez konfliktu etycznego.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Singh R.K., Gaikwad S.M., Chatterjee S., Ray P.: Stem cells: the Holy Grail of regenerative medicine. [w:] Engineering in Translational Medicine. W. Cai (red.), Springer-Verlag, London, 2014, 19-69.
- Verfaillie C.M.: Adult stem cells: assessing the case for pluripotency. *Trends Cell Biol* 2002, 12, 502-508.
- Yarak S., Okamoto O.K.: Human adipose-derived stem cells: current challenges and clinical perspectives. *An Bras Dermatol* 2010, 85, 647-666.
- Blanpain C., Fuchs E.: Epidermal stem cells of the skin. *Ann Rev Cell Dev Biol* 2006, 22, 339-373.
- Herzog E.L., Chai L., Krause D.S.: Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood* 2003, 102, 3483-3493.
- Potten C.S., Booth C.: Keratinocyte stem cells: a commentary. *J Invest Dermatol* 2002, 119, 888-899.
- Joachimiak R., Bajek A., Drewa T.: Mieszki włosowe nowym źródłem komórek macierzystych. *Postepy Hig Med Dosw* 2012, 66, 181-186.
- Roh C., Tao Q., Photopoulos C., Lyle S.: In vitro differences between keratinocyte stem cells and transit-amplifying cells of the human hair follicle. *J Invest Dermatol* 2005, 125, 1099-1105.
- Liu F., Uchugonova A., Kimura H., Zhang C., Zhao M., Zhang L. i inni: The bulge area is the major hair follicle source of nestin-expressing pluripotent stem cells which can repair the spinal cord compared to the dermal papilla. *Cell Cycle* 2011, 10, 830-839.
- Asakawa K., Toyoshima K.E., Ishibashi N., Tobe H., Iwada A., Kanayama T. i inni: Hair organ regeneration via the bioengineered hair follicular unit transplantation. *Sci Rep* 2012, 2, 424.
- Ogliari K.S., Marinowic D., Brum D.E., Loth F.: Stem cells in dermatology. *An Bras Dermatol* 2014, 89, 286-292.
- Lee J.H., Fisher D.E.: Melanocyte stem cells as potential therapeutics in skin disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2014, 14, 1569-1579.
- Clewes O., Narytnyk A., Gillinder K.R., Loughney A.D., Murdoch A.P., Sieber-Blum M.: Human epidermal neural crest stem cell characterization and direct differentiation into osteocytes and melanocytes. *Stem Cell Rev* 2011, 7, 799-814.
- Teoh H.K., Cheong S.K.: Induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Malays J Pathol* 2012, 34, 1-13.
- Szabo E., Rampalli S., Risueño R.M., Schnerch A., Mitchell R., Fiebig-Comyn A. i inni: Direct conversion of human fibroblasts to multilineage blood progenitors. *Nature* 2010, 468, 521-526.
- Takahashi K., Yamanaka S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006, 126, 663-676.
- Galach M., Utikal J.: From skin to the treatment of diseases – the possibilities of iPS cell research in dermatology. *Exp Dermatol* 2011, 20, 523-528.
- Longstaff H., McDonald M., Bailey J.: Communicating risks and benefits about ethically controversial topics: the case of induced pluripotent stem (iPS) cells. *Stem Cell Rev* 2013, 9, 388-396.
- Skalska U., Kontny E., Prochorec-Sobieszek M., Maśliński W.: Intra-articular adipose-derived mesenchymal stem cells from rheumatoid arthritis patients maintain the function of chondrogenic differentiation. *Rheumatology (Oxford)* 2012, 51, 1757-1764.
- Koźlik M., Wójcicki P.: The use of stem cells in plastic and reconstructive surgery. *Adv Clin Exp Med* 2014, 23, 1011-1017.
- Kim E.H., Heo C.Y.: Current applications of adipose-derived stem cells and their future perspectives. *World J Stem Cells* 2014, 26, 65-68.
- Tobita M., Orbay H., Mizuno H.: Adipose-derived stem cells: current findings and future perspectives. *Discov Med* 2011, 11, 160-170.
- Petrof G., Abdul-Wahab A., McGrath J.A.: Cell therapy in dermatology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014, 4: pii: a015156.
- Tolar J., Wagner J.E.: Allogeneic blood and bone marrow cells for the treatment of severe epidermolysis bullosa: repair of the extracellular matrix. *Lancet* 2013, 382, 1214-1223.
- Wagner J.E., Ishida-Yamamoto A., McGrath J.A., Hordinsky M., Keene D.R., Woodley D.T. i inni: Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med* 2010, 363, 629-639.
- Carrion F.A., Figueroa F.E.: Mesenchymal stem cells for the treatment of systemic lupus erythematosus: is the cure for connective tissue diseases within connective tissue? *Stem Cell Res Ther* 2011, 11, 23.
- Chamberlain G., Fox J., Ashton B., Middleton J.: Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* 2007, 25, 2739-2749.
- Zhou K., Zhang H., Jin O., Feng X., Yao G., Hou Y. i inni: Transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cell ameliorates the autoimmune pathogenesis in MRL/lpr mice. *Cell Mol Immunol* 2008, 5, 417-424.
- Liang J., Sun L.: Mesenchymal stem cells transplantation for systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2015, 18, 164-171.
- Wang D., Zhang H., Liang J., Li X., Feng X., Wang H. i inni: Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus: 4 years experience. *Cell Transplant* 2013, 22, 2267-2277.
- Khosrotehrani K.: Mesenchymal stem cell therapy in skin: why and what for? *Exp Dermatol* 2013, 22, 307-310.
- Aziz Jalali M., Jafari B., Isfahani M., Nilforoushzadeh M.A.: Treatment of segmental vitiligo with normal-hair follicle autograft. *Med J Islam Repub Iran* 2013, 27, 210-214.
- Seleit I., Bakry O.A., Abdou A.G., Dawoud N.M.: Immunohistochemical study of melanocyte-melanocyte stem cell lineage in vitiligo; a clue to interfollicular melanocyte stem cell reservoir. *Ultrastruct Pathol* 2014, 38, 186-198.
- Lim W.S., Kim C.H., Kim J.Y., Do B.R., Kim E.J., Lee A.Y.: Adipose-derived stem cells improve efficacy of melanocyte transplantation in animal skin. *Biomol Ther (Seoul)* 2014, 22, 328-333.
- Olsson M.J., Juhlin L.: Long-term follow-up of leucoderma patients treated with transplants of autologous cultured

- melanocytes, ultrathin epidermal sheets and basal cell layer suspension. *Br J Dermatol* 2002, 147, 893-904.
36. **Balaña M.E., Charreau H.E., Leirós G.J.:** Epidermal stem cells and skin tissue engineering in hair follicle regeneration. *World J Stem Cell* 2015, 7, 711-727.
37. **Fukuoka H., Suga H.:** Hair regeneration treatment using adipose-derived stem cell conditioned medium: follow-up with trichograms. *Eplasty* 2015, 26, e10.
38. **Pikuła M., Trzonkowski P.:** Biology of epidermal stem cells: impact on medicine. *Postepy Hig Med Dosw* 2009, 63, 449-456.
39. **Li X., Hamada T., Ohata C., Furumura M., Hashimoto T.:** Potential mesenchymal stem cell therapy for skin diseases. *Exp Dermatol* 2013, 22, 515-516.
40. **Meirelles Lda S., Nardi N.B.:** Methodology, biology and clinical applications of mesenchymal stem cells. *Front Biosci* 2009, 14, 4281-4298.
41. **Pikuła M., Langa P., Kosikowska P., Trzonkowski P.:** Stem cells and growth factors in wound healing. *Postepy Hig Med Dosw* 2015, 69, 874-885.
42. **Hoerter J.D., Bradley P., Casillas A., Chambers D., Denholm C., Johnson K. i inni:** Extrafollicular dermal melanocyte stem cells and melanoma. *Stem Cells Int* 2012, 2012, 407079.

Otrzymano: 24 II 2016 r.

Zaakceptowano: 11 VII 2016 r.