

Zarodkowe komórki macierzyste, ich podobieństwo z komórkami nowotworowymi – aspekty praktyczne i perspektywy*)

DOROTA BUKOWSKA*, BARTOSZ KEMPISTY, KATARZYNA ZAORSKA,
PIOTR ZAWIERUCHA, HANNA PIOTROWSKA**, MICHAŁ NOWICKI

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Wydziału Lekarskiego II UM, ul. Świeckiego 6, 60-781 Poznań

*Katedra Weterynarii Wydziału Hodowli i Biologii Zwierząt UP, ul. Wojska Polskiego 52, 60-628 Poznań

**Katedra Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego UM, ul. Dojazd 30, 60-631 Poznań

Bukowska D., Kempisty B., Zaorska K., Zawierucha P., Piotrowska H., Nowicki M.

Similarities between embryonic stem cells and tumor cells: Practical aspects and perspectives

Summary

This article reviews early research on embryonic stem cells and present possibilities of their application, e.g. in anticancer therapy. It also discusses the advantages and disadvantages of applying embryonic stem cells in the treatment of selected disorders.

Embryonic stem cells are characterized by pluripotency, that is, the ability to differentiate into every type of cells of a developing organism. The research of recent years has revealed considerable similarities between embryonic stem cells and cancer cells, mainly in terms of the presence of common surface antigen molecules. However, a great potential of embryonic stem cells for biomedical applications is combined with a risk of their differentiation into cancer. Research based on animal models (e.g. mouse) has shown that directed embryonic stem-cell therapy can be used in many degenerative disorders.

Keywords: stem cells, cancers, pluripotency

Poszukiwania zarodkowych komórek macierzystych oraz ich podobieństw z komórkami nowotworowymi miały swój początek w drugiej połowie XIX wieku. W 1874 r. Durante i wsp. sformułowali pogląd, że: „elementy występujące w dojrzałym organizmie, które zachowują swoje anatomiczne zarodkowe cechy lub odzyskują swoje chemiko-fizjologiczne właściwości, mogą być identyfikowane jako generatywne elementy charakterystyczne dla każdego guza, a w szczególności dla guzów złośliwych. Takie elementy mogą pozostawać w utajonej postaci, aż do momentu stymulacji ze strony rozmaitych sygnałów, które wzmagają ich aktywność komórkową” (12). Opierając się na tej teorii wysunięto hipotezę mówiącą, że nowotwór rozwija się z grupy komórek zarodkowych, które są obecne w prawidłowych tkankach, a które mogą ulec transformacji do neoplastycznych struktur (9, 12). Müller i wsp. (20) zasugerowali, że nowotwór może pochodzić z nieprawidłowych komórek zarodkowych. Wykazano również, że komórki neoplastyczne posiadają fenotyp bardzo zbliżony do komórek zarodkowych, co, jak się wskazuje, może być wynikiem ekspresji lub reekspresji genów specyficznych dla komórek zarodkowych. Zarów-

no zarodki, jak i komórki guza charakteryzują się dużym podobieństwem antygenowym, w szczególności z uwagi na obecność angiogennych czynników wzrostu oraz podobieństw w uruchamianiu apoptotycznego szlaku śmierci komórkowej. Ponadto oba typy tych komórek mogą uniknąć zniszczenia przez system obrony immunologicznej na drodze podobnych mechanizmów. Wnioski dostarczone przez przytoczone eksperymenty stworzyły podstawę koncepcji mówiącej, że szczepienia ochronne dorosłych zwierząt skierowane przeciw materiałowi zarodkowemu/płodowemu mogą skutkować krzyżową immunologiczną reakcją przeciwnowotworową.

W opracowaniu przedstawiono dane piśmiennictwo dotyczące podobieństwa pomiędzy zarodkowymi komórkami macierzystymi a komórkami nowotworowymi. Szczególną uwagę skupiono na możliwościach aplikacyjnych zarodkowych komórek macierzystych w terapii przeciwnowotworowej.

Podobieństwo antygenowe pomiędzy zarodkami a komórkami nowotworowymi

Pod koniec XIX w. powszechna była hipoteza sformułowana przez Savory’ego i wsp. (25), którzy stwierdzili, że „żeby zrozumieć procesy odpowiedzialne za

*) Publikacja realizowana w ramach projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (nr umowy N R13 0006 06/2009).

powstanie nowotworu, należy na początku skupić się nad poznaniem mechanizmów związanych z prawidłowym wzrostem i rozwojem”. Późniejsze eksperymenty wykazały, że iniekcja komórek płodowych do organizmu dorosłej myszy spowodowała odrzucenie przeszczepionego nowotworu (26). Ponadto wykazano, że prawdopodobny mechanizm odpowiedzialny za efektywność tego „szczepienia” wynikał z podobieństwa antygenowego pomiędzy tymi dwoma typami komórek. Hipoteza ta została potwierdzona przez eksperymenty, w których myszy były immunizowane komórkami zarodkowymi/płodowymi. Następnie osobnikom tym przeszczepiano komórki nowotworowe, których transformację uzyskiwano na drodze działania kancerogennych związków chemicznych. W wielu przypadkach zaobserwowano znaczące zahamowanie wzrostu guza. Sugeruje się, że pierwszą hipotezę na temat obecności wspólnych antygenów zarówno w zarodkach, jak i komórkach nowotworowych, sformułował Hirschfeld (15, 16). Na początku sugerowano, że mechanizm reakcji krzyżowej jest ograniczony wyłącznie do nowotworów wywodzących się z przewodu pokarmowego. Wykazano między innymi, że immunizacja królików ekstraktem komórek pochodzących z ludzkiego guza żołądka/jelita wywołuje produkcję przeciwciał, które po immunoadsorpcji przeciw komórkom normalnego jelita wykazywały reakcję krzyżową z komórkami guza typu *adenocarcinoma* oraz zarodkowymi/płodowymi komórkami tworzącymi jelito i trzustkę. Antygeny odpowiedzialne za ten mechanizm określane były później jako antygeny nowotworowo-zarodkowe (1, 19, 20). Wyniki kolejnych eksperymentów wykazały, że w ponad 80% przypadków surowicy pochodzącej z tych typów guza oraz w surowicy kobiet ciężarnych (w pierwszych dwóch trymestrach ciąży) wykazano reakcję krzyżową wspólnych antygenów (1). Późniejsze badania wskazywały, że określane jako antygeny typu „onco-fetal” wykazują duże podobieństwo i uniwersalność. Ponadto, przeciwciała rozpoznające antygeny typu „onco-fetal” są również produkowane u innych gatunków ssaków. Stonehill i Bendich (27) wykazali, że królicze przeciwciała antysurowicze skierowane przeciwko 9-dniowemu myszemu zarodkowi wykazywały reakcję krzyżową z ponad 72 guzami wywodzącymi się z 12 różnych typów tkanek. Przeciwciała antysurowicze rozpoznawały także ekstrakt zarodkowy/płodowy oraz, co było nietypowe, także ekstrakt z dorosłej skóry. Wykazano również, że króliki immunizowane komórkami pochodzącymi z chemicznie indukowanego guza występującego u świni wykształcały przeciwciała wykazujące reakcję krzyżową zarówno z guzem, jak i komórkami zarodkowymi świni (5). Badania te zostały potwierdzone także przez innych autorów (4, 6, 8). Wyniki przytoczonych powyżej eksperymentów pokazują duże podobieństwo pomiędzy komórkami guza, mogącego wywodzić się z wielu typów tkanek, a komórkami zarodkowymi. W ciągu ostatnich kilku lat ukazało się wiele prac identyfikujących antygeny związane z guzem, wspólne zarówno dla komórek guza, jak

i komórek zarodkowych. Wśród najważniejszych wymienia się; nowotworowo-zarodkowy antygen (cancer-embryonic antigen, CEA), antygen specyficzny dla komórek prostaty (prostate-specific antigen, PSA), antygen związany z guzem jąder (cancer/testis antigen, CTA), ludzki laktogen łożyskowy (human placental lactogen, HPL), alfa-fetoproteine alpha-fetoprotein, AFP), ludzką podjednostkę beta gonadotropiny kosmówkowej (human beta chorionic gonadotropin, HCG) oraz łożyskową fosfatazę zasadową (placental alkaline phosphatase, PLAP). Na początku lat siedemdziesiątych Ambrose i wsp. (2, 3) stwierdzili, że przeciwciała skierowane przeciw komórkom zarodkowym wykazywały reakcję krzyżową z antygenami powierzchniowymi guza, ale także przeciwciała skierowane przeciw powierzchniowym antygenom guza wykazywały reakcję krzyżową z komórkami zarodkowymi. Autorzy ci udowodnili także, że zwierzęta będące w ciąży generują produkcję przeciwciał antynowotworowych oraz cytotoksycznych limfocytów zdolnych do niszczenia komórek nowotworowych zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Wyniki tych eksperymentów wykazały, że dorosłe zwierzęta mogą być przynajmniej częściowo immunizowane napromieniowanymi komórkami zarodkowymi skierowanymi przeciwko wielu typom guzów i taka odporność wynika zarówno z obecności obu typów przeciwciał, jak i cytotoksycznych limfocytów, zdolnych do niszczenia komórek nowotworowych.

Źródła komórek macierzystych

Najbardziej wszechstronnymi komórkami macierzystymi u człowieka są ludzkie zarodkowe komórki macierzyste (human embryonic stem cells, hESCs). Charakteryzują się one pluripotencją i nieśmiertelnością, choć wydajność klonowania ludzkich linii zarodkowych komórek macierzystych jest wciąż niska. Po raz pierwszy udało się je wyizolować w 1998 r. z warstwy komórek wężła zarodkowego z 5-dniowych blastocyst (30). Blastocysty są zaś pozyskiwane z nadwyżkowych zarodków otrzymanych w wyniku zapłodnień *in vitro*, po uprzedniej pisemnej zgodzie ich właścicieli/rodziców. Jako materiał do izolacji hESCs posłużyć mogą także zarodki we wcześniejszych stadiach niż w stadium blastocysty (18), jak również grzebienie płciowe 5-9-tygodniowych zarodków. W warunkach fizjologicznych z komórek macierzystych pozyskanych z grzebieni płciowych takich zarodków wykształcają się komórki jajowe bądź plemniki. Choć w pełni pluripotentne, komórki te charakteryzuje jednak spontaniczne odróżnicowywanie się w czasie długotrwałych hodowli *in vitro*, co uniemożliwia zdolność pełnego zbadania ich potencjału (31). Obok przeszkód metodologicznych oraz nadal jeszcze niepełnej wiedzy na temat natury i biologii komórek macierzystych istnieje także szereg kontrowersji i wątpliwości natury etycznej. Dlatego też wciąż poszukuje się nowych, alternatywnych źródeł oraz metod uzyskiwania komórek macierzystych. Z powodzeniem stosowana jest biopsja pojedynczej komórki zarodka, na podobieństwo badania preimplantacyjne-

go, umożliwiającą pobranie jednego blastomeru z wielokomórkowego zarodka o totipotentnych właściwościach, bez konieczności jego uśmiercania (18). Inną metodą jest otrzymywanie zarodków na drodze partenogenezy, polegającej na chemicznym wzbudzeniu i skierowaniu niezapłodnionej komórki jajowej na drogę podziałów (23). Zarodki otrzymane na drodze partenogenezy posiadają niezróżnicowany, podwójny zestaw chromosomów dawcy komórki jajowej, co hamuje żywotność powstałego z niej zarodka, jednak ma to także zalety; partenogenetyczny zarodek charakteryzuje tylko jeden zestaw antygenów, a to zwiększa z kolei szansę zastosowania pozyskanych z niego komórek somatycznych, zmniejszając tym samym możliwość ich odrzucenia przez organizm pacjenta, dlatego poszukiwania źródeł komórek macierzystych skupiają się obecnie na wykorzystaniu zasobów samego organizmu ludzkiego, do których należą przede wszystkim tzw. dorosłe komórki macierzyste, jak krwiotwórcze komórki szpiku kostnego czy spermatogonia pozyskane z ludzkich jąder (10). Coraz większe zainteresowanie wzbudza w ostatnich latach także ludzka krew pępowinowa, będąca źródłem tzw. płodowych komórek macierzystych.

Dotychczas wygenerowano setki linii ludzkich zarodkowych komórek macierzystych. W 2004 r. w Wielkiej Brytanii powstał pierwszy bank komórek hESCs. Ustalono także szereg kryteriów, jakie komórki te muszą spełniać, by zostać uznanymi za pluripotentne. Przede wszystkim, komórki te muszą być zdolne dać początek każdej linii komórkowej ciała ludzkiego, zatem być w stanie wytworzyć, po wprowadzeniu ich do tkanki dorosłego organizmu, potworniaka (teratoma – guz będący bezładną mieszaniną tkanek zbudowanych z komórek wywodzących się ze wszystkich trzech listków zarodkowych). Komórki takie powinny również wykazywać zdolność do niezliczonej ilości podziałów.

Jądrowe przeprogramowanie i indukowanie pluripotencji

Przeprogramowanie jądrowe (także przeróżnicowanie) jest to proces polegający na zmianie w profilu ekspresji genów dojrzałej komórki somatycznej w kierunku, który pozwoli na uzyskanie komórek zdolnych do podziałów i wytworzenie komórek odmiennego typu (14). Wiele badań skupia się zatem na odróżnicowaniu dojrzałych komórek somatycznych w kierunku uzyskania pluripotentnych komórek zdolnych do wytworzenia linii komórkowej innego rodzaju niż linia wyjściowa. Działanie takie obrazuje metoda określana jako transfer jądra komórki somatycznej (SCNT, somatic cell nuclear transfer), polegający na iniekcji jądra dojrzałej komórki somatycznej do pozbawionego uprzednio własnego jądra niezapłodnionego oocytu (13). Komórka jajowa z diploidalnym jądrem dawcy podejmuje podziały podobnie do zwykłego zarodka. Komórki somatyczne pochodzące z takiego zarodka są zatem genetycznie zgodne z komórkami dawcy jądra, poza mitochondrialnym DNA, które pochodzi z komórki jajowej, dlatego

też metoda ta jest często określana mianem klonowania terapeutycznego. Inną metodą jest fuzja komórek z komórkami macierzystymi, w wyniku czego powstają komórki nabierające pewnych cech komórek macierzystych (11).

Coraz większe zainteresowanie oraz nadzieje wzbudza w ostatnich latach postęp w reprogramowaniu komórek i otrzymywane na jego drodze indukowane pluripotentne komórki macierzyste (iPSCs, induced pluripotent stem cells). W 2006 r. po raz pierwszy otrzymano iPSCs przy użyciu mysich fibroblastów (29). Obecnie indukowane w ten sposób komórki macierzyste uzyskać można zarówno z komórek mysich, jak i ludzkich (28, 32), uzyskując komórki specyficzne dla indywidualnego pacjenta (22).

Możliwe jest również wyprodukowanie komórek odróżnicowanych na drodze wprowadzenia do dojrzałych komórek wektorów wirusowych, umożliwiających transkrypcję głównych czynników odpowiadających za proliferację oraz za utrzymanie komórki w stanie pluripotentnym (29). Do czynników tych należą geny: Oct4, Sox2 a także c-Myc, Klf4, Nanog i Lin28. iPSCs charakteryzują się cechami komórek macierzystych, w tym morfologią, ekspresją markerów powierzchniowych, zdolnością wzrostu oraz „znacznikami” epigenetycznymi (metylacją i acetylacją histonów), charakterystycznymi dla komórek pluripotentnych (28, 32). Komórki te są ponadto zdolne do wytworzenia komórek wszystkich trzech listków zarodkowych *in vitro* i *in vivo*. Wykazano, że mysie iPSCs wstrzyknięte do mysich blastocyst uczestniczyły w rozwoju zarodka (29).

Zarodkowe komórki macierzyste – perspektywy

Zarodkowe komórki macierzyste (ESC) już od czasu ich wyizolowania w 1981 r. stanowią źródło niezliczonych aplikacji biomedycznych. Dzięki znacznemu rozwojowi biologii molekularnej, inżynierii genetycznej oraz lepszemu zrozumieniu działania systemu aktywacji genów obecne kierunki wykorzystania zarodkowych komórek macierzystych skupiają się wokół takich dziedzin, jak: medycyna regeneracyjna, terapia komórkowa, terapia antynowotworowa, toksykologia oraz transplantologia. Cho i wsp. (7) zaproponowali protokół pozwalający z dużą wydajnością przetransformować zarodkowe komórki macierzyste w neurony dopaminergiczne, których zastosowanie w terapii choroby Parkinsona może stać się alternatywą dla obecnych farmakologicznych metod leczenia. Badania przeprowadzone na szczurach z wyindukowanym uszkodzeniem rdzenia kręgowego wykazały znaczną poprawę zdolności motorycznych zwierzęcia po przeszczepie komórek progenitorowych oligodendrocytów uzyskanych z ESC (17). Dwukrotnemu zwiększeniu uległ także procent remielinizacji neuronów w porównaniu z grupą kontrolną nie poddaną przeszczepowi, gdzie regeneracja następowała spontanicznie. Potencjalne korzyści z zastosowania ESC widać w transplantologii, gdzie podstawowym problemem nadal pozostaje aktywność immunologiczna gospodarza. Wykorzystanie komórek

macierzystych może stać się „kluczem” do rozwiązania tego problemu, ponieważ komórki te nie posiadają układu antygenowego na powierzchni błony komórkowej.

Wzbogacenie toksykologii o osiągnięcia genomiki, proteomiki oraz metabolomiki pozwala na włączenie do tej dziedziny ESC jako modelu badania toksyczności rozwojowej. Wykorzystując ECS Robinson i wsp. (24) przebadali wpływ metylorteci na rozwój komórkowy, a także porównali model ECS do wyników uzyskanych z badań na innych modelach. Wyniki tych badań pozwoliły na wskazanie 53 genów zaangażowanych w odpowiedź związaną z działaniem metylorteci. Wykorzystanie macierzystych linii komórkowych w badaniach toksykologicznych podyktowane jest także wprowadzeniem europejskich rozporządzeń dotyczących badań nad zwierzętami (REACH) oraz rosnącą presją społeczną na zaprzestanie wszelkich testów na zwierzętach.

Zastosowanie zarodkowych komórek macierzystych wydaje się nieograniczone. W celu wykorzystania ESC należy uzyskać wysoko wydajną, czystą hodowlę, ponieważ w przeciwnym przypadku istnieje ryzyko wystąpienia transformacji nowotworowej w organizmie poddanym przeszczepowi. Aktualne metody zwalczania transformacji nowotworowej komórek macierzystych oparte o transformacje „genem samobójcy”, np. kinazą tymidyny oraz podawanie gancyklowiru, pozwalają zniwelować ten problem. Jednak zastosowanie ESC w szeroko rozumianej terapii komórkowej wymaga całkowitego wyeliminowania tego zagrożenia. Oprócz ograniczeń technicznych kontrowersje wzbudza także możliwość wykorzystania ECS do klonowania oraz sposób pozyskiwania tych komórek.

Podsumowując, zarodkowe komórki macierzyste posiadają nieograniczone możliwości zastosowania, jednak pełne zrozumienie ich natury wymaga dalszych badań, co pociąga za sobą potrzebę uświadamiania oraz akceptacji opinii publicznej. Wykorzystanie komórek macierzystych znalazło się między możliwościami nauki a kontrowersjami natury etycznej. Pogodzenie tych dwóch sfer jest warunkiem koniecznym dalszego postępu tej dziedziny badań.

Piśmiennictwo

- Alexander P., Fairley G. H.: Cellular resistance to tumours. *Br. Med. Bull.* 1967, 23, 86-92.
- Ambrose K. R., Anderson N. G., Coggin J. H.: Interruption of SV40 oncogenesis with human foetal antigen. *Nature* 1971, 233, 194-195.
- Ambrose K. R., Anderson N. G., Coggin J. H. Jr.: Cytostatic antibody and SV40 tumour immunity in hamsters. *Nature* 1971, 233, 321-324.
- Baldwin R. W., Glaves D., Vose B. M.: Embryonic antigen expression in chemically induced rat hepatomas and sarcomas. *Int. J. Cancer* 1972, 10, 233-243.
- Borsos T., Richardson A. K., Ohanian S. H., Leonard E. J.: Immunochemical detection of tumor-specific and embryonic antigens of diethylnitrosamine-induced guinea pig tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 1973, 51, 1955-1990.
- Brawn R. J.: Possible association of embryonal antigen(s) with several primary 3-methylcholanthrene-induced murine sarcomas. *Int. J. Cancer* 1970, 6, 245-249.
- Cho M. S., Lee Y. E., Kim J. Y., Chung S., Cho Y. H., Kim D. S., Kang S. M., Lee H., Kim M. H., Kim J. H., Leem J. W., Oh S. K., Choi Y. M., Hwang D. Y., Chang J. W., Kim D. W.: Highly efficient and large-scale generation of functional dopamine neurons from human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008, 105, 3392-3397.
- Coggin J. H., Ambrose K. R., Anderson N. G.: Fetal antigen capable of inducing transplantation immunity against SV40 hamster tumor cells. *J. Immunol.* 1970, 105, 524-526.
- Conheim J.: Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Ein Handbuch für Ärzte und Studierende, T. 2, Hirschwald, Berlin 1880, s. 634-654.
- Conrad S., Renninger M., Hennenlotter J., Wiesner T., Just L., Bonin M., Aicher W., Bühring H. J., Mattheus U., Mack A., Wagner H. J., Minger S., Matzkies M., Reppel M., Hescheler J., Sievert K. D., Stenzl A., Skutella T.: Generation of pluripotent stem cells from adult human testis. *Nature* 2008, 456, 344-349.
- Cowan C. A., Atienza J., Melton D. A., Eggan K.: Nuclear reprogramming of somatic cells after fusion with human embryonic stem cells. *Science* 2005, 309, 1369-1373.
- Durante F.: Nesso Fisi-patologico tra la Struttura dei Nei Materni e la Genesi di alcuni Tumori Maligni. *Archivio di Memoria ed Ossevazione di Chirurgia Practica* (per F. Palasciano), Gennaio a Dicembre, Napoli 1874.
- French A. J., Adams C. A., Anderson L. S., Kitchen J. R., Hughes M. R., Wood S. H.: Development of human cloned blastocysts following somatic cell nuclear transfer with adult fibroblasts. *Stem Cells* 2008, 26, 485-493.
- Gurdon J. B., Melton D. A.: Nuclear reprogramming in cells. *Science* 2008, 322, 1811-1815.
- Hirzfeld L.: Untersuchungen über die serologischen Eigenschaften der Gewebe: über serologische Eigenschaften der Neubildungen. *Z. Immun. Forsch. Exp. Ther.* 1929, 64, 81-113.
- Hirzfeld L., Halber U., Rosenblat J. C.: Verwandtschaftsreaktionen zwischen Embryonal- und Krebsgewebe; Mesenchymembryo und Menschenkrebs. *Z. Immunitätsforsch. Exp. Ther.* 1932, 75, 209-216.
- Keirstead H. S., Nistor G., Bernal G., Totouiu M., Cloutier F., Sharp K., Steward O.: Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J. Neurosci.* 2005, 25, 4694-4705.
- Klimanskaya I., Chung Y., Becker S., Lu S. J., Lanza R.: Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature* 2006, 444, 481-485.
- Laurence D. J., Neville A. M.: Foetal antigens and their role in the diagnosis and clinical management of human neoplasms: a review. *Br. J. Cancer* 1972, 26, 335-355.
- Müller J.: Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. Reimer, Berlin 1938.
- Ostrowski K.: Medycyna oparta o komórki macierzyste. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2005, 59, 124-128.
- Raya A., Rodriguez-Piza I., Guenechea G., Vassena R., Navarro S., Barrero M. J., Consiglio A., Castellà M., Rio P., Sleep E., González F., Tiscornia G., Garreta E., Aasen T., Veiga A., Verma I. M., Surrallés J., Bueren J., Izpisua Belmonte J. C.: Disease-corrected haematopoietic progenitors from Fanconi anaemia induced pluripotent stem cells. *Nature* 2009, 460, 53-59.
- Revazova E. S., Turovets S. A., Kochetkova O. D., Kindarova L. B., Kuzmichev L. N., Janus J. D., Pryzhkova M. V.: Patient-specific stem cell lines derived from human parthenogenetic blastocysts. *Cloning Stem Cells* 2007, 9, 432-449.
- Robinson J. F., Theunissen P. T., van Dartel D. A., Pennings J. L., Faustman E. M., Piersma A. H.: Comparison of MeHg-induced toxicogenomic responses across in vivo and in vitro models used in developmental toxicology. *Reprod. Toxicol.* 2011, 32, 180-188.
- Savory W. S.: Bradshaw lecture on the pathology of cancer. *Tracts, 172 Royal College of Surgeons of England, Churchill, London 1884, s. 38.*
- Schöne G.: Untersuchungen über Karzinomimmunität bei Mäusen. *Münch. Med. Wschr.* 1906, 51, 2517-2519.
- Stonehill E. H., Bendich A.: Retrogenetic expression: the reappearance of embryonal antigens in cancer cells. *Nature* 1970, 228, 370-372.
- Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., Narita M., Ichisaka T., Tomoda K., Yamanaka S.: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007, 131, 861-872.
- Takahashi K., Yamanaka S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006, 126, 663-676.
- Thompson J. A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S. S., Waknitz M. A., Swiergiel J. J., Marshall V. S.: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1988, 282, 1145-1147.
- Turnpenny L., Brickwood S., Spalluto C. M., Piper K., Cameron I. T., Wilson D. I., Hanley N. A.: Derivation of human embryonic germ cells: an alternative source of pluripotent stem cells. *Stem Cells* 2003, 21, 598-609.
- Yu J., Vodyanik M. A., Smuga-Otto K., Antosiewicz-Bourget J., Frane J. L., Tian S., Nie J., Jonsdottir G. A., Ruotti V., Stewart R., Slukvin I. I., Thomson J. A.: Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007, 318, 1917-1929.

Adres autora: dr Bartosz Kempisty, ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań; e-mail: etok@op.pl