

ANDRZEJ SZCZEKLIK

## Medycyna regeneracyjna a mit wiecznej młodości

Asklepios, nazywany patronem lub bogiem medycyny, kształcił się w młodości u dobrego centaury Chejrona, który pierwszy siał zioła lecznicze w Grecji. Nabral takiej biegłości w sztuce lekarskiej, iż wiele lat później potrafił zażegnać najcięższe choroby. Aż wreszcie ośmielił się przywracać martwych ludzi do życia. Wówczas Zeus uderzył go piorunem. Asklepios, wskrzeszając zmarłych, przekroczył granicę ludzkiego kręgu istnienia. Za to pochłonął go ogień.

A jednak człowiek nie zaniechał marzeń, których Asklepios był uosobieniem. Przez tysiąclecia szukano kamienia filozoficznego, *quinta essentia*, *elixir vitae*, który miał wydłużać życie o setki lat, starcom przywracać młodość. „Ten mit cudownej rośliny, napoju nieśmiertelności, tajemnicy życia zakłętej w kamieniu, śniły wszystkie ludy indoeuropejskie”[1].

Nikt tego snu nie śnił mocniej niż alchemicy. Przedstawiamy ich sobie często jako poszukiwaczy złota. Ale tym wyobrażeniem łapiemy jedynie pozory. Nie ulega bowiem wątpliwości, iż współdziałając w doskonaleniu materii, alchemicy dążyli do swojej doskonałości. W ich uporczywych próbach transmutowania materii i ducha tkwi przekonanie o tym, że nieśmiertelność była kiedyś naszym udziałem, że arkana alchemii zmierzały niejako do odnalezienia drogi powrotu.

Życie bez końca, to jednak nie wszystko. Trzeba je złączyć z wieczną młodością. Inaczej czekać nas może los Sybilli Kumeńskiej. Na sklepieniu Kaplicy Sykstyńskiej jest jedną z pięciu Sybilli. Michał Anioł tylko jej dał twarz starą, pooraną zmarszczkami i niepokojem. W młodości poprosiła Apolla o nieśmiertelność. Gdy prośba została spełniona, odmówiła bogowi obiecanej nagrody – swego ciała. Dlatego bóg ją ukarał. W swej prośbie o życie wieczne zapomniała dodać, iż pragnie zachować urodę i młodość. Z upływem czasu starzała się coraz bardziej, coraz bardziej się kurczyła, aż w końcu kapłani umieścili ją w buteleczce i powiesili na ścianie. Kiedy podróżni pytali ją: „Czego sobie życzysz, Sybillo?” – odpowiadała: „Chcę umrzeć”.

---

Prof. dr hab. Andrzej Szczeklik, członek korespondent PAN, II Katedra Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum UJ; wykład wygłoszony 8 czerwca 2004 roku w ramach cyklu *Wszechznica*, zorganizowanego przez Polską Akademię Nauk i Towarzystwo Naukowe Warszawskie

W XX wieku czas życia wydłużył się niepomiaralnie. W 1900 r. wynosił on w wielu krajach Europy Zachodniej i USA – 46 lat, zaś w 2000 r. – osiągnął lat siedemdziesiąt. Około 25 lat życia dodane w jednym stuleciu! Trwają poszukiwania genów długowieczności. Bostońska kompania biotechnologiczna, złożona w znacznej części z profesorów z Harvardu, przesiewa geny zwawych staruszków, którzy przekroczyli 90. rok życia [2]. Długowieczności badanych obiektów, dopatrują się profesorowie Harvardu w sprawności enzymu, nazwanego telomerazą, która reperuje ścierające się podczas replikacji końcowe nici DNA. Ale większość uczonych patrzy już w inną stronę.



Jeżeli dziś szukamy tajemnicy wiecznej młodości, eliksiru życia, to spojrzenie nasze kieruje się na komórki macierzyste. W nich, nade wszystko, medycyna lokuje swoje nadzieje. To one miałyby być piątą esencją, spełnieniem Fausta, ratunkiem dla Sybilli Kumejskiej.

Czymże są te mityczne komórki? To pierwsze komórki, z których rozwijają się komórki wyspecjalizowane. To one dają początek komórkom mięśni, wątroby, kości, mózgu. Są pnem, z którego wyrastają gałęzie drzewa. Tę ich przewodnią cechę zawarła nazwa angielska: *stem cells* (komórki pnia). Ale i rdzeń określenia polskiego jest trafny, nawiązuje do matki, która rodzi potomstwo.

Czy można się dziwić, iż medycyna postrzegając w komórkach macierzystych panaceum na wiele trapiących nas chorób, *ultimum refugiens* przeciw starości? Wyobrażono sobie bowiem, iż gdyby wstrzyknąć je np. do uszkodzonej wątroby, to przekształcą się one w komórki wątrobowe i wątroba ulegnie regeneracji. Podobnie mogłoby być w przypadku innych narządów. Tak narodziła się medycyna regeneracyjna [3]. Ale czy rzeczywiście komórki macierzyste cechują się taką plastycznością?

Dowodu doświadczalnego dostarczyli biolodzy badając płazy [4]. Wiadomo, iż u salamandry czy aksolotla odcięty ogon lub kończyna – odrastają w kilka tygodni. Gdy chodzi o ogon, odtwarzane zostają wszystkie warstwy tworzące go, a zatem rdzeń kręgowy, chrząstki, mięśnie, skóra. Proces regeneracji można doskonale obserwować pod zwykłym mikroskopem świetlnym u młodziutkiego aksolotla, gdy ma on 2 cm długości, a ogon jego jest tak przezroczysty, iż widać pojedyncze komórki. Biolodzy wzięli komórki macierzyste z cewy nerwowej aksolotla, naznaczyli je i wstrzyknęli w miejsce odcięcia ogona. Następnie prześledzili ich losy. Badane komórki okazały się zdumiewająco plastyczne. Nie tylko odtwarzały rdzeń kręgowy, ale przekształciły się w komórki mięśni, skóry, chrząstek. A zatem z linii ektodermalnej przeszły w mezodermalną, co dotąd uważano za nieprzekraczalne tabu. Wolno więc przypuszczać, że także ludzkie komórki macierzyste cechują się taką plastycznością i pod wpływem otoczenia, a może być nim narząd, gdzie je wszczepiono – ulegną odpowiedniej transformacji.

Gdzie ich szukać? Jak je zdobyć? Drzemią one w większości naszych tkanek i narządów. Są jednak rozproszone, nieliczne. Nieco więcej, choć wciąż niewiele, jest ich we krwi. Ich kopalnię stanowi natomiast szpik kostny. W nim żyją komórki macierzyste, z nich rozwijają się pozostałe komórki krwi – czerwone, białe i wszystkie inne. Z szpiku komórki macierzyste przedostają się do krwi i najpewniej osiadają, w niektórych, przynajmniej, narządach.

Jak to się jednak dzieje, że komórki macierzyste szpiku nie przekształcą się w formy zróżnicowane i nie znikną? Mają one wbudowany specjalny mechanizm, który sprawia, iż jedna z komórek potomnych, powstających podczas podziału, zachowuje cechy rodzica, podczas gdy druga ewoluje w kierunku erytrocytu, leukocyту itp. – czyli różnicuje się. Niezwykle to zjawisko powtarza się za każdym razem, przy każdym podziale, pozostając pod kontrolą specjalnego mechanizmu genetycznego [3, 5, 6].

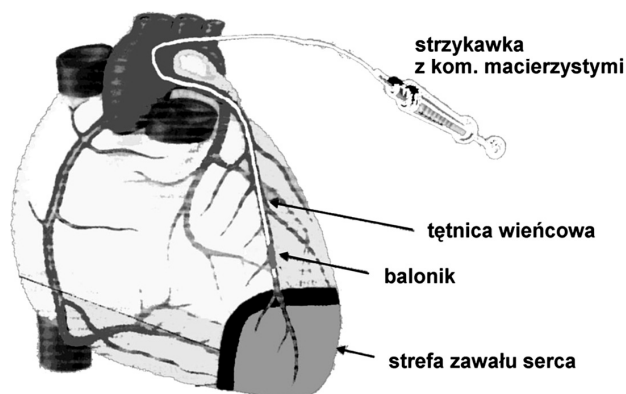
Pierwszym, któremu wszczepiono komórki macierzyste do serca, był 46-letni mężczyzna po kilku przebytych zawałach, już ze stentami w naczyniach wieńcowych i z kiepską prognozą. Lekarze z Düsseldorfu [7] pobrali z jego biodra kilka łyżeczek stołowych szpiku, zwirowali je i ekstrakt wstrzyknęli pod ciśnieniem przez cewnik do tętnicy wieńcowej, powyżej miejsca uszkodzenia mięśnia. Zabieg trwał 25 minut, chory był przytomny, żartował z operatorem. Po kilku tygodniach oceniono, iż kurczliwość mięśnia sercowego wzrosła wyraźnie.

Szacuje się, iż do kwietnia 2004 roku około 200 chorych na świecie otrzymało przeszczepy komórek do serca [8]. Większość z nich stanowili chorzy z ostrym zawałem serca, przewlekłą niewydolnością serca lub z pierwotną kardiomiopatią. Przeszczepy zastosowano zatem w przypadkach nagłych (kilka do kilkunastu dni po zawałe), jak i w narastającej, odpornej na leczenie [9-11] niewydolności krążenia. Najczęściej w użyciu są dwa sposoby wstrzykiwania komórek:

- 1) pod wysokim ciśnieniem przez tętnicę wieńcową, w której zatrzymuje się balonikiem przepływ na kilka minut, stwarzając warunki do przeniknięcia komórek do ściany tętnic (ryc. 1);
- 2) wchodząc specjalnym cewnikiem przez aortę do lewej komory, by następnie przekłuć wielokrotnie mięsień serca igłą, kanałem której spływają komórki macierzyste (ryc. 2). Próbuje się też dostępu przez żyły serca pod kontrolą ultrasonografii naczyniowej. O wiele rzadziej wstrzykuje się komórki macierzyste do żył obwodowych, gdyż brak jest wówczas pewności, iż zagnieżdżą się one w zmienionym chorobowo mięśniu serca [5, 12, 13].

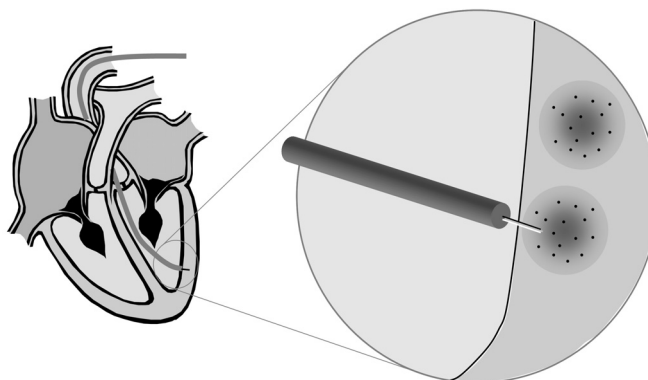
Oprócz komórek macierzystych ze szpiku, stosuje się także do przeszczepów mioblasty, będące bezpośrednimi prekursorami komórek mięśniowych. Otrzymuje się je od chorego, z mięśni szkieletowych uda. Jest to zwykle wycinek mięśnia obszernego bocznego (*m. vastus lateralis*) o obj. 1 cm<sup>2</sup>, pobrany w znieczuleniu miejscowym.

Ryc. 1. Wstrzyknięcie komórek macierzystych przez cewnik tętnicy wieńcowej – w okolicę zawału serca



Pierwsze, wyizolowane tą drogą mioblasty wstrzyknięto już w latach 2000-2001 dziesięciu chorym po zawale serca w paryskim szpitalu im. Georges Pompidou [14]. U czterech z nich wystąpiły jednak groźne arytmie komorowe, które opanowano leczeniem klasycznym. Być może przyczyną arytmii były trudności w synchronizacji przeszczepionych komórek z komórkami mięśnia sercowego. Dlatego dziś w tego typu próbach leczniczych stosuje się zapobiegawczo wlewy dożylnie z silnego leku antyarytmicznego – amiodaronu, lub wszczepia się wcześniej defibrylator. Należy podkreślić, iż w Polsce próby lecznicze z użyciem mioblastów podjęli wcześniej profesorowie poznańscy Tomasz Siminiak i Maciej Kurpisz; spotkały się one z żywym zainteresowaniem międzynarodowym [15, 16].

Ryc. 2. Wstrzyknięcie komórek macierzystych bezpośrednio do mięśnia serca (cewnik umiejscowiony w świetle lewej komory)



Ocena dotychczasowych wyników leczenia jest trudna. Szacuje się, że u wielu chorych kurczliwość mięśnia sercowego wzrosła nawet do 30% [8]. Trzeba jednak pamiętać, iż grupy badane są jeszcze bardzo nieliczne. W większości, co zresztą zrozumiałe, obserwacje nie są prowadzone z użyciem placebo ani randomizacji. Przeszczep

komórek zwykle połączony jest z rewaskularyzacją (angioplastyka, stentowanie) i rozróżnienie korzystnego efektu tych zabiegów może być wręcz niemożliwe. Nie mniej, jednak entuzjazm jest ogromny i rozpoczęto już przygotowania do przeprowadzenia kontrolowanej próby klinicznej, obejmującej ok. 400 chorych, choć brak jeszcze środków na wykonanie tego przedsięwzięcia. A koszt jest niebagatelny, chodzi o 5 milionów euro [8]. Wreszcie, nie można zapomnieć o niebezpieczeństwach terapii. Wspomnieliśmy już o groźnych arytmiach po przeszczepach mioblastów. W Seulu – u 7 spośród 10 chorych po zawale serca, którym przeszczepiono komórki macierzyste ze szpiku, doszło do wyraźnego zwężenia tętnic wieńcowych i całe badanie przerwano [17]. Być może przyczyną tych niepowodzeń było użycie wysokich dawek GC-SF (*granulocyte colony-stimulating factor*), pobudzających szpik kostny przed jego pobraniem [18]. W innych badaniach powikłań tych nie odnotowano.

Prace kliniczne nad zastosowaniem komórek macierzystych skupiły się na regeneracji mięśnia sercowego. Wyjątek uczynili Japończycy, którzy opublikowali [19] wyniki leczenia miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Badania takie od ponad roku są prowadzone także w naszej Katedrze, przy współpracy z Katedrą Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego [20]. Objęły one chorych z zaawansowanym niedokrwieniem kończyn dolnych w przebiegu choroby Buergera (*thrombangiitis oblit.*,  $n = 5$ ) lub miażdżycy (*arteriosclerosis oblit.*,  $n = 4$ ). Byli to chorzy ze stałym bólem w spoczynku i niegojącymi się owrzodzeniami lub powierzchowną martwicą stóp, a w jednym przypadku – także dłoni. Pobieraliśmy u każdego z nich szpik kostny z talerza biodrowego i po krótkim przygotowaniu wstrzykiwaliśmy podskórną, w mięśnie stopy lub łydki – w co najmniej – 40 punktach. Pierwszym, uderzającym efektem było ustąpienie bólu w 24-48 godzin później, pozwalające na radykalne ograniczenie analgetyków. Towarzyszyło temu stopniowe zmniejszenie się martwicy i rozpoczęcie procesu gojenia owrzodzeń. Badania angiograficzne wykazały poprawę kliniczną, wyrażającą się poszerzeniem sieci naczyń podudzia i stopy. Poprawie uległy także u 2/3 chorych inne parametry hemodynamiczne (przepływ krwi przez mięśnie, przezskórne ciśnienie parcjale tlenu i in.). U jednej chorej toczący się proces ropny w owrzodzeniu pogłębił się i doszło do amputacji w dwa tygodnie później. U dwóch innych chorych dopiero powtórne (po upływie 1-2 miesięcy) wstrzyknięcie własnych komórek szpikowych zapoczątkowało cofnięcie się zmian. Trzeba się wyraźnie zastrzec, iż są to pierwsze – po japońskich – tego typu próby leczenia i wyciąganie daleko idących wniosków byłoby przedwczesne. Dla pogłębionej oceny potrzebne jest przeprowadzenie badań na większej grupie chorych – w warunkach podwójnie ślepej próby; rozpoczęliśmy starania o pozyskanie środków na takie badania.

Mechanizm korzystnego działania implantowanych komórek macierzystych pozostaje niejasny. Jeszcze do niedawna przyjmowano niemal za pewnik, iż po wstrzyknięciu ulegają one transformacji w komórki danego narządu. Podane zatem do mięśnia serco-

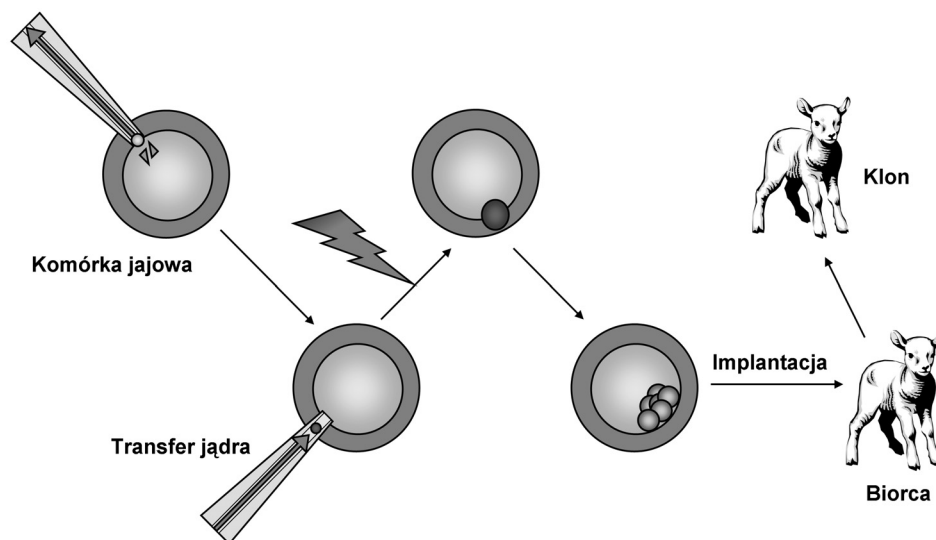
wego, przekształcałyby się w miocyty. Doświadczenia z ostatnich miesięcy, przeprowadzone na zwierzętach, nie potrafiły jednak dostarczyć dowodów na poparcie tej tezy. Koncepcja transformacji została mocno zachwiana. Być może w pewnych warunkach następuje fuzja, czyli zlanie się przybyszów (komórki macierzyste) z mieszkańcami (komórki narządu) [21, 22]. Coraz częściej przypuszcza się, że istotną rolę odgrywa tworzenie nowych naczyń, angiogeneza. Komórki macierzyste, ich produkty, a może i składniki otoczenia, w którym zostają implantowane, miałyby zatem wzbudzać rozwój naczyń krwionośnych i tą drogą poprawiać ukrwienie oraz prace narządu, któremu pospieszyły z pomocą.

To, co wszczepiamy ze szpiku, jest materiałem niejednorodnym. Gdyby tak mieć komórki macierzyste czyste! Owszem mamy je. Pojawiają się one w życiu płodowym, na początku, przed stadium różnicowania. To z nich, z tych pierwotnych, zarodkowych komórek macierzystych rozwiną się później komórki serca, wątroby, mózgu i inne. Po raz pierwszy ludzkie zarodkowe komórki macierzyste otrzymano – drogą klonowania – w lutym br. w Seulu [23]. Jak tego dokonano? Z kobiecej komórki jajowej wyciśnięto jądro i w jego miejsce wprowadzono inne jądro – pobrane z komórek otaczających i odżywiających komórkę jajową. Jądro pochodziło zatem od tej samej kobiety co komórka jajowa. Następnie opracowano warunki, w których tak sklonowana komórka mogła się przez kilka dni mnożyć – aż do etapu ok. stu pochodnych. Wówczas wykonano doświadczenie które wykazało, iż powstałe komórki są rzeczywiście macierzystymi i mogą się przekształcać w wyspecjalizowane komórki narządowe. Na tym eksperymencie zakończono.

Podstawę sukcesu zespołu koreańskiego [23], będącego popisem wirtuozerii technicznej, stanowiło uzyskanie, drogą laparoskopową aż 242 komórek jajowych od 16 młodych kobiet, które zgodziły się poddać wcześniej terapii hormonalnej, wywołującej nadmierną owulację. Nikomu wcześniej nie udało się uzyskać ludzkich komórek jajowych w takiej liczbie, choć przecież technikę pozyskiwania jajeczek z kobiecych jajników stosuje się od lat dla celów zapłodnienia *in vitro*. Kim były te kobiety? Oryginalna publikacja koreańska [23] przedstawia je jako ochotniczki, które świadomie wzięły udział w badaniu, nie otrzymując za to żadnej zapłaty. Czy to możliwe, aby niektóre z nich były doktorantkami profesora Hwang Woo Suk, kierującego zespołem badawczym? Tak oświadczyła dziennikarzom jedna z doktorantek, dodając, iż powodowała nią chęć pomocy chorym dzieciom i duma narodowa [24]. Wkrótce potem odwołała swoje oświadczenie, kładąc je na karb słabej znajomości języka angielskiego. Sam Hwang powiedział krótko, iż otrzymał propozycję „ofiarowania komórek jajowych od swoich studentek, lecz odrzucił je kategorycznie”.

Wiadomości z Seulu obiegły błyskawicznie cały świat. Hwang Woo Suk i jego towarzyszy Shin Yung Moon – stali się bohaterami narodowymi Korei Płd., otrzymali dziesiątki zaproszeń na wykłady i znaleźli się natychmiast na liście najbardziej wpływowych

ludzi świata, publikowanej przez magazyn „Time”. Nastąpił nalot dziennikarzy na ich laboratoria w Seulu. Stanowią one prawdziwą fabrykę klonowania (ryc. 3), gdzie w ciszy, z zachowaniem sterylnych warunków, przy ultranowoczesnej aparaturze – pracuje blisko 100 osób.

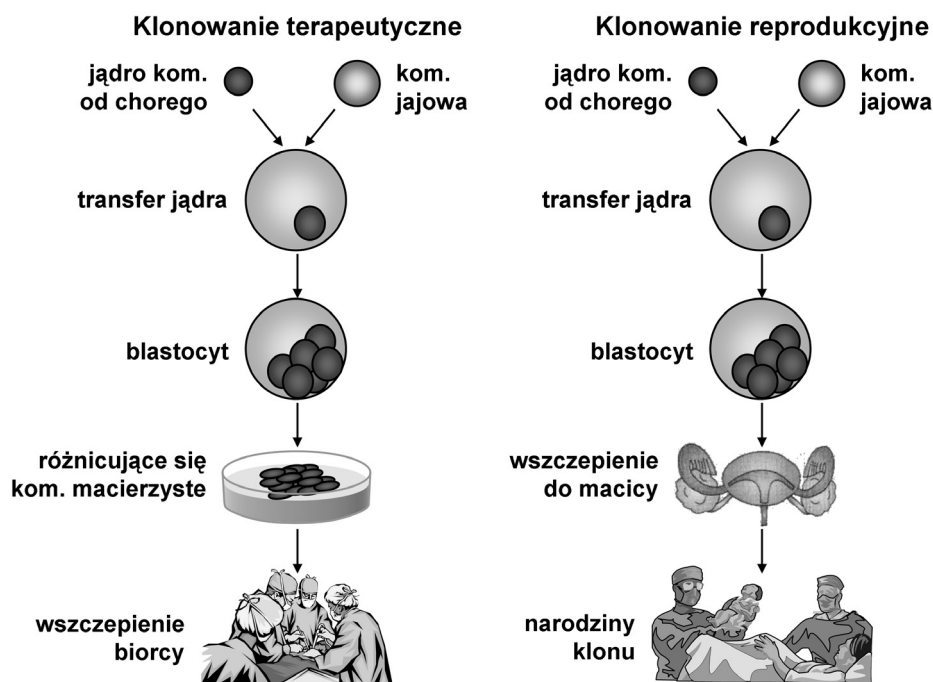


Ryc. 3. Klonowanie. Po usunięciu chromosomów z komórki jajowej (zatrzymanej w stadium rozwojowym metafazy) następuje transfer jądra od dawcy (z jego komórki somatycznej zatrzymanej w fazie cyklu G0). Po sztucznym wzbudzeniu rekonstruowanej komórki jajowej zachodzi jej podział do stadium blastocytu, który implantowany zostaje do macicy przybranej matki.

Klon, który narodzi się jest genetycznie identyczny z dawcą

Naukowcy z krajów zachodnich podkreślają z podziwem fenomenalną zręczność manualną współpracowników Hwanga i ich całkowite oddanie się pracy, która zwykle trwa od 6 do 22. Sam Hwang – pytany o źródła sukcesu swojego zespołu, odpowiedział: *No Saturdays, no Sundays, no holidays*. Nad czym aktualnie pracuje? Nad sklonowaniem bydła, które byłoby odporne na chorobę wściekłych krów i nad odtworzeniem *de novo* odmiany koreańskiej wytępnionego doszczętnie tygrysa syberyjskiego, (*Panthera tigris altaica*). Prosi, by nie pytać o aplikacje medyczne. A przecież w tym kryje się istota rzeczy.

Zespół koreański dokonał czegoś, o czym wszyscy dyskutowali od kilku lat, a co fachowo nazywa się klonowaniem terapeutycznym. Uzyskał ludzkie, zarodkowe komórki macierzyste, które niedługo wstrzyknięte mogą być chorym. Jeśli chora będzie jedna z kobiet, u której dokonano opisanego krótko powyżej klonowania, to nie będzie ona potrzebowała immunosupresji, jak to ma miejsce w transplantacji narządów, gdyż



Ryc. 4. Klonowanie terapeutyczne i reprodukcyjne

sklonowane komórki pochodzą z jej organizmu. Nie należy się jednak łudzić. Klonowanie terapeutyczne uchyliło drzwi do klonowania reprodukcyjnego. W tym ostatnim, blastule (stadium rozwojowe sklonowanego zarodka, na którym zatrzymali się Koreańczycy) wszczepiałoby się kobiecie do macicy, by urodziła sklonowanego potomka (ryc. 4).



Czy zatem rozwój biotechnologii doprowadzi w końcu do dzieci na zamówienie? Klonowanie reprodukcyjne, czyli próby zmierzające do sklonowania pełnego człowieka, są zabronione we wszystkich krajach świata. Inaczej ma się sprawa z wykorzystaniem zarodkowych komórek macierzystych do badań naukowych i w ewentualnych celach leczniczych. Źródłem ww. komórek mogą być wczesne zarodki z okresu poprzedzającego ich zagnieżdżenie się w macicy (blastocyty). Zarodki takie bywają dostępne w klinikach leczenia bezpłodności (zapłodnienie *in vitro*), gdzie otrzymuje się je nieraz w nadmiarze jako tzw. zarodki „nadliczbowe”. Są one skazane na obumarcie lub przechowywanie w stanie zamrożonym, jeśli ich rodzice przewidują dalsze ciążę. Alternatywę pozyskiwania zarodkowych komórek macierzystych stanowi ich tworzenie w drodze klonowania.



W Europie, najliberalniejszy stan prawny obowiązuje w Wielkiej Brytanii, gdzie dopuszcza się obydwie ww. możliwości, tj. wykorzystanie zarodków ludzkich w celu tworzenia hodowli (linii) komórkowych oraz tworzenie zarodków (klonowanie) dla celów badawczych. W Finlandii, Grecji, Holandii i Szwecji pozwala się na tworzenie zarodkowych linii komórek macierzystych z nadliczbowych zarodków. W Austrii, Niemczech, Francji, Irlandii, Hiszpanii – prawo zakazuje takich badań. Polski Kodeks Etyki Lekarskiej wyraźnie mówi, iż: „Lekarzowi nie wolno przeprowadzać eksperymentów badawczych z udziałem człowieka w stadium embrionalnym” [25]. Jeśli jednak nawet – jak w Stanach Zjednoczonych – rząd nie pozwala w finansowanych przez siebie jednostkach badawczych na pozyskiwanie komórek macierzystych, których skutkiem byłoby unicestwienie embrionu, to przecież zakaz ten omijają, bez kłopotów, prywatne firmy biotechnologiczne [2], lokujące dziś dziesiątki milionów dolarów w prace nad klonowaniem ludzkich zarodkowych komórek macierzystych, zwłaszcza po spektakularnym sukcesie uczonych koreańskich.

A przecież klonowanie jest wysoce nienaturalną formą rozrodu [26] i doprowadzi do równie nienaturalnych relacji między rodzicami a dziećmi. Sklonowane dziecko będzie równocześnie dzieckiem i bliźniakiem tego rodzica, po którym odziedziczy geny, zaś z drugim rodzicem – nie będzie w ogóle spokrewnione. Ten ostatni wychowywać będzie młodszy egzemplarz swojego małżonka. Entuzjaści przepowiadają już, iż przejmujemy władzę nad biologiczną stroną naszej natury, nie pozostawiając jej ślepym siłom doboru naturalnego. Znajdziemy się wówczas w „poczwórczym świecie” [27], w którym zmieszamy geny ludzkie z genami innych gatunków, tak iż nie będziemy w końcu wiedzieć, czym jest człowiek.

Czy musimy jednak pod fałszywym sztandarem wolności przyjmować ten świat? Czy musimy postrzegać siebie jako niewolników nieuchronnego postępu technicznego? Jak określić granicę, poza którą biotechnologia nie powinna ingerować w nasze organizmy? Co w końcu chcemy przed nią chronić? Istotę naszego człowieczeństwa, jądro, w którym tkwi godność człowieka i wynikające z niej prawa? Pojęcie godności człowieka, będące wątkiem przewodnim pontyfikatu Jana Pawła II, staje dziś przed nami ze zdumiewającą aktualnością. Granica, za której przekroczenie Asklepios runął rażony piorunem, istnieje, choć oczom naszym tak trudno ją dostrzec.

## Piśmiennictwo

- [1] Szczeklik A. *Katharsis*, Znak, Kraków 2002
- [2] Lawler A. *Stem cell research. Harvard enters stem cell fray*. Science. 2004; 303: 1453.
- [3] Korbling M, Estrov Z. *Adult stem cells for tissue repair – a new therapeutic concept?* N. Engl. J. Med. 2003; 349: 570-82.
- [4] Echeverri K., Tanaka E.M. *Ectoderm to mesoderm lineage switching during axolotl tail regeneration*. Science. 2002; 298: 1993-6.

- [5] Strauer B.E., Kornowski R. *Stem cell therapy in perspective*. Circulation. 2003; 107: 929-34.
- [6] Dick J.E. *Stem cells: Self-renewal writ in blood*. Nature. 2003; 423: 231-3.
- [7] Strauer B.E., Brehm M., Zeus T., Kostering M., Hernandez A., Sorg R.V., Kogler G., Wernet P. *Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans*. Circulation. 2002; 106: 1913-8.
- [8] Couzin J., Vogel G. *Cell therapy. Renovating the heart*. Science. 2004; 304: 192-4.
- [9] Undas A., Sydor W.J., Brummel K., Musiał J., Mann K.G., Szczeklik A. *Aspirin alters the cardioprotective effects of the factor XIII Val34Leu polymorphism*. Circulation. 2003; 107: 17-20.
- [10] Szczeklik A., Musiał J., Undas A. *Reasons for resistance to aspirin in cardiovascular disease*. Circulation 2002;106:181e-182e.
- [11] Szczeklik A., Musiał J., Undas A., Sanak M., Dropinski J., Tuleja E., Wegrzyn W. *Aspirin and thrombinogenesis*. Thromb. Res. 2003; 110: 345-7.
- [12] Perin E.C., Geng Y.J., Willerson J.T. *Adult stem cell therapy in perspective*. Circulation. 2003; 107: 935-8.
- [13] Perin E.C., Dohmann H.F., Borojevic R., Silva S.A. et al. *Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure*. Circulation. 2003; 107: 2294-302.
- [14] Menasche P., Hagege A.A., Scorsin M. et al. *Myoblast transplantation for heart failure*. Lancet. 2001; 357: 279-80.
- [15] Siminiak T., Fiszer D., Jerzykowska O., Grygielska B., Kałmucki P., Kurpisz M. *Przezskórny przeszczep autologicznych mioblastów w leczeniu pozawałowych zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego. Opis dwóch przypadków*. Kardiologia Pol. 2003; 59: 492-501.
- [16] Siminiak T., Kurpisz M. *Myocardial replacement therapy*. Circulation. 2003; 108: 1167-71.
- [17] Kang H.J., Kim H.S., Zhang S.Y. et al. *Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial*. Lancet. 2004; 363: 751-6.
- [18] Matsubara H. *Risk to the coronary arteries of intracoronary stem cell infusion and G-CSF cytokine therapy*. Lancet. 2004; 363: 746-7.
- [19] Tateishi-Yuyama E., Matsubara H., Murohara T. et al. *Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial*. Lancet. 2002; 360: 427-35.
- [20] Nizankowski R., Petriczek T., Skotnicki A., Szczeklik A. *Próby leczenia zaawansowanego niedokrwienia kończyn autologicznym przeszczepem komórek szpikowych*. Kardiologia Polska 2004 – zgłoszone do druku
- [21] Medvinsky A., Smith A. *Stem cells: Fusion brings down barriers*. Nature 2003; 422: 823-5.
- [22] Alvarez-Dolado M., Pardal R., Garcia-Verdugo J.M. et al. *Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes*. Nature. 2003; 425: 968-73.
- [23] Hwang W.S., Ryu Y.J., Park J.H., Park E.S. et al. *Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst*. Science. 2004; 303: 1669-74.
- [24] Cyranoski D. *Stem-cell research: Crunch time for Korea's cloners*. Nature 2004; 429:12-14
- [25] Kodeks Etyki Lekarskiej z dnia 2 stycznia 2004 r., (tekst jednolity; zawierający zmiany uchwalone w dniu 20 września 2003 r. przez Nadzwyczajny VII Krajowy Zjazd Lekarzy)
- [26] Biesaga T. *Właściwe i niewłaściwe cele medycyny*. Med. Prakt. 2004 – w druku
- [27] Fukuyama F. *Koniec człowieka* Znak. Kraków 2004.