

SVEUČILŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO - MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

TKIVNE MATIČNE STANICE

TISSUE STEM CELLS

Seminarski rad

Nives Magdić
Preddiplomski studij biologije
(Undergraduate Study of Biology)
Mentor: doc. dr. sc. Inga Marijanović

Zagreb, 2016.

Sadržaj

1. Uvod.....	3
2. Matične stanice.....	5
2.1. Svojstva matičnih stanica.....	5
2.2. Tipovi matičnih stanica.....	6
3. Tkivne matične stanice.....	7
3.1. Diferencijacija tkivnih matičnih stanica.....	7
3.2. Vrste tkivnih matičnih stanica.....	8
4. Primjena tkivnih matičnih stanica.....	11
5. Literatura.....	14
6. Sažetak.....	17
7. Summary.....	18

1. Uvod

Istraživanja provedena na matičnim stanicama u posljednje su vrijeme privukla puno pozornosti zbog nade u terapijski potencijal tih stanica u borbi protiv teških degenerativnih bolesti čija je karakteristika progresivni gubitak stanica i tkiva. Zbog njihovog svojstva multipotentnosti i sposobnosti da diferenciraju u nekoliko tipova stanica u tkivu kojeg nastanjuju, postoji nada da će tkivne matične stanice omogućiti obnavljanje stanica uništenih bolešću. Na taj način one mogu poslužiti kao put ka izlječenju ili poboljšanju stanja osoba oboljelih od teških bolesti čije je liječenje standardnim načinima terapija često nemoguće.

Tkivne matične stanice posebno su uzrokovale entuzijazam znanstvenika nakon otkrivanja njihovog prisustva u puno više tkiva nego se to prvotno mislilo. Danas postoje dokazi o postojanju tkivnih matičnih stanica u srcu i mozgu, dvjema lokacije gdje njihovo prisustvo nije bilo očekivano. To je otkriće dovelo do zaključka kako bi se tkivne matične stanice mogle koristiti u transplantacijskim staničnim terapijama, naročito zbog toga što se njihovom diferencijacijom može upravljati u uvjetima *in vitro*. Hematopoetske tkivne matične stanice koriste se u transplantacijskim terapijama više od četrdeset godina.

Prva istraživanja tkivnih matičnih stanica započela su još prije više od šest desetljeća. 1950. godine znanstvenici su otkrili da koštana srž posjeduje najmanje dvije vrste matičnih stanica. Jedna od tih dviju populacija, nazvana hematopoetske matične stanice,¹ zaslužna je za formiranje svih tipova krvnih stanica u tijelu. Druga populacija koja obuhvaća mezenhimske matične stanice ili matične stanice u stromi koštane srži,² otkrivena je nešto kasnije. Ta populacija stanica nema krvotvornu ulogu, ali svojom diferencijacijom može generirati stanice kosti, hrskavice i masne stanice koje služe kao potpora pri formiranju krvnog i fibroznog vezivnog tkiva. (<http://stemcells.nih.gov/>)

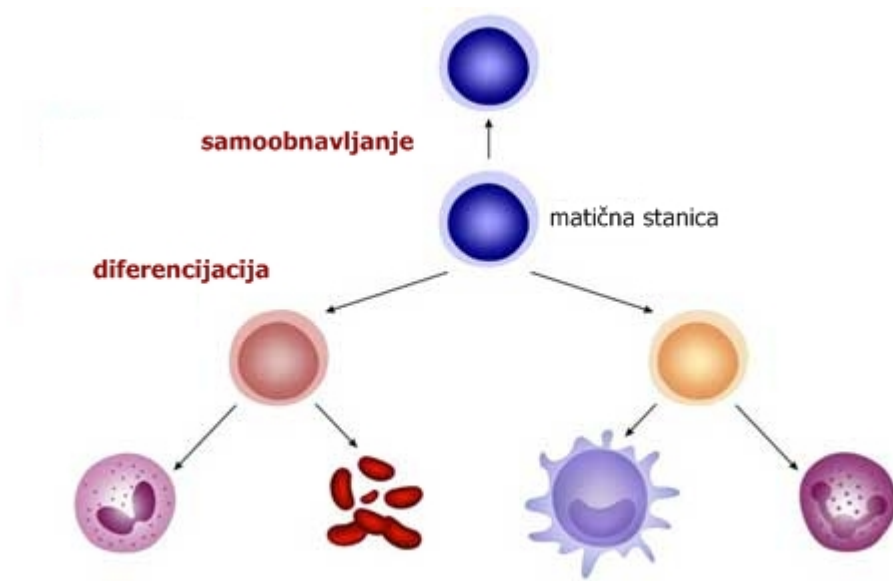
1960.-ih godina, istraživanja provedena na štakorima dovela su do otkrića dviju regija u mozgu u kojima se nalaze stanice u diobi čiji su krajnji produkti živčane stanice. Unatoč tim otkrićima, većina je znanstvenika još uvijek smatrala kako mozak odrasle osobe ne može generirati nove živčane stanice.³ Te su sumnje potrajale sve do 1990.-ih godina kada je konačno došlo do slaganja znanstvene zajednice oko postojanja matičnih stanica u mozgu koje mogu generirati tri skupine stanica: astrocite i oligodendrocite koji spadaju u glija stanice te neurone ili živčane stanice.⁴

U današnje vrijeme vidljiv je znatan napredak na području istraživanja i primjene matičnih stanica u znanstvene i medicinske svrhe, no važno je i dalje poticati entuzijazam

znanstvenika za proučavanjem tkivnih matičnih stanica, kao i jednako važnih embrionalnih matičnih stanica jer rezultati dobiveni u tim istraživanjima mogu pružiti temelj za modeliranje tretmana različitih teških bolesti koje pogađaju ljudsku populaciju. U terapijskoj primjeni matičnih stanica potrebno je uložiti velik napor kako bi se pogodne stanice identificirale, izolirale i kultivirale te kasnije iskoristile kao odgovarajući transplantati. Iako je danas poznat velik broj bolesti koje je moguće uspješno liječiti matičnim stanicama, još uvijek postoji puno neistraženih područja njihove primjene i vjerojatno će trebati proći još puno vremena kako bi se u potpunosti iskoristio njihov izniman potencijal.

2. Matične stanice

Matičnim stanicama nazivamo nediferencirane stanice u ljudskom tijelu koje imaju sposobnost razviti se u specijalizirane stanice s novom, specijaliziranom funkcijom. Mogu se razviti u različite tipove stanica u tijelu. Matične stanice imaju ulogu u obnavljanju i popravljanju oštećenih stanica i tkiva jer, zbog svoje mogućnosti neograničene diobe, mogu nadomjestiti druge stanice u tijelu i regenerirati oštećeno tkivo. Nakon što se matična stanica podijeli, svaka novonastala stanica ima potencijal ostati matična ili se pretvoriti u novi tip diferencirane stanice^{5,6} (Slika 1.)

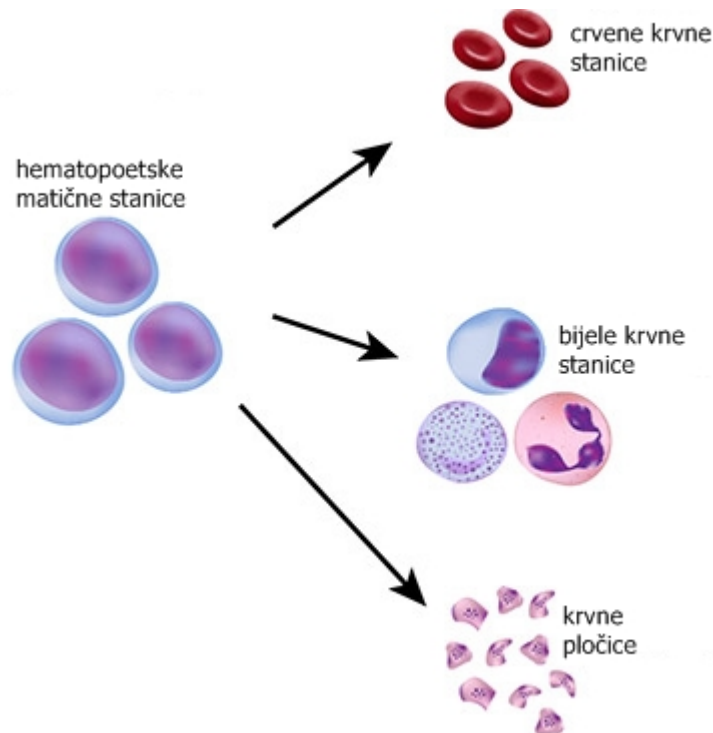


Slika 1. Matične stanice imaju sposobnost samoobnavljanja kroz staničnu diobu, a imaju i potencijal razviti se u različite tipove diferenciranih stanica diferencijacijom. (Preuzeto i prilagođeno iz <http://www.innovationsstemcellcenter.com/>)

2.1. Svojstva matičnih stanica

Svaku matičnu stanicu karakteriziraju određena svojstva. To su sposobnost samoobnavljanja, tj. ostanka u nediferenciranom stadiju prolaskom kroz brojne cikluse diobe te potencija stanice ili mogućnost diferencijacije u specijalizirane tipove stanica. Prema potenciji stanice, matične se stanice mogu podijeliti u nekoliko grupa. U prvu grupu spadaju totipotentne matične stanice. One imaju potencijal razviti se u bilo koji od tipova stanica u ljudskom tijelu, a iz njih se može razviti i cijeli novi funkcionalni organizam. U sljedeću

grupu spadaju pluripotentne matične stanice iz kojih se, kao i iz totipotentnih, mogu razviti svi tipovi tkiva u tijelu, ali te stanice nemaju mogućnost formiranja izvanembrionskih tkiva pa se iz njih ne može razviti cijeli organizam. Za razliku od prve dvije grupe matičnih stanica, iz multipotentnih matičnih stanica mogu se razviti samo pojedini tipovi stanica u određenim tkivima. Na primjer, iz multipotentnih hematopoetskih (krvotvornih) matičnih stanica razvit će se crvene krvne stanice, bijele krvne stanice i krvne pločice⁶ (Slika 2.)



Slika 2. Diferencijacija hematopoetskih matičnih stanica (preuzeto i prilagođeno iz <http://www.healthcord.com/cord-blood/>)

2.2. Tipovi matičnih stanica

Matične stanice mogu se svrstati u dva osnovna tipa, a to su embrionalne matične stanice i tkivne matične stanice. Embrionalne matične stanice potječu iz unutrašnje nakupine stanica blastociste koja se formira nekoliko dana nakon oplodnje. Iz te nakupne stanica nastaje fetus okružen placentom. Važno obilježje embrionalnih matičnih stanica je njihova pluripotentnost što znači da se one mogu diferencirati u sve tipove stanica prisutnih u ljudskom tijelu, ali ne mogu formirati placentu.⁵

Tkivne matične stanice su nediferencirane stanice koje se nalaze među diferenciranim stanicama unutar mnogih tkiva i organa. Kao i sve matične stanice, diobom se mogu

samoobnoviti ili se pretvoriti u određene diferencirane stanice u nekom tkivu ili organu. Imaju važnu ulogu u održavanju i obnavljanju tkiva u kojem se nalaze.

3. Tkivne matične stanice

Tkivne matične stanice, kao što im i samo ime govori, mogu se naći u bronim tkivima i organima u tijelu. Često se za njihovo označavanje koristi pojam „odrasle“ (engl. *adult*) matične stanice, pri čemu se misli na matične stanice s poznatim ograničenim mogućnostima diferencijacije koje se nalaze i mogu se izolirati iz uzoraka zrelih tkiva odrasle osobe. Međutim, matične stanice sličnih karakteristika mogu se naći i u odgovarajućem tkivu fetusa, novorođenčeta ili djeteta pa pojam tkivne matične stanice, koji se odnosi na matične stanice u razvijenom tkivu nakon organogeneze koja se odvija u embriju, bolje odgovara njihovom opisu.^{5,6}

Specifična mjesta u tkivu u kojima prebivaju tkivne matične stanice nazivaju se niše matičnih stanica, a takva se mjesta mogu identificirati unutar tkiva i organa kao što su koštana srž, mozak, krvne žile, skeletni mišići, srce, koža, crijeva, jetra... U uvjetima homeostaze tkivne matične stanice ostaju u stanju mirovanja sve dok ih ne aktivira potreba za stvaranjem većeg broja stanica zbog održanja tkiva ili uslijed bolesti ili oštećenja tkiva. Tada ulaze u diobu i diferencijacijske putove kako bi stvorile stanice karakterističnog oblika i specijalizirane strukture i funkcije u tkivu u kojem se nalaze. (<http://stemcells.nih.gov/>)

3.1. Diferencijacija tkivnih matičnih stanica

Prema diferencijacijskom potencijalu, tkivne matične stanice spadaju u multipotentne stanice što znači da se mogu diferencirati u nekoliko tipova stanica tkiva kojeg nastanjuju. Pri ulasku u staničnu diobu, tkivne matične stanice imaju dvije mogućnosti stanične diobe. Prva je simetrična dioba pri čemu nastaju dvije identične matične stanice kćeri. Druga mogućnost je ulazak u asimetričnu diobu koja rezultira jednom identičnom matičnom stanicom kćeri, za samoobnovu, i jednom progenitorskom stanicom kćeri ili dvjema različitim progenitorskim stanicama kćerima koje tada započinju proliferaciju i postepenu diferencijaciju. Prisutnost takvih multipotentnih matičnih stanica u organizmu je evolucijski kompenzacijski mehanizam

koji omogućava zamjenu stanica pri oštećenju tkiva ili je potreban za održavanje tkiva s visokim stupnjem izmjene i prometa stanica kao što su koža i krv.⁶

Prema nekim istraživanjima, pojedine tkivne matične stanice u određenim se uvjetima mogu diferencirati u više tipova stanica, čak i onih koji ne spadaju u staničnu lozu iz koje su potekle te matične stanice, što znači da pokazuju svojstvo plastičnosti.⁶ Taj mehanizam još nije u potpunosti razjašnjen, ali postoje različite teorije koje ga objašnjavaju, a one uključuju transdiferencijaciju matične stanice u nesrodni tip stanice, dediferencijaciju zrele stanice u manje diferenciranu matičnu stanicu što je popraćeno usporednom diferencijacijom u neku drugu stanicu ili, u nekim slučajevima, spajanje dviju različitih stanica. Znanstvenici su dokaze za plastičnost matičnih stanica u zrelih tkivima pronašli u koštanoj srži, mozgu, jetri, koži i mišićima.⁶

3.2. Vrste tkivnih matičnih stanica

Tkivne matične stanice mogu se podijeliti u određene vrste s obzirom na tkivo u kojem se nalaze, a prema tome se razlikuje i njihova funkcija, odnosno tip stanice koji su sposobne generirati. Prema položaju u tijelu razlikuju se hematopoetske (krvotvorne), mezenhimske matične stanice, matične stanice u crijevu, jetri, kosti i hrskavici, epidermi, mozgu, gušterači i oku.⁶

Hematopoetske matične stanice smještene su u koštanoj srži i perifernoj krvi. Mezodermalnog su podrijetla i vrlo rano tijekom embriogeneze smještaju se u specifična krvotvorna mjesta u embriju, a to su koštana srž, jetra i žumanjčana vreća.⁷ Njihova je glavna uloga provođenje hematopoeze, tj. stvaranje i održavanje krvnih matičnih stanica koje se diferenciraju u stanice periferne krvi. Matične stanice u koštanoj srži mogu pokazivati raznoliku funkciju i veći stupanj plastičnosti od očekivanog te zbog svoje multipotentnosti posjeduju sposobnost diferencijacije u više tipova stanica *in vitro* i *in vivo*.⁶

Mezenhimske matične stanice mogu se naći nakon rođenja u stromi koštane srži koja nije hematopoetskog karaktera. Stromalno tkivo koštane srži sačinjeno je od heterogene populacije stanica koja uključuje retikulocite, adipocite, osteoblaste, stanice glatkih mišića, endotelne stanice i makrofage.⁸ U uvjetima homeostaze u organizmu ili kao odgovor na ozlijedu, održavanje stromalnog tkiva i njegov popravak odvija se aktivnošću matičnih stanica koje se nalaze unutar stromalnog tkiva.⁹ Osim iz strome koštane srži, mezenhimske stanice također potječu i iz pokosnice, masnog tkiva i kože. Mezenhimske matične stanice svojom

diferencijacijom imaju mogućnost generirati kost, hrskavicu, mišić, tetivu, ligament ili masno tkivo.^{6,10}

Stanice crijevnog epitela prolaze kroz neprestane i brze cikluse obnove,¹¹ a održavanje tih ciklusa omogućavaju multipotentne matične stanice smještene u Liberkuhnovim kriptama. U tankom crijevu epitelne se stanice diferenciraju tijekom migracije od kripte do susjedne crijevne resice i napuštaju crijevo jednom kad dođu do vrha crijevne resice, a u debelom crijevu diferencijacija teče malo drugačije. Crijevo je idealni model za proučavanje mehanizama matičnih stanica *in vivo* zbog smještaja matičnih stanica u dobro definiranim anatomskim jedinicama.⁶

Jetra čovjeka je poznata po svojoj sposobnosti vrlo brze regeneracije. Za razliku od većine drugih organa, njeno originalno tkivo može se obnoviti za samo dva do tri tjedna pa osoba može preživjeti kirurško odstranjivanje velikog dijela jetre. Postoje različiti tipovi stanica i mehanizama odgovornih za regeneraciju organa, ovisno o stupnju oštećenja jetre. U slučaju jetre, regeneracija je potaknuta transplatacijom donorskih stanica.^{6,12}

Mezenhimske matične stanice u koštanoj srži u odgovarajućim se uvjetima mogu diferencirati u kost ili hrskavicu, ali u kosti i hrskavici postoje posebne matične stanice koje se aktiviraju njihovom ozljedom. U samoj kosti pronađene su nespecifične matične stanice kao i specifične progenitorske stanice kosti.^{13,14} Nadalje, kada je kost slomljena, koštana srž je izložena i dolazi do obilnog krvarenja i formiranja hematoma što rezultira dobrim potencijalom za popravak. Nasuprot tome, hrskavica u organizmu ima prilično ograničen kapacitet za popravak prilikom ozljede jer u tom popravku sudjeluju matične stanice koje su malobrojne, a njihovi faktori regulacije su ograničeni.^{15,16} Smatra se kako te matične stanice potječu iz mišića, kosti ili drugih nehrskavičnih okolnih tkiva.^{6,17}

Epidermalne matične stanice obuhvaćaju matične stanice smještene u koži i kosi. Ljudska koža obuhvaća vanjski epidermalni sloj i dermalni sloj koji se nalazi ispod njega. Kosa i žlijezde lojnice također su dio epidermalnog sloja. Najvažniji tip stanica u epidermi su keratinociti koji se dijele i nastanjuju bazalni sloj epiderme. Kad te stanice napuste bazalni sloj epiderme, diferenciraju se u visokospecijalizirane stanice koje mogu formirati vlasi kose ili sloj lipidnih stanica na površini koji ima ulogu u zaštiti živih stanica kože ispod njega. Samoobnova epidermalnih matičnih stanica omogućava rast kose i obnovu stanica kože koji se kontinuirano odvijaju.⁶

Živčane matične stanice smještene su u dvije regije u mozgu odraslih sisavaca, a to su subventrikularna zona prednjeg mozga¹⁸⁻²⁰ i dentatna brazda hipokampusa.^{21,22} To su područja nastanka novih živčanih stanica.²³⁻²⁵ Iako su u uvjetima *in vivo* živčane matične stanice

sposobne proizvesti samo neurone, u uvjetima *in vitro* pojedine živčane matične stanice kompetentne su za stvaranje neurona, astrocita i oligodendrocita.⁴ Iako se živčane matične stanice smatraju multipotentnim stanicama sa sposobnošću samoobnove, prisustvo multipotentnih stanica u spomenutim regijama u mozgu još uvijek se istražuje i u literaturi postoje kontradiktorni podaci vezani uz njihove karakteristike i mogućnosti.⁶

Prisustvo matičnih stanica u gušterači dugo je bilo predmet rasprave znanstvenika. Objavljeno je da se endokrine stanice Langerhansovih otočića u gušterači štakora obnavljaju svakih 40-50 dana putem apoptoze, proliferacije i diferencijacije novih stanica otočića iz progenitorskih epitelnih stanica smještenih u kanalu gušterače, no neka su istraživanja pokazala da se te progenitorske stanice nalaze unutar samih otočića.²⁶ Istražujući Langerhansove otočiće ljudske gušterače, znanstvenici su otkrili populaciju nepoznatih stanica koje su se razlikovale od stanica u epitelu gušteračinog kanala. Nakon izolacije te su stanice pokazale neobično velik kapacitet proliferacije *in vitro*, mogle su biti uzastopno klonirane i pokazivale su svojstvo multipotentnosti. Zaključeno je kako su to stanice zadužene za neogenezu endokrinih stanica Langerhansovih otočića.^{6,26}

Matične stanice identificirane su i u oku odraslog miša.²⁷ Pojedine pigmentne cilijarne marginalne stanice pokazale su sposobnost proliferacije *in vitro* formirajući kolonije stanica koje se mogu diferencirati u specifične stanice mrežnice kao što su fotoreceptori, bipolarni neuroni i Müllerove glija stanice.⁶

4. Primjena tkivnih matičnih stanica

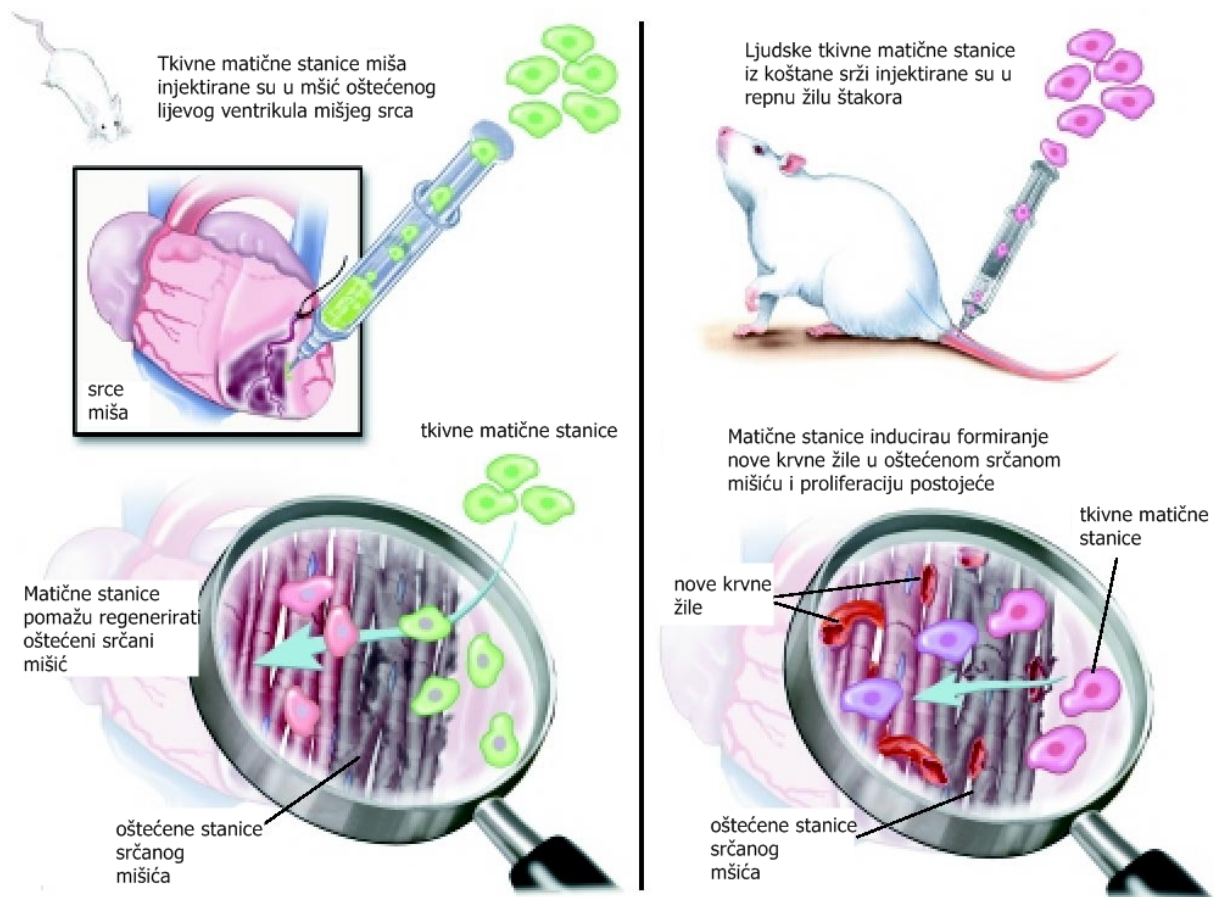
Zbog njihovog terapijskog potencijala, u obliku transplantacijske terapije, u borbi protiv velikog broja teških bolesti, često neizlječivih standardnim terapijama, matičnim se stanicama pridaje puno pažnje. Te teške bolesti karakterizira progresivni gubitak stanica zbog oštećenja ili potpunog uništenja pa je glavni cilj u njihovom liječenju nadomještanje izgubljenih stanica jer se na taj način može obnoviti tkivo ili organ kojeg stanice sačinjavaju.

Tkivne matične stanice imaju važnu ulogu u staničnoj terapiji zbog svoje sposobnosti diferencijacije u sve tipove stanica tkiva kojeg nastanjuju i funkcije u održavanju tog tkiva. Na pojedinim je tkivnim matičnim stanicama uočena sposobnost transdiferencijacije pa se takve matične stanice mogu diferencirati u više tipova stanica nego što je to za njih očekivano i predviđeno pripadnošću određenoj staničnoj lozi. Proučavajući fenomen transdiferencijacije, znanstvenici su otkrili da se tkivne matične stanice mogu reprogramirati kako bi postale pluripotentne poput embrionalnih matičnih stanica dovođenjem embrionskih gena. Takve se stanice nazivaju inducirane pluripotentne matične stanice i koriste se za razvoj lijekova i proučavanja različitih modela bolesti, ali za samu primjenu u transplantacijskoj terapiji potrebna su dodatna istraživanja.²⁸

Najvažnija potencijalna primjena ljudskih matičnih stanica je generiranje novih stanica i tkiva koja se mogu koristiti u terapijske svrhe. Danas se za zamjenu tkiva oštećenog bolesću ili ozljedom često koriste donirana tkiva i organi, ali potreba za transplantabilnim tkivima i organima mnogo je veća od dostupnih količina. Zbog toga se znanstvenici sve više okreću matičnim stanicama kao mogućem obnovljivom izvoru zamjenskih stanica i tkiva potrebnih u tretiranju bolesti kao što su srčane bolesti, ozljede leđne moždine, dijabetesa, bolesti živčanog sustava i drugo. (<http://stemcells.nih.gov/>)

Prilikom liječenja srčanih bolesti postoji vjerojatnost generiranja zdravih stanica srčanog mišića u laboratoriju i transplantiranja tih stanica u kroničnog srčanog bolesnika. Istraživanja provedena na miševima i drugim laboratorijskim životinjama ukazuju na to da stanice iz strome koštane srži, transplantirane u oštećeno srce, na njega mogu imati povoljan učinak zbog toga što te stanice imaju sposobnost generiranja stanica srčanog mišića ili mogu stimulirati razvoj novih krvnih žila (Slika 3.). Obećavajući rezultati studija na životinjama poslužili su kao osnova malom broju istraživanja provedenih na ljudskoj populaciji. Ostala recentna istraživanja u vezi kultura stanica pokazala su kako postoji mogućnost usmjeravanja

diferencijacije embrionalnih matičnih stanica ili tkivnih matičnih stanica iz koštane srži u stanice srčanog mišića.²⁹



Slka 3. Mogući mehanizmi popravka srčanog mišića upotrebom tkivnih matičnih stanica (Preuzeto i prilagođeno iz <http://stemcells.nih.gov/info/basics/pages/basics6.aspx>)

U tretmanima teških ozljeda, kao što je ozljeda leđne moždine, važnu ulogu imaju Schwannove stanice, glija stanice perifernog živčanog sustava. Nihova transplantacija u ozljeđenu leđnu moždinu životinje potiče regeneraciju i remijelinizaciju motoričkih puteva kroz oštećeno mjesto te tako omogućava povratak motoričke funkcije.³⁰ Nakon testiranja istog postupka na tri muške paraplegične osobe ozljeđenih leđnih moždina, dokazano je kako je procedura sigurna jer godinu dana nakon implantacije nisu otkrivene nikakve medicinske, kirurške ili druge komplikacije koje bi dokazale suprotno.³⁰

Pri liječenju stanja kao što je nemogućnost srašćavanja slomljene kosti koriste se autologne mezenhimske matične stanice iz koštane srži koje se uzgajaju u kulturi kako bi se inducirala njihova diferencijacija prema lozi osteogenih stanica. Terapija se pokazala

uspješnom u liječenju težih koštanih poremećaja kao što je *osteogenesis imperfecta* koja se osim prijelomima kostiju očituje i raznim deformacijama te osteoporozom.³¹

Kod osoba koje boluju od dijabetesa tipa 1, β -stanice gušterače, koje u normalnim uvjetima proizvode inzulin, uništene su vlastitim imunološkim sustavom. U kliničkim istraživanjima tretman fetalnim progenitorskim stanicama gušterače pokazao je obećavajuće rezultate jer se kod nekih oboljelih primatelja smanjila potreba za uzimanjem inzulina što znači da je došlo do regeneracije pojedinih β -stanica.³²

Jedan od razvijenijih sustava terapije matičnim stanicama primjenjuje se u borbi protiv leukemije. Već se neko vrijeme koristi u bolničkom liječenju kroz transplantaciju doniranih matičnih stanica koštane srži u optjecajni sustav leukemične osobe i prijenosa matičnih stanica pupkotine u optjecajni sustav leukemičnog djeteta ili njegovog brata/sestre od iste majke koja je prvotno pohranila svoje stanice pupkotine.⁶

Osim u navedenim bolestima, terapijsko tretiranje matičnim stanicama pokazalo se uspješno u liječenju bolesti živčanog sustava u kojem degenerativni procesi mogu dovesti do Alzheimerove, Parkinsonove ili Huntingtonove bolesti⁵ te u brojnim drugim teškim stanjima poput degeneracije žute pjege, cerebrovaskularnih bolesti, bolesti motoričkih neurona... Iako se u posljednje vrijeme medicinska upotreba matičnih stanica znatno unaprijedila i postala je učestalijom, postoji veliki broj poremećaja i stanja za koje je ona još uvijek u eksperimentalnoj fazi razvoja. (<http://stemcells.nih.gov/>)

5. Literatura

1. Thomas ED, Lochte HL Jr., Lu WC, *et al.* (1957) Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 257: 491-496.
2. Friedenstein AJ, Piatetzky-Shapiro II, Petrakova KV (1966) Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *Development* 16: 381-390.
3. Altman J, Das GD (1965) Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 124: 319-336.
4. Bottai D, Fiocco R, Gelain F, *et al.* (2003) Neural stem cells in the adult nervous system. *J Hematother Stem Cell Res* 12: 655- 670.
5. Tuch BE (2006). Stem cells—a clinical update. *Australian Family Physician* 35: 719–721.
6. Bongso A, Lee EH. (2005) *Stem cells: From Benchtop to Bedside*. Singapore : World Scientific.
7. (2004) Stem cell and Developmental Biology Writing Group's Report. *Natl Inst Diabetes & Digestive & Kidney Dses, NIH*. 1-27.
8. Bianco P, Riminucci M. (1998) The bone marrow stroma in vivo: Ontogeny, structure, cellular composition and changes in disease. *In Marrow Stromal Cell Culture. Handbooks in Practical Animal Cell Biology*, ed. J.N. Beresford and M.E. Owen, p. 1025. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
9. Owen ME. (1988) Marrow stromal stem cells. *J Cell Sci Suppl* 10: 63-76.
10. Caplan AI. (1994) The mesengenic process, *Clin Plast Surg* 21: 429- 435.
11. Wring NA. (2000) Epithelial stem cell repertoire in the gut: Clues to the origin of cell lineages, proliferative units and cancer. *Int J Exp Pathol* 81: 117- 143.
12. Alison MR, Vig P, Russo F, *et al.* (2004) Hepatic stem cells: From inside and outside the liver? *Cell Prolif* 37: 1-21.
13. Gronthos S, zannettino AC, Graves SE, *et al.* (1999) Differential cell surface expression of STRO- 1 and alkaline phosphatase antigens on discrete developmental stages in primary cultures of human bone cells. *J Bone Miner Res* 14: 47- 56.

14. Nuttall ME, Patton AJ, Olivera DL, *et al.* (1998) Human trabecular bone cells are able to express both osteoblastic and adipocytic phenotype: Implications for osteopenic disorders. *J Bone Miner Res* 13: 371- 382.
15. Metsaranta M, Kujala UM, Pelliniemi L, *et al.* (1996) Evidence for insufficient chondrocytic differentiation during repair of full thickness defects of cartilage. *Matrix Biol* 15: 39-47.
16. Nakajima H, Goto T, Horikawa O, *et al.* (1998) Characterization of cells in the repair tissue of full thickness articular cartilage defects. *Histochem Cell Biol* 109: 331-338.
17. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ. (1993) Cell origin and differentiation in the repair to full thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 75: 532-553.
18. Reynolds BA, Weiss S. (1992) Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 255: 1707- 1710.
19. Luskin MB. (1993) Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron* 11: 173- 189.
20. Lois C, Alvarez- Buylla A. (1993) Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 2074- 2077.
21. Seaberg RM, Van der Kooy D. (2002) Adult rodent neurogenic regions: The ventricular Subependyma contains neural stem cells, but the dentate gyrus contains restricted progenitors. *J Neurosci* 22: 1784- 1793.
22. Palmer TD, Ray J, Gage FH. (1995) FGF- 2 responsive neuronal progenitors reside in proliferative and quiescent regions of the adult rodent brain. *Mol Cell Neurosc* 6: 474- 486.
23. Mickay R. (1997) Stem cells in the central nervous system. *Science* 276: 66- 71.
24. Gage FH. (2000) Mammalian neural stem cells. *Science* 287: 1433- 1438.
25. Temple S. (2001) The development of neural stem cells. *Nature* 414: 112- 117.
26. Zulewski H, Abraham EJ, Gerlach MJ, *et al.* (2001) Multipotent nestin positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine and hepatic phenotypes. *Diabetes* 50: 525- 533.
27. Tropepe V, Coles BLK, Chiasson BJ, *et al.* (2000) Retinal stem cell in the adult mammalian eye. *Science* 287: 2032- 2036.
28. Graf T, Enver T (2009) Forcing cells to change lineages. *Nature* 462: 587-594.

29. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, *et al.* (2001). Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410: 701-705.
30. Feron F, Perry C, Cochrane J, *et al.* (2005) Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. *Brain* 128:2951–2960.
31. Le Blanc K, Gotherstrom C, Ringden O, *et al.* (2005) Fetal mesenchymal stem cell engraftment in bone after in utero transplantation in a patient with severe osteogenesis imperfecta. *Transplantation* 79:1607–1614.
32. Tuch BE, Sheil ARG, Ng ABP, *et al.* (1988) Recovery of human fetal pancreas after one year of implantation in the diabetic patient. *Transplantation* 46: 865-870.

Internetski izvori:

- ▶ What are adult stem cells?. In *Stem Cell Information* [World Wide Web site]. Bethesda, MD: National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2015 [21. kolovoza 2016.] Dostupno na <http://stemcells.nih.gov/info/basics/pages/basics1.aspx>
- ▶ <http://www.innovationsstemcellcenter.com/> [21. kolovoza 2016.]
- ▶ <http://www.healthcord.com/cord-blood/> [21. kolovoza 2016.]
- ▶ <http://stemcells.nih.gov/info/basics/pages/basics6.aspx> [21. kolovoza 2016.]

6. Sažetak

Tkivne matične stanice su nediferencirane stanice koje se nalaze unutar mnogih tkiva i organa u tijelu kao što su koštana srž, periferna krv, crijevo, jetra, kost i hrskavica, epiderma, mozak, gušterača i oko. Poput svih matičnih stanica i njih karakterizira sposobnost samoobnove putem stanične diobe i potencijal diferencijacije u nekoliko tipova stanica u tkivu u kojem se nalaze. Prema tom potencijalu mogu se svrstati u multipotentne matične stanice.

S obzirom na svoje svojstvo multipotentnosti, tkivne matične stanice imaju važnu ulogu u održavanju i obnavljanju svog domaćinskog tkiva. Zbog mogućnosti generiranja novih, u potpunosti diferenciranih stanica, utvrđena je njihova potencijalna primjena u staničnoj terapiji kao tretman protiv teško izlječivih degenerativnih bolesti.

Do danas su otkriveni brojni mehanizmi terapija matičnim stanicama koji se uspješno primjenjuju u medicinske svrhe. Oni se temelje na transplantaciji stanica generiranih diferencijacijom tkivnih matičnih stanica u organizme čija su tkiva i organi uništeni bolešću. Unatoč tome, u istraživanju svojstava i funkcija matičnih stanica ostalo je još puno prostora za nove spoznaje te je potrebno provesti brojne eksperimente i studije koji bi omogućili potpuno iskorištavanje potencijala matičnih stanica.

7. Summary

Tissue stem cells are undifferentiated cells that can be found in many tissues and organs such as bone marrow, peripheral blood, gut, liver, bone and cartilage, epidermis, brain, pancreas and eye. As all of the stem cells, tissue stem cells are also characterized by ability to renew themselves through division and potential to differentiate in several cell types found in tissue in which they are localized. According to that potential, they can be classified as multipotent stem cells.

Considering their property of multipotency, tissue stem cells have important role in maintaining and renewing its host tissue. Because of the capability to generate new, completely differentiated cells, tissue stem cells have potential application in cell-based therapies as the treatment against hardly curable degenerative diseases.

Until today, there are many discovered mechanisms of stem cell treatments that are successfully used in medical purposes. Those mechanisms are based on the transplantation of the cells generated by differentiation of the tissue stem cells in organisms whose tissues and organs have been destroyed because of the disease. However, there is still a lot of space for new cognitions in stem cell research and much more experiments and studies have to be done to enable full use of stem cells' potential.