

PRACA POGLĄDOWA

Zastosowanie komórek macierzystych w leczeniu cukrzycy

Stem cell treatment for diabetes

Dorota Nowak, Katarzyna Klakla, Edyta Fatyga, Adam Błażelonis

STRESZCZENIE

Właściwości immunomodulacyjne, nieograniczone możliwości samoodnawiania, wielokierunkowe różnicowanie oraz zdolność selektywnej migracji do miejsca uszkodzeń – to cechy komórek macierzystych, pozwalające postrzegać je jako obiecujące narzędzie terapeutyczne. W pracy omówiono podział komórek macierzystych ze względu na zdolność różnicowania i pochodzenie, źródła ich pozyskiwania oraz możliwy efekt terapeutyczny w cukrzycy i jej powikłaniach narządowych. Analizowano również aspekty bezpieczeństwa oraz ograniczenia omawianej metody.

SŁOWA KLUCZOWE

komórki macierzyste, cukrzyca, leczenie

ABSTRACT

Immunomodulatory features, unlimited possibilities of self-renewal, multi-directional differentiation, the ability to selectively migrate to the injury site – these are the features of stem cells which allow them to be seen as a promising therapeutic tool. The study shows the division of stem cells on the basis of their ability to differentiate and origin, the source of their acquisition and the possible therapeutic effect on diabetes and its organ complications. The safety aspects as well as the limitations of the analysed methods are discussed.

KEY WORDS

stem cells, diabetes, treatment

Katedra i Oddział Kliniczny
Chorób Wewnętrznych
Wydziału Zdrowia Publicznego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Dr n. med. Katarzyna Klakla
Katedra i Oddział Kliniczny
Chorób Wewnętrznych
Wydziału Zdrowia Publicznego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
ul. Żeromskiego 7
41-902 Bytom
tel./fax +48 32 281 21 22
e-mail: internabytom@sum.edu.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2012, 66, 5, 71–76
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

WSTĘP

Komórki macierzyste to pierwotne komórki, powszechnie występujące w wielokomórkowych organizmach, które mają zdolność do samoodnawiania się oraz różnicowania w szerokie spektrum komórek wyspecjalizowanych [1,2].

Ze względu na potencjał proliferacyjny i możliwość różnicowania dzielą się na [2,3,4,5]:

- 1) totipotencjalne – totipotentne (są najbardziej pierwotnymi komórkami, dają początek zarówno komórkom łożyska, jak i zarodka; mogą dać początek całemu organizmowi);
- 2) pluripotencjalne (mogą różnicować się w każdy typ komórki; dają początek komórkom wszystkich trzech listków zarodkowych – ektodermy, mezodermy i endodermy, ale nie mogą odtworzyć łożyska i całego organizmu); nie mogą przekształcić się w komórki totipotencjalne;
- 3) multipotencjalne (dają początek różnym typom komórek, ale należącym do tego samego listka zarodkowego – tej samej tkanki);
- 4) unipotencjalne – unipotentne (różnicują się do jednego typu komórek dojrzałych); komórki te zwykle tworzą warstwę odnawialną dla danej tkanki.

Cechami charakterystycznymi komórek macierzystych są plastyczność i metaplastyczność. Plastyczność to zdolność komórek do przekroczenia bariery pochodzenia z określonego listka zarodkowego, z jednoczesnym przyjęciem fenotypu komórki lub innej tkanki czy innego listka zarodkowego [4,5]. Metaplastyczność to rodzaj transdyferencjacji (zmiany fenotypowej komórki), oznaczający zmianę jednego typu komórki (bądź tkanki) na inny. Najbardziej znanymi przykładami transdyferencjacji są: zmiana fenotypu komórek mięśni gładkich w komórki mięśni szkieletowych podczas rozwoju przełyku oraz zmiana fenotypu komórek siatkówki w komórki epitelialne soczewki po urazie oka u trzaski [6,7,8].

ŹRÓDŁA KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Pozyskiwanie komórek macierzystych do celów leczniczych napotyka różnorodne przeszkody zarówno natury technicznej, jak i etycznej. Pierwsze stopniowo zmniejszają się przez ciągły rozwój nowych technologii medycznych, jednak wątpliwości etyczne nadal pozostają. Jednocześnie sukcesywnie wzrasta

liczba potencjalnych źródeł komórek macierzystych – pewnych i łatwiej dostępnych.

Ze względu na źródło pochodzenia, komórki macierzyste dzielimy na [1,4,5,6,7,8,9]:

- embrionalne (zarodkowe) – komórki pluripotencjalne, uczestniczące w organogenezie; izolowane najczęściej z węzła zarodkowego blastocysty 4–5-dniowych zarodków;
- płodowe – multipotencjalne komórki tkanek płodowych, krwi pępowinowej, łożyska, płynu owodniowego, w tym komórki hemopoetyczne (*hemopoietic stem cells* – HSCs) oraz mezenchymalne komórki macierzyste (*mesenchymal stem cells* – MSCs);
- dorosłe – obecne w większości tkanek dorosłego człowieka, jako tkankowo specyficzne (multi-, di- oraz unipotencjalne), mogą przekształcać się w komórki określonej linii komórkowej lub w tkanki, z których pochodzą.

Ludzkie komórki macierzyste potencjalnie można pozyskiwać: z embrionów ludzkich uzyskiwanych metodą zapłodnienia *in vitro*, z embrionów uzyskiwanych metodą klonowania, z tkanki płodu po poronieniu czy aborcji, z krwi pępowinowej, łożyska lub płynu owodniowego podczas porodu, a także z dorosłego organizmu ludzkiego [6,7,8,9,10,11,12,13].

ŹRÓDŁA KOMÓREK MACIERZYSTYCH
W LECZENIU CUKRZYCY

Dostępność autologicznych komórek, potencjał proliferacyjny, zdolność do wielokierunkowego różnicowania i względy etyczne są decydującymi czynnikami odgrywającymi najważniejszą rolę przy wyborze odpowiedniego typu komórek do badań oraz leczenia [6,13]. Najbardziej prawdopodobnymi źródłami komórek prekursorowych w terapii cukrzycy są [9,10,11,12,13,14,15]:

- własne „dorosłe” komórki trzustki,
- pochodzące z trzustki multipotentne komórki progenitorowe,
- komórki dróg trzustkowych,
- mezenchymalne komórki szpiku kostnego,
- hematopoetyczne komórki szpiku kostnego,
- wątrobowe komórki owalne,
- komórki śledziony,
- komórki krwi pępowinowej,
- embrionalne komórki macierzyste (*embryonic stem cells* – ES cells).

Jak dotąd, nie wyjaśniono, czy pochodzące z trzustki komórki macierzyste znajdują się pierwotnie w mięszu od wczesnej embrioge-

nezy, czy też pochodzą z innych miejsc i migrują do trzustki np. ze szpiku kostnego. Wiele badań sugeruje istnienie komórek progenitorowych w trzustce. Są to np. zidentyfikowane „fenotypowo niezdefiniowane komórki”, które mogą okazać się komórkami progenitorowymi, czy komórki macierzyste cMet+ zróżnicowane do szeregu trzustkowego [9,10]. Komórki pochodzące z dróg trzustkowych mogą różnicować się *in vitro* do komórek produkujących insulinę [11,12].

Istnieją również inne źródła komórek macierzystych, choć nie wiadomo, czy i na ile mogą one być przydatne w leczeniu cukrzycy. Z krwi menstruacyjnej udało się wyizolować komórki macierzyste zdolne do różnicowania się w dziewięć szeregów komórkowych, włącznie z trzustkowymi komórkami zdolnymi do wydzielania insuliny. Niemniej jednak mechanizmy zdolności regeneracyjnych komórek endometrium i komórek macierzystych w odniesieniu do sekrecji insuliny *in vitro*, w stopniu zapewniającym prawidłową glikemię, pozostają niejasne.

Alternatywnym źródłem MSCs jest tkanka tłuszczowa zasobna w komórki, które można łatwo pozyskać, wyizolować i namnożyć [13]. Mezenchymalne komórki macierzyste zidentyfikowano także w tkankach endometrium po histerektomii oraz w tkance zęba [13,14].

KOMÓRKI MACIERZyste W LECZENIU CUKRZYCY

Najskuteczniejszą obecnie metodą leczenia cukrzycy uniezależniającego pacjenta od zewnętrznej podaży insuliny jest przeszczep wysp Langerhansa. Głównym problemem tej metody jest brak dawców, dlatego naturalne wydaje się zastosowanie komórek macierzystych. Ich potencjalny efekt terapeutyczny tkwi m.in. w ich możliwościach różnicowania się w komórki wytwarzające insulinę [12,16,17].

Trzustka w procesie embriogenezy formowana jest z cewy trzustkowej. W okresie dojrzałości komórki z cewy, jako komórki macierzyste, nadal się różnicują. Cechy takie ma również część komórek wysp trzustkowych, które potrafią przekształcać się w komórki produkujące insulinę [9,10]. Inna koncepcja powstawania komórek wysp trzustkowych mówi o ich odbudowie z już zróżnicowanych komórek zdolnych do proliferacji [11].

W leczeniu cukrzycy naturalne wydaje się zastosowanie embrionalnych komórek macierzystych. Mogą one być przetrzymywane przez dłuższy czas od pozyskania, bez znaczącej

utruty właściwości genetycznych [18,19], mają też nieskończony potencjał do różnicowania się (także w kierunku trzustkowych komórek beta). Ludzkie macierzyste komórki embrionalne udało się zróżnicować w warunkach *in vitro* do komórek odpowiadających charakterystyce komórkom beta, włącznie z sekrecją insuliny w odpowiedzi na różne stężenia glukozy [20]. Głównym problemem tej metody są wątpliwości natury etycznej, dotyczące stosowania komórek embrionalnych, oraz zapewnienie prawidłowej funkcji wydzielniczej tak uzyskanych komórek. Do tej pory wyhodowano komórki beta wysp trzustkowych, spośród których zaledwie 1–3% wykazuje wrażliwość na stężenie glukozy we krwi [21].

Chen, Jiang oraz Yang [22] zróżnicowali MSCs pochodzące ze szpiku kostnego do komórek, które w warunkach *in vitro* indukowały wydzielanie insuliny zależnie od stężenia glukozy. Powstałe komórki po wszczepieniu szczurom z wywołaną cukrzycą streptozotocynową obniżały stężenie glukozy. Obniżenie stężenia glukozy i wzrost liczby komórek beta uzyskano także u myszy z cukrzycą typu NOD/scid po wszczepieniu ludzkich MSCs [23]. Badania na myszach dowiodły, że endometrialne MSCs mają potencjał do różnicowania się w kierunku komórek wydzielających insulinę, a dodatkowo mogą współuczestniczyć w sekrecji insuliny i efektywnie kontrolować stężenie glukozy we krwi [22].

Fiotina i wsp. [24] zauważyli natomiast, że allogeniczne MSCs są zdolne do protekcji komórek wyspowych, opóźniając początek choroby u myszy w stanie przedcukrzycowym oraz wyrównując hiperglikemię w jej początkowym stadium.

Nadzieje związane z hematopoetycznymi komórkami szpiku kostnego wzbudziły badania na modelach zwierzęcych, w których po zróżnicowaniu tych komórek do hepatocytów udało się zregenerować wątrobę badanych zwierząt [24]. Niestety, nie uzyskano podobnego efektu z komórkami beta – mimo prewencyjnego działania komórek hematopoetycznych w cukrzycy NOD u myszy, nie nastąpiła regeneracja komórek wyspowych [22]. Duży potencjał w regeneracji komórek wykazują również komórki macierzyste krwi pępowinowej. W doświadczeniu na myszach komórki te pozwalały obniżyć stężenie glukozy we krwi, zwiększały przeżywalność zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2, a także powodowały cofanie się wywołanych cukrzycą zmian w nerkach (dzia-

łanie regeneracyjnie w mięszu nerek i ich nerwach) [25].

Cukrzyca typu 1 jest chorobą autoimmunologiczną. Dlatego terapia komórkowa nie może skupić się jedynie na odtworzeniu uszkodzonych komórek, ale musi być połączona z bezpieczną strategią blokowania procesu autoimmunologicznego, który może na powrót ograniczyć liczbę komórek utworzonych metodą transplantacji komórek macierzystych. Jedną z propozycji jest zatrzymanie destrukcji komórek beta lekami immunosupresyjnymi w wysokich dawkach, przy czym należy racjonalnie zapewnić utrzymanie liczby zachowanych komórek trzustki, aby ułatwić endogenne mechanizmy regeneracyjne [11,16,26].

Mezenchymalne komórki macierzyste wykazują obiecujące właściwości w leczeniu chorób autoimmunologicznych (np. reumatoidalne zapalenie stawów). W cukrzycy zdolne są nie tylko do wytwarzania insuliny, ale działają również immunosupresyjnie przez hamowanie proliferacji limfocytów T. Obecnie trwa konieczna ewaluacja efektu immunomodulatoryjnego MSCs pochodzących ze szpiku kostnego pod kątem zastosowania w prewencji i leczenia cukrzycy typu 1 [26].

Wykorzystanie komórek macierzystych może obejmować nie tylko ustabilizowanie glikemii, ale leczenie przewlekłych powikłań narządowych. Mezenchymalne komórki macierzyste mogą być wykorzystane przykładowo do regeneracji uszkodzonego mięśnia sercowego po zawale, dzięki odwróceniu remodelingu pozawałowego na drodze zdolności komórek macierzystych do różnicowania do kardiomiocytów, indukcji angiogenezy, zmniejszenia apoptozy oraz zwiększenia produkcji kolagenu [28,29].

Kardiomiopatia cukrzycowa, definiowana jako upośledzenie funkcji kurczliwości mięśnia sercowego prowadzące do zastoinowej niewydolności krążenia na skutek zmian metabolicznych w komórkach mięśnia sercowego i ich podścielisku [30,31], oznacza rozwój niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą, przy braku innych czynników etiologicznych. W doświadczeniu na szczurach z kardiomiopatią cukrzycową podane dożylnie MSCs szpiku kostnego, zróżnicowane do kardiomiocytów, potrafiły indukować miogenezę i angiogenezę poprzez uwalnianie różnych czynników angiogenicznych, mitogennych czy antyapoptozowych, co popra-

wiło funkcjonowanie serca. Dzieje się tak również przez uwolnienie z tych komórek parakrynnych czynników działających kardio-protেকcyjnie [31], wpływających na zjawisko remodelingu, regenerację i neowaskularyzację prowadzącą do poprawy kurczliwości mięśnia sercowego, również po niedokrwieniu. Podanie dożylnie autologicznych MSCs poprawia frakcję wyrzutową lewej komory, zmniejsza liczbę epizodów tachykardii komorowych i prowadzi do odwrócenia remodelingu u pacjentów po zawale mięśnia sercowego, redukując śmiertelność [29].

Uwalnianie przez MSCs czynników angiogenicznych może być także wykorzystane w leczeniu niedokrwienia kończyn dolnych w przebiegu cukrzycy [32]. Skuteczność MSCs potwierdzono również w leczeniu i prewencji nefropatii cukrzycowej [33]. Wszczepienie ich myszom z cukrzycą NOD spowodowało zróżnicowanie się MSCs do komórek nerkowych oraz ograniczenie odpowiedzi immunologicznej, poprawę funkcjonowania nerek i przesączania kłębuszkowego. Mechanizm tego zjawiska jest niejasny, choć można je tłumaczyć różnicowaniem się MSCs do wytwarzających insulinę komórek beta oraz wtórnym obniżeniem stężenia glukozy w surowicy i w efekcie – zmniejszeniem glikozurii [33,34].

Zdolność MSCs do wytwarzania zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (*basic fibroblast growth factor* – bFGF) oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) może być przydatna w nowej strategii leczenia polineuropatii cukrzycowej [35]. Wszczepienie domięśniowe MSCs u szczurów zwiększyło produkcję bFGF i VEGF, co spowodowało poprawę współczynnika kapilar w stosunku do włókien mięśniowych. Choć MSCs mogą różnicować się do komórek nerwowych, to w badaniach na zwierzętach nie udało się uzyskać tego efektu w leczeniu polineuropatii cukrzycowej.

Reasumując, można stwierdzić, że możliwy efekt terapeutyczny komórek macierzystych w cukrzycy obejmuje:

- wytwarzanie komórek produkujących insulinę wrażliwych na stężenie glukozy w surowicy,
- protekcję istniejących nieuszkodzonych komórek wyspowych,
- regenerację uszkodzonych komórek wyspowych,

- regenerację narządów uszkodzonych w następstwie powikłań cukrzycy,
- działanie immunomodulacyjne blokujące proces autoimmunologiczny.

OGRANICZENIA STOSOWANIA KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Poważnym ograniczeniem jest trudna kontrola prawidłowego różnicowania tych komórek w warunkach *in vivo* [33], bowiem nie do końca poznano wszystkie czynniki wpływające na ten proces [17,33].

Istotnymi ograniczeniami są również transformacje złośliwe i aberracje chromosomalne (niestabilność) możliwe przy dłuższym stosowaniu ludzkich komórek macierzystych. Występowanie złośliwych guzów w płucach i wątrobie zaobserwowano u doświadczalnych myszy, którym wszczepiono dożylnie autologiczne komórki macierzyste [36]. Konieczne jest zatem dokładne poznanie biologii komórek macierzystych i opracowanie bezpiecznych kryteriów ich stosowania [1,2,3,4,5,6,24]. W przypadku leczenia cukrzycy istotne jest ponadto uzyskanie wyczerpujących informacji na temat charakterystyki wydzielniczej komórek macierzystych zróżnicowanych do komórek endokrynnych [14].

PODSUMOWANIE

Właściwości immunomodulacyjne, nieograniczone możliwości samoodnawiania, różnicowanie oraz zdolność selektywnej migracji do miejsca uszkodzeń to cechy, dzięki którym komórki macierzyste mogą być postrzegane jako obiecujące narzędzie terapeutyczne w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2 oraz jej powikłań [37]. Możliwość ich wykorzystania w terapii dotyczy szczególnie MSCs ze względu na: koncentrowanie się w uszkodzonych tkankach, duży efekt immunosupresyjny, bezpieczeństwo stosowania w porównaniu z allogenicznymi MSCs oraz brak kontrowersji etycznych.

Do szerszego zastosowania klinicznego być może jeszcze długa droga, ale każdy dzień przynosi kolejne, zazwyczaj pozytywne doniesienia dotyczące nie tylko prób wyleczenia cukrzycy przez stworzenie możliwości całkowitego, samodzielnego wydzielania insuliny, ale również ochrony istniejących bądź zregenerowanych komórek beta trzustki i terapii przewlekłych powikłań narządowych. Badacze skupiają się na coraz lepszym poznaniu i kontrolowaniu procesu różnicowania komórek macierzystych oraz identyfikacji i przeciwdziałaniu niepożądanym skutkom leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- Roszek K., Komoszyński M. Kontrola i kierunku różnicowania komórek macierzystych krwi pępowinowej oraz ich zastosowanie terapeutyczne. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2008; 62: 660–667.
- Becker A.J., McCulloch E.A., Till J.E. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 1963; 197: 552–554.
- Olszewska-Stonina D., Styczyński J., Drewa T., Czajkowski R. Komórki niezróżnicowane – źródła i plastyczność. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006; 15, 3: 497–503.
- Alison M.R., Poulson R., Forbes S., Wright N.A. An introduction to stem cells. *J. Pathol.* 2002; 197: 419–423.
- Kucia M., Majka M., Ratajczak M.Z. Plastyczność nieembrionalnych komórek macierzystych: fakt czy artefakt? *Post. Biol. Komórki* 2003; 130 (Supl. 21): 3–16.
- Bajek A., Olkowska J., Drewa T. Mezenchymalne komórki macierzyste narzędziem terapeutycznym w regeneracji tkanek i narządów. *Post. Hig. Med. Dośw.* (online) 2011; 65: 127.
- Ratajczak M.Z., Zuba-Surma E., Ratajczak J. Komórki macierzyste – blaski i cienie. *Acta Haematol. Pol.* 2009; 40: 289–303.
- Banaś A. Komórki macierzyste – perspektywy i zagrożenia. *Prz. Med. Uniw. Rzesz.* 2010, 2, 117–127.
- Suzuki A., Nakauchi H., Taniguchi H. Prospective isolation of multipotent pancreatic progenitors using flow-cytometric cell sorting. *Diabetes* 2004; 53: 2143–2152.
- Pertopalvovskaia M., Rosenberg L. Identification and characterization of small cells in the adult pancreas: potential progenitor cells? *Cell Tissue Res.* 2002; 310: 51–58.
- Yatoh S., Dodge R., Akashi T., Omer A., Sharma A., Weir G.C. Differentiation of affinity-purified human pancreatic duct cell s to beta-cells. *Diabetes* 2007; 56: 1802–1809.
- Couri C.E., Voltarelli J.C. Potential role of stem cell therapy in type 1 diabetes mellitus. *Arcq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2008; 52: 407–415.
- Jezińska-Woźniak K., Nosarzewska D., Tutas A., Mikołajczyk A., Okliński M., Jurkowski K.M. Wykorzystanie tkanki tłuszczowej jako źródła mezenchymalnych komórek macierzystych. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2010; 64: 326–332.
- Li H.Y., Chen Y.J., Chen S.J. i wsp. Induction of insulin-producing cells derived from endometrial mesenchymal stem-like cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010; 335: 818–822.
- Tutak M., Dukała J., Sporniak-Tutak K. Tkanki zęba – potencjalne źródło komórek macierzystych. *Czas. Stomatol.* 2006; 59: 451–457.
- Lin H.Y., Tsai C.C., Chen L.L., Chiaou S.H., Wang Y.L., Hung J. Fibronectin and laminin promote differentiation of human mesenchymal stem cells into insulin producing cells through activating Akt and ERK. *J. Biomed. Sci.* 2010; 17: 56.
- Lee D.D., Grossman E., Chong A.S., Werner A. Cellular therapies for type 1 diabetes. *Horm. Metab. Res.* 2008; 40: 147–154.
- Guo T., Hebrok M. Stem cells to pancreatic b-cells: new sources for diabetes cell therapy. *Endocr. Rev.* 2009; 30: 214–227.
- Jiang W., Shi Y., Zhao D. i wsp. In vitro derivation of functional insulin-producing cells from human embryonic stem cells. *Cell Res.* 2007; 17: 333–344.

20. Kang E.M., Zickler M.M., Bums S. Hematopoietic stem cell transplantation prevents diabetes in NOD mice but does not contribute to significant islet cells regeneration once disease is established. *Exp. Hematol.* 2005; 33: 699–705.
21. Ende N., Chen R., Reddi A.S. Effect of human umbilical blood cell on glycemia and insulinitis in type 1 diabetic mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 325: 665–669.
22. Chen L.B., Jiang X.B., Yang L. Differentiation of rat marrow mesenchymal stem cells into pancreatic islet beta-cells. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10: 3016–20.
23. Lee R.H., Seo M.J., Reger R.L. Multipotent stromal cells from human marrow home to promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103: 17438–17443.
24. Fiotina P., Jurewicz M., Augello A. i wsp. Immunomodulatory function of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in experimental autoimmune type 1 diabetes. *J. Immunol.* 2009; 183: 993–1004.
25. Ende N., Chen R., Reddi A.S. Transplantation of human umbilical cord blood cells improves glycemia and glomerular hypertrophy in type 2 diabetic mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 321: 168–171.
26. Abdi R., Fiorina P., Adra CN, Atkinson M., Sayegh M.H. Immunomodulation by mesenchymal stem cells. A potential therapeutic strategy for type 1 diabetes. *Diabetes* 2008; 58:
27. Ezquer F.E., Ezquer M.E., Parrau D.B., Caprio D, Yanez A.J., Conget P.A. Systemic administration of multipotent mesenchymal stem cells reverts hyperglycemia and prevents nephropathy in type 1 diabetic mice. *Biol. Blood. Marrow. Transplant.* 2008; 14: 631–640.
28. Volarevic V., Arsenijevic N., Lukic L.M., Stojkovic M. Concise Review: Mesenchymal stem cells treatment of the complications of diabetes mellitus. *Stem. Cells* 2011; 29: 5–10.
29. Lee J.S., Hong J.M., Moon G.J. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cells transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem. Cells* 2010; 28: 1099–1106.
30. Sieradzki J. Kardiomiopatia cukrzycowa. *Diabetol. Prakt.* 2001; 2(4): 249–254.
31. Poornima G., Parikh P., Shannon R.P. Diabetic cardiomyopathy. The search for a unifying hypothesis. *Circ. Res.* 2006; 98: 596–605.
32. Liao Y.H., Verchere C.B., Warnock G.L. Adult stem or progenitor cells in treatment for type 1 diabetes: current progress. *Can. J. Surg.* 2007; 50: 137–142.
33. Wegner M., Pietrucha T., Pioruńska-Stolzmann M. Terapia komórkowa w leczeniu cukrzycy typu 1 – czy będzie możliwa? *Diabet. Prakt.* 2009; 10(4): 157–161.
34. Liew C.G. Generation of insulin-producing cells from pluripotent stem cells: from the selection of cell sources to the optimization of protocols. *Rev. Diabet. Stud.* 2010; 7(2): 82–92.
35. Shibata T., Naruse K., Kamiya H. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves diabetic polyneuropathy in rats. *Diabetes* 2008; 57: 3099–3107.
36. Tolar J., Nauta A.J., Osborn M.J. Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells. *Stem. Cells* 2007; 25: 371–379.
37. Yechoor V., Chan L. Minireview: beta-cell replacement therapy for diabetes in the 21st century: manipulation of cells fate by directed differentiation. *Mol. Endocrinol.* 2010, 24(8); 1501–1511.