

Katarina Le Blanc, med dr, specialistläkare, hematologiska kliniken, Huddinge Universitetssjukhus, post-doktorstjänst, institutionen för immunologi och patologi, Karolinska institutet, Stockholm (*Katarina.Lebanc@medhs.ki.se*)

Mesenkymala stamceller

Basal vetenskap och framtida kliniska användningsområden

■ Pluripotenta stamceller som kan ge upphov till många olika celltyper har odlats fram ur fetal vävnad. Även hos vuxna människor och djur finns stamceller som kan ersätta skadad vävnad efter trauma och sjukdom.

Benmärgen består av hematopoetiska celler i olika mognadsstadier och benmärgsströma. Stromat är en komplex och dåligt karaktäriserad vävnad som utgörs av fibroblaster, makrofager, dendritiska celler, endotelceller, osteoblaster och adipoblaster. Stromats funktion är att reglera och stödja hematopoesen. I benmärgen hos vuxna människor finns två sorters stamceller. De hematopoetiska stamcellerna (HSC) ger upphov till blodceller. Mesenkymala multipotenta stamceller (MSC) bidrar till regeneration av ben, brosk, muskel, fettväv och benmärgsströma m m [1]. Det finns få MSC i benmärgen, uppskattningsvis 1:10 000 till 1:100 000 celler, och antalet minskar med ökande ålder.

Dessa kan isoleras genom separation av benmärg tagen som aspiration från crista iliaca eller sternumskrap vid toraxoperationer. Enligt en metod som har arbetats fram av Arnold Caplan och medarbetare vid Case Western Reserve University i Cleveland, Ohio, USA, kan cellerna sedan odlas in vitro i närvaro av fetalt kalvserum [2]. Genom olika tillsatser i odlingsmediet kan cellerna induceras att differentiera till olika vävnader. Utan tillsats tillväxer cellerna under mer än 40 celldubblingar till flera miljoner celler med bibehållen fenotyp. Dessa framodlade celler har getts namnet mesenkymala stamceller och beskriver en adherent cell med bibehållen förmåga att differentiera till olika mesenkymala vävnader. (Figur 1 och 3) Cellerna uttrycker på sin yta ett stort antal adhesionsmolekyler, cytokinreceptorer och integriner men inte hematopoetiska markörer som lipopolysackaridreceptorn CD14, CD34 och leukocytantigenet CD45.

Interaktioner med hematopoetiska celler

Klassiska hematopoetiska stamceller, s k CD34⁺-celler, som odlas ex vivo, prolifererar bättre om de växer i närvaro av MSC. Det kan bero på att odifferentierade MSC är oerhört metaboliskt aktiva och utsöndrar många olika tillväxtfaktorer konstitutionellt. Stimulering av MSC med proinflammatoriska cytokiner såsom interleukin (IL)-1 och IL-17 leder till en tusenfaldig ökning av produktionen av myeloiska tillväxtfaktorer som granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF), granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF), leukemia inhibitory factor (LIF), IL-6 och IL-11 [3]. (Figur 2)

MSC producerar även kemokiner. En sådan, stromal cell-

SAMMANFATTAT

Mesenkymala stamceller kan erhållas ur ett benmärgs-aspirat från vuxna människor. De kan framodlas till ett stort antal celler med bibehållen förmåga att differentiera till brosk, ben, fett och muskel in vitro och in vivo. Odifferentierade mesenkymala stamceller utsöndrar stora mängder tillväxtfaktorer som styr hematopoes och hämmar lymfocytfunktion.

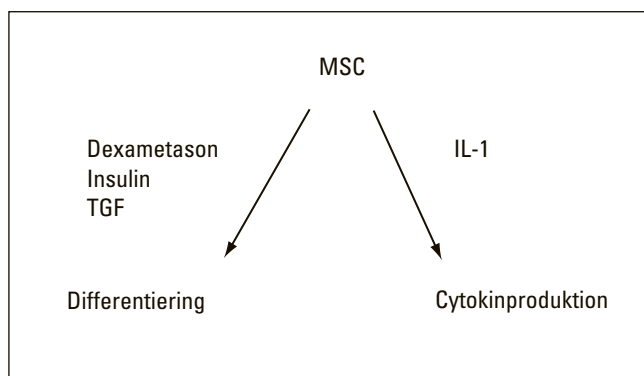
Vid klinisk transplantation på djur och människa tolereras cellerna väl. Differentieringen verkar styras av den lokala miljön i respektive vävnad. Vid samtransplantation av mesenkymala och hematopoetiska celler vid stamcellstransplantation verkar mesenkymala celler påskynda anslaget av hematopoetiska celler och minska transplantat-kontra-värdreaktionen.

derived factor-1 (SDF-1), verkar kemotaktiskt på hematopoetiska celler och är sannolikt en viktig faktor för att HSC skall hitta till benmärgen vid en transplantation. Adhesionsmolekyler uttrycks i stor mängd på cellytan, och megakaryocyter växer adherenta till MSC i benmärgen. Det är möjligt att MSC genom att uttrycka och utsöndra olika faktorer inte bara potentiellt tillväxt utan också styr lokaliseringen av hematopoetiska celler i mörghålan.

Immunmodulerande effekter

Odifferentierade MSC har immunologiska effekter. Fenotypiskt och funktionellt liknar de stromaceller i tymus och verkar kunna styra lymfopoies i benmärgen. Preliminära data tyder på att de också kan modulera immunsvaret hos mogna T-celler. MSC uttrycker HLA-klass I och kan med proinflammatoriska cytokiner, som interferon och tumörnekrosfaktorn, induceras att uttrycka HLA-klass II. Ett stort antal adhesionsmolekyler som behövs vid antigenspecifik interaktion med T-celler uttrycks på cellytan men inte kostimulatoriska receptorer såsom B-7. MSC kan sannolikt därför inte fungera som antigenpresenterande celler [4].

Eftersom MSC uttrycker HLA-klass I, och särskilt då MSC stimulerats att uttrycka HLA-klass II, borde de in vitro inducera ett immunsvaret hos alloreaktiva T-celler. Preliminä-



Figur 1. Adulta mesenkymala stamceller (MSC) kan både föröka sig och induceras att differentiera till olika mesenkymala vävnader.

ra resultat tyder dock på att lymfocytproliferation helt uteblir [4]. Mekanismen för detta är idag helt okänd.

MSC verkar vara direkt hämmande på alloreaktiv T-cellsaktivitet i s k mixed lymphocyte cultures (MLC), där lymfocyter från en individ blandas i provrör med bestrålade lymfocyter från andra HLA-inkompatibla individer [5]. Märkligt nog verkar MSC hämma T-cellsreaktionen oavsett om de tillsätts från början av försöket eller efter hälften av de sju dagar experimentet varar. Hämmningen verkar vara oberoende av Fas-liganden och interferonproduktion.

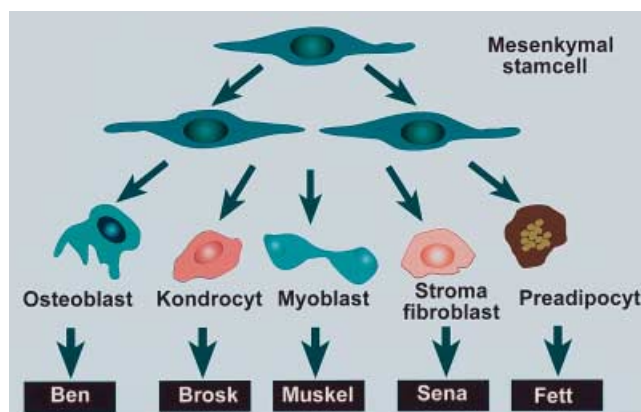
Mesenkymala stamcellers roll vid stamcellstransplantation

Efter injektion av humana MSC i fetala får sker implantation av cellerna i många olika organ, bl a benmärg, brosk, hjärt- och skelettmuskel [6]. Kvarlevande celler efter intravenös infusion har varit svårare att påvisa efter postnatal transplantation. En förklaring kan vara att mängden överförda MSC är liten i förhållande till det totala antalet MSC i kroppen. En annan möjlighet är att cellerna rensas ur cirkulationen under passagen genom lungan och aldrig når målorganen.

Lång överlevnad av transplanterade autologa och allogena MSC i olika organ har nyligen visats med genmärkta celler i apa [7]. Studier med genmärkta celler som transplanteras till människa pågår för närvarande.

Transplantation med blodstamceller (hematopoetisk stamcellstransplantation) är idag en väl etablerad behandling av elakartade blodsjukdomar [8]. Långtidsöverlevnaden efter behandling har förbättrats genom åren, framför allt beroende på effektivare behandling av både infektioner och transplantat-kontra-värdreaktionen, en inflammatorisk reaktion där donatorns transplanterade vita blodkroppar uppfattar recipientens celler som främmande och angriper dem. Transplantat-kontra-värdreaktionen drabbar framför allt hud, lever och mag-tarmkanal. Svår akut transplantat-kontra-värdreaktion är den starkaste enskilda riskfaktorn för försämrade långtidsöverlevnad och drabbar ca 20 procent av patienterna. Dödligheten är hög (70–80 procent).

Vid hematopoetisk stamcellstransplantation förbehandlas patienterna med cellgifter och strålterapi i hög dos för att döda alla sjuka celler. De hematopoetiska cellerna dör, och även bindväven i benmärgen skadas svårt av behandlingen, arkitekturen i bindväven förstörs, det uppstår blödningar och förlust av bindväv och fett. Återhämtningen är dålig, och med tiden kan bindväven bara återhämta sig helt hos patienter yngre än 20 år. Vid transplantationen ersätts sedan HSC med stamceller från en individ med identisk vävnadstyp. Efter en transplantation är MSC i benmärgen av patientursprung trots anslag av HSC från givaren. Idag ger man, framför allt i Sverige, mer och mer HSC som mobiliserats ut i perifera blodet



Figur 2. Adulta mesenkymala stamceller kan drivas till differentiering till olika vävnader genom tillsats av olika ämnen i tillväxtmediet. Stimulering med IL-1 ändrar inte cellernas fenotyp, däremot ökar bildningen av vissa cytokiner upp till tiotusen gånger [3].

hos donatorn med hjälp av tillväxtfaktorer i stället för, som tidigare, benmärg. Transplantation med sådana s k perifera stamceller är bättre, eftersom man kan få tag i och ge en större dos HSC. De perifera stamcellerna innehåller dock ännu färre bindvävsstamceller som kan ersätta den skadade mörghålan än vanlig benmärg. Samtidig transplantation av MSC och CD34⁺-celler skulle ersätta även den skadade bindväven. Eftersom MSC dessutom har förmåga att modulera svaret hos T-celler och stödja hematopoies kan de vara ett viktigt tillskott vid allogen stamcellstransplantation.

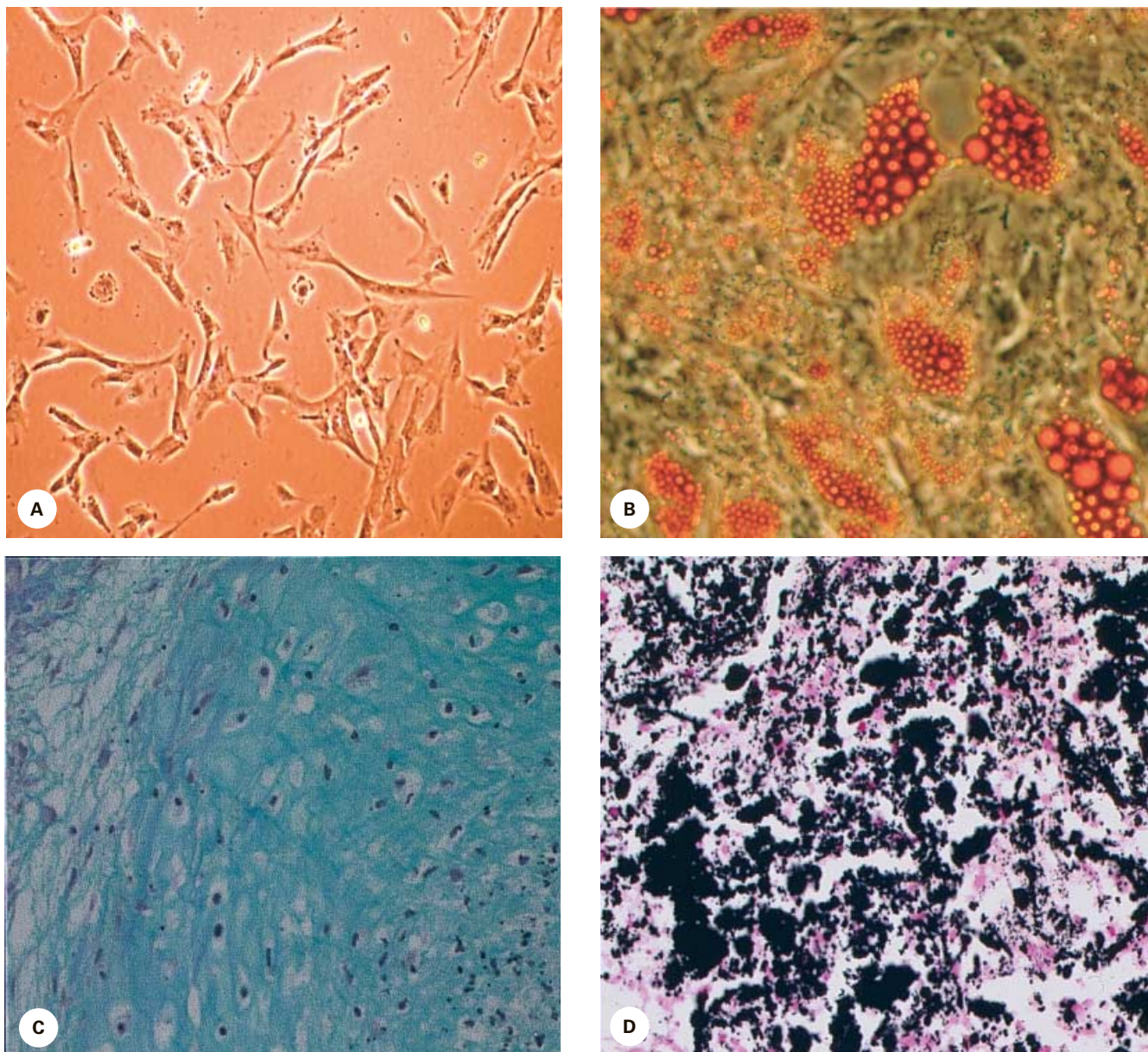
Autolog stamcellstransplantation

En första pilotstudie gjordes av Lazarus och medarbetare [9]. Femton cancerpatienter som tidigare genomgått autolog eller allogen stamcellstransplantation infunderades med autologa ex vivo-expanderade MSC i dos om antingen 1, 10 eller 50 miljoner celler. Infusionen skedde utan samtidig cytostatikabehandling och tolererades väl hos samtliga patienter. I en följande Fas II-studie undersökte samma grupp effekten av autologa ex vivo-expanderade MSC vid samtidig autolog stamcellstransplantation [10]. Trettiotvå patienter med avancerad bröstcancer erhöll MSC samtidigt med stamcellerna. Inga toxiska reaktioner sågs i samband med MSC-infusionen. Tiden till anslag var kort; den genomsnittliga tiden till neutrofiler >500/μl var åtta dagar. Återhämtningen av trombocyter var aningen snabbare än för historiska kontroller men uppnådde inte statistisk signifikans. En randomiserad Fas III-studie pågår för närvarande för att säkerställa om samtidig infusion av MSC vid autolog stamcellstransplantation förkortar tiden till anslag, framför allt av trombocyter.

Det är möjligt att patienternas tidigare cytostatikabehandling förlänger tiden det tar att ex vivo-expandera autologa MSC. Eventuell kontamination av tumörceller kan förekomma, och vilken roll dessa skulle spela efter infusionen kvarstår också att utvärdera.

Allogen stamcellstransplantation

Tiden till cellanslag är betydligt längre efter allogen än autolog stamcellstransplantation, och vinsten av samtidig transplantation av MSC skulle därför vara större. Vid allogen transplantation kan man även dra nytta av MSCs immunmodulerande effekt för att dämpa transplantat-kontra-värdreaktionen. En internationell multicenterstudie pågår för närvarande, och en första utvärdering har presenterats [11]. I studien får patienter med hematologiska maligniteter som allogentransplanteras med stamceller från ett HLA-identiskt syskon samtidigt MSC. Dessa har odlats fram från ett benmärgs-



Figur 3. A. Odifferentierade mesenkymala stamceller. B. Cellfraktion odlad i adipogent medium i 21 dagar. Fettvakuoler färgas röda med oil red O. C. Broskdifferentiering efter odling i kondrogent medium i 21 dagar. Paraffinsnitt där proteoglykaner påvisats genom infärgning med alcian green. D. Mesenkymala stamceller differentierade till ben efter inkubation i osteogent medium i 21 dagar. Mineralinnehållet påvisas som svart i bilden efter visualisering enligt von Kossa.

aspirat som tagits från donatorn en månad före transplantationen. Både patienter som får perifera stamceller och benmärg ingår i studien.

Infusionen har tolererats väl av samtliga patienter. Genomsnittstiden till anslag av neutrofiler verkar vara kortare än för historiska kontroller. Ett högt trombocytvärde verkar nås betydligt snabbare än för historiska kontroller. Efter 4–14 månaders uppföljning hade ingen patient utvecklat allvarlig eller svår transplantat-kontra-värdreaktion. Påfallande är att bara en av patienterna som fått perifera stamceller haft tecken till akut transplantat-kontra-värdreaktion över huvudet taget. Fler patienter och längre uppföljning behövs för att säkert kunna avgöra om samtidig MSC-infusion minskar incidensen av transplantat-kontra-värdreaktion och tiden till anslag. Det samma gäller slutsatser om huruvida en dämpad T-cellsfunktion skulle ge en minskning av den s k transplantat-kontra-leukemieffekten och ett ökat antal leukemiåterfall. Hittills har

bara en patient haft återfall. Efter behandling med infusion av donatorslymfocyter är patienten änyo i remission.

Stamcellstransplantation vid metabola sjukdomar

Metabola sjukdomar som adrenoleukodystrofi, globoidcelldystrofi, Gauchers och Hurlers sjukdomar karaktäriseras alla av brist på ett specifikt enzym. Kliniska symtom hos patienter med lysosomala och peroxisomala sjukdomar kan förbättras genom allogen stamcellstransplantation, eftersom man tillför friska stamceller som kan differentieras till vävnadsmakrofager. Förbättring av kliniska symtom sker dock inte hos alla patienter. MSC uttrycker a-iduronidas, arylsulfatas-A och B, glukocerebrosidas och adrenoleukodystrofi-proteinet. En klinisk studie pågår för närvarande där tidigare allogentransplanterade patienter behandlas med ökande doser MSC framodlade från donatorn utan samtidig cytostatikabehandling. I framtida studier planeras att ge MSC samtidigt

med stamcellstransplantationen för att se om man då kan öka enzymproduktionen.

MSC vid ortopediska sjukdomar

I djurstudier har MSC visat sig bäst ersätta benvävnad i långa rörben. En första studie som gjordes på atymisk mus, och senare preliminära rapporter på hund, har visat att kortikala ben-defekter kan ersättas med direktinjektion av både autologa ex vivo-expanderade och allogena, mismatchade MSC som integreras väl med befintlig benvävnad [12, 13].

Celler från benmärgen är viktiga för reparation av led-brosk. Om skadan inte penetrerar det subkondrala benet kan invandring av stamceller från benmärgen inte ske till det skadade området, och läkningen blir dålig. Vid en skada som når bortom subkondralt ben, däremot, vidtar en läkningsprocess där stamceller vandrar till det skadade området och genomgår kondrogen differentiering.

Ett antal biologiska implantat har prövats för att förbättra reparationen av ben- och broskskador. Implantation av benmärg har använts vid bendefekter. Perikondrium och periost innehållande stamceller reparerar broskdefekter. Speciella odlingsbetingelser kan även potentiella differentiering av MSC till brosk [14]. MSC har fördelen att de utgör en ren preperation av stamceller som visats bibehålla sin förmåga till kondrogen differentiering även efter att de utökats i antal en miljard gånger. I en nyligen presenterad studie har direkt-implantation av autologa ex vivo-expanderade MSC visats signifikant förbättra läkningen av broskskada på patella hos kanin [15]. Djurstudier har också visat på förbättrad läkning av akillessenskada med autologa MSC.

MSC vid hjärtsjukdomar

Hjärtmuskeln kan inte förnya sig, och då tillräckligt myokard dött och kompensatoriska mekanismer inte längre räcker till utvecklas hjärtsvikt. Intravenös injektion av humana benmärgsceller innehållande endotelcellsprekursorer har visats stärka skadat myokard på mus, främst genom kärlnybildning [16]. En annan ny terapeutisk möjlighet, kallad cellulär kardiomyoplastik, bygger på att man introducerar friska celler från benmärg eller myoblaster från skelettmuskel till det skadade området för att ersätta döda hjärtmuskulceller [17, 18].

MSC undergår myogen differentiering in vitro och efter implantation i muskel på mus [19]. Preliminära resultat har även redovisats på gris efter kranskärlsstenos. Autologa MSC injicerade direkt i ventrikelväggen uttrycker hjärtmuskelspecifika protein och ger möjligen också förbättrad slutdiastolisk väggtjocklek och ökad kontraktil förmåga jämfört med kontrolldjur. Preliminära resultat i en annan studie beskriver resultatet av injektion av humana MSC i myokardiet på nakna möss. Efter två veckor uttrycker de humana cellerna myogene protein såsom Troponin-T, a-aktinin och tropomyosin och har morfologiskt antagit en avlång form som passar in mellan de övriga omkringliggande myocyterna.

MSC vid genterapi

MSC är genetiskt stabila celler som går att odla och expandera in vitro. Eftersom MSC delar sig snabbt är transduktionen av retrovirala vektorer ofta långt över 50 procent. Metabolt aktiva celler som MSC ger också ett högt proteinuttryck av överförda gener och kan modifiera protein före sekretion till cirkulationen. Mätbara nivåer av tillväxthormon, erytropoietin och andra cytokiner, såsom IL-7, har uppnåtts i odlingsmediet efter genetisk modifiering av cellerna. Preliminära försök i olika djurmodeller har visat lovande resultat. I immuninkompetenta möss har MSC, modifierade att uttrycka IL-3, visats underhålla human hematopoies i upp till nio må-

nader efter samtidig infusion av MSC och humana hematopoetiska stamceller. Terapeutiska nivåer av faktor IX kunde uppmätas i upp till tolv dagar efter infusion i en hemofili B-modell i hund.

MSC kan implanteras i centrala nervsystemet utan samtidig aktivering av immunförsvaret. MSC som genetiskt modifierats att producera L-DOPA överlevde 87 dagar efter direkt-implantation i centrala nervsystemet i en musmodell av Parkinsons sjukdom. L-DOPA-expression kunde dock bara upptäckas under nio dagar.

Anslag av MSC i ben har visats efter intravenös injektion [20]. En klinisk studie med genmärkta MSC som infunderas till barn med osteogenesis imperfecta pågår för närvarande [21]. Mål med studien är dels att påvisa anslag och fortlevnad av MSC i skelettet, dels utvärdering avseende klinisk förbättring hos patienterna.

MSC på Huddinge Universitetssjukhus

På institutionen för immunologi och patologi vid Huddinge Universitetssjukhus odlas MSC isolerade ur benmärgsaspirat och benmärgsskrap taget efter sternumklyvning vid toraxkirurgiska operationer. Beroende på vilka tillväxtfaktorer som ingår i odlingsmediet kan cellerna differentiera till brosk, ben och fettceller, dvs de uppfyller kriterierna för stamceller.

Preliminära försök visar att närvaro av MSC i s k mixed lymphocyte cultures kraftigt hämmar lymfocytaktiviteten. Försök pågår nu att bestämma minsta möjliga mängd MSC som ger maximal lymfocythämning och mekanismerna bakom hämningen. Vi studerar också vilken immunhämmande effekt MSC har på fetala leverceller.

I våra försök tillväxer CD34-celler, framför allt myeloida prekursorer, som odlas tillsammans med MSC betydligt snabbare. Vi är intresserade av vilka mekanismer som är viktiga för den ökade tillväxten. Vi jämför också hur MSC beter sig hos friska och patienter med blodsjukdomar som ofta har en bindvävstillväxt i mörghålan. Exempel på sådana blodsjukdomar är de myeloproliferativa sjukdomarna såsom polycytæmia vera, kronisk myeloisk leukemi och myelofibros.

Vi deltar i en amerikansk och europeisk multicenterstudie, där patienter med leukemi allogentransplanteras med hematopoetiska och mesenkymala stamceller från HLA-identiskt syskon.

Tillsammans med Christer Sylén och Viktor Drvota, kardiologkliniken, Huddinge Universitetssjukhus, studeras förmågan hos humana MSC att regenerera hjärtmuskulatur efter hjärtinfarkt. I försöken injiceras MSC direkt i hjärtmuskulväggen på mus och råttor. Vi vill påvisa viabilitet, differentiering till hjärtmuskulceller och även studera om MSC kan bidra till att öka hjärtfunktionen efter infarkt. Studier för att studera MSCs förmåga att läka skador i brosk och skelett planeras också tillsammans med Magnus Lundberg, ortopedkliniken vid Huddinge Universitetssjukhus.

Sammanfattning

Mesenkymala stamceller kan in vitro- och in vivo-differentiera till olika vävnadstyper, såsom ben, brosk, muskel och fett. Odifferentierade MSC tillverkar en stor mängd tillväxtfaktorer och kan underhålla hematopoies och modulera immunförsvaret. Viral transduktion vid genterapi är höggradig, eftersom cellerna är genetiskt stabila med snabb celledelning.

MSC kan erhållas ur ett litet benmärgsaspirat, och genom odling in vitro kan antalet celler mångdubblas på några veckor.

Framodlade MSC är inte immunogena utan verkar snarare ha en dämpande effekt på lymfocyter. Intravenös infusion och direktinjektion i olika organ har tolererats väl hos försöksdjur och patienter utan tecken till toxiska effekter. För

Annons

Annons

Annons

Annons

patienternas säkerhet är det viktigt att handhavandet av alla typer av modifierad eller ex vivo-expanderad vävnad sker i specialiserade laboratorier under standardiserade och sterila förhållanden för att minimera risken för kontamination och misstag.

Preliminära resultat vid samtransplantation av hematopoetiska och mesenkymala stamceller till patienter med leukemi eller annan malignitet som högdosbehandlats med cytostatika tyder på snabbare anslag av hematopoetiska celler. Vid allogen stamcellstransplantation verkar dessutom transplantatkontra-värdreaktionen dämpas kraftigt. Studier pågår också för att utvärdera effekten av allogen transplantation av MSC vid medfödda metabola sjukdomar och skelettsjukdomar som osteogenesis imperfecta.

Hos gris, mus och kanin har MSC visats differentiera till hjärtmuskelceller efter direktinjektion i ventrikelväggen och ger möjligen en förbättrad slutdiastolisk vägg tjocklek. Djurstudier har också visat att MSC kan ersätta skadad benvävnad i kortikalt ben, förbättra läkningen av broskskada efter direktimplantation och påskynda läkningen vid akillessenskada.

Ingen ektopisk vävnads- eller tumörbildning har påvisats efter transplantation hos försöksdjur eller människa tydande på att differentiering till olika vävnader styrs av lokala faktorer och miljön i vävnaden.

Framodlade MSC har en stor potential i framtiden, både som behandling vid skada på mesenkymala vävnader och för att förbättra förhållanden vid samtidig hematopoetisk stamcellstransplantation.

Referenser

4. Klyushnenkova E, Mosca JD, McIntosh KR. Human mesenchymal stem cells suppress allogeneic T-cell responses in vitro: Implications for allogeneic transplantation. *Blood* 1998;92(10 Suppl 1):642a.
5. Klyushnenkova E, Shustova V, Mosca JD. Human mesenchymal stem cells induce unresponsiveness in preactivated, but not naïve alloantigen-specific T cells. *Exp Hematol* 1999;27(7 Suppl 1):122.
6. Liechty KW, MacKenzie TC, Shaaban AF, Radu A, Moseley AM, Deans R, et al. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. *Nat Med* 2000;6:1282-6.
7. Devine SM, Bartholomew AM, Mahmud N, Nelson M, Patil S, Hardy W, et al. Mesenchymal stem cells are capable of homing to the bone marrow of non-human primates following systemic infusion. *Exp Hematol* 2001;29:244-55.
11. Lazarus H, Curtin P, Devine S. Role of mesenchymal stem cells (MSC) in allogeneic transplantation: early phase I clinical results. *Blood* 2000;96:1691a.
12. Bruder SP, Kurth AA, Shea M, Hayes WC, Jaiswal N, Kadiyala S. Bone regeneration by implantation of purified, culture-expanded human mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1998;16:155-62.
13. Bruder SP, Kraus KH, Goldberg VM, Kadiyala S. The effect of implants loaded with autologous mesenchymal stem cells on the healing of canine segmental bone defects. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:985-96.
14. Yoo JU, Barthel TS, Nishimura K, Solchaga L, Caplan AI, Goldberg VM. The chondrogenic potential of human bone-marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:1745-57.
15. Im GI, Kim DY, Shin JH, Hyun CW, Cho WH. Repair of cartilage defect in the rabbit with cultured mesenchymal stem cells from bone marrow. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:289-94.
16. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularisation of ischemic myocardium by human bone marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nature* 2001;7:430-6.
17. Wang JS, Shum-Tim D, Galipeau J, Chedrawy E, Eliopoulos N, Chiu RC. Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty: feasibility and potential clinical advantages. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:999-1006.
18. Ferrari G, Cusella-DeAngelis G, Coletta M. Muscle regeneration by

bone marrow derived myogenic progenitors. *Science* 1998;279:1528-30.

19. Wakitani S, Saito T, Caplan AI. Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal cells exposed to 5-azacytidine. *Muscle Nerve* 1995;18:1417-26.
20. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 1999;5:309-13.
21. Horwitz EM, Gordon P, Koo W. Transplanted gene-marked marrow mesenchymal cells engraft and benefit children with severe osteogenesis imperfecta: A pilot trial for cell and gene therapy of mesenchymal disorders. *Mol Ther* 2000;1:S297.

Fullständig referenslista kan erhållas från författaren.

SUMMARY

Mesenchymal stemcells. Basic science and their potential use for therapeutic purposes

Katarina Le Blanc

Läkartidningen 2002;99:1318-24

Mesenchymal stem cells can be obtained from a bone marrow aspirate taken from the iliac crest of adult humans. The cells can be ex vivo expanded to large numbers and retain the ability of differentiate to cardiac, bone, adipocytes and muscle cells in vitro and in vivo. Undifferentiated mesenchymal stem cells produce large numbers of growth factors that control hematopoiesis and modulate lymphocyte function.

Mesenchymal stem cells are well tolerated when transplanted to humans and animals. After transplantation, the differentiation appears to be controlled by local factors in the respective tissues. When co-transplanted together with hematopoietic cells in a stem-cell transplantation setting, mesenchymal stem cells appear to enhance engraftment of the hematopoietic cells as well as reduced the incidence and severity of graft-versus-host disease.

Correspondence: Katarina Le Blanc, Hematologen M54, Huddinge Universitetssjukhus, SE-141 86 Stockholm, Sweden (Katarina.Leblanc@medhs.ki.se)