

# Możliwości zastosowania komórek macierzystych w leczeniu cukrzycy typu 1

\*Katarzyna Pawelec<sup>1</sup>, Irena Bonk<sup>2</sup>, Dariusz Boruczkowski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. Michał Matysiak

<sup>2</sup>Opieka Domowa „SALUS” S.A., Rybnik  
Kierownik: mgr Violetta Dytko

<sup>3</sup>NZOZ – Polski Bank Komórek Macierzystych S.A., Warszawa  
Kierownik: dr n. biol. Tomasz Ołdak

---

## POSSIBILITY OF USING STEM CELLS TO TREAT TYPE 1 DIABETES

---

### Summary

---

Type 1 diabetes despite treatment with insulin is still a difficult-to-treat disease, which causes many complications. Due to increasing incidence diabetes was considered to be a disease of civilization. Diabetes type 1 is a metabolic disease caused by chronic immune attack on the insulin-producing cells in the pancreas. In the search for new treatments for the disease attention was paid to its autoimmune pathogenesis and possibility of the treatment by destroying autoreactive clones and then regeneration of new pancreas cells. Stem cells (SCs) with their ability to regenerate and differentiate into various organs may be the future of diabetes treatment. SCs can restore peripheral tolerance to pancreatic  $\beta$ -cells by converting the immune response and inhibition of T lymphocytes. In addition, insulin-producing cells originating from SCs reduce hyperglycemia and insulin requirement. Currently, there are various possibilities of using SCs from different sources. This paper presents the possibility of using SCs in the treatment of type 1 diabetes.

---

Key words: type 1 diabetes, stem cells, transplantation

---

Medycyna regeneracyjna obecnie zajmuje się wykorzystaniem komórek macierzystych (KM) w terapii uszkodzonych narządów i tkanek (1, 2). Podawanie zawiesiny KM, ukierunkowanych dla danego narządu, które będą miały za zadanie regenerację/odbudowę uszkodzonych organów, będzie w przyszłości wypierało przeszczepianie całych narządów (1-3). Największe nadzieje pokłada się w wykorzystaniu KM w leczeniu zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, parkinsonizmu, cukrzycy, dystrofiach mięśniowych, toksycznym uszkodzeniu wątroby i nerek (3-6). Koncepcja wykorzystania komórek macierzystych w klinice pojawiła się najpierw w hematologii. Od około 40 lat wykorzystuje się bowiem krwiotwórcze komórki macierzyste (KKM) w leczeniu szeregu chorób układu krwiotwórczego. Istnieją trzy, obecnie standardowo stosowane w medycynie, źródła KKM: szpik kostny, krew obwodowa i krew pępowinowa (5-8). Coraz częściej jednak w medycynie zaczyna być stosowana druga pula multipotentnych komórek macierzystych – MKM. Mezenchymalne komórki macierzyste, w liczbie umożliwiającej zastosowanie lecznicze, zostały wyizolowane między innymi z galarety Whartona (*Wharton jelly*), opisaną po raz pierwszy przez doktora Thomasa Whartona w 1656 roku (6).

Komórki macierzyste to komórki posiadające zdolność do samoodnawiania oraz różnicowania się w ko-

mórki potomne. Pula komórek macierzystych utrzymuje w równowadze liczbę komórek somatycznych organizmu (1, 3, 5, 7).

Ze względu na zdolność do różnicowania, komórki macierzyste dzieli się na:

- totipotentne – takie, które mogą ulec zróżnicowaniu do każdego typu komórek, w tym komórek tworzących łożysko,
- pluripotentne – takie, które mogą dać początek każdemu typowi komórek dorosłego organizmu z wyjątkiem komórek łożyska,
- multipotentne – takie, które mogą dać początek kilku różnym typom komórek, z reguły o podobnych właściwościach i pochodzeniu embrionalnym,
- unipotentne, inaczej komórki prekursorowe – mogą różnicować się tylko do jednego typu komórek.

Komórki macierzyste mogą pochodzić z komórek embrionalnych lub somatycznych (1, 6). Embrionalne komórki macierzyste (ESC) wyprowadzone są z komórek embrionalnych. Mogą być totipotentne (gdy pochodzą z kilkukomórkowego embrionu) lub pluripotentne (gdy pochodzą z wężła zarodkowego blastocysty). Natomiast somatyczne (dorosłe) komórki macierzyste znajdują się w tkankach dorosłych organizmów. Są to komórki multipotentne, jak np. komórki hematopoetyczne lub unipotentne, np. mięśniowe komórki satelitarne. Należy

pamiętać, iż przy wykorzystywaniu embrionalnych komórek macierzystych jest ryzyko powstania potworniaków, musi być dawca komórki jajowej, jest problem zgodności tkankowej (gdy izolacja jest z zarodków powstałych z zapłodnienia *in vitro*) i są oczywiście zastrzeżenia natury etycznej (1-3).

Ze względów etycznych i technicznych znacznie trudniej jest uzyskać od zdrowych dawców komórki macierzyste np. mięśni szkieletowych, mięśnia sercowego, wątroby, wysepek trzustki lub ośrodkowego układu nerwowego w ilościach pozwalających na ich potencjalne wykorzystanie terapeutyczne. Z tego powodu w ostatnich latach pojawiły się koncepcje wykorzystania terapeutycznego bardziej prymitywnych pluripotencjalnych komórek macierzystych (PKM), które mają zdolność różnicowania się we wszystkie komórki zarodka będących tym samym ukierunkowanymi tkankowymi komórkami macierzystymi (UTKM) (1, 6, 7).

Obecnie są cztery źródła pluripotencjalnych komórek macierzystych (PKM):

1. Pluripotencjalne komórki macierzyste izolowane z zarodków (komórki macierzyste embrionalne). Komórki takie można pozyskać z rozwijającego się zarodka w stadium moruli lub blastocysty. W tym celu wykorzystuje się np. zamrożone wczesne „nadliczbowe” morule, przechowywane w klinikach, gdzie wykonuje się zapłodnienia *in vitro*. Wykorzystując takie zarodki, uzyskano pierwsze ustalone ludzkie linie komórek embrionalnych (1, 6). Wykorzystanie tych linii jest regulowane w poszczególnych krajach Europy czy Ameryki Płn. zgodnie z prawem obowiązującym w danym państwie (1-3, 6).

2. Pluripotencjalne komórki macierzyste uzyskiwane w wyniku klonowania terapeutycznego.

Klonowanie terapeutyczne polega na utworzeniu *in vitro* komórki, która jest równa pod względem potencjału rozwojowego zygocie (9). Komórka taka zwana jest klonotą. Podczas tworzenia klonoty stosuje się cytoplazmę komórki jajowej, z której uprzednio usuwa się jądro posiadające połowę (haploidalną liczbę) chromosomów. Do pozbawionej jądra komórki jajowej wprowadza się jądro dojrzałej komórki somatycznej (np. jądro fibroblastu lub limfocyту), która posiada pełen garnitur chromosomalny. Wszystkie chromosomy (zestaw diploidalny), w tym niosące geny zgodności tkankowej, pochodzą z komórki somatycznej będącej dawcą jądra komórkowego (1, 2, 9).

3. Pluripotencjalne komórki macierzyste izolowane z dorosłych tkanek.

Dorośle komórki macierzyste, chociaż posiadają ograniczoną zdolność różnicowania w różne tkanki, mają przewagę nad komórkami embrionalnymi w zastosowaniu klinicznym. Po pierwsze nie tworzą potworniaków, a po drugie mogą być pobrane z własnego organizmu pacjenta, dzięki czemu nie istnieje ryzyko ich odrzucenia. Dodatkowo, pozyskanie dorosłych komórek macierzystych nie wiąże się ze zniszczeniem embrionu, nie wywołuje zatem protestów o naturze etycznej. Ogromne nadzieje pokładano więc

w potencjalnym zastosowaniu krwiotwórczych komórek macierzystych izolowanych ze szpiku kostnego, mobilizowanej krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej, w terapiach regeneracyjnych uszkodzonych narządów i tkanek. Szereg artykułów naukowych sugerowało teorię plastyczności KKM oraz donosiło o pozytywnych wynikach wykorzystania tych komórek w zwierzęcych modelach regeneracyjnych w zawale serca, udarze mózgu, mechanicznym uszkodzeniu rdzenia kręgowego oraz toksycznym uszkodzeniu wątroby (1-4, 6, 7).

4. Pluripotencjalne komórki macierzyste uzyskane w wyniku transformacji komórek somatycznych (indukowane PKM).

Komórki te są uzyskiwane w wyniku transformacji dorosłych komórek somatycznych (hodowanych *in vitro*) za pomocą genów kodujących czynniki transkrypcyjne kluczowe dla rozwoju komórek embrionalnych (Oct-4, Nanog, Klf4) (1, 2, 9). Geny te wprowadzane są do komórki somatycznej (np. komórki fibroblasta) za pomocą wektorów retrowirusowych. W wyniku powyższej strategii można uzyskać transformowaną komórkę, która posiada szereg właściwości PKM (m.in. różnicuje się w komórki pochodzące ze wszystkich trzech listków zarodkowych). Jednak efektywność wspomnianej modyfikacji jest stosunkowo niska. Również w tym procesie jest ryzyko wytworzenia potworniaków (1-3, 6).

Ponieważ zastosowanie komórek macierzystych w medycynie jest coraz szersze, rozpoczęto również stosowanie tej metody w leczeniu cukrzycy (*diabetes mellitus*) (6).

Obecnie na świecie coraz więcej osób choruje na cukrzycę i uważana jest ona za chorobę cywilizacyjną. Około 5-6% całej populacji dorosłych w Polsce choruje na cukrzycę. Wyróżniamy 2 typy tej choroby: cukrzycę typu 1 i typu 2 (10, 11).

Cukrzyca typu 2 rozwija się w przypadku, gdy pojawiają się czynniki sprzyjające, m.in. niewłaściwy sposób odżywiania i mała aktywność fizyczna. Jest ona dziedziczna i występuje u członków rodziny w kolejnych pokoleniach (10).

Cukrzyca typu 1 jest przewlekłą chorobą metaboliczną z autoagresją (12, 13). Rozwija się u osób predysponowanych genetycznie, pod wpływem czynników środowiskowych, które dają początek autoimmunizacyjnemu niszczeniu komórek  $\beta$  wysp trzustki. Bezobjawowy przebieg tego procesu uniemożliwia w większości przypadków próby zahamowania autoagresji przed ujawnieniem się cukrzycy (12-14). Wyróżniamy 2 podtypy cukrzycy typu 1: typ 1A i 1B. Typ 1A ma podłoże autoimmunologiczne. W typie 1B, zwanym też cukrzycą typu 1 idiopatyczną, jest znaczny niedobór insuliny, bez autoimmunologicznego niszczenia komórek  $\beta$  wysp trzustki (15-18).

Rola czynników genetycznych w patogenezie cukrzycy typu 1 nie jest jeszcze dobrze poznana. Ważną rolę w dziedziczeniu odgrywa region kodujący geny układu zgodności tkankowej (HLA – *human leucocyte antigen*) zlokalizowany na chromosomie 6. Wykazano związek zachorowania na cukrzycę typu 1 z następującymi genotypami:

DR3, DR4, DQA1\*0301, DQA1\*0501, DQB1\*0201, DQB1\*0302 (13, 15, 19). U około 95% chorych na cukrzycę rasy kaukaskiej obecny jest antygen DR3 lub DR4. Same predyspozycje genetyczne nie są czynnikiem wywołującym cukrzycę, muszą istnieć jeszcze czynniki środowiskowe, takie jak: zakażenia wirusowe (głównie coxsackie) i stres (13, 14). Pod wpływem tych czynników dochodzi do zmiany antygenów powierzchniowych komórek  $\beta$ , co zapoczątkowuje proces autoagresji. Objawy cukrzycy typu 1 pojawiają się wówczas, gdy zniszczeniu ulegnie około 80-90% komórek  $\beta$  wysp trzustki (14, 16).

Cukrzyca typu 1 rozwija się wiele lat. W stanie utajenia choroby można znaleźć wiele przeciwciał, które są wyznacznikiem toczącego się procesu autoimmunizacyjnego (19). Najczęstsze przeciwciała stwierdzane u chorych z cukrzycą to:

- przeciwinulinowe (IAA – *insulin autoantibodies*),
- przeciwwyspowe (ICA – *islet cell autoantibodies*),
- przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD – *antylutamic acid decarboxylase*),
- przeciw białkowej fosfatazie tyrozyny (IA-2 – *autoantibodies*).

Ryzyko zachorowania na cukrzycę wzrasta wraz z liczbą stwierdzanych przeciwciał i przy obecności czterech z nich jest prawie 100%. Markerem rozwoju cukrzycy typu 1 jest też białko transportujące cynk (ZnT8, *Zinc transporter 8*). Mutacja genu tego białka odgrywa również rolę w patogenezie cukrzycy typu 2. ZnT8 należy do rodziny białek transportowych kontrolujących wewnątrzkomórkową homeostazę cynku, wpływa na sekrecję endogennej insuliny poprzez udział w tworzeniu heksametrów tego hormonu. Ponadto hamuje wydzielanie glukagonu przez komórki  $\beta$  wysp trzustki. Pierwszym następstwem postępującego zmniejszania się masy czynnych komórek  $\beta$  jest zaburzenie pierwszej fazy wydzielania insuliny. Trwający proces autoagresji niszczącej komórki  $\beta$  prowadzi do systematycznej redukcji wydzielania insuliny. Hiperglikemia i związane z nią objawy kliniczne pojawiają się, gdy zniszczeniu ulegnie około 90% komórek  $\beta$  wysp trzustki (18-20).

Wiedząc, że proces autoimmunizacyjny rozpoczyna się wiele lat przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1, zastanawiano się nad możliwościami zapobiegania tej chorobie (20). Przeprowadzono wiele badań klinicznych, które dotyczyły osób z grypy ryzyka:

- krewnych pierwszego stopnia chorych na cukrzycę typu 1,
- osób z populacji ogólnej z diabetogennym profilem genetycznym,
- osób z obecnością przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych,
- osób z zaburzoną pierwszą fazą wydzielania insuliny endogennej.

Jednak prewencja zarówno pierwotna, jak i wtórna okazały się nieskuteczne (14, 15, 17).

Obecnie mimo leczenia cukrzycy przy pomocy insuliny, diety, ćwiczeń fizycznych nadal musimy pamiętać o licznych powikłaniach występujących w przebiegu tej choroby. Należą do nich m.in.: schyłkowa niewydolność

nerek, utrata wzroku, nieurazowa amputacja kończyn oraz przedwczesna śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych (10, 11). Z tego powodu prowadzone są badania wykorzystujące inne metody leczenia, jak: przeszczepienie trzustki, wysp trzustkowych oraz własnych krwiotwórczych komórek macierzystych (21, 22). Ze względu na znaczne ograniczenia dwóch pierwszych metod, obecnie nadzieje pokłada się w komórkach macierzystych (21-26). Ponieważ cukrzyca jest chorobą powstającą w procesie autoagresji, wydaje się, że jedyną metodą likwidacji klonu autoreaktywnego jest całkowite zniszczenie układu odpornościowego. Jego odtworzenie jest możliwe dzięki przeszczepieniu własnych krwiotwórczych komórek macierzystych. Teoria ta została wykorzystana w leczeniu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, takich jak: stwardnienie rozsiane, twardzina układowa czy toczeń rumieniowy. Po raz pierwszy zabieg taki został wykonany w 2003 r. w Brazylii przez Voltarelli i wsp. (22) u chorych na cukrzycę typu 1. Dzięki przeszczepieniu komórek macierzystych pacjenci nie musieli otrzymywać insuliny przez okres około 2,5 roku. Od tego czasu wykonano już wiele takich przeszczepień na świecie, w tym również w Polsce (24-26). Należy podkreślić, iż metoda ta może być zastosowana tylko w przypadkach świeżo rozpoznanej cukrzycy (do 6 tygodnia) i bez dodatkowych obciążeń (obecność kwasicy ketonowej w chwili rozpoznania cukrzycy, wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, choroby hematologiczne, uszkodzenie wątroby, nerek, schorzenia psychiczne, ciąża) (21, 22, 24-26).

Komórki krwiotwórcze przed pobraniem poddaje się mobilizacji ze szpiku do krwi. Wykorzystuje się do tego leki cytostaticzne – przeważnie cyklofosfamid, a następnie recombineowane ludzkie czynniki wzrostu, w tym przypadku kolonie granulocytów – rh-G-CSF. Następnie ocenia się ilość komórek krwiotwórczych posiadających na powierzchni antygen CD34. Jeśli jest ich wystarczająco dużo, wówczas zbiera się je za pomocą cytoaferezy i przechowuje w ciekłym azocie do czasu przeszczepienia.

Zabieg przeszczepienia własnych komórek krwiotwórczych poprzedza kondycjonowanie, czyli podanie megachemioterapii (zwykle cyklofosfamid, globulina antylimfocytarna), która powoduje zniszczenie całego dojrzałego układu odpornościowego razem z klonem autoreaktywnym (24-26). Pobrane uprzednio komórki macierzyste są rozmrażane przy łóżku pacjenta bezpośrednio przed przeszczepieniem. Dzięki immunoablacji i przeszczepieniu własnych komórek krwiotwórczych jest możliwe całkowite uniezależnienie się od insuliny lub zredukowanie jej dawki (23, 25, 26). Należy jednak pamiętać, iż procedura ta nie powoduje całkowitego uwolnienia się od cukrzycy. Nowy układ immunologiczny nie likwiduje u chorych genetycznej predyspozycji do rozwoju cukrzycy typu 1, co wiąże się z możliwością nawrotu procesu autoimmunizacyjnego (22-26). Jak wynika z danych opublikowanych przez Voltarellego i wsp. (23), ryzyko nawrotu wynosi około 20%. Ze względu na małe grupy pacjentów poddanych tej metodzie leczenia potrzebne są jeszcze dalsze badania nad udoskonaleniem



tej metody leczenia w celu polepszenia wyników oraz zmniejszenia ryzyka nawrotów.

W leczeniu cukrzycy bierze się pod uwagę wykorzystanie innych źródeł komórek macierzystych, poza własnymi komórkami hematopoetycznymi (27-29). Trwają badania nad wykorzystaniem komórek pochodzenia embrionalnego z krwi pępowinowej, komórek mezenchymalnych i indukowanych komórek macierzystych (1, 6, 28-31). Komórki macierzyste pochodzące z krwi pępowinowej (CB-SC) mają kilka zalet, w tym bezpieczeństwo pobrania, mniejszą immunogenność, a większą plastyczność i tym samym większe możliwości ich regeneracji w porównaniu z komórkami somatycznymi. Jednak też trzeba pamiętać, że w krwi pępowinowej nie zawsze jest odpowiednia ilość komórek macierzystych (1, 6, 30, 31). W licznych badaniach próbowano ustalić, czy CB-SC mają zdolność różnicowania się w komórki  $\beta$  ludzkiej trzustki (29). Huang i wsp. (29) dowiedli, iż CB-SC mają zdolność różnicowania w komórki produkujące insulinę u ludzi bez cukrzycy, ale pozostaje ustalenie, czy komórki te posiadają właściwości komórek  $\beta$  (6, 29, 32, 33).

Haller i wsp. (30) opublikowali dane II fazy badań klinicznych na 15 pacjentach (w wieku od 1 do 18 lat) z nowo rozpoznaną cukrzycą typu I, którzy otrzymali pojedynczą infuzję dożylną niezróżnicowanych komórek autologicznych z krwi pępowinowej wcześniej przechowywanych w prywatnym banku. Po roku od zabiegu stwierdzono tylko niewielkie różnice w porównaniu do grupy kontrolnej pod względem zapotrzebowania na insulinę. Nie obserwowano u pacjentów żadnych objawów ubocznych (30). Konieczna jest kontrola pacjentów w kolejnym roku w celu oceny korzyści lub nie zastosowania krwi pępowinowej w cukrzycy. Obecnie w Niemczech prowadzone jest kolejne badanie (<http://www.ClinicalTrials.gov>), w którym pacjenci z nowo rozpoznaną cukrzycą otrzymują własną krew pępowinową (6).

Należy podkreślić, że komórki macierzyste z krwi pępowinowej mają zdolność migracji do wysp trzustkowych i różnicowania się w komórki produkujące insulinę u ludzi (32-36). Nadal jeszcze są to głównie badania kliniczne i nie jest to postępowanie standardowe w tej chorobie. Czeka nas jeszcze wiele lat długotrwałych badań, zanim leczenie cukrzycy oraz innych chorób za pomocą komórek macierzystych stanie się rutynowym postępowaniem. □

## Piśmiennictwo

1. Ratajczak MZ, Zuba-Surma E, Ratajczak J: Komórki macierzyste – blaski i cienie. *Acta Haematologica Polonica* 2009; 40(2): 289-303.
2. Lo B, Kriegstein A, Grady D: Clinical trials in stem cell transplantation: guidelines for scientific and ethical review. *Clin Trials* 2008; 5: 517-522.
3. Lo B, Zettler P, Cedars MI et al.: A new era in the ethics of human embryonic stem cell research. *Stem Cells* 2005; 23: 1454-1459.
4. Zhu WZ, Hauch KD, Xu C, Laflamme MA: Human embryonic stem cells and cardiac repair. *Trans-plant Rev (Orlando)* 2009; 23: 53-68.
5. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD et al.: Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999; 284: 1168-1170.
6. Fiorina P, Voltarelli J, Zavazava N: Immunological applications of stem cells in type 1 diabetes.

7. Orkin SH, Zon LI: Hematopoiesis and stem cells: plasticity versus developmental heterogeneity. *Nat Immunol* 2002; 3: 323-328.
8. Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, Weissman IL: Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002; 297: 2256-2259.
9. Markoulaki S, Meissner A, Jaenisch R: Somatic cell nuclear transfer and derivation of embryonic stem cells in the mouse. *Methods* 2008; 45: 101-114.
10. Ręwers M, Krętowski A: Epidemiologia cukrzycy typu 1. [W:] Sieradzki J: Cukrzyca. *Via Medica, Gdańsk* 2006; 151.
11. Krętowski A, Kowalska I, Peczyńska J: The large increase in incidence of type 1 diabetes mellitus in Poland. *Diabetologia* 2001; 3: 48-50.
12. Mehers KL, Gillespie KM: The genetic basis for type 1 diabetes. *Br Med Bull* 2008; 88: 115-129.
13. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E et al.: Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373(9680): 2027-2033.
14. Peng H, Hagopian W: Environmental factors in the development of type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7: 149-162.
15. Truyen I, De Grijse J, Weets I et al.: Identification of prediabetes in first-degree relatives at intermediate risk of type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 243-250.
16. Guo LH, Achenbach P: Tracing the pathogenesis of type 1 diabetes: a report on the 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Rev Diabet Stud* 2008; 5: 171-174.
17. Scholin A, Berne C, Schvarcz E: Factors appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabetic Med* 1991; 8: 800-804.
18. Sosenko JM, Palmer JP, Greenbaum CJ: Patterns of metabolic progression to type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial – Type 1. *Diabetes Care* 2006; 29: 643-649.
19. Bingley PJ, Gale EA, European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group: Progression to type 1 diabetes in islet cell antibody-positive relatives in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial: the role of additional immune, genetic and metabolic markers of risk. *Diabetologia* 2006; 49: 881-890.
20. Atkinson MA: Thirty years of investigating the autoimmune basis for type 1 diabetes: why can't we prevent or reverse this disease? *Diabetes* 2005; 54: 1253-1263.
21. Couri CE, Voltarelli JC: Stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus: a review of recent clinical trials. *Diabetol Metab Syndr* 2009 Oct 16; 1(1): 1-19.
22. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB et al.: Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2007; 297: 1568-1576.
23. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB et al.: Autologous hematopoietic stem cell transplantation for type 1 diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1150: 220-9.
24. Snarski E, Torosie T, Paluszewska M et al.: Alleviation of exogenous insulin requirement in type 1 diabetes mellitus after immunoablation and transplantation of autologous hematopoietic stem cells. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119(6): 422-425.
25. Snarski E, Milczarczyk A, Torosian T et al.: Independence of exogenous insulin following immunoablation and stem cell reconstitution in newly diagnosed diabetes type I. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46: 562-566.
26. Milczarczyk A, Starski E, Jędrzejczak WW, Franek E: Immunoablacja i przeszczepienie własnych komórek krwiotwórczych – nowa metoda leczenia świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 1. *Postępy Nauk Medycznych* 2009; 10: 834-839.
27. Burt RK, Loh Y, Pearce W et al.: Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA* 2008; 299: 925-936.
28. Nathan DM: Long term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 328: 1676-1685.
29. Huang J, Butler AE, Moran A et al.: A low frequency of pancreatic islet insulin-expressing cells derived from cord blood stem cell allografts in humans. *Diabetologia* 2011 May; 54(5): 1066-1074.
30. Haller MJ, Wasserfall CH, McGrail KM et al.: Autologous umbilical cord blood transfusion in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 2041-2046.
31. Francese R, Fiorina P: Immunological and regenerative properties of cord blood stem cells. *Clin Immunol* 2010; 136: 309-322.
32. Yoshida S, Ishikawa F, Kawano N et al.: Human cord blood-derived cells generate insulin-producing cells in vivo. *Stem Cells*

2005; 23: 1409-1416. **33.** Denner L, Bodenbun Y, Zhao JG et al.: Directed engineering of umbilical cord blood stem cells to produce C-peptide and insulin. *Cell Prolif* 2007; 40: 367-380. **34.** Sun B, Roh KH, Lee SR et al.: Induction of human umbilical cord blood-derived stem cells with embryonic stem cell phenotypes into insulin producing islet-like structure. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354: 919-923. **35.** Gao F, Wu DQ, Hu YH et

al.: *In vitro* cultivation of islet-like cell clusters from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Transl Res* 2008; 151: 293-302. **36.** Hu YH, Wu DQ, Gao F et al.: Notch signaling: a novel regulating differentiation mechanism of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into insulin-producing cells *in vitro*. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 606-614.

nadesłano: 09.01.2013

zaakceptowano do druku: 18.02.2013

Adres do korespondencji:

\*Katarzyna Pawelec

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa

tel.: +48 (22) 522-74-38

e-mail: katpawelec@poczta.onet.pl