

Bandvefsstofnfrumur

Yfirlitsgrein

Ágrip

Ólafur E. Sigurjónsson,
Kristbjörn Orri Guðmundsson,
Sveinn Guðmundsson

Í beinmergnum er að finna ýmsar gerðir stofnfrumna. Meðal þeirra eru blóðmyndandi stofnfrumur (hematopoietic stem cells) og bandvefsstofnfrumur (mesenchymal stem cells). Rannsóknir á líffræði bandvefsstofnfrumna benda til að þær hafi hæfileika til að endurnýja sjálfar sig, fjölga sér og sérhæfast í margar mismunandi frumugerðir: beinfrumur, fitufrumur, brjóskfrumur, frumur sina, taugafrumur og stoðfrumur beinmergs (stromal cells).

Mögulegt er að rækta þessar frumur *in vitro* þó ekki sé til fullnustu þekkt hvernig sérhæfing þeirra á sér stað. Í fjölmörgum dýratilraunum hafa bandvefsstofnfrumur verið græddar í dýrin með það fyrir augum að laga mismunandi tegundir bandvefs og/eða ýta undir blóðmyndun. Tilraunir í mönnum hafa verið gerðar í svipuðum tilgangi. Bandvefsstofnfrumur eru taldar geta eftt ígræðslur með blóðmyndandi stofnfrumum með því að byggja upp beinmergsumhverfið sem verður fyrir skemmdum við geisla- og/eða lyfjameðferð.

Bandvefsstofnfrumur eru ákjósanlegar sem markfrumur í genameðferð. Hægt er að setja inn í þær gen sem skráir fyrir ákveðnu prótíni sem skortur er á, til dæmis kollageni I í beinbrotasýki (osteogenesis imperfecta). Síðan eru frumurnar látnar fjölga sér *ex vivo* og græddar í sjúkling þar sem þær rata sjálfkrafa í beinmerginn, sérhæfast og mynda það prótín sem vantar. Bandvefsstofnfrumur munu væntanlega nýtast við meðhöndlun ýmissa sjúkdóma í framtíðinni.

Inngangur

Í beinmerg er að finna blóðmyndandi stofnfrumur (hematopoietic stem cells) sem geta myndað allar frumur blóðsins þar með talið blóðflögur, rauðfrumur, einkjarna átfrumur (monocytes), lútfíkla (basophiles), daufkyrninga (neutrophiles), NK-frumur, B-frumur og T-frumur. Í beinmerg er líka að finna aðra tegund stofnfrumna sem geta sérhæfst í beinmyndandi frumur (osteoblasts), fitufrumur, brjóskfrumur (chondrocytes), vöðvafrumur (myocytes), ýmsar frumur taugakerfisins (astrocytes, oligodendrocytes) og stoðfrumur beinmergs (stromal cells) (1-3).

Þessar stofnfrumur hafa verið kallaðar ýmsum nöfnum til dæmis merg-strómal frumur (4), mesenchymal forverafrumur (5), colony forming unit-

ENGLISH SUMMARY

Sigurjónsson ÓE, Guðmundsson KO, Guðmundsson S

Mesenchymal stem cells. A review

Læknaðlaðið 2001; 87: 627-32

The bone marrow contains various types of stem cells. Among them are hematopoietic stem cells, which are the precursors of all blood cells, and mesenchymal stem cells. Mesenchymal stem cells have recently received a lot of attention in biological research because of their capability to self renewal, to expand and transdifferentiate into many different cell types; bone cells, adipocytes, chondrocytes, tendocytes, neural cells and stromal cells of the bone marrow.

Mesenchymal stem cells can be cultured *in vitro* although their differentiation potential is not yet fully understood.

Several experiments have been conducted in animal models where mesenchymal stem cells have been transplanted in order to enhance hematopoiesis or to facilitate the repair of mesenchymal tissue. Similar experiments are being conducted in humans.

Mesenchymal stem cells are believed to be able to enhance hematopoietic stem cells transplantation by rebuilding the bone marrow microenvironment which is damaged after radiation- and/or chemotherapy.

Mesenchymal stem cells are promising as vehicles for gene transfer and therapy. It may prove possible to transduce them with a gene coding for a defective protein i.e. collagen I in osteogenesis imperfecta. The cells could then be expanded *ex vivo* and transplanted to the patients where they home to the bone marrow, differentiate and produce the intact protein. Future medicine will probably involve mesenchymal stem cells in various treatment settings.

Keywords: mesenchymal stem cells, bone marrow microenvironment, hematopoietic stem cells, gene therapy, transplantation.

Correspondence: Ólafur E. Sigurjónsson. E-mail: oes@landspitali.is

fibroblast (CFU-F) (6), mesenchymal stofnfrumur (7) og íslenska heitið, bandvefskímsstofnfrumur. Í þessari grein verður notað heitið bandvefsstofnfruma (mesenchymal stem cell) þó taugafrumur teljist ekki til bandvefs.

Umhverfi beinmergs er myndað úr fitufrumum, stoðfrumum beinmergs, beinforverum, grisjufrumum (reticular cells), æðapelsfrumum (endothel cells),

Blóðbankinn, Landspítala Hringbraut. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Ólafur E. Sigurjónsson Blóðbankanum, Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík. Sími: 560 2038; bréfasími: 562 3051. Netfang: oes@landspitali.is

Lykilorð:

bandvefsstofnfrumur, beinmergsumhverfið, blóðmyndandi stofnfrumur, genameðferð, ígræðsla.

kleyfkjarna átfrumum (granulocytes) og millifrumuefni. Beinmergsmyndandi stofnfrumur náa að endurnýja sjálfar sig og sérhæfast. Gallar á þessu umhverfi leiða til skertrar blóðmyndunar (8,9). Mýs með stökkbreytingu í geni (SL/Sld), sem veldur galla í myndun stoðfrumna beinmergs, hafa skert blóðfrumukerfi auk þess að svara illa ígræðslu með blóðmyndandi stofnfrumum (10,11).

Proska blóðmyndandi stofnfrumna er meðal annars stýrt af vaxtarþáttum sem framleiddir eru meðal annars af stoðfrumum beinmergs (12) auk þess sem samskipti við aðrar frumur í gegnum viðtaka á millifrumuefni (matrix receptors) skipta miklu máli fyrir eðlilegan þroska (3,13).

Háskammta lyfja- og geislameðferð veldur verulegum skaða á beinmergsmyndun (14,15). Nýleg rannsókn sýndi að fjöldi CFU-F þyrpinga í beinmergsþegum eftir ígræðslu var 60-90% minni en CFU-F þyrpinga heilbrigðra einstaklinga (16). Þetta gefur til kynna að bandvefsstofnfrumur skaðist við slíka meðferð.

Notkun bandvefsstofnfrumna í lækisfræðilegum tilgangi getur orðið margvísleg. Hægt er að auka fjölda bandvefsstofnfrumna *in vitro* ræktum án þess að breytingar verði á svipgerð eða hæfni þeirra til sérhæfingar. Þetta gefur fyrirheit um að mögulegt sé að nota frumurnar til ígræðslu í lækisfræðilegri meðferð (3,17). Þar sem bandvefsstofnfrumur geta myndað svo margar mismunandi frumutegundir er mögulegt að nota þær til viðgerðar á skemmdum sem orðið hafa í vefjum, svo sem beinum, brjóski og vöðvum. Í ýmsum sjúkdómum hafa menn reynt að nota genameðferð til að hafa áhrif á gang sjúkdóma með misjöfnum árangri. Bandvefsstofnfrumur eru ákjósanlegar til meðhöndlunar sjúkdóma með genameðferð. Ástæðan er fyrst og fremst sú að hægt er að fjölga þeim *ex vivo* án þess að þær sérhæfast.

Hugtakið um teygjanleika (plasticity) í frummyndun er frekar nýtt af nálinni og hefur aðallega verið bundið við fósturþroskun. Gott dæmi um slíkan teygjanleika er að hægt er að klóna heila kind frá einni mjólkurkirtilsfrumu (18) og búa til bein og taugar frá bandvefsstofnfrumum (19). Hæfileiki blóðmyndandi stofnfrumna til að mynda mismunandi frumutegundir, til dæmis megakaryócýta og B-frumur, hefur verið mikið rannsakaður. Rannsóknir á bandvefsstofnfrumum eru skammt á veg komnar og er mikið verk óunnið þar.

Bandvefsstofnfrumur

Bandvefsstofnfrumur er aðallega að finna í beinmergi og í minna magni í naflastrengsblóði (20). Bandvefsstofnfrumur er að finna í hærra hlutfalli í naflastrengsblóði fyrirbura en annarra nýbura (21) og er álitnið að bandvefsstofnfrumur flytjist með naflastrengsblóði frá helstu blóðmyndunarstöðum fósturs

(lifur, milta) til beinmergs snemma í fósturþroskanum (22). Ekki eru allir á eitt sáttir um hvort bandvefsstofnfrumur sé að finna í blóðrás fullorðinna. Ein rannsókn sýndi fram á að í blóði sjúklinga með brjóstakrabbamein, sem fengið höfðu vaxtarþætti til að ýta blóðmyndandi stofnfrumum úr beinmergi út í blóðrás, var að finna frumur sem höfðu sum svipgerðareinkenni bandvefsstofnfrumna. Þær var ekki að finna í blóðrás heilbrigðra einstaklinga sem fengið höfðu vaxtarþáttargjöf en ekki gengist undir lyfja- og/ eða geislameðferð (23). Sambærilegar niðurstöður hafa ekki fengist í öðrum rannsóknum (24).

Pegar skoðuð er tjáning yfirborðsmeinda á bandvefsstofnfrumum kemur í ljós munur á þeim og blóðmyndandi stofnfrumum. Bandvefsstofnfrumur ræktaðar *in vitro* tjá ekki sameindirnar CD34 og CD45 sem eru tjáðar á blóðmyndandi stofnfrumum (25). Eldri rannsóknir, á fósturstofnfrumum í lifur, benda þó til þess að blóðmyndandi stofnfrumur og bandvefsstofnfrumur gæti átt sameiginlega forverfrumu sem tjái CD34 sameindina á yfirborði sínu (26). Hugsanlegt er að CD34 tjáningin sé á bandvefsstofnfrumum þegar þær eru einangraðar úr beinmergi en hverfi þegar frumunum er fjölgað í rækt (27). Líklegt verður þó að telja að þær bandvefsstofnfrumur sem er að finna í beinmergi séu CD34 neikvæðar eða að sameiginlegur forveri bandvefsstofnfrumna og blóðmyndandi stofnfrumna sé CD34 neikvæður (28). Annað sem greinir bandvefsstofnfrumur frá blóðmyndandi stofnfrumum er hæfileiki bandvefsstofnfruma til að mynda frumur margra mismunandi vefja.

Mögulegt er að nota einstofna mótefni SH2, SH3 og SH4 til að greina bandvefsstofnfrumur frá öðrum CD34-neikvæðum frumum í beinmergi (25). Auk þess tjá bandvefsstofnfrumur, sem einangraðar hafa verið frá einkjarna hvítfrumum úr beinmergi, CD44 (H-CAM), CD71 (viðtaki fyrir transferrin), CD90 (Thy-1) auk nokkurra sameinda sem hafa áhrif á viðloðun (25). Bindistaður SH2 er mótefnavaki (epitope) á endóglín viðtakanum (CD105) en hann er einnig að finna á æðapelsfrumum, stoðfrumum beinmergs og kleyfkjarna átfrumum (29). CD105 er viðtaki fyrir *tumor growth factor b III* (TGF- β III). Talið er að CD105 stjórni sérhæfingu bandvefsstofnfrumna yfir í beinforvera og miðli samskiptum á milli bandvefsstofnfrumna og blóðfrumna í beinmerginum þar á meðal blóðmyndandi stofnfrumna (29). Hlutverk viðtaka SH3 og SH4 eru ekki þekkt.

Bandvefsstofnfrumur tjá viðloðunarsameindir (integrin), millifrumuefnisviðtaka (matrix receptors) og seyta ýmsum vaxtarþáttum (cytokines), mikilvægum fyrir blóðmyndun (27). Viðloðunarsameindir eru himnuprótein sem eru mikilvæg í innbyrðis tengslum frumna og tengslum frumna við millifrumuefni. Bandvefsstofnfrumur tjá viðloðunarsameindir

- α 1, - α 2, - β 1, - β 2, og - β 3. Þær tjá enn fremur viðtaka fyrir *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) og *platelet endothelial cell adhesion molecule-1* (PECAM-1). Þessar viðloðunarsameindir er að finna á blóðmyndandi stofnfrumum og eru þær taldar gegna mikilvægu hlutverki í viðloðun blóðmyndandi stofnfrumna við stoðfrumur beinmergs (27) og stýringu blóðmyndandi stofnfrumna aftur inn í beinmergin við stofnfrumuígræðslu (homing) (30).

Bandvefsstofnfrumur seyta ýmsum vaxtarþáttum og efnatögum (chemokines) sem hafa áhrif á þroska og sérhæfingu blóðmyndandi stofnfrumna. Bandvefsstofnfrumur hafa áhrif á stoðfrumur beinmergs með því að örva þær til að seyta ýmsum vaxtarþáttum sem hafa áhrif á þroska og sérhæfingu blóðmyndandi stofnfrumna (31,32). Það sem er þó öllu merkilegra er að bandvefsstofnfrumur hafa fjöldann allan af viðtökum fyrir vaxtarþætti, þá sömu og þær seyta. Þetta getur bent til þess að bandvefsstofnfrumur hafi áhrif á sérhæfingu og fjölgun með virkni efna framleiddum af þeim sjálfum (autocrine-virkni) (25). Meðal vaxtarþátta sem bandvefsstofnfrumur seyta eru interleukin (IL)-1a, -1b, -6, -7, -8, -11, -14 og -15. Þær framleiða ýmsa vaxtarþætti sem hafa áhrif á blóðmyndun; *stem cell factor* (SCF), *thrombopoietin* (TPO), Flk-2/Flt-3 ligand (FL-ligand), *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF), *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) og *granulocyte-macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF) auk ýmissa fleiri (25).

Sú staðreynd að bandvefsstofnfrumur framleiða thrombópóietin sem stjórnar megakaryócytaþroska ásamt því að á bandvefsstofnfrumum er að finna megakaryócytasameindina CD41 styður þá skoðun að bandvefsstofnfrumur stuðli að þroskun megakaryócyta og blóðflagna *in vivo* þó þær séu ekki nauðsynlegar *in vitro* (33). Rannsóknir benda til að bandvefsstofnfrumur eigi þátt í því að örva myndun á forstigum blóðflagna (pro-platelets) (33).

Sérhæfing bandvefsstofnfrumna

Bandvefsstofnfrumur hafa hæfileika til fjölbreyttari sérhæfingar en þekkt er meðal annarra frumna fullorðinna einstaklinga (34). Fyrstu vísbendingarnar um þennan eiginleika komu fram í dýratilraun þar sem hundur, sem gengist hafði undir ósamgena (allogeneic) beinmergsígræðslu, dó skyndilega vegna beinmyndunar í lungum (35). Í kjölfarið komu nokkrar rannsóknir sem sýndu að bandvefsstofnfrumur geta sérhæfst í margar tegundir bandvefs svo sem bein (36,37), brjóska (37,38), sinar (39), vöðva (40), fituvef (41), stoðvef beinmergs (36) og taugar (42) (mynd 1).

Þeir sameindafræðilegu þættir sem eru að verki við þessa sérhæfingu hafa ekki verið skýrðir til fullnustu. *In vitro* ræktanir á bandvefsstofnfrumum

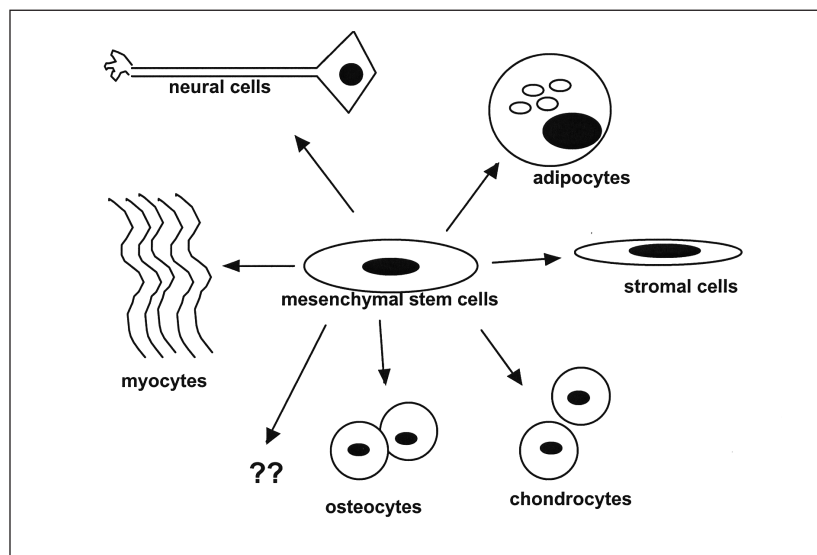


Figure 1. The transdifferentiation potential of mesenchymal stem cells.

hafa gefið tækifæri til að fylgjast með þroska og sérhæfingu þeirra. Lýst hefur verið aðferðum til þess að rækta brjóska (43,44), fitu- (17) og beinvef (45,46). Þessar ræktunaraðferðir hafa meðal annars sýnt að við myndun brjósks frá bandvefsstofnfrumum fara frumurnar að tjá kollagen af gerð II og ýmis próteóglýkón eftir tvær til þrjár vikur í rækt (43). Þegar fitufrumur myndast frá bandvefsstofnfrumum *in vitro* tjá frumurnar meðal annars *peroxisome proliferation-activated receptor* (PPAR γ), *lipoprotein lipase* (LPL), C/EBP α , fitusýrubindiprótein aP2 og leptín (25). Við myndun beinfrumna frá bandvefsstofnfrumum *in vitro* verður vart við aukna virkni alkálín fosfatasa, aukna tjáningu á osteócalcíni, osteópontíni, kollageni af gerð I og kalsíumútfellingar eru greinanlegar.

Ígræðslur með bandvefsstofnfrumum

Hlutfall bandvefsstofnfrumna í beinmergi er um það bil 0,001% af einkjarna hvítfrumum (47) og miklu erfiðara er að einangra þær þaðan en CD34+ blóðmyndandi stofnfrumur. Ein leið til að einangra bandvefsstofnfrumur úr beinmergi er að rækta þær úr beinmergssúpunni í viðloðunarræktum. Í þessum ræktunum er mögulegt að viðhalda endurnýjunarhæfileika bandvefsstofnfrumna og láta þær fjölga sér án þess að sérhæfing verði. Þetta er grundvöllur þess að hægt sé að nota bandvefsstofnfrumur til ígræðslu. Ákveðnum spurningum verður að svara áður en hægt er að hefja slíkar ígræðslur í mönnum. Hversu margar bandvefsstofnfrumur þarf til slíkrar ígræðslu? Duga bandvefsstofnfrumur án utanaðkomandi þátta í slíkar ígræðslur? Hafa ígræðslur bandvefsstofnfrumna jákvæð eða neikvæð áhrif á ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna? Fara frumurnar þangað sem þeim er ætlað að fara? Er einhver sérstök hættu fyrir mannslíkamann samfara slíkum ígræðslum? Þessum spurningum hafa menn reynt að svara með ígræðslum bandvefsstofnfrumna í dýr (3).

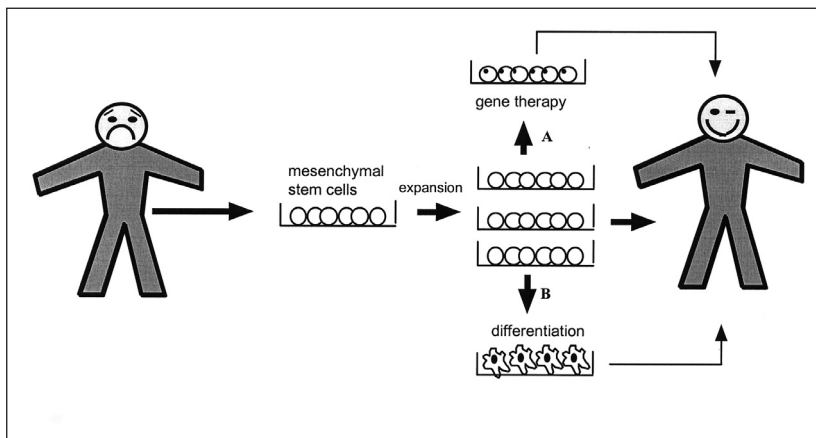


Figure 2. Isolation of mesenchymal stem cells (MSC) using adherent cultures. A) Expanded MSC can be transduced with a therapeutic gene and transplanted. B) Expanded MSC can either be differentiated and transplanted or transplanted as auxiliary cells with hematopoietic stem cells.

Í músum hefur verið sýnt fram á að gjöf á bandvefsstofnfrumum stuðlar að langtímaígræðslu (longterm engraftment) í beinmerg (37). Einnig hefur verið sýnt fram á að bandvefsstofnfrumur, gefnar öpum og hundum í æð, skila sér að mestu til beinmergs og beina. Bandvefsstofnfrumur er einnig að finna í skamman tíma í öðrum líffærum eins og lungum og lifur, án þess þó að valda þar nokkrum skaða (3,48). Þessar niðurstöður eru studdar af annarri rannsókn í músum þar sem bandvefsstofnfrumur frá gjafanum voru enn greinanlegar í beinmerg þegans rúmum 450 dögum eftir ígræðslu (48). Ekki hefur verið sýnt fram á að dýr hafi hlotið nokkurn skaða af slíkum ígræðslum.

Þar sem beinmergsúmhverfið er talið hljóta greinanlegan skaða við háskammta geisla- og/eða lyfjameðferðir hafa menn velt fyrir sér hver sé uppruni stoðfrumna beinmergs eftir ósamgena ígræðslu með blóðmyndandi stofnfrumum (16). Flestar rannsóknir benda til þess að stoðfrumur beinmergs komi frá beinmergsþeganum sjálfum, þrátt fyrir bágborið ástand beinmergsúmhverfis eftir ígræðslu (16,47,49-51). Þó eru til rannsóknir sem gefa vísbendingu um hið gagnstæða (52,53). Líklegt verður þó að telja að bandvefsstofnfrumur séu upprunnar frá þeganum og þessar mismunandi niðurstöður geti byggt á öðrum þáttum. Meðal þessara þátta eru mismunandi aðferðir manna við að skilgreina bandvefsstofnfrumur, meðhöndlun á stofnfrumugræðlingunum og ástandi beinmergsúmhverfisins eftir geisla- og/eða lyfjameðferð (54).

Bandvefsstofnfrumur á hvíldarstigi frumuhingsins (G0) og frumur í skiptingu gegna mismunandi hlutverkum við ígræðslu. Frumur á hvíldarstigi fara líklega beint í beinmerginn, fjölga sér og viðhalda bandvefsfjöldanum til langframa á meðan bandvefsstofnfrumur, sem eru í skiptingu, sjá um viðhald á vefjum þegar til skemmri tíma er litið (55).

Ígræðsla bandvefsstofnfrumna ásamt blóðmyndandi stofnfrumum hefur gefið góða raun í dýrum. Svo virðist sem bandvefsstofnfrumur tryggi betri og áhrifameiri ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna með því að flýta fyrir endurnýjun á beinmergs-

umhverfinu (56). Dæmi um þetta er tilraun þar sem bandvefsstofnfrumur, ræktaðar *ex vivo*, voru græddar í ónæmisbældar mýs ásamt blóðmyndandi stofnfrumum úr naflastrengsblóði. Þegar áhrif bandvefsstofnfrumna og ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna voru metin, þá voru CFU-F 10-20 falt meiri miðað við mýs sem einungis fengu blóðmyndandi stofnfrumur (56). Svipaðar niðurstöður hafa fengist í hundum og öpum (48,57).

Bandvefsstofnfrumur í mönnum tjá hvorki HLA- (human leukocyte antigen) flokks II sameindir né hjálparsameindina B7 sem er að finna á angalöngum sýnifrumum (dendritic cells). Þetta eru nokkrar hugsanlegar skýringar þess að bandvefsstofnfrumur eru ekki mjög ónæmisvekjandi (immunogenic). Sýnt hefur verið fram á að hægt er að bæta árangur ósamgena húðiígræðslu í baviönnum með því að gefa þeim bandvefsstofnfrumur að auki. Þessar niðurstöður og fleiri gefa í skyn að bandvefsstofnfrumur hafi ónæmisbælandi áhrif, *in vivo*, þótt ekki sé vitað um hvernig þeim er miðlað (3).

Klínískar tilraunir

Klínískar tilraunir með samgena (autologous) og ósamgena ígræðslur bandvefsstofnfrumna í menn hafa komið í kjölfar dýratilrauna. Kannað var í sjúklingum með ýmsa illkynja blóðsjúkdóma hvort mögulegt væri að safna bandvefsstofnfrumum og rækta þær *ex vivo* og gefa síðan sjúklingunum aftur (17). Þetta tókst í flestum sjúklinganna án nokkurra vandkvæða. Í annarri tilraun voru athuguð áhrif þess að gefa konum, með brjóstakrabbamein á háu stigi, samgena bandvefsstofnfrumur ásamt samgena blóðmyndandi stofnfrumum (58). Bandvefsstofnfrumum fjölgaði vel *ex vivo* og ekki varð vart við neinar aukaverkanir við gjöf bandvefsstofnfrumnanna. Níu dögum eftir ígræðsluna voru bæði blóðflögu- og daufkrynaframleiðsla komnar í gang (58). Ekki hefur þó verið sýnt fram á langtímaáhrif ígræðslu bandvefsstofnfrumna í mönnum.

Ekki hafa verið framkvæmdar margar klínískar tilraunir til að meta áhrif ígræðslu bandvefsstofnfrumna á bein, sínar eða brjósk. Í einni slíkri rannsókn voru börnum með beinbrotasýki gefnar bandvefsstofnfrumur eftir að hafa fengið háskammta lyfja- og geislameðferð. Þetta leiddi til árangurs sem mælanlegur var með aukinni þéttni beina, örari vexti og minni brotatíðni (59).

Þessar niðurstöður gefa fyrirheit um að hægt verði að nota bandvefsstofnfrumur til að meðhöndla ýmsa galla í bandvef (mynd 2).

Bandvefsstofnfrumur og genameðferð

Genameðferð er möguleg meðferðarleið til þess að laga galla í genum sem geta leitt til skorts á nauðsynlegum prótínum. Ekki hefur enn orðið mikill árangur af slíkri meðferð, sér í lagi vegna þess að

erfitt hefur reynt að þróa góðar genaferjur (27). Kosturinn við genameðferð með blóðmyndandi stofnfrumum og bandvefsstofnfrumum er sá að nægilegt er að koma geninu inn í örfáar frumur sem geta síðan sérhæfst í mismunandi frumugerðir og borið nýja genið með sér (mynd 2). Sá eiginleiki bandvefsstofnfrumna að geta fjölgað sér í rækt án sérhæfingar gerir það möulegt að nota víxlveiru- (retroviral) genaferjur til að koma geni inn í litninga frumnanna (60,61). Víxlveirufærjurnar virðast ekki hafa nein áhrif á hæfileika bandvefsstofnfrumna til sérhæfingar eða fjölgunar (62).

Í ónæmisbældum músúm hefur tekist að koma *interleukin-3* geninu fyrir í stoðfrumum beinmergs, einangruðum úr beinmerg og fá þær til að framleiða interleukin-3 í allt að átta vikur (63). Einnig hefur verið sýnt fram á að merktar bandvefsstofnfrumur, sem gefnar voru ónæmisbældum músúm, þroskuðust í sérhæfðar vöðvafrumur sem höfðu merkigenið (40).

Genameðferð með bandvefsstofnfrumum er á frumstigi sem læknisfræðileg meðferð. Möguleikar slíkrar meðferðar eru óþrjótandi hvað varðar bandvefstengda sjúkdóma eins og beinbrotasýki.

Lokaorð

Mikið verk er óunnið í rannsóknum á bandvefsstofnfrumum og því eru þær spennandi og líflægur rannsóknarvettvangur. Þeir ferlar sem stýra fjölbreytni (plasticity) í sérhæfingu eru að miklu leyti óskýrðir. Ekki er heldur ljóst hvað stýrir ferð bandvefsstofnfrumna inn í beinmergin eftir ígræðslu, og hvernig þær losa tengsl og leita til vefja sem sérhæfðar bandvefsfrumur.

Gera má ráð fyrir vaxandi notagildi bandvefsstofnfrumna sem hjálparfrumna við ígræðslur á blóðmyndandi stofnfrumum í framtíðinni. Ennfremur má gera ráð fyrir notkun á bandvefsstofnfrumum til viðgerðar á göllum í beinum, brjóski, sinum og fleiri vefjum. Því er mikilvægt að geta komið upp stöðluðum aðferðum við að einangra, fjölga og rækta bandvefsstofnfrumur með sérhæfingu þeirra í huga. Í nánustu framtíð má búast við því að blóðbankar gegni mikilvægu hlutverki við vinnslu, ræktun og geymslu stofnfrumna með hæfileika til bandvefsmyndunar til viðbótar við hefðbundið hlutverk við vinnslu blóðhluta og blóðmyndandi stofnfrumna.

Þakkir

Dr. Torstein Egeland og Hlíf Steingrimsdóttir fá þakki fyrir yfirlestur á handriti og góðar ábendingar.

Heimildir

1. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1991; 9: 641-50.
2. Haynesworth SE, Goshima J, Goldberg VM, Caplan AI. Characterization of cells with osteogenic potential from human marrow. *Bone* 1992; 13: 81-8.
3. Devine SM, Hoffman R. Role of mesenchymal stem cells in

- hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 358-63.
4. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997; 276: 71-4.
5. Conget PA, Minguell JJ. Adenoviral-mediated gene transfer into ex vivo expanded human bone marrow mesenchymal progenitor cells. *Exp Hematol* 2000; 28: 382-90.
6. Castro-Malaspina H, Gay RE, Resnick G, Kapoor N, Meyers P, Chiarieri D, et al. Characterization of human bone marrow fibroblast colony-forming cells (CFU-F) and their progeny. *Blood* 1980; 56: 289-301.
7. Caplan AI. The mesengenic process. *Clin Plast Surg* 1994; 21: 429-35.
8. Dexter TM. Stromal cell associated haemopoiesis. *J Cell Physiol Suppl* 1982; 1: 87-94.
9. Owen M, Friedenstein AJ. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba Found Symp* 1988; 136: 42-60.
10. Anklestaria P, Kase K, Glowacki J, Holland CA, Sakakeeny MA, Wright JA, et al. Engraftment of a clonal bone marrow stromal cell line in vivo stimulates hematopoietic recovery from total body irradiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7681-5.
11. Anklestaria P, FitzGerald TJ, Kase K, Ohara A, Greenberger JS. Improved hematopoiesis in anemic S/Slid mice by splenectomy and therapeutic transplantation of a hematopoietic microenvironment. *Blood* 1989; 74: 1144-51.
12. Dexter TM, Heyworth CM. Growth factors and the molecular control of haematopoiesis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13/Suppl 2: S3-S8.
13. Metcalf D. Regulatory mechanisms controlling hematopoiesis: principles and problems. *Stem Cells* 1998; 16/Suppl 1: 3-11.
14. Domenech J, Roingeard F, Binet C. The mechanisms involved in the impairment of hematopoiesis after autologous bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma* 1997; 24: 239-56.
15. Carlo-Stella C, Tabilio A, Regazzi E, Garau D, La Tagliata R, Trasarti S, et al. Effect of chemotherapy for acute myelogenous leukemia on hematopoietic and fibroblast marrow progenitors. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 465-71.
16. Galotto M, Berisso G, Delfino L, Podesta M, Ottaggio L, Dallorso S, et al. Stromal damage as consequence of high-dose chemo/radiotherapy in bone marrow transplant recipients. *Exp Hematol* 1999; 27: 1460-6.
17. Lazarus HM, Haynesworth SE, Gerson SL, Rosenthal NS, Caplan AI. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 557-64.
18. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 1997; 385: 810-3.
19. Pittenger MF, Mosca JD, McIntosh KR. Human mesenchymal stem cells: progenitor cells for cartilage, bone, fat and stroma. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000; 251: 3-11.
20. Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol* 2000; 109: 235-42.
21. Shields LE, Andrews RG. Gestational age changes in circulating CD34+ hematopoietic stem/progenitor cells in fetal cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 931-7.
22. Tavassoli M. Embryonic origin of hematopoietic stem cells [editorial; comment]. *Exp Hematol* 1994; 22: 7.
23. Fernandez M, Simon V, Herrera G, Cao C, Del Favero H, Minguell JJ. Detection of stromal cells in peripheral blood progenitor cell collections from breast cancer patients [see comments]. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 265-71.
24. Lazarus HM, Haynesworth SE, Gerson SL, Caplan AI. Human bone marrow-derived mesenchymal (stromal) progenitor cells (MPCs) cannot be recovered from peripheral blood progenitor cell collections. *J Hematother* 1997; 6: 447-55.
25. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-7.
26. Huang S, Terstappen LW. Formation of hematopoietic microenvironment and hematopoietic stem cells from single human bone marrow stem cell. *Nature* 1992; 360: 745-9.
27. Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses. *Exp Hematol* 2000; 28: 875-84.
28. Huss R. Isolation of primary and immortalized CD34-hematopoietic and mesenchymal stem cells from various sources. *Stem Cells* 2000; 18: 1-9.
29. Barry FP, Boynton RE, Haynesworth S, Murphy JM, Zaia J. The monoclonal antibody SH-2, raised against human mesenchymal stem cells, recognizes an epitope on endoglin

- (CD105). *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265: 134-9.
30. Blair A, Thomas DB. Preferential adhesion of fetal liver derived primitive haemopoietic progenitor cells to bone marrow stroma. *Br J Haematol* 1997; 99: 726-31.
 31. Majumdar MK, Thiede MA, Mosca JD, Moorman M, Gerson SL. Phenotypic and functional comparison of cultures of marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) and stromal cells. *J Cell Physiol* 1998; 176: 57-66.
 32. Haynesworth SE, Baber MA, Caplan AI. Cytokine expression by human marrow-derived mesenchymal progenitor cells in vitro: effects of dexamethasone and IL-1 alpha. *J Cell Physiol* 1996; 166: 585-92.
 33. Cheng L, Qasba P, Vanguri P, Thiede MA. Human mesenchymal stem cells support megakaryocyte and proplatelet formation from CD34(+) hematopoietic progenitor cells. *J Cell Physiol* 2000; 184: 58-69.
 34. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. *Science* 2000; 287: 1442-6.
 35. Sale GE, Storb R. Bilateral diffuse pulmonary ectopic ossification after marrow allograft in a dog. Evidence for allotransplantation of hemopoietic and mesenchymal stem cells. *Exp Hematol* 1983; 11: 961-6.
 36. Kuznetsov SA, Friedenstein AJ, Robey PG. Factors required for bone marrow stromal fibroblast colony formation in vitro. *Br J Haematol* 1997; 97: 561-70.
 37. Pereira RF, Halford KW, O'Hara MD, Leeper DB, Sokolov BP, Pollard MD, et al. Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4857-61.
 38. Kadiyala S, Young RG, Thiede MA, Bruder SP. Culture expanded canine mesenchymal stem cells possess osteochondrogenic potential in vivo and in vitro. *Cell Transplant* 1997; 6: 125-34.
 39. Awad HA, Butler DL, Boivin GP, Smith FN, Malaviya P, Huibregtse B, et al. Autologous mesenchymal stem cell-mediated repair of tendon. *Tissue Eng* 1999; 5: 267-77.
 40. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998; 279: 1528-30.
 41. Beresford JN, Bennett JH, Devlin C, Leboy PS, Owen ME. Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures. *J Cell Sci* 1992; 102 (Pt 2): 341-51.
 42. Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 10711-6.
 43. Mackay AM, Beck SC, Murphy JM, Barry FP, Chichester CO, Pittenger MF. Chondrogenic differentiation of cultured human mesenchymal stem cells from marrow. *Tissue Eng* 1998; 4: 415-28.
 44. Yoo JU, Barthel TS, Nishimura K, Solchaga L, Caplan AI, Goldberg VM, et al. The chondrogenic potential of human bone-marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 1745-57.
 45. Jaiswal N, Haynesworth SE, Caplan AI, Bruder SP. Osteogenic differentiation of purified, culture-expanded human mesenchymal stem cells in vitro. *J Cell Biochem* 1997; 64: 295-312.
 46. Bruder SP, Jaiswal N, Haynesworth SE. Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. *J Cell Biochem* 1997; 64: 278-94.
 47. Koc ON, Peters C, Aubourg P, Raghavan S, Dyhouse S, DeGasperi R, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells remain host-derived despite successful hematopoietic engraftment after allogeneic transplantation in patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Exp Hematol* 1999; 27: 1675-81.
 48. Devine S, Bartholomew A. Studies of mesenchymal stem cells in non-human primates: evaluation of toxicity and engraftment [abstract]. *Blood* 1999; 94(Suppl 1): 391a.
 49. Laver J, Jhanwar SC, O'Reilly RJ, Castro-Malaspina H. Host origin of the human hematopoietic microenvironment following allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1987; 70: 1966-8.
 50. Gordon MY. The origin of stromal cells in patients treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 247-51.
 51. Santucci MA, Trabetti E, Martinelli G, Buzzi M, Zaccaria A, Pileri S, et al. Host origin of bone marrow fibroblasts following allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 255-9.
 52. Pereira RF, O'Hara MD, Laptov AV, Halford KW, Pollard MD, Class R, et al. Marrow stromal cells as a source of progenitor cells for nonhematopoietic tissues in transgenic mice with a phenotype of osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1142-7.
 53. Almeida-Porada G, Flake AW, Glimp HA, Zanjani ED. Cotransplantation of stroma results in enhancement of engraftment and early expression of donor hematopoietic stem cells in utero. *Exp Hematol* 1999; 27: 1569-75.
 54. Minguell JJ, Conget P, Erices A. Biology and clinical utilization of mesenchymal progenitor cells. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33: 881-7.
 55. Blazsek I, Delmas Marsalet B, Legras S, Marion S, Machover D, Misset JL. Large scale recovery and characterization of stromal cell-associated primitive haemopoietic progenitor cells from filter-retained human bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 647-57.
 56. Brandt JE, Galy AH, Luens KM, Travis M, Young J, Tong J, et al. Bone marrow repopulation by human marrow stem cells after long-term expansion culture on a porcine endothelial cell line. *Exp Hematol* 1998; 26: 950-61.
 57. Sandmaier B, Storb R, Kniley J. Evidence of allogeneic stromal engraftment in bone marrow using canine mesenchymal stem cells [abstract]. *Blood* 1998; 92(Suppl 1): 116a.
 58. Koc ON, Gerson SL, Cooper BW, Dyhouse SM, Haynesworth SE, Caplan AI, et al. Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 307-16.
 59. 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 [see comments]. *Nat Med* 1999; 5: 309-13.
 60. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for continual renewal of nonhematopoietic tissues and as potential vectors for gene therapy. *J Cell Biochem Suppl* 1998; 31: 284-5.
 61. Keating A, Berkahn L, Filshie R. A Phase I study of the transplantation of genetically marked autologous bone marrow stromal cells. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 591-600.
 62. Schwarz EJ, Alexander GM, Prockop DJ, Azizi SA. Multipotential marrow stromal cells transduced to produce L-DOPA: engraftment in a rat model of Parkinson disease. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 2539-49.
 63. Brouard N, Chapel A, Neildez-Nguyen TM, Granotier C, Khazaa I, Peault B, et al. Transplantation of stromal cells transduced with the human IL3 gene to stimulate hematopoiesis in human fetal bone grafts in non-obese, diabetic-severe combined immunodeficiency mice. *Leukemia* 1998; 12: 1128-35.