

Stamceller hos voksne



Tema: Stamceller

Stamceller er udifferensierte celler med evne til selvfornyelse og differensiering. De finnes trolig i alle vev og organer, og står for nyproduksjon av celler i kroppen. Stamceller fra fødte mennesker og navlestreng/morkake kalles ofte multipotente stamceller fordi de har et begrenset utviklingspotensial i forhold til stamceller fra befruktete egg og aborterte fostre. Inntil nylig har det vært antatt at multipotente stamceller bare kunne gi opphav til celler i det organet/vevet de isoleres fra, som for eksempel at bloddannende- og nevralt stamceller henholdsvis bare kunne danne modne blod- og nerveceller. De seneste forskningsresultatene indikerer imidlertid at multipotente stamceller har et betydelig større utviklingspotensial enn tidligere antatt.

Vi har her sammenstilt de mest relevante forskningsresultatene som understøtter dette.

For eksempel foreligger det nå data som indikerer at celler fra beinmargen kan gi opphav til lever-, nerve-, hjerte- og skjelettmuskelceller.

Foreløpig dreier det seg om at selve prinsippet er bevist (proof of principle) i ulike dyremodeller og ikke om kliniske effekter på mennesker. Studiene indikerer at stamcellene har evne til å adaptere en fenotype/funksjon typisk for det miljø cellen er i, tilsynelatende uavhengig av tidligere lokalisering. Resultatene fra dyremodellene er lovende og det bør være grunn til forsiktig optimisme for en mer utstrakt bruk av stamceller i humanmedisin.

Gjennom hele livet dør flere tusen modne celler hvert eneste sekund som ved homøostase blir erstattet av nye celler. Nydanning av modne celler skjer fra progenitorer som igjen blir dannet av stamceller som befinner seg i forskjellige vev/organer i kroppen. Stamceller er udifferensierte celler med evne til selvfornyelse og differensiering.

Stamceller kan isoleres fra fødte individer, navlestreng/morkake, aborterte fostre og blastocyster utviklet fra befruktete egg. Stamcellene har ulike egenskaper og utviklingspotensial avhengig av hvor de er isolert fra. Stamceller fra gonadene i aborterte

Ole Johan Borge

Bioteknologinemnda
Postboks 522 Sentrum
0105 Oslo

Steinar Funderud

steinar.funderud@labmed.uio.no
Avdeling for immunologi
Det Norske Radiumhospital
0310 Oslo

Borge OJ, Funderud S.

Adults as a source of stem cells.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2398–401.

Background. We present a literature review of the plasticity observed by adult stem cells.

Materials and methods. We have reviewed the literature regarding stem cells from adults in order to summarise their ability to generate cells of other types than those of the tissue/organ from which they were isolated.

Results. Adult stem cells have recently been demonstrated to terminally differentiate into cells of other tissues than those from which they were originally isolated. For example, bone marrow cells have been shown to generate liver, nerve, heart and skeletal muscle cells in addition to their well-known ability to produce blood and mesenchymal cells.

Interpretation. Most studies demonstrate a proof-of-principle in animal models; much more research is needed before adult stem cells can be utilised in human medicine. However, the published reports are encouraging and give reasons for a cautious optimism with regard to future clinical use.

☞ Se også side 2359

fostre og den indre celledmassen i blastocyster kan gi opphav til alle de forskjellige celletypene i menneskekroppen, men ikke ekstraembryonale celler, som for eksempel danner morkaken, og kalles derfor pluripotente stamceller (1, 2). Stamceller fra fødte individer eller navlestreng/morkake har et begrenset utviklingspotensial og kalles ofte multipotente stamceller. Inntil nylig har det vært antatt at multipotente stamceller bare kunne gi opphav til celler i det organet/vevet de isoleres fra, som for eksempel at bloddannende- og nevralt stamceller henholdsvis bare kunne danne blod- og nerveceller. De seneste forskningsresultatene indikerer derimot at multipotente stamceller har et betydelig større utviklingspotensial enn tidligere antatt.

Hovedmålet med denne artikkelen er å gi en oversikt over de seneste publiserte rap-

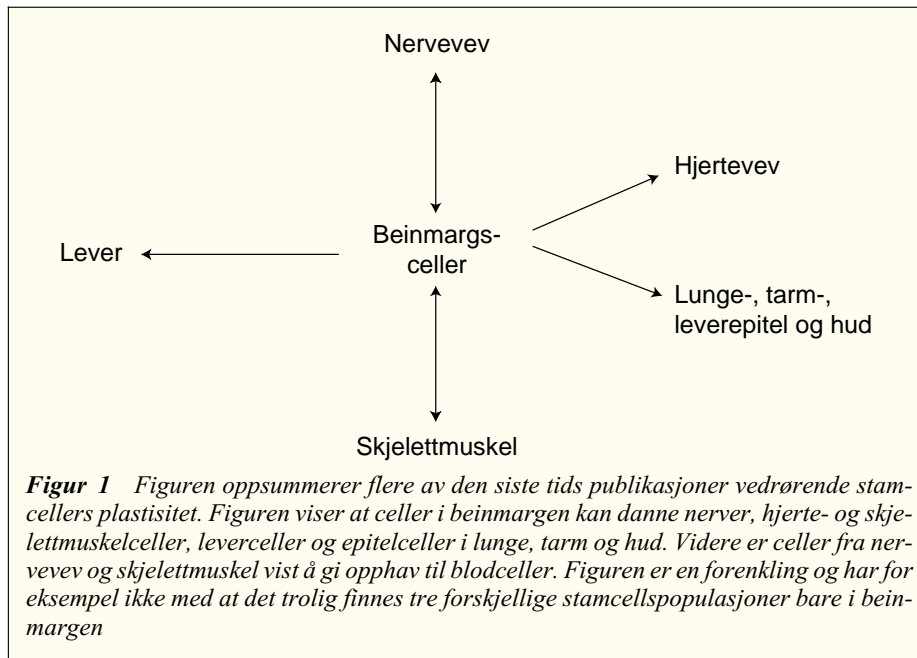
Artiklene om stamceller er redigert av Jahn M. Nesland

portene vedrørende multipotente stamcellers egenskaper til å utvikle seg til celler i andre vev/organer enn de er isolert fra.

Resultater

Det er vel etablert at bloddannende stamceller i beinmarg gir opphav til blodsystemets forskjellige celletyper gjennom en nøye kontrollert proliferasjon og differensiering. Nyere forsøk har imidlertid vist at bloddannende stamceller har et større potensial enn bare å danne blodceller. I en musmodell er det vist at bloddannende stamceller kan differensiere til funksjonelle hepatocytter (3). Ved å transplantere bloddannende stamceller fra en frisk mus til mus med arvelig fatal tyrosinemi type I ble mottakerdyrene reddet fordi leverens biokjemiske funksjoner ble gjenopprettet. En undersøkelse av leveren i mottakerdyrene viste at donorceller hadde repopulert store deler av leveren og at hepatocytterne i disse områdene uttrykte genet som mottakerdyret manglet. Videre ble det vist at donorceller hadde fått en hepatocyttenotype i sine nye omgivelser (3). Andre forskningsgrupper har kommet til prinsipielt de samme resultatene i andre modellsystemer (4–6). Det er blitt påstått at ovalcellene i leveren er stamceller som kan differensiere til hepatocytter og galleganger (7). Det er imidlertid vist at ovalcellene har mange av de samme markørene som bloddannende stamceller i beinmarg. Det spekuleres derfor i om stamceller i beinmargen under spesielle patologiske tilstander kan være en reservekilde for leverstamceller.

Forsøk med mus har vist at stamceller i beinmargen kan gi opphav til muskelceller (8, 9). Stamcellepopulasjonen som ble benyttet i ett av disse studiene kalles for sidepopulasjonen (SP) ut fra en karakteristisk profil som cellene viser ved analyse i væskestrømscytometer etter opptak av fargestoffet Hoechst 33342. Ved å gi slike stamceller til mus med Duchennes muskellatrofi kunne Gussoni og medarbeidere påvise nydanning av myofibrer (8). Ved nærmere undersøkelse av muskelvevet i mottakerdyrene viste det seg at myofibrene som stammet fra de transplanterte cellene hadde begynt å uttrykke dystrofin, som er en markør uttrykt i muskelceller. Fem uker etter transplantasjonen uttrykte mindre enn 1% av myofibrene dystrofin, mens andelen hadde økt til 4% etter 12 uker. På grunn av dette hevdet Gussoni og medarbeidere at bloddannende stamceller har potensial til å differensiere til muskelceller (8). En annen forskergruppe gjorde det motsatte forsøket og viste at SP-celler isolert fra muskelvev kunne gi full rekonstitusjon av blodsystemet i letalt bestrålte mus (10). Videre ble det vist at disse cellene i tillegg til å gi langtidsoverlevelse i mottakeren også kunne gi rekonstitusjon når de ble overført til et nytt sett med letalt bestrålte dyr (10). Dette indikerer sterkt at SP-celler fra muskel har samme potensial som bloddannende stamceller i beinmarg. Ved en analyse av



Figur 1 Figuren oppsummerer flere av den siste tids publikasjoner vedrørende stamcellers plastisitet. Figuren viser at celler i beinmargen kan danne nerver, hjerte- og skjelettmuskelceller, leverceller og epitelceller i lunge, tarm og hud. Videre er celler fra nervevev og skjelettmuskel vist å gi opphav til blodceller. Figuren er en forenkling og har for eksempel ikke med at det trolig finnes tre forskjellige stamcellpopulasjoner bare i beinmargen

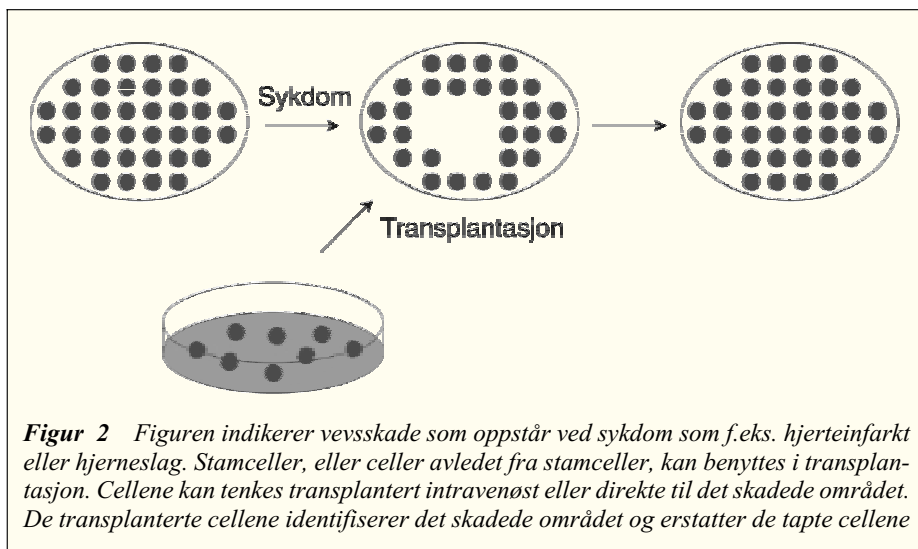
overflatemarkører på SP-celler fra muskel og beinmarg viste det seg at begge var $Scal^+$, Lin^- (markører for bloddannende stamceller i mus), men at SP-cellene fra muskel ikke uttrykte c-kit og CD45 som er typisk for SP-celler fra beinmarg.

I tillegg til bloddannende stamceller finnes det mesenkymale stamceller i beinmargen. Mesenkymale stamceller bidrar til nydanning av mesenkymalt vev som bein, bindevev, muskel, sener, brusk, fettvev og beinmargstroma. Forskjellige studier indikerer at det enten er én multipotent mesenkymal stamcelle eller en blanding av flere progenitorceller som gir opphav til de mesenkymale celletypene. Fra beinmargen kan det imidlertid isoleres og dyrkes en fibroblastliknende celle som har fått betegnelsen mesenkymal stamcelle (11). Denne cellen uttrykker enkelte markører som er felles for stamceller fra andre vev i kroppen, men mangler markører som er typiske for bloddannende stamceller (12). Hos nyfødte er frekvensen av mesenkymale stamceller 1/10 000 beinmargceller, en frekvens som avtar til 1/400 000 i 50-årsalderen og som ender på 1/10⁶ i 80-årsalderen. Siden mesenkymale stamceller danner osteoblasten, som igjen danner beinvev, kan man forvente at den avtakende frekvensen vil ha konsekvenser for tilheling av frakturer hos eldre mennesker.

Mesenkymale stamceller fra mennesker er vist å kunne differensiere til osteoblaster, kondrocytter og adipocytter in vitro (12). Videre er det vist at når humane mesenkymale stamceller injiseres i bukhulen til et lamme-foster, i en tidlig fase i fosterlivet, vil stamcellene gjennomgå differensiering til modne kondrocytter, adipocytter, monocytter, kardiomyocytter, beinmargstromaceller og tymisk stroma avhengig av hvor cellene loka-

liserer seg i fostret (13). Det faktum at mesenkymale stamceller kan differensiere til kardiomyocytter muliggjør transplantasjon av dyrkede mesenkymale celler for behandling av pasienter med hjerteinfarkt. Chiu og medarbeidere viste at dette var mulig ved å transplantere dyrkede mesenkymale stamceller inn i hjertet på rotter (14). De transplanterte cellene startet å produsere markører som er typiske for hjertemuskelceller. Orlic og medarbeidere rapporterte at delvis anrikede bloddannende stamceller dannet kardiomyocytter, endotelceller og glatt muskulatur etter transplantasjon til hjertet i mus med hjerteinfarkt (15). Disse rapportene antyder at mesenkymale stamceller og blodstamceller kan ha overlappende og utfyllende funksjon i de foreliggende infarktmodellene.

Beinmargsceller kan også vandre til hjervev og uttrykke markører som normalt bare er assosiert med nerveceller, oligodendrocytter og astrocytter (16–18). Dette er bl.a. demonstrert i en musmodell med dyr som ikke er i stand til å utvikle modne immunceller. Når slike dyr ble tilført friske beinmargsceller, utviklet disse som forventet et normalt immunapparat (16). Ved en nærmere undersøkelse av mottakerdyrenes hjervev viste det seg at donorceller også hadde migrert til ulike lokalisasjoner i hjernen og at cellene nå uttrykte markører typiske for nevroner. Hvorvidt det er bloddannende eller mesenkymale stamceller som er årsaken til disse resultatene er ukjent. Mesenkymale stamceller fra rotte og menneske er imidlertid vist å kunne bli indusert in vitro til å uttrykke markører typiske for nerveceller samt å få lange karakteristiske utløpere (19). De in vitro-differensierte cellene uttrykte først nestin, en markør som er typisk for nevrone progenitorer, og deretter reseptoren for nervevekstfaktor (NGF-R), som uttryk-



Figur 2 Figuren indikerer vevsskade som oppstår ved sykdom som f.eks. hjerteinfarkt eller hjerneslag. Stamceller, eller celler avledet fra stamceller, kan benyttes i transplantasjon. Cellene kan tenkes transplantert intravenøst eller direkte til det skadede området. De transplanterte cellene identifiserer det skadede området og erstatter de tapte cellene

kes på mer modne nevroner. For å undersøke om dette også kunne gjøres in vivo ble mesenkymale stamceller fra mus injisert i den laterale ventrikkelen i neonatale mus (20). 12 dager etter injeksjonen hadde cellene fordelt seg i store deler av hjernen og til en viss grad blitt adaptert til sine nye omgivelser.

Ved angiogenese i fødte individer er det uklart hvorvidt endotelceller rekrutteres lokalt, om de mobiliseres fra endotelprogenitorer i beinmargen eller om endotelceller rekrutteres fra begge kilder (21). Det er imidlertid holdepunkter for at det finnes en sirkulerende endotelstamcelle med en fenotype som til dels er overlappende med fenotypen til bloddannende stamceller. Endotelstamceller kan lett isoleres fra beinmarg og dyrkes in vitro (22). I et forsøk hvor dyrkede endotelprogenitorer ble intravenøst transplantert til atymiske rotter med induisert infarkt i venstre ventrikkle, demonstrerte Kocher og medarbeidere at slike celler har en funksjon som er karakteristisk for embryonale hemangioblaster (felles stamcelle for bloddannende og mesenkymale stamceller). Det viste seg at de transplanterte cellene både gav dannelse av nye blodårer og proliferasjon i eksisterende blodårer. Neoangiogenesen førte videre til nedsatt apoptose og hypertrofiske myocytter i infarktregionen med etterfølgende bedret hjertefunksjon (22). Denne studien åpner for mange terapeutiske muligheter. For eksempel er det mulig at slike celler kan brukes i kreftbehandling for å hindre/stoppe neoangiogenese.

Inntil nylig var det ukjent at det også hos voksne mennesker skjedde nydannelse av nerveceller, og det var først i 1999 at putative humane nevralt stamcellepopulasjoner ble identifisert (23). Nesten samtidig rapporterte Bjornson og medarbeidere at nerveceller kunne bli til blodceller (24). De var med det blant de første til å vise at stamceller fra ett vev/organ kunne gi opphav til modne celler i et annet vev/organ. Fra celler i forhjer-

nen til mus fikk de dannet myeloide og lymfoide blodceller i sublett bestrålte, intravenøst transplanterte mus.

Oligodendrocytter, astrocytter og nevroner er antatt å stamme fra én felles stamcellepopulasjon. Som i de andre stamcellesystemene er differensiering antatt å være en enveisprosess, der cellene differensierer og gradvis mister sin multipotensialitet før cellen til slutt er terminalt differensiert. Kondo & Raff rapporterte at tidligere antatte determinerte oligodendrocytter etter in vitro-stimulering også kunne danne astrocytter og nerveceller i tillegg til oligodendrocytter (25). Dette indikerer at det ikke bare er umodne stamcellepopulasjoner som kan omprogrammeres, men at også antatt determinerte progenitorceller har denne evnen.

Friséns gruppe undersøkte nevralt stamceller på en ny måte. De transplanterte putative murine nevralt stamceller til mus- og kyllingembryo og viste at de transplanterte cellene gav opphav til et stort antall ulike celletyper i fostrene som ble dannet (26). Blant annet ble de transplanterte cellene funnet igjen i hjertemuskel, lever, hjerne, ryggmarg, lunge-, mage- og tarmepitel, samt mage- og tarmvegg. Friséns gruppe viser med dette at det finnes cellepopulasjoner også i fødte individer som har et svært stort differensieringspotensial. Studien indikerer videre at det er cellenes omgivelser som instruerer cellene i hvilken rolle de skal innta. Krause og medarbeidere rapporterte nylig at individuelle anrikede stamceller fra beinmarg kan gi opphav til celler i lungevev, lever, mage- og tarmepitel samt hud i tillegg til blodceller etter intravenøs transplantasjon til letalt bestrålte mus (27). Denne studien indikerer klart at enkeltceller kan gi opphav til flere celletyper i ulike organer. Slike studier er nødvendige for å vise at stamceller fra fødte individer ikke er determinert til å produsere celler utelukkende innenfor ett vev/organ, men at de har et større utviklingspotensial.

Diskusjon

Vår forståelse av stamceller fra fødte individer er radikalt forandret i løpet av de to siste årene. Tidligere var det antatt at stamceller fra fødte mennesker ikke kunne gi opphav til celler i andre vev/organer enn de var isolert fra. Nå er det imidlertid vist et helt annet bilde av differensieringspotensialet til multipotente stamceller (fig 1). Det er foreslått at kroppen inneholder oppimot 20 forskjellige typer stamceller, hvorav de viktigste i tillegg til blod-, nerve-, muskel-, lever- og mesenkymdannende stamceller, som er nevnt ovenfor, er stamcellene i basallaget i huden og i kryptene i tarmepitelet (28).

De fleste rapportene som vi har referert er publisert i meget anerkjente tidsskrifter, og samtlige reiser flere spørsmål enn de besvarer. Det er viktig å presisere at det foreløpig dreier seg om at selve prinsippet er vist i ulike dyremodeller og ikke om kliniske effekter på mennesker. Resultatene fra dyremodellene er imidlertid lovende og det bør være grunn til optimisme for en mer utstrakt terapeutisk bruk av stamceller i fremtiden. Bildet som tegnes er at flere stamcelletyper har evne til å tilpasse seg sine omgivelser og adaptere en fenotype/funksjon typisk for det miljøet cellen er i, tilsynelatende uavhengig av tidligere lokalisering (fig 2).

Fellesnevner for flere av studiene er at det er benyttet lite anrikede stamcellepopulasjoner og at tusevis av celler transplanteres. Det er derfor fortsatt uklart om én stamcelle kan gi opphav til for eksempel både blod- og nerveceller. Det kan tenkes at det transplanteres flere ulike stam-/progenitorceller som sammen gir et resultat som kan feiltolkes til at det bare er én stamcelletype involvert. Det er også viktig å være klar over at uttrykk av overflatemarkører ikke er det samme som at cellen har fått en bestemt funksjon. Det er derfor nødvendig at også cellenes funksjon studeres i tillegg til deres fenotype, hvilket bare er gjort i begrenset grad i de studiene som til nå er publisert. For å forklare de observerte funnene spekuleres det i om det finnes pluripotente stamceller også i fødte individer og at det er de som er ansvarlige for den utstrakte plastisiteten (29). Inntil funnene blir bekreftet på enkeltcellnivå vil det fortsatt være uklart hva som karakteriserer cellene som kan differensiere til celler i flere ulike vev/organer (27). Hvorvidt det foregår en utveksling av stamceller mellom ulike vev/organer ved homøostase er ukjent. Det kan imidlertid ikke utelukkes at dette er et fenomen som bare inntreffer ved kunstig induerte ekstremisituasjoner, som for eksempel ved letal bestråling, og der stamcellene transplanteres til blodet.

Den nye kunnskapen om stamceller hos voksne åpner for innovative prekliniske og kliniske forskningsprosjekter innen in vitro- og in vivo-cellerterapi. Forskning på klinisk bruk av stamceller er kostnadskreven, og mye av denne forskningen utføres i dag av bioteknologiselskaper. De fleste er imidler-

tid i en tidlig fase og er avhengig av hemmeligholdelse før de får innvilget eventuelle patenter. Det er derfor vanskelig å få informasjon om hvor langt feltet har kommet med henblikk på kliniske studier. Generelt kan vi imidlertid si at en eventuell fremtidig behandling med stamceller vil møte mange av de samme utfordringene som all annen celle- og organtransplantasjon, der vevsforlikelighetsproblematikken er sentral. Ut fra erfaringer med beinmargstransplantasjon er det imidlertid liten grunn til å forvente hittil ukjente bivirkninger ved transplantasjon av stamceller fra fødte individer. Det er for eksempel lite trolig at det kan være direkte skadelig å transplantere for mange stamceller eller stamceller av feil type. Ved transplantasjon av celler utviklet fra pluripotente stamceller etablert fra blastocyster eller fostre er det derimot grunn til å være forsiktig med henblikk på utvikling av teratokarsinomer.

Flere av stamcellekildene er etisk betente og mye omdiskuterte, dette er drøftet av Torleiv Ole Rognum i en artikkel i dette nummer av Tidsskriftet (30). Bruk av stamceller fra fødte individer er generelt mindre etisk problematisk enn om stamceller isoleres fra aborterte fostre og befruktete egg. Til tross for at de siste års resultater med stamceller fra fødte individer er lovende, er det ennå for tidlig å si noe om hvilke stamcellekilder, om noen, som vil være best egnet til å behandle en gitt sykdom.

Vi takker Veslemøy Ramsfjell, Erlend Smeland og Ole Didrik Lærum for kritisk gjennomlesning av manuskriptet.

Litteratur

1. Shambloott MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ et al. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 13726–31.
2. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145–7.
3. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 2000; 6: 1229–34.
4. Alison MR, Poulson R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J et al. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 2000; 406: 257.
5. Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, Illei PB, Morgan G, Teperman L et al. Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 2000; 32: 11–6.
6. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999; 284: 1168–70.
7. Thorgeirsson SS. Hepatic stem cells in liver regeneration. *FASEB J* 1996; 10: 1249–56.
8. Gussoni E, Soneoka Y, Strickland CD, Buzney EA, Khan MK, Flint AF et al. Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 1999; 401: 390–4.
9. Ferrari G, Cusella-De AG, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G et al. Muscle regen-

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

10. Jackson KA, Mi T, Goodell MA. Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 14482–6.
11. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1991; 9: 641–50.
12. 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.
13. 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.
14. 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: 999–1005.
15. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701–5.
16. Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 2000; 290: 1779–82.
17. Eglitis MA, Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 4080–5.
18. Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, Blau HM. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 2000; 290: 1775–9.
19. Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res* 2000; 61: 364–70.
20. 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.
21. Rafii S. Circulating endothelial precursors: mystery, reality, and promise. *J Clin Invest* 2000; 105: 17–9.
22. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7: 430–6.
23. Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000; 287: 1433–8.
24. Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science* 1999; 283: 534–7.
25. Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. *Science* 2000; 289: 1754–7.
26. Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Karlstrom H et al. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 2000; 288: 1660–3.
27. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Hengariu O, Hwang S, Gardner R et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001; 105: 369–77.
28. McKay R. Stem cells – hype and hope. *Nature* 2000; 406: 361–4.
29. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100: 157–68.
30. Rognum TO. Terapeutisk kloning – fremtidens medisin eller en etisk blindgate? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2413–7.

