

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Zuzana Šimková

Role extracelulární matrix v biologii mesenchymálních kmenových buněk

The role of extracellular matrix in mesenchymal stem cell biology

Bakalářská práce

Vedoucí práce/Školitel: Ing. Milada Chudíčková, Ph.D.

Praha, 2021

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 24.12.2021

Zuzana Šimková

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala především vedoucí mé bakalářské práce paní Ing. Miladě Chudíčkové, Ph.D. za odborné vedení, mnoho podnětných a cenných rad, připomínek a doporučení, za lidský přístup, a především je nutno podotknout, že nedávala jen inspirativní rady, ale sama mi byla inspirací při zpracovávání této práce.

Abstrakt

Cílem této bakalářské práce je popsat vzájemné vztahy mesenchymálních kmenových buněk a extracelulární matrix, jejich komunikaci a poukázat na jejich důležitost v živém těle.

V první části se tato práce zaměřuje na popis extracelulární matrix, jejích komponent a vlastností. Rozebírá se její komunikace s okolními buňkami, jak pomocí receptorů, tak i enzymů.

V další části jsou popsány mesenchymální kmenové buňky, jakožto významní producenti složek extracelulární matrix, která je zároveň rozhodující složkou niky kmenových buněk, prostoru, který obklopuje a chrání kmenové buňky a ovlivňuje jejich další osud. Poslední část formou příkladů popisuje možnosti využití diferenciačního potenciálu a parakrinní sekrece MSC v terapii a rovněž popisuje možná rizika, která jejich použití přináší.

Klíčová slova

Extracelulární matrix, mesenchymální kmenové buňky, nika, receptory, enzymy

Abstract

The aim of this bachelor thesis is to describe the mutual relations of mesenchymal stem cells and extracellular matrix, their communication and to point out their significance in living body. First part is focused on description of extracellular matrix, its components and characteristics. The interaction between extracellular matrix and surrounding cells is using both receptors and enzymes. Second part addresses the description of mesenchymal stem cells which are crucial producers of extracellular matrix. The matrix is also decisive part of stem cells niche which envelopes them, protects them and decides their future. The last section demonstrates possible utilizations of differentiation potential and paracrine secretion of MSC in therapy and identifies some of the risks bound to it.

Keywords

Extracellular matrix, mesenchymal stem cells, niche, receptors, enzymes

Obsah

1. Úvod	13
2. Extracelulární matrix	13
2.1. Komponenty extracelulární matrix.....	14
2.1.1. Kolagen.....	14
2.1.2. Elastin.....	16
2.1.3. Fibronektin.....	16
2.1.4. Laminin.....	16
2.1.5. Proteoglykany a glykosaminoglykany.....	18
2.2. Perineuronální síť – zvláštní podtyp extracelulární matrix.....	21
2.3. Enzymy extracelulární matrix.....	22
2.4. Vlastnosti extracelulární matrix.....	23
2.4.1. Fyzikální vlastnosti.....	23
2.4.2. Prostorová organizace adhezivních epitopů prezentovaných buňce.....	23
2.4.3. Biochemická složitost přírodních molekul extracelulární matrix.....	23
2.5. Komunikace mezi extracelulární matrix a buňkou pomocí receptorů.....	24
2.5.1. CD44.....	24
2.5.2. Integriny.....	24
2.5.3. Receptory diskoidinové domény.....	25
3. Kmenové buňky	25
3.1. Vlastnosti kmenových buněk.....	25
3.2. Mesenchymální kmenové buňky.....	27
3.3. Výskyt a nika kmenových buněk.....	28
4. Terapeutický potenciál u MSC a ECM	30
4.1. Aplikace mesenchymálních kmenových buněk v lékařství.....	30
4.1.1. Osteoartritida.....	30
4.1.2. Neurální regenerace.....	31
4.1.3. Diabetes.....	32
4.1.4. Terapie infarktu myokardu.....	33
5. Problémy s využitím mesenchymálních kmenových buněk v medicíně	33
5.1. Tumorigenicita.....	34
5.2. Fibróza.....	34
5.3. Prozánětlivý vliv.....	35
6. Závěr	35
7. Zdroje:	37

Seznam zkratek a symbolů

ADAM	a disintegrin-like and metalloproteinases (enzymy s disintegrinem a metaloproteinázovou doménou)
ADAM-TS	a disintegrin-like and metalloproteinases with thrombospondin-like motifs (enzymy s disintegrinem a metaloproteinázovou doménou s motivy podobné trombospondinům)
AT-MSC	adipose tissue-derived MSC (MSC izolované z tukové tkáně)
BM-MSC	bone marrow-derived MSC (MSC izolované z kostní dřeně)
CD	cluster of differentiation
CD44	transmembránový protein, receptor pro hyaluronan, osteopontin, kolageny a metaproteinázy
CNS	centrální nervová soustava
DDR	receptor diskoidinové domény
DM	diabetes mellitus (úplavice cukrová)
ECM	extracellular matrix (extracelulární matrix)
EGF	epidermal growth factor (epidermální růstový faktor)
ERM	aktin vázající proteiny (erzin, radixin, moezin)
GAG	glykosaminoglykany
GAP-43	growth associated protein 43 (gen kódující protein 43)
HA	hyaluronan
HLA-DR	human leucocyte antigen-DR isotype (antigen B-lymfocytů)
HSP47	heat shock protein 47 (protein teplotního šoku 47)
IFN- γ	interferon gamma
IL	interleukin (cytokin regulující imunitní odpověď)

iPSC	induced pluripotent stem cells (indukované pluripotentní kmenové buňky)
JUN	gen kódující protein c-Jun, součást transkripčního faktoru AP-1
LSC	limbal stem cells (limbální kmenové buňky)
MMPs	matrix metalloproteinases (matrixové metaloproteinázy)
MPZ	myelin protein zero (gen kódující membránový glykoprotein)
MSC	mesenchymal stem cells (mesenchymální kmenové buňky)
NGF	nerve growth factor (nervový růstový faktor)
NSC	neural stem cells (neurální kmenové buňky)
OA	osteoartritida
OPN	osteopontin
p75NTR	low-affinity nerve growth factor receptor (gen kódující receptor neurotrofinu p75)
PDGF	platelet-derived growth factor (růstový faktor krevních destiček)
PG	proteoglykany
PNN	perineuronal net (perineuronální síť)
PNS	periferní nervová soustava
RTK	receptor tyrosine kinase (tyrozinkinázový receptor)
TGF- β	transforming growth factor beta (transformující růstový faktor)
TNF- α	tumor necrosis factor α (nádorový nekrotický faktor α)
UC-MSC	umbilical cord-derived MSC (MSC izolované z pupečnickové krve)
VEGF	vascular endothelial growth factor (vaskulární endoteliální růstový faktor)
WJ-MSC	Wharton jelly-derived MSC (MSC izolované z tkáně pupečníku)

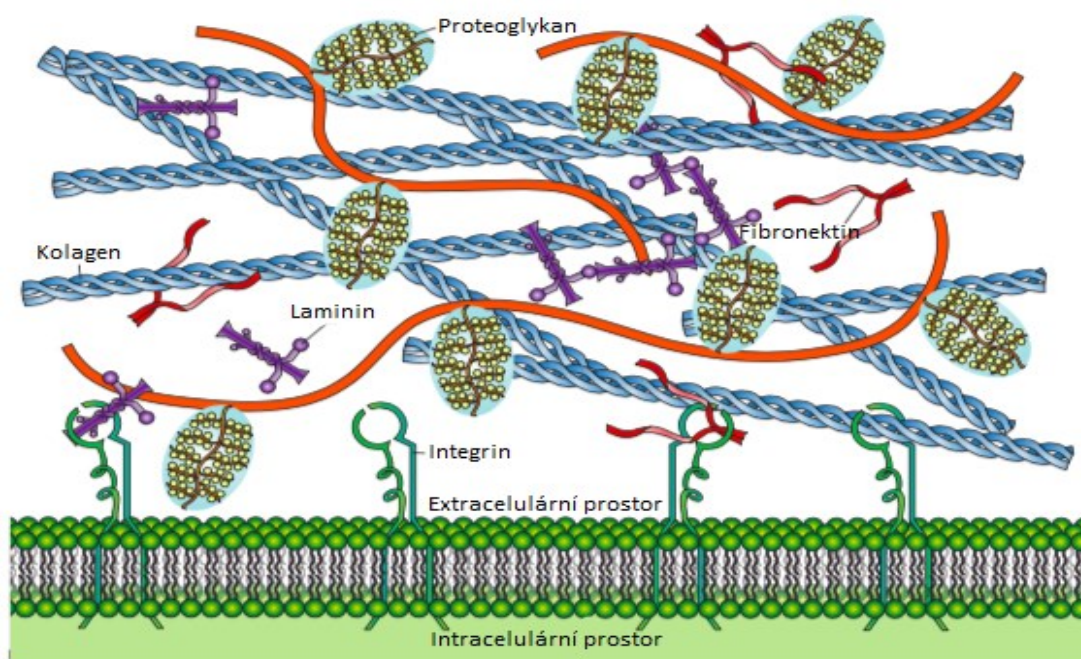
1. Úvod

Extracelulární matrix je síť makromolekul, která obklopuje buňky, interaguje s nimi a reguluje jejich další vývoj a funkce.

Mesenchymální kmenové buňky jsou nedílnou součástí živých organismů a hrají významnou roli v regeneraci, a to díky jejich schopnosti diferenciovat do různých typů tkání a rovněž díky širokému spektru biologicky aktivních látek, které produkují.

2. Extracelulární matrix

Extracelulární matrix (ECM – extracellular matrix) se rozkládá v prostorách mezi jednotlivými buňkami. Má jak fibrilární složku, kterou tvoří síť makromolekul, které spolu interagují, tak složku amorfní, která je tvořena hmotou podobnou gelu. Fibrilární část se skládá zejména z kolagenu, elastinu, lamininu a fibronektinu, amorfní část tvoří hlavně proteoglykany (PG) a glykosaminoglykany (GAG) (**Obrázek 1**). [1] Výsledná síť se skládá z vláken, které mají jádra z elastinu a jejich okolní plášť je tvořen mikrofibrilami kolagenu. To zajišťuje zároveň odolnost i pružnost tkání. [2, 3]



Obrázek 1: Extracelulární matrix (Převzato a upraveno z Introduction to Extracellular Matrix and Cell Adhesion. *Biology LibreTexts* [online]. 2018. Dostupné z: <https://bio.libretexts.org/@go/page/16170>)

2.1. Komponenty extracelulární matrix

2.1.1. Kolagen

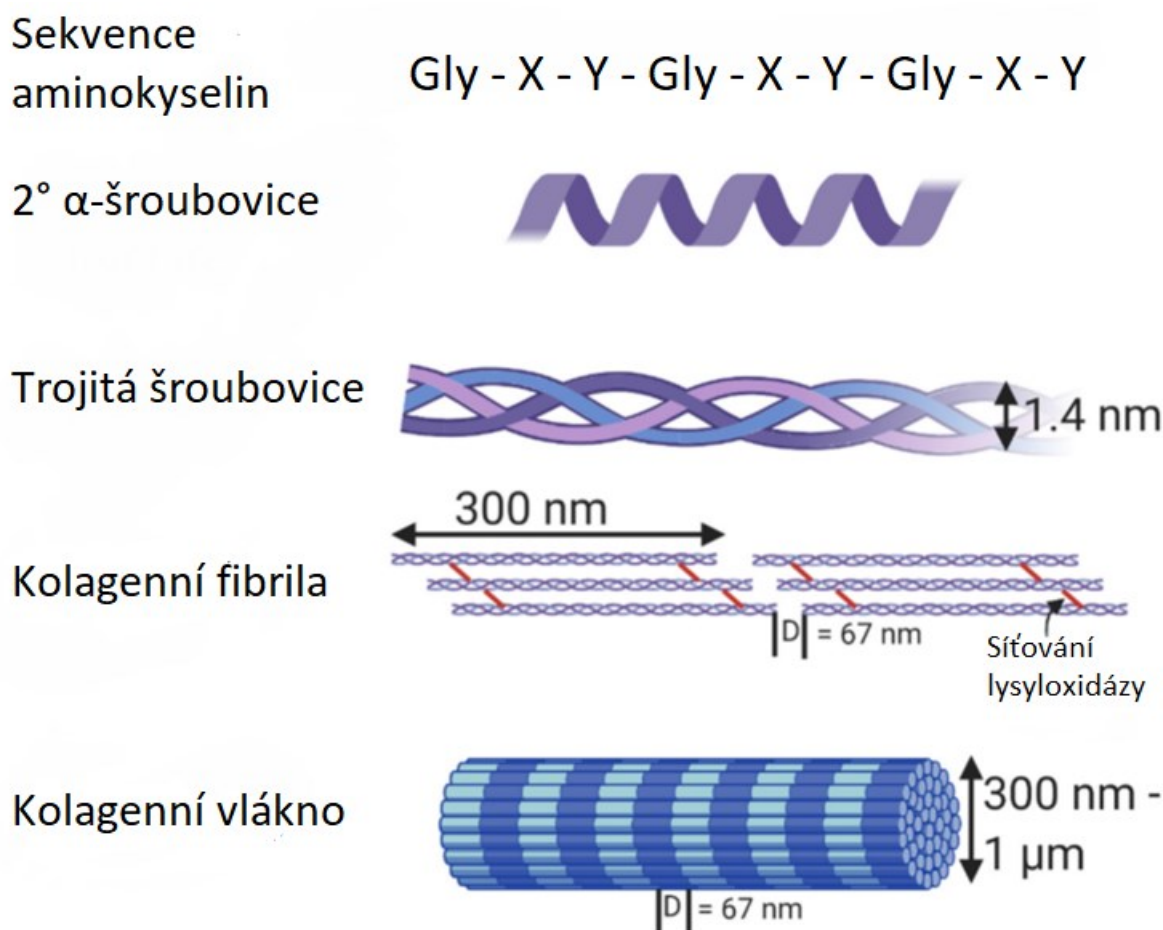
Kolagen je nejpočetnějším proteinem ECM a lidského těla obecně. Existuje asi 28 typů kolagenu, nejhojnější jsou fibrilární typy I, II a III. Molekula kolagenu je složena ze tří polypeptidových řetězců. Kolagenní vlákna se vyskytují zejména v pojivových tkáních, kde zajišťují pevnost a tuhost. Jsou produkována po celý život zejména fibroblasty a buňkami hladké svaloviny a neztrácí schopnost organizace v dospělosti. Přestavba vláken, jejich syntéza i degradace probíhá v závislosti na okolních vlivech. [4]

Různé kolageny mají rozdílnou funkci. Vyskytují se v pojivových tkáních, a to zejména kolagen I, kolagen II pak typicky v chrupavce, kolagen III v retikulu, dále v cévách i v nervovém systému, kde je mohou exprimovat neurony i gliové buňky, a mají roli ve vývoji nervové soustavy (např. kolagen IV, který netvoří jednoduché fibrily, ale složitější prostorové síť a slouží jako presynaptický organizátor v nervosvalovém spojení). [5, 6] V pojivových tkáních se dále vyskytuje například kolagen X, který je exprimován v zóně hypertrofické chrupavky a je důležitý pro proces osifikace chrupavky. Kolagen VII se vyskytuje v kotvicích fibrilách a podílí se na adhezi dermální části kůže k epidermální. [7] Kolagen XXIV se vyskytuje při diferenciaci osteoblastů a podílí na tvorbě kostí. [8] Podobně kolagen XXVII, který se mimo jiné podílí na kalcifikaci růstové chrupavky a v dospělosti se vyskytuje primárně v chrupavce kloubní. [9]

Syntéza kolagenu začíná tvorbou polypeptidových řetězců protokolagenu v polyribosomech plazmatického retikula– amino-koncového propeptidu, krátkého nehelikálního N-telopeptidu, trojitou centrální šroubovicí, C-telopeptidu a karboxy-koncového propeptidu. Poté probíhají posttranslační úpravy, například glykosylace a hydroxylace lysinových zbytků. [10] Proces úprav končí vznikem trojité šroubovice – prokolagenu (**Obrázek 3**). V endoplazmatickém retikulu se na vzniklý prokolagen navážou specifické proteiny teplotního šoku 47 (HSP47 – Heat shock protein 47). Pro stabilizaci trojité šroubovice se na ni musí navázat více než 20 molekul HSP47. [11, 12] Poté je prokolagen transportován přes Golgiho komplex a uvolněn exocytózou do mezibuněčného prostoru.

Zde se během zrání kolagenu odštěpí koncový N- i C-propeptid. N-propeptid je štěpen enzymy s disintegrinem a metaloproteinázovou doménou s motivy podobnými trombospondinům (ADAMTS – a disintegrin-like and metalloproteinases with thrombospondin-like motifs), N-propeptid řetězce proal(V) je jediná výjimka, kterou štěpí prokolagenová C-proteináza. [13, 14] Tak vznikají molekuly kolagenu, které se dále organizují do fibril a svazky těchto fibril vytvoří kolagenní vlákno.

Při degradaci kolagenu probíhá štěpení kolagenu pomocí matrixových metaloproteináz (MMPs-matrix metalloproteinases), u kolagenu I, II a III to jsou MMP-1, MMP-8 a MMP-13. Takto denaturované kolageny I, II, III a kolagen IV jsou degradovány MMP-2 a MMP-9.[15, 16]



Obrázek 3: Struktura kolagenu (Převzato a upraveno z WALIMBE, Tanaya a Alyssa PANITCH. Best of Both Hydrogel Worlds: Harnessing Bioactivity and Tunability by Incorporating Glycosaminoglycans in Collagen Hydrogels. *Bioengineering* [online]. 2020, 7(4), 156. ISSN 2306-5354. Dostupné z: doi:10.3390/bioengineering7040156)

2.1.2. Elastin

Elastin je jeden z nejdůležitějších proteinů vyskytujících se v ECM, zajišťuje pružnost a odolnost tkání v těle, například v plicích, tepnách, v kůži a ve vazech. Elastin se tvoří z tropoelastinů, které se navzájem spojují a vytváří tak elastinová vlákna a síť, které přispívá ke strukturální integritě tkáně, produkován je zejména fibroblasty. [17] Funkční elastická vlákna se tvoří a uspořádávají před dosažením dospělosti, jelikož jsou spojeny se somatickým růstem. Ačkoliv je tato struktura poměrně dlouhověká a odolná, může dojít k mechanickému či proteolytickému poškození vláken, a to má za následek změnu funkce a formy tkáně. Tato změna je v dospělosti nevratná, neboť organizace aktivních vláken je možná jen před dospíváním.

Při procesu stárnutí se životnost vláken zkracuje, elastin ztrácí integritu mechanickým opotřebením nebo kinetikou degradace a může dojít ke zpevňování tkáně. Zpevňování může být zapříčiněno i mutacemi v genech (Williamsův syndrom). [3]

Kolagenní i elastická vlákna pomáhají udržet celkovou strukturální integritu tkání a překvapivě vzhledem k rozdílnostem, jako je doba ukládání a rozdílný poločas rozpadu, elastická vlákna ovlivňují vlněním *in vivo* tuhost kolagenových vláken. [18]

2.1.3. Fibronektin

Fibronektin je dimerický adhezivní glykoprotein, který má afinitu ke glykosaminoglykanům a kolagenu, a interaguje s povrchem buněk, tudíž je nejspíš zodpovědný za připojení buňky k ECM. Fibronektin se vyskytuje v buněčných membránách i v mezibuněčné hmotě, a to ve dvou podobách, jako vláknitý a jako rozpustný. Účastní se celé řady dějů v průběhu embryonálního vývoje i v dospělosti, kromě buněčné adheze, růstu a migrace buněk je aktivní při hojení ran od prvotního zastavení krvácení až ke kontrakci rány [19]

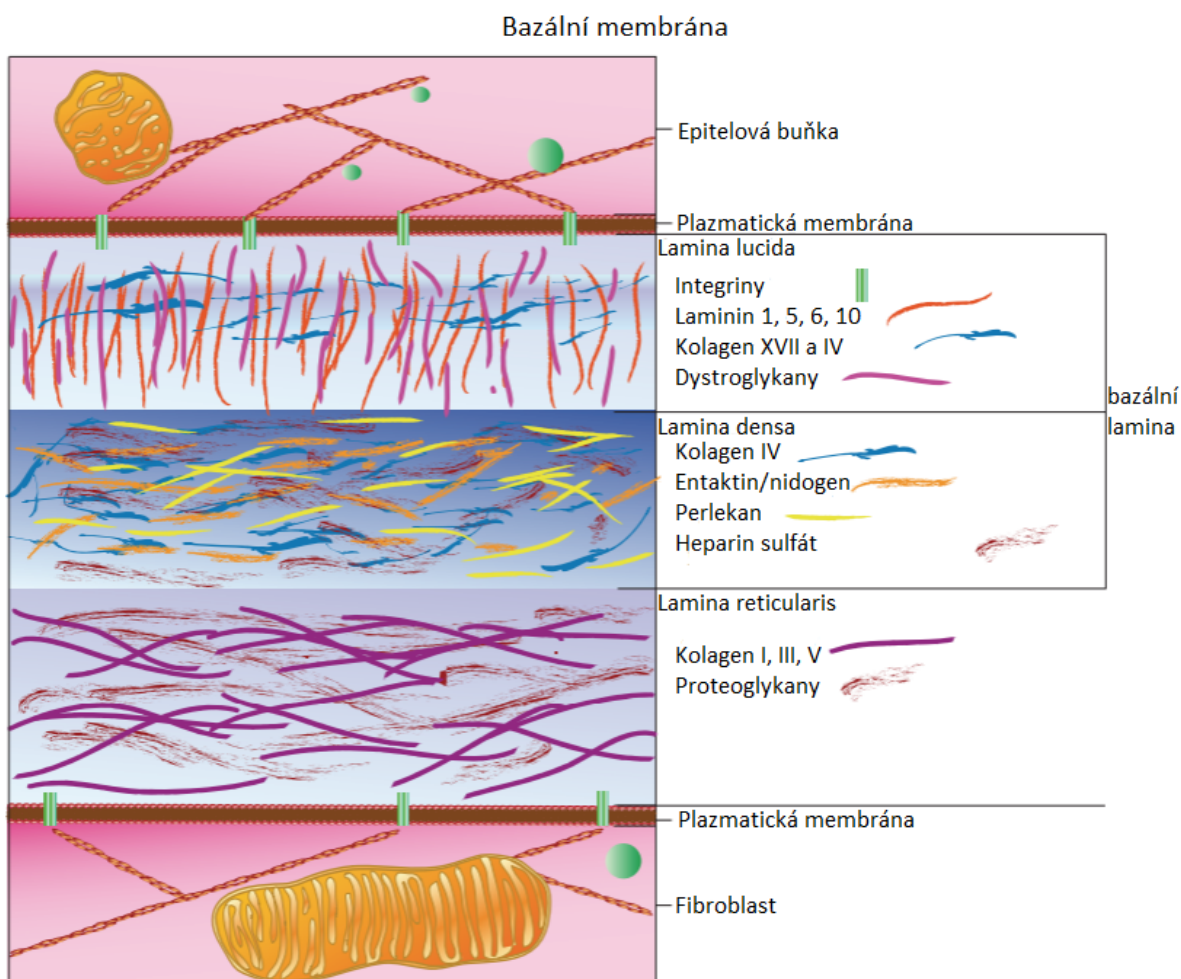
2.1.4. Laminin

Laminin je glykoprotein, který se skládá ze tří disulfidově připojených polypeptidů, α , β a γ . Existuje 11 odlišných lamininových řetězců, které kóduje lidský genom.

Řetězce se od sebe liší velikostí, počtem a uspořádáním párů konstitučních domén, tudíž členové této rodiny mají jak společné, tak unikátní funkce.

Lamininy se podílejí na propojení intracelulárního a extracelulárního prostoru a přenášení signálů mezi buňkami i kompartmenty, nalézají se v bazálních membránách (**Obrázek 4**). Bazální membrána je tvořena jedním či více typy lamininu a to má za výsledek vzájemná odlišnost jednotlivých bazálních membrán v těle. [20]

Zde lamininy interagují s receptory, které jsou zakotvené v plazmatické membráně a tím se podílí na vazbě mezi epitelem a pojivem. Rovněž interagují s celou řadou dalších strukturálních molekul. [20]

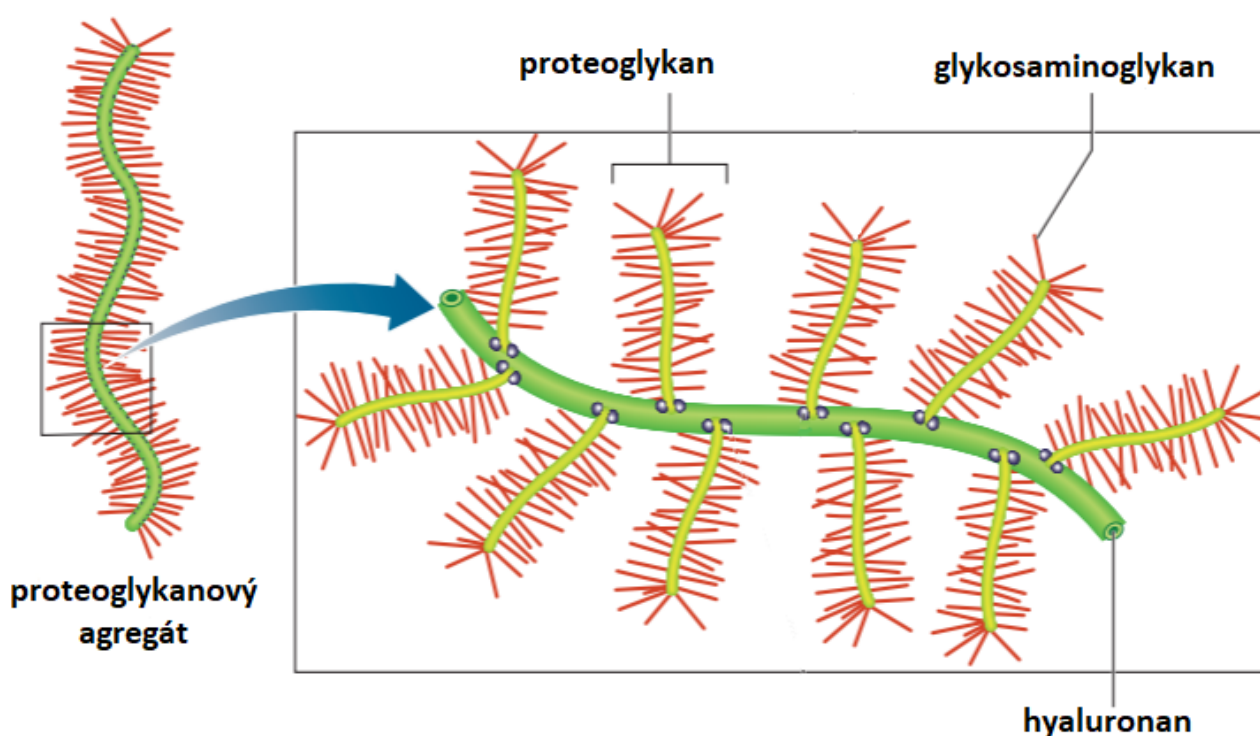


Obrázek 4: Bazální membrána (Převzato a upraveno z MENTER, David G. a Raymond N. DUBOIS. Prostaglandins in Cancer Cell Adhesion, Migration, and Invasion. *International Journal of Cell Biology* [online]. 2012, 1–21. ISSN 1687-8876, 1687-8884. Dostupné z: doi:10.1155/2012/723419)

2.1.5. Proteoglykany a glykosaminoglykany

Proteoglykany a glykosaminoglykany jsou dalšími důležitými složkami ECM. Jsou velmi hydratované a zajišťují difúzi živin, hormonů a metabolitů mezi buňkami tkání a krví. [21]

Proteoglykany se vyskytují také v intracelulárním prostoru a na membránách buněk, jsou schopny kovalentně vázat přes jejich proteinové jádro lineární uhlovodíkový řetězec typu glykosaminoglykanu (**Obrázek 5**). Chemická povaha navázaného lineárního řetězce GAG definuje PG jako dermatansulfátové, heparansulfátové, keratansulfátové a chondroitinsulfátové PG. Mohou existovat i hybridní struktury PG. [22, 23] .



Obrázek 5: Struktura proteoglykanového agregátu (Převzato a upraveno z REHFELD, Anders, Malin NYLANDER a Kirstine KARNOV. *Connective Tissue*. In: Anders REHFELD, Malin NYLANDER a Kirstine KARNOV *Compendium of Histology* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2017 [vid. 2021-12-28], s. 121–146. ISBN 978-3-319-41871-1. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-41873-5_7

Existuje mnoho typů PG v různých tkáních, kde jsou jim přiřazované odlišné funkce, ty mohou být strukturální, enzymatické, a v neposlední řadě plní funkci receptorů na membráně buněk. [24]

Mezi PG patří především aggrecan, versican, biglycan a perlecan.

Aggrecan a versican patří k největším proteoglykanům, aggrecan nacházíme například v chrupavce, kde na sebe váže molekuly vody a zajišťuje tak potřebnou hydrataci. Versican existuje v několika isoformách, které se liší svým charakterem, může vykazovat jak protizánětlivé, tak prozánětlivé účinky, působit proliferačně i proti proliferaci. Versican je produkován hlavně svalovými buňkami cév. Exprese versicanu je závislá na růstovém faktoru z krevních destiček (PDGF – platelet-derived growth factor). Tento faktor stimuluje svalové buňky cév, pozitivně podporuje rozšíření pericelulárního ECM, a následkem toho lepší podmínky pro proliferaci a migraci hladkosvalových buněk cév, které zpětně regulují expresi versicanu. [27] Je zároveň klinicky prokázáno, že jedna z isoform versicanu má negativní vliv na migraci buněk a blokuje seskupování látek za účelem organizace v ECM. [25–27]

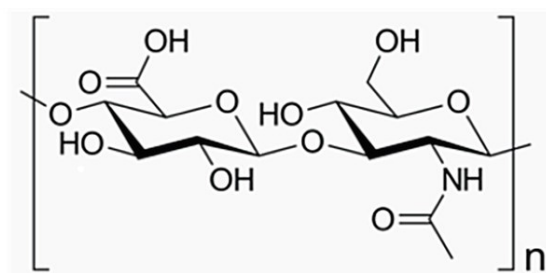
Dalšími proteoglykany jsou biglycan, který hraje roli v modulaci mikrofibril a kolagenu pomocí kolagenu IV, a perlecan, který je bohatě zastoupen v membráně buňky. Slouží při formování membrány, ovlivňuje proliferaci, migraci, diferenciaci a adhezi cévních buněk. [28, 29] Perlecan podporuje expresi látky (FRNK – focal adhesion kinase-related nonkinase), která inhibuje proliferaci hladkosvalových buněk cév, hraje také klíčovou roli v remodelaci ECM, dokáže snížit ukládání kolagenu a elastických vláken a tím mění mechanické vlastnosti ECM, což je dalším příkladem regulace mezi ECM a buňkami. [30, 31]

V bazálních membránách jsou obvykle 3 proteoglykany nahrazeny heparansulfátem. Jde o agrin, perlecan a kolagen typu XVIII. Heparansulfát vykonává více funkcí důležitých pro danou buňku, jako například zprostředkovává ochranu před proteázami a slouží též jako determinant sekvestrace růstových faktorů. [32–34]

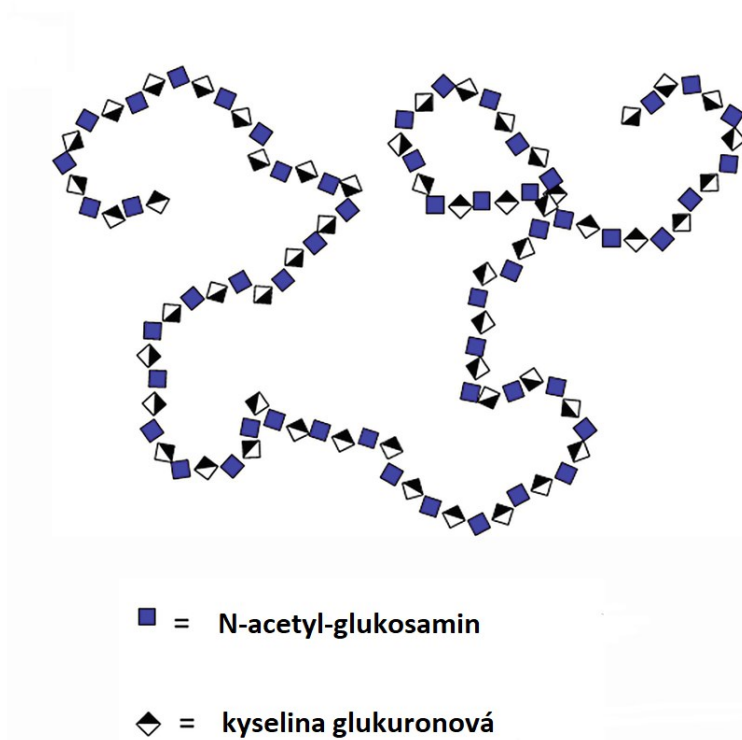
Hyaluronan (HA) je glykosaminoglykan, který je exprimován téměř všemi buňkami. Jeho chemická struktura je opakující se disacharidové řetězce N-acetyl-glukosaminu a kyseliny glukuronové (**Obrázek 6**). [35, 36 s. 44, 37, 38]

Jeho biologický dopad je velmi rozsáhlý. Interaguje s receptory nacházejícími se na buněčných membránách i v extracelulárním prostoru. Podobně jako versican, HA nemá jen jednu funkci, jeho aktivita a funkce se liší v závislosti na místě působení a na velikosti molekul HA. HA tak může mít prozánětlivý i protizánětlivý účinek, může podporovat, nebo naopak inhibovat migraci. Podílí se jak na regeneraci, tak na patologických procesech. [39]

Jeho funkce se odvíjí od nejméně 4 mechanismů, které HA regulují: 1) velikost a rozptřeni molekule hmotnosti, fyzikální vlastnosti; 2) degradace a syntéza HA a ovlivnění těchto dějů mikroprostředím; 3) struktura makromolekuly, navázání vazebného partnera, model síťování a chemické modifikace; 4) iniciace receptoru a signalizace. [40]



kyselina glukuronová β 1-3 N-acetyl-glukosamin β 1-4

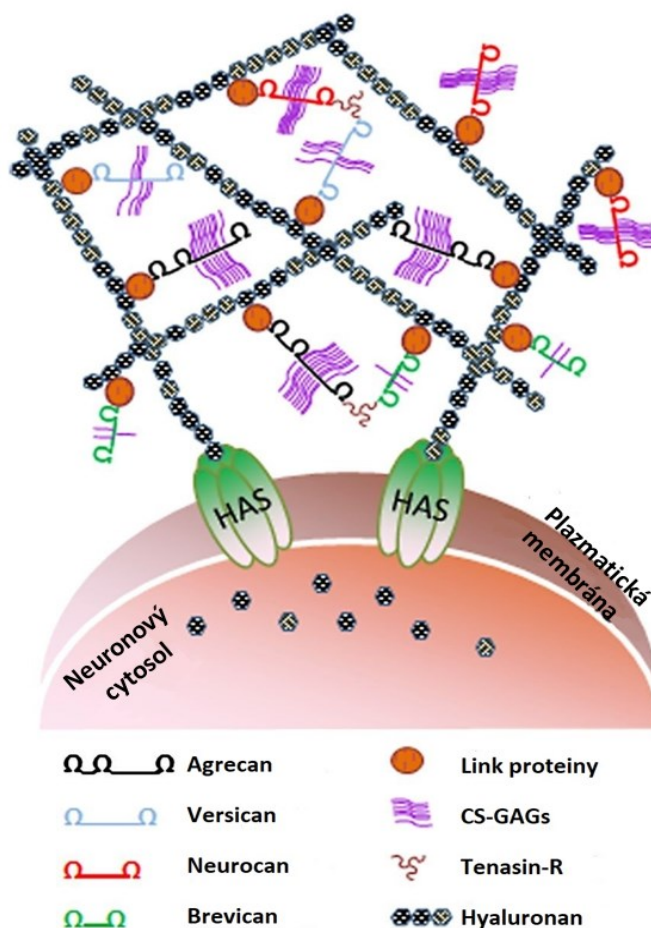


Obrázek 6: Struktura hyaluronanu (Převzato a upraveno z PASSI, Alberto a Davide VIGETTI. Hyaluronan: Structure, Metabolism, and Biological Properties. In: Ephraim COHEN a Hans MERZENDORFER, ed. *Extracellular Sugar-Based Biopolymers Matrices* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2019 [vid. 2021-12-28], Biologically-Inspired Systems, s. 155–186. ISBN 978-3-030-12918-7. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-030-12919-4_4)

Nízkomolekulární HA je prozánětlivý a vysokomolekulární HA je protizánětlivý, má také imunopresivní vlastnosti. [41] V přirozeném stavu je HA vysokomolekulární, rozpad na menší fragmenty se uskutečňuje enzymy hyaluronidázami. [42, 43]

2.2. Perineuronální síť – zvláštní podtyp extracelulární matrix

Perineuronální síť (PNN – perineuronal net) je sestavena z částí ECM uvolňovaných z neuronů, astrocytů a oligodendrocytů. Jedná se z velké části o hyaluronan, proteoglykany chondroitin sulfátu – brevican, aggrecan, versican a neurocan, tenascin R a vazebných proteinů (**Obrázek 2**). Obklopuje dendrity a těla nervových buněk, zejména inhibiční parvalbuminové interneurony. [44, 45] PNN má stabilizační a ochrannou, ale také regulační funkci, jelikož ovlivňuje plasticitu synapsí. [45] Objevuje se v dospělé centrální nervové soustavě (CNS), po ukončení kritického období vývoje CNS, které je charakteristické vysokou plasticitou. [46–48] Odstranění PNN má za následek reaktivaci synaptické plasticity u plně vyvinuté CNS, což znamená, že je umožněno vytváření nových neuronových spojů. Toto má přímý vliv na procesy učení a rozvoje paměti, ale může být užitečné u pacientů, kteří prodělali poranění CNS. [47, 49] Snížená i zvýšená exprese PNN může mít negativní i pozitivní důsledky na organismus a možnosti její modifikace nejsou zatím dostatečně přesně zpracovány. [44]



Obrázek 2: Struktura perineuronální sítě (Převzato a upraveno z TSIEN, R. Y. Very long-term memories may be stored in the pattern of holes in the perineuronal net. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2013, **110**(30), 12456–12461. ISSN 0027-8424, 1091-6490. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1310158110)

2.3. Enzymy extracelulární matrix

Složky obsažené v ECM podléhají nepřetržité dynamické přeměně, která je umožněna enzymy specializovanými na degradování a znovuoobnovení částí v matrix s ohledem na celkový zdravotní stav jedince. [50]

Mezi tyto enzymy patří zejména matrixové metaloproteinázy, které mají schopnost degradovat proteiny obsažené v ECM. V klidovém stavu je aktivita těchto enzymů nízká, avšak při onemocnění tkáně, či při opravách tkáně jeho aktivita roste. Syntetizují se proenzymy MMP, které se aktivují v ECM. Aktivní MMP jsou buď zakotvené v membráně buňky, nebo putují do extracelulárního prostoru, kde se následně rozpouští. [51, 52]

Další skupinou enzymů jsou proteinázy s disintegrinem a metaloproteinázovou doménou (ADAM – a disintegrin-like and metalloproteinases) a ADAM-TS. ADAM jsou důležité pro aktivaci řady signálních drah, neboť regulují uvolňování cytokinů, adhezních molekul, receptorů a růstových faktorů z buněčného povrchu tím, že odštěpí jejich ektodomény od transmembránového proteinu a tím přemění doposud neaktivní propeptid v aktivní rozpustnou formu. [53] ADAM-TS mají zcela rozdílnou funkci. Mnoho enzymů z této rodiny mají proteoglykanolytickou funkci, například ADAM-TS1, ADAM-TS5, naopak ADAM-TS2 a ADAM-TS3 zpracovávají kolagen I, II a III tím, že štěpí N-propeptid a pomáhají tím při přeměně prokolagenu na kolagen. Jsou také nezbytné pro vkládání kolagenových fibril na ECM. [13, 14, 54]

Další skupinou jsou mepriny, enzymy, které jsou tvořeny dvěma podjednotkami, α a β , a mohou tvořit homokomplexy i heterokomplexy. Podjednotky jsou spolu spojeny disulfidovými můstky. [55] Mepriny jsou také specializovány na degradování proteinů ECM, jako například nidogen, kolagen IV a fibronectin [56]. Dokážou také aktivovat další metaloproteinázy, čímž nepřímo regulují remodelaci ECM. [57] V neposlední řadě také štěpí prokolagen I, což má za následek vytváření plně funkčních molekul kolagenu. [58]

2.4. Vlastnosti extracelulární matrix

2.4.1. Fyzikální vlastnosti

Hmotu tvořící ECM charakterizuje nejen její pružnost, elasticita, ale také její viskozita, souhrnně proto hovoříme o viskoelasticitě.

Matrice podléhá časově závislé odezvě na mechanické působení a rozptyluje část energie, což je nutné k provedení deformace. Při dlouhodobém zatížení může dojít k nevratné deformaci. [59, 60] Viskoelasticita ovlivňuje hodnoty elasticity při zmírnění napětí a zvětšení tekutosti. [61] Deformace matrice napětím způsobuje změnu tuhosti, reorganizací cytoskeletu dává potřebné signály buňce. [62] Tyto deformace, různé rychlosti a zatížení, ovlivňují nejen poslané signály, ale ve výsledku také osud kmenových buněk, které na základě tuhosti či pružnosti podkladů diferencují do různých typů tkání: měkká matrice má tak neurogenní vliv, s rostoucí tuhostí podkladu se uplatní myogenní vliv, a tuhé matrice směřují kmenovou buňku do osteogenní diferenciace. [63–65]

2.4.2. Prostorová organizace adhezivních epitopů prezentovaných buňce

Tato oblast se věnuje především polaritě buňky, tloušťce vrstvy substrátu, koncentrace a seskupování epitopů, tvar, velikost a topografie adhezivního povrchu a organizace nanotopografických překážek, například výstupků a prohlubní. [66] Zmíněné charakteristiky substrátu podněcují souhru integrinových molekul, což je podstatný bod v transdukci signálu do buňky. Důležité je také snímání topografických rysů substrátu, které zajišťují dostupné adhezivní epitopy (antigenní determinanty). [67, 68]

2.4.3. Biochemická složitost přírodních molekul extracelulární matrix

Lamininy a kolageny jsou složité bílkovinné molekuly a dosahují atomové hmotnosti až jeden milion Daltonů. Tento fakt poukazuje na to, že tyto molekuly jsou velmi významné v biologickém chodu a podílejí se na společné signalizaci, která zahrnuje spolupráci mezi dalšími signalizačními dráhami, jako například receptory růstových faktorů.

Tato signalizační kooperace umožňuje znásobení účinků, které by nebyly v tak velké míře dosaženy žádným receptorem v buněčné membráně. [69]

2.5. Komunikace mezi extracelulární matrix a buňkou pomocí receptorů

Ke komunikaci mezi buňkou a EMC slouží receptory umístěné na buněčném povrchu. Jsou to například CD44, integriny, receptory diskoidinové domény (DDR), jako receptory slouží také proteoglykany. Další způsob přenosu informací je prostřednictvím napětově řízených iontových kanálů, které mají schopnost regulovat konfiguraci cytoskeletu i signální kaskády. [70]

2.5.1. CD44

Transmembránový glykoprotein CD44 váže nejen hyaluronan, osteopontin (OPN), ale i další prvky ECM, které mohou fungovat jako kofaktory pochodů, jako je migrace, proliferace, diferenciací či buněčná adheze buněk. Dochází k přenosu signálních molekul na specifické cytoskeletální proteiny v membráně, nebo do jádra, kde dochází k regulaci genové exprese. CD44 se vyskytuje ve více izomorfách, které se odlišují v extracelulární doméně. Jde o pozici deseti zaměnitelných exonů, které jsou buď vyloučeny, nebo jsou různorodě kombinovány. [71]

2.5.2. Integriny

Téměř každý typ buňky exprimuje integriny na svém povrchu. Jsou odpovědné za propojení cytoskeletu s extracelulární matrix. [72] Hrají roli ve vývoji organismu, převážně v embryonální fázi, kdy je proliferace a migrace buněk nezbytná pro přežití.[73]

Integriny tedy slouží jako vazby mezi extracelulárními složkami a aktinovými mikrofilamenty cytoskeletu. Tato signální dráha je obousměrná a po zapojení ligandů se spouští specifické kaskády, které regulují chod buňky. V tomto propojení hrají ještě roli aktin vázající proteiny, které se vyskytují na vnitřní straně cytoplazmatické membrány. Jde především o vinculin, talin a ezrin, radixin a moezin, zkráceně ERM. [73–75]

Mají také imunologickou funkci, založenou na schopnosti vázat se na široké spektrum ligandů, do kterých spadají i členové super-rodiny imunoglobulinů (například T-lymfocyty, ICAM-1). Ligandy, na které se integriny vážou, se vyskytují na membráně, v matrix, nebo jsou rozpustné.

Integriny jsou heterodimery, mají alfa a beta podjednotky, které nesou různé doménové struktury. Tato heterodimerní soustava jim umožňuje rozpoznat specifické řetězce aminokyselin a regulovat jejich vazebnou afinitu tím, že je už na cytoplazmatické doméně schopna řídit jejich konformační změny a signalizuje vazbu extracelulárního ligandu do intracelulárního prostoru. [73, 76]

2.5.3. Receptory diskoidinové domény

DDR patří do rodiny receptorových tyrosinkináz (RTK – receptor tyrosine kinase) a má dva typy, DDR1 a DDR2. Jsou to receptory vázající kolagenní struktury. Kolagen je jedna z primárních složek ECM, při navázání na DDR dojde k jeho oligomerizaci. Takto aktivovaný DDR se účastní specifických molekulárních mechanismů, které ovlivňují buněčné procesy, jako např. proliferaci a migraci. [77]

DDR zprostředkovává také kontrolu mikroprostředí, kde detekuje změny a při poranění tkáně determinuje buněčné osudy. [78] Kolagen II a III má vazebná místa pro DDR, při navázání se DDR stimuluje. [79, 80] V monomerním kolagenu se vazebná místa vyskytují uvnitř struktury, tudíž jsou těžko dostupná. Při poškození tkáně se kolagenové struktury naruší a dojde k odkrytí vazebných míst pro DDR. To má za následek aktivaci transkripce MMP a zahájení opravy tkáně. [81, 78]

3. Kmenové buňky

3.1. Vlastnosti kmenových buněk

Kmenové buňky mají jako jediné v těle schopnost neomezeného dělení, což umožňuje regeneraci tkání a orgánů.

Následná diferenciacie závisí na skutočnosti, zdali je kmenová buňka embryonálneho typu, či dospelého. [82] Kmenové buňky jsou u savců životně důležité a jsou přítomny již od splnutí dvou gamet. Po oplození se vajíčko dělí a vzniká z něj embryo.

Tyto buňky raných embryonálních blastomer mají schopnost totipotence, což znamená, že každá buňka blastomery je schopna vyprodukovat jakoukoliv potřebnou buňku celého organismu, včetně tkání plodových obalů. [83]

Po dalším dělení vzniká blastocysta, jejíž kmenové buňky vyskytující se ve vnitřní mase mají schopnost pluripotence. Tyto buňky se mohou diferenciovat do kteréhokoli typu buňky plodu, ale ne již do plodových obalů trofoblastu. Kmenové buňky vyskytující se u dospelého jedince jsou multipotentní. Mohou se diferenciovat jen v rámci určité tkáňové či orgánové struktury. [82]. Mezi další typy kmenových buněk, schopných se diferenciovat, patří buňky unipotentní. Ty mají schopnost se samoobnovovat a diferenciovat do jednoho konkrétního typu buňky, nachází se např. v játrech a kostech. [84]

Dospělé kmenové buňky se primárně vyskytují v klidovém stavu, kdy dochází k dělení jen za účelem udržení populace kmenových buněk. Nachází se ve všech tkáních a k aktivaci dělení a diferenciacie dochází jen při obnově odumírajících či poškozených buněk. [85] Takto aktivní dospelé kmenové buňky se dělí asymetricky, a tudíž se obě dceřiné buňky liší vlastním osudem. Výsledek dělení je jedna buňka, která se nebude diferenciovat a připojí se k zásobě kmenových buněk a další buňka, která se následně diferenciuje a stane se z ní zralá buňka. [86]

Mezi multipotentní kmenové buňky patří například mezenchymální kmenové buňky (MSCs – mesenchymal stem cells), neurální kmenové buňky (NSCs – neural stem cells) či limbální kmenové buňky (LSCs – limbal stem cells). Zvláštním, uměle vytvořeným typem kmenových buněk jsou indukované pluripotentní kmenové buňky (iPSCs – induced pluripotent stem cells). Tyto buňky se pomocí genetického přeprogramování staly z plně diferenciovaných buněk znovu pluripotentními, a tudíž znovunabývají schopnost se diferenciovat na potřebný typ buňky v rámci celého organismu. [87, 88]

MSC se narodil od NSC a LSC, které jsou poměrně vzácné, snadno izolují a jejich kultivace *in vitro* je vzhledem k faktu, že je MSC přilnavá k plastu, snadná. NSC a LSC se kultivují hůře, jelikož nejsou přilnavé k plastu. [89, 90] Kultivace NSC i LSC je problematická i kvůli nedostatečné možnosti kontrolovat jejich chování, například proliferaci. [91, 92]

3.2. Mesenchymální kmenové buňky

Mesenchymální kmenové buňky jsou dospělé multipotentní kmenové buňky.

Buňky MSC se identifikují expresí proteinů CD73, CD90, CD105 a nedostatkem antigenů HLA-DR (human leucocyte antigen – DR isotype), CD45 a CD34. [93] MSC se aktivně podílejí na vytváření mikroprostředí v extracelulárním prostoru.

Sekretují složky ECM, například fibronektin, kolagen, laminin a mnoho proteoglykanů. [94] Kromě toho produkují řadu biologicky aktivních látek, cytokinů a růstových faktorů, které dále ovlivňují jak ECM, tak okolní buňky, např. TGF- β , IL-6, VEGF, prostaglandin E2, IL-10.

MSC jsou důležité v mnoha ohledech, mají svou roli v regeneraci orgánů a tkáňových struktur, ale také chrání progenitory krevních buněk při procesu krvetvorby. Jsou důležitou buněčnou složkou jejich niky, produkcí diferenciacích a růstových faktorů vytváří mikroprostředí, které podporuje vývoj krevních buněk. [95]

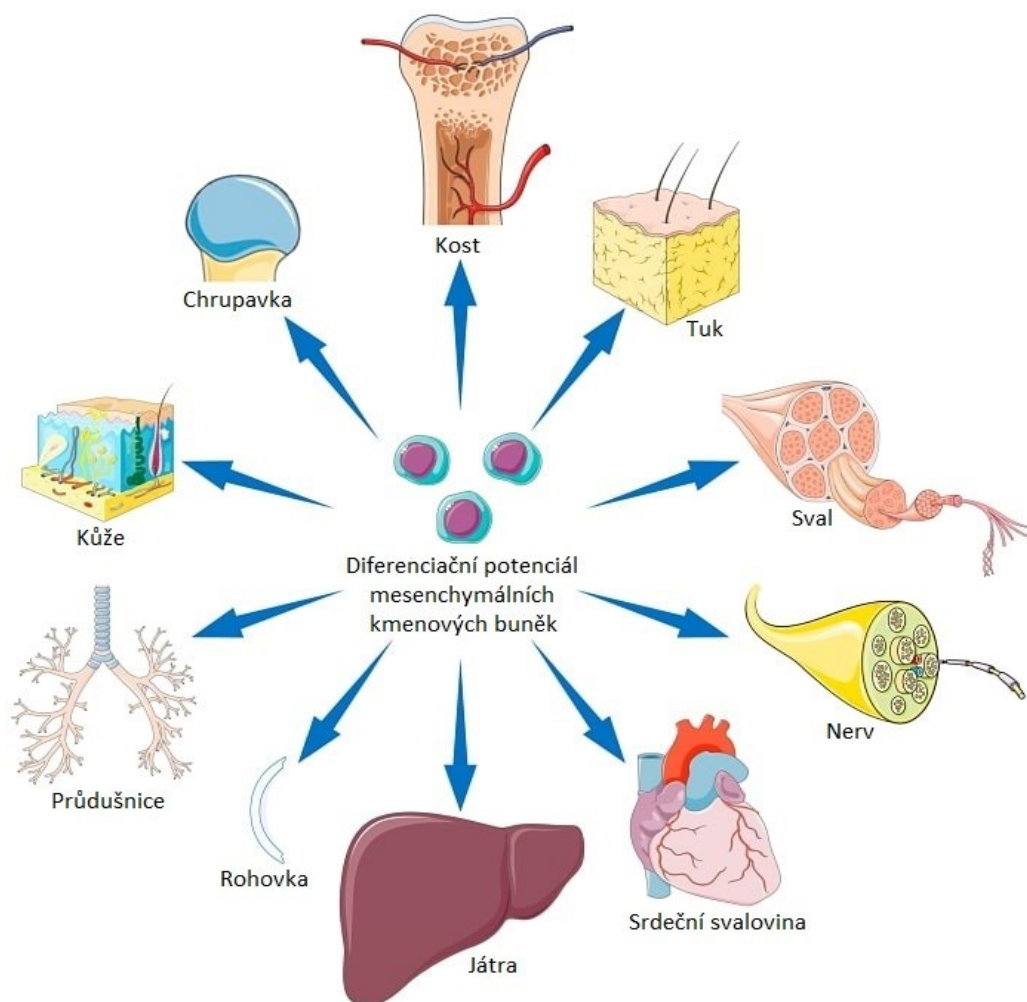
Mimo jiné mají MSC také funkci imunomodulační. Buňky adaptivního i vrozeného imunitního systému se mohou podílet na interakci s MSC pomocí jejich sekretomu, nebo bezprostředním kontaktem buňka-buňka. Takto MSC interagují třeba s dendritickými buňkami, NK buňkami a T-lymfocyty, ale i dalšími imunocyty. [96] Udržují také imunologickou rovnováhu. Když se vyskytnou MSC v prozánětlivém prostředí, získají tak protizánětlivé vlastnosti a produkují protizánětlivé faktory, jako jsou třeba IL-10 a indoleamine-2,3-dioxygenase, a naopak. Tento jev se nazývá „licensing“. [97–99]

Kromě protizánětlivého účinku mohou mít MSC také antiapoptotický vliv, což znamená, že brání buňku ve vykonání programované smrti. Důležitým faktorem při obnově tkáně je jejich přímá migrace do poraněných míst a také snižování oxidačního stresu, aby nedošlo k otravě organismu. [100–102]

Existuje více podtypů MSC, které se od sebe liší nejen místem odběru, ale i sekrečním profilem a potenciálem pro diferenciaci do různých tkáňových struktur (**Obrázek 7**). Tradičně MSC diferencují do těchto tří buněčných linií: osteocyty, chondrocyty a adipocyty, podílí se tak na tvorbě a regeneraci kostí, chrupavek a šlach, tukové tkáně, ale také svalů a stromatu kostní dřeně. [103] Prvním typem jsou kmenové buňky izolované z kostní dřeně (BM-MS – bone marrow-derived MSC), mají lepší předpoklady, co se týče proliferace a diferenciaci, pro regeneraci kostí a chrupavky. [104] Také ale mají určitý potenciál pro transdiferenciaci do buněk jiných tkáňových struktur, například nervové tkáně. [105–107]

Dalším typem jsou buňky izolované z tukové tkáně (AT-MSC – adipose tissue-derived MSC). I tyto kmenové buňky lze za určitých podmínek transdiferencovat například do hepatocytů a kardiomyocytů. [105–111] Dále se dají MSC izolovat i z tkáně pupečníku (WJ-MSC – Wharton jelly-derived MSC) a pupečnickové krve (UC-MSC – umbilical cord-derived MSC).

Lze je oproti předchozím uváděným typům kultivovat po delší dobu, aniž by vykazovaly známky stárnutí a také mají větší protizánětlivé účinky, tudíž se jeví, vzhledem k ostatním typům dospělých kmenových buněk, biologicky a technologicky výhodnějšími. [112]



Obrázek 7: Potenciál diference mesenchymálních kmenových buněk (Převzato a upraveno z CONA, Louis A. *What are Mesenchymal Stem Cells (MSCs)?* DVCSTEM. 2021. Dostupné z: <https://www.dvcstem.com/post/what-are-mesenchymal-stem-cells>)

3.3. Výskyt a nika kmenových buněk

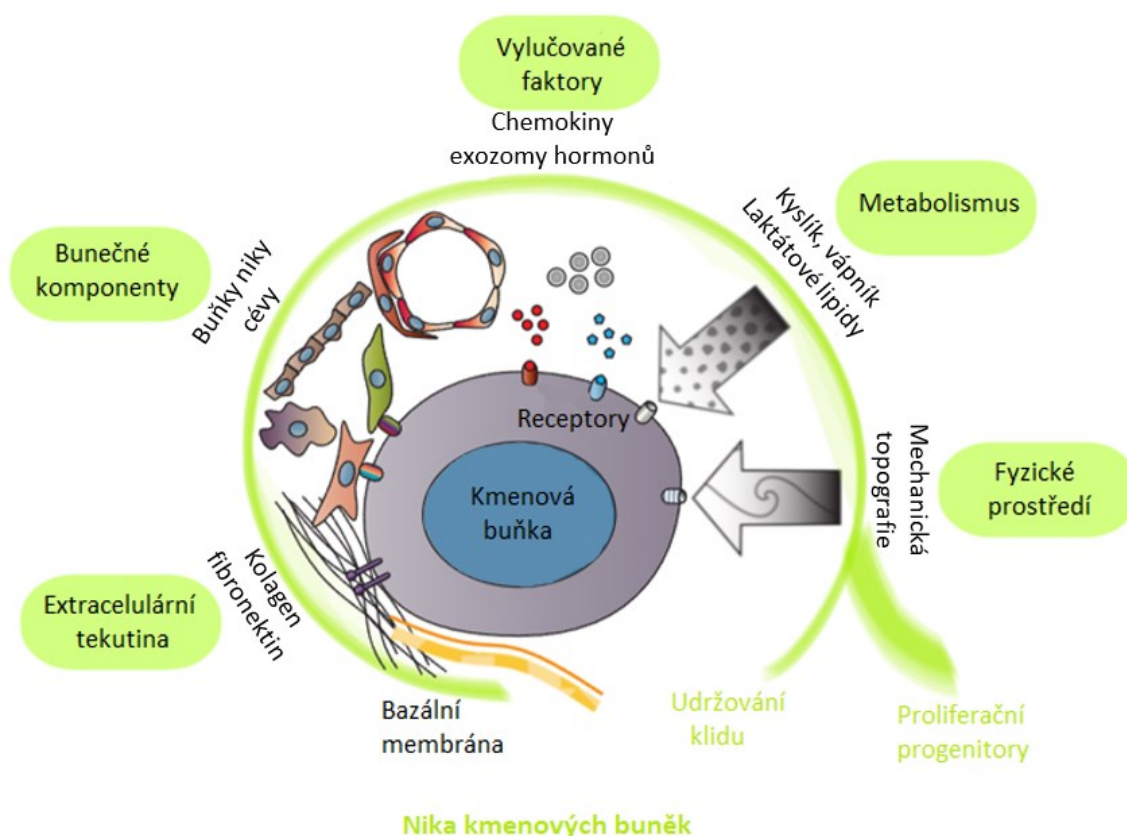
Výskyt mesenchymálních kmenových buněk není ojedinělý, jsou přítomny ve všech tkáních a orgánech, zejména v perivaskulárních oblastech. [82]

Izolační potenciál mají kromě kostí, tuku a pupečníku i další tkáňové struktury, a to: srdce, periferní krev, plíce, střevo, játra, ledviny, pankreas, kůže, synovium i mozek. [103]

Nika kmenových buněk zajišťuje jejich přežití a uchovávání stejné identity. V tomto mikroprostředí se děje mnoho dynamických dějů, které ovlivňují reakce kmenových buněk a regulují poměr mezi diferenciací, klidem a sebeobnovou (**Obrázek 8**). [113, 114]

Předpokládá se, že nika též chrání kmenové buňky před nahromaděním genových mutací a následnému přeměnění do nádorové masy. [115]

Funguje též jako organizátor buněk. Seskupuje je a zařizuje nejvýhodnější propojení mezi buňkou a jejím vzdálenějším okolím tak, aby se udržela sebeobnova co nejdéle. [116, 117] Niku kmenové buňky tvoří nejen extracelulární složky a sousední buňky, ale i místní gradienty biologicky aktivních látek a fyzikální vlastnosti prostředí, jako je teplota, parciální tlak kyslíku, mechanické napětí. [118]



Obrázek 8: Nika kmenových buněk (Převzato a upraveno z PENNING, Sari, Karen J. LIU a Hong QIAN. The Stem Cell Niche: Interactions between Stem Cells and Their Environment. *Stem Cells International* [online]. 2018, e4879379. ISSN 1687-966X. Dostupné z: doi:10.1155/2018/4879379)

4. Terapeutický potenciál u MSC a ECM

Kmenové buňky jsou pro regenerační medicínu zajímavé svou schopností se diferenciovat, a tudíž poskytnout neomezené možnosti pro transplantaci a následnou regeneraci tkáňových i orgánových struktur. [119] Nicméně, MSC se v terapii používají převážně kvůli jejich schopnosti modulování funkcí tkáně hostitele prostřednictvím produkovaných biologicky aktivních látek. [120] Protože je osud kmenové buňky do značné míry spojen s její nikou, je ECM je jeden z faktorů, které regulují chování kmenových buněk.

V buněčných kulturách, do kterých byly přidány některé složky ECM se zlepšily výsledky kultivace a vedlo to k delšímu přežití buněk. [121] Zároveň má ECM produkovaná mesenchymálními kmenovými buňkami některé unikátní vlastnosti, které se u ECM tvořené plně diferencovanými buňkami nevyskytují. V následujících příkladech terapeutického uplatnění, ale i spojených rizik proto účinky MSC, jakožto významných producentů ECM a ECM jakožto nedílné součásti niky kmenových buněk nejde zcela odlišit a do značné míry splývají. [118]

Úspěšnost v regeneraci pomocí MSC prezentuje již několik studií. Regenerace se vydařila například u jater [122], pankreatu [123], srdce [124] a ledvin [125].

4.1. Aplikace mesenchymálních kmenových buněk v lékařství

4.1.1. Osteoartritida

Osteoartritida (OA) je onemocnění kloubů, které zasahuje nejen chrupavku, ale také její okolní tkáň. Dochází k redukci až ztrátě chrupavky, oslabení okolních svalů a také ke vzniku výrůstků kosti (osteofytů), rozvíjí se zánět a používání kloubu je bolestivé. [126]

Je známo více faktorů, které mají vliv na propuknutí onemocnění, a to jsou zejména věk, mechanická zátěž a genetické faktory. Chondrocyty mají omezenou regenerační schopnost, ta postupem času klesá a klesají také koncentrace růstových faktorů a složek ECM. To vede k většímu opotřebení a poničení chrupavky a rozvoji zánětlivého prostředí [127] Roste aktivita MMP a agrekanáz, zvyšující se hodnoty agrecanu v kloubní tekutině jsou klinickým obrazem postupujícího zánětu a rozpadu chrupavky. [111]

Jelikož mají MSC přirozenou schopnost se diferenciovat do chondrocytů, které formují chrupavku, a do osteoblastů, které formují kost, mají u této degenerativní nemoci velmi slibný terapeutický potenciál. Také mohou potlačovat vznikající zánět, a to právě utlumením množení zánětlivých buněk. [128–130]

4.1.2. Neurální regenerace

Nervová soustava u obratlovců se dělí na dva hlavní segmenty. První je CNS, která zahrnuje mozek a míchu a druhý je periferní nervová soustava, která obsahuje všechnu nervovou tkáň mimo CNS.

Tyto dva segmenty mají různý regenerační potenciál: při poranění části PNS se zmobilizují makrofágy, které odstraní poškozenou tkáň, a následně je specifickými látkami produkovanými Schwannovými buňkami (neurotrofiny, adhezivní molekuly) podpořen růst nové tkáně. Na rozdíl od PNS, CNS nemá tak efektivní regeneraci, zejména kvůli pomalému a neefektivnímu odstraňování rozpadlé tkáně.

Důležité jsou i geny, které souvisí s regenerací, jsou to zejména GAP-43, který podporuje růst, JUN, p75NTR a MPZ. [131, 132] Ty jsou aktivní převážně v období embryonálního vývoje, pak se jejich exprese zastaví. V PNS, na rozdíl od CNS, při poranění může dojít ke znovuobnovení jejich exprese a tím napomáhají k růstu axonů.

Významná překážka pro růst axonů v CNS je celkově inhibující prostředí, na němž se podílí inhibitory růstu produkované buňkami neuroglie, složky PNN a samotné molekuly tvořící gliovou jizvu. [133]

Role ECM v regeneraci nervové tkáně je nejednoznačná, mezi složky napomáhající k znovuvytvoření stabilní struktury PNS patří i 4 základní složky ECM: fibronectin, laminin, kolagen IV a různé proteoglykany. Tyto proteoglykany (zejména proteoglykany chondroitin sulfátu) lze nalézt i v PNN a bazální membráně. [47, 133, 134]

Ale ne všechny složky ECM mají ale v neuroregeneraci pozitivní vliv, jak je už zmíněno, jedna z isoform versicanu, patřícího do proteoglykanů chondroitin sulfátu, zhoršuje migraci a proliferaci buněk, jeho omezením, například úplným odstraněním PNN, lze proto dosáhnout do jisté míry lepších výsledků v regeneraci, nicméně i to je spojeno s určitými riziky. [25–27]

Vzhledem k velkému vlivu prostředí na regeneraci je patrné, že jeho pozměněním např.: inhibicí zánětlivých a apoptotických dějů lze rapidně zvyšovat terapeutický potenciál. [135] MSC v neuroregeneraci by mohly zastávat roli přímých zdrojů buněčné obnovy, případně producentů ECM příznivější pro růst axonů, ale nejspíše mají roli neuroprotektivní a imunomodulační, protože produkují mnoho růstových faktorů, například nervový růstový faktor (NGF – nerve growth factor) nebo epidermální růstový faktor (EGF – epidermal growth factor). [136]

Největší potenciál mají, vzhledem k jejich schopnosti produkovat různé růstové faktory, tlumit zánětlivé procesy a regulovat vliv okolních neuroglíí na regeneraci, kmenové buňky izolované z tukové tkáně, z kostní dřevě a tkání pupečníku. [135, 137]

4.1.3. Diabetes

Úplavice cukrová (DM – diabetes mellitus) je metabolické onemocnění, které se nejčastěji rozděluje do dvou typů.

Tyto typy se navzájem liší v sekreci a působení inzulínu, ale společný je výsledný stav hyperglykémie, který poškozuje zejména cévy a nervy a následně vede k celé řadě orgánových poškození.

DM I. typu se rozvíjí v dětství a je řazeno do autoimunitních nemocí, jelikož při něm dochází k autoimunitnímu ničení β -buněk slinivky břišní, což má za následek úplný nedostatek inzulínu. DM II. typu se rozvíjí v dospělosti a spočívá buď v poměrném nedostatku sekrece inzulínu, ale také se může stát, že na něj tkáně mají sníženou odezvu, a proto normální množství nestačí. [138]

Léčba diabetu pomocí kmenových buněk spočívá nejen v jejich imunomodulačních vlastnostech, ale také v jejich možné transdiferenciaci na buňky produkující inzulín, a tím i náhradě nedostatečné funkce β -buněk. [139–141] Důležitou roli nejen v terapii diabetu hrají roli exozomy MSC, tedy extracelulárně produkované vesikuly, které obsahují celé spektrum aktivních látek tvořených MSC.

Exozomy MSC lze izolovat a dosáhnou tak protizánětlivého léčebného účinku bez přímého použití MSC [142], v tomto případě při léčbě chronických diabetických ran způsobených poškozením cév. [143, 144]

Ačkoliv jsou MSC skvělými kandidáty pro léčení diabetu, je tu mnoho omezení a problémů, které se ještě musí překonat, jako omezená diferenciací *in vivo*, nadměrné uvolňování cytokinů a maligní transformace. Právě vznik a podpora růstu nádoru a další faktory představují obrovské riziko, a proto se léčení diabetu pohybuje jen v preklinické rovině. [145–148]

4.1.4. Terapie infarktu myokardu

Infarkt myokardu vzniká při nedostatečném prokrvení srdečního svalu, což je způsobeno primárně krevní sraženinou v tepně zásobující srdce krví.

Nedostatečné prokrvení srdce vede k nekróze kardiomyocytů. [149] Probíhá také apoptóza a rozvíjí se zánětlivé procesy v srdci.

Po narušení struktury myokardu se musí poraněná místa zacelit, vytváří se jizva. To zajišťují fibroblasty, které ale nemají schopnost plně nahradit funkci srdeční tkáně, jelikož jim v dospělosti chybí potřebný rozsah syntézy elastinu. Tvorba tuhých jizev tudíž může vést k nesprávné kontraktilitě myokardu, k funkčním změnám a následnému selhání srdce. [150] Při myšlence regenerace tkáně myokardu je potřeba vytyčit více cílů, které jsou nezbytné pro správné fungování srdce po poranění. První cíl je produkce buněk myokardu, aby došlo k obnovení masy. Druhý cíl je vytvoření vaskulární sítě, která je funkční a stabilní. Poslední cíl spočívá v nastolení celkové, tkáňové i funkční, stability myokardu. Transplantované buňky se mohou přímo diferenciovat k potřebným typům buněk, nebo mohou produkovat látky, které jsou terapeuticky prospěšné. To by mohlo mít za následek snížení tvorby fibrotické tkáně a obnovu potřebné elasticity tkáně. [151]

5. Problémy s využitím mesenchymálních kmenových buněk v medicíně

Terapie s využitím MSC má v budoucnu velký potenciál, avšak v přítomnosti nese tato možnost určitá rizika, mezi které patří tumorigenicita, fibróza a zánět. [152]

5.1. Tumorigenicita

Tumorigenicita je jeden z hlavních problémů. Nejen že se mohou mesenchymální kmenové buňky vyvinout do nádorů, mohou také podporovat jejich růst pomocí sekrece přebytečných cytokinů. Ty regulují růst nádoru přes receptory umístěné na rakovinotvorných buňkách. MSC mají též schopnost omezení funkčnosti imunitního systému, ať už pasivně svou nízkou imunogenicitou anebo přímým imunopresivním vlivem, který může podpořit metastáze nádorových buněk a růst nádoru. [153–155]

Ke snížení rizika tumorigenicity MSC slouží používání časných pasáží buněčných kultur, čím se snižuje možná přítomnost senescentních a poškozených buněk. [156]

5.2. Fibróza

MSC mají schopnost cílené opravy specifických tkání, ale také prostřednictvím produkce TGFb a PDGF také podporují tvorbu vaziva. [157]

Tím můžou namísto terapeutické role přispět k rozvoji nežádoucí fibrózy: fibroblasty, které v klidovém stavu mají svou roli při pomalé přeměně ECM a udržování stability, se ve fázi opravy tkání mění na fenotyp, který je známý jako myofibroblasty. Tyto buňky mají mnohem větší proliferační aktivitu, při dokončení opravy poranění vytvoří jizvu a podstoupí apoptózu, jelikož jejich cíl byl splněn. V některých případech, jako třeba u patologických fibróz, myofibroblasty nepodstoupí programovanou buněčnou smrt a přetrvávají v opravených místech. Setrvávání v tomto stavu může narušit normální chod orgánů právě zvýšenou syntézou látek ECM, může způsobit kontrakci tkáně a tvoření jizev, právě kvůli nahromadění vazivové tkáně. [159]

Fibróza je spojena s mnoha nemocemi, třeba s chronickým onemocněním orgánů (srdeční, jaterní selhání, fibrotické plicní onemocnění), ale také s rakovinou, nebo s autoimunitními nemocemi, jako vaskulitida, histiocytóza a s poruchami pojivové tkáně (skleróza). [158] [160]

MSC je tedy nutné regulovat a kontrolovat, například předchozí kultivací nebo způsobem podání, tak aby se zamezilo podpoře fibrózy. [158, 161]

5.3. Prozánětlivý vliv

Pod vlivem vysokých hladin prozánětlivých cytokinů mají MSC schopnost potlačovat imunitní reakce, při nízkých hladinách interferonu gamma (IFN- γ) a nádorového nekrotického faktoru (TNF- α – tumor necrosis factor α) naopak podporují zánětlivé procesy produkcí prozánětlivých cytokinů. [162] MSC tudíž musí být nejdříve nastartovány zánětem a až po překročení limitu zánětlivých cytokinů se mohou stát imunosupresivy. Z toho je patrné, že zánětlivé prostředí hraje důležitou roli v regulaci imunitních reakcí MSC. [152]

6. Závěr

V této bakalářské práci byly vysvětleny základní pojmy – extracelulární matrix, kmenová buňka, a byly uvedeny různé příklady, které zdůrazňují důležitost vzájemné regulace.

Vzájemná interakce mezi extracelulární matrix a kmenovými buňkami ovlivňuje přímo i nepřímo dění v celém organismu. Kmenové buňky produkují složky extracelulární matrix a jelikož je nika kmenových buněk složena zejména z extracelulární matrix, vytváří si tak svoje prostředí, které následně kmenovou buňku ovlivňuje, je součástí komplexního mechanismu, který určuje její další osud. Mesenchymální kmenové buňky mají taktéž funkci imunomodulační, interagují s imunocyty. Kvůli jejich oboustranné dynamické regulaci se při terapii musí počítat se vzájemným ovlivněním, což může zlepšit terapeutické výsledky, nebo to naopak může přinést různá úskalí. Jejich terapeutické účinky se nedají striktně oddělit. Mesenchymální kmenové buňky mají vzhledem k jejich snadné kultivaci nesmírné možnosti v terapeutickém využití, jde o jejich přilnavost k plastu v kulturách *in vitro* a také se při přidání složek extracelulární matrix zvyšuje doba přežití buněk.

Díky jejich schopnosti nastavovat imunologickou rovnováhu pomocí „licensingu“ mohou při terapii potlačovat zánět. Zároveň se musí přihlížet i na negativní důsledky použití mesenchymálních kmenových buněk v léčení a tím může být zvýšená sekrece cytokinů a omezení imunity, což může podpořit vznik a růst nádoru.

7. Zdroje:

- [1] THEOCHARIS, Achilleas D., Spyros S. SKANDALIS, Chrysostomi GIALELI a Nikos K. KARAMANOS. Extracellular matrix structure. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2016, **97**, 4–27. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2015.11.001
- [2] ARRIBAS, Silvia M., Aleksander HINEK a M. Carmen GONZÁLEZ. Elastic fibres and vascular structure in hypertension. *Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2006, **111**(3), 771–791. ISSN 01637258. Dostupné z: doi:10.1016/j.pharmthera.2005.12.003
- [3] KIELTY, Cay M. Elastic fibres in health and disease. *Expert Reviews in Molecular Medicine* [online]. 2006, **8**(19) [vid. 2021-11-01]. ISSN 1462-3994. Dostupné z: doi:10.1017/S146239940600007X
- [4] RICARD-BLUM, S. The Collagen Family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* [online]. 2011, **3**(1), a004978–a004978. ISSN 1943-0264. Dostupné z: doi:10.1101/cshperspect.a004978
- [5] FOX, Michael A., Joshua R. SANES, Dorin-Bogdan BORZA, Veraragavan P. ESWARAKUMAR, Reinhard FÄSSLER, Billy G. HUDSON, Simon W. M. JOHN, Yoshifumi NINOMIYA, Vadim PEDCHENKO, Samuel L. PFAFF, Michelle N. RHEAULT, Yoshikazu SADO, Yoav SEGAL, Michael J. WERLE a Hisashi UMEMORI. Distinct target-derived signals organize formation, maturation, and maintenance of motor nerve terminals. *Cell* [online]. 2007, **129**(1), 179–193. ISSN 0092-8674. Dostupné z: doi:10.1016/j.cell.2007.02.035
- [6] FOX, Michael A. Novel roles for collagens in wiring the vertebrate nervous system. *Current Opinion in Cell Biology* [online]. 2008, **20**(5), 508–513. ISSN 0955-0674. Dostupné z: doi:10.1016/j.ceb.2008.05.003
- [7] SWEENEY, Elizabeth, Douglas ROBERTS, Tina CORBO a Olena JACENKO. Congenic mice confirm that collagen X is required for proper hematopoietic development. *PloS One* [online]. 2010, **5**(3), e9518. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0009518
- [8] MATSUO, Noritaka, Shizuko TANAKA, Hidekatsu YOSHIOKA, Manuel KOCH, Marion K. GORDON a Francesco RAMIREZ. Collagen XXIV (Col24a1) gene expression is a specific marker of osteoblast differentiation and bone formation. *Connective Tissue Research* [online]. 2008, **49**(2), 68–75. ISSN 1607-8438. Dostupné z: doi:10.1080/03008200801913502
- [9] HJORTEN, Rebecca, Uwe HANSEN, Robert A. UNDERWOOD, Helena E. TELFER, Russell J. FERNANDES, Deborah KRAKOW, Eiman SEBALD, Sebastian WACHSMANN-HOGIU, Peter BRUCKNER, Robin JACQUET, William J. LANDIS, Peter H. BYERS a James M. PACE. Type XXVII collagen at the transition of cartilage to bone during skeletogenesis. *Bone* [online]. 2007, **41**(4), 535–542. ISSN 8756-3282. Dostupné z: doi:10.1016/j.bone.2007.06.024
- [10] MYLLYHARJU, Johanna a Kari I. KIVIRIKKO. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends in genetics: TIG* [online]. 2004, **20**(1), 33–43. ISSN 0168-9525. Dostupné z: doi:10.1016/j.tig.2003.11.004

- [11] SAUK, John J., Nikolaos NIKITAKIS a Hessam SIAVASH. Hsp47 a novel collagen binding serpin chaperone, autoantigen and therapeutic target. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library* [online]. 2005, **10**, 107–118. ISSN 1093-9946. Dostupné z: doi:10.2741/1513
- [12] MAKAREEVA, Elena a Sergey LEIKIN. Procollagen triple helix assembly: an unconventional chaperone-assisted folding paradigm. *PloS One* [online]. 2007, **2**(10), e1029. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0001029
- [13] HOPKINS, Delana R., Sunduz KELES a Daniel S. GREENSPAN. The bone morphogenetic protein 1/Tolloid-like metalloproteinases. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology* [online]. 2007, **26**(7), 508–523. ISSN 0945-053X. Dostupné z: doi:10.1016/j.matbio.2007.05.004
- [14] GREENSPAN, Daniel S. Biosynthetic Processing of Collagen Molecules. In: Jürgen BRINCKMANN, Holger NOTBOHM a P. K. MÜLLER, ed. *Collagen: Primer in Structure, Processing and Assembly* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer, 2005 [vid. 2021-12-12], Topics in Current Chemistry, s. 149–183. ISBN 978-3-540-31472-1. Dostupné z: doi:10.1007/b103822
- [15] HAN, Sejin, Elena MAKAREEVA, Natalia V. KUZNETSOVA, Angela M. DERIDDER, Mary Beth SUTTER, Wolfgang LOSERT, Charlotte L. PHILLIPS, Robert VISSE, Hideaki NAGASE a Sergey LEIKIN. Molecular mechanism of type I collagen homotrimer resistance to mammalian collagenases. *The Journal of Biological Chemistry* [online]. 2010, **285**(29), 22276–22281. ISSN 1083-351X. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M110.102079
- [16] KLEIN, T. a R. BISCHOFF. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases. *Amino Acids* [online]. 2011, **41**(2), 271–290. ISSN 1438-2199. Dostupné z: doi:10.1007/s00726-010-0689-x
- [17] MITHIEUX, Suzanne M. a Anthony S. WEISS. Elastin. In: *Advances in Protein Chemistry* [online]. B.m.: Elsevier, 2005 [vid. 2021-11-01], s. 437–461. ISBN 978-0-12-034270-9. Dostupné z: doi:10.1016/S0065-3233(05)70013-9
- [18] FERRUZZI, Jacopo, Melissa J. COLLINS, Alvin T. YEH a Jay D. HUMPHREY. Mechanical assessment of elastin integrity in fibrillin-1-deficient carotid arteries: implications for Marfan syndrome. *Cardiovascular Research* [online]. 2011, **92**(2), 287–295. ISSN 1755-3245, 0008-6363. Dostupné z: doi:10.1093/cvr/cvr195
- [19] RUOSLAHTI, Erkki. Fibronectin. *Journal of Oral Pathology and Medicine* [online]. 1981, **10**(1), 3–13. ISSN 0904-2512, 1600-0714. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-0714.1981.tb01242.x
- [20] AUMAILLEY, Monique. The laminin family. *Cell Adhesion & Migration* [online]. 2013, **7**(1), 48–55. ISSN 1933-6918, 1933-6926. Dostupné z: doi:10.4161/cam.22826
- [21] MA, Zihan, Chenfeng MAO, Yiting JIA, Yi FU a Wei KONG. Extracellular matrix dynamics in vascular remodeling. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* [online]. 2020, **319**(3), C481–C499. ISSN 0363-6143, 1522-1563. Dostupné z: doi:10.1152/ajpcell.00147.2020

- [22] ESPINOZA-SÁNCHEZ, Nancy A. a Martin GÖTTE. Role of cell surface proteoglycans in cancer immunotherapy. *Seminars in Cancer Biology* [online]. 2020, **62**, 48–67. ISSN 1044579X. Dostupné z: doi:10.1016/j.semcancer.2019.07.012
- [23] BARTLETT, Allison H. a Pyong Woo PARK. Proteoglycans in host–pathogen interactions: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Expert reviews in molecular medicine* [online]. 2010, **12**, e5. ISSN 1462-3994. Dostupné z: doi:10.1017/S1462399409001367
- [24] COUCHMAN, John R. a Csilla A. PATAKI. An Introduction to Proteoglycans and Their Localization. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* [online]. 2012, **60**(12), 885–897. ISSN 0022-1554. Dostupné z: doi:10.1369/0022155412464638
- [25] ARCINIEGAS, Enrique, Carmen Yudith NEVES, Daniel CANDELLE a David PARADA. Differential versican isoforms and aggrecan expression in the chicken embryo aorta. *The Anatomical Record* [online]. 2004, **279A**(1), 592–600. ISSN 0003-276X, 1097-0185. Dostupné z: doi:10.1002/ar.a.20042
- [26] MERRILEES, Mervyn J., Joan M. LEMIRE, Jens W. FISCHER, Michael G. KINSELLA, Kathleen R. BRAUN, Alexander W. CLOWES a Thomas N. WIGHT. Retrovirally Mediated Overexpression of Versican V3 by Arterial Smooth Muscle Cells Induces Tropoelastin Synthesis and Elastic Fiber Formation In Vitro and In Neointima After Vascular Injury. *Circulation Research* [online]. 2002, **90**(4), 481–487. ISSN 0009-7330, 1524-4571. Dostupné z: doi:10.1161/hh0402.105791
- [27] WIGHT, Thomas N. Versican: a versatile extracellular matrix proteoglycan in cell biology. *Current Opinion in Cell Biology* [online]. 2002, **14**(5), 617–623. ISSN 09550674. Dostupné z: doi:10.1016/S0955-0674(02)00375-7
- [28] KINSELLA, Michael G., Phan-Kiet TRAN, Mary C.M. WEISER-EVANS, Michael REIDY, Richard A. MAJACK a Thomas N. WIGHT. Changes in Perlecan Expression During Vascular Injury: Role in the Inhibition of Smooth Muscle Cell Proliferation in the Late Lesion. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. 2003, **23**(4), 608–614. ISSN 1079-5642, 1524-4636. Dostupné z: doi:10.1161/01.ATV.0000063109.94810.EE
- [29] KUNJATHOOR, Vidya V., Diane S. CHIU, Kevin D. O'BRIEN a Renée C. LEBOEUF. Accumulation of Biglycan and Perlecan, but Not Versican, in Lesions of Murine Models of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. 2002, **22**(3), 462–468. ISSN 1079-5642, 1524-4636. Dostupné z: doi:10.1161/hq0302.105378
- [30] WALKER, Heather A., John M. WHITELOCK, Pamela J. GARL, Raphael A. NEMENOFF, Kurt R. STENMARK a Mary C.M. WEISER-EVANS. Perlecan Up-Regulation of FRNK Suppresses Smooth Muscle Cell Proliferation via Inhibition of FAK Signaling. *Molecular Biology of the Cell* [online]. 2003, **14**(5), 1941–1952. ISSN 1059-1524, 1939-4586. Dostupné z: doi:10.1091/mbc.e02-08-0508
- [31] SNOW, A.D., R.P. BOLENDER, Thomas N. WIGHT a Alexander W. CLOWES. Heparin modulates the composition of the extracellular matrix domain surrounding arterial smooth muscle cells. *The American journal of pathology*. 1990, **137**(2), 313–330.

- [32] SAKSELA, O., D. MOSCATELLI, A. SOMMER a D. B. RIFKIN. Endothelial cell-derived heparan sulfate binds basic fibroblast growth factor and protects it from proteolytic degradation. *The Journal of Cell Biology* [online]. 1988, **107**(2), 743–751. ISSN 0021-9525. Dostupné z: doi:10.1083/jcb.107.2.743
- [33] FRIEDL, A., Z. CHANG, A. TIERNEY a A. C. RAPRAEGER. Differential binding of fibroblast growth factor-2 and -7 to basement membrane heparan sulfate: comparison of normal and abnormal human tissues. *The American Journal of Pathology*. 1997, **150**(4), 1443–1455. ISSN 0002-9440.
- [34] IOZZO, Renato V., Jason J. ZOELLER a Alexander NYSTRÖM. Basement membrane proteoglycans: modulators Par Excellence of cancer growth and angiogenesis. *Molecules and Cells* [online]. 2009, **27**(5), 503–513. ISSN 0219-1032. Dostupné z: doi:10.1007/s10059-009-0069-0
- [35] WIGHT, Thomas N. Provisional matrix: A role for versican and hyaluronan. *Matrix Biology* [online]. 2017, **60–61**, 38–56. ISSN 0945053X. Dostupné z: doi:10.1016/j.matbio.2016.12.001
- [36] KAROUSOU, Evgenia, Suniti MISRA, Shibnath GHATAK, Katalin DOBRA, Martin GÖTTE, Davide VIGETTI, Alberto PASSI, Nikos K. KARAMANOS a Spyros S. SKANDALIS. Roles and targeting of the HAS/hyaluronan/CD44 molecular system in cancer. *Matrix Biology* [online]. 2017, **59**, 3–22. ISSN 0945053X. Dostupné z: doi:10.1016/j.matbio.2016.10.001
- [37] WIGHT, Thomas N., Charles W. FREVERT, Jason S. DEBLEY, Stephen R. REEVES, William C. PARKS a Steven F. ZIEGLER. Interplay of extracellular matrix and leukocytes in lung inflammation. *Cellular Immunology* [online]. 2017, **312**, 1–14. ISSN 00088749. Dostupné z: doi:10.1016/j.cellimm.2016.12.003
- [38] JOHNSON, Pauline, Arif A. ARIF, Sally S. M. LEE-SAYER a Yifei DONG. Hyaluronan and Its Interactions With Immune Cells in the Healthy and Inflamed Lung. *Frontiers in Immunology* [online]. 2018, **9**, 2787. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2018.02787
- [39] ORIAN-ROUSSEAU, V. a H. PONTA. Perspectives of CD44 targeting therapies. *Archives of Toxicology* [online]. 2015, **89**(1), 3–14. ISSN 0340-5761, 1432-0738. Dostupné z: doi:10.1007/s00204-014-1424-2
- [40] GARANTZIOTIS, Stavros a Rashmin C. SAVANI. Hyaluronan biology: A complex balancing act of structure, function, location and context. *Matrix Biology* [online]. 2019, **78–79**, 1–10. ISSN 0945053X. Dostupné z: doi:10.1016/j.matbio.2019.02.002
- [41] LITWINIUK, Malgorzata, Alicja KREJNER, Marcus S. SPEYRER, Anibal R. GAUTO a Tomasz GRZELA. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice*. 2016, **28**(3), 78–88. ISSN 1943-2704.
- [42] AYA, Kessiena L. a Robert STERN. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* [online]. 2014, **22**(5), 579–593. ISSN 1524-475X. Dostupné z: doi:10.1111/wrr.12214

- [43] STERN, Robert a Mark J. JEDRZEJAS. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chemical Reviews* [online]. 2006, **106**(3), 818–839. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr050247k
- [44] BOSIACKI, Mateusz, Magdalena GAŚSOWSKA-DOBROWOLSKA, Klaudyna KOJDER, Marta FABIĄŃSKA, Dariusz JEŻEWSKI, Izabela GUTOWSKA a Anna LUBKOWSKA. Perineuronal Nets and Their Role in Synaptic Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2019, **20**(17), 4108. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20174108
- [45] REICHEL, Amy C., Dominic J. HARE, Timothy J. BUSSEY a Lisa M. SAKSIDA. Perineuronal Nets: Plasticity, Protection, and Therapeutic Potential. *Trends in Neurosciences* [online]. 2019, **42**(7), 458–470. ISSN 01662236. Dostupné z: doi:10.1016/j.tins.2019.04.003
- [46] EDWARDS, Jacob A., Makayla RISCH a Kim L. HOKE. Dynamics of perineuronal nets over amphibian metamorphosis. *Journal of Comparative Neurology* [online]. 2021, **529**(8), 1768–1778. ISSN 0021-9967, 1096-9861. Dostupné z: doi:10.1002/cne.25055
- [47] KWOK, Jessica C.F., Gunnar DICK, Difei WANG a James W. FAWCETT. Extracellular matrix and perineuronal nets in CNS repair. *Developmental Neurobiology* [online]. 2011, **71**(11), 1073–1089. ISSN 19328451. Dostupné z: doi:10.1002/dneu.20974
- [48] LAU, Lorraine W., Rowena CUA, Michael B. KEOUGH, Sarah HAYLOCK-JACOBS a V. Wee YONG. Pathophysiology of the brain extracellular matrix: a new target for remyelination. *Nature Reviews Neuroscience* [online]. 2013, **14**(10), 722–729. ISSN 1471-003X, 1471-0048. Dostupné z: doi:10.1038/nrn3550
- [49] BARRITT, A. W., M. DAVIES, F. MARCHAND, R. HARTLEY, J. GRIST, P. YIP, S. B. MCMAHON a E. J. BRADBURY. Chondroitinase ABC promotes sprouting of intact and injured spinal systems after spinal cord injury. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* [online]. 2006, **26**(42), 10856–10867. ISSN 1529-2401. Dostupné z: doi:10.1523/JNEUROSCI.2980-06.2006
- [50] GATTAZZO, Francesca, Anna URCIUOLO a Paolo BONALDO. Extracellular matrix: A dynamic microenvironment for stem cell niche. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* [online]. 2014, **1840**(8), 2506–2519. ISSN 03044165. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbagen.2014.01.010
- [51] BONNANS, Caroline, Jonathan CHOU a Zena WERB. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* [online]. 2014, **15**(12), 786–801. ISSN 1471-0072, 1471-0080. Dostupné z: doi:10.1038/nrm3904
- [52] LU, P., K. TAKAI, V. M. WEAVER a Z. WERB. Extracellular Matrix Degradation and Remodeling in Development and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* [online]. 2011, **3**(12), a005058–a005058. ISSN 1943-0264. Dostupné z: doi:10.1101/cshperspect.a005058
- [53] MURPHY, Gillian. The ADAMs: signalling scissors in the tumour microenvironment. *Nature Reviews Cancer* [online]. 2008, **8**(12), 932–941. ISSN 1474-175X, 1474-1768. Dostupné z: doi:10.1038/nrc2459

- [54] APTE, Suneel S. A Disintegrin-like and Metalloprotease (Reprolysin-type) with Thrombospondin Type 1 Motif (ADAMTS) Superfamily: Functions and Mechanisms. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 2009, **284**(46), 31493–31497. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.R109.052340
- [55] BERTENSHAW, Greg P., Mona T. NORCUM a Judith S. BOND. Structure of Homo- and Hetero-oligomeric Meprin Metalloproteases. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 2003, **278**(4), 2522–2532. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M208808200
- [56] KRUSE, Markus-N., Christoph BECKER, Daniel LOTTAZ, Danny KÖHLER, Irene YIALLOUROS, Hans-Willi KRELL, Erwin E. STERCHI a Walter STÖCKER. Human meprin alpha and beta homo-oligomers: cleavage of basement membrane proteins and sensitivity to metalloprotease inhibitors. *Biochemical Journal* [online]. 2004, **378**(2), 383–389. ISSN 0264-6021, 1470-8728. Dostupné z: doi:10.1042/bj20031163
- [57] GEURTS, Nathalie, Christoph BECKER-PAULY, Erik MARTENS, Paul PROOST, Philippe E. VAN DEN STEEN, Walter STÖCKER a Ghislain OPDENAKKER. Meprins process matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)/gelatinase B and enhance the activation kinetics by MMP-3. *FEBS Letters* [online]. 2012, **586**(24), 4264–4269. ISSN 00145793. Dostupné z: doi:10.1016/j.febslet.2012.10.033
- [58] BRODER, C., P. ARNOLD, S. VADON-LE GOFF, M. A. KONERDING, K. BAHR, S. MULLER, C. M. OVERALL, J. S. BOND, T. KOUDELKA, A. THOLEY, D. J. S. HULMES, C. MOALI a C. BECKER-PAULY. Metalloproteases meprin and meprin are C- and N-procollagen proteinases important for collagen assembly and tensile strength. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2013, **110**(35), 14219–14224. ISSN 0027-8424, 1091-6490. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1305464110
- [59] CHAUDHURI, Ovijit, Justin COOPER-WHITE, Paul A. JANMEY, David J. MOONEY a Vivek B. SHENOY. Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour. *Nature* [online]. 2020, **584**(7822), 535–546. ISSN 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/s41586-020-2612-2
- [60] MAZZA, E., O. PAPES, M. B. RUBIN, S. R. BODNER a N. S. BINUR. Nonlinear elastic-viscoplastic constitutive equations for aging facial tissues. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* [online]. 2005, **4**(2–3), 178–189. ISSN 1617-7959. Dostupné z: doi:10.1007/s10237-005-0074-y
- [61] CAMERON, Andrew. R., Jessica. E. FRITH a Justin. J. COOPER-WHITE. The influence of substrate creep on mesenchymal stem cell behaviour and phenotype. *Biomaterials* [online]. 2011, **32**(26), 5979–5993. ISSN 01429612. Dostupné z: doi:10.1016/j.biomaterials.2011.04.003
- [62] REILLY, Gwendolen C. a Adam J. ENGLER. Intrinsic extracellular matrix properties regulate stem cell differentiation. *Journal of Biomechanics* [online]. 2010, **43**(1), 55–62. ISSN 00219290. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbiomech.2009.09.009
- [63] ENGLER, Adam J., Shamik SEN, H. Lee SWEENEY a Dennis E. DISCHER. Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification. *Cell* [online]. 2006, **126**(4), 677–689. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/j.cell.2006.06.044

- [64] DISCHER, Dennis E., David J. MOONEY a Peter W. ZANDSTRA. Growth Factors, Matrices, and Forces Combine and Control Stem Cells. *Science* [online]. 2009, **324**(5935), 1673–1677. ISSN 0036-8075, 1095-9203. Dostupné z: doi:10.1126/science.1171643
- [65] LEE, David A., Martin M. KNIGHT, Jonathan J. CAMPBELL a Dan L. BADER. Stem cell mechanobiology. *Journal of Cellular Biochemistry* [online]. 2011, **112**(1), 1–9. ISSN 07302312. Dostupné z: doi:10.1002/jcb.22758
- [66] BAKER, Brendon M. a Christopher S. CHEN. Deconstructing the third dimension – how 3D culture microenvironments alter cellular cues. *Journal of Cell Science* [online]. 2012, jcs.079509. ISSN 1477-9137, 0021-9533. Dostupné z: doi:10.1242/jcs.079509
- [67] DALBY, Matthew J., Nikolaj GADEGAARD a Richard O. C. OREFFO. Harnessing nanotopography and integrin–matrix interactions to influence stem cell fate. *Nature Materials* [online]. 2014, **13**(6), 558–569. ISSN 1476-1122, 1476-4660. Dostupné z: doi:10.1038/nmat3980
- [68] GUILAK, Farshid, Daniel M. COHEN, Bradley T. ESTES, Jeffrey M. GIMBLE, Wolfgang LIEDTKE a Christopher S. CHEN. Control of Stem Cell Fate by Physical Interactions with the Extracellular Matrix. *Cell Stem Cell* [online]. 2009, **5**(1), 17–26. ISSN 19345909. Dostupné z: doi:10.1016/j.stem.2009.06.016
- [69] HYNES, Richard O. The Extracellular Matrix: Not Just Pretty Fibrils. *Science* [online]. 2009, **326**(5957), 1216–1219. ISSN 0036-8075, 1095-9203. Dostupné z: doi:10.1126/science.1176009
- [70] MANOU, Dimitra, Ilaria CAON, Panagiotis BOURIS, Irene-Eva TRIANTAPHYLLOU, Cristina GIARONI, Alberto PASSI, Nikos K. KARAMANOS, Davide VIGETTI a Achilleas D. THEOCHARIS. The Complex Interplay Between Extracellular Matrix and Cells in Tissues. In: Davide VIGETTI a Achilleas D. THEOCHARIS, ed. *The Extracellular Matrix* [online]. New York, NY: Springer New York, 2019 [vid. 2021-11-01], Methods in Molecular Biology, s. 1–20. ISBN 978-1-4939-9132-7. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4939-9133-4_1
- [71] YAN, Yongmin, Xiangsheng ZUO a Daoyan WEI. Concise Review: Emerging Role of CD44 in Cancer Stem Cells: A Promising Biomarker and Therapeutic Target: CD44 in Cancer Stem Cells. *STEM CELLS Translational Medicine* [online]. 2015, **4**(9), 1033–1043. ISSN 21576564. Dostupné z: doi:10.5966/sctm.2015-0048
- [72] SONNENBERG, A. Integrins and Their Ligands. In: Dominique DUNON, Charles R. MACKAY a Beat A. IMHOF, ed. *Adhesion in Leukocyte Homing and Differentiation* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1993 [vid. 2021-11-01], Current Topics in Microbiology and Immunology, s. 7–35. ISBN 978-3-642-78255-8. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-642-78253-4_2
- [73] TAKADA, Yoshikazu, Xiaojing YE a Scott SIMON. The integrins. *Genome Biology* [online]. 2007, **8**(5), 215. ISSN 14656906. Dostupné z: doi:10.1186/gb-2007-8-5-215
- [74] HYNES, Richard O. Integrins. *Cell* [online]. 2002, **110**(6), 673–687. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/S0092-8674(02)00971-6

- [75] KADRY, Yasmin A. a David A. CALDERWOOD. Chapter 22: Structural and signaling functions of integrins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* [online]. 2020, **1862**(5), 183206. ISSN 00052736. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbamem.2020.183206
- [76] LAWSON, Charlotte a Sabine WOLF. ICAM-1 signaling in endothelial cells. *Pharmacological reports: PR* [online]. 2009, **61**(1), 22–32. ISSN 1734-1140. Dostupné z: doi:10.1016/s1734-1140(09)70004-0
- [77] LEITINGER, Birgit. Discoidin Domain Receptor Functions in Physiological and Pathological Conditions. In: *International Review of Cell and Molecular Biology* [online]. B.m.: Elsevier, 2014 [vid. 2021-11-01], s. 39–87. ISBN 978-0-12-800180-6. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-800180-6.00002-5
- [78] ITOH, Yoshifumi. Discoidin domain receptors: Microenvironment sensors that promote cellular migration and invasion. *Cell Adhesion & Migration* [online]. 2018, 1–8. ISSN 1933-6918, 1933-6926. Dostupné z: doi:10.1080/19336918.2018.1460011
- [79] XU, Huifang, Nicolas RAYNAL, Stavros STATHOPOULOS, Johanna MYLLYHARJU, Richard W. FARNDAL a Birgit LEITINGER. Collagen binding specificity of the discoidin domain receptors: Binding sites on collagens II and III and molecular determinants for collagen IV recognition by DDR1. *Matrix Biology* [online]. 2011, **30**(1), 16–26. ISSN 0945-053X. Dostupné z: doi:10.1016/j.matbio.2010.10.004
- [80] KONITSIOTIS, Antonios D., Nicolas RAYNAL, Dominique BIHAN, Erhard HOHENESTER, Richard W. FARNDAL a Birgit LEITINGER. Characterization of high affinity binding motifs for the discoidin domain receptor DDR2 in collagen. *The Journal of Biological Chemistry* [online]. 2008, **283**(11), 6861–6868. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M709290200
- [81] FLYNN, Lisa A., Angela R. BLISSETT, Edward P. CALOMENI a Gunjan AGARWAL. Inhibition of Collagen Fibrillogenesis by Cells Expressing Soluble Extracellular Domains of DDR1 and DDR2. *Journal of molecular biology* [online]. 2010, **395**(3), 533. ISSN 0022-2836. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmb.2009.10.073
- [82] DING, Dah-Ching, Woei-Cherng SHYU a Shinn-Zong LIN. Mesenchymal Stem Cells. *Cell Transplantation* [online]. 2011, **20**(1), 5–14. ISSN 0963-6897, 1555-3892. Dostupné z: doi:10.3727/096368910X
- [83] BAKER, Christopher L. a Martin F. PERA. Capturing Totipotent Stem Cells. *Cell Stem Cell* [online]. 2018, **22**(1), 25–34. ISSN 19345909. Dostupné z: doi:10.1016/j.stem.2017.12.011
- [84] MIYAJIMA, Atsushi, Minoru TANAKA a Tohru ITOH. Stem/Progenitor Cells in Liver Development, Homeostasis, Regeneration, and Reprogramming. *Cell Stem Cell* [online]. 2014, **14**(5), 561–574. ISSN 19345909. Dostupné z: doi:10.1016/j.stem.2014.04.010

- [85] CABLE, Jennifer, Elaine FUCHS, Irving WEISSMAN, Heinrich JASPER, David GLASS, Thomas A. RANDO, Helen BLAU, Shawon DEBNATH, Anthony OLIVA, Sangbum PARK, Emmanuelle PASSEGUÉ, Carla KIM a Mark A. KRASNOW. Adult stem cells and regenerative medicine—a symposium report. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2020, **1462**(1), 27–36. ISSN 0077-8923, 1749-6632. Dostupné z: doi:10.1111/nyas.14243
- [86] VENKEI, Zsolt G. a Yukiko M. YAMASHITA. Emerging mechanisms of asymmetric stem cell division. *Journal of Cell Biology* [online]. 2018, **217**(11), 3785–3795. ISSN 0021-9525, 1540-8140. Dostupné z: doi:10.1083/jcb.201807037
- [87] LIU, Zhiqiang, Yu TANG, Shuanghong LÜ, Jin ZHOU, Zhiyan DU, Cuimi DUAN, Zhiyan LI a Changyong WANG. The tumorigenicity of iPS cells and their differentiated derivatives. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [online]. 2013, **17**(6), 782–791. ISSN 1582-1838, 1582-4934. Dostupné z: doi:10.1111/jcmm.12062
- [88] GONG, Seung Pyo, Boyun KIM, Hyo Sook KWON, Woo Sub YANG, Jae-Wook JEONG, Jiyeon AHN a Jeong Mook LIM. The Co-Injection of Somatic Cells with Embryonic Stem Cells Affects Teratoma Formation and the Properties of Teratoma-Derived Stem Cell-Like Cells. *PLoS ONE* [online]. 2014, **9**(9), e105975. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0105975
- [89] KRABBE, Christina, Jens ZIMMER a Morten MEYER. Neural transdifferentiation of mesenchymal stem cells - a critical review. *APMIS* [online]. 2005, **113**(11–12), 831–844. ISSN 09034641, 16000463. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-0463.2005.apm_3061.x
- [90] DOMINICI, M., K. LE BLANC, I. MUELLER, I. SLAPER-CORTENBACH, F.C MARINI, D.S. KRAUSE, R.J. DEANS, A. KEATING, D.J. PROCKOP a E.M. HORWITZ. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* [online]. 2006, **8**(4), 315–317. ISSN 14653249. Dostupné z: doi:10.1080/14653240600855905
- [91] GALDERISI, U., G. PELUSO, G. DI BERNARDO, A. CALARCO, M. D'APOLITO, O. PETILLO, M. CIPOLLARO, F. R. FUSCO a M. A. B. MELONE. Efficient cultivation of neural stem cells with controlled delivery of FGF-2. *Stem Cell Research* [online]. 2013, **10**(1), 85–94. ISSN 1873-5061. Dostupné z: doi:10.1016/j.scr.2012.09.001
- [92] KRULOVA, Magdalena, Katerina POKORNA, Anna LENCOVA, Jan FRIC, Alena ZAJICOVA, Martin FILIPEC, John V. FORRESTER a Vladimir HOLAN. A Rapid Separation of Two Distinct Populations of Mouse Corneal Epithelial Cells with Limbal Stem Cell Characteristics by Centrifugation on Percoll Gradient. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* [online]. 2008, **49**(9), 3903–3908. ISSN 1552-5783. Dostupné z: doi:10.1167/iovs.08-1987
- [93] KOBOLAK, Julianna, Andras DINNYES, Adnan MEMIC, Ali KHADEMHOSEINI a Ali MOBASHERI. Mesenchymal stem cells: Identification, phenotypic characterization, biological properties and potential for regenerative medicine through biomaterial micro-engineering of their niche. *Methods* [online]. 2016, **99**, 62–68. ISSN 10462023. Dostupné z: doi:10.1016/j.ymeth.2015.09.016

- [94] PITTENGER, Mark F., Alastair M. MACKAY, Stephen C. BECK, Rama K. JAISWAL, Robin DOUGLAS, Joseph D. MOSCA, Mark A. MOORMAN, Donald W. SIMONETTI, Stewart CRAIG a Daniel R. MARSHAK. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science* [online]. 1999, **284**(5411), 143–147. ISSN 0036-8075, 1095-9203. Dostupné z: doi:10.1126/science.284.5411.143
- [95] MÉNDEZ-FERRER, Simón, Tatyana V. MICHURINA, Francesca FERRARO, Amin R. MAZLOOM, Ben D. MACARTHUR, Sergio A. LIRA, David T. SCADDEN, Avi MA'AYAN, Grigori N. ENIKOLOPOV a Paul S. FRENETTE. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature* [online]. 2010, **466**(7308), 829–834. ISSN 0028-0836, 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/nature09262
- [96] LI, Na a Jinlian HUA. Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. *Cellular and Molecular Life Sciences* [online]. 2017, **74**(13), 2345–2360. ISSN 1420-682X, 1420-9071. Dostupné z: doi:10.1007/s00018-017-2473-5
- [97] KRAMPERA, M. Mesenchymal stromal cell ‘licensing’: a multistep process. *Leukemia* [online]. 2011, **25**(9), 1408–1414. ISSN 0887-6924, 1476-5551. Dostupné z: doi:10.1038/leu.2011.108
- [98] KRAMPERA, Mauro, Lorenzo COSMI, Roberta ANGELI, Annalisa PASINI, Francesco LIOTTA, Angelo ANDREINI, Veronica SANTARLASCI, Benedetta MAZZINGHI, Giovanni PIZZOLO, Fabrizio VINANTE, Paola ROMAGNANI, Enrico MAGGI, Sergio ROMAGNANI a Francesco ANNUNZIATO. Role for Interferon- γ in the Immunomodulatory Activity of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells* [online]. 2006, **24**(2), 386–398. ISSN 10665099, 15494918. Dostupné z: doi:10.1634/stemcells.2005-0008
- [99] KYURKCHIEV, Dobroslov. Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. *World Journal of Stem Cells* [online]. 2014, **6**(5), 552. ISSN 1948-0210. Dostupné z: doi:10.4252/wjsc.v6.i5.552
- [100] YAGI, Hiroshi, Alejandro SOTO-GUTIERREZ, Biju PAREKKADAN, Yuko KITAGAWA, Ronald G. TOMPKINS, Naoya KOBAYASHI a Martin L. YARMUSH. Mesenchymal Stem Cells: Mechanisms of Immunomodulation and Homing. *Cell Transplantation* [online]. 2010, **19**(6–7), 667–679. ISSN 0963-6897, 1555-3892. Dostupné z: doi:10.3727/096368910X508762
- [101] STRIOGA, Marius, Sowmya VISWANATHAN, Adas DARINSKAS, Ondrej SLABY a Jaroslav MICHALEK. Same or Not the Same? Comparison of Adipose Tissue-Derived Versus Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem and Stromal Cells. *Stem Cells and Development* [online]. 2012, **21**(14), 2724–2752. ISSN 1547-3287, 1557-8534. Dostupné z: doi:10.1089/scd.2011.0722
- [102] LI, Peng, Shu-Hong LI, Jun WU, Wang-Fu ZANG, Sanjiv DHINGRA, Lu SUN, Richard D. WEISEL a Ren-Ke LI. Interleukin-6 downregulation with mesenchymal stem cell differentiation results in loss of immunoprivilege. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [online]. 2013, **17**(9), 1136–1145. ISSN 1582-1838, 1582-4934. Dostupné z: doi:10.1111/jcmm.12092

- [103] MUSHAHARY, Dolly, Andreas SPITTLER, Cornelia KASPER, Viktoria WEBER a Verena CHARWAT. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells: hMSC. *Cytometry Part A* [online]. 2018, **93**(1), 19–31. ISSN 15524922. Dostupné z: doi:10.1002/cyto.a.23242
- [104] LIN, Hang, Jihee SOHN, He SHEN, Mark T. LANGHANS a Rocky S. TUAN. Bone marrow mesenchymal stem cells: Aging and tissue engineering applications to enhance bone healing. *Biomaterials* [online]. 2019, **203**, 96–110. ISSN 01429612. Dostupné z: doi:10.1016/j.biomaterials.2018.06.026
- [105] CHUNG, Cheng-Shu, Naoki FUJITA, Naoya KAWAHARA, Sho YUI, Eunryel NAM a Ryohei NISHIMURA. A Comparison of Neurosphere Differentiation Potential of Canine Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Veterinary Medical Science* [online]. 2013, **75**(7), 879–886. ISSN 0916-7250, 1347-7439. Dostupné z: doi:10.1292/jvms.12-0470
- [106] BAE, Keum Seok, Joon Beom PARK, Hyun Soo KIM, Dae Sung KIM, Dong Jun PARK a Seong Joon KANG. Neuron-Like Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Yonsei Medical Journal* [online]. 2011, **52**(3), 401. ISSN 0513-5796. Dostupné z: doi:10.3349/ymj.2011.52.3.401
- [107] HOU, Lingling, Hua CAO, Dongmei WANG, Guorong WEI, Cixian BAI, Yong ZHANG a Xuetao PEI. Induction of Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cells into Neuron-Like Cells In Vitro. *International Journal of Hematology* [online]. 2003, **78**(3), 256–261. ISSN 0925-5710, 1865-3774. Dostupné z: doi:10.1007/BF02983804
- [108] LEI, Hulong, Bing YU, Zhiqing HUANG, Xuerong YANG, Zehui LIU, Xiangbing MAO, Gang TIAN, Jun HE, Guoquan HAN, Hong CHEN, Qian MAO a Daiwen CHEN. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from adult mouse adipose, muscle, and fetal muscle. *Molecular Biology Reports* [online]. 2013, **40**(2), 885–892. ISSN 0301-4851, 1573-4978. Dostupné z: doi:10.1007/s11033-012-2129-3
- [109] XU, Wenrong, Xiran ZHANG, Hui QIAN, Wei ZHU, Xiaochun SUN, Jiabo HU, Hong ZHOU a Yongchang CHEN. Mesenchymal Stem Cells from Adult Human Bone Marrow Differentiate into a Cardiomyocyte Phenotype In Vitro. *Experimental Biology and Medicine* [online]. 2004, **229**(7), 623–631. ISSN 1535-3702, 1535-3699. Dostupné z: doi:10.1177/153537020422900706
- [110] HUANG, Congxin. Differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and bone marrow to sinus node-like cells. *Molecular Medicine Reports* [online]. 2011 [vid. 2021-11-01]. ISSN 1791-2997, 1791-3004. Dostupné z: doi:10.3892/mmr.2011.611
- [111] BANAS, Agnieszka, Takumi TERATANI, Yusuke YAMAMOTO, Makoto TOKUHARA, Fumitaka TAKESHITA, Gary QUINN, Hitoshi OKOCHI a Takahiro OCHIYA. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a source of human hepatocytes. *Hepatology (Baltimore, Md.)* [online]. 2007, **46**(1), 219–228. ISSN 0270-9139. Dostupné z: doi:10.1002/hep.21704

- [112] JIN, Hye, Yun BAE, Miyeon KIM, Soon-Jae KWON, Hong JEON, Soo CHOI, Seong KIM, Yoon YANG, Wonil OH a Jong CHANG. Comparative Analysis of Human Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Adipose Tissue, and Umbilical Cord Blood as Sources of Cell Therapy. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2013, **14**(9), 17986–18001. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms140917986
- [113] FUCHS, Elaine, Tudorita TUMBAR a Geraldine GUASCH. Socializing with the Neighbors. *Cell* [online]. 2004, **116**(6), 769–778. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/S0092-8674(04)00255-7
- [114] MORRISON, Sean J. a Allan C. SPRADLING. Stem Cells and Niches: Mechanisms That Promote Stem Cell Maintenance throughout Life. *Cell* [online]. 2008, **132**(4), 598–611. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/j.cell.2008.01.038
- [115] GRECO, Valentina a Shangqin GUO. Compartmentalized organization: a common and required feature of stem cell niches? *Development* [online]. 2010, **137**(10), 1586–1594. ISSN 1477-9129, 0950-1991. Dostupné z: doi:10.1242/dev.041103
- [116] LANDER, Arthur D, Judith KIMBLE, Hans CLEVERS, Elaine FUCHS, Didier MONTARRAS, Margaret BUCKINGHAM, Anne L CALOF, Andreas TRUMPP a Thordur OSKARSSON. What does the concept of the stem cell niche really mean today? *BMC Biology* [online]. 2012, **10**(1), 19. ISSN 1741-7007. Dostupné z: doi:10.1186/1741-7007-10-19
- [117] WAGERS, Amy J. The Stem Cell Niche in Regenerative Medicine. *Cell Stem Cell* [online]. 2012, **10**(4), 362–369. ISSN 19345909. Dostupné z: doi:10.1016/j.stem.2012.02.018
- [118] KURENKOVA, Anastasiia D., Ekaterina V. MEDVEDEVA, Phillip T. NEWTON a Andrei S. CHAGIN. Niches for Skeletal Stem Cells of Mesenchymal Origin. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [online]. 2020, **8**, 592. ISSN 2296-634X. Dostupné z: doi:10.3389/fcell.2020.00592
- [119] AKHMANOVA, Maria, Egor OSIDAK, Sergey DOMOGATSKY, Sergey RODIN a Anna DOMOGATSKAYA. Physical, Spatial, and Molecular Aspects of Extracellular Matrix of *In Vivo* Niches and Artificial Scaffolds Relevant to Stem Cells Research. *Stem Cells International* [online]. 2015, **2015**, 1–35. ISSN 1687-966X, 1687-9678. Dostupné z: doi:10.1155/2015/167025
- [120] BIANCO, Paolo. “Mesenchymal” Stem Cells. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* [online]. 2014, **30**(1), 677–704. ISSN 1081-0706, 1530-8995. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-cellbio-100913-013132
- [121] KLEBE, Robert J. Isolation of a collagen-dependent cell attachment factor. *Nature* [online]. 1974, **250**(5463), 248–251. ISSN 0028-0836, 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/250248a0
- [122] CHO, Kyung-Ah, Sun-Young JU, Su Jin CHO, Yun-Jae JUNG, So-Youn WOO, Ju-Young SEOH, Ho-Seong HAN a Kyung-Ha RYU. Mesenchymal stem cells showed the highest potential for the regeneration of injured liver tissue compared with other subpopulations of the bone marrow. *Cell Biology International* [online]. 2009, **33**(7), 772–777. ISSN 10656995. Dostupné z: doi:10.1016/j.cellbi.2009.04.023

- [123] HAN, Fei, Chun-You WANG, Li YANG, Su-Dong ZHAN, Meng ZHANG a Kui TIAN. Contribution of murine bone marrow mesenchymal stem cells to pancreas regeneration after partial pancreatectomy in mice. *Cell Biology International* [online]. 2012, **36**(9), 823–831. ISSN 1065-6995, 1095-8355. Dostupné z: doi:10.1042/CBI20110680
- [124] ROSE, Robert A., Huijie JIANG, Xinghua WANG, Simone HELKE, James N. TSOPORIS, Nanling GONG, Stephanie C.J. KEATING, Thomas G. PARKER, Peter H. BACKX a Armand KEATING. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Express Cardiac-Specific Markers, Retain the Stromal Phenotype, and Do Not Become Functional Cardiomyocytes In Vitro. *Stem Cells* [online]. 2008, **26**(11), 2884–2892. ISSN 10665099, 15494918. Dostupné z: doi:10.1634/stemcells.2008-0329
- [125] QIAN. Bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate rat acute renal failure by differentiation into renal tubular epithelial-like cells. *International Journal of Molecular Medicine* [online]. 1998 [vid. 2021-11-01]. ISSN 11073756. Dostupné z: doi:10.3892/ijmm_00000026
- [126] HUTTON, C W. Osteoarthritis: the cause not result of joint failure? *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. 1989, **48**(11), 958–961. ISSN 0003-4967. Dostupné z: doi:10.1136/ard.48.11.958
- [127] FREITAG, Julien, Dan BATES, Richard BOYD, Kiran SHAH, Adele BARNARD, Leesa HUGUENIN a Abi TENEN. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy – a review. *BMC Musculoskeletal Disorders* [online]. 2016, **17**(1), 230. ISSN 1471-2474. Dostupné z: doi:10.1186/s12891-016-1085-9
- [128] GHEZZI, Chiara E., Benedetto MARELLI, Ilaria DONELLI, Antonio ALESSANDRINO, Giuliano FREDDI a Showan N. NAZHAT. Multilayered dense collagen-silk fibroin hybrid: a platform for mesenchymal stem cell differentiation towards chondrogenic and osteogenic lineages: Layered dense collagen-silk fibroin scaffolds. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* [online]. 2017, **11**(7), 2046–2059. ISSN 19326254. Dostupné z: doi:10.1002/term.2100
- [129] FAHY, Niamh, Mauro ALINI a Martin J. STODDART. Mechanical stimulation of mesenchymal stem cells: Implications for cartilage tissue engineering: MECHANICS AND CARTILAGE TISSUE ENGINEERING. *Journal of Orthopaedic Research* [online]. 2017 [vid. 2021-11-01]. ISSN 07360266. Dostupné z: doi:10.1002/jor.23670
- [130] FREITAG, Julien, Jon FORD, Dan BATES, Richard BOYD, Andrew HAHNE, Yuanyuan WANG, Flavia CICUTTINI, Leesa HUGUENIN, Cameron NORSWORTHY a Kiran SHAH. Adipose derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of isolated knee chondral lesions: design of a randomised controlled pilot study comparing arthroscopic microfracture versus arthroscopic microfracture combined with postoperative mesenchymal stem cell injections. *BMJ Open* [online]. 2015, **5**(12), e009332. ISSN 2044-6055, 2044-6055. Dostupné z: doi:10.1136/bmjopen-2015-009332

- [131] ARTHUR-FARRAJ, Peter J., Morwena LATOUCHE, Daniel K. WILTON, Susanne QUINTES, Elodie CHABROL, Ambily BANERJEE, Ashwin WOODHOO, Billy JENKINS, Mary RAHMAN, Mark TURMAINE, Grzegorz K. WICHER, Richard MITTER, Linda GREENSMITH, Axel BEHRENS, Gennadij RAIVICH, Rhona MIRSKY a Kristján R. JESSEN. c-Jun reprograms Schwann cells of injured nerves to generate a repair cell essential for regeneration. *Neuron* [online]. 2012, **75**(4), 633–647. ISSN 1097-4199. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuron.2012.06.021
- [132] GORDON, Tessa. Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2020, **21**(22), 8652. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21228652
- [133] PURVES, Dale, George J. AUGUSTINE, David FITZPATRICK, Lawrence C. KATZ, Anthony-Samuel LAMANTIA, James O. MCNAMARA a S. Mark WILLIAMS. Recovery from Neural Injury. *Neuroscience. 2nd edition* [online]. 2001 [vid. 2021-11-15]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10856/>
- [134] NAIDU, Murali. The Role Of Cells, Neurotrophins, Extracellular Matrix And Cell Surface Molecules In Peripheral Nerve Regeneration. *The Malaysian Journal of Medical Sciences : MJMS*. 2009, **16**(2), 10–14. ISSN 1394-195X.
- [135] DASARI, Venkata Ramesh, Krishna Kumar VEERAVALLI a Dzung H. DINH. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: A review. *World Journal of Stem Cells* [online]. 2014, **6**(2), 120–133. ISSN 1948-0210. Dostupné z: doi:10.4252/wjsc.v6.i2.120
- [136] CHEN, Xiaoguang, Yi LI, Lei WANG, Mark KATAKOWSKI, Lijie ZHANG, Jieli CHEN, Yongxian XU, Subhash C. GAUTAM a Michael CHOPP. Ischemic rat brain extracts induce human marrow stromal cell growth factor production. *Neuropathology: Official Journal of the Japanese Society of Neuropathology* [online]. 2002, **22**(4), 275–279. ISSN 0919-6544. Dostupné z: doi:10.1046/j.1440-1789.2002.00450.x
- [137] URDZÍKOVÁ, Lucia, Pavla JENDELOVÁ, Katerina GLOGAROVÁ, Martin BURIAN, Milan HÁJEK a Eva SYKOVÁ. Transplantation of bone marrow stem cells as well as mobilization by granulocyte-colony stimulating factor promotes recovery after spinal cord injury in rats. *Journal of Neurotrauma* [online]. 2006, **23**(9), 1379–1391. ISSN 0897-7151. Dostupné z: doi:10.1089/neu.2006.23.1379
- [138] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [online]. 2011, **34**(Supplement_1), S62–S69. ISSN 0149-5992, 1935-5548. Dostupné z: doi:10.2337/dc11-S062
- [139] CHHABRA, Preeti a Kenneth L. BRAYMAN. Stem Cell Therapy to Cure Type 1 Diabetes: From Hype to Hope. *STEM CELLS Translational Medicine* [online]. 2013, **2**(5), 328–336. ISSN 21576564. Dostupné z: doi:10.5966/sctm.2012-0116
- [140] HESS, David, Li LI, Matthew MARTIN, Seiji SAKANO, David HILL, Brenda STRUTT, Sandra THYSSEN, Douglas A GRAY a Mickie BHATIA. Bone marrow–derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nature Biotechnology* [online]. 2003, **21**(7), 763–770. ISSN 1087-0156, 1546-1696. Dostupné z: doi:10.1038/nbt841

- [141] PERA, Martin F. a Patrick P. L. TAM. Extrinsic regulation of pluripotent stem cells. *Nature* [online]. 2010, **465**(7299), 713–720. ISSN 0028-0836, 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/nature09228
- [142] HE, Qin, Lingshu WANG, Ruxing ZHAO, Fei YAN, Sha SHA, Chen CUI, Jia SONG, Huiqing HU, Xinghong GUO, Mengmeng YANG, Yixin CUI, Yujing SUN, Zheng SUN, Fuqiang LIU, Ming DONG, Xinguo HOU a Li CHEN. Mesenchymal stem cell-derived exosomes exert ameliorative effects in type 2 diabetes by improving hepatic glucose and lipid metabolism via enhancing autophagy. *Stem Cell Research & Therapy* [online]. 2020, **11**(1), 223. ISSN 1757-6512. Dostupné z: doi:10.1186/s13287-020-01731-6
- [143] LIU, Wei, Muyu YU, Dong XIE, Longqing WANG, Cheng YE, Qi ZHU, Fang LIU a Lili YANG. Melatonin-stimulated MSC-derived exosomes improve diabetic wound healing through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the PTEN/AKT pathway. *Stem Cell Research & Therapy* [online]. 2020, **11**(1), 259. ISSN 1757-6512. Dostupné z: doi:10.1186/s13287-020-01756-x
- [144] LO SICCO, Claudia, Daniele REVERBERI, Carolina BALBI, Valentina ULIVI, Elisa PRINCIPI, Luisa PASCUCI, Pamela BECHERINI, Maria Carla BOSCO, Luigi VARESIO, Chiara FRANZIN, Michela POZZOBON, Ranieri CANCEDDA a Roberta TASSO. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as Mediators of Anti-Inflammatory Effects: Endorsement of Macrophage Polarization. *STEM CELLS Translational Medicine* [online]. 2017, **6**(3), 1018–1028. ISSN 21576564. Dostupné z: doi:10.1002/sctm.16-0363
- [145] FIORINA, Paolo, Mollie JUREWICZ, Andrea AUGELLO, Andrea VERGANI, Shirine DADA, Stefano LA ROSA, Martin SELIG, Jonathan GODWIN, Kenneth LAW, Claudia PLACIDI, R. Neal SMITH, Carlo CAPELLA, Scott RODIG, Chaker N. ADRA, Mark ATKINSON, Mohamed H. SAYEGH a Reza ABDI. Immunomodulatory Function of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Experimental Autoimmune Type 1 Diabetes. *The Journal of Immunology* [online]. 2009, **183**(2), 993–1004. ISSN 0022-1767, 1550-6606. Dostupné z: doi:10.4049/jimmunol.0900803
- [146] RUBIO, Daniel, Javier GARCIA-CASTRO, María C. MARTÍN, Ricardo DE LA FUENTE, Juan C. CIGUDOSA, Alison C. LLOYD a Antonio BERNAD. Spontaneous Human Adult Stem Cell Transformation. *Cancer Research* [online]. 2005, **65**(8), 3035–3039. ISSN 0008-5472, 1538-7445. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-4194
- [147] MIURA, Masako, Yasuo MIURA, Hesed M. PADILLA-NASH, Alfredo A. MOLINOLO, Baojin FU, Vyomesh PATEL, Byoung-Moo SEO, Wataru SONOYAMA, Jenny J. ZHENG, Carl C. BAKER, Wanjun CHEN, Thomas RIED a Songtao SHI. Accumulated Chromosomal Instability in Murine Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Leads to Malignant Transformation. *STEM CELLS* [online]. 2006, **24**(4), 1095–1103. ISSN 10665099. Dostupné z: doi:10.1634/stemcells.2005-0403

- [148] TOLAR, Jakub, Alma J. NAUTA, Mark J. OSBORN, Angela PANOSKALTSIS MORTARI, Ron T. MCELMURRY, Scott BELL, Lily XIA, Ning ZHOU, Megan RIDDLE, Tania M. SCHROEDER, Jennifer J. WESTENDORF, R. Scott MCIVOR, Pancras C.W. HOGENDOORN, Karoly SZUHAI, LeAnn OSETH, Betsy HIRSCH, Stephen R. YANT, Mark A. KAY, Alexandra PEISTER, Darwin J. PROCKOP, Willem E. FIBBE a Bruce R. BLAZAR. Sarcoma Derived from Cultured Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells* [online]. 2007, **25**(2), 371–379. ISSN 10665099, 15494918. Dostupné z: doi:10.1634/stemcells.2005-0620
- [149] THYGESSEN, Kristian, Joseph S. ALPERT, Harvey D. WHITE, JOINT ESC/ACCF/AHA/WHF TASK FORCE FOR THE REDEFINITION OF MYOCARDIAL INFARCTION, Allan S. JAFFE, Fred S. APPLE, Marcello GALVANI, Hugo A. KATUS, L. Kristin NEWBY, Jan RAVKILDE, Bernard CHAITMAN, Peter M. CLEMMENSEN, Mikael DELLBORG, Hanoch HOD, Pekka PORELA, Richard UNDERWOOD, Jeroen J. BAX, George A. BELLER, Robert BONOW, Ernst E. VAN DER WALL, Jean-Pierre BASSAND, William WIJNS, T. Bruce FERGUSON, Philippe G. STEG, Barry F. URETSKY, David O. WILLIAMS, Paul W. ARMSTRONG, Elliott M. ANTMAN, Keith A. FOX, Christian W. HAMM, E. Magnus OHMAN, Maarten L. SIMOONS, Philip A. POOLE-WILSON, Enrique P. GURFINKEL, José-Luis LOPEZ-SENDON, Prem PAIS, Shanti MENDIS, Jun-Ren ZHU, Lars C. WALLENTIN, Francisco FERNÁNDEZ-AVILÉS, Kim M. FOX, Alexander N. PARKHOMENKO, Silvia G. PRIORI, Michal TENDERA, Liisa-Maria VOIPIO-PULKKI, Alec VAHANIAN, A. John CAMM, Raffaele DE CATERINA, Veronica DEAN, Kenneth DICKSTEIN, Gerasimos FILIPPATOS, Christian FUNCK-BRENTANO, Irene HELLEMANS, Steen Dalby KRISTENSEN, Keith MCGREGOR, Udo SECHTEM, Sigmund SILBER, Michal TENDERA, Petr WIDIMSKY, José Luis ZAMORANO, Joao MORAIS, Sorin BRENER, Robert HARRINGTON, David MORROW, Michael LIM, Marco A. MARTINEZ-RIOS, Steve STEINHUBL, Glen N. LEVINE, W. Brian GIBLER, David GOFF, Marco TUBARO, Darek DUDEK a Nawwar AL-ATTAR. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* [online]. 2007, **116**(22), 2634–2653. ISSN 1524-4539. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187397
- [150] PRZYBYT, Ewa a Martin C. HARMSSEN. Mesenchymal stem cells: promising for myocardial regeneration? *Current Stem Cell Research & Therapy* [online]. 2013, **8**(4), 270–277. ISSN 2212-3946. Dostupné z: doi:10.2174/1574888x11308040002
- [151] MAZO, Manuel, Miriam ARAÑA, Beatriz PELACHO a Felipe PROSPER. Mesenchymal Stem Cells and Cardiovascular Disease: A Bench to Bedside Roadmap. *Stem Cells International* [online]. 2012, **2012**, 175979. ISSN 1687-966X. Dostupné z: doi:10.1155/2012/175979
- [152] HAN, Yu, Xuezhou LI, Yanbo ZHANG, Yuping HAN, Fei CHANG a Jianxun DING. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. *Cells* [online]. 2019, **8**(8), 886. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells8080886
- [153] AMARIGLIO, Ninette, Abraham HIRSHBERG, Bernd W SCHEITHAUER, Yoram COHEN, Ron LOEWENTHAL, Luba TRAKHTENBROT, Nurit PAZ, Maya KOREN-MICHOWITZ, Dalia WALDMAN, Leonor LEIDER-TREJO, Amos TOREN, Shlomi CONSTANTINI a Gideon REHAVI. Donor-Derived Brain Tumor Following Neural Stem Cell Transplantation in an Ataxia Telangiectasia Patient. *PLoS Medicine* [online]. 2009, **6**(2), e1000029. ISSN 1549-1676. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pmed.1000029

- [154] UCCELLI, Antonio, Lorenzo MORETTA a Vito PISTOIA. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nature Reviews Immunology* [online]. 2008, **8**(9), 726–736. ISSN 1474-1733, 1474-1741. Dostupné z: doi:10.1038/nri2395
- [155] KARNOUB, Antoine E., Ajeeta B. DASH, Annie P. VO, Andrew SULLIVAN, Mary W. BROOKS, George W. BELL, Andrea L. RICHARDSON, Kornelia POLYAK, Ross TUBO a Robert A. WEINBERG. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* [online]. 2007, **449**(7162), 557–563. ISSN 0028-0836, 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/nature06188
- [156] NERI, Simona. Genetic Stability of Mesenchymal Stromal Cells for Regenerative Medicine Applications: A Fundamental Biosafety Aspect. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2019, **20**(10), 2406. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20102406
- [157] POPOVA, Antonia P., Paul D. BOZYK, Adam M. GOLDSMITH, Marisa J. LINN, Jing LEI, J. Kelley BENTLEY a Marc B. HERSHENSON. Autocrine production of TGF- β 1 promotes myofibroblastic differentiation of neonatal lung mesenchymal stem cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* [online]. 2010, **298**(6), L735–L743. ISSN 1040-0605, 1522-1504. Dostupné z: doi:10.1152/ajplung.00347.2009
- [158] COLLINS, Jennifer J.P. a Bernard THÉBAUD. Lung Mesenchymal Stromal Cells in Development and Disease: To Serve and Protect? *Antioxidants & Redox Signaling* [online]. 2014, **21**(13), 1849–1862. ISSN 1523-0864, 1557-7716. Dostupné z: doi:10.1089/ars.2013.5781
- [159] DARBY, Ian A. a Tim D. HEWITSON. Fibroblast Differentiation in Wound Healing and Fibrosis. In: *International Review of Cytology* [online]. B.m.: Elsevier, 2007 [vid. 2021-11-01], s. 143–179. ISBN 978-0-12-373701-4. Dostupné z: doi:10.1016/S0074-7696(07)57004-X
- [160] MARIA, A.T.J., C. BOURGIER, C. MARTINAUD, R. BORIE, P. ROZIER, S. RIVIÈRE, B. CRESTANI a P. GUILPAIN. De la fibrogenèse à la fibrose : mécanismes physiopathologiques et présentations cliniques. *La Revue de Médecine Interne* [online]. 2020, **41**(5), 325–329. ISSN 02488663. Dostupné z: doi:10.1016/j.revmed.2020.01.002
- [161] SALAZAR, Keith D., Susan M. LANKFORD a Arnold R. BRODY. Mesenchymal stem cells produce Wnt isoforms and TGF- β 1 that mediate proliferation and procollagen expression by lung fibroblasts. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* [online]. 2009, **297**(5), L1002–L1011. ISSN 1040-0605. Dostupné z: doi:10.1152/ajplung.90347.2008
- [162] LI, W, G REN, Y HUANG, J SU, Y HAN, J LI, X CHEN, K CAO, Q CHEN, P SHOU, L ZHANG, Z-R YUAN, A I ROBERTS, S SHI, A D LE a Y SHI. Mesenchymal stem cells: a double-edged sword in regulating immune responses. *Cell Death & Differentiation* [online]. 2012, **19**(9), 1505–1513. ISSN 1350-9047, 1476-5403. Dostupné z: doi:10.1038/cdd.2012.26