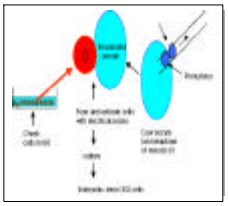
줄기세포의 개념: 배아 줄기세포와 성체 줄기세포

1

Concept of Stem Cells: Embryonic and Adult Stem Cells



이 민 철

1. 서 론

인간이라는 개체는 한 개의 수정란에서 발생을 시작하여 개체의 크기에 따라 60조에서 100조 개 정도의 세포로 구성되며, 각 세포는 모두 동일한 유전자를 가지고 있다. 인간의 염색체에 존재하는 유전자의 염기서열이 밝혀진 현재, 세포의 고유 기능을 유지하기 위하여 발현되는 유전자는 약 35,000개 정도로 알려져 있다. 그러나 장기 또는 조직을 이루는 세포들은 그 조직에 따라 발현되는 유전자가 서로 다르기 때문에 상피세포, 혈액세포, 근육세포 등 모양과 기능이 다른 210여 가지의 세포로 분화되어 있다. 최근까지는 이렇게 분화된 세포들은 더 이상의 분화를 하지 않는다고 알려졌으나 배아뿐만 아니라 성체에서도 서로 기능이 다른 세포로 분화할 수 있는 줄기세포(stem cell)가 있다는 것이 알려지면서 개념이 바뀌게 되었다.

생명복제는 1981년 생쥐에서 배아 줄기세포(embryonic stem cell)의 배양이 최초로 성공하면서 이를 이용하여 유전자가 재조합된 생쥐를 생산함으로서 시작되었다. 1988년에 인간의 배아 줄기세포 배양이 성공하였다. 이에 대하여 사람들은 희망과 우려가 섞인 두가지 엇갈린 반응을 보였다. 하나는 배아 줄기세포를 이용하여 필요로 하는 세포를 다량으로 만들어서 퇴행성, 난치성 질병을 앓는 환자에게 이식하여 질병을 치료할 수

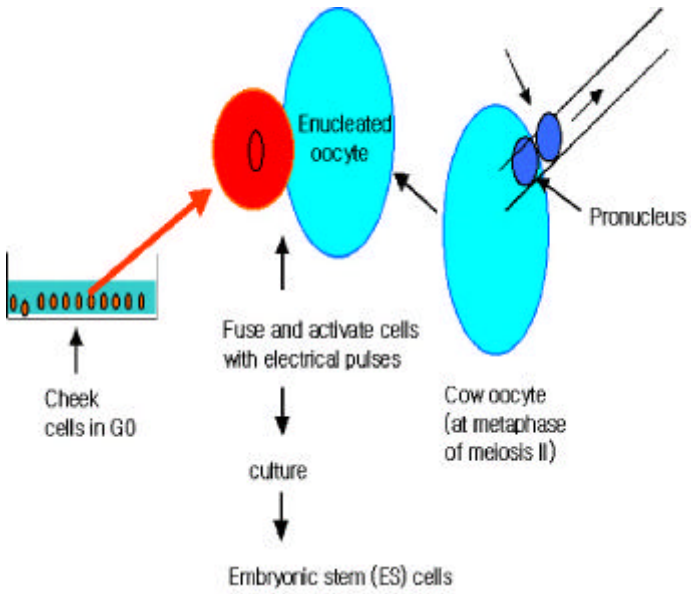


Fig. 1. Development of embryonic stem cells from the differentiated cells of an adult

있을 것이라는 희망이었다. 다른 하나는 배아 줄기세포를 얻는 과정에서 인간의 배아가 훼손되는 등 생명의 존엄성이 손상받게 되리라는 것이었다.

복제양 탄생으로 포유류의 체세포도 조작을 가하면 자신의 본분을 잊고, 수정란처럼 분열하고 분화하여 개체로 발육할 수 있다는 것이 밝혀졌다(Fig. 1). 수정란은 모든 세포로 발육할 수 있는 능력(전능성; totipotent)을 지니고 있으며, 성장과 함께 그 능력을 잃어버리고 분화를 하게되는데, 이와 유사하게 각 조직에는 분화능력이 있는 줄기세포가 존재함이 밝혀지게 되었다. 이는 우리 몸에 있는 모든 세포가 한 개체로 발달할 수 있는 능력이 있다는 것이다. 여기에서는 줄기세포의 개념 및 성인에서의 줄기세포와 임상적 응용에 대하여 논하고자 한다.

2. 줄기세포의 정의 및 종류

줄기세포는 개체를 구성하는 세포나 조직의 근간이 되는 세포로서, 그 특징은 반복 분열하여 자가 재생산(self-renewal) 할 수 있고, 환경에 따라 특정한 기능을 지닌 세포로 분화할 수 있는 다분화 능력을 갖는 세포를 일컫는다(Table 1). 이것은 태아의 발생 과정중 모든 조직에서 생겨나며, 성인이 되어서도 골수, 상피조직 등 세포가 활발히 교체되는 일부 조직에서 발견되고 있다(Fig. 2).

Table 1. Capability of stem cell

i) Proliferation
ii) Self-renewal
iii) Production of a large number of differentiated progeny
iv) Regeneration and maintainence of tissues

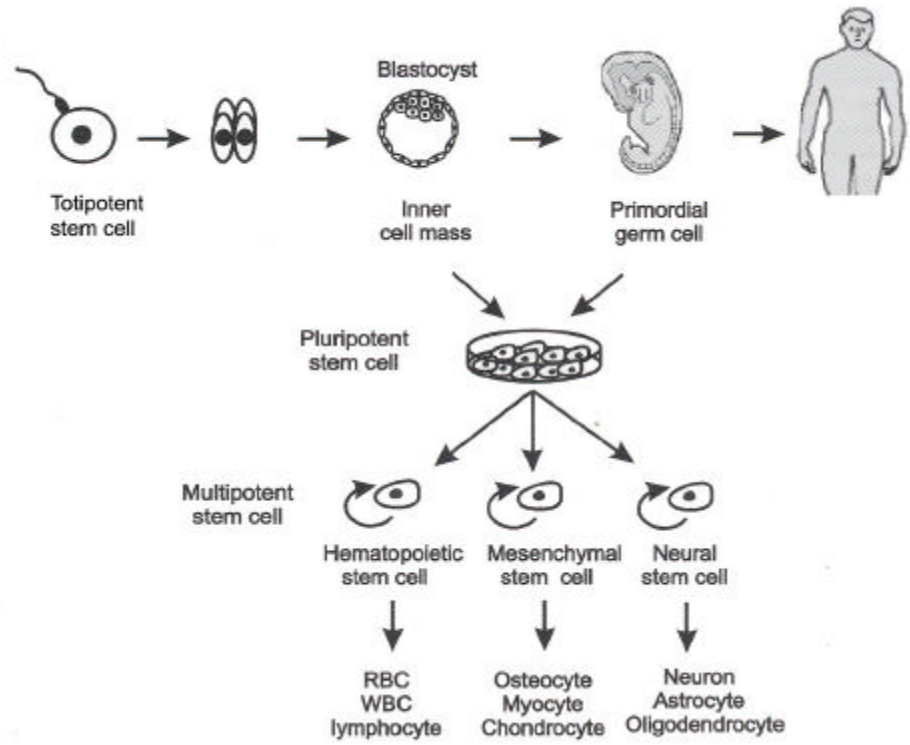


Fig. 2. Human stem cells

줄기세포의 기능은 수정 후 태아의 발생으로부터 쉽게 이해할 수 있다. 수정된 난자는 인체를 이루는 모든 세포를 만들어 낼 수 있기 때문에 전능성 줄기세포(totipotent stem cell)**이다. 수정란은 수차례의 세포분열을 거쳐 낭배**(blastocyst)**를 형성한다. 낭배는 낭을 이루는 외세포층과 내부를 이루는 내세포층과 그 주위의 빈 공간의 구조를 갖추고 있다. 낭배의 외세포층은 자궁내에서 태아발육에 필요한 태반 등 지지조직을 형성하고, 내세포층이 인체를 구성하는 모든 조직을 형성한다. 내세포층은 다능성 줄기세포** (pluripotent stem cells)**로 구성되어 있으며 이들은 주위환경인자의 영향을 받아 내배엽, 중배엽, 외배엽을 구성하는 세포로 분화된다**(Table 2).

Table 2. Stem cells and organogenesis during embryonic development

Germ layer	Differentiated organ/tissue
Endoderm	Thymus Thyroid, parathyroid glands Epithelial lining of larynx, trachea, lung, respiratory tract Epithelial lining of urinary bladder, vagina, urethra Liver, pancreas, lining of gastrointestinal tract
Mesoderm	Cardiac, skeletal and smooth muscle Heart and blood vessels Bone marrow (blood) Lymphatic tissue Connective tissues, e.g. bone, cartilage, fibroblast, lipocyte Adrenal cortex
Ectoderm	Urogenital system Skin Neural tissue Adrenal medulla Pituitary gland Eyes, ears, connective tissue of head/face

더 분화된 줄기세포인 조혈 줄기세포(hematopoietic stem cells)**는 적혈구, 백혈구, 혈소판을 생성하며, 이러한 줄기세포를 중복성 줄기세포**(multipotent stem cells)**이라 한다. 다기능 줄기세포는 인체의 초기발육 뿐만 아니라 소아 및 성인에서도 기능을 한다. 일례로서 골수에 있는 줄기세포는 인체의 요구에 따라 하루에 약 2,000억개의 적혈구, 100억개의 백혈구, 4,000억개의 혈소판을 만들어낸다.**

줄기세포는 분화가능한 세포의 종류에 따라 수정란이 첫분열을 시작할 때 형성되는 전능성 줄기세포(totipotent stem cells)**와 이 세포들이 계속 분열해 만들어진 포배 내막에 있는 다능성 줄기세포**(pluripotent stem cells), **그리고 성숙한 조직과 기관속에 들어있는 중복성 줄기세포**(multipotent stem cells)**가 있다**(Fig. 2).

1) 전능성 줄기세포(Totipotent stem cell)

전능성 줄기세포는 자궁에 착상시키면 개체로 성장하기에 충분한 능력을 지닌 상태로서 수정란, 혹은 접합자가 대표적인 예다. 수정란과 접합자는 태아의 형성에 필요한 모든 구조(태아와 태반)를 만들어낼 수 있는 전능한 상태다. 접합자가 분열하여 생기는 할구도 초기에는 전능하여 그 할구를 떼어내어 자궁에 각각 착상시키면 독립된 태아로

발생하게 된다(Fig. 2). 일란성 쌍생아는 이러한 현상이 자연 발생적으로 생기는 경우로서 한번 난할하여 생긴 2개의 할구가 독립된 태아로 발생하여 생기는 것이다.

2) **다능성 줄기세포**(Pluripotent stem cell)

다능성 줄기세포는 수정란보다 발생이 약간 진행된 상태의 세포로서 발생 중 낭배(blastocyst)의 inner cell mass (ICM)가 이에 해당한다. ICM은 후에 태아의 몸을 구성하게 될 세포집단으로서 태반이 될 바깥의 영양세포(trophoblast)와는 구별된다. ICM만 자궁에 넣어주면 태반이 형성되지 않아 태아가 생겨날 수 없지만 아직도 태아의 몸을 구성하는 모든 종류의 세포로 분화할 수 있는 능력을 잃지 않은 상태이며, ICM의 다능발생 능력(pleuripotency)을 유지시키면서 배양한 세포가 배아 줄기세포이다. 생쥐의 배아 줄기세포를 다시 포배기의 배아에 넣어주면 기존의 ICM과 섞인 후, 생식세포를 포함한 모든 종류의 세포로 분화하여 자손에게 그 형질이 유전되는 것으로 중복발생 능력을 확인할 수 있다. 사람의 경우에는 생쥐와 같은 실험이 불가능하므로, 1998년에 Thomson이 배양에 성공한 인간의 배아 줄기세포는 실험적으로 다능발생 능력이 증명되지 않은 상태이다. 다만 생쥐의 배아 줄기세포와 비교하면 형태적, 생화학적 특징이 유사한 점으로 미루어 다능발생 능력이 있을 것으로 여겨지고 있다.

3) **중복성 줄기세포**(Multipotent stem cell)

중복성 줄기세포는 발생이 더 진행된 다음에 나타나며, 특정한 계통으로만 분화하도록 어느정도 세포의 운명이 결정된 상태이다. 이 세포는 태아 뿐만아니라 어린이, 성인에도 존재하며, 세포의 교체주기가 빠른 조직에서 지속적으로 세포를 충당하는 역할을 하게 된다. 골수에 있는 조혈 줄기세포(hematopoietic stem cell), 소화기벽을 구성하는 상피조직의 미분화세포들이 이에 해당한다. 그동안 재생능력이 없다고 알려진 성인의 중추신경계에도 중복성 줄기세포가 있다고 밝혀졌다. 중복성 줄기세포는 성인에게서도 얻을 수 있으므로 윤리적인 문제를 야기시키지 않으며, 배아 줄기세포에 비하여 분화된 세포의 종류가 이미 제한되어 있어 특정한 형질을 지닌 세포를 얻기가 오히려 용이한 장점이 있다.

현재 배아 및 다기능 줄기세포가 지닌 각각의 특성을 이용하여 균질한 사람세포 및 조직을 개발하기 위한 연구가 세계적인 생명과학 관련 기업들에 의하여 진행되고 있다 (Table 3).

중복성 줄기세포로서 기업에서 주로 연구하고 있는 대상은 조혈 줄기세포(hematopoietic stem cell), 신경 줄기세포(neural stem cell), 간엽 줄기세포(mesenchymal stem

Table 3. Companies for stem cell research and development

Company	Location	Specialization
Aastrom Biosciences	Ann Arbor, MI	Hematopoietic stem cells
Geron Corp.	Menlo Park, CA	Embryonic, fetal stem cells
Layton BioScience	Atherton, CA	Fetal neural stem cells
Neural Stem Biopharmaceuticals	Bethesda, MD	Fetal neural stem cells
Neuronyx Inc	Malvern, PA	Neural stem cells
Nexell Therapeutics Inc.	irvine, CA	Hematopoietic stem cells
Osiris Therapeutics	Baltimore, MD	Mesenchymal stem cells
ReNeuron	London	Neural stem cells
Stem Cell Sciences	Melbourne, Australia	Embronic stem cells
6Stem Cells Inc.	Sunnyvale, CA	Adult neural stem cells

cell)**이다. 조혈 줄기세포는 골수이식 후 림프구, 백혈구, 적혈구 등의 혈액세포로 분화하게 된다. 신경 줄기세포는 신경원세포, 별세포, 희소돌기교세포 등의 신경조직을 구성하는 세포가 된다. 다기능 줄기세포는 주변 환경을 바꾸어주면 전혀 다른 종류의 세포로 분화할 수 있는 잠재력을 갖고 있다.**

Table 4. Markers for tissue-specific stem cells

Organ	Stem cell type	Markers
Bone marrow	HSC	Mouse: Sca-1, c-Kit, CD34: Human: KDR, CD34
	MSC	Human: $SH2^+$, $SH3^+$, $CD34^-$, CD45
Brain	NSC/ependymal cells	Nestin, Notch-1
Cornea	Corneal epithelial stem cells	No known specific markers
Gut	Intestinal stem cells	No known specific markers
Heart	No known stem cell	
Liver	Oval cells	Rat: OV6, OC2, OC3, Thy-1, c-Kit, CD34
Lung	Likely to exist	Unknown
Breast	Mammary epithelial stem cells	Human: CALLA, MUC1
Pancreas	Pancreatic stem cells	Mouse: Nestin, Neurogenin-3
Retina	Retinal stem cells	Mouse and chicken: Nestin, CHX-10
Skin	Epidermal stem cells	Mouse: $\alpha 6^{bri}$, $CD71^{dim}$
Testes	Spermatogonial stem cells	α6- and β1-integrin

예를 들면, 신경모세포를 동물의 골수에 이식하면 조혈모세포로 작용하여 골수세포 및 림프구를 형성하게 된다. 반대로 조혈모세포는 골수에서는 골수세포, 림프구, 적혈구 등으로 분화하지만, 조건에 따라 신경계, 간, 골격근, 내장근 세포로 분화하는 잠재력이 있음이 보고되었다. 또 간엽 줄기세포는 조직을 지지하는 세포이지만, 뼈, 연골, 근육, 결합조직으로 분화하며, 신경조직으로 분화하는 잠재력이 있다고 보고되었다. 이들의 줄기세포를 인지할 수 있는 표지자(marker)를 확인함으로써 증명할 수 있다(Table 4).

3. 배아 줄기세포와 성체 줄기세포

줄기세포는 인간 배아를 이용한 배아 줄기세포(embryonic stem cells)와 혈구세포를 끊임없는 만드는 골수세포와 같은 성체 줄기세포(adult stem cells)가 있다. 배아(embryo)는 정자와 난자가 만나 결합된 수정란을 말하며 일반적으로 수정된 후 조직과 기관으로 분화가 마무리되는 8주까지의 시기이다(Fig. 3). 배아 줄기세포는 착상 직전의 포배기 배아나 임신 8-12주 사이에 유산된 태아에서 추출할 수 있다. 배아 줄기세포는 분열은 활발하지만 아직 분화하지 않은 세포이며 이론적으로 인체를 구성하는 모든 세포로 분화가 가능하다. 즉, 줄기세포 중에서 모든 세포로 분화할 수 있는 능력을 가지고 있는 것은 배아 줄기세포이며, 각 조직의 줄기세포는 이미 특정 조직으로 운명지어져 있다.

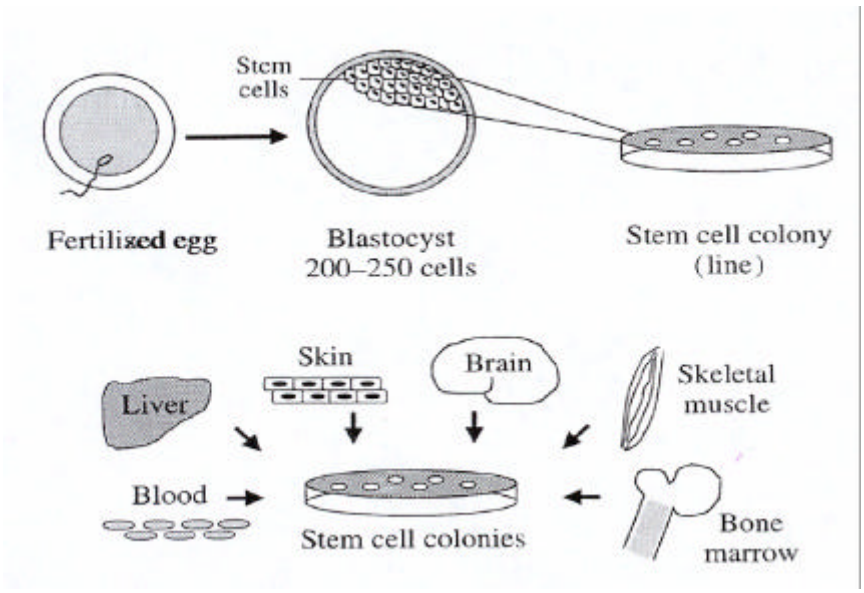


Fig. 3. Development of embryonic and adult stem cells

Table 5 **삽입**

배아와 달리 성체에 존재하는 줄기세포가 성체 줄기세포이다(Fig. 3). 이들은 조혈모세포가 혈액을 만들어내듯 조직, 기관에 따라 나뉘어져 있다. 성체 줄기세포는 위치한 장소의 고유조직만을 복제한다고 알려져 있지만 최근에는 신경 줄기세포에서 혈구를 만들고 조혈모세포에서 신경원세포를 만드는 등 성체 줄기세포에서도 전능성을 보여주는 실험결과가 많이 나오고 있다(Table 5).

또한, 최근 골수세포나 아기가 출생할 때 탯줄에 존재하는 제대혈(cord boold), 지방세포 등이 신경이나 근육과 같은 세포로도 분화할 수 있다는 사실이 알려지면서 성체 줄기세포를 이용해 다양한 질병을 치료할 가능성도 밝혀지고 있다. 배아 줄기세포와 성체 줄기세포의 차이점을 요약하면 다음과 같다(Table 6).

Table 6. Differences between embryonic and adult stem cells

Feature	Embryonic stem cells	Adult stem cells
Source	Develop in tissue culture *(in vitro)* from inner cell mass of early embryo	Exist in many tissue sin adult human body *(in vivo)*
Abundance in tissues	High	Very low-difficult to identify, isolate and purify
Ability to spontaneously differentiate	Yes, in favourable tissue culture conditions	Not observed, some circumstantial evidence, e.g. in the olfactory bulb
Pluripotency	High, i.e. can form all cells of the body	Low, e.g. haematopoietic and gut
Capacity to specialize into various cell and tissue types	High-can develop into specialized cells from all three embryonic layers	Limited-increasing evidence, e.g. bone marrow cells developing into liver cells, neurons

4. 줄기세포의 활용방안

위에 언급한 바와 같이 줄기세포의 불멸성과 다분화성은 사람의 발생과정의 연구를 위한 좋은 *in vitro* model을 제공한다. 줄기세포의 분화과정을 연구함으로서 발생 및 분

화과정에 작용하는 유전자들을 밝히게 되며, 이러한 연구는 사람의 유전체 지도가 완성되면 가속될 것으로 예상된다. 또 줄기세포로부터 얻은 균질한 사람의 조직이나, 세포를 대상으로 약물검사, 독성검사를 수행하게 됨으로써 신약개발이 활발해질 것이다. 그러나 무엇보다도 줄기세포가 미래에 갖는 최고의 가치는 훼손된 조직을 대체할 수 있는 세포나 조직을 다량으로 얻을 수 있게 되어 난치성 질병의 치료에 이용할 수 있다는 점이다(Fig. 4). 예를 들면 퇴행성 뇌질환의 하나인 파킨슨병은 도파민을 생성하는 신경세포가 사멸됨으로써 유발되며, 치료법으로는 태아의 뇌조직을 이식하는 것이 가장 효과적인 방법으로 알려져 있다. 하지만 태아 뇌조직은 매우 한정되어 있을 뿐만 아니라, 많은 윤리적, 사회적 문제를 야기시킨다. 줄기세포로부터 도파민성 신경원세포의 분화를 유도시키는 방법을 개발하면 도파민성 신경원세포를 다량으로 얻어 파킨슨병 환자에게 이식할 수 있을 것이다. 또 인슐린을 분비하는 β세포를 다량으로 얻게 될 경우, 인슐린 주사에 의존하는 제1형 당뇨병 환자를 치료할 수 있을 것이다.

줄기세포를 질병치료에 이용하기 위해서는 먼저 다음과 같은 문제가 해결되어야 할 것이다. 첫째, 줄기세포를 다량으로 생산하기 위한 조건 즉, 미분화상태를 유지시키는 성장인자와 그 작용 메커니즘을 밝혀야 한다. 둘째, 줄기세포가 여러 종류의 세포로 분화하는 과정에 대한 분자생물학적 이해가 필요하며, 이를 이용하여 필요한 세포로의 분

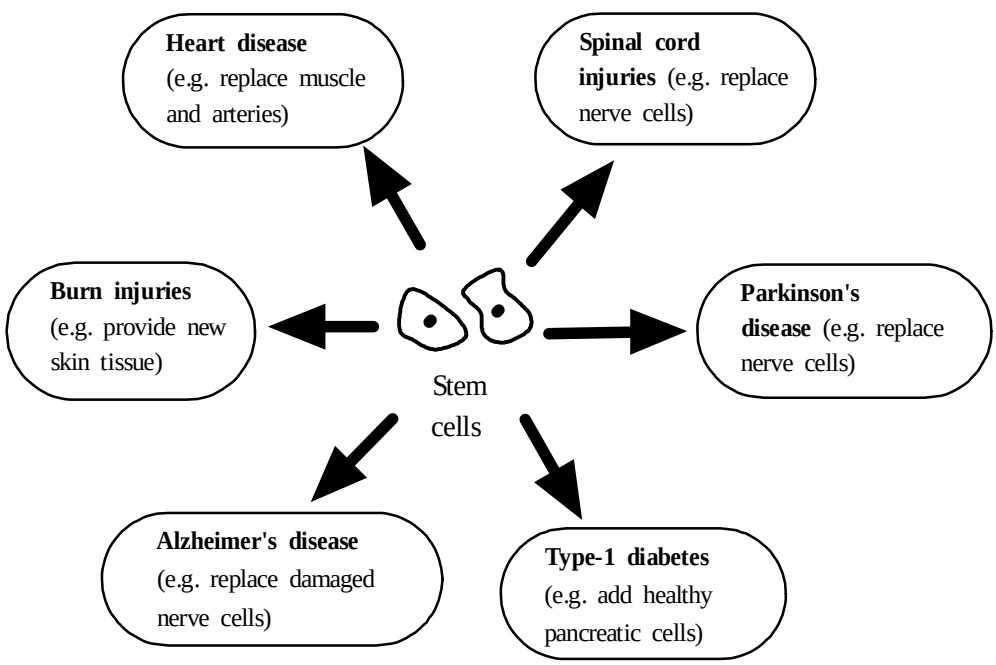


Fig. 4. Therapeutic use of stem cells in human disease

화를 유도하는 방법을 개발하여야 한다. 셋째, 분화된 세포를 미분화세포 및 기타 다른 세포로부터 선별하는 방법이 확립되어야 한다. 넷째, 줄기세포가 이식 후 숙주조직과 조화를 이루어 재생의 효율을 증가시키는 방법을 연구하여야 한다. 특히 신경조직을 이식하는 경우에는 신경회로망의 회복까지도 염두에 두어야 할 것이다. 다섯째, 면역거부반응을 최소화하기 위하여 다양한 유전형을 지닌 줄기세포를 확보하여야 한다. 혹은 복제양 돌리를 생산할 때 사용되었던 핵치환 방법으로 환자 자신의 세포로부터 줄기세포를 얻는 방법도 고려해 볼 수 있다. 여섯째, 필요에 따라 줄기세포에 유전자를 이입하거나 재조합함으로서 줄기세포의 효용성을 증가시키는 방법도 개선되어야 할 것이다.

5. 배아 줄기세포를 이용한 생체내 연구 및 응용에 대한 전망

현재는 이미 시스템이 갖추어진 생쥐와 생쥐의 배아 줄기세포를 대상으로 한 *in vivo* 연구가 수행되고 있다. 여기서는 현재 배아 줄기세포를 *in vivo*에 적용하는 연구가 어느 단계까지 와 있는지 두가지 예를 들어 소개하고자 한다.

먼저 미국 NIH의 McKay 연구팀은 1997년 생쥐 배아 줄기세포를 동물의 뇌에 이식하였을 때, 신경세포, 별세포, 희돌기교세포로 분화하였다고 보고하였다. 1999에는 배아 줄기세포를 bFGF와 EGF가 첨가된 배양액에서 뭉쳐 자라게 해서 embryoid body를 형성시킨 다음에 PDGF를 처리하였다. embryoid body는 *in vitro*와 생쥐의 척수에 이식된 후에 별세포와 희돌기교세포로 분화하였다. 두 번째 경우는 1999년에 발표된 Washington 의대의 Choi와 McDonald 연구팀의 결과이다. 생쥐의 배아 줄기세포에 레티닌산(retinoic acid)을 처리하여 embryoid body를 얻은 후 척수의 손상부위에 이식하였다. 이식 후 대부분의 세포는 희돌기교세포로 분화하여 신경조직의 재생을 도와 척수 손상에 의한 운동장애 증상이 호전되었고, 일부는 별세포와 신경원세포로 분화하였다. 생쥐를 대상으로 한 연구는 많은 연구결과를 제공하였지만 사람과 생쥐는 발생 초기부터 여러가지 차이점을 보인다. 따라서 사람과 생쥐 사이의 차이점을 줄이기 위하여 그 중간 모델인 Rhesus monkey에서의 실험에 대한 필요성이 대두되고 있으며, 이를 위한 노력으로 1995년에 Rhesus monkey의 배아 줄기세포가 분리 배양되었다.

멀지 않은 장래에 우리나라에서도 줄기세포를 이용한 세포치료법(cell therapy)이 시행될 수 있을 것이다. 이를 위하여 우리 국민의 유전자형에 맞는 줄기세포의 개발이 필수적이며, 이러한 기술은 선진국으로부터 단순히 도입할 수 있는 성질의 것이 아니다. 그뿐만 아니라 의료계에서 줄기세포가 갖는 막대한 시장성을 고려한다면 국내에서도 사람

의 줄기세포에 대한 연구개발이 필요하다. 미국 정부기관인 NIST**는** Osiris Therapeutics **회사에 줄기세포를 이용한 중추신경질환의 치료법 개발에** 2**백만 달러를 지원한 것도 이러한 가능성에 대한 투자이다. 더구나 이 분야는 선진국에서도 역사가 길지 않으므로 우리가 지금 시작해서도 경쟁력을 갖출 수 있는 분야중의 하나로 생각된다.**

국내에서 이 분야의 연구를 활성화하기 위해서는 먼저 법적인 절차 및 지침을 마련하는 것이다. 여기에는 인공수정 후 불필요하게 남게 된 수정란이나 합법적으로 유산된 태아를 사용하기 위한 법적인 절차, 수정란 및 낙태아를 비윤리적, 비도덕적인 목적으로 사용하는 것을 금지하는 법적인 장치, 최종적으로 환자에게 이식하기 전에 줄기세포가 갖추어야 할 기준이 포함되어야 한다. 이와 더불어 궁극적으로 이 모든 것들이 법적인 테두리 안에서 수행되었는지를 판단할 수 있는 심사기구가 마련되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

Ahrendt SA, Decker PA, Doffek K, Wang B, Xu L, Demeure MJ, Jen J, Sidransky D. Microsatellite instability at selected tetranucleotide repeats is associated with p53 mutations in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, 2000, 60, 2488-91.

Barinaga M. Fetal neuron grafts pave the way for stem cell therapies. *Science*, 2000, 287, 1421-2.

Bjorklund A. The use of neural stem cells for gene therapy in the central nervous system. *J Gene Med*, 1999, 1, 223-6.

Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells *in vivo*. *Science*, 1999, 283, 534-7.

Brustle O, Jones KN, Learish RD, Karram K, Choudhary K, Wiestler OD, Duncan ID, McKay RD. Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science*, 1999, 285, 754-6.

Brustle O, Spiro AC, Karram K, Choudhary K, Okabe S, McKay RD. *In vitro*-generated neural precursors participate in mammalian brain development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94, 14809-14.

Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*, 1981, 292, 154-6.

Flax JD, Aurora S, Yang C, Simonin C, Wills AM, Billinghurst LL, Jendoubi M, Sidman RL, Wolfe JH, Kim SU, Snyder EY. Engraftable human neural stem cells respond to developmental

cues, replace neurons, and express foreign genes. *Nat Biotechnol,* 1998, 16, 1033-9.

Fricker RA, Carpenter MK, Winkler C, Greco C, Gates MA, Bjorklund A. Site-specific migration and neuronal differentiation of human neural progenitor cells after transplantation in the adult rat brain. *J Neurosci,* 1999, 19, 5990-6005.

Gage FH, Ray J, Fisher LJ. Isolation, characterization, and use of stem cells from the CNS. *Annu Rev Neurosci,* 1995, 18, 159-92.

Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science,* 2000, 287, 1433-8.

Jackson KA, Majka SM, Wulf GG, Goodell MA. Stem cells: a minireview. *J Cell Biochem Suppl,* 2002, Suppl 38, 1-6.

Keller R. Stem cells on the way to restorative medicine. *Immunol Lett,* 2002, 83, 1-12.

Lindvall O. Engineering neurons for Parkinson's disease. *Nat Biotechnol,* 1999, 17, 635-6.

Lindvall O. Neural transplantation: a hope for patients with Parkinson's disease. *Neuroreport,* 1997, 8, 3-10.

Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA,* 1981, 78, 7634-8.

McDonald JW, Liu XZ, Qu Y, Liu S, Mickey SK, Turetsky D, Gottlieb DI, Choi DW. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med,* 1999, 5, 1410-2.

Olanow CW, Kordower JH, Freeman TB. Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Trends Neurosci,* 1996, 19, 102-9.

Panchision D, Hazel T, McKay R. Plasticity and stem cells in the vertebrate nervous system. *Curr Opin Cell Biol,* 1998, 10, 727-33.

Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY, Trounson A, Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol,* 2000, 18, 399-404.

Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science,* 1992, 255, 1707-10.

Semsarian C. Stem cells in cardiovascular disease: from cell biology to clinical therapy. *Intern Med J,* 2002, 32, 259-65.

Shamblott MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ, Blumenthal PD,

Huggins GR, Gearhart JD. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95, 13726-31.

Snyder EY, Deitcher DL, Walsh C, Arnold-Aldea S, Hartwieg EA, Cepko CL. Multipotent neural cell lines can engraft and participate in development of mouse cerebellum. *Cell*, 1992, 68, 33-51.

Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 1998, 282, 1145-7.

Thomson JA, Kalishman J, Golos TG, Durning M, Harris CP, Becker RA, Hearn JP. Isolation of a primate embryonic stem cell line. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92, 7844-8.

van der Kooy D, Weiss S. Why stem cells? *Science*, 2000, 287, 1439-41.

Vogel G. Can old cells learn new tricks? *Science*, 2000, 287, 1418-9.

Wilmut I, Campbell K, Tudge C: The second creation, The age of biological control by the scientists who cloned Dolly Headlind, London, 2000.

Yandava BD, Billinghurst LL, Snyder EY. "Global" cell replacement is feasible via neural stem cell transplantation: evidence from the dysmyelinated shiverer mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96, 7029-34.