

## Terapia con células madre en enfermedades neurodegenerativas

José María Moraleda,\* Miguel Blanquer,\* Joaquín Gómez-Espuch,\* Francisca Iniesta,\* Virginia Hurtado,\* Miguel Ángel Pérez-Espejo,\*\* Francisco Javier Rodríguez-Lozano,\* Salvador Martínez\*\*\*

### RESUMEN

El sustrato común de las enfermedades neurodegenerativas es la muerte de las células del sistema nervioso que carecen de tratamiento eficaz. La terapia con células madre es una nueva estrategia de tratamiento que puede modificar el curso natural de estas enfermedades, planteamiento que ha generado grandes expectativas. Si bien la idea de reposición celular parece simple y lógica, su traducción en una verdadera reparación funcional del cerebro, dada la complejidad de los circuitos neuronales, no está exenta de dificultades. En modelos animales de esclerosis lateral amiotrófica el implante en la médula espinal de células procedentes de médula ósea incrementa la liberación local de factores neurotróficos y aumenta la supervivencia de las motoneuronas. En otras enfermedades, como la de Alzheimer o el Parkinson, se estudia el implante con células madre diferenciadas hacia un fenotipo neural que libere el neurotransmisor específico colinérgico o dopaminérgico deficitario. Las células implantadas pueden modificar favorablemente el medio ambiente dañado e incrementar la supervivencia y proliferación de las células madre nativas. Con todo, la terapia celular sigue siendo una aproximación experimental; para que estas expectativas se hagan realidad, es necesario un esfuerzo coordinado entre científicos básicos, clínicos, la industria y las agencias reguladoras, que permita incrementar el conocimiento de la biología de las células madre y sus mecanismos de acción, y que su desarrollo clínico se realice en el contexto de ensayos controlados que cumplan los estándares de seguridad internacionalmente aceptados.

**Palabras clave:** terapia celular, células madre, enfermedades neurodegenerativas, esclerosis lateral amiotrófica.

### ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are a heterogeneous group of diseases characterized by central nervous system cells death. Unfortunately the majority of them do not have an effective treatment. Although the idea of cell replacement seems a simple and logic therapy, the functional reconstitution of the brain is a difficult task due to the high complexity of the neural circuitry. In animal models of amyotrophic lateral sclerosis, the intraspinal transplant of bone marrow stem cells induces the local increase of neurotrophic factors, delaying motor neuron death. In preclinical studies of Parkinson's or Alzheimer's disease the transplant of neural stem cells differentiated to produce the specific deficient neurotransmitter have been achieved. The implanted stem cells might also positively modify the damaged local microenvironment favoring the survival and proliferation of the local stem cells. Preliminary evidence supports the notion that cellular therapy may become a new strategy with the potential to modify the natural course of these deadly diseases. However to date this treatment is still experimental and it is necessary a coordinated effort of basic scientists, clinical investigators, the pharmaceutical industry, and the regulatory agencies, to clarify the unresolved questions about the mechanisms of action, the safety and the efficacy of the stem cells therapy prior to translate it into routine medical practice. These studies must be done following the standards of the stem cell international scientific community.

**Key words:** Cellular therapy, stem cells, neurodegenerative diseases, amyotrophic lateral sclerosis.

\* Servicio de Hematología, Unidad de Trasplante y Terapia Celular, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. España.

\*\* Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España.

\*\*\* Instituto de Neurociencias. Universidad Miguel Hernández. Alicante. España.

Correspondencia: Dr. José M. Moraleda. Servicio de Hematología. Unidad de Trasplante y Terapia Celular. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena. El Palmar 30120, Murcia. España. Correo electrónico: jmoraled@um.es  
Recibido: Agosto 2011. Aceptado: Agosto 2011

Este artículo debe citarse como: Moraleda JM, Blanquer M, Gómez-Espuch J, Iniesta F, Hurtado V, y col. Terapia con células madre en enfermedades neurodegenerativas. Rev Hematol Mex 2011;12(3):144-148.

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo heterogéneo de padecimientos con diferente etiopatogenia, clínica, y alteraciones anatómicas, con una característica final común, que es la pérdida aguda o crónica de neuronas o células gliales. En consecuencia, resulta lógico plantear un tratamiento basado en la sustitución de las células dañadas por otras sanas, o terapia celular.<sup>1,2,3</sup>

Las células madre son células indiferenciadas que se caracterizan por su capacidad de autorrenovación y diferenciación en estirpes celulares maduras. Las células madre embrionarias proceden de la masa celular interna del blastocisto y pueden diferenciarse en células del ec-

to dermo, mesodermo y endodermo. Las células madre somáticas o del adulto tienen su capacidad de diferenciación restringida a las células de la capa embrionaria de la que proceden y son responsables de la reparación de ese tejido a lo largo de toda la vida, por lo que se han denominado unidades de generación tisular.<sup>4,5</sup>

Recientemente se localizaron las células madre del sistema nervioso central con capacidad de regenerarse y responder a la lesión tisular, aunque su eficacia en el ser humano adulto es muy escasa.<sup>6</sup> Desde el punto de vista terapéutico podría plantearse incrementar el número y mejorar la función de las células madre neurales endógenas o, alternativamente, trasplantar células con capacidad regenerativa o reparadora en el tejido neural enfermo.<sup>6,7,8</sup> Aún no se conoce qué tipo de células madre es el más adecuado para la terapia regenerativa mediada por células en las enfermedades neurodegenerativas, pero es probable que varíe en función de la enfermedad, o que se requieran estrategias combinadas.<sup>8,9</sup>

En modelos animales de enfermedad de Parkinson, Alzheimer y de daño de médula espinal se han empleado con frecuencia progenitores neurales derivados de células madre embrionarias en cultivo o procedentes de cerebros fetales o neonatales.<sup>1,2,3,6,10,11</sup> Estos experimentos demostraron que las células trasplantadas eran capaces de diferenciarse en neuronas, astrocitos u oligodendrocitos integrándose adecuadamente en los circuitos neurales, pero la supervivencia de las células y la reparación funcional fue insuficiente en muchos casos. Pese a sus teóricas ventajas, la limitada disponibilidad de donantes, los problemas éticos, y el rechazo inmunológico son graves inconvenientes de estas fuentes celulares para uso clínico. En el caso de las células madre embrionarias es, además, obligado mantener un estricto control de su eventual inestabilidad genética y epigenética así como de su potencial proliferativo y de generar teratomas.<sup>12</sup>

Las células madre del adulto, particularmente las derivadas de la médula ósea, no plantean problemas éticos, son fácilmente accesibles, son seguras, y su uso autólogo no genera rechazo.<sup>5,13</sup> En la médula ósea coexiste un grupo heterogéneo de células madre con diversas potencialidades de autorrenovación y especificación, incluyendo células madre hematopoyéticas, mesenquimales, y MAPC (multipotent adult progenitor cells), y que el microambiente medular podría ser un lugar de almacenamiento para otras células circulantes con capacidad multipotente.<sup>4,5,13,14</sup> Los

datos disponibles, algunos generados por nuestro grupo, indican que las células progenitoras de la médula ósea son capaces de supervivir en el sistema nervioso central de modelos murinos, de emigrar hacia la zona lesionada y, en algunos casos, de adquirir morfología y marcadores neurales.<sup>15,16,17</sup> Aunque la especificidad de estos hallazgos se discute,<sup>18</sup> existen numerosos trabajos que demuestran el beneficio funcional del trasplante de estas células en diferentes modelos de enfermedades neurodegenerativas, isquémicas y de lesión de médula espinal.<sup>8,13,19,20,21</sup> Su mecanismo de acción está por aclararse pero se han invocado fenómenos de reprogramación de genes y plasticidad celular, inducidos por complejas señales del micromedioambiente neural dañado.<sup>4,13,14,22</sup> Con todo, datos más recientes orientan a que las células madre de la médula ósea implantadas, más que un efecto de regeneración directo, proporcionan factores tróficos que protegen a las células neurales dañadas disminuyendo su apoptosis y estimulando la proliferación de los progenitores endógenos.<sup>8,9,13,21</sup> También se ha demostrado que las células madre del estroma medular tienen una potente actividad inmunorreguladora, angiogénica y antiinflamatoria, que favorece la homeostasia del micromedioambiente del sistema nervioso central con efectos positivos y sinérgicos para la reparación del daño celular.<sup>23</sup>

#### Terapia celular en la esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad que se caracteriza por pérdida de motoneuronas. Como consecuencia, los pacientes sufren una parálisis progresiva, hasta la inevitable parada respiratoria en menos de cinco años tras el diagnóstico. Actualmente no existe ningún tratamiento eficaz, por lo que urge desarrollar terapias que modifiquen la evolución de la enfermedad y mejoren las expectativas de vida de estos pacientes.

Nuestro grupo ha desarrollado una línea experimental cuyo objetivo es establecer los fundamentos científicos del uso de células madre derivadas de la médula ósea, como terapia celular en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

La esclerosis lateral amiotrófica. Para ello se realizaron trasplantes de células madre de médula ósea en ratones mdf (muscle deficient mice), un modelo experimental de esclerosis lateral amiotrófica. Este animal posee una mutación espontánea en el cromosoma 19 que determina alteraciones clínico-patológicas muy similares a la escle-

rosis lateral amiotrófica. esporádica, con degeneración de las motoneuronas y astrogliosis que producen parálisis progresiva y atrofia de la parte trasera del cuerpo.<sup>24</sup> Se implantaron células madre de médula ósea en la médula espinal de ratones sintomáticos y posteriormente se les realizaron test de comportamiento, electromiografía, y análisis histológico e inmunohistoquímico post-mortem. Con respecto a los controles, los ratones trasplantados demostraron una mejoría de la función motora que se acompañó de un incremento significativo en la supervivencia de las motoneuronas en la médula espinal. El examen histológico e inmunohistoquímico reveló que las células madre implantadas sobrevivían en la médula espinal, y que se disponían alrededor de las motoneuronas aportando factores neurotróficos. Un análisis molecular paralelo aportó evidencias de que el efecto favorable podría estar mediado por el factor GDNF.<sup>20,21</sup> Con esta base preclínica elaboramos un ensayo clínico fase I/II para investigar la factibilidad, seguridad, y eventual eficacia de la infusión de células madre autólogas de médula ósea en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. El ensayo fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (número de EudraCT 2006-00309612), y registrado en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) NCT00855400. Para respetar el principio de seguridad, se diseñaron unos criterios de inclusión muy estrictos (esclerosis lateral amiotrófica con diagnóstico definido, de inicio medular, CVF>50% y tiempo de desaturación de oxígeno por debajo del 90% inferior al 2% del tiempo de sueño), sobre todo bajo el punto de vista respiratorio, ya que la infusión de células madre en la médula espinal se realiza con una novedosa técnica neuroquirúrgica y requiere la práctica de una doble laminectomía a nivel T3 y T4 y largo tiempo de anestesia.<sup>25</sup> La inclusión se limitó a 11 pacientes y se escogieron como variables principales del estudio la evaluación de eventos adversos según la OMS, la capacidad vital forzada y la puntuación obtenida en la escala ALS-FRS y otras escalas neurológicas (MRC, Norris). Además se recogieron cada tres meses, datos biológicos, radiológicos (RMN), neurofisiológicos, psicológicos y de calidad de vida, por un equipo multidisciplinar en dos hospitales diferentes. Los resultados del ensayo con una mediana de seguimiento superior a los 12 meses confirman que el procedimiento de implante intraespinal de células madre de médula ósea es factible y seguro.<sup>25,26,27</sup> No se han observado efectos adversos graves imputables a la intervención a corto ni largo plazo y las resonancias

magnéticas seriadas no mostraron daño medular con relevancia clínica, ni señal de tumoraciones secundarias. La falta de un grupo control aleatorizado y el escaso número de pacientes impidieron sacar conclusiones con respecto a la eficacia, pero en algunos casos se ha observado una estabilización de la CVF y una ralentización del declive funcional.<sup>26,27</sup>

Con el propósito de ampliar los datos de seguridad y obtener más datos de eficacia nuestro grupo está realizando un nuevo estudio aleatorizado, controlado con placebo, simple ciego, y estratificado en base al Sniff nasal -punto de corte 40 cm de H<sub>2</sub>O- ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), NCT01254539). En este ensayo se realiza recolección de células a todos los pacientes incluidos, y posteriormente se distribuyen de manera aleatoria en tres grupos: *a*) un grupo experimental que recibe trasplante de células por vía intraespinal, *b*) otro grupo experimental que recibe trasplante de células por vía intratecal, y *c*) un tercer grupo que recibe infusión de suero fisiológico por vía intratecal y que servirá de grupo control. Las variables de eficacia son la CVF en supino y las escalas funcionales neurológicas. Las variables de seguridad son iguales a las del ensayo clínico previo, aunque el seguimiento se amplía a dos años. También se analiza el tiempo a respiración asistida, tiempo a alimentación enteral y la supervivencia. Si en un análisis intermedio previsto o al finalizar el estudio existen diferencias significativas favorables para alguno de los grupos experimentales, se infundirán las células previamente criopreservadas a los pacientes del grupo control. El reclutamiento calculado es de 63 pacientes en total. A 30 Julio de 2011 se han incluido 27 pacientes (9 en grupo A, 10 en grupo B y 8 en grupo C), sin haberse observado efectos adversos graves (observaciones no publicadas).

#### **Retos y oportunidades de futuro para la terapia celular en las enfermedades neurodegenerativas.**

Aunque la idea de la reposición celular parece simple y lógica, su traducción en una verdadera reparación funcional del cerebro, dada la complejidad de los circuitos neuronales, no está exenta de dificultades. La experiencia acumulada indica que es muy probable que cada enfermedad neurodegenerativa requiera una terapia individualizada en base a su particular etiopatogenia.<sup>1,8,28</sup> En enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica, la terapia con células madre puede utilizarse para proporcionar células de soporte que actúen como bombas liberadoras de factores

tróficos. Las nuevas tecnologías nos permitirán modificar genéticamente las células implantadas para dirigir las a las zonas de interés y controlar la cantidad y el tipo de moléculas tróficas necesarias para favorecer la neuroprotección o neuroreparación.<sup>8,9,28</sup> En otras patologías como en el Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, quizás sea más operativo implantar células madre ya diferenciadas hacia un fenotipo neural que libere el neurotransmisor específico colinérgico o dopaminérgico deficitario.<sup>3,11,12</sup>

La reciente generación de células pluripotentes inducidas (iPSCs) a partir de células somáticas adultas a las que se les introdujo genes relacionados con la embriogénesis, supone un avance de grandes dimensiones, tanto para la investigación de los mecanismos de la enfermedad como para su potencial utilización en terapia celular.<sup>29</sup> Las células pluripotentes inducidas ya ha demostrado su eficacia en reparar enfermedades monogénicas en modelos animales y, a diferencia de las células embrionarias, presentan menos problemas éticos y de rechazo inmune.<sup>12,28,30</sup> Otros aspectos innovadores incluyen los métodos y vías de liberación de las células. Actualmente se emplea la craneotomía y otras cirugías invasivas para cruzar la barrera hematoencefálica, pero se están explorando técnicas basadas en la ultrasonografía y nuevos biomateriales que permiten incrementar la permeabilidad de esta barrera de manera reversible en una zona concreta. La investigación de nuevas rutas migratorias como la intranasal o el estudio de métodos no invasivos para estimular las células madre endógenas del sistema nervioso central son otros aspectos innovadores de gran interés.<sup>8,9,28,30,31</sup>

Aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de los mecanismos que subyacen en la terapia con células, y en su traslación a la clínica, aún quedan muchas preguntas por resolver, tanto en aspectos básicos como clínicos y regulatorios.<sup>1,28,30,32</sup> Uno de los mayores retos a los que se enfrenta este campo del conocimiento es la utilización irregular de la terapia con células fuera de ensayos clínicos controlados, para indicaciones no probadas y con informaciones engañosas en el denominado turismo de célula madre.<sup>33</sup> Estas prácticas, suelen ser llevadas a cabo por clínicas con ánimo de lucro, que se anuncian directamente en la web, y aprovechan la labilidad de pacientes desesperados que han agotado otras alternativas de tratamiento. Expertos en ética y asociaciones científicas han denunciado este hecho y se han publicado guías para garantizar un uso racional y científico de esta emergente forma de terapia.<sup>32,33,34</sup>

## CONCLUSIONES

Las enfermedades neurodegenerativas son un conjunto de enfermedades de alta prevalencia y elevadas morbilidad y mortalidad para las que actualmente no se dispone de tratamientos eficaces. La terapia celular es una nueva estrategia que puede modificar favorablemente el curso de estas devastadoras enfermedades y en consecuencia ha generado grandes expectativas. Sin embargo, para que estas perspectivas se hagan realidad, es necesario que continúen las investigaciones preclínicas, para conocer mejor los mecanismos básicos de acción de la terapia mediada por células, y paralelamente continuar los estudios traslacionales en el contexto de ensayos clínicos, realizados según estándares internacionalmente aceptados, que aporten datos definitivos de su seguridad y eficacia.<sup>32</sup>

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por el ISCIII (FIS EC07/90762, RETICS RD/0010/2012, INT09/259, FIS PI071130) la DGTATX (TRA-137, EC10-023), la Fundación Diógenes y la Fundación Séneca (08859/PI/08).

## REFERENCIAS

1. Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders—how to make it work. *Nat Med* 2004;10 (suppl): S42-50.
2. Singec I, Jandial R, Crain A, Nikkhan G, Snyder EY. The leading edge of stem cell therapeutics. *Ann Rev Med* 2007;58:313-328.
3. Lopez-Barneo J, Mínguez-Castellanos A, Toledo-Aral JJ, Rodríguez-Gómez JA. Cell therapy for Parkinson's disease and other CNS disorders. In *Cell Therapy*, Garcia-Olmo D, Garcia Verdugo JM, Alemany J, Gutierrez Fuentes JA eds. Mc Graw Hill Interamericana. Madrid 2008. pp338-362.
4. Körbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair ¿a new therapeutic concept? *N Engl J Med* 2003;349:570-582.
5. Moraleda JM, Ruiz F, Blanquer M, Arriba F. ¿Que son las células madre? *Hematología Mol* 2004;3:2-5.
6. Martino G, Pluchino S. The therapeutic potential of neural stem cells. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:395-406.
7. Einstein O, Ben-Hur T. The changing face of neural stem cell therapy in neurological diseases. *Arch Neurol* 2008;65:452-456.
8. Shihabuddin LS, Aubert I. Stem cell transplantation for neurodegenerative and neurodegenerative diseases. *Neuropharmacol* 2010;58:845-854.
9. Madhavan L, Collier T. A synergistic approach for neural repair: Cell transplantation and induction of endogenous precursor cell activity. *Neuropharmacol* 2010;58:835-844.

10. Faulkner J, Keirstead HS. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors for the treatment of spinal cord injury. *Transpl Immunol* 2005;15:131-142.
11. Yang D, Zhang ZJ, Oldenburg M, Ayala M, Zhang SC. Human embryonic stem cell-derived dopaminergic neurons reverse functional deficit in parkinsonian rats. *Stem Cells* 2008;26:55-63.
12. Kaufman DS. Toward clinical therapies using hematopoietic cells derived from human pluripotent stem cells. *Blood* 2009;114:3513-3523.
13. Rice células madre, Scolding NJ. Autologous bone marrow stem cells properties and advantages. *J Neurol Sciences* 2008;265:59-62.
14. Kucia M, Ratajczak J, Ratajczak MZ. Are bone marrow stem cells plastic or heterogeneous? That is the question. *Exp Hematol* 2005;33:613-623.
15. Bonilla S, Alarcon P, Villaverde R, Aparicio P, Silva A, Martinez S. Haematopoietic progenitor cells from adult bone marrow differentiate into cells that express oligodendroglial antigens in the neonatal mouse brain. *Eur J Neurosci* 2002;15:575-582.
16. Mezey E, Key S, Vogelsang G, Szalayova I, Lange GD, Crain B. Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:1364-1369.
17. Bonilla S, Silva A, Valdés L, Geijo E, García-Verdugo JM, Martínez S. Functional neural stem cells derived from adult bone marrow. *Neuroscience* 2005;133:85-95.
18. Lu P, Tuszyński MH. Can bone marrow-derived stem cells differentiate into functional neurons? *Exp Neurol* 2005;193:273-278.
19. Hedlund E, Hefferan MP, Marsala M, Isacson O. Cell therapy and stem cells in animal models of motor neuron disorders. *European J Neurosci* 2007;26:1721-1737.
20. Moraleda JM, Blanquer M, Bleda P, Iniesta P, Ruiz F, Bonilla S, Cabanes C, Tabares L, Martínez S. Adult stem cell therapy: Dream or reality? *Transplant Immunol* 2006;17:74-77.
21. Cabanes C, Bonilla S, Tabares L, Martínez S. Neuroprotective effect of adult hematopoietic stem cells in a mouse model of motoneuron degeneration. *Neurobiol Dis* 2007;26:408-18.
22. Cerny J, Quesenberry PJ. Chromatin remodeling and the stem cell theory of relativity. *J Cell Physiol* 2004;201:1-16.
23. Torrente Y, Polli E. Mesenchymal stem cell transplantation for neurodegenerative diseases. *Cell Transplant* 2008;17:1103-1113.
24. Blot S, Poirier C, Dreyfus PA. The mouse mutation muscle deficient (*mdf*) is characterized by a progressive motoneuron disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:812-825.
25. Blanquer M, Perez Espejo MA, Martinez-Lage JF, Iniesta F, Martinez S, Moraleda JM. A surgical technique of spinal cord cell implantation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci Methods* 2010;191:255-257.
26. Blanquer M, Iniesta F, Ruiz FR, Meca J, Gómez Espuch J, Villaverde R, García Santos JM, Torres del Río S, Funes C, Izura V, de Mingo Casado P, Sánchez Salinas A, Sáez V, Carles R, Antúnez C, Vivancos Moreau L, Hernández Palazón J, Bleda P, Majado MJ, Pérez Espejo MA, Martínez S, Moraleda JM. Phase I-II clinical trial on the use of bone marrow mononuclear cells in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Nine-month follow-up. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(Suppl 1):S188.
27. Blanquer M, Perez Espejo MA, Iniesta F, Gomez Espuch J, Meca J, Villaverde R, Izura V, de Mingo P, Martínez-Lage J, Martínez S, Moraleda JM. Bone marrow stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: technical aspects and preliminary results from a clinical trial. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2010;32(Suppl A):31-3.
28. Kim SU, de Vellis J. Stem cell-based cell therapy in neurological diseases: a review. *J Neurosci Res*. 2009;87:2183-2200.
29. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131(5):861-872.
30. Koch P, Kokaia Z, Lindvall O, Brustle O. Emerging concepts in neural stem cell research: autologous repair and cell-based disease modelling. *Lancet Neurol* 2009;8:819-29.
31. Orive G, Anitua E, Pedraz JL, Emerich DF. Biomaterials for promoting brain protection, repair and regeneration. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:682-692.
32. Hyun I, Lindvall O, Ahrlund-Richter L, Cattaneo E, et al. New ISSCR guidelines underscore major principles for responsible translational stem cell research. *Cell Stem Cell*. 2008;3:607-609.
33. Lindvall O, Hyun I. Medical innovation versus stem cell tourism. *Science* 2009;324: 1664-1665.
34. Master Z, Resnik DB. Stem-cell tourism and scientific responsibility. *EMBO reports advance online publication* 29 July 2011; doi:10.1038/embor.2011.156.