

·学科进展与展望·

# 成体干细胞可塑性研究

杨学义 马勇江 屈雷 效梅 窦忠英

(西北农林科技大学 陕西省干细胞工程技术研究中心, 陕西 杨凌 712100)

**[摘要]** 传统发育生物学认为成体干细胞只能向所属胚层几种细胞分化。但近来,许多研究表明成体干细胞可横向分化或跨系分化,即成体干细胞具有可塑性,这已成为当今干细胞研究热点之一。作者概述了当前成体干细胞可塑性研究进展和特点,并对成体干细胞可塑性理论进行了探讨。

**[关键词]** 成体干细胞,可塑性,研究特点,评价标准

1998年意大利科学家 Ferrari 等在 *Science* 上报道了他们的惊人发现:骨髓来源的干细胞能向受损的肌肉部位迁移,并参与损伤修复和骨骼肌的更新<sup>[1]</sup>。这个研究结果激发了关于成体干细胞可塑性研究的热潮。自此,有关成体干细胞可塑性的研究,成为包括 *Science* 和 *Nature* 在内的世界权威杂志的报道热点。各国科学家对这种新现象纷纷发表不同看法,提出了评价“可塑性”真实性的标准。本文概述了当前成体干细胞可塑性研究的特点,并对成体干细胞可塑性的理论作进一步探讨。

## 1 成体干细胞可塑性相关概念的演绎

干细胞是指具有自我更新和多向分化潜能的细胞<sup>[2]</sup>。据其来源和分化潜能不同,干细胞可分为胚胎干细胞(Embryonic stem cells, ES 细胞)和成体干细胞(adult stem cells, AS 细胞)。ES 细胞主要来源于早期发育胚胎的内细胞团,它具有分化为成体所有类型细胞的潜能,称之为 ES 细胞的多能性(Pluripotency)<sup>[3]</sup>。AS 细胞是指存在于人和哺乳动物特定组织中的具有自我更新和一定分化潜能的未成熟细胞,主要作用是参与成体组织的更新和创伤修复<sup>[4]</sup>。传统观点认为,AS 细胞只能分化产生所属组织的有限的细胞类型,称之为 AS 细胞的多能性(multipotency)。但近年研究发现,AS 细胞在特定条件下可产生不同组织的细胞,如神经干细胞可转化为血细胞,造血干细胞可转化为神经细胞。在不同

研究文献中将成体干细胞这种跨系谱(或跨胚层)分化的潜能,称之为 AS 细胞的可塑性(plasticity)<sup>[5,6]</sup>,横向分化(transdifferentiation)<sup>[7,8]</sup>或“转决定”(trans-determination)<sup>[9]</sup>。目前,关于成体干细胞可塑性主要有以下几种解释:首先,可塑性是干细胞包括成熟细胞的基本属性,只是人们以前没有认识到这一深度而已<sup>[10]</sup>。史春梦等(2000)<sup>[11]</sup>指出,要重新认识成熟体细胞的发育潜能。他们认为 Dolly 的诞生及 AS 细胞可塑性的揭示,表明成熟细胞在一定条件下可回到干细胞状态,恢复其发育全能性。斯坦福大学的 Blu 教授(2001)<sup>[12]</sup>提出干细胞是一种细胞功能状态不应是某一特定的细胞类型。她认为,即使是高度分化的细胞(如神经细胞),在特定条件下,也能逆转其分化状态而成为干细胞。付小兵等<sup>[13]</sup>(2001)研究发现,人表皮细胞在重组人表皮生长因子作用下,逆分化为表皮干细胞。国外也有研究表明,角膜来源的短暂放大细胞(transient amplifying cells, TA 细胞)逆分化为角膜缘干细胞<sup>[14]</sup>。其次,有学者认为,AS 细胞干细胞状态的维持离不开机体微环境的调节与控制,新的环境刺激使之获得新的表型。AS 细胞在新的环境条件下基因重新编程(reprogramming),即表现出可塑性。由于细胞能保持对原有环境的记忆,因此这种转化需要时间和特定的条件<sup>[10]</sup>。也有学者认为,成体组织中的干细胞是系统发育过程中保留下来的胚胎干细胞,只有这类细胞才有多能性(pluripotency)<sup>[15]</sup>。不能排除一种成体干细胞只产生

国家自然科学基金资助项目和国家重点基础研究发展规划基金资助项目。

本文于 2003 年 4 月 14 日收到。

一种成熟细胞的可能<sup>[16]</sup>。笔者认为,可塑性是干细胞的基本属性。一种组织来源的AS细胞要发生横向分化,必须借助特殊的环境条件。如体细胞全能性的恢复,需借助卵母细胞的胞质环境。个体表型本身就是基因与环境互作的结果。干细胞的可塑性,也是细胞与微环境相互作用的结果。

## 2 成体干细胞可塑性研究概况

人们对成体干细胞可塑性的认识最初来自对骨髓干细胞的研究。近年来,将体外富集的骨髓间质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)移植到模型动物体内发现:MSCs可分化产生成骨细胞(Skeletal Myoblasts)<sup>[1,17]</sup>、成心肌细胞(Cardiac myoblast)<sup>[18]</sup>、内皮细胞(endothelium cell)<sup>[19]</sup>、肝细胞及胆管上皮细胞(hepatic and biliary duct epithelium)<sup>[20]</sup>、肺上皮细胞、肠上皮细胞及皮肤上皮细胞<sup>[6]</sup>以及神经细胞<sup>[5,21]</sup>。更令人惊奇的是Jiang等(2002)报道,他们将从鼠骨髓中分离纯化的单个多能前体细胞(Multipotent Adult progenitor cells, MAPCs)在体外诱导分化产生具有三个胚层来源特征的功能细胞,并且MAPCs还表达ES细胞的遗传标志,如oct-4、Rex-1以及SSEA-1。其体外培养条件也类似ES细胞<sup>[22]</sup>。这一结果初步表明,骨髓来源的干细胞,可能具有与胚胎干细胞相似的多能性(pluripotency)。也许成年组织中本来就存在有一定数量的胚胎样原始干细胞。

其他组织来源的成体干细胞的可塑性也多有报道:如骨骼肌干细胞可分化成造血细胞<sup>[23]</sup>,脂肪干细胞可诱导产生软骨细胞、成肌细胞、成骨细胞<sup>[24]</sup>,胰腺干细胞可转化为肝细胞<sup>[25]</sup>,神经干细胞可转化为血细胞<sup>[26]</sup>。Clarke(2000)将成体神经干细胞注入到鼠囊胚发现干细胞参与了三个胚层的形成<sup>[9]</sup>。更值得一提的是Liang等(2000)将从3日龄带GFP+标记的转基因鼠皮肤中分离纯化的表皮干细胞和TA细胞注入到野生型C57BL/6小鼠囊胚(3-5d)中,发现只有干细胞才能产生带有GFP+标记的小鼠。他们分别在13.5日龄胚胎、13日龄新生小鼠及二月龄成年鼠体内三个胚层的各种组织中均有带GFP+标记的表皮干细胞。这些干细胞并表达了所掺入组织的特异性蛋白。这一结果证明,成体表皮干细胞具有胚胎干细胞相似的分化潜能<sup>[27]</sup>。此外,Toma等(2001)报道,人、鼠真皮来源的多能干细胞能在不同培养条件下分化产生神经细胞、平滑肌细胞及脂肪细胞,并表达这一类成熟细胞的标志性蛋白<sup>[28]</sup>。

从当前文献报道可以得出,几乎哺乳动物各种组织中的干细胞均可表现出不同程度的可塑性。

## 3 成体干细胞可塑性研究的特点

虽然关于成体干细胞可塑性的研究报道很多,但他们在研究方法及得出的结果等方面,有许多相似的特点。

### 3.1 可塑性现象大多是在特定模型动物体内发生

干细胞可塑性研究最为典型的动物模型就是经辐射处理的小鼠模型和转基因的免疫缺陷鼠模型。在这些动物模型中发现了肌肉干细胞、神经干细胞可以转化为造血细胞<sup>[23,25]</sup>。另一种特殊模式就是将干细胞注入发育早期的动物胚胎,发现成体干细胞参与三个胚层的发育,得出成体干细胞可能有与胚胎干细胞相似的分化潜能结论。Clarke等(2000)首次采用此方法,证明神经干细胞可以嵌合到三个胚层<sup>[9]</sup>。此后,Liang等(2002)和Jiang等(2002)用类似方法得到相似结论<sup>[22,27]</sup>。我们不妨将这种借助于动物体内特殊的内环境称之为非生理微环境。以上研究者所借助的微环境太特殊化,这样所得出的结论,不利于解释成体干细胞可塑性在机体的生理健康状态下能否正常发生。

### 3.2 用于可塑性研究的干细胞不是纯化的干细胞

目前多数研究者用于可塑性研究的干细胞一般是多种细胞的混合物,这种混合细胞进行移植或体外诱导所观察到的干细胞转分化现象,不能精确说明是那种细胞发生转化<sup>[29]</sup>。这与当前对成体干细胞生物学特性认识不足有关,大多数组织干细胞还没有建立起有效的分离技术体系。特别是难以将干细胞与其子代细胞分离,如,表皮干细胞与其子代细胞(TA细胞)能共同表达一些分子标记,只是在表达量上的差异,而这种差异用一般的仪器难以显示出来。目前,对成体干细胞的鉴定,主要还是从解剖位置及一些相关分子标记进行区分,这就制约了对成体干细胞的深入研究。

### 3.3 用于可塑性研究的干细胞大多经历长时间体外培养

有研究者认为干细胞表现出的可塑性可能是由于在体外培养过程中,由于环境条件的改变而引起的细胞转化。这难以证明干细胞在动物(人)机体中是否具有这一特性。Krasue等(2001)将一个骨髓间质干细胞移植到第一受体体内扩增后,再移入第二受体,发现了由单个干细胞扩增的细胞群体,在第二受体体内转分化为肝、肠、肺上皮细胞<sup>[6]</sup>。虽然他们

的细胞没有体外培养过程,但仍借助了第一受体特殊的环境扩增细胞,这一过程中,细胞命运发生了什么变化仍不清楚。因此,他们的结果仍受到挑战。

### 3.4 成体干细胞发生横向分化的几率很低

以骨髓移植为例,移植细胞发生横向分化,从而替代受体细胞的比例只有1%—2%<sup>[29]</sup>。由于干细胞发生转化的可能性很少,故现有报道的结果很难被其它科学家重复。如 Weissman 等在重复 Krause 等(2001)的实验时发现所移植的血液干细胞(blood stem cell)只产生6个肝细胞和一个神经细胞,这种大胞体神经细胞象浦肯野细胞,含有2倍于正常细胞的DNA。他们认为,可能是脑中原有的浦肯野细胞与带标记细胞发生了融合<sup>[30]</sup>。因此,Weissman 认为转化的细胞太少而没有什么实际意义。Morshead 等在重复 Bjornson 等(1999)的实验结果时,他们用神经干细胞单克隆形成的神经干细胞群按 Bjornson 的方法进行重复时,他们不能得到任何血细胞。因此,他们认为,Bjornson 等的由神经干细胞转化为血细胞的现象,可能是由于他们所使用的神经干细胞在体外培养过程中发生了变异<sup>[31]</sup>。Jackson 等(1999)发现从老鼠骨髓中分离的干细胞具有分化成造血细胞的潜能<sup>[23]</sup>。但这个课题组在进一步重复这个实验时发现,原来所检测到的造血细胞,很可能就是本身存在于肌肉中的血细胞,而不是由骨髓干细胞转分化产生<sup>[32]</sup>。

### 3.5 干细胞转化生成的细胞其功能有待评价

目前,研究者均是从形态学及细胞表面分子标记来判断一种干细胞是否向另一种细胞发生转化。这种形态学上的判断不仅误差大,而且不能令人信服地说明干细胞的命运是否真正发生了转化<sup>[7]</sup>。只有干细胞在新的环境条件下能转化一种具有正常生理功能的细胞,才足以说明成体干细胞的可塑性的客观性。如将细胞移植到某一组织后,能参与该组织的更新和修复,在形态和功能上与邻近细胞一致时,这种转化才有临床应用价值。

## 4 评价成体干细胞可塑性的标准

成体干细胞可塑性的发现,对传统发育生物学观点提出了新的挑战。有许多学者认为,很有必要对现有研究进行客观的评价,他们提出了相应的评价标准,以指导今后的深入研究。最有代表性的就是 Anderson 等(2001)在 *Nature Medicine* 上阐述三个标准<sup>[7]</sup>:(1)用于研究的干细胞,必须是采用有效方法分离纯化的单一干细胞。最好是由一个干细胞单

克隆产生的细胞群,且不宜在体外长期培养。(2)要研究单个干细胞发生转化的潜能。(3)干细胞是否发生转化,要对转化生成的细胞功能进行评价。如造血细胞被认为可转化为神经细胞,那么,转化的神经细胞是否具备正常神经细胞的生理功能,如对适宜刺激产生反应的能力,能否与其他神经元形成功能性突触等。

按照上述标准,现有研究结果还不能完全证明成体干细胞所表现的可塑性是令人信服的<sup>[29]</sup>。如前所述,绝大部分研究者所选用的细胞是混合细胞群(Crude mixed of cells)。骨髓就是众多关于造血干细胞,骨髓间质干细胞的研究文献所选用的细胞来源。用这种没有纯化的混合细胞进行研究不仅易产生误导,而且不利于说明是那种干细胞发生了转化。Verfaillie 等证明了单个细胞在体外离体条件下表现多向分化潜能,但由于他们所使用的 MAPCs 是在体外培养了较长时间后才表现出这种可塑性的,不能说明最初从骨髓中分离出来的细胞是否也如此,而且他们也未能从功能上证明转换细胞与靶组织细胞有相似的功能<sup>[30]</sup>。

诚然,并不是所有科学家均赞同上述三个严格的标准。美国斯坦福大学医学院的 Blu 教授就认为上述标准过于苛刻,他说:“造血干细胞是经过20多年的研究后,才能在体外进行纯化和克隆,而其他成体干细胞研究才兴起几年,要进行单一细胞克隆是很困难的,因为,目前绝大多数成体干细胞没有建立起有效的分离纯化方法<sup>[29]</sup>。”Blu 等(2001)也提出了相应的标准<sup>[12]</sup>:首先,细胞在转分化之前沉默的基因,在转分化为新的细胞形态后,发生特异表达。他认为检测特异表达的蛋白质是进行细胞鉴定令人信服的手段,只是目前普遍使用的免疫组化法,不够精确、易产生假阳性,应该使用激光扫描共聚焦,其精确度可达 $1\mu\text{m}$ 能精细反应细胞内部的变化。其次,被认为转化的细胞,应从形态和功能上与受体组织细胞发生整合,即与其邻近细胞没有任何区别。

## 5 成体干细胞可塑性现象所引发的几个问题

虽然,按上述严格标准,还没有哪家实验室报道的结果足以证明,某特定的组织干细胞具有可塑性。但已引起广泛的关注,提出了不少值得思考和进一步研究的问题。

### 5.1 “可塑性”是不是成体干细胞的自然属性

传统观点认为成体组织的干细胞属专能干细

胞,只具有分化产生所属组织的几种细胞的潜能。但从现有报道看,成体干细胞不仅能定向分化成所属组织的成熟细胞,而且能跨系谱或跨胚层分化,产生各种组织的细胞。但由于研究者均将干细胞在体外进行了长时间培养,有可能这种“可塑性”是培养过程中获得的,而不是干细胞的自然属性。这问题的解决的确需要更为完善的实验去回答。

### 5.2 成体干细胞与胚胎干细胞是否具有相似的分化潜能

从现有的有关成体干细胞具有多向分化潜能的资料来看,成体干细胞的分化潜能不比胚胎干细胞差,这就引发了成体干细胞是不是发育过程中遗留下来的胚胎干细胞呢?英国和美国的科学家 Terada 和 Smith 于 2002 年 3 月份在 *Nature* 上针对同一个问题发表了不同的文章。他们认为以前关于成体干细胞能嵌合到不同胚层的现象,可能是由于成体干细胞与胚胎干细胞发生融合而导致<sup>[33,34]</sup>。但是,我们必须客观地指出, Terada 和 Smith 所发现的融合现象,比细胞发生转化的几率低,不能完全以“融合”来解释以前所有关于干细胞可塑性的报道<sup>[30]</sup>。就连 Terada 本人也承认,他们所观察到的转化现象中,有些可能确实地发生了而非细胞融合所导致的。他们的实验结果只是提醒人们,在进行“可塑性”研究时要慎重。因为以前的研究的确没有注意会有细胞融合发生,没有设计实验排除细胞融合的发生<sup>[30]</sup>。

### 5.3 在不同组织中是否存在一种统一的干细胞(Universal Stem Cell)

由于目前关于成体干细胞可塑性的报告来自不同的实验室,这些结果表明,不同组织来源的干细胞都有分化产生各种细胞的潜能。因此,很多科学家就在思考:在成体组织中是否有一种统一的干细胞。我国学者王忠华等指出,骨髓干细胞很可能是统一干细胞,并列举了很多理由<sup>[35]</sup>。Palmer 等(2000)在其论文中指出,若成体组织中确存在一种 Universal Stem Cell,那么,它应该来源于骨髓,通过血液循环定位于不同组织中,并参与组织的更新和修复。已有研究表明,不同组织中的干细胞常定居于血管丰富的部位,如大海马回及侧脑室下带区血管丰富,被认为是神经干细胞所在区域<sup>[36]</sup>,毛囊隆突部位是毛囊干细胞的发源地<sup>[37]</sup>。Blu 等(2001)也赞同上述观点,并提出一个“细胞高速公路”的概念<sup>[12]</sup>。他认为骨髓来源的干细胞通过血液循环这条高速公路,在机体不同组织中穿梭,当某一组织发出需求信号时,干细胞就定居于该组织中发挥作用。Verfaillie

(2002)的研究结果也支持了上述观点,他们所分离纯化的 MAPCs 很可能就是我们苦苦寻找的 Universal Stem Cell。就连对当前成体干细胞可塑性持批评态度的 Anderson 也认同上述观点<sup>[30]</sup>。

## 6 结 语

成体干细胞可塑性研究是一个新兴起的研究领域,必然存在不完善的地方,我们不能因为新、充满问题而放弃它。其潜在的理论意义和实践价值是巨大的。当然,也不能夸大这一现象,甚至提出:成体干细胞能取代胚胎干细胞的极端观点。我们应有实事求是的科学精神,采用先进的实验手段和方法,进一步完善实验,去探索成体干细胞可塑性的内在机理和细胞命运调控的分子机制。这不仅为干细胞研究开辟新的领域,也将为人类探索生命奥秘的历程写下美丽的篇章。目前,关于成体干细胞可塑性研究在国内开展不多,主要集中在造血干细胞、骨髓间质干细胞的诱导分化方面,而其他成体干细胞的可塑性研究刚刚起步。

## 参 考 文 献

- [1] Ferrari G et al. Muscle regeneration by bone marrow - derived myogenic progenitors. *Science*, 1998, 279: 1 528.
- [2] Till J E et al. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res.*, 1961, 14, 1 419.
- [3] Kooy V D et al. Why stem cells? *science*. 2000, 287: 1 439.
- [4] Potten C S et al. Stem Cells: attributes cycles, spirals, pitfalls and uncertainties Lessons for and from the crypt. *Development* 1990, 11: 1 001—1 020.
- [5] Brazelton T R et al. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science*, 2000, 290: 1 775.
- [6] Krause D S et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell*, 2001, 105: 369.
- [7] Anderson D J et al. Can stem cells cross lineage boundaries? *Nat. Med.*, 2001, 7: 393.
- [8] Lagasse E et al. Purified hematopoietic stem cells and differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat. Med.*, 2000, 6: 1 229.
- [9] Clarke D L et al. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science*, 2000, 288: 1 661.
- [10] Wilmut Ian. Pluripotent stem cells: biology and applications. *Trends in molecular medicine*, 2001, 7 (6): 240—241.
- [11] 史春梦等.重新认识高等动物成熟体细胞的发育潜能. *科学通报*, 2000, 45(15): 1 569.
- [12] Blu H M et al. The Evolving concept of a stem cell: Entity of Function? *Cell.*, 105: 829.
- [13] Fu X B et al. Dedifferentiation of epidermal cells to stem cells in vivo. *Lancet*, 2001, 358: 1 067.
- [14] Ferraris C et al. Adult corneal epithelium basal cells possess the capac-

- ity to activate epidermal, pilosebaceous and sweat gland genetic programs in response to embryonic dermal stimuli. *Development*, 2000, 127: 5 487.
- [15] Weissman I L. stem cells: units of development units of regeneration, and units of evolution. *cell*, 2000, 100:157.
- [16] Loeffler M et al. Tissue stem cells: Definition, plasticity, Heterogeneity, self-organization and models- A conceptual Approach. *Cells Tissues organs*, 2002, 177: 8—26.
- [17] Gussoni E et al. Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature*, 1999, 401: 390.
- [18] Orlic D et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*, 2001, 410: 701.
- [19] Lin Y et al. Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood. *J. Clin. Invest*, 2000, 105: 71.
- [20] Petersen B E et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science*, 1999, 284: 1 168.
- [21] Mezey E et al. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science*, 2000, 290: 1 779.
- [22] Jiang Y H et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*, 2002, 418: 41.
- [23] Jackson K A et al. Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 14 482.
- [24] Zuk P A et al. Multilineage cells from human adipose tissue: Implication for cell-based therapies. *Tissue Eng.*, 2001, 7: 211.
- [25] Wang X et al. Liver repopulation and correction of metabolic liver disease by transplanted adult mouse pancreatic cells. *Am J pathol.*, 2001, 158:571.
- [26] Bjornson C et al. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cell in vivo. *Science*, 1999, 283: 354.
- [27] Liang L et al. Somatic epidermal stem cells can produce multiple cell lineages during development. *Stem Cells*, 2000, 20: 21.
- [28] Toma J G et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat Cell Biol.*, 2001, 3: 778.
- [29] Wells W A. Is transdifferentiation in trouble?. *J Cell Biol.*, 2002, 157: 15.
- [30] Holden C et al. Plasticity: Time for a reappraisal? *Science* 2002, 296 (5576): 2 126.
- [31] Morshead C M et al. Hematopoietic competence is a rare property of neural stem cells that may depend on genetic and epigenetic alterations. *Nat Med.*, 2002, 8: 268.
- [32] McKinney-Freeman S L, et al. Muscle-derived hematopoietic stem cells are hematopoietic in origin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 1 341.
- [33] Ying Q L et al. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature*, 2002; 416, 545.
- [34] Terade N, et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous fusion. *Nature*, 2002, 416: 542.
- [35] 王忠华著. 发育分子生物学, 第1版, 上海: 第二军医大学出版社, 2000, 6: 180—183.
- [36] Palmer, T D et al. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J. Comp. Neurol.*, 2000, 425: 479.
- [37] Cotsarelis G et al. Label-retaining cells in the bulge area of pilosebaceous unit: Implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell*, 1990, 61(3): 1 329—1 337.

## ADULT STEM CELL PLASTICITY

Yang Xueyi    Ma Yongjiang    Qu Lei    Xiao Mei    Dou Zhongying

(Northwest Sci-Tech University of Agriculture and forestry, Shaanxi center of stem cell Engineering and Technology, Shaanxi, Yangling 712100)

**Abstract** Contradicting some of the foundations of traditional embryology, adult stem cells may have much wider differentiation capabilities, and the phenomenon is not restricted to the origin of a cell in the embryonic trilayer. The ability of multipotential adult stem cells to cross lineage boundaries or transdifferentiate, that is, adult stem cell plasticity, is currently causing heated debate in the scientific press. This review sets out to provide a critical evaluation of the current literature in the adult stem cell field.

**Key words** adult stem cells, plasticity, research characteristics, evaluation standards