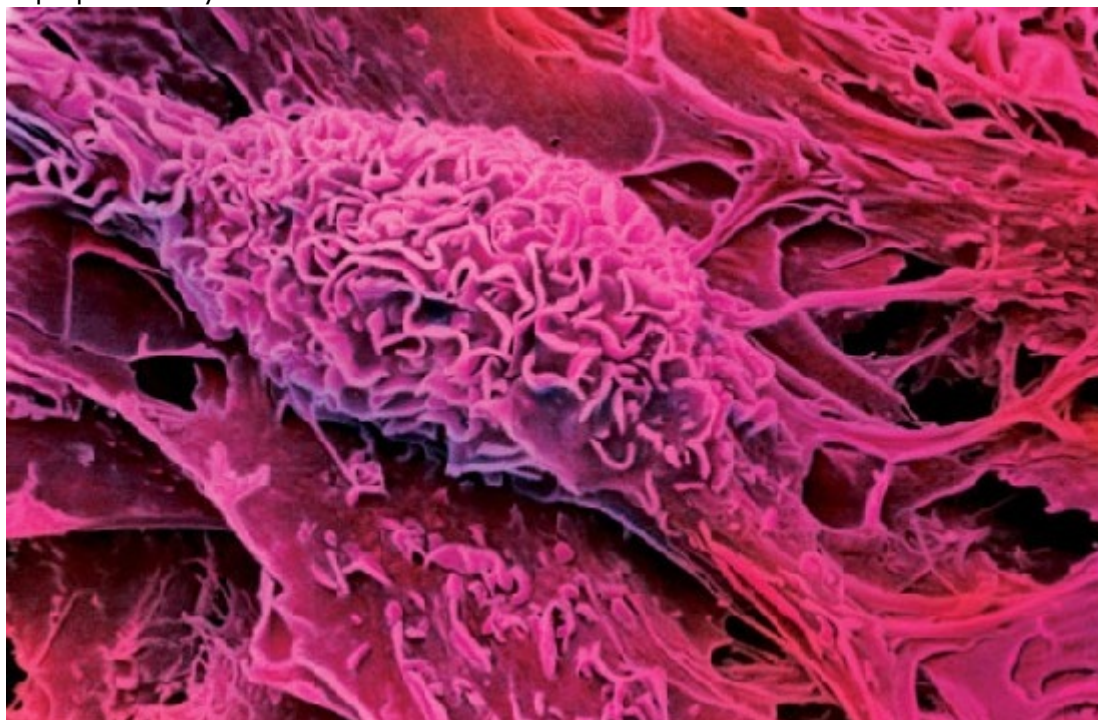


Przyszłość komórek macierzystych w medycynie

Autor tekstu: **Marcin Klapczyński**

I would like to thank Dr. Jonas Frisen from Karolinska Institute in Stockholm for his courtesy and for granting me permission to reproduce the figures from his articles. This article would not be ever written without his and his colleagues' magnificent work on adult stem cells research.

W świecie nauki toczy się gorąca debata nad szerokim zastosowaniem embrionalnych komórek macierzystych (**ESC** — ang. **E**mbrional **S**tem **C**ells) w terapiach przyszłości. Komórki macierzyste pobrane z rozwijającego się tworu embrionalnego odznaczają się niesamowitą wręcz **plastycznością** - **potrafią nabyć specjalizację, czyli przekonwertować się w każdy specyficzny rodzaj tkanki organizmu**, np. w komórki skóry, komórki kościotwórcze, kurczliwe komórki mięśniowe, czy komórki nerwowe. W miarę rozwoju organizmu komórki budujące nasze tkanki tracą tę plastyczność pozostając przy swojej funkcji. W tkankach wymagających regeneracji, odbudowy i produkcji nadal posiadamy dorosłe komórki macierzyste (**ASC** — ang. **A**dult **S**tem **C**ells), jednak o **ograniczonej plastyczności** — komórki szpiku przekształcają się głównie w komórki dynamicznej struktury kości oraz w komórki krwi. Komórki w hipokampie, bardzo ważnej części naszego mózgu, dają początek funkcjonalnym komórkom nerwowym. Posiadamy również komórki dające początek naszej warstwie skórnej, czy tkance śluzowo-receptorowej w komorze nosowej. Dorosłe komórki macierzyste są wyspecjalizowane w produkcji konkretnych tkanek i posiadają naturalne blokady, dzięki którym nie rozwijają się niekontrolowanie. Chroni nas to nie tylko przed wyrośnięciem niepotrzebnych organów, ale przed niebezpiecznymi procesami różnicowania, które mogą doprowadzić do rozwoju nowotworu. Ostatnie badania wykazują jednak, że **dorosłe komórki macierzyste posiadają niespodziewanie duży potencjał** do przekształcania się w obce im tkanki i mogą mieć duże zastosowanie w inżynierii tkankowej oraz terapii przewlekłych chorób.

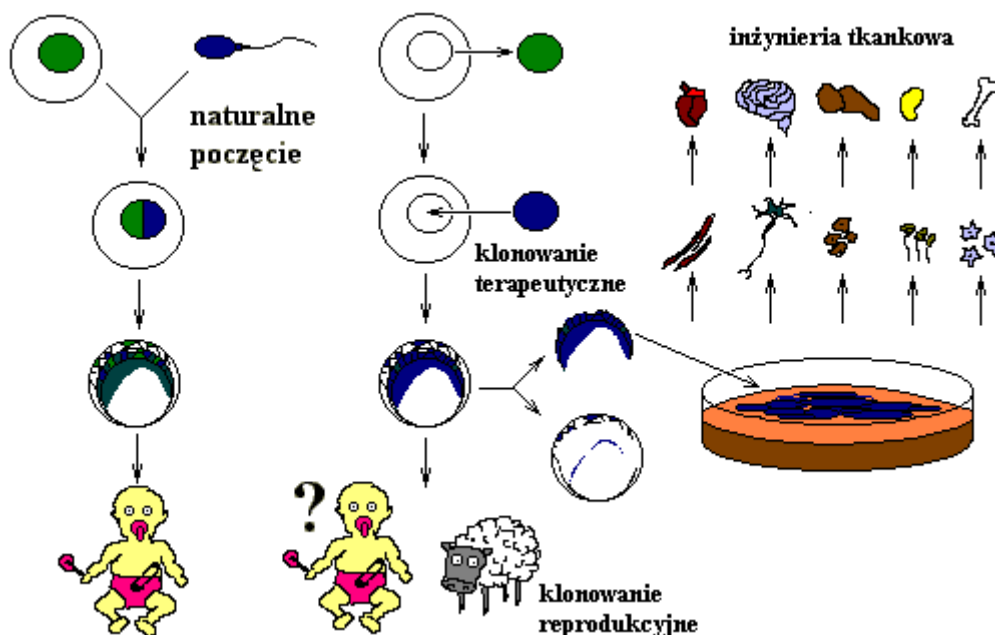


Rycina 1. Embrionalna komórka macierzysta — wielka i jednocześnie kontrowersyjna nadzieja medycyny. Przyszłość pokaże, czy naukowcy będą w stanie odnaleźć alternatywę. (Dzięki uprzejmości H.Orkin [1])

Problem początku człowieka

Wspomniana na początku debata ma podłoże przede wszystkim **etyczne** - wielu ludzi uważa — bazując na religii, czy też intuicyjnym poczuciu, - że **rozwijający się embrion jest** Racjonalista.pl

od samego powstania istotą ludzką, gdyż początek jej istnienia to poczęcie. Argumentacja taka paradoksalnie wypada na korzyść klonowania terapeutycznego — stadium blastocysty, od której pobiera się komórki macierzyste **nie powstaje bynajmniej poprzez proces poczęcia**, czyli połączenia plemnika z komórką jajową. (patrz Ryc.2)



Rycina 2. Schematyczne porównanie naturalnego poczęcia (po lewej) oraz otrzymanie zarodka na drodze klonowania. Klonowanie terapeutyczne i reprodukcyjne mają taki sam początek — usunięcie materiału genetycznego dawczyni komórki jajowej i wprowadzenie obcego DNA. Dziesięciodniowy zarodek posiada obszar zawierający komórki macierzyste do pobrania. Na obecnym etapie nie jesteśmy pewni, czy klonowanie reprodukcyjne działa u ludzi. Rozdzielenie komórek macierzystych od reszty zarodka pozwala na ich namnożenie na pożywcę i poprzez odpowiednią stymulację na transformację w pożądaný typ komórek.

W uproszczeniu, od dawczyni pobierana jest komórka jajowa, z której usuwa się materiał genetyczny (który w przypadku poczęcia naturalnego połączyłby się z materiałem plemnikowym). Następnie pobiera się cały materiał genetyczny od dawcy z jednej z jego komórek i wstrzykuje się do wydrążonej komórki jajowej. Impuls elektryczny pobudza komórkę do dalszych podziałów i tworzenia zarodka. Specyficzny obszar z tworów embrionalnego posiada komórki macierzyste, które można wyodrębnić i wysiać na pożywkę.

Osobiście jestem zwolennikiem powszechnego w nauce poglądu, iż **embrion staje się człowiekiem w momencie wykształcenia układu nerwowego i zdolności do wszelkich przejawów odczuwania**. Nazywanie zleпка kilku komórek człowiekiem jest pewnym nieporozumieniem. Jestem raczej skłonny do nazywania omawianego stadium potencjalnym człowiekiem, który np. wskutek złego zagnieżdżenia się w ścianie macicy nigdy się nim nie stanie. Poza tym nie jesteśmy nawet pewni, czy możliwe jest uzyskanie człowieka techniką klonowania, chociażby bazując na niedawnych doniesieniach o **niezbędności plemnika w utworzeniu zdrowego embrionu**. Wyodrębnienie komórek macierzystych z wczesnego stadium embrionalnego nie jest zatem „zabijaniem”, bo po pierwsze nie zaistniało poczęcie, po drugie szanse na rozwinięcie w płód są znikome.

Czas pokaże, czy naukowcy znajdą alternatywę do badań nad embrionalnymi komórkami macierzystymi.

Science fiction

Aby uzmysłowić sobie zastosowanie praktyczne ESC przenieśmy się w przyszłość i pozwól, drogi Czytelniku, że popuszczę tu trochę wodze fantazji, opartej jednakże na solidnych podstawach naukowych. Właśnie dowiadujemy się, że na skutek pewnych pchorobowych powikłań nasze nerki przestały pracować. Z trwożą wspominamy dawne czasy, kiedy należało

przechodzić męczącą dializę co trzy dni i bezskutecznie oczekiwać latami na przeszczep, licząc jednocześnie na czyjąś tragiczną śmierć. Otrzymując nerkę, istniało również ryzyko odrzutu, powikłań, nie wspominając o efektach ubocznych brania leków immunosupresyjnych przez resztę życia.

Po krótkiej konsultacji z lekarzem i niezbędnych badaniach pobierany jest nasz materiał genetyczny, który zostaje wstrzyknięty do wydrążonych komórek jajowych dawczyń. Po selekcji z jednego z rozwijających się na pożywce zarodków pobrana zostaje warstwa komórek macierzystych, które zostają namnożone w hodowli. Ich wystarczająca ilość zostaje wysiana na silikonowy szkielet, w którym są odpowiednio rozlokowane substancje dające sygnał komórkom macierzystym o kierunku przemian. Tak stymulowane mogą zamieniać się w tkankę korową nerki, czy naczynia krwionośne. Hodowana nerka niekoniecznie idealnie przypomina „oryginalną” — musi spełniać jedynie wyznaczoną dla niej funkcję, czyli filtrować krew z odpadowych substancji metabolicznych. Może być np. mniejsza, co ułatwia jej umieszczenie bez usuwania starych nerek, aby uniknąć komplikacji. Nadchodzi dzień zabiegu chirurgicznego, podczas którego otrzymujemy w prezencie nic innego jak naszą własną nerkę! Brak ryzyka odrzutu, brak potrzeby brania wyniszczających leków hamujących odporność organizmu. Powoli dochodzimy do siebie po zabiegu i dowiadujemy się, że nasz stary znajomy również przechodzi rekonwalescencje w tym samym szpitalu. Miał duże szczęście — kilka tygodni temu spadł z galopującego konia i miał pęknięty kręgosłup w kilku miejscach. Wkrótce po wypadku, lekarze bazując na klonowaniu terapeutycznym wstrzyknęli mu zróżnicowane embrionalne komórki macierzyste w miejsca urazu i właśnie wraca mu czucie i potrafi powoli poruszać wszystkimi kończynami.

Czyż medycyna przyszłości nie zaczyna przypominać jeszcze niedawno nieprawdopodobnych powieści science-fiction? Dalsza część artykułu pokaże, że już obecne dokonania często powodują zawroty głowy — opisywana w mojej „historyjce” technika już dzisiaj ma swoje początki — inżynierowie prowadzą zaawansowane badania nad tzw. **drukowaniem narządów** (ang. *Organ Printing*), gdzie w specjalnych hydrożelach formuje się warstwy sztucznych narządów wypełnionych komórkami, które **już potrafią formować rurkowate twory będące idealnym podłożem dla formowania systemu krwionośnego**. [2] Inżynierowie tkankowi we współpracy z embriologami będą w stanie w przyszłości podać nam naszą dodatkową wątrobę na tacy...

Postęp w nauce a etyka

Powróćmy na jednak na Ziemię i do naszego czasu. Nie uważam bynajmniej, że nauka powinna być zupełnie pozbawiona pewnych ograniczeń etycznych. Ma ona służyć dobru ludzkości, nie zaś wykolejonym zachciankom przestępców, pozbawionym jakichkolwiek skrpułów.

Jednak w przypadku komórek macierzystych **zakaz prowadzenia badań nad ESC może poważnie ograniczyć postęp** i zniweczyć szansę wielu chorych, którzy mogliby zostać wyleczeni z kalectwa, uciążliwej choroby czy uratowani przed powolną śmiercią. Ostatnio jednak, pozytywnie dla obu stron, pojawiają się coraz bardziej obiecujące sygnały o zaskakującym potencjale dorosłych komórek macierzystych. Może i intensywne badania nad ASC staną się nadzieją nowoczesnej inżynierii tkankowej i leczenia urazów takich jak przerwany rdzeń kręgowy czy uszkodzone serce po zawale.

Batalia o komórki macierzyste rozciągnęła się na wszystkie płaszczyzny życia, sprzeczne donosy powodują zagubienie nie tylko samych naukowców, ale przede wszystkim społeczeństw i ludzi sprawujących władzę. Dlatego poszczególne państwa miotają się pomiędzy przysłowiowym młotem a kowadłem. Osobiście uważam za bardzo słuszne wprowadzenie jednogłośnego zakazu klonowania reprodukcyjnego, które również uważam, przynajmniej na razie, za nieetyczne.

Kwestia klonowania terapeutycznego podzieliła świat i końcowe decyzje o zakazie badań nad komórkami embrionalnymi zostały przełożone na rok 2005 [3] a szczegółowe kwestie zostały powierzone poszczególnym państwom UN. Jak na razie Stany Zjednoczone korzystają z jedynie 12 już istniejących dostępnych linii ESC, a naukowcy nie są upoważnieni do tworzenia nowych hodowli. Wielka Brytania i Szwecja są jak na razie najbardziej radykalnymi państwami, które zalegalizowały klonowanie terapeutyczne.[4]

Ach, te wspaniałe embrionalne komórki macierzyste

Przewaga ESC nad ASC jest przygniatająca. Embrionalne komórki macierzyste posiadają niewiarygodną plastyczność, do eksperymentalnych terapii podawać je można już zróżnicowane lub formie pierwotnej, w zależności od doświadczenia.

Aby uzmysłwić sobie ich potencjał podam przykład doświadczenia. Ludzkie embrionalne komórki poddano różnicowaniu w komórki nerwowe. Następnie transplantowano je w kręgosłupy sparaliżowanych szczurów z uszkodzonym rdzeniem, które po pewnym czasie były ponownie **zdolne do chodzenia!** [5] Mało tego, inny zespół naukowców powtórzył ten eksperyment z niezróżnicowanymi ludzkimi ESC. I w tym przypadku, szczury z uprzednio poprzerywanymi rdzeniami kręgowymi **odzyskiwały zdolność do czucia i poruszania się.** [5] Wstrzyknięte komórki macierzyste były zdolne do odzyskania starych szlaków nerwowych oraz do tworzenia nowych neuronów. Przykład ten jest imponujący również dlatego, że ESC były **zdolne do pobudzenia regeneracji u innego gatunku!** Czy opowiedziana przeze mnie futurystyczna historyjka o znajomym z urazami kręgosłupa po upadku z siodła nadal wydaje się nieprawdopodobna? Z powodu poważnych restrykcji dotyczących doświadczeń na ludziach **pierwsze próby kliniczne będą miały miejsce dopiero za mniej więcej półtora roku.**

Innym poważną kwestią jest **dostępność i możliwość namnożenia.** ASC nie są tak łatwe w hodowli i relatywnie niewiele można ich uzyskać z pojedynczego źródła, zaś ESC z pojedynczego embrionu namnożone w komórkowym banku mogą wyprodukować tyle neuronów, ile jest potrzebne do terapii dziesięciu milionów pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona.[5] Terapia taka polega na wstrzykiwaniu komórek macierzystych w zniszczone przez chorobę rejony mózgu, regenerując tym samym tkankę. Pozyskanie dorosłych komórek macierzystych do takiego leczenia jest ekstremalnie problematyczne.

Wielu naukowców jest zdania, że **ASC są już zbyt wyspecjalizowane** i dlatego, poza nielicznymi wyjątkami, nie nadają się do inżynierii tkankowej. Wstrzymajmy jednak na trochę nasz zachwyt nad ESC. Chciałbym bowiem przybliżyć Czytelnikowi jak wygląda sytuacja po drugiej stronie frontu.

Nadzieja w dorosłych komórkach macierzystych

Jednym z celów rozwoju technologii ASC jest odpowiednie ich **przeprogramowanie**, tak aby „udawały” embrionalne komórki macierzyste. Innymi słowy, taka ich stymulacja, aby **„cofnęły się w rozwoju” i odzyskały plastyczność.** Przeprowadzono pewne badania, które sugerują, że w przypadku niektórych komórek jest to możliwe przez np. fuzję normalnych, dorosłych komórek z komórkami embrionalnymi.[6] Ponadto ASC wymagają znacznie poważniejszych modyfikacji, aby mogły stać się uniwersalnymi donorami [6] — należałoby je tak zmienić, aby pacjent otrzymujący transplant nie odrzucił go i nie musiał brać agresywnych leków immunosupresyjnych. Każda komórka ma na zewnątrz specyficzny znacznik, unikalny dla każdego organizmu, który jest przepustką pozwalającą spokojnie przejść przez kontrolę „strażników” naszego organizmu. Embrionalne komórki macierzyste są pod tym względem doskonalsze, zwłaszcza w przypadku leczenia centralnego układu nerwowego, do którego układ odpornościowy ma ograniczony dostęp. **Wymiana znacznika w ASC będzie trudna technicznie, jednak uważa się, że możliwa.**[6]

Zajmijmy się teraz konkretnymi przypadkami, jakie zanotowano podczas badań nad dorosłymi komórkami macierzystymi. Na celowniku znalazły się głównie komórki **szpiku kostnego, komórki macierzyste z centralnego układu nerwowego, skóry oraz mięśni.** Udowodniono również istnienie komórek macierzystych w wątrobie i trzustce, ale są one słabiej poznane. Okazuje się, że jednym z kluczy do sukcesu może być nie ukierunkowywanie ich na pożywek, lecz mieszanie ich z tkanką docelową - wtedy otrzymują one sygnały do różnicowania się od sąsiadów. Wnioski takie wysuwane są bardzo ostrożnie, gdyż nie zawsze można jednoznacznie stwierdzić, czy komórka uległa konwersji, czy fuzji z sąsiadem, tworząc chimerę, o czym będę pisał nieco dalej.

Od szpiku kostnego do mięśni, serca, wątroby i z powrotem, czyli co potrafią ASC

Szpick kostny zawiera dwie główne populacje komórek macierzystych: **mezenchymalną** (początek dla tkanki łącznej, kostnej, śródbłonna, skóry, również mięśni gładkich) oraz

krwiotwórczą część zębū, która generuje wszystkie linie komórek krwi. Kilka projektów badawczych w ostatnich latach skupionych było na potencjale tworzenia przez nie komórek niebędących składnikami krwi.

Jeden z nich udowodnił **możliwość generacji komórek mięśniowych z komórek szpiku**. Podczas badań mysz otrzymała transplant ze szpiku kostnego pochodzącego od innego osobnika oznakowanego specjalnym markerem genetycznym, dzięki którym można było śledzić losy komórek macierzystych. Stwierdzono obecność tego znacznika w komórkach mięśniowych po celowym ich uszkodzeniu — najwyraźniej komórki szpiku brały udział w regeneracji mięśni.[7]

Inne doświadczenia wykazały dobroczynne działanie transplantu z komórek szpiku w **leczeniu dystrofii mięśniowej** u myszy. Co ciekawe, do eksperymentu użyto samczych komórek, a organizmem docelowym była samica. Znacznikami w tym przypadku były sondy wiążące się z chromosomem Y, które rozpoznały obecność samczego chromosomu w naprawionych tkankach mięśni szkieletowych i mięśni serca.[8]

Jak wykazały inne eksperymenty, komórki szpiku, oprócz naprawy i połączenia się z komórkami mięśniowymi, są w stanie również **zregenerować naczynia krwionośne w tkance sercowej**. [9] Naukowcy już przeprowadzali próby kliniczne na pacjentach po ataku serca i zawale, którzy otrzymywali serie zastrzyków w uszkodzoną tkankę z ich własnych komórek macierzystych pobranych ze szpiku kostnego. Pacjenci podlegający tej terapii wykazywali **znaczną poprawę, ich rekonwalescencja trwała krócej, a ich serca były kilkakrotnie bardziej wydajne w pompowaniu krwi**. [10] Najwyraźniej opisywana technika za kilka lat stanie się standardem w leczeniu pacjentów po urazach serca.

Pojawia się również coraz więcej sygnałów, że komórki szpiku kostnego potrafią również generować **komórki wątrobowe** w odpowiedzi na uszkodzenia, jak i również brać czynny udział w fizjologicznej wymianie komórek w tej tkance. Takie hepatocyty dostarczone przez komórki szpiku kostnego zaobserwowano podczas doświadczeń na myszach. [11] Co więcej, o takich procesach u ludzi przekonano się analizując komórki wątroby u pacjentek, które otrzymały przeszczep szpiku kostnego od mężczyzn. Można było u nich znaleźć hepatocyty z chromosomem Y. [12][13]

Inna część szpiku - generacja komórek **mezenchymalnych** jest zdolna do tworzenia *in vitro* adipocytów, chondrocytów i osteocytów wchodzących w skład układu kostnego — komórki takie, przeszczepione dzieciom z **wrodzoną łamliwością kości** (*osteogenesis imperfecta*), wykazują pozytywne działanie i duży potencjał kliniczny. [14] Istnieją pewne dowody, że omawiane komórki mogą również generować nie tylko mezenchymalne tkanki — są również zdolne do wytwarzania **astrocytów** (komórek pomocniczych układu nerwowego) i najprawdopodobniej **neuronów** (komórek przekazujących sygnały nerwowe) po wstrzyknięciu do noworodkowej tkanki mózgowej. [15] Stosunkowo niedawno dwa zespoły odkryły niezależnie oznakowane neurony w mózgach myszy, które uprzednio otrzymały przeszczep szpiku kostnego [16][17], co zwróciło uwagę naukowców na tę część komórek szpiku.

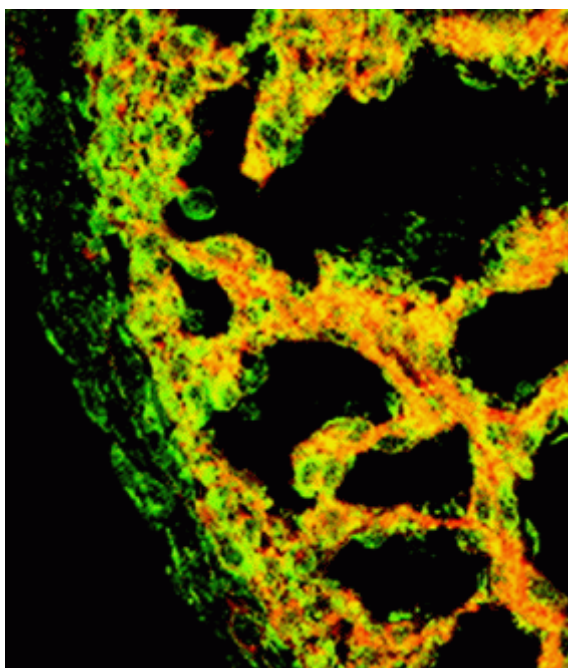
Dokładniejsza analiza oczyszczonych mezenchymalnych komórek macierzystych ukazała pewne dodatkowe komórki, które znajdowały się w tej samej frakcji. Nazwano je **multipotencjalnymi dorosłymi prekursorami komórkowymi**, w skrócie **MAPC** (**M**ultipotent **A**dult **P**rogenitor **C**ells), ze względu na ich zadziwiające właściwości. Oprócz komórek mezenchymalnych, potrafią *in vitro* zróżnicować się również w komórki **mezodermalne, neuroektodermę i endodermę**. Co więcej wstrzyknięte do blastocysty, pojedyncze MAPC **wchodzą w skład praktycznie wszystkich typów komórek** naszego ciała. [18] Wstrzyknięte do niepodrażnionego organizmu wędrują po całym ustroju i zaszczepiają się w tkankach różnicując się w krwiotwórczą część szpiku, nabłonek wątroby, płuc czy narządów układu pokarmowego. Stopień kontrybucji w tkanki zwiększa się znacznie, gdy zostaną wstrzyknięte do podrażnionego (napromieniowanego) ustroju. [18] Wydaje się, że odnalezienie MAPC jest dotychczas największym sukcesem w poszukiwaniu komórek do przeszczepu i przyszłościowej transplantologii. Mają duży potencjał i nie przekształcają się w nowotwory, są relatywnie łatwe do hodowli i mogą być pozyskane od samego pacjenta. Dalsze badania powinny udoskonalić techniki ich pozyskiwania, namnożenia i manipulowania ich właściwościami.

Zamienić umysł w ciało

Przez długi czas uważano, że neurogeneza u ssaków była ograniczona do okresu embrionalnego oraz krótkiego czasu po porodzie. Dzisiaj jednak wiemy, że neurony są nieprzerwanie wymieniane lub dodawane w niektórych regionach mózgu dorosłych ssaków, w tym człowieka. Neurony te są dostarczane przez samoodnawialne, multipotencjalne nerwowe komórki macierzyste, które dają również początek astrocytom i oligodendrocytom. Wyszczególniono dwie główne populacje nerwowych komórek macierzystych: komórki **ependymalne** oraz **astrocyty strefy podkomorowej**. [19] Do końca nie wiadomo, czy obie populacje dzielą wspólną początkową linię, czy też są niezależne.

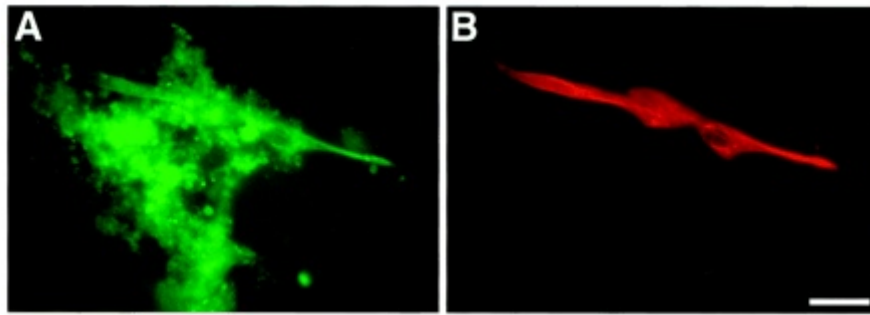
Potencjał nerwowych komórek macierzystych udowodniono śledząc ich losy prowadzące do **wykształcenia komórek krwiotwórczej części zrzębu**. Nerwowe komórki dostarczone z dorosłych myszy były utrzymywane w hodowli jako specyficzne neurosfery - agregaty komórek swobodnie pływające w pożywce. Mogły być w ten sposób efektywnie namnożone. Taką mieszaninę komórek wstrzyknięto myszy, która uprzednio została napromieniowana z prawie śmiertelnym skutkiem. Dostarczone komórki były w stanie **zregenerować szpik kostny** i doprowadzić do wznowienia produkcji krwinek. [20]

Ta sama grupa naukowców przeprowadziła doświadczenie polegające na wstrzyknięciu nerwowych komórek macierzystych do mięśni szkieletowych, co doprowadziło do **przekształcenia ich w funkcjonalne komórki mięśniowe**. Proces ten zaszedł dzięki sygnałom wysyłanym z sąsiadujących komórek. Co ciekawsze, różnicowanie nerwowych komórek macierzystych w mięśniowe zachodzi nawet spontanicznie w kulturach komórkowych o niskiej gęstości. [21]



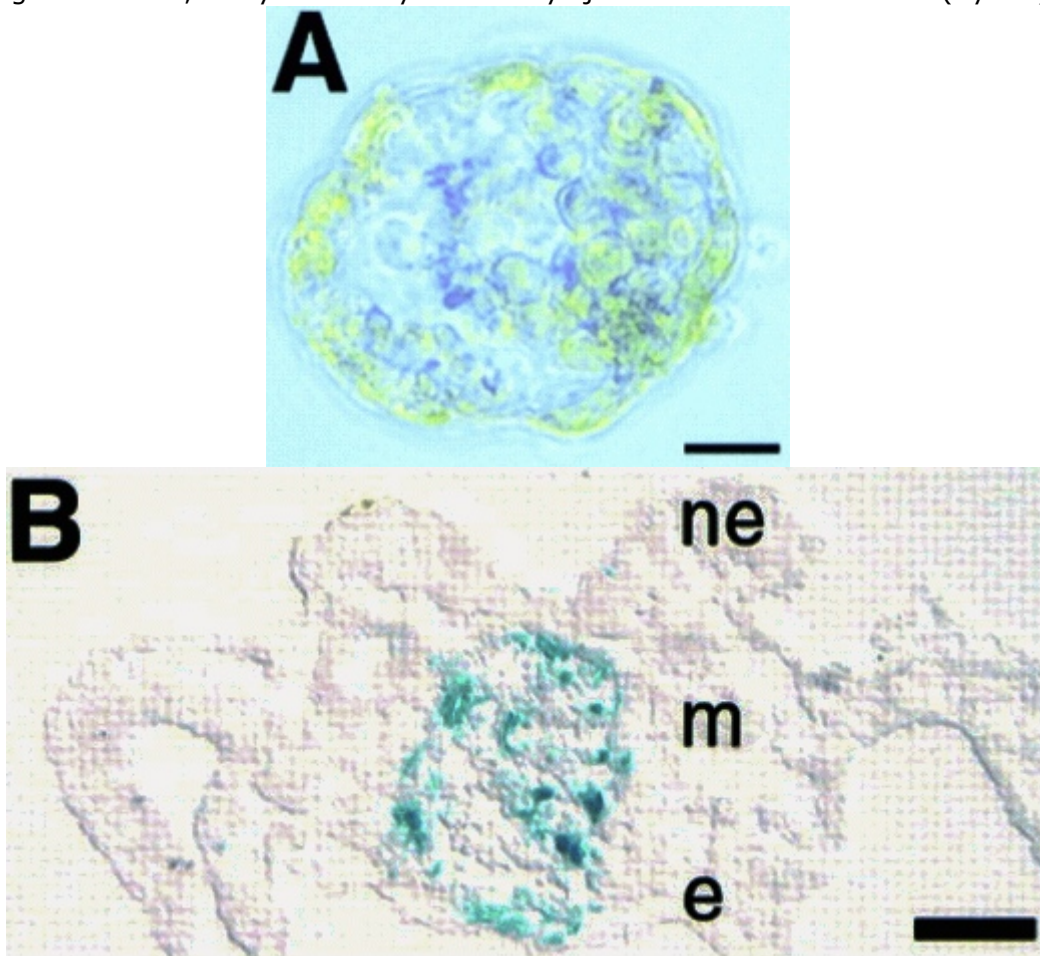
Rycina 3. ASC budują tkankę serca. Macierzyste komórki biorące udział w budowie świecą na zielono, na czerwono świeci znacznik charakterystyczny dla mięśni. Żółty kolor to efekt nakładania się barw. [22] [1]

Jonas Frisen, specjalista w dziedzinie ASC z Karolinska Institutet w Sztokholmie, wraz ze współpracownikami prześledził losy neuronalnych komórek macierzystych umieszczonych w tworach emboidalnych — wystawionych na wiele sygnałów międzykomórkowych i potwierdził również **różnicowanie w komórki mięśniowe serca** (Ryc. 3) oraz **komórki mięśni szkieletowych**. (Ryc. 4) [22]



Rycina 4. Różnicowanie nerwowych komórek macierzystych w mięśniowej. Panel A przedstawia specyficzny dla neuronów zielono fluorescujący barwnik. Po zmianie długości światła fotografia przedstawia czerwone wybarwienie charakterystycznego markera komórek mięśniowych. [22] [1]

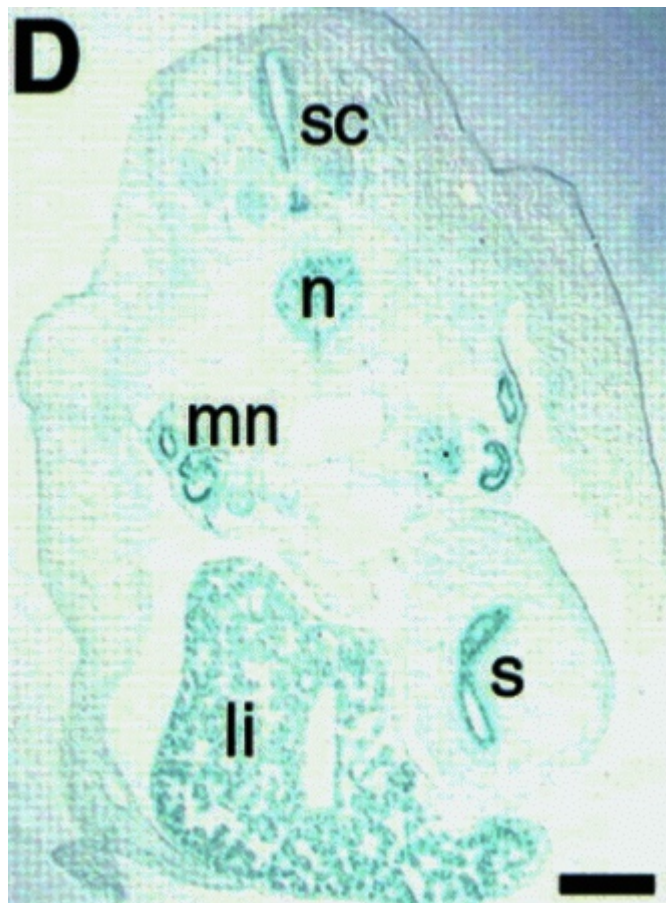
Seria innych eksperymentów polegała na **wstrzyknięciu nerwowych komórek macierzystych do kurzych i mysich embrionów**. Komórki macierzyste śledzono za pomocą specjalnego znacznika, który można było zauważyć jako niebieskie barwienie. (Ryc. 5)



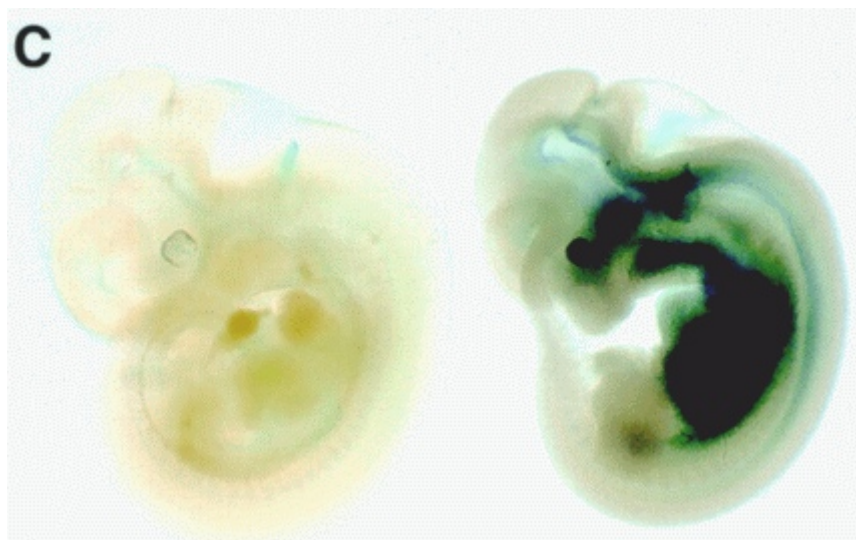
Rycina 5. Wybarwione na niebiesko nerwowe komórki rozpoczynają swoją wędrówkę po wstrzyknięciu do embrionu mysiego (A) i kurczego (B). Na zdjęciu oznaczono warstwy: ne – neuroektoderma, m – mezoderma i e – endoderma. [22] [1]

W obu przypadkach komórki potomne z iniekcji **znalazły się w wielu tkankach gospodarza** wystawione na działanie różnych czynników stymulujących do różnicowania. Okazało się, że **zintegrowały się one całkowicie z nowymi tkankami**, będąc morfologicznie nierozróżnialne. Jedynie dzięki specjalnym znacznikom udało się je zidentyfikować (Ryc. 6 i 7). Dały one **początek tkankom takim jak wątroba, komórki mięśniowe czy epiderma, czyli komórkom należącym do wszystkich trzech warstw**

zarodkowych.[22]



Rycina 6. Stadium embrionalne kury (przekrój poprzeczny) z wybarwionymi na niebiesko komórkami macierzystymi. Na zdjęciu zaznaczono m.in.: sc - rdzeń kręgowy, n - struna grzbietowa, li - wątroba, s - żołądek. [22] [1]



Rycina 7. Porównanie mysiego embrionu: po lewej normalny embrion, po prawej chimera po wstrzyknięciu nerwowych komórek macierzystych. Niebieskie i ciemnozielone kolory wykrywają ich obecność. [22] [1]

Co siedzi jeszcze pod skórą?

Okazuje się, że komórki skórne - **fibroblasty** biorą udział w formowaniu nowych **włókien mięśniowych**, po transplatacji do regenerującego się mięśnia.[24]

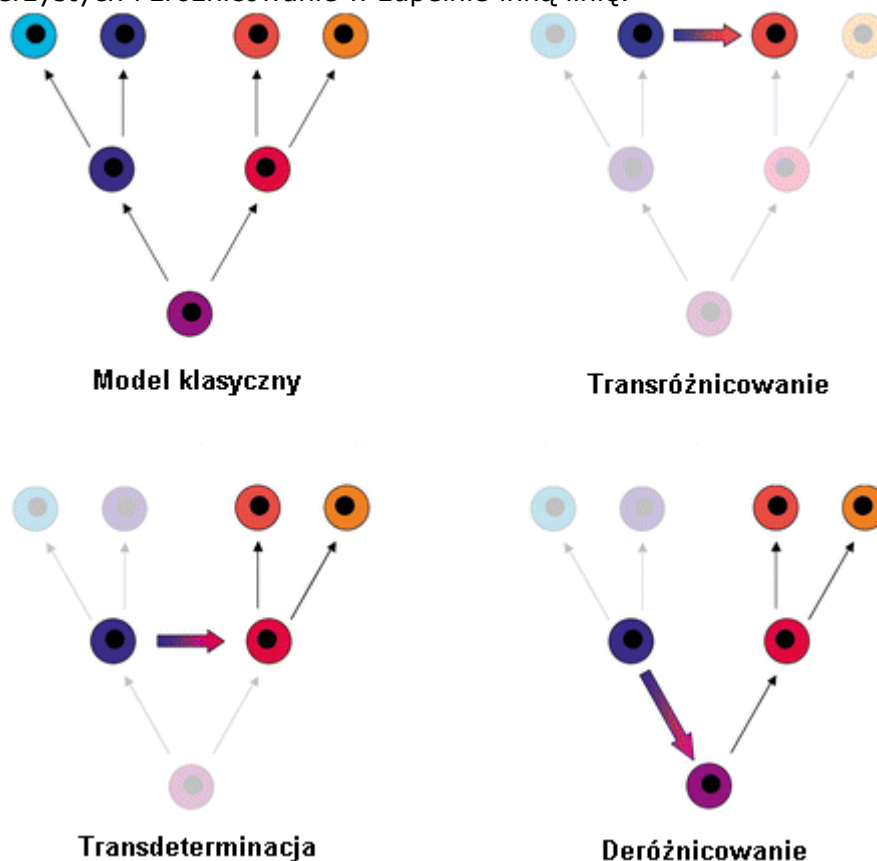
W Europie prowadzi się już **próby kliniczne regeneracji ludzkiego rdzenia**

kręgowego po urazach. Komórki macierzyste pobierane są z **komory nosowej i przeszczepiane w region uszkodzonego rdzenia** podczas jednego zabiegu chirurgicznego. Terapia wydaje się obiecująca w rekonwalescencji niedawnych urazów.

Podsumowanie: wielka szansa czy złudne nadzieje?

Powyższe badania podważyły długo panujący dogmat o braku zdolności przekształcania dorosłych komórek macierzystych w linie komórkowe niespecyficzne dla danej tkanki. Uważano, że komórki przechodzą przemiany wyłącznie w jednym kierunku bez możliwości zmiany losu. Rozwój badań nad tą kwestią spowodował spore sukcesy i mnóstwo publikacji. O ile **większość doświadczeń została przeprowadzona na myszach**, istnieją również przypadki sugerujące podobny fenomen w takich organizmach jak **muszka owocowa czy człowiek**.

Według **klasycznego modelu** komórka dzieli się podążając ścisłą drogą pomiędzy kolejnymi pokoleniami komórek, prowadząc do powstania dwóch potomnych komórek macierzystych — prekursorów, które dalej odpowiednio stymulowane zamieniają się w dwie niezależne, wyspecjalizowane linie komórkowe. Według Jonasa Frisena wyróżnić można trzy główne drogi niespodziewanej zmiany losu komórek macierzystych.[23] (Ryc. 8) Pierwszym z nich jest **transróżnicowanie** (ang. *transdifferentiation*), które zachodzi, kiedy w pełni zróżnicowana komórka przejmuje fenotyp innej zróżnicowanej komórki, często bez podziału. Inny proces zwany transdeterminacją (ang. *transdetermination*) polega na zmianie właściwości pomiędzy dwiema komórkami macierzystymi bądź prekursorami. Trzecia droga to deróżnicowanie (ang. *dedifferentiation*), czyli zmiana prekursora w pierwszą generację komórek macierzystych i zróżnicowanie w zupełnie inną linię.



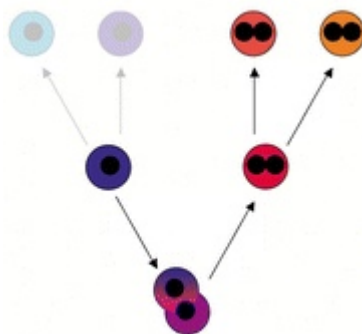
Rycina 8. Proponowane rodzaje dróg ku zmianie tożsamości komórkowej.
[23] [2]

W ostatnich latach pojawiły się również wątpliwości świadczące o innym charakterze notowanych przemian i sprowokowały dyskusję nad **interpretacją wyników**. Okazuje się, że część procesów uważana za plastyczność komórek macierzystych mogła być przypisana zupełnie innym, niedawno poznanym procesom.

Po pierwsze, wiele doświadczeń prowadzonych było w **warunkach nienaturalnych**,
Racjonalista.pl

często czysto eksperymentalnych — na przykład ASC wstrzyknięte zostały do zwierzęcych embrionów. Ich celem była raczej wnikliwa analiza samych komórek niż symulacja warunków fizjologicznych. **Problem w tym, że nie wszystko co działa *in vitro* będzie działać *in vivo*.** Wielu naukowców podważa również **naturalne istnienie MAPC**, które wydają się jednym z najbardziej znaczących sukcesów w poszukiwaniu plastyczności u ASC. Uważa się, że mogą one **być skutkiem hodowli**, nie ma jednoznacznego dowodu, że występują one *in vivo*. [1] Poza tym większość znaczących efektów zaobserwowana została w **warunkach patologicznych**, po podrażnieniu, uszkodzeniu lub osłabieniu ustroju. Czy fakt **wymuszonej adaptacji** wstrzykniętych komórek nie przekłamuje zbyt entuzjastycznych wyników? Przypadki **plastyczności ASC podczas normalnego rozwoju** są znacznie mniej liczne, jednak obecne — na przykład nerwowa ektoderma daje początek mezodermalnym pochodnym, innym przykładem są płytki epidermalne, zgrubienia prymitywnej skóry, które mogą powstać z leżącej poniżej warstwy nerwowej.

Istnieje kilka sugestii w jaki sposób pewne procesy mogą przekłamać wyniki doświadczeń. Jedną z nich jest **niehomogeniczność źródła** — jest bardzo prawdopodobne, że komórki używane do doświadczeń mogły zawierać nie tylko komórki jednego rodzaju. Na przykład komórki szpiku kostnego użyte do iniekcji mogły zawierać rezydujące w nim prekursorzy mięśniowych czy wątrobowych komórek.. Innym powodem nadinterpretacji może być **zbyt intensywne namnażanie** komórek na pożywkach — mogą one tworzyć wtedy odrębne linie i posiadać zupełnie inną charakterystykę. Wreszcie wspomniana wyżej **fuzja komórek** może być w dużym stopniu mylnie identyfikowana z plastycznością ASC. Proces ten polega na zlaniu się dwóch komórek, które są w stanie przywrócić fizjologiczną równowagę poprzez **odrzućcie nadkompletu chromosomów**. Jednak **marker genetyczny może pozostać** i wskazywać, że komórka macierzysta uległa zróżnicowaniu. W rzeczywistości zaś nastąpiło połączenie komórek, które bynajmniej nie świadczy o plastyczności badanych komórek macierzystych. (Ryc. 9)



Rycina 9. Przykład fuzji komórek, która może być przyczyną błędnej identyfikacji i przypisaniu komórkom macierzystym plastyczności. [23] [2]

Naukowcy uważają, że na obecnym etapie nowe badania powinny być przyjmowane na równi z **entuzjazmem jak i sceptycyzmem**. Nie jesteśmy na razie w stanie stwierdzić jednoznacznie, czy wyniki badań są rzeczywistym dowodem na plastyczność dorosłych komórek macierzystych, czy artefaktem na skutek wyżej wspomnianych procesów. Badania nad komórkami macierzystymi są obecnie jedną z najbardziej atrakcyjnych dziedzin w biologii eksperymentalnej, możemy spodziewać się więc znacznych postępów jeszcze w tej dekadzie. Naukowcy mają w swoim ręku potężne narzędzia jakie ofiaruje im biologia molekularna, należy się tylko zastanowić jak je użyć. Wydaje się, że problem etyczny związany z manipulacjami genetycznymi pozostanie przez jeszcze długi czas nierozwiązany, dlatego przełomowe odkrycia w kwestii ASC są bardzo pożądane i powinny pogodzić obie strony konfliktu, łącząc je w jeden cel: dobro ludzkości.

*

Literatura:

- [1] Orkin S.H. and Morrison S.J, Stem-cell competition, *Nature* Vol 418, 4 July 2002
- [2] Vladimir Mironov et al., Organ printing: computer-aided jet-based 3D tissue engineering, *Trends Biotechnol.* 2003 Apr;21(4):157-61
- [3] Celeste Biever, UN postpones global human cloning ban, *New Scientist* 07 Nov 2003
- [4] Andy Coghlan, Europe backs embryonic stem cell research, *New Scientist* 19 Nov 2003
- [5] Alexandra Goho, Stem cells enable paralysed rats to walk, *New Scientist* 03 July 2003
- [6] Peter Adlhous, Can they rebuild us?, *Nature* Vol 410 5 April 2001

- [7] Ferrari G et al., Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors., *Science* 1998, 279:1528-30
- [8] Gussoni E et al., Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation, *Nature* 1999, 401:390-4
- [9] Orlic D et al., Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium, *Nature* 2001, 10:701-5
- [10] Fraser J.K et al., Adult stem cell therapy for the heart, *Int. J. Biochem. & Cell Biol.* 36 (2004) 658-666
- [11] Petersen VE et al., Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells., *Science* 1999, 284:1168-70
- [12] Alison MR et al., Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells., *Nature* 2000, 406:257
- [13] Theise ND et al., Liver from bone marrow in humans, *Hepatology* 2000, 32:11-16
- [14] Horwitz EM et al., Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nature Medicine* 1999, 5: 309-13
- [15] Kopen GC, Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains., *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:10722-16
- [16] Brazelton TR et al., From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice., *Science* 2000, 290:1775-79
- [17] Mezey E et al., Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated *in vivo* from bone marrow., *Science* 2000, 290:1779-1782
- [18] Yueha Jijang et al., Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow., *Nature* Vol 418, 4 July 2002
- [19] Diana Clarke and Jonas Frisen, Differentiation potential of adult stem cells, *Current opinion in Genetics & Development* 2001, 11:575-80
- [20] Bjornson CR et al., Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells *in vivo*., *Science* 1999, 283:534-537
- [21] Galli R et al., Skeletal myogenic potential of human and mouse neural stem cells. *Nature Neuroscience*, 2000, 3:986-991
- [22] Diana Clarke and Jonas Frisen, Generalized Potential of Adult Neural Stem Cells, *Science* 2000, Vol 288: 1660-63
- [23] Jonas Frisen, Stem Cell Plasticity?, *Neuron* 2002, Vol. 35, 415-18
- [24] Pye D, Watt DJ., Dermal fibroblasts participate in the formation of new muscle fibres when implanted into regenerating normal mouse muscle, *J Anat.* 2001 Feb; 198(Pt 2):163-73.

Przypisy:

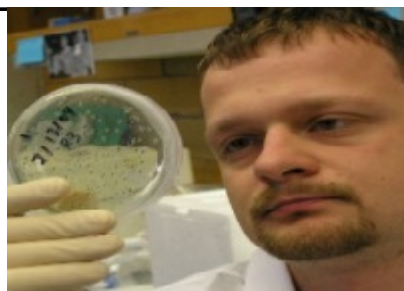
[1] Przedrukowane i zmodyfikowane za zgodą autora oraz wydawcy z "Generalized Potential of Adult Neural Stem Cells", by Diana Clarke and Jonas Frisen, *Science* 2000, Vol 288: 1660-63, Copyright © 2000 AAAS ([Ref # 04-0977w](#)).

UWAGA: Czytelnicy mogą przeglądać oraz pobierać powyższy materiał tylko do celu prywatnego, niekomercyjnego użytku. Powyższy materiał jest chroniony przez prawo autorskie, nie może być reprodukowany, rozpowszechniany, modyfikowany, adaptowany, przedstawiany albo sprzedawany w całości lub częściach bez uprzedniego zezwolenia wydawcy.

[2] Przedrukowane i zmodyfikowane z: "Stem Cell Plasticity?" by Jonas Frisen, *Neuron* 2002, Vol. 35, 415-18, Copyright © 2002, za zgodą Elsevier. ([Ref # HW/jb/jun04.j016](#))

Marcin Klapczyński

Ukończył biologię molekularną na Uniwersytecie Adama Mickiewicza w Poznaniu. Pracuje jako Research Specialist in Health Science w Department of Anatomy and Cell Biology na University of Illinois w Chicago. Zajmuje się molekularnymi podstawami rozwoju komórek receptorowych w błędniku. Jego laboratorium współpracuje z NASA, badając wpływ stanu nieważkości na



funkcjonowanie narządu percepcji równowagi. Specjalizuje się w ekspresji białek 'od zera', hodowlach linii komórkowych, symulacji in vitro procesów zachodzących w komórkach. Jego pasją jest teoria ewolucji, w szczególności ewolucja systemów biochemicznych i pochodzenie życia we Wszechświecie.

[Pokaż inne teksty autora](#)

(Publikacja: 12-06-2004 Ostatnia zmiana: 19-06-2004)

[Oryginał.](http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,3443) (<http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,3443>)

Contents Copyright © 2000-2008 by Mariusz Agnosiewicz
Programming Copyright © 2001-2008 Michał Przech

Autorem tej witryny jest Michał Przech, zwany niżej Autorem.
Właścicielem witryny są Mariusz Agnosiewicz oraz Autor.

Żadna część niniejszych opracowań nie może być wykorzystywana w celach komercyjnych, bez uprzedniej pisemnej zgody Właściciela, który zastrzega sobie niniejszym wszelkie prawa, przewidziane w przepisach szczególnych, oraz zgodnie z prawem cywilnym i handlowym, w szczególności z tytułu praw autorskich, wynalazczych, znaków towarowych do tej witryny i jakiegokolwiek ich części.

Wszystkie strony tego serwisu, wliczając w to strukturę podkatalogów, skrypty JavaScript oraz inne programy komputerowe, zostały wytworzone i są administrowane przez Autora. Stanowią one wyłączną własność Właściciela. Właściciel zastrzega sobie prawo do okresowych modyfikacji zawartości tej witryny oraz opisu niniejszych Praw Autorskich bez uprzedniego powiadomienia. Jeżeli nie akceptujesz tej polityki możesz nie odwiedzać tej witryny i nie korzystać z jej zasobów.

Informacje zawarte na tej witrynie przeznaczone są do użytku prywatnego osób odwiedzających te strony. Można je pobierać, drukować i przeglądać jedynie w celach informacyjnych, bez czerpania z tego tytułu korzyści finansowych lub pobierania wynagrodzenia w dowolnej formie. Modyfikacja zawartości stron oraz skryptów jest zabroniona. Niniejszym udziela się zgody na swobodne kopiowanie dokumentów serwisu Racjonalista.pl tak w formie elektronicznej, jak i drukowanej, w celach innych niż handlowe, z zachowaniem tej informacji.

Plik PDF, który czytasz, może być rozpowszechniany jedynie w formie oryginalnej, w jakiej występuje na witrynie. **Plik ten nie może być traktowany jako oficjalna lub oryginalna wersja tekstu, jaki zawiera.**

Treść tego zapisu stosuje się do wersji zarówno polsko jak i angielskojęzycznych serwisu pod domenami Racjonalista.pl, TheRationalist.eu.org oraz Neutrum.eu.org.

Wszelkie pytania prosimy kierować do redakcja@racjonalista.pl