

Komórki macierzyste

Część I – wprowadzenie

Karolina Archacka

Streszczenie:

Komórki macierzyste mają wyjątkowe właściwości wśród wszystkich komórek organizmu: są zdolne zarówno do samoodnawiania własnej populacji, jak i różnicowania się w wyspecjalizowane komórki. Ze względu na te właściwości komórki macierzyste odgrywają kluczową rolę w procesach rozwoju zarodkowego i płodowego, podczas wzrostu organizmu, a także odpowiadają za regenerację tkanek u dorosłych osobników. Komórki macierzyste klasyfikowane są ze względu na pochodzenie (zarodkowe, płodowe, organizmów dorosłych) lub ze względu na zdolność do przekształcania się w różne rodzaje komórek (komórki totipotencjalne, pluripotencjalne, multipotencjalne, unipotentne). Niniejszy artykuł przedstawia ogólne wiadomości dotyczące komórek macierzystych i stanowi wprowadzenie do kolejnych publikacji, które dotyczyć będą pluripotencjalnych komórek macierzystych oraz komórek macierzystych dorosłych organizmów..

Słowa kluczowe: komórki macierzyste, samoodnawianie się komórek, różnicowanie się komórek, regeneracja tkanek, medycyna regeneracyjna, Nagroda Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny

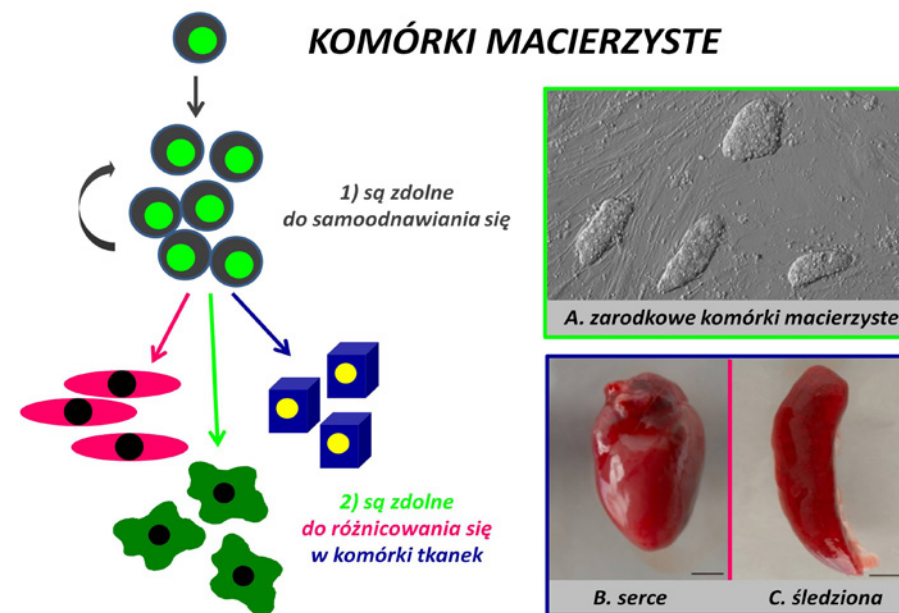
otrzymano: 4.02.2013; przyjęto: 22.02.2013; opublikowano: 4.03.2013



dr Karolina Archacka: Zakład Cytologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; kcza@biol.uw.edu.pl

Wstęp

Komórki macierzyste to jeden z „najgorętszych” terminów biologicznych ostatnich lat. O komórkach macierzystych można przeczytać lub usłyszeć w mediach. W poradniach medycznych i innych instytucjach dostępne są poświęcone im ulotki, a w czasopiśmie reklamowane są kosmetyki zawierające komórki macierzyste. Szum medialny wokół komórek macierzystych wzrósł się w ostatnich miesiącach w związku z tym, że w 2012 r. laureatami Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny zostali Shinya Yamanaka i John Gurdon. Badania tych naukowców doprowadziły do uzyskania komórek macierzystych określanych jako indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (*induced pluripotent stem (cells)* – iPS). Pięć lat wcześniej, w 2005 r., Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny uhonorowany został Martin Evans, naukowiec, który uzyskał inny rodzaj komórek macierzystych – zarodkowe komórki macierzyste (*embryonic stem (cells)* – ES). Komórkom



Ryc. 1. Właściwości komórek macierzystych (wszystkie ryciny – opracowanie własne)

Zdolność komórek macierzystych do samoodnawiania się jest niezbędna do utrzymania ich puli w organizmie na odpowiednim poziomie. Na zdjęciu A widoczne są kolonie zarodkowych komórek macierzystych powstałe w wyniku ich szybkich podziałów. Dzięki zdolności komórek macierzystych do różnicowania się powstają różne rodzaje wyspecjalizowanych komórek budujących tkanki i narządy organizmu, np. serce (zdjęcie B) czy śledzionę (zdjęcie C).

ES oraz komórkom iPS poświęcony będzie kolejny artykuł z niniejszej serii. Tymczasem zapraszamy do świata fascynujących komórek macierzystych! W tym i w kolejnych artykułach spróbujemy odpowiedzieć na szereg pytań dotyczących tych niezwykłych komórek.

Jakie cechy mają komórki macierzyste?

Komórki macierzyste obecne są w organizmie na różnych etapach jego rozwoju, począwszy od stadium zarodka przez okres życia płodowego aż do dorosłości. Bez względu na to, na którym etapie życia organizmu

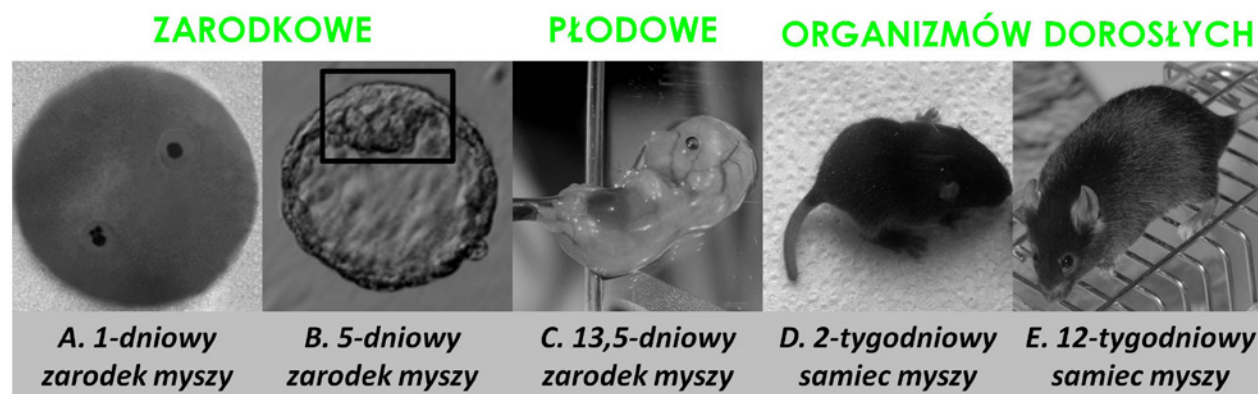
występują, wszystkie komórki macierzyste muszą wykazywać dwie właściwości, tzn. muszą być zdolne do samoodnawiania własnej populacji, a także do różnicowania się. Co to oznacza? Podczas rozwoju organizmu dochodzi do stopniowej specjalizacji budujących go komórek, dzięki czemu mogą one pełnić określone funkcje, np. neurony odpowiadają za przenoszenie impulsów nerwowych, a czerwone krwinki za transport tlenu w organizmie. Stopniowej specjalizacji komórek najczęściej towarzyszy ograniczenie lub utrata zdolności do podziałów komórkowych, określana także jako zdolność do proliferacji. O komórkach macierzystych, nawet tych obecnych w dorosłych organizmach, mówi się, że zachowują niezróżnicowany charakter i zdolność do samoodnawiania własnej populacji. Oznacza to, że w wyniku podziałów komórek macierzystych mogą powstać takie same niezróżnicowane komórki (ryc. 1). Drugą właściwością komórek macierzystych jest ich zdolność do przekształcania się w wyspecjalizowane komórki, określana jako potencjał komórek macierzystych do różnicowania się (ryc. 1).

Czy wszystkie komórki macierzyste są takie same?

Komórki macierzyste różnią się pod względem potencjału do różnicowania się, co stało się podstawą ich klasyfikacji i wyróżnienia czterech grup tych komórek (ryc. 2):

- komórki totipotencjalne to takie komórki macierzyste, z których mogą powstać wszystkie rodzaje komórek i tkanek budujących organizm, a także struktury pozazarodkowe, takie jak błony płodowe czy łożysko. Przykładem macierzystej komórki totipotencjalnej jest zygota, jednokomórkowy zarodek powstający w wyniku zapłodnienia oocyty przez plemnik, z którego może powstać w pełni

KOMÓRKI MACIERZYSTE dzielą się na komórki:



Ryc. 2. Klasyfikacja komórek macierzystych

Komórki macierzyste klasyfikowane są ze względu na pochodzenie (górny panel) lub potencjał do różnicowania (dolny panel). Zdjęcie B przedstawia zarodek myszy na stadium blastocysty, w którym dochodzi do implantacji (zagnieżdżenia się) zarodka w macicy matki. W blastocystyce można wyróżnić dwie grupy komórek o różnych właściwościach. Na „obwodzie” zarodka znajduje się trofoblast, którego komórki dadzą początek błonom płodowym otaczającym zarodek, natomiast skupisko komórek zaznaczone czarną ramką określane jest jako węzeł zarodkowy blastocysty. Z komórek tych stopniowo formowane będzie ciało zarodka. Komórki zlokalizowane w węźle zarodkowym blastocysty są pluripotencjalne i to z nich uzyskiwane są wspomniane wcześniej komórki ES.

wykształcony osobnik, a także wszystkie struktury pozazarodkowe, niezbędne do jego prawidłowego rozwoju;

- komórki pluripotencjalne wykazują zdolność do utworzenia wszystkich rodzajów komórek i tkanek budujących organizm. Od komórek totipotencjalnych odróżnia je to, że nie tworzą struktur pozaza-

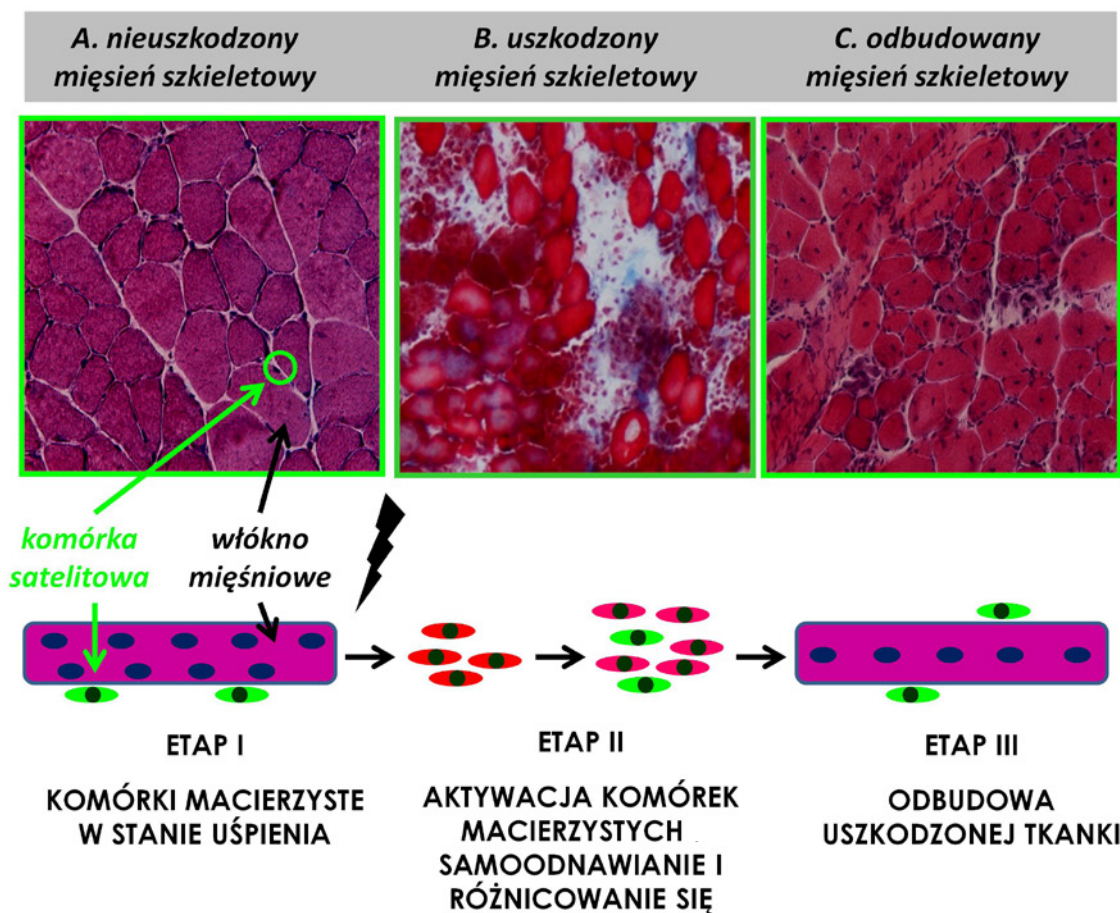
rodkowych, a więc mają nieco mniejszy potencjał do różnicowania się. Do komórek pluripotencjalnych zaliczane są wspomniane wcześniej komórki ES oraz komórki iPS;

- komórki multipotencjalne to komórki macierzyste zdolne do przekształcania się w różne rodzaje wyspecjalizowanych komórek, ale mających wspólne

pochodzenie. Co to oznacza? Podczas rozwoju zarodkowego formowane są trzy listki zarodkowe, tj. ektoderma, endoderma i mezoderma. Na dalszych etapach rozwoju z listków tych powstają określone rodzaje komórek i tkanek. Przykładowo, z ektodermy pochodzą komórki nerwowe, z endodermy – komórki budujące wątrobę, zaś z mezodermy – komórki krwi czy mięśnie szkieletowe. Najczęściej przyjmuje się, że komórki multipotencjalne to takie komórki macierzyste, z których pochodzą komórki i tkanki wywodzące się z tego samego listka zarodkowego;

- komórki unipotentne mają najbardziej ograniczony potencjał do różnicowania się spośród wszystkich komórek macierzystych. Przyjmuje się, że komórki te są zdolne do przekształcania się tylko w jeden, określony rodzaj wyspecjalizowanych komórek.

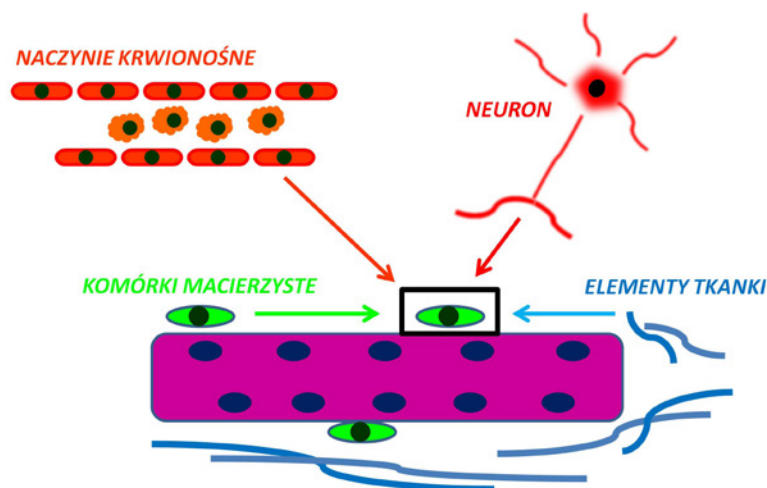
Komórki macierzyste mogą być także rozróżniane ze względu na pochodzenie. Wówczas dzieli się je na komórki zarodkowe, płodowe i komórki macierzyste organizmów dorosłych (ryc. 2). Oba sposoby klasyfikacji komórek macierzystych (ze względu na potencjał do różnicowania się lub ze względu na pochodzenie) częściowo się uzupełniają. Przyglądając się ryc. 2 można zauważyć, że komórki macierzyste budujące zarodki (zygota, komórki węzła zarodkowego blastocysty) lub z nich pochodzące (np. komórki ES) to komórki totipotencjalne. Z komórek tych może powstać – na drodze rozwoju zarodkowego i płodowego – w pełni rozwinięty osobnik. W płodach występują komórki multipotencjalne, z których powstają określone tkanki i narządy, np. tkanka tłuszczowa i mięśnie szkieletowe wywodzące się z mezodermy. Powstawanie poszczególnych tkanek i narządów wymaga obecności odpowiednich komórek multipotencjalnych lub unipotentnych, przypisanych do danej tkanki. Komórki



Ryc. 3. Zachowanie komórek macierzystych w trakcie regeneracji na przykładzie mięśni szkieletowych

Mięśnie szkieletowe zbudowane są z wielojądrowych włókien mięśniowych. Każdemu z nich towarzyszy kilka komórek macierzystych mięśni szkieletowych, nazywanych komórkami satelitowymi.

W warunkach fizjologicznych komórki satelitowe obecne w mięśniu pozostają w stanie uśpienia (etap I, komórki w kolorze zielonym). Po uszkodzeniu mięśnia komórki satelitowe ulegają aktywacji (etap II, komórki w kolorze czerwonym) i dzielą się. Część powstałych komórek przekształca się w komórki mięśni szkieletowych nazywane mioblastami (komórki w kolorze różowym), zaś reszta pozostaje w stanie nie-różnicowanym (komórki w kolorze zielonym) i odtworzy pulę komórek satelitowych w mięśniu. Wyspecjalizowane mioblasty w kilkuetapowym procesie utworzą wielojądrowe włókna mięśniowe, dzięki czemu struktura uszkodzonego mięśnia zostanie odtworzona (etap III). W odbudowanych mięśniach włóknom ponownie będą towarzyszyły komórki satelitowe.



Ryc. 4. Elementy niszy komórek macierzystych

Do czynników wpływających na właściwości komórek znajdujących się w niszy należą m.in. inne komórki obecne w danej niszy (np. komórki macierzyste, zielona strzałka) lub pozostające z nią w kontakcie (np. neurony, czerwona strzałka), a także substancje produkowane przez komórki i elementy tkanki (niebieska strzałka). Do niszy docierają także sygnały hormonalne, dostarczane np. przez krew (pomarańczowa strzałka).

multipotencjalne obecne są także w organizmach dorosłych, choć w organizmach tych dominują unipotentne komórki macierzyste, określane także jako tkankowo specyficzne komórki macierzyste. Mimo że ich potencjał do różnicowania się jest najmniejszy wśród wszystkich rodzajów komórek macierzystych, unipotentne komórki macierzyste są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania tkanek i narządów u dorosłych organizmów.

Na czym polega rola komórek macierzystych w dorosłych organizmach?

Komórki macierzyste obecne w dorosłych organizmach znajdują się zwykle w tzw. stanie uśpienia, co oznacza, że nie dzielą się i pozostają nieaktywne meta-

bolicznie. Jeśli jednak dana tkanka czy narząd zostaną uszkodzone, komórki macierzyste ulegają aktywacji (ryc. 3). Uszkodzenie tkanki lub narządu może być spowodowane czynnikami mechanicznymi, termicznymi, chemicznymi, a także rozwojem choroby. W takiej sytuacji komórki macierzyste rozpoczynają podziały komórkowe, tworząc nowe komórki macierzyste lub przekształcając się w wyspecjalizowane komórki budujące daną tkankę lub narząd. Dzięki temu uszkodzona tkanka lub narząd mogą zostać stopniowo odbudowane i odzyskać, przynajmniej w części, swoje właściwości. Proces ten określany jest jako regeneracja tkanek/narządów. Odo-

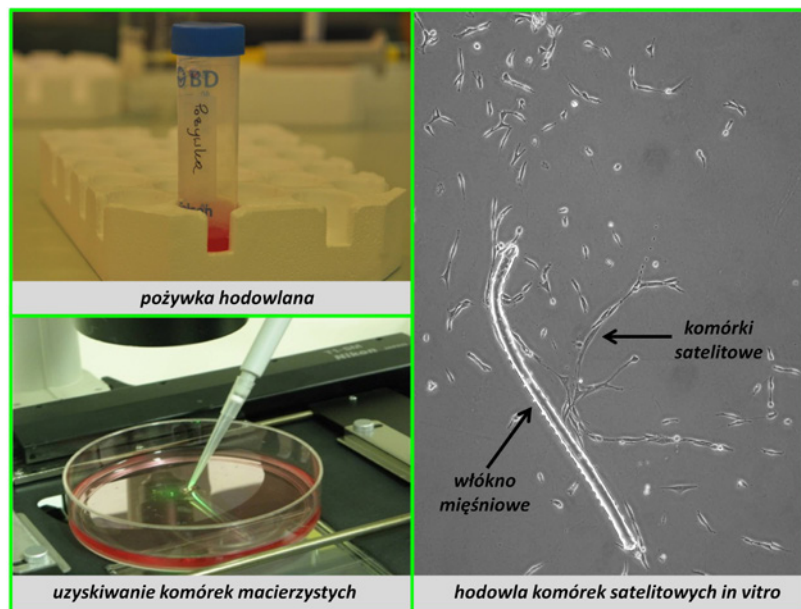
wienie puli komórek macierzystych zlokalizowanych w danej tkance czy narządzie umożliwia zajęcie kolejnej rundy regeneracji, jeśli dojdzie do ponownego uszkodzenia lub postępu w rozwoju choroby.

Komórki macierzyste są obecne w wielu tkankach i narządach dorosłych organizmów. U człowieka obecność komórek macierzystych stwierdzono m.in. w mózgu, rogówce oka, szpiku kostnym, mięśniach szkieletowych, jelicie oraz wątrobie. Ich występowanie w niektórych tkankach i narządach wymaga jeszcze weryfikacji i stanowi przedmiot badań naukowych. Miejsce w organizmie, w którym zlokalizowane są komórki macierzyste poszczególnych tkanek określane jest jako ich nisza. Na komórki macierzyste znajdujące się w niszy oddziałuje szereg czynników biologicznych i środowiskowych, które wpływają na ich właściwości i zacho-

wanie (ryc. 4). Rola niszy polega na ochronie komórek macierzystych poprzez fizyczne oddziaływania, a także dostarczanie sygnałów niezbędnych do właściwego funkcjonowania komórek macierzystych w warunkach fizjologicznych oraz po uszkodzeniu tkanki.

Czy komórki macierzyste można hodować w warunkach laboratoryjnych?

W obecnych czasach wiele rodzajów komórek macierzystych można z powodzeniem wyizolować z organizmu i utrzymywać je w hodowli *in vitro*. Oczywiście, wymaga to zapewnienia komórkom właściwych warunków hodowli (ryc. 5). Poza zastosowaniem odpowiedniej dla danego rodzaju komórek pożywki hodowlanej, właściwa hodowla komórek macierzystych poza organizmem wymaga często spełnienia dodatkowych wymogów, np. dostarczenia warstwy komórek, które będą odżywiały komórki macierzyste, czy pokrycia powierzchni, na których będą hodowane komórki macierzyste, specjalnymi substancjami. Optymalizacja warunków hodowli komórek macierzystych pozwala na znaczące zwiększenie ich liczby po wyizolowaniu z organizmu. Dzięki temu możliwe jest prowadzenie badań naukowych dotyczących m.in. charakterystyki określonego rodzaju komórek macierzystych, sprawdzenia roli wybranych genów w regulacji ich właściwości czy określenia wpływu różnych substancji (np. składników leków, kosmetyków) na cechy hodowanych komórek macierzystych. Wydajna i prawidłowa hodowla jest także często konieczna do uzyskania odpowiedniej liczby komórek macierzystych lub uzyskanych z nich wyspecjalizowanych komórek do transplantacji w celu łagodzenia lub leczenia chorób degeneracyjnych. Ale to już pieśń przyszłości i temat na następny artykuł...



Ryc. 5. Hodowla komórek macierzystych *in vitro*

Komórkom macierzystym, podobnie, jak wszystkim komórkom hodowanym poza organizmem, muszą zostać dostarczone niezbędne składniki odżywcze, takie jak glukoza, białka czy sole mineralne. Mieszanina odpowiednio dobranych składników do hodowli komórek określana jest jako pożywka hodowlana. Komórki macierzyste przeznaczone do hodowli *in vitro* mogą być uzyskiwane z fragmentów tkanek pobranych np. podczas biopsji, a następnie rozdrobionych mechanicznie lub inkubowanych w obecności odpowiednich enzymów. Zdjęcie po prawej przedstawia komórki satelitowe, które migrują z włókna mięśniowego wyizolowanego z mięśnia szkieletowego.

Niniejszy artykuł może być pomocny przy realizacji wymagań **podstawy programowej z biologii** dla szkół ponadgimnazjalnych w zakresie rozszerzonym:

treści nauczania VI.8.6 oraz VI.8.8 – Uczeń przedstawia sposoby i cele otrzymywania komórek macierzystych oraz dyskutuje problemy etyczne związane z rozwojem inżynierii genetycznej i bio technologii, w tym przedstawia kontrowersje towarzyszące badaniom nad klonowaniem terapeutycznym człowieka i formułuje własną opinię na ten temat.

Literatura

Niniejszy artykuł zawiera ogólne informacje na temat komórek macierzystych, dlatego pominięto odwołania do literatury przedmiotu. Poniżej zamieszczono spis dodatkowej, polecanej literatury:

Publikacje w języku polskim:

- Archacka K, Grabowska I, Ciemerych MA (2010). Indukowane komórki pluripotencjne – nadzieje, obawy i perspektywy. *Postępy Biologii Komórki* 37, 41-62.
- Archacka K, Moraczewski J, Grabowska I (2010). Udział niemięśniowych komórek macierzystych w regeneracji mięśni szkieletowych. *Postępy Biologii Komórki* 37, 187-207.
- Ciemerych MA (2008). Zarodkowe komórki macierzyste – w poszukiwaniu pluripotencji. *Postępy Biologii Komórki* 35, 203.
- Ciemerych MA (2009). Polowanie na wszechmocne komórki. *Wiedza i Życie* 8/209.
- Witkowska A, Ciemerych MA, Suwińska A (2010). Ludzkie zarodkowe komórki macierzyste – regulacja pluripotencji i różnicowania. *Postępy Biologii Komórki* 37, 23-40.

Publikacje w języku angielskim:

- Czyż J, Wiese C, Rolletschek A, Błyszczuk P, Cross M, Wobus AM (2003). Potential of embryonic and adult stem cells *in vitro*. *Biol Chem.* 384(10-11), 1391-409.
- Lanza, R. (red). *Essentials of stem cell biology*, 2009, *Elsevier*.
- Mimeault M, Hauke R, Batra SK. (2007). Stem cells: a revolution in therapeutics-recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies. *Clin Pharmacol Ther.* 82(3):252-64.
- Murry CE, Keller G. (2008). Differentiation of embryonic stem cells to clinically relevant populations: lessons from embryonic development. *Cell* 132(4):661-80.
- Regenerative Medicine oraz Stem Cells Basics – raporty dostępne na stronie NIH (National Institute of Health, Narodowy Instytut Zdrowia Stanów Zjednoczonych)
- http://stemcells.nih.gov/staticresources/info/scireport/pdfs/regenerative_medicine_2006.pdf
- <http://stemcells.nih.gov/StaticResources/info/scireport/pdfs/SCprimer2009.pdf>

Stem cells. Part I – introduction

Karolina Archacka

Stem cells are unique among other cells building organism as they are able both to self-renew and to differentiate into specialized cells. For this reason they play pivotal role during embryonic and fetal development as well as in the growing organisms. In adults stem cells play crucial role in tissue regeneration. Stem cells are classified in terms of their origin (embryonic, fetal, and adult stem cells) or regarding their potential for differentiation into various types of cells (totipotent, pluripotent, multipotent, and unipotent stem cells). The article presents general information about stem cells and serves as an introduction to the next two publications describing pluripotent and adult stem cells, respectively.

Key words: stem cells, cell self-renewal, cell differentiation, tissue regeneration, regenerative medicine, Nobel Prize in physiology or medicine