

Komórki macierzyste – przyszłość medycyny regeneracyjnej

MARIUSZ Z. RATAJCZAK

Dzięki postępom nauki człowiek sięgnął u progu trzeciego tysiąclecia po technologii, które do tej pory były przypisywane Istotom Najwyższym. Rozwój fizyki doprowadził do zgłębienia tajników energii jądrowej, rozwój nauk biologicznych i genetyki przybliżył tajemnice powstawania organizmów i ich regeneracji, wprowadzając ludzkość w fascynujący świat komórek macierzystych i medycyny regeneracyjnej. Założeniem medycyny regeneracyjnej jest wykorzystanie komórek macierzystych w terapii uszkodzonych narządów i tkanek. Uważa się, że przeszczepianie całych narządów będzie w przyszłości coraz częściej zastępowane przeszczepami zawiesiny komórek macierzystych, ukierunkowanych dla danego narządu, które będą miały za zadanie regenerację/odbudowę uszkodzonych narządów. Szczególne nadzieje na wykorzystanie terapeutyczne komórek macierzystych wiąże się z takimi schorzeniami, jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, parkinsonizm, cukrzyca, dystrofia mięśniowa, toksyczne uszkodzenia wątroby i nerek. Wydaje się, że człowiek zaczyna sięgać coraz bardziej po upragniony klucz do długowieczności.

Najbardziej charakterystyczną cechą komórki macierzystej jest jej zdolność do samoodnawiania i różnicowania się w coraz to bardziej ukierunkowane narządowo komórki potomne. Dorosły ssak rozwija się z najwcześniejszej komórki macierzystej, jaką jest zapłodniona komórka jajowa (zygota). Obliczono, że z zapłodnionej zygoty (KMT) po około 47 podziałach powstaje podczas rozwoju embrionalnego łącznie $\sim 10^{14}$ komórek należących do 200 różnych rodzajów komórek tworzących tkanki i narządy ciała człowieka. Ogromny potencjał komórek macierzystych i ich ważna rola w codziennej regeneracji tkanek (m.in. tkanki krwiotwórczej, naskórka czy nabłonka jelitowego), powodują, że nie powinno dziwić, iż komórki te stały się przedmiotem żywego zainteresowania klinicystów.

Koncepcja wykorzystania komórek macierzystych w klinice pojawiła się w pierwszej w hematologii. Od około 40 lat wykorzystuje się krwiotwórcze komórki macierzyste w leczeniu szeregu chorób układu krwiotwórczego. Coraz częściej stosuje się również komórki macierzyste naskórka w leczeniu oparzeń skóry lub dla usprawnienia procesu gojenia się owrzodzeń troficznych kończyn. Zaawansowana jest również technologia pozyskiwania fibroblastów szpiku kostnego – tzw. macierzystych komórek mesenchymalnych – w leczeniu ubytków kostnych. Wspólną cechą komórek macierzystych krwiotwórczych, naskórka lub mesenchymalnych jest stosunkowo duża łatwość ich pozyskiwania. Przeciwnie, ze zrozumiałych względów etycznych i technicznych, znacznie trudniej jest uzyskać od zdrowych dawców komórki macierzyste innych tkanek i narządów, jak np. mięśni szkieletowych, mięśnia sercowego, wątroby, wysepek trzustki lub ośrodkowego układu nerwowego, w ilościach pozwalających na ich potencjalne wykorzystanie terapeutyczne.

W ostatnich latach pojawiły się koncepcje wykorzystania bardziej prymitywnych pluripotencjalnych komórek macierzystych (PKM), które mają zdolność różnicowania się we wszystkie komórki organizmu. Wykorzystanie PKM w medycynie klinicznej wzbudziło na świecie spore nadzieje na rozwój nowych metod leczniczych, ale jednocześnie spowodowało szereg dyskusji i emocji natury religijno-etycznej. Problem wykorzystania tych komórek jest różnie postrzegany przez różne religie, gdyż dotyka problemu początku ży-

cia człowieka, który jest różnie interpretowany przez różne główne religie świata. Próbując otrzymać wczesno-rozwojowe PKM zbliżamy się bowiem bardzo blisko do wczesnej rozwojowo komórki macierzystej, która może rozwinąć się w dorosłego osobnika. W ten sposób nauka dotyka dogmatów: na jakim etapie embriogenezy zaczyna się życie.

PKM mogą być potencjalnie pozyskiwane z zarodków jak i otrzymanych z dorosłych tkanek.

– *Pluripotencjalne komórki macierzyste izolowane z zarodków (embrionalne)*. Komórki takie można pozyskać z rozwijającego się zarodka, wykorzystując np. zamrożone wczesne „nadliczbowe” zarodki przechowywane w klinikach, gdzie wykonywane jest zapłodnienie *in vitro*. Zarodki takie są tkankowo odmienne od potencjalnego biorcy komórek i będą różnicowały się w komórki z innym zestawem antygenów układu zgodności tkankowej niż potencjalny biorca. Trudno sobie wyobrazić biorąc pod uwagę względy etyczne, że otrzymywałoby się takie zarodki dla konkretnego pacjenta „na zamówienie” od biologicznych rodziców.

– *Pluripotencjalne komórki macierzyste uzyskiwane w wyniku klonowania terapeutycznego*. Strategia klonowania terapeutycznego polega na utworzeniu *in vitro* komórki zwanej klonotą, która jest równa pod względem potencjału rozwojowego zygocie. Do pozbawionej jądra komórki jajowej wprowadza się jądro dojrzałej komórki somatycznej (np. jądro fibroblastu lub limfocyty), która ma pełen diploidalny garnitur chromosomalny. Powstająca klonota będzie miała geny kodujące układ zgodności tkankowej, zgodny z komórką, od której pochodziło jądro. Należy nadmienić, że szereg emocji natury etycznej budzi potencjał rozwojowy klonoty, gdyż po umieszczeniu w macicy może ona, podobnie jak zygota, dać początek nowemu osobnikowi. Powoduje to duże opory natury etycznej, gdyż stwarza podstawy tzw. klonowania reprodukcyjnego. PKM otrzymane z zwierzęcych klonot tworzą ponadto po przeszczepie nowotwory (potwórniaki).

– *Indukowane PKM (ind-PKM)*. Komórki te są uzyskiwane w wyniku transformacji hodowanych *in vitro* dojrzałych komórek somatycznych. Transformację uzyskuje się genami kodującymi czynniki transkrypcyjne kluczowe dla rozwoju komórek embrionalnych (np.: Oct-4, Nanog, Klf4, c-myc). Można tak uzyskać transformowaną komórkę, która ma szereg właściwości PKM (m.in. różnicuje się w komórki pochodzące ze wszystkich trzech listków zarodkowych). Ind-PKM niestety również powodują powstawanie potwórniaków i strategia otrzymywania tych komórek wymaga jeszcze wielu badań.

– *PKM izolowane z dojrzałych tkanek – tzw. małe komórki macierzyste przypominające komórki embrionalne (ang. very small embryonic-like stem cells – VSELs)*. Komórki te są zdeponowane w tkankach podczas rozwoju embrionalnego jako populacja PKM. VSELs, wykazują ekspresję szeregu markerów komórek pluripotencjalnych, w tym SSEA-4, Oct-4, Rex-1 i Rif-1, na poziomie zarówno mRNA, jak i białka. Izolowane z mysiego szpiku kostnego bądź ludzkiej krwi pępowinowej, w badaniach z zastosowaniem elektronowego mikroskopu transmisyjnego, mają cechy charakterystyczne dla komórek embrionalnych, takie jak obecność dużego jądra komórkowego otoczonego