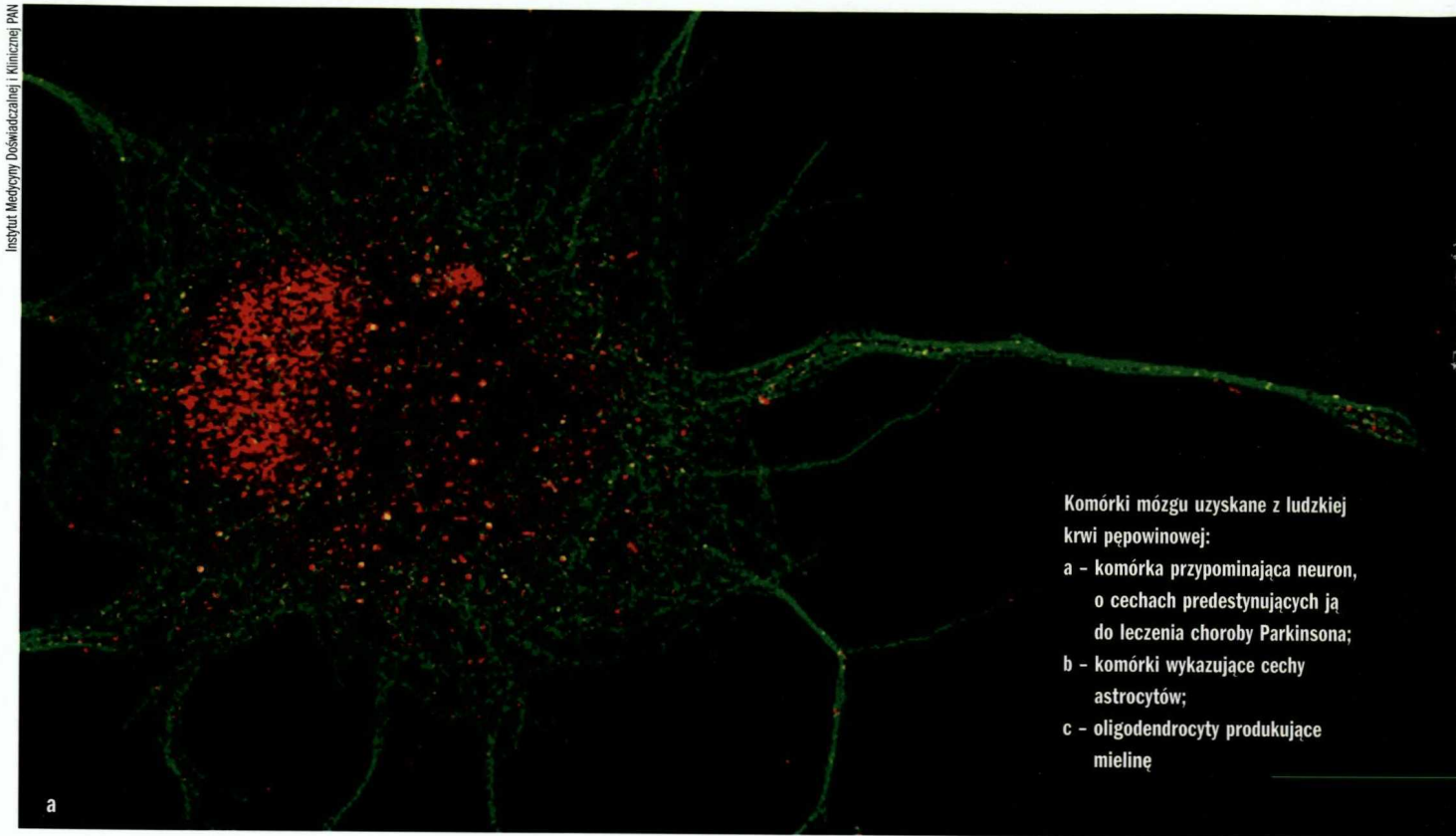


Komórki macierzyste



Krew pępowinowa dla mózgu

**LEONORA BUŻAŃSKA,
BARBARA ŁUKOMSKA,
KRYSTYNA DOMAŃSKA-JANIK**

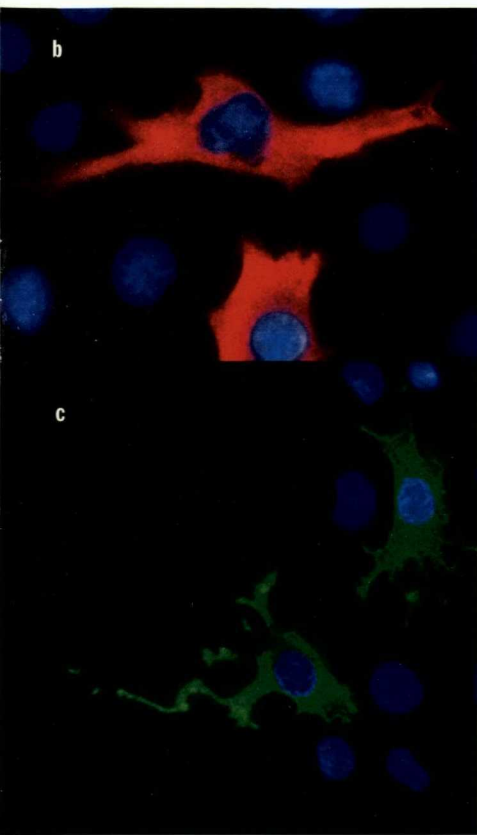
Institut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
Polskiej Akademii Nauk, Warszawa
buzanska@cmdik.pan.pl
bluk@cmdik.pan.pl
kd-j@cmdik.pan.pl

Krew pępowinowa nie staje się bezużyteczna po urodzeniu dziecka. W przyszłości może służyć ludziom jako źródło „części zamiennych”

Nie znamy dziś sposobu leczenia takich schorzeń neurodegeneracyjnych, jak choroby Alzheimera czy Parkinsona. Komórki macierzyste zastosowane w terapii pozwalają żywić pewne nadzieje. Mają one zdolność do samoodnawiania się poprzez ciągłe podziały oraz do przekształcania się w dojrzałe komórki określonych tkanek i narządów. W organizmach dorosłych zwierząt i ludzi są obecne m.in. w szpiku kostnym, mięśniach szkieletowych, wątrobie, naskórku i siatkówce. Komórki macierzy-

ste mogą być tam źródłem nowych komórek, które wymienią utracone wskutek procesów fizjologicznych, urazów i chorób. Badania prowadzone w ciągu ostatniego dziesięciolecia wykazały, że nawet dojrzałe tkanki nerwowe ssaków (przez długi czas uważane za niezdolne do regeneracji) mają wewnętrzne zasoby takich komórek. Wydaje się, że komórki macierzyste obecne w centralnym układzie nerwowym mogłyby umożliwić leczenie patologii mózgowych: od zaburzeń neurodegeneracyjnych po uszkodzenia pourazowe. Nie znamy jednak metod pobudzających je do wytwarzania w chorym mózgu liczby neuronów wystarczającej do skutecznej terapii, a ich izolacja w celu namnożenia *in vitro* również nie jest możliwa. Istnieją jednak inne źródła pozyskiwania neuralnych komórek macierzystych.

Niedawno wykazano, że komórki macierzyste szpiku kostnego i krwi pępowinowej mogą stanowić źródło komórek nerwowych. Ludzka krew pępowinowa ma przy tym przewagę nad szpikiem kostnym m.in. dlatego, że można ją pozyskiwać w sposób niekontrowersyjny i nieinwazyjny, a odpowiedź immunologiczna organizmu na podanie krwi pępowinowej jest niewielka.



Odległy cel

Niestety komórki prekursorowe układu nerwowego, tak jak i inne ukierunkowane tkankowo komórki macierzyste, w hodowli *in vitro* po pewnej liczbie podziałów przestają się dzielić i spontanicznie różnicują się. Jedną z przyczyn tego zjawiska może być tzw. asymetria podziałów komórek macierzystych, pochodzących z tkanek somatycznych. W wyniku podziałów z somatycznej komórki macierzystej powstaje jedna komórka, która jest kopią komórki macierzystej i jedna komórka już „ukierunkowana” w dalszym rozwoju. Dzieli się ona i specjalizuje w odpowiedzi na sygnały zarówno pochodzenia we-

wnątrzkomórkowego, jak i z otaczającego ją środowiska. W niszach mózgu zapewnia to utrzymanie stałej puli komórek macierzystych, natomiast *in vitro* prowadzi to do starzenia się i zamierania hodowli komórkowej. Problemem pozostaje więc stworzenie takich warunków, by hodowla macierzystych komórek somatycznych mogła rozwijać się w sposób nieograniczony w laboratorium (podobnie jak dzielące się symetrycznie komórki macierzyste zarodków). Pozwoliłoby to na opracowanie stabilnych i dobrze zdefiniowanych linii komórkowych, niezbędnych dla dalszych badań podstawowych oraz celów terapeutycznych.

Lata zamiast miesięcy

Badania *in vitro* przeprowadzone przez nasz zespół wykazały nieznaną wcześniej plastyczność komórek pochodzących z ludzkiej krwi pępowinowej. Wyselekcjonowana frakcja tych komórek ujawniła cechy podobne do cech macierzystych komórek izolowanych z mózgu. Poddane działaniu odpowiednich czynników (RA i BDNF), różnicowały się w różne typy komórek o cechach molekularnych typowych dla neuronów, astrocytów i oligodendrocytów. W hodowli laboratoryjnej krwi pępowinowej występują unoszące się swobodnie, nieprzylegające do podłoża skupiska komórek. W ich obrębie komórki różnicują się aktywując geny i produkując białka typowe dla komórek nerwowych. Niestety, hodowle takie nie przeżywają dłużej niż 3 miesiące. Jednak z tych samych komórek, wystawio-

nych na dłuższe działanie czynników wywołujących mitozę i poddanych dalszej hodowli w obecności surowicy, wyprowadziliśmy stabilną linię ludzkich neuralnych komórek macierzystych. Tę hodowlę udaje się nam utrzymać nieprzerwanie już przez ponad 3 lata. Komórki te zachowują swój normalny wzór chromosomalny i niezmienną zdolność do samoodnawiania się. W kulturze laboratoryjnej bez dodatku surowicy tworzą, unoszące się w toni, nieodróżnicowane skupiska komórek o kształcie sfer, przypominające te uzyskiwane z ludzkiego mózgu. Dalsze różnicowanie, z użyciem określonych substancji czynnych (RA, BDNF i dBcAMP), prowadziło do pojawienia się bardziej wyspecjalizowanych typów komórek nerwowych, których ubytki są charakterystyczne dla chorób neurodegeneracyjnych.

„Macierzystość” w genach

Molekularne mechanizmy leżące u podstaw decyzji rozwojowych komórek macierzystych – o mnożeniu się czy o różnicowaniu w komórki nerwowe – nie są jeszcze jasne. Jednak w przypadku nerwowych komórek macierzystych, uzyskanych z mózgu i z zarodków, udokumentowano zasadniczą rolę co najmniej trzech systemów przekazywania sygnałów, które warunkują zdolność komórek macierzystych do samoodnowy. W naszych badaniach testowaliśmy aktywność, w przybliżeniu 33 tys. genów, w neuralnych komórkach macierzystych otrzymanej przez nas linii, uzyskanych z ludzkiej krwi pępowinowej oraz we frakcji kontrolnej (świeżo izolowanych komórek jednojądrzastych krwi pępowinowej). Wykazano, że w porównaniu z komórkami kontrolnymi, uaktywnionych zostało ponad 90 % genów typowych dla komórek neuralnych i macierzystych, w tym wiele genów uczestniczących w przekazywaniu sygnałów koniecznych do utrzymania „macierzystości”. Wyniki uzyskane przez nasz zespół wskazują, że stałe podziały neuralnych komórek macierzystych badanej linii mogą być wynikiem aktywacji określonych szlaków (LIF, WNT i NOTCH). Nie wiemy jeszcze, czy cząsteczki uczestniczące w tych szlakach sygnałowych powstrzymują asymetryczne podziały i przez to sprzyjają samoodnowie i długotrwałemu utrzymywaniu się macierzystych komórek neuralnych pochodzących z krwi pępowinowej. Wyniki badań nad komórkami macierzystymi uzyskanymi z mózgu zwierząt mogą pośrednio na to wskazywać. ■

Chcesz wiedzieć więcej?

Bużańska L., Machaj E. K., Zablocka B., Pojda Z., Domańska-Janik K. (2002). Human cord blood - derived cells attain neuronal and glial features *in vitro*. *J Cell Sci.* 115, 2131-2138.

Corti S., Locatelli F., Strazzer S., Guglieri M., Comi G. P. (2003). Neuronal generation from somatic stem cells: current knowledge and perspectives on the treatment of acquired and degenerative central nervous system disorders. *Curr Gene Ther.* 3, 247-72.