

Z prof. Mariuszem Z. Ratajczakiem
z Uniwersytetu w Louisville, ekspertem w dziedzinie
badań nad zastosowaniem komórek macierzystych,
rozmawia Tomasz Dawidziuk.



foto: T. Dawidziuk

Medycyna regeneracyjna rzeczywistość i science-fiction

Co to są komórki macierzyste?

Komórki macierzyste dają początek wszystkim tkankom naszego organizmu. Wspólną ich cechą jest zdolność do samoodnawiania. W ich podziale występuje pewna hierarchia. Najwcześniejszą komórką macierzystą jest komórka totipotencjalna, czyli taka, która ma zdolność do różnicowania w kierunku wszystkich tkanek zarodka i łożyska. Powstajemy właśnie z takiej najwcześniejszej komórki macierzystej, a jest nią zapłodniona komórka jajowa. Podczas rozwoju daje ona początek komórkom pluripotencjalnym, czyli takim, które tworzą wszystkie tkanki zarodka, ale nie mogą już tworzyć łożyska. Najbardziej zróżnicowane spośród komórek macierzystych są komórki ukierunkowane tkankowo. Zapoczątkowują one jedną linię komórkową, np. komórek krwi, mięśni lub tkanki nerwowej.

Jaką funkcję pełnią one w organizmie człowieka?

Komórki macierzyste ukierunkowane tkankowo pozostają w naszych orga-

*Żyjemy tak długo, jak długo
nasze komórki macierzyste
są w stanie regenerować nasze
tkanki i narządy*

nizmach na całe życie, pomagając odtworzać tkanki i narządy. Przykładem ciężkiej pracy komórek macierzystych jest nabłonek jelitowy, który wymienia się w całości co 48 – 72 godziny. Natomiast naskórek, o powierzchni około

1,76 m², całkowicie regeneruje się co dwa tygodnie. W niektórych narządach regeneracja zachodzi znacznie wolniej i w mniej spektakularny sposób, co wcale nie umniejsza roli komórek macierzystych. Istnieją dowody, że mięsień sercowy i tkanka nerwowa w mózgu również się odnawiają. Trudno sobie przecież wyobrazić, żeby jakaś komórka żyła 80 lat.

Czy to znaczy, że te komórki występują w każdym narządzie?

Tak. Doświadczenia wykonane przez mój zespół badawczy wykazały, że w dorosłych tkankach znajdują się również te najwcześniejsze rozwojowo komórki pluripotencjalne. Opisałiśmy je jako małe komórki, przypominające komórki embrionalne (very small embryonic-like cells – VSELs). Namnażanie i różnicowanie tych komórek jest regulowane przez zmiany ekspresji genów, posiadających

cd. na str. 6 →

cd. ze str. 5 →

tw. piętno genomowe, czyli najprościej mówiąc, odziedziczony materiał genetyczny.

Jaki związek mają komórki macierzyste z procesem starzenia?

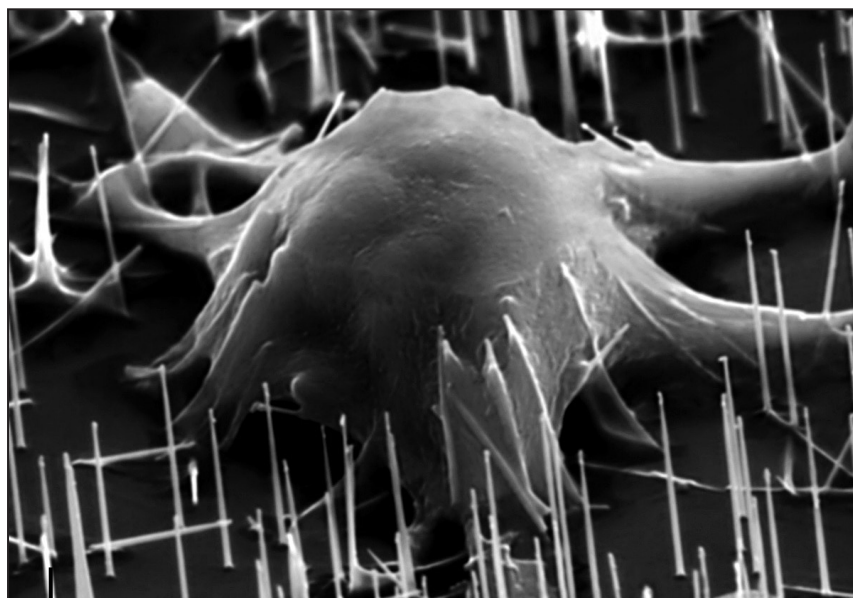
W pewnym uproszczeniu można powiedzieć, że żyjemy tak długo, jak długo nasze komórki macierzyste są w stanie w optymalny sposób regenerować nasze tkanki i narządy. Szczególną rolę odgrywają wspomniane komórki VSELs, które według mnie są rezerwą komórek ukierunkowanych tkankowo dla dorosłego organizmu.

dzono pierwsze przeszczepy krwiotwórcze. W początkowym okresie komórki macierzyste pobierano ze szpiku. Obecnie do przeszczepów krwiotwórczych pozyskuje się je również z mobilizowanej krwi obwodowej oraz z krwi pępowinowej. Podczas przeszczepu krwiotwórczego wymienia się uszkodzony szpik lub wadliwy układ immunologiczny na nowy. Szpik pochodzi z komórek macierzystych, pobranych od dawcy zgodnego tkankowo, natomiast do przeszczepów autologicznych pobiera się komórki własne pacjenta, tylko że jeszcze przed rozpoczęciem terapii.

o podłożu autoimmunologicznym, np. w toczniu rumieniowatym układowym czy w cukrzycy typu I. Nowe metody leczenia to próba „resetowania” układu immunologicznego, który atakuje komórki własnego organizmu.

Czy stosuje się jeszcze jakieś komórki macierzyste?

Są prowadzone próby namnażania komórek macierzystych naskórka do pokrywania oparzeń skóry. Pionierski w tej metodzie jest



Komórka macierzysta w dużym powiększeniu, rekonstrukcja 3D wraz z podłożem hodowlanym. Pochodzi z zarodka myszy (*Mus musculus* L.). Udostępnione dzięki uprzejmości Conklin Lab/Gladstone Institute.

Komórki macierzyste próbuje się podawać w zawale mięśnia sercowego, udarze mózgu, uszkodzeniach rdzenia kręgowego, stwardnieniu bocznym zanikowym

ośrodek krakowski. Opracowano tam sposób izolacji tych komórek, ich namnażania oraz przyklejenia na rany oparzeniowe (dosłownie), po zawieszeniu w odpowiednich klejach organicznych. Również tak zwane komórki mezenchymalne, czyli macierzyste dla tkanki łącznej, są wykorzystywane przy leczeniu ubytków kostnych czy uszkodzeń chrząstki stawowej. Próbuje się także podawać komórki macierzyste w przypadkach: zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, uszkodzeniach rdzenia kręgowego, stwardnienia bocznego zanikowego i w wielu innych jednostkach chorobowych. Jesteśmy świadkami narodzin nowej dziedziny klinicznej, jaką jest medycyna regeneracyjna.

Czy trudno jest uzyskać komórkę, która będzie odtwarzać konkretny narząd?

W medycynie regeneracyjnej największe nadzieje wiąże się z tzw. komórkami pluripotencjalnymi, które mogą być pozyskiwane m.in. z zarodków. Na świecie toczy się dyskusja, czy lepiej wykorzystywać w terapii komórki izolowane z zarodków, tj. komórki embrionalne, czy też komórki pluripotencjalne, pozyskiwane z dorosłych tkanek. Jak nietrudno się domyślić, komórką, która jest cenna w ujęciu medycyny regeneracyjnej, np. w leczeniu niewydolności lewokomorowej po zawale serca, jest komórka pluripotencjalna, dająca początek wielu

Jakie to może mieć znaczenie w medycynie?

Istnieje ścisła korelacja pomiędzy czynnością komórek macierzystych a długością i jakością życia. Można więc śmiało powiedzieć, że do wszelkich zabiegów, podejmowanych w niedalekiej przyszłości i mających na celu wydłużenie życia, będą wykorzystywane komórki macierzyste. Mówi się nawet, że nie będziemy przeszczepiać całych narządów, a tylko pojedyncze komórki, które będą te narządy odtwarzały.

Czy obecnie wykorzystuje się komórki macierzyste?

W praktyce klinicznej używa się komórek macierzystych już od ponad 40 lat (!). Dzięki prof. Donaldowi Thomasowi, laureatowi Nagrody Nobla, pod koniec lat sześćdziesiątych XX wieku przeprowa-

Tak więc „przeszczep szpiku” to już pojęcie historyczne?

Pierwsze zabiegi faktycznie polegały na pobieraniu komórek szpiku od dawcy na drodze wielokrotnych aspiracji jam szpikowych. Stąd ta potoczna nazwa „przeszczep szpiku”. Obecnie podaje się pacjentowi odpowiedni lek, w wyniku działania którego następuje przesunięcie komórek macierzystych szpiku do krwi obwodowej, skąd, metodą cytoforezy, izoluje się je z krwi pacjenta. Wykonuje się również coraz więcej przeszczepów krwiotwórczych, wykorzystując komórki macierzyste, pozyskiwane z krwi pępowinowej. Warto wspomnieć, że one też miały swój początek w mikrośrodkowisku szpiku kostnego. Ostatnio przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych coraz częściej wykonuje się w chorobach



Scenariusz jak z „Gwiezdných Wojen”. Gdyby komuś przyszło do głowy przeprowadzić klonowanie człowieka na większą skalę, mogłyby powstać armie klonów, jak w znanym filmie George’a Lucasa.

różnym tkankom i narządom. Komórki embrionalne z zarodków łatwiej poddają się różnicowaniu w hodowlach komórkowych, natomiast techniki ekspansji komórek pluripotentjalnych, izolowanych z dorosłych tkanek, wymagają jeszcze dopracowania.

Czy izolowanie komórek macierzystych z zarodków jest etycznie zasadne?

Uważam, że próby wykorzystywania komórek izolowanych z zarodków są nieetyczne. Poza tym, o czym się nie mówi, wszelkie takie próby są obciążone ryzykiem powstania guzów o charakterze embrionalnym.

A jednak takie próby są prowadzone.

Tak. Komórki macierzyste embrionalne pozyskuje się z nadliczbowych zarodków, pochodzących z klinik zapłodnienia *in vitro*. Z nich hoduje się tzw. linie ustalone komórek embrionalnych. Są one nieśmiertelne i, tak naprawdę, niektóre z nich stanowią linie o charakterze nowotworowym. Mamy więc tutaj do czynienia z co najmniej dwoma problemami. Z jednej strony pojawia się dylemat natury etycznej, ponieważ dochodzi do wykorzystania komórek, z których miał powstać człowiek, a z drugiej ujawnia się problem nowotworów. Udowodniono, że po wszczepieniu zwierzętom doświadczalnym, np. myszom, komórek macierzystych embrionalnych, w miejscu podania tworzą się potworniaki, czyli guzy zawierające mieszaninę wszystkich tkanek organizmu.

Czy można jakoś rozwiązać ten problem?

Istnieje strategia tzw. klonowania terapeutycznego. Działa ona na razie tylko u zwierząt. Co prawda kilka lat temu pojawiły się doniesienia, że w Korei przeprowadzono klonowanie terapeutyczne u człowieka, jednak okazały się one nieprawdziwe. Nie wiemy dlaczego, wszelkie próby pozyskiwania ludzkich komórek pluripotentjalnych tą drogą kończą się niepowodzeniem.

A coż to takiego klonowanie terapeutyczne?

Klonowanie polega na wszczepianiu dojrzałego jądra komórkowego dawcy, powiedzmy jądra z fibroblastu skóry, do komórki jajowej, z której jądro usunięto. Sama komórka jajowa jest naturalnym inkubatorem, stwarzającym idealne warunki do odróżnicowania jądra pochodzącego z innej komórki. Powstaje coś bardzo zbliżonego do zygoty, czyli pierwszej komórki macierzystej – totipotencjalnej. Z tym, że nie nazywa się ona zygotą, ale klonotą. Teoretycznie mogą z niej powstać: blastocysta, listki zarodkowe oraz komórki macierzyste wszystkich tkanek.

Nie ma odwrotu od medycyny regeneracyjnej. To przyszłość

Wszystkich tkanek, które tworzą człowieka?

Klonota jest, w pewnym sensie, rodzajem zarodka. Jeżeli stworzymy odpowiednie warunki, np. wkładając klonotę do macicy, uzyskamy zabieg zwany klonowaniem reprodukcyjnym. W ten sposób przyszła na świat słynna owieczka Dolly. Istnieje ryzyko, że ktoś wpadnie na chory pomysł i zastosuje taki zabieg u ludzi. Będziemy mieli makabryczny scenariusz, trochę jak z „Gwiezdných Wojen” George’a Lucasa, gdzie były wręcz armie klonów. Być może dlatego głównym obiektem zainteresowania naukowców są obecnie tzw. indukowane komórki pluripotentjalne. Powstają z dojrzałych komórek, które są reprogramowane. Najlepiej zobrazuje to przykład fibroblastu skóry, dojrzałej komórki. Poprzez szereg za-

biegów genetycznych, można ją cofnąć do stanu, w którym będzie do złudzenia przypominała komórkę macierzystą z bardzo wczesnego stadium rozwoju embrionalnego.

Wejźmy głębiej w sferę science-fiction. Czy uda się kiedyś wyhodować cały narząd z indukowanych genetycznie, pluripotentjalnych komórek macierzystych?

Indukowane komórki pluripotentjalne to, być może, temat zastępczy. Unika się w ten sposób kwestii wykorzystania komórek macierzystych pochodzących z zarodków. Jednak w obu rodzajach komórek największym problemem jest transformacja nowotworowa, ponieważ nie mówimy tutaj o indukowaniu komórek, tylko o ich transformacji do wczesnego stadium rozwojowego. Istnieje wiele metod, wiele firm zajmuje się produkowaniem narzędzi do pozyskiwania komórek macierzystych, ale tak naprawdę wszystko jest w powijakach.

Za mało wiadomo?

Jest to miecz obosieczny. Pacjenci często domagają się wykorzystania embrionalnych komórek macierzystych w terapii. Nie zawsze zdają sobie sprawę, że na obecnym poziomie wiedzy nie da się uniknąć poważnego ryzyka.

Kiedy w takim razie fantastyka zmieni się w rzeczywistość?

Jestem głęboko przekonany, że nie ma odwrotu od medycyny regeneracyjnej. To przyszłość. Wierzę, że dzięki wykorzystaniu komórek pluripotentjalnych, izolowanych z dorosłych tkanek, będziemy mogli leczyć szereg schorzeń i powikłań, nękających ludzkość. Szczególnie tych, których występowanie nasila się wraz ze starzeniem organizmu. Jest to wyzwanie XXI wieku. ■