

**WSZYSTKO,
CO TRZEBA WIEDZIEĆ!**

- do czego służą komórki macierzyste?
- czy klonowanie jest etyczne?
- komórki macierzyste a kosmetologia

W WYDAWNICTWO
UNIwersYTETU
ŁÓDZKIEGO

Jonathan Slack

KOMÓRKI MACIERZYSTE

Tłumaczenie Janusz Błasiak i Paulina Tokarz

Original English
language edition by

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

**> KRÓTKIE
WPROWADZENIE**

KOMÓRKI MACIERZyste

> KRÓTKIE
WPROWADZENIE



WYDAWNICTWO
UNIwersytetu
ŁÓDZKIEGO

Jonathan Slack

KOMÓRKI MACIERZYSTE

Tłumaczenie Janusz Błasiak i Paulina Tokarz

Original English
language edition by

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

> KRÓTKIE
WPROWADZENIE

Łódź 2017

Tytuł oryginału: *Stem Cells: A Very Short Introduction*

Rada Naukowa serii *Krótkie Wprowadzenie*

Jerzy Gajdka, Ewa Gajewska, Krystyna Kujawińska Courtney
Aneta Pawłowska, Piotr Stalmaszczyk

Redaktorzy inicjujący serii *Krótkie Wprowadzenie*

Urszula Dzieciatkowska, Agnieszka Kałowska

Tłumaczenie

Janusz Błasiak, Paulina Tokarz

Redakcja

Aurelia Hołubowska

Skład i łamanie

Munda – Maciej Torz

Projekt typograficzny serii

Tomasz Przybył

Stem Cells: A Very Short Introduction was originally published in English in 2012

This translation is published by arrangement with Oxford University Press
Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego is solely responsible for this translation
from the original work and Oxford University Press shall have no liability for any
errors, omissions or inaccuracies or ambiguities in such translation or for any
losses caused by reliance thereon

© Copyright by J. M. W. Slack 2012

© Copyright for this edition by Uniwersytet Łódzki, Łódź 2017

© Copyright for Polish translation by Jausz Błasiak and Paulina Tokarz, Łódź 2017

Publikacja sfinansowana ze środków Wydawnictwa Uniwersytetu Łódzkiego

Wydane przez Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego

Wydanie I. W.07541.16.0.M

Ark. wyd. 6,4; ark. druk. 9,75

Paperback ISBN Oxford University Press: 978-0-19-960338-1

ISBN 978-83-8088-616-2

e-ISBN 978-83-8088-617-9

Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego

90-131 Łódź, ul. Lindleya 8

www.wydawnictwo.uni.lodz.pl

e-mail: ksiegarnia@uni.lodz.pl

tel. (42) 665 58 63

Spis treści

Spis ilustracji	7
Przedmowa	9
1. Czym są komórki macierzyste?	11
2. Zarodkowe komórki macierzyste	31
3. Personalizowane pluripotencjalne komórki macierzyste	47
4. Potencjalne terapie z zastosowaniem pluripotencjalnych komórek macierzystych	63
5. Somatyczne komórki macierzyste	85
6. Współczesna terapia somatycznymi komórkami macierzystymi	103
7. Oczekiwania realne i nierealne	121
Słowniczek	133
Polecane lektury	143
Indeks	147

Spis ilustracji

1 Koncepcja komórki macierzystej	14
Reprodukcja ryc. 13.5 z J.M.W. Slack, 2005, <i>Essential Developmental Biology</i> , 2nd edn, Blackwell, Oxford	
2 Komórki rosnące w hodowli tkankowej	19
Dzięki uprzejmości Michaela W. Davidsona z Molecular Expressions	
3 Zarodki człowieka w stadium preimplantacyjnym	33
Dzięki uprzejmości Kim Stelzig i Meri Firpo, Uniwersytet Minnesoty, Instytut Komórek Macierzystych	
4 Kolonia zarodkowych komórek macierzystych człowieka w hodowli	34
Dzięki uprzejmości Lucasa Gredera, Uniwersytet Minnesoty, Instytut Komórek Macierzystych	
5 Właściwości mysich zarodkowych komórek macierzystych	35
Zmieniona ryc. 10.13 z J.M.W. Slack, 2005, <i>Essential Developmental Biology</i> , 2nd edn, Blackwell, Oxford	
6 Przykład procedury kontrolowanego różnicowania zarodkowych komórek macierzystych człowieka	42
7 Procedury stosowane w klonowaniu ssaków	51
Reprodukcja ryc. 2.2 z J.M.W. Slack, 2005, <i>Essential Developmental Biology</i> , 2nd edn, Blackwell, Oxford	
8 Procedura tworzenia indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPS)	55
Reprodukcja ryc. 3 z J.M.W. Slack oraz J.R. Dutton, 2012, <i>Induced pluripotent stem cells and the prospects for cardiac cell therapy</i> , [w:] <i>Coronary Heart Disease: Clinical, Pathological, Imaging and Molecular Profiles</i> , ed. Z. Vlodaver, Springer Science+Business Media, New York. Dzięki uprzejmości Springer Science+Business Media	
9 Mysie komórki iPS	56
Dzięki uprzejmości Jamesa Duttona, Uniwersytet Minnesoty, Instytut Komórek Macierzystych	
10 Kolonia komórek iPS człowieka	58
Dzięki uprzejmości Lucasa Gredera, Uniwersytet Minnesoty, Instytut Komórek Macierzystych	

11 Komórki macierzyste jelit	88
Reprodukcja ryc. 4 z E. Fuchs, 2009, <i>The tortoise and the hare: slow-cycling cells in the stem cell race</i> , „Cell” 137, 811–819	
12 Przekrój poprzeczny przez nabłonek jelitowy myszy oglądany pod mikroskopem	89
a) Dzięki uprzejmości AbCAM plc.	
b–d) Reprodukcja ryc. 5c–e w N. Barker <i>et al.</i> , 2007, <i>Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5</i> , „Nature” 449, 1003–1007.	
Przedruk za zgodą Macmillan Publishers Ltd	
13 Metoda określania „narodzin” komórki na podstawie poziomu ^{14}C	98
Reprodukcja ryc. 3 z K.L. Spalding <i>et al.</i> , 2005, <i>Retrospective birth dating of cells in humans</i> , „Cell” 122, 133–143. Za zgodą Elsevier	
14 Historyczny przeszczep skóry z myszy białej do przegrowanej	105
Reprodukcja płytki 64, s. 1029 z J.M. Main oraz R.T. Prehn, 1955, <i>Successful skin homografts after the administration of high dosage X-radiation and homologous bone marrow</i> , „Journal of the National Cancer Institute” 15, 1023–1029.	
Za zgodą Oxford University Press	
15 Obraz mikroskopowy pokazujący przekrój przeszczepionej skóry u osoby poparzonej	113
Reprodukcja ryc. 10–12, s. 610 z C.C. Compton <i>et al.</i> , 1989, <i>Skin regenerated from cultured epithelial autografts on full thickness burn wounds from 6 days to 5 years after grafting: a light, electron microscopic and immunohistochemical study</i> , „Laboratory Investigation” 60, 600–612. Przedruk za zgodą Macmillan Publishers Ltd	

Wydawca i autor przepraszają za ewentualne błędy lub pominięcia w powyższym wykazie. Jeśli zostaną o nich powiadomieni, wprowadzą zmiany przy najbliższej okazji.

Przedmowa

Celem tej książki jest przybliżenie czytelnikom zagadnień dotyczących komórek macierzystych: wyjaśnienie, czym są, co naukowcy z nimi robią, jaka terapia komórkami macierzystymi jest dziś dostępna, czego można oczekiwać w ciągu najbliższych kilku lat. Uwaga skupiona jest na aspektach naukowych i medycznych, a nie na kwestiach etycznych, prawnych czy politycznych, na temat których wiele informacji znaleźć można w różnych mediach.

Mam nadzieję, że wyjaśnię czytelnikom różnicę pomiędzy zarodkowymi komórkami macierzystymi a tkankowo-specyficznymi somatycznymi komórkami macierzystymi oraz przybliżę potencjał indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych. Czytelnicy dowiedzą się także, że współczesna terapia komórkami macierzystymi jest jeszcze we wczesnym etapie rozwoju. Większość realnej terapii komórkami macierzystymi stanowią przeszczepy szpiku kostnego, a gros innych działań określanych mianem terapii komórkami macierzystymi (w tej książce nazywanych „aspirującymi terapiami komórkami macierzystymi”) ma ograniczone uzasadnienie i prawdopodobnie jest nieskuteczna.

Pomimo że wiele zastosowań zdobyczy nauki będzie możliwe w często nieokreślonej przyszłości, wierzę, że kolejne pokolenia będą czerpać ogromne korzyści z obecnych badań nad komórkami macierzystymi i medycyny regeneracyjnej.

Jestem wdzięczny za przeczytanie szkicu tej książki oraz cenne uwagi dotyczące jej ścisłości i przystępności: Janet Slack, Rebecca McKnight, Pameli Self, Helen Brittan i Jakubowi Tolarowi.

Ramka 1. Niezbędne akronimy

W tej książce użycie akronimów zostało ograniczone do minimum, ale niektórych nie udało się uniknąć:

DNA: kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*)

FDA: Departament Kontroli Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)

HLA: antygen leukocytów człowieka (ang. *human leukocyte antigen*)

HSC: hematopoetyczna komórka macierzysta (ang. *hematopoietic stem cell*)

HSCT: terapia hematopoetycznymi komórkami macierzystymi (ang. *hematopoietic stem cell therapy*)

komórka ES: zarodkowa komórka macierzysta (ang. *embryonic stem cell*)

komórka iPS: indukowana pluripotencjalna komórka macierzysta (ang. *induced pluripotent stem cell*)

Na końcu książki znajduje się *Słowniczek*, który zawiera obszerniejsze objaśnienia tych akronimów oraz definicje terminów wyróżnionych kursywą.

Rozdział 1

Czym są komórki macierzyste?

Starzenie się i umieranie należy do przykrych aspektów naszej rzeczywistości. Przez większość życia staramy się o nich nie myśleć, a z pomocą przychodzą nam religie, które wykreowały ideę nieśmiertelnej duszy – istniejącej nawet po śmierci ciała i mózgu. Chociaż unikamy myśli o umieraniu, każdy z nas pragnie ustrzec się przed kalectwem. Przerazenie budzą w nas choroby wrodzone, na przykład porażenie mózgowe, poważne obrażenia powypadkowe, w tym ślepotą czy paraliż, utrata niezależności związana z chorobami towarzyszącymi starości, jak choroba Alzheimera, udar mózgu, niewydolność serca lub nowotwór. Dotyczy to zwłaszcza tych sytuacji, gdy bliski przyjaciel czy członek rodziny cierpi z powodu jednego z wymienionych schorzeń lub gdy troszczy się o chorego. Oczekujemy jakiegoś cudownego leku, który zakończy te cierpienia i przywróci nam osobę, którą utraciliśmy.

Nasze pragnienie potęguje mnogość sukcesów w zapobieganiu i leczeniu wielu chorób typowych dla wieku dziecięcego i średniego. Większość z nas, żyjących w bogatych państwach, spodziewa się dożyć późnej starości z nieznacznymi tylko problemami zdrowotnymi, co niestety czyni poważne schorzenia jeszcze bardziej poważnymi.

Gros osób docenia badania nad komórkami macierzystymi, ufając, iż pozwolą one na stworzenie nowych, efektywniejszych leków przeciwko chorobom aktualnie uznawanym za nieuleczalne. Wiara ta stanowi główny czynnik decydujący o olbrzymich nakładach finansowych na badania w tej dziedzinie. Niektórych

naukowców motywuje dążenie do opracowania nowych leków, ale często mają oni bardziej szczegółowe cele, jak zrozumienie mechanizmu określonego zjawiska biologicznego. To tylko przykład, w jak odmienny sposób różne osoby mogą postrzegać badania nad komórkami macierzystymi. Kiedy zdamy sobie sprawę z tego, że biologia komórek macierzystych jest w kręgu zainteresowań bioinżynierów, polityków, inwestorów biotechnologicznych i zrozpaczonych pacjentów oraz że jest nierozzerwalnie związana z aspektami etycznymi, prawnymi i religijnymi, łatwo zrozumiemy, dlaczego ten obszar nauki wzbudza tak ogromną fascynację.

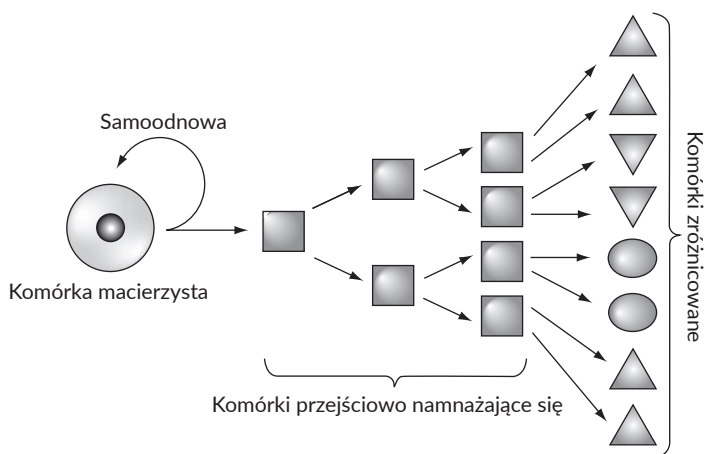
Czym jest komórka macierzysta?

Komórka macierzysta to komórka, która jednocześnie może odtworzyć samą siebie i tworzyć komórki potomne o różnej funkcjonalności. Aby zrozumieć, co to znaczy, powinniśmy zacząć od rozważenia natury komórek. Komórki są podstawowymi jednostkami strukturalnymi organizmów zwierząt i roślin. Część komórek ma *jądro*, które zawiera materiał genetyczny (*DNA*), oraz *cytoplazmę*, zawierającą złożoną mieszaninę *białek* i innych rodzajów cząsteczek, które pełnią specyficzne funkcje biochemiczne lub mechaniczne. Ciało człowieka składa się z około 210 rodzajów komórek. Większość z nich to komórki *zróżnicowane*, z których każdy typ pełni specyficzne funkcje i cechuje się specyficznym wyglądem w obrazie mikroskopowym. Komórki wątroby (*hepatocyty*), mięśnia sercowego (*kardiomiocyty*) oraz mózgu (*neurony*) są znanymi typami komórek zróżnicowanych. To, do jakiego typu komórek zróżnicowanych przynależy dana komórka, jest determinowane przez aktywność specyficznych *genów* w jej jądrze. Geny mogą kodować białka. Repertuar aktywnych genów, a zatem i białek, warunkuje typ komórki. Termin *ekspresja genów* jest używany do opisu procesu syntezy białek z aktywnych genów. Kompletny DNA komórki, zawierający wszystkie jej geny, nazywany jest *genomem*.

i wszystkie jądrzaste komórki danego organizmu mają taki sam genom. Komórka niezróżnicowana to ta, która nie wykazuje widocznej specjalizacji ani w ekspresji genów, ani w wyglądzie w obrazie mikroskopowym. Ale to, że specjalizacji nie można zobaczyć, nie oznacza, że jej nie ma. Większość niezróżnicowanych komórek wykazuje pewne cechy funkcjonalne końcowo zróżnicowanych komórek, którymi się staną. Niezróżnicowane komórki znajdują się w *zarodku*, gdzie rozwijają się w miarę upływu czasu w różne typy komórek zróżnicowanych. Znajdują się również w niektórych guzach nowotworowych, co zwykle jest złą wiadomością z powodu ich nieograniczonej zdolności do wzrostu. Niezróżnicowane komórki są czasami, ale nie zawsze, komórkami macierzystymi.

Istnieje zgodność co do definicji komórek macierzystych podanej powyżej. Obejmuje ona tylko dwie właściwości: zdolność do samoodtwarzania i możliwość tworzenia różnicujących się komórek potomnych (ilustracja 1). Zróżnicowanymi komórkami powstającymi z komórek macierzystych są na przykład komórki skóry, krwi czy błony śluzowej jelit. Zewnętrzna warstwa skóry, naskórek, składa się z komórek zwanych keratynocytami. Wierzchnia warstwa komórek naskórka codziennie ulega złuszczeniu, a mimo to nasza skóra pozostaje tkanką funkcjonalną, ponieważ ciągle powstają nowe komórki w najniższej, podstawnej warstwie naskórka, która zawiera jego komórki macierzyste. Kiedy komórki macierzyste dzielą się, około połowa ich komórek potomnych pozostaje w warstwie podstawnej jako komórki macierzyste, a pozostałe dzielą się jeszcze kilka razy i uruchamiają program różnicowania do keratynocytów. Kiedy dojrzewają, przesuwają się przez warstwy skóry, tworząc naskórek. Zaczynają aktywować nowe geny i białka, w tym duże ilości białek fibrylarnych nazywanych keratynami. Nadają one skórze jej pożądane właściwości: elastyczność, wytrzymałość i częściową przepuszczalność. Ostatecznie komórki naskórka umierają i stają się płaskimi dyskami składającymi się w dużej mierze z keratyny. To właśnie te martwe komórki są stale złuszczone z zewnętrznej warstwy naszej skóry.

Naskórek jest przykładem *tkanki odnawiającej się* (ang. *renewal tissue*), czyli takiej, w której dzięki podziałom komórkowym komórki są odnawiane przez całe życie. Tkanki odnawiające się nie mogą istnieć bez komórek macierzystych. Najlepiej scharakteryzowanym typem komórek macierzystych są właśnie te biorące udział w odnawianiu się tkanek. Często są nazywane *tkankowo-specyficznymi komórkami macierzystymi* (ang. *tissue-specific stem cells*), aby odzwierciedlić fakt, że każdy ich typ bierze udział w tworzeniu komórek tylko tej specyficznej tkanki, a nie żadnej innej.



1. Koncepcja komórki macierzystej. Komórka macierzysta odnawia się i tworzy zróżnicowane komórki potomne. Komórki końcowo zróżnicowane powstają ze swych progenitorów, a te z kolei – z komórek przejściowo namnażających się, których źródłem jest somatyczna komórka macierzysta. Często, choć nie zawsze, komórka macierzysta wytwarza więcej niż jeden typ komórek zróżnicowanych

Tkanka odnawiająca się zawsze zawiera rodzaj mikrośrodowiska nazywany *niszą* (ang. *niche*), który sprzyja stabilności i funkcjonowaniu komórek macierzystych. Przykładowo komórki macierzyste naskórka są związane z wypustkami skóry właściwej, komórki macierzyste jelita cienkiego – z zawierającymi

ziarnistości komórkami Panetha znajdującymi się przy podstawie drobnych wgłębień na powierzchni jelit (znanych jako krypty), a znajdujące się w szpiku kostnym krwiotwórcze komórki macierzyste (*hematopoetyczne komórki macierzyste*) – z komórkami kości oraz naczyniami krwionośnymi.

Komórki macierzyste nie są bynajmniej jedynymi dzielącymi się komórkami w organizmie. Zarodki, młode organizmy i odnawiające się tkanki dorosłych osobników zawierają wiele komórek, które dzielą się skończoną ilość razy i po kilku podziałach komórkowych stają się innym typem komórki. To *komórki progenitorowe* (ang. *progenitor cells*) lub znajdujące się w tkankach odnawiających się *komórki przejściowo namnażające się* (ang. *transit amplifying cells*).

Właściwości tkanek odnawiających się pozwoliły na sformułowanie definicji komórek macierzystych jako komórek mających zdolność do samoodnowy i tworzenia zróżnicowanego „potomstwa”. Najbardziej znaną komórką macierzystą jest *zarodkowa komórka macierzysta* (ang. *embryonic stem cell*, komórka ES). Komórki ES stanowią w pewnym sensie ikonę komórek macierzystych. To z nimi wiążą się kontrowersje etyczne i to o nich myślą laicy, odnosząc się do „badań nad komórkami macierzystymi”. Jak na ironię, komórki ES nie występują w naturze. Zostały stworzone przez ludzi i występują tylko w *kulturze tkankowej* (ang. *tissue culture*) w postaci komórek w naczyniach hodowlanych utrzymywanych w inkubatorach w kontrolowanej temperaturze, przy odpowiednim stężeniu tlenu i dwutlenku węgla oraz odżywianych pożywkami w laboratorium. Komórki hodowane w kulturze tkankowej są często określane mianem *in vitro* (łac. „w szkle”; jako odpowiednik szklanego naczynia stosowanego do hodowli) w odróżnieniu od *in vivo* (łac. „w organizmie żywym”).

Komórki ES wyczerpują podstawową definicję podaną powyżej: są to komórki niezróżnicowane, które mogą dzielić się bez ograniczeń, jak również mogą tworzyć komórki zróżnicowane funkcjonalnie – prawdopodobnie wszystkie typy komórek obecne w organizmie. Komórki ES wywodzą się z komórek znajdujących się w zarodku na wczesnych etapach jego rozwoju.