



Ренесансът на перицитите

Михаил Давидов

Днес перицитите празнуват своя ренесанс и се радват на изключително внимание. В последните три десетилетия бяха открити многобройни функции на перицитите, които имат решава-

що значение за нормалното съществуване на организма на бозайниците. Едно от най-важните им качества е, че те са стволови клетки, отговорни за физиологичната и патологична регенерация на тъканите и органите на бозайниците. Понастоящем се подкрепя тезата, че перицитите са клетките, от които произлиза цялото разнообразие на възрастните (адултни), мезенхимни стволови клетки. Те имат и ще играят водеща роля в трансплантационната медицина.

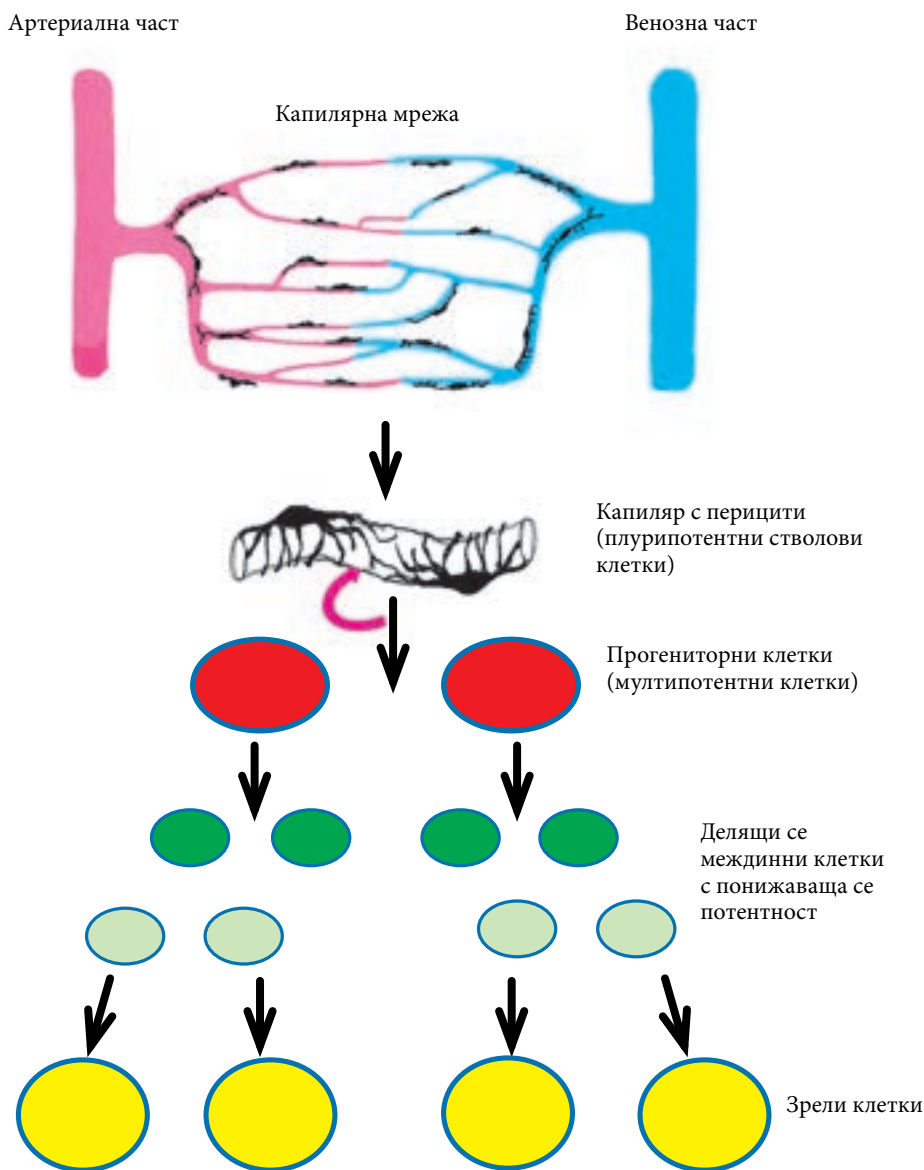
В един новообразуващ се организъм при бозайниците сърцето и кръвоносните съдове са едни от първите органи, които започват да функционират. Този факт е напълно логичен, като се вземе предвид, че кръвоносната система при многоклетъчните организми е органът, който доставя кислород и хранителни вещества и отвежда ненужните продукти и газове от обмяната на

Перицитите са задължителна съставка в стената на малките кръвоносни съдове (предимно капилярите) и представляват един вид продължение на гладкомускулния слой на по-големите артериоли и артерии. Съответно те са окачествени като гладкомускулните клетки на капилярите.

веществата към и от клетките.

В ранния стадий от развитието на един организъм, наречен ембриогенеза, кръвоносните съдове се образуват от т.нар. мезенхимни стволови клетки (реха-

ва ембрионална тъкан). Процесът на новообразуване на ембрионалните кръвоносни съдове от стволови клетки се нарича васкулогенеза. След раждането нови съдове се образуват от съществуващи съдове. Този процес се обозначава като ангиогенеза. При нея новите съдове се образуват чрез пънкване на зрели ендотелни клетки, които са съхранили стволовия си характер. За образуването на кръвоносни съдове чрез ангиогенеза или васкулогенеза основна роля играят различни биологично активни вещества, растежни фактори и техните рецептори. Оказва се, че в израснал организъм при физиологични и при патологични условия (включително и при образуване на тумори) съдове могат да се новообразуват както чрез васкулогенеза, така и чрез ангиогенеза. Този факт характеризира ендотелните клетки, а както ще видим по-долу, и съпровождащите ги периендотелни клетки (перици-



Схемата илюстрира етапите, през които преминава една активирана стволова клетка (перицит). От горе надолу: Фрагмент от кръвоносната система на един орган. Перицитите (черно оцветените клетки) са най-многобройни в капилярната мрежа. След активирането им те се делят и произвеждат две дъщерни клетки: един нов перицит (виолетовата стрелка) и една прогениторна клетка (червено). В околосъдовото пространство прогениторните клетки се делят още няколко пъти и образуват междинни клетки с различна степен на зрялост (тъмно- и светлозелено). Тези клетки след определено време се диференцират в зрели клетки (жълто), характерни за съответния орган

туме) като едни от най-динамичните и реактивоспособни структури в организма на бозайниците.

Най-многобройните и най-малки по размери съдове в организма на бозайниците, които образуват обширни мрежи и

достигат до почти всички клетки, са артериалните и венозните капиляри. Тези мрежи са изключително пластични и дори при израснали индивиди са подложени на постоянни промени в зависимост от физиологичното състояние на органа или протичането на болестни (патологични) процеси, включително и от образуването на доброкачествени и злокачествени тумори. Капилярите са изградени от ендотелни и периендотелни клетки (перицити) и периферно от тънък съединителнотъканен слой (адвентиция).

Перицитите са описани като адвентициални клетки през 1873 г. от френския учен Шарл-Мари Бенямин Руже (Rouget) и са наречени първоначално клетки на Руже. Поради периваскуларната (в действителност: периендотелната) им локализация клетките на Руже са преименувани 50 години по-късно от Цимерман (Zimmermann) на перицити.

Перицитите са хетерогенна популация от клетки с разнообразна форма и многобройни дълги цитоплазмени израстъци. Те образуват един прекъснат слой около ендотелната тръба на малките кръвоносни съдове. Изцяло са включени в базалната мембрана на капилярите и на посткапилярните венули, която ги изолира от околната адвентициална съединителна тъкан. Израстъците им са разположени надлъжно и циркулярно по хода на микросъдовата и капилярната стена. Перицитите и ендотелните клетки са взаимно свързани чрез различни специализирани контакти. Тези контакти обуславят директните взаимодействия на двата вида клетки, за разлика от паракринните им взаимодействия, които се осъществяват с помощта на секретирани от тях биологично активни вещества (фактори). Установи се, че перицитите играят основна роля при новообразуването на кръвоносните съдове (васкулогенезата и ангиогенезата) и поддържане стабилното състояние на съдовете посредством активните им взаимодействия с ендотелните клетки. Те

притежават също свойства на гладкомускулни клетки и участват в регулацията на кръвния поток в капилярната мрежа. По всичко личи, че перицитите и гладките мускулни клетки имат общ предшественик, защото и двата вида клетки могат да се превръщат един в друг. Това се отнася и за перицитите, и за ендотелните клетки на съдовете.

Баз затруднения перицитите могат да бъдат разпознати с помощта на електронния микроскоп. При наблюдението им ясно се вижда, че те са клетки, разположени по външната повърхност на ендотелните клетки, и са напълно заградени от тяхната базална мембрана. С помощта на светлинния микроскоп разпознаването им е трудно, но прилагането на имуохистохимични методи с антитела за визуализирането на редица маркерни молекули осигурява тяхното сигурно разпознаване.

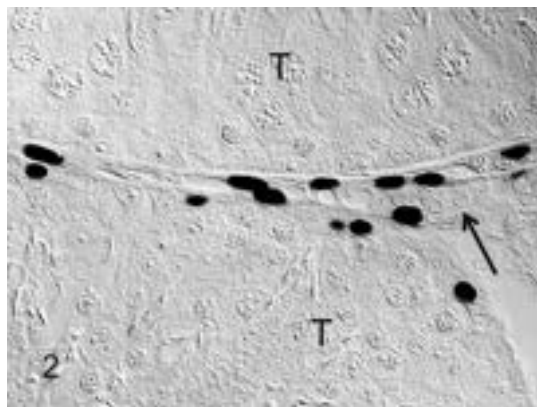
В последните две десетилетия интересът на изследователите към перицитите се повиши многократно. Бяха публикувани много нови резултати, които съществено промениха първоначалната ни оскъдна представа за техните морфологични и функционални особености. Наред с регулацията на ангиогенезата, стабилизирането на съдовете и регулацията на техния тонус, регулацията на транспорта и пропускливостта на капилярите за поддръжката на локалната хомеостаза, те се оказали клетки, които синтезират съставки на извънклетъчния матрикс и участват в имунологичната защита на организма. Най-новите проучвания показаха, че перицитите са стволови клетки. Стволовите клетки (ембрионални и възрастни) притежават способността да се делят неограничено време, при което те се самообновяват и дават поколение от много различни типове клетки-предшественици (плюрипотентност). Клетките-предшественици (прогениторните клетки) са мултипотентни и се диференцират в клетките, които изграждат органите в един организъм.

Перицитите, подобно на стволите клетки, са разположени в пространства (ниши, джобове), образувани от базалната мембрана на кръвоносните съдове. Нишите са изключително важни за поддържането на идеална микросреда за стволите клетки, която ги държи в почиващо (спящо, неактивно) състояние и запазва типичните им свойства за многократно деление и самовъзпроизводство. Перицитите показват прилика с примитивните стволови клетки, както и с клетките на невралния гребен, които се наблюдават в много ранни стадии на развитието на един организъм. Този факт ни наведе на мисълта, че клетките на невралния гребен и перицитите могат да имат общ предшественик, а именно една ранна примитивна стволова клетка. Примитивните стволови клетки притежават гени (отговорни за автономната специализация на клетките) и са способни да се диференцират в клетки, характерни за трите зародишеви листа в зависимост от условията на околната среда (условна специализация). По време на развитието перицитите се разпространяват навсякъде в организма с разрастващата се кръвоносна система и се складираат в нея като резервни стволови клетки, отговорни за физиологичното възстановяване и регенерацията на тъканите и на органите, увредени от болестни или механични причини. По този начин природата е създала един универсален механизъм за поддържане на клетъчния състав на организма през целия живот. Доскоро се приемаше, че стволите клетки на израснали индивиди се образуват в костния мозък и с кръвта се доставят до всички органи. Наличието на локално разположени стволови клетки в лицето на перицитите прави това допускане малко вероятно при съществуването на много по-икономичната и ефективна локална дагеност. Важна особеност на перицитите е, че в стената на съдовете те попадат частично диференцирани (придобили свойства на гладкомускулни клетки).

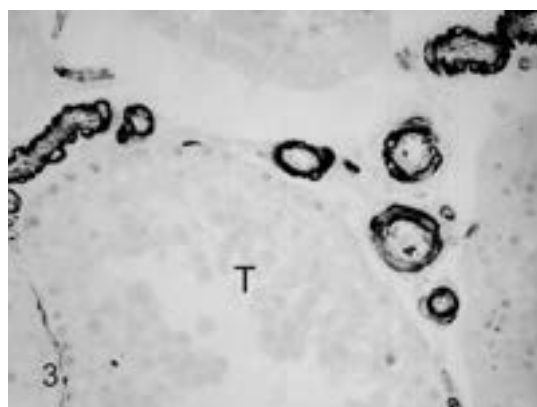
Този факт определя, че перицитите са по същество ранни прогениторни клетки с качества на стволови клетки. Поради това ние ги обозначаваме стволито/прогениторни клетки.

За разлика от перицитите, фаворизираните мезенхимни стволови клетки са разположени извън базалната мембрана на съдовете и тяхното местоположение се обозначава като периваскуларно. Тази дагеност е от решаващо значение, защото се знае, че само периендотелно разположените перицити в съдовете ниши са плурипотентни стволови клетки. Техните дъщерни клетки мигрират в периваскуларната зона, където за определено време продължават да се делят (размножават: транзитно амплифициращи се клетки) и диференцират към типичните за органа клетки. Това обяснява и голямото многообразие на мезенхимните стволови клетки и тяхната значителна мултипотентност (образуването на различни клетъчни видове от една стволито/прогениторна клетка). Следователно многообразието представители на мезенхимните стволови клетки са дъщерни клетки на перицитите, които се намират в различна степен на диференциация (зреене). Тези клетки са в състояние и обратно да се диференцират в перицити. Генералният извод, който се налага, е, че перицитите са зрелите (адултните) стволови клетки, които са отговорни за възстановяването (репарацията) на органите и тъканите при нормални физиологични условия и особено за регенерацията на експериментално или патологично увредени структури, включително и за възникването на тумори.

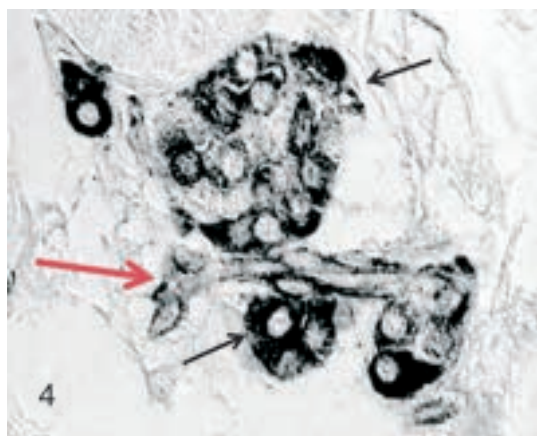
По-ранни проучвания показаха, че перицитите имат способността да образуват клетки от мезенхимната линия (кости, хрущял, мастна тъкан, мускулни клетки и съединителнотъканни клетки). Перицити с качества на стволови клетки са открити в съдовете на почти всички органи на бозайниците: костния мозък, нервната система (неврони и глия), мастната тъкан, черен



Локализация в ядрата на перицитите на един съд (стрелката) на вещество-маркер, доказващо, че клетките са в процес на делене. T = семенни каналчета



Локализация на протеина Нестин, който е характерен за активирани стволови клетки. На фигурата се вижда, че продуктът на реакцията е локализиран в перицитите на напречно и надлъжно срязаните капилляри



Нестин в активирани перицити на един капиляр (червената стрелка), образувачи групи междинни клетки (черните стрелки). Тези клетки са в процес на диференциране към зрели клетки на Лайдиг

Хистологични срезове от тестис на плъх след експериментално разрушаване и последваща регенерация на тестостерон-произвеждащите клетки на Лайдиг (Leydig). С имунохистохимични методи са демонстрирани специфични молекули

гроб, тимусна жлеза, ретината на окото, бъбрек, тестис, яйчник, панкреас, черва, сърце, бял гроб, периодонталния лигамент и пулпата на зъбите, надбъбречната жлеза, ухо, кожа и косми, скелетната, сърдечната и гладката мускулатура.

Убедително доказателство за стволовия/прогениторен характер на перицитите представлява пълната регенерация на тестостерон-продуциращите невроендокринни клетки на Лайдиг в тестиса на зрели плъхове след тяхното унищожаване с веществото EDS. Регенерацията им се осъществява от стволови клетки, които се оказали активирани и пролифериращи перицити в микроваскулатурата и капилярите. Процесът на превръщането на перицитите в прогениторни клетки на Лайдиг е много бърз (един до няколко часа) и се обозначава като трансдиференциация. Основното в този процес е, че за изключително кратък период, под влияние на фактори на околната среда, перицитите блокират характеристиките за тях гени и отключват (активират) гените, типични за клетките на дадената тъкан или орган. В резултат от това, че повечето изследователи не са в състояние да регистрират този бърз процес на превръщане на стволовата клетка в друг вид клетка, в литературата продължава противоречивата интерпретация на резултатите за стволовата клетъчна природа и произхода на перицитите.

Приликата на перицитите с ранните (примитивни) стволови клетки обяснява факта защо перицити, изолирани от един орган, след трансплантация в друг орган образуват посредством трансдиференциация клетки, присъщи на органа гостоприемник. Причината за това са особеностите на средата на приемния орган, която съдържа активни субстанции и фактори, насочващи диференцирането на дъщерните клетки на плурипотентните перицити към характеристиките за органа хазяин структури. Този процес е подчинен на една природна закономерност, че с отделянето на една дъщерна



Чл.-кор. проф. д-р Михаил Давидов, г.м.н., е редовен член на Немската национална академия на науките „Леополдина“, редовен университетски професор по анатомия в Медицинския факултет на Университета в гр. Хамбург. Основните научни направления на неговата изследователска дейност са морфология на централната и периферната нервна система, структура и функции на паренхимните органи, структура и функции на невроендокринните клетъчни системи, предимно на мъжкия репродуктивен тракт и стволовите клетки.

клетка от майчината стволова клетка тя попада в среда, съдържаща фактори, секретирани както от майчината клетка, така и от други клетки, намиращи се в нейна близост. Комбинацията от тези въздействащи фактори регулира посоката на диференциация на новата клетка.

Перицитите в бъдеще ще имат все по-голямо значение в медицината при трансплантацията на стволови клетки и създаването на изкуствени трансплантати на тъкани и органи, които да заместят износените или увредени структури в тялото на човека. ■