

Нещо повече за стволовите клетки

Румен Панков

Всъщност има различни видове стволови клетки (СК), които се различават по своите качества и по своя произход. По-късно ще стане дума за това, но първо нека припомним основните характерис-

тики, които са общи за всички видове и са сърцевината на качеството „стволовост“.

Едно от основните свойства на СК е, че те са незрели, или както още ги наричат биолозите – недиференцирани клетки. Това означава, че за разлика от соматичните клетки, които изграждат тъканите и органите на възрастния организъм, те нямат специфични функции. Задачата им е да се делят, когато е необходимо, а те умеят да правят това много по-добре от соматичните клетки. Затова и често се казва, че стволовите клетки са „безсмъртни“, или че могат да се самовъзпроизвеждат „безкрайно“. Очевидно е, че тези твърдения са малко пресилени, защото не могат да бъдат потвърдени чрез опити (няма безсмъртен експериментатор, който да проведе такъв безкраен експеримент), но

Терминът „стволови клетки“ навлезе широко в живота ни и почти всеки знае, че в кръвта от пълната връв на новородени има стволови клетки. Това е така, но стволови клетки има и в други тъкани и органи.

е доказано, че стволовите клетки могат да се делят поне два – три пъти повече от соматичните клетки.

На тези, които имат малко повече познания в биологията, вероятно вече им е направило

впечатление, че по споменатите характеристики – недиференцирани и „безсмъртни“, стволовите клетки приличат много на раково трансформирани клетки. Трябва да се подчертае обаче, че те са напълно нормални и в тях не са установени генетичните промени (мутации), които водят до раково израждане. За разлика от повечето ракови, стволовите клетки имат и още едно, много важно свойство. При определени условия те могат да поемат пътя на специализацията и след като преминат няколко деления, да произведат поколение от специфично диференцирани клетки. Така от недиференцираните стволови клетки могат да бъдат получени всички, над 200 специализирани клетъчни типа, които образуват тъканите и органите на човешкото тяло.

Споменатите основни свойства правят СК изключително интересен обект за ученията. Много активно се изучава генната програма, която поддържа недиференцираното състояние на стволовите клетки. В резултат от тези проучвания бяха установени главните гени, отговорни за стволостта, и през 2006 г. японският професор Шиния Яманака (Yamanaka), (Нобелов лауреат за 2012 г., за него може да прочетете в бр. 2/2013 г. на сп. „Природа“) показва, че чрез тяхното активиране може да превърне диференцирана кожна клетка в недиференцирана стволова (такива клетки се означават като индуцирани плурипотентни стволови клетки, или iPS клетки). Способността на СК да се делят многократно повече от соматичните клетки ги прави много интересен обект за проучване на механизмите, отговорни за клетъчното безсмъртие, а изучаването на насоченото им диференциране създава възможност да проучим правилата, които управляват развитието на човешкия организъм, и причините за възникване на различни патологични състояния. Това са наистина много интересни научни въпроси, но те не са причината, поради която стволовите клетки се радват на такава изключителна популярност, излизаща извън средите на ученията. Големият интерес се порождат, когато стана ясно, че стволовите клетки могат да бъдат резервен материал за „поправка“ на човешкото тяло. Както отбелязахме, една от уникалните им способности е да се делят многократно, т.е. възможно е в лабораториите да бъдат произведени неограничени количества човешки стволови клетки. Тъй като те са неспециализирани, но имат възможност да се диференцират, от тях могат да бъдат получени нервни, кожни, мускулни, чернодробни или който и да е друг тип специализирани клетки. В зависимост от заболяването, което трябва да бъде лекувано, ще бъде възможно изготвянето на „клетки по поръчка“, които да се използват за заместване на увредените или заболели клетки и тъкани на пациента. Тъй като за лечението ще се използват



Проф. г.б.н. Румен Панков е ръководител на Катедрата по цитология, хистология и ембриология към Биологическия факултет и зам. ректор по научноизследователската и проектна дейност на СУ „Св. Климент Охридски“. Работи в областта на клетъчната сигнализация, а от 2008 г. ръководи екип, създава първите български линии от ембрионални стволови клетки. Специализирал е в САЩ, Канада, Израел и Франция. Автор е на над 80 научни статии, публикувани в едни от най-реномираните научни списания в света. През 2012 г. е избран за член-кореспондент на БАН.

клетки, а не конвенционални лекарства, то се означава и с новото име – клетъчна терапия. Така регенеративната медицина получава немислимата доскоро възможност за борба с нелечими за момента заболявания като диабет тип I, инфаркт на миокарда, болестта на Паркинсон, болестта на Алцхаймер и др. Въвеждането в практиката на тези възможности обаче изисква още изследвания за установяване на най-ефективните протоколи за изолиране, култивиране и диференциране, както и за определяне на най-подходящите стволови клетки за всяко специфично заболяване.

Както споменахме още в началото, стволовите клетки са няколко вида, които се различават по своя произход и по някои специфични качества. Най-ясно съществуването на различните видове стволови клетки може да бъде обяснено, ако разгледаме основните моменти от развитието на човека. Човешкият организъм възниква, след като сперматозоидът оплоди яйце-

клетката. Получената единична клетка (оплодена яйцеклетка, зигота) е в състояние да осигури развитието на цялостен организъм и затова се казва, че тя е тотипотентна (произхожда от латинската дума *totus* – цял). Тук трябва да се има предвид, че развитието на цялостния организъм изисква не само изграждането на тъканите на организма, а и на тъканите, които ще се погрижат за изхранването му – т.е. плацентата. По тази причина като тотипотентни се определят само клетките,

чието поколение може да се развие едновременно до ембрион и плацентата.

В първите няколко дни оплодената яйцеклетка се дели непрекъснато, а всички получени клетки са еднакви и запазват своята тотипотентност. Едва след около четвъртия ден от оплождането клетките, които образуват ембриона, започват да се специализират. Така например отвън ембрионът се обвива със слой клетки, наречени трофобласти (задачата им е да хранят ембриона и да участват в образуване на плацентата), във

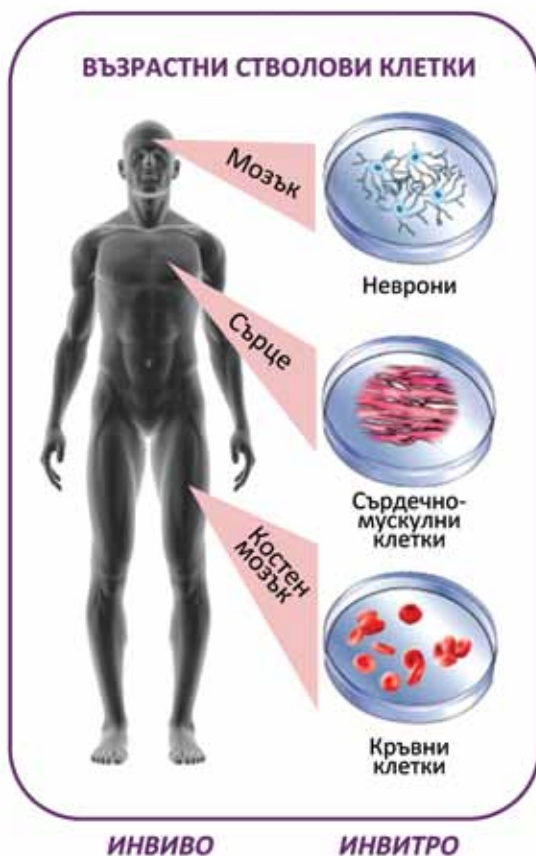
вътрешността му се образува празнина, която се изпълва с течност, а в единия му край се струпва група от клетки, наричана ембриобласт, или вътрешна клетъчна маса. Именно от тази клетъчна маса през следващите дни и месеци на ембрионалното развитие ще се образуват всички тъкани и органи на бъдещия организъм, като всяка една от тези клетки има потенциала да образува която и да е от специализираните типове клетки на възрастния човек. Тъй като тези клетки вече са загубили тотипотентността си (не могат да образуват плацентата), а дават началото само на различните клетки на ембриона, те се означават с термина плурипотентни (произхожда от латинската дума *plurimus* – изключително много).

Ако клетките от вътрешната клетъчна маса бъдат извадени от ембриона (на този етап от развитието си той се означава като бластоцист) и бъдат поставени в подходящи лабораторни условия (инвитро), които ги запазват в недиференцирано състояние, те могат да „привикнат“ към новите условия и да ста-



Линии от ембрионални стволови клетки могат да бъдат получени чрез изолиране на вътрешната клетъчна маса и пренасяне на клетките от ембриона (състояние инвиво) в лабораторни условия (инвитро). Поставени при подходящи условия, човешките ембрионални стволови клетки (чЕСК) могат да се диференцират до различни типове, характерни за възрастния организъм

нат родоначалници на линия от плурипотентни ембрионални стволови клетки (ЕСК). Точно така е постъпил през 1981 г. и откривателят на мишите ембрионални стволови клетки сър Мартин Еванс (Evans), Нобелов лауреат за 2007 г., и 17 години след него и съзателят на първите линии от човешки ембрионални стволови клетки – Джеймс Томсън (Thomson). Чрез изолирането на клетките от вътрешната клетъчна маса от ембриона и пренасянето им в лабораторни условия всъщност е възможно да се спре нормалното им развитие, но без да се засяга потенциалът им за продължаване на това развитие и диференциране до различни видове клетки. Изследователите могат да контролират този процес, като отглеждат ЕСК в условия, които ги задържат в плурипотентно състояние, или да променят условията така, че да позволят на клетките да се диференцират до някакъв желан клетъчен тип. Освен това съвременните техники позволяват тези клетки да бъдат замразявани и съхранявани дългосрочно при температурата на течния азот. Поради това линиите от ЕСК се разглеждат като много ценен, възобновяем източник на диференцирани човешки клетки. Дори днес, вече 15 години след опитите на Томсън, продължава изолирането на нови линии от човешки ЕСК, като броят им в различни лаборатории по света вече надхвърля 1500. Целта е създаването на банки, в които да се съхраняват достатъчно линии от ембрионални стволови клетки, поддържащи необходимата имуносъвместимост за бъдещи трансплантации. Ако се върнем отново на човешкото развитие и продължим проследяването на стволовите клетки, трябва да отбележим, че те не изчезват с диференцирането на вътрешната клетъчна маса до различните тъкани и органи на ембриона. Оказва се, че при формирането на дадена тъкан не всички клетки придобиват специализирани функции. Малък брой стволови клетки остават „скрити“ в тъканта, в специални



Възрастни стволови клетки има във всяка тъкан на човешкото тяло (инвиво). Те могат да бъдат изолирани и отглеждани извън организма (инвитро), размножавани и манипулирани по различен начин и след това трансплантирани обратно в организма с цел лечение

места, наречени стволовоклетъчни ниши. Тези клетки се запазват след раждането и съществуват през целия живот на човека. Задачата им е да се грижат за тъканта, към която принадлежат, като се делят, когато е необходимо, за да подменят остарелите или болни клетки. Тези „пазители“ на различните тъкани се означават като възрастни (соматични) стволови клетки (ВСК). Такива клетки, макар и много трудни за идентифициране, вече са установени в костния мозък, кръвта,

мозъка, зъбната пулпа, кожата, мускулите, ретината, панкреаса, черния дроб и др. Тъй като задачата им е да се грижат само за собствената си тъкан, техният потенциал за диференциация е значително по-ограничен от този на ембрионалните стволови клетки. Така например ВСК от кръвта (наричани още хемопоетични стволови клетки) могат да се диференцират само до белите и червени кръвни клетки, но не могат да формират нервни клетки, а мозъчните ВСК образуват само неврони и глияни клетки. Затова за възрастните стволови клетки се казва, че те са мултипотентни (от латински *multus* – много) и нямат по-големите, плурипотентни възможности на ембрионалните стволови клетки.

Регенеративната медицина възлага големи надежди на използването на ВСК. Те могат да бъдат изолирани от пациента, намножени и диференцирани до желаните клетки в лаборатория и след това трансплантирани с терапевтична цел в същия пациент. Така се преодолява проблемът с имунологичното отхвърляне, което може да възникне при използването на ембрионални стволови клетки. В допълнение, използването на възрастни стволови клетки не поставя етичните въпроси, съпътстващи работата с ЕСК, при които се налага унищожаването на човешки ембриони.

Макар и по-различни, към възрастните стволови клетки се причисляват и добилите популярност стволови клетки от кръв на пъпна връв (СККПВ) и амниотичните стволови клетки (АСК). Общото при тях е, че се съдържат в т.нар. „биологични отпадъци“, които се получават в процеса на раждане. Всъщност тези отпадъчни материали се оказват много ценни. От тях могат да се изолират стволови клетки, които да бъдат съхранени в обществени или частни банки и използвани за трансплантация и лечение. Широкоизвестните СККПВ са много сходни с тези в костния мозък и също като тях могат да образуват кръвните клет-

ки на възрастния човек. Също като тях те се използват за лечение на ракови и наследствени заболявания, засягащи кръвните клетки. За разлика от тях обаче СККПВ предизвикват по-слаба реакция на отхвърляне след трансплантация и получаването им е лесно и без необходимост от донори. Ако вземем предвид и факта, че само през 2013 г. в света ще се случат над 130 милиона раждания, става очевидно, че човечеството разполага с почти неизчерпаем източник на този тип стволови клетки. Същото важи и за амниотичните стволови клетки. Те могат да бъдат изолирани от околоплодните води (амниотична течност) и въпреки че все още не са прилагани за лечение, са много интересни и перспективни. За разлика от другите възрастни стволови клетки, АСК вероятно притежават по-широк потенциал за диференциация и подобно на ЕСК ще могат да бъдат използвани за получаване на различни видове диференцирани клетки, присъщи на повече от една тъкан.

И така, вече е напълно доказано, че по време на ранното развитие и живота на човек в тялото му се образуват и „работят“ различни видове стволови клетки. Досегашните експерименти демонстрират ясно, че те могат да бъдат извадени от организма, могат да бъдат отглеждани в лабораторни условия и манипулирани така, че да продължат да се умножават или да се специализират в желаната от изследователите посока. Получените диференцирани клетки могат да се използват за трансплантация в човешкото тяло с терапевтична цел. Откриването на тези нови за биологичната наука принципи разкриват изключителни възможности не само за обогатяване на познанията ни, но и за създаване на напълно нови начини за поддържане на човешкото здраве. Овладяването на потенциала на стволовите клетки и осъществяването на тези възможности изисква още много усилия, средства и експериментална работа, но залоът си заслужава. ■