

REGULACJA AKTYWNOŚCI KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Patrycja Koszałka

Zakład Biologii Komórki, Katedra Biotechnologii Medycznej, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG-GUMed, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Komórki macierzyste nie mają wspólnego markera molekularnego, jednakże ich zdolność do samo-odnowy jest uznawana za charakterystyczną cechę definiującą ich macierzystość. Samo-odnowa jest procesem asymetrycznego podziału regulowanego przez niszę komórek macierzystych, czyli ich mikrośrodowisko. Nisza reguluje zarówno proces samo-odnowy jak i proces różnicowania komórek pnia poprzez kontakt z komórkami macierzystymi oraz wydzielane cytokiny lub inhibitory. Aktywowane szlaki sygnalizacyjne są modulowane poprzez miRNA. Inną charakterystyczną cechą komórek macierzystych jest ich niski potencjał proliferacyjny oraz niska aktywność metaboliczna, co znacząco utrudnia ich hodowlę *in vitro* ze względu na konieczność utrzymania równowagi między odnawianiem populacji przez proliferację a jej wyczerpywaniem przez różnicowanie. Komórkami macierzystymi o najwyższym potencjale proliferacyjnym a jednocześnie plastyczności są komórki pluripotencjalne, czyli przede wszystkim zarodkowe komórki pnia. Ich proces samo-odnowy i różnicowania jest regulowany przez liczne szlaki sygnalizacyjne, jednakże jądrem regulatorowym tych procesów są czynniki transkrypcyjne Nanog, Oct4 i Sox2. Regulują one swoją własną ekspresję, ekspresję innych czynników transkrypcyjnych oraz czynników niezbędnych do utrzymania pluripotencjalności i zahamowania procesu różnicowania. Jednocześnie przygotowane są także do ekspresji czynników ukierunkowujących komórkę hES do procesu różnicowania. Równowaga między promowaniem a supresją procesu różnicowania jest regulowana poprzez współdziałanie Nanog/Oct4/Sox2 z innymi czynnikami transkrypcyjnymi, kompleksami remodelującymi chromatynę, enzymami modyfikującymi histony, białkami grupy polycomb oraz miRNA. Powstające pętle zwrotne umożliwiają łatwe przesunięcie tej równowagi i podziały asymetryczne komórek macierzystych. Poznane mechanizmy regulacyjne można wykorzystać do produkcji indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPS) z komórek somatycznych w terapii tkankowej u ludzi. Wymaga to albo odpowiedniej stymulacji szlaków sygnalizacyjnych w celu pobudzenia ekspresji czynników transkrypcyjnych związanych z pluripotencją albo modyfikacji genetycznej komórek. Obecnie też coraz częściej stosowana jest modyfikacja przejściowa m.in. wybranymi mRNA lub miRNA (integration-free iPSc). Modyfikacja taka została użyta m.in. do uzyskania funkcjonalnych ameloblastów z ludzkich komórek iPS.