



### Komórki macierzyste i ich zastosowanie

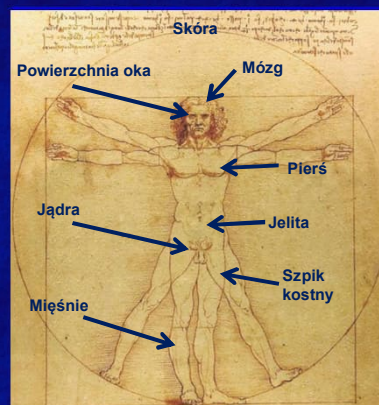
- 1. Czym są komórki macierzyste?**
  - Definicja
  - Nisza
- 2. Cechy komórek macierzystych**
  - Samoodnawianie
  - Potencja
- 3. Typy komórek macierzystych**
  - Embrionalne
  - Tkankowe
  - Indukowane
- 4. Zastosowanie komórek macierzystych**

The image contains a list of four topics related to stem cells. To the right of the list is a vertical column of five fluorescence microscopy images. The top image shows a large, dense cluster of cells. The second image shows a single cell with a prominent nucleus. The third image shows a cell with a visible mitotic spindle. The fourth image shows a cell with a distinct nucleus and cytoplasm. The bottom image shows a cluster of several smaller cells. In the bottom right corner of the slide, there is a small logo.

## 1. Komórki macierzyste: definicja

**Komórki macierzyste znajdują się w blastocystie (embrionalne) oraz w tkankach organizmów (tkankowe).**

- **1868: Haeckel wprowadza termin „komórki pnia” dla jednokomórkowych organizmów będących przodkami Metazoa, później rozszerza termin na komórki embrionalne.**
- **1961: zauważono, że komórki szpiku kostnego mogą dać początek wszystkim typom komórek krwi.**
- **1988: wyizolowano komórki szpiku kostnego.**
- **1998: opracowanie metody laboratoryjnej hodowli komórek macierzystych myszy.**



Anatomia człowieka, grafika Leonarda da Vinci.

**Komórki macierzyste embrionalne mogą przekształcić się w dowolny typ komórek, komórki macierzyste tkankowe – w kilka typów komórek wyspecjalizowanych.**

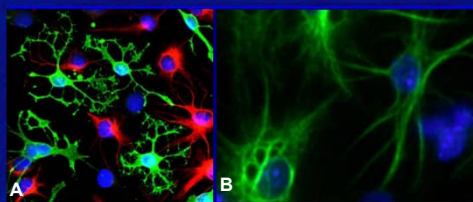


## 1. Komórki macierzyste: definicja

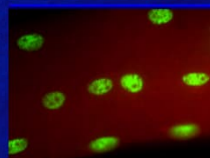
**Komórki macierzyste: komórki, które są zdolne do nieograniczonych podziałów i różnicowania w komórki innego typu.**

**Cechy komórek macierzystych (stem cells, komórki pnia)**

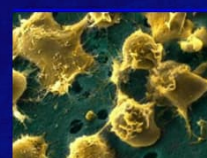
- **Występują u organizmów wielokomórkowych.**
- **Są niezróżnicowane lub zróżnicowane w niewielkim stopniu.**
- **Zarówno w zarodkach i w organizmach dojrzałych występują w swoistych niszach – mikro-środowiskach.**
- **Mają nieograniczoną zdolność do samoodnawiania.**
- **Mogą się przekształcić w komórki innego typu (potencja).**



Nerwowe komórki macierzyste u osoby dorosłej (A) i w embrionach (B).



Komórki macierzyste mięśni.



Komórki macierzyste w szpiku kostnym.

**Komórki macierzyste tworzą w wielu tkankach „swoisty system naprawczy” poprzez podziały, które pozwalają zastąpić komórki uszkodzone.**

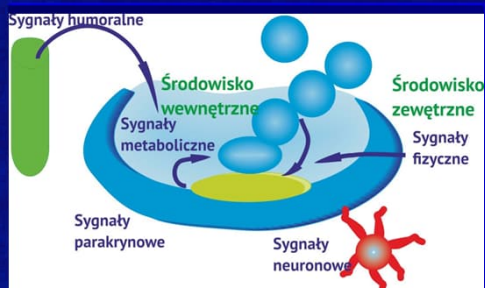


## 1. Komórki macierzyste: nisza

**Nisza: mikro-środowisko, w którym komórki występują jako nieodróżniewane, wpływa na przeżywalność i samoodnawianie.**

**Nisza obejmuje:**

- komórki zrębu (stroma) wraz z cząsteczkami adhezyjnymi i rozpuszczalnymi w pobliżu komórek macierzystych;
- białka macierzy pozakomórkowej, które umożliwiają zakotwiczenie komórek macierzystych i transdukcję sygnałów;
- naczynia krwionośne dostarczające składników odżywczych oraz sygnałów endokrynowych;
- włókna nerwowe, które inicjują mobilizację komórek macierzystych.



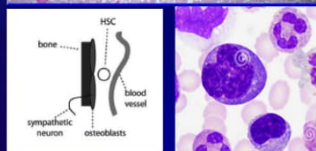
Schemat niszy komórek macierzystych. Cechy anatomiczne niszy są konserwatywne i u wszystkich Metazoa zawierają podstawowe komponenty.

**Współdziałanie między komórkami macierzystymi a heterologicznymi komórkami niszy oraz macierzą pozakomórkową zapewnia utrzymanie równowagi między samoodnawianiem a różnicowaniem.**

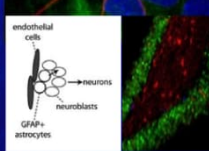
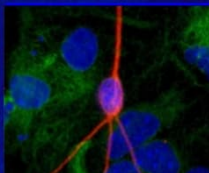


## 1. Komórki macierzyste: nisza

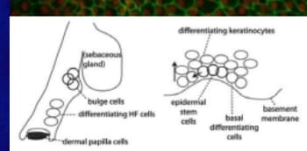
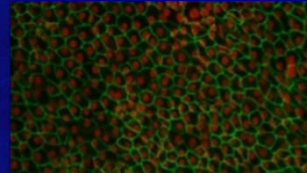
**U dorosłych ssaków, w tym u człowieka, występuje kilka mikro-środowisk (nisz) dla komórek macierzystych.**



Komórki macierzyste hemopoety, HSC w szpiku kostnym zlokalizowane są w pobliżu osteoblastów i naczyń krwionośnych.



Nerwowe komórki macierzyste, NSC (zabarwione na niebiesko) zlokalizowane w obszarze podkomorowym i subgranularnym.



Nabłonkowe komórki macierzyste, ESC znajdują się w okolicach mieszków włosowych. Nisza nie jest dobrze poznana.

**W jelitach komórki macierzyste (ISC) występują w dolnej części krypt jelitowych, natomiast w mięśniach wzdłuż włókien mięśniowych.**

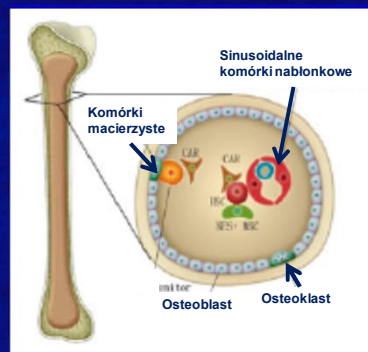


## 1. Komórki macierzyste: nisza

Mezenchymalne komórki zrębu i komórki nabłonka w przestrzeni okołonaczyniowej to nisza komórek macierzystych hemopoety.

### Cechy niszy komórek macierzystych hemopoety, HSC

- Zlokalizowana w szpiku kostnym w pobliżu sinusoidalnych komórek nabłonkowych.
- Mezenchymalne komórki zrębu: nie tworzą krwinek, pozostają jako komórki szpiku.
- CAR: komórki bogate w CXCL12 – chemokiny uczestniczące w migracji komórek układu immunologicznego, główny element niszy.
- Osteoblasty uczestniczą pośrednio w utrzymanie HSC poprzez produkcję niezbędnych substancji.



Nisza komórek macierzystych hemopoety (nisza szpikowa).

W utrzymaniu HSC uczestniczą angiopoetyna, trombopoetyna, osteopontyna oraz chemokiny CXCL12.



## Komórki macierzyste i ich zastosowanie

### 1. Czym są komórki macierzyste?

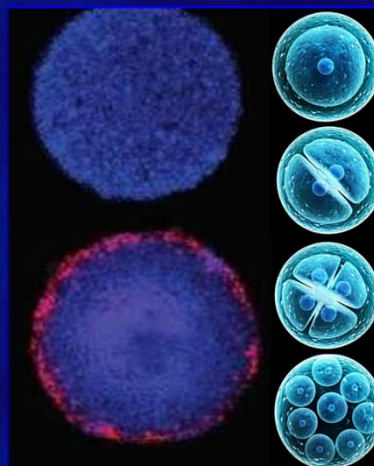
- Definicja
- Nisza

### 2. Cechy komórek macierzystych

- Samoodnawianie
- Potencja

### 3. Typy komórek macierzystych

- Embrionalne
- Tkankowe
- Indukowane



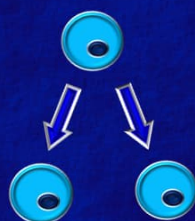
## 2. Cechy: samoodnawianie

**Samoodnawianie: nieograniczona zdolność do podziałów, pozostanie w stanie niezróżnicowanym i zachowanie stałej puli komórek.**

### Asymetryczny podział

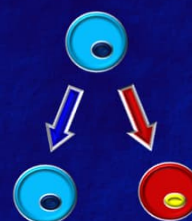
- Prowadzi do powstania dwóch komórek różniących się właściwościami:
  - komórki macierzystej;
  - komórki, która się różnicuje.
- Regulowany przez sygnały międzykomórkowe w niszy oraz wewnątrzkomórkowe.
- Podział asymetryczny jest związany z precyzyjną regulacją cyklu komórkowego.

### Podział symetryczny



Powstają dwie identyczne komórki potomne. Struktury komórkowe są równo rozdzielane do komórek potomnych.

### Podział asymetryczny



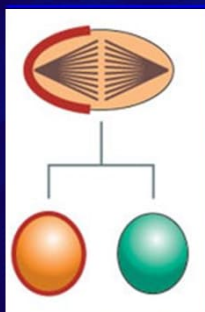
Powstają dwie różne komórki, macierzysta i różnicująca się. Rozdział struktur komórkowych do komórek potomnych jest nierównomierny.

**Samoodnawianie jest możliwe dzięki zachowaniu równowagi między podziałami symetrycznymi i asymetrycznymi.**



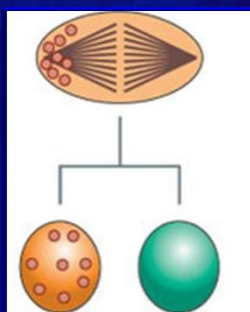
## 2. Cechy: samoodnawianie

**Podziały asymetryczne są regulowane na poziomie replikacji, transkrypcji i cytokinezy.**



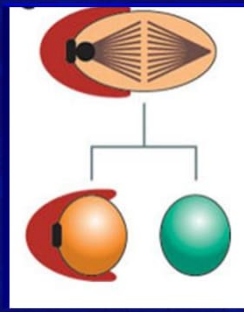
### Asymetryczny rozkład regulatorów polarności.

Powoduje nierównomierny rozdział organelli komórkowych.



### Segregacja cząstek sygnałowych.

Zróżnicowanie sygnałów i nierównomierny rozkład transkryptów, metabolitów.



### Regulacja orientacji wrzeciona podziałowego.

Ułożenie wrzeciona powoduje, że tylko jedna z komórek potomnych pozostaje w niszy komórek macierzystych.

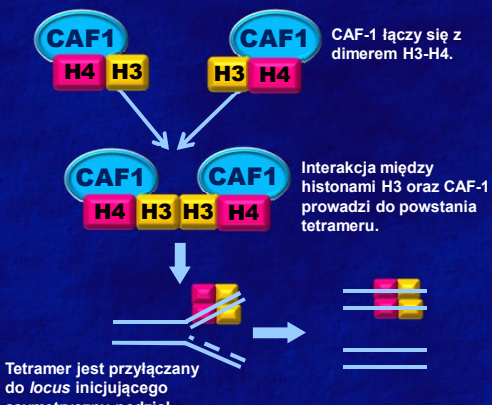


## 2. Cechy: samoodnawianie

**Selektywne przyłączenie histonów H3-H4 w trakcie replikacji reguluje asymetryczne podziały nerwowych komórek macierzystych.**

**Kompleks CAF-1**

- **Konserwatywne ewolucyjnie białko chaperonowe, które umożliwia przyłączenie się histonów do DNA.**
- **Składa się z 3 podjednostek, p150, p60 i p48.**
- **Wiąże się z kompleksem H3-H4, który zawiera histon H3.1 związany z replikacją.**
- **Współdziała z antygenem PCNA w znakowaniu nowo syntetyzowanego DNA.**
- **Znakowanie jest niezbędne do powstania asymetrii podczas podziału komórki.**



CAF-1 łączy się z dimerem H3-H4.

Interakcja między histonami H3 oraz CAF-1 prowadzi do powstania tetramery.

Tetramer jest przyłączany do *locus* inicjującego asymetryczny podział.

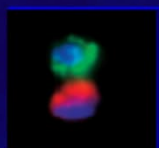
**Białka chaperonowe umożliwiają innym białkom uzyskanie prawidłowej, najkorzystniejszej energetycznie konformacji.**

## 2. Cechy: samoodnawianie

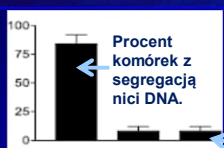
**Podczas asymetrycznych podziałów mięśniowych komórek macierzystych zachodzi selekcja nici DNA.**

**Selekcja nici DNA**

- **Regularną selekcję nici DNA obserwuje się w komórkach mięśniowych podczas regeneracji.**
- **Asymetryczny rozkład nici DNA obserwowany jest w około 80% komórek macierzystych mięśni.**




Nici DNA barwione po I rundzie replikacji na zielono, po II na czerwono, po III – na niebiesko. Rozkład barwników po kilkunastu podziałach nie jest losowy.




Procent komórek z segregacją nici DNA.

**I runda replikacji**



Replikacja → Kariokineza Cytokineza

**II runda replikacji**



Replikacja → Kariokineza Cytokineza

Komórki różniące się

Komórki macierzyste.

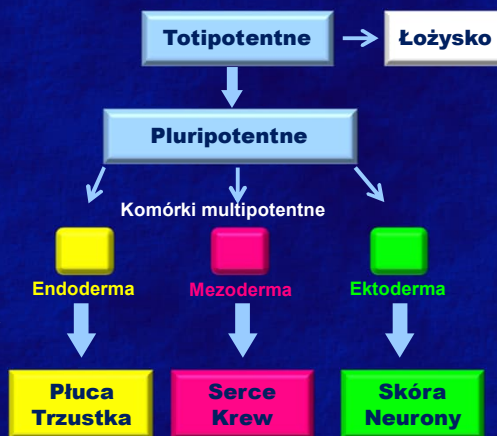
Procent komórek z losowym rozkładem nici DNA po podziałach.

**Hipoteza „nieśmiertelnej nici DNA” zakłada, że chromatydy ze starszym DNA selektywnie przechodzą do przyszłych komórek macierzystych.**

## 2. Cechy: potencja

**Potencja komórki: zdolność do różnicowania się w inne typy komórek. Potencja to także genetyczny potencjał do różnicowania.**

- **Totipotencja:** zdolność do różnicowania we wszystkie komórki organizmu i łożyska.
- **Pluripotencja:** zdolność do przekształcania się w komórki somatyczne, głównie endodermę, mezodermę i ektodermę.
- **Multipotencja:** zdolność do różnicowania się w kilka różnych typów komórek.
- **Oligopotencja:** zdolność do przekształcania się w kilka typów komórek, które są podobne.
- **Unipotencja:** zdolność do przekształcania się w jeden typ komórki.



**Potencja komórki jest tym większa im większa liczba różnych komórek może się z niej wyróżnicować.**



## Komórki macierzyste i ich zastosowanie

### 1. Czym są komórki macierzyste?

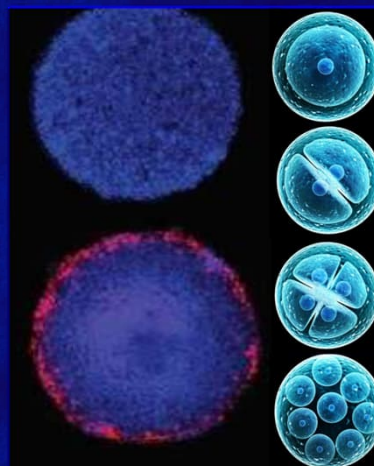
- Definicja
- Nisza

### 2. Cechy komórek macierzystych

- Samoodnawianie
- Potencja

### 3. Typy komórek macierzystych

- Embrionalne
- Tkankowe
- Indukowane



### 3. Typy komórek macierzystych

W organizmach występują komórki macierzyste embrionalne (hESC) i tkankowe (ASC).

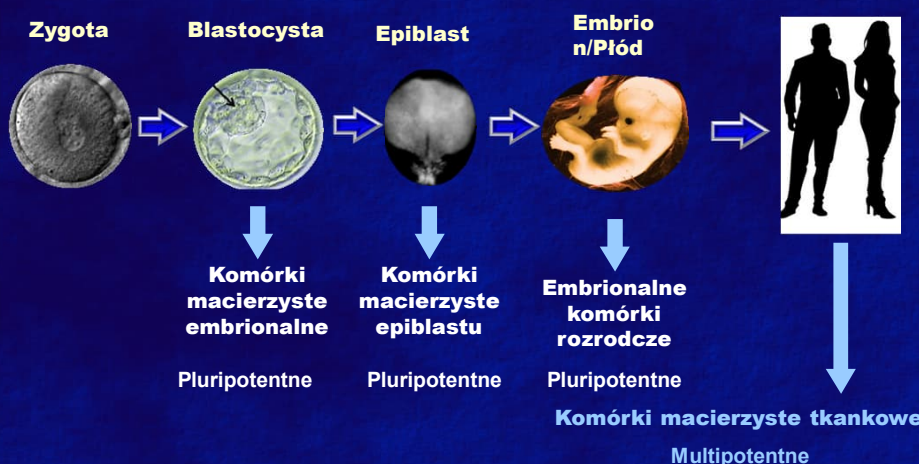
Cecha	Komórki macierzyste embrionalne (hESC)	Komórki macierzyste tkankowe (ASC)	Indukowane komórki macierzyste (iPSC)
Źródło	Embrion	Tkanki	Komórki somatyczne
Tempo proliferacji	Wysokie	Niskie	Wysokie
Potencja	Pluripotentne	Multipotentne	Pluripotentne
Dostępność	Wysoka	Niska	Wysoka
Spontaniczne różnicowanie	Tak	Nie	Tak
Zdolność do wytwarzania różnych komórek	Wysoka	Niska	Wysoka

W warunkach laboratoryjnych można wytwarzać indukowane, pluripotentne komórki macierzyste (iPSC), najczęściej z nablonka.



### 3. Typy komórek macierzystych

W trakcie rozwoju osobniczego człowieka zmienia się potencjalność komórek od pluripotencji do unipotencji.





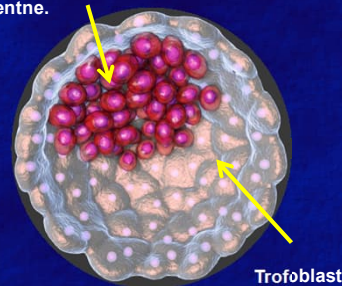
### 3. Typy komórek macierzystych: embrionalne

Embrionalne komórki macierzyste znajdują się w wewnętrznej części blastocysty.

#### Wewnętrzne komórki blastocysty

- Są zdolne do nieskończonej liczby podziałów symetrycznych bez różnicowania.
- Proces różnicowania prowadzi do powstania listków zarodkowych: ektodermy, mezodermy i endodermy.
- Pojedyncza komórka daje początek klonom: kolonii genetycznie identycznych komórek.
- W kulturze utrzymują diploidalny zestaw chromosomów i nie wykazują inaktywacji X.

Embrioblast: wewnętrzna masa 30-34 komórek, które dają początek wszystkim tkankom. Komórki są pluripotenne.



Za utrzymanie komórek w stanie niezróżnicowanym odpowiada czynnik transkrypcyjny Oct-4, który reguluje geny związane z podziałami.

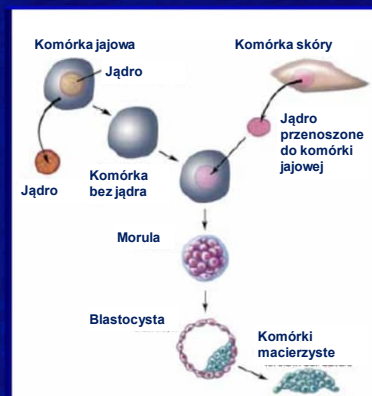


### 3. Typy komórek macierzystych: embrionalne

Komórki macierzyste embrionalne uzyskuje się w wyniku zapłodnienia *in vitro* oraz transferu jąder.

#### Źródła komórek embrionalnych

- Istniejące linie komórkowe: >1000 linii komórkowych utrzymywanych przez >80 instytucji na świecie.
- Zapłodnienie *in vitro* (hESC): embriony, które nie zostały wykorzystane, wzbudza kontrowersje i problemy natury etycznej.
- Transfer jąder (SCNT): wykorzystuje komórkę jajową, w której jądro zastąpiono jądrem komórki somatycznej: metoda wykorzystana w klonowaniu zwierząt, u człowieka od 2013 r.



Transfer jądra somatycznego do komórki jajowej

Uzyskiwanie komórek macierzystych embrionalnych (hESC) w drodze zapłodnienia *in vitro* związane jest z problemami etycznymi i od 2008 r. jest regulowane przez prawa narodowe i międzynarodowe.



### 3. Typy komórek macierzystych: embrionalne

Fibroblasty są najczęściej donorem jąder dla komórek macierzystych embrionalnych otrzymanych przez transfer jąder (SCNT).

Wiek donora jądra	Choroba	Liczba linii
Plód	Zdrowy	4
Niemowlę	Zdrowe	3
35 lat	Zdrowy	1
75 lat	Zdrowy	1
Nieznany	Bezpłodność	9
8 miesięcy	Zespół Leigha	2
35 lat	Cukrzyca typu I	1
42 lata	Zwyrodnienie płamki żółtej	2
59 lat	Zwyrodnienie płamki żółtej	2
72 lata	Stwardnienie zanikowe boczne	2

Obecnie dostępne jest 18 linii komórkowych SCNT, których jądra pochodzą z fibroblastów osób zdrowych i chorych.

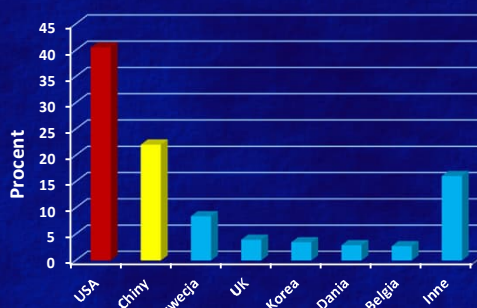


### 3. Typy komórek macierzystych: embrionalne

Obecnie zarejestrowano na świecie 1071 linii embrionalnych, większość w USA.

#### Linie komórek embrionalnych (hESC) na świecie

- Najwięcej linii wyprowadzono w USA, 434 oraz w Chinach, 236.
- W badaniach publikowanych w impaktowanych czasopismach najczęściej wykorzystywano linie należące do 6 instytucji, głównie z USA:
  - WiCell Ltd (USA);
  - ESI (USA);
  - Uniwersytet Harvarda (USA);
  - Uniwersytet Kalifornijski (USA)
  - Bresagen Ltd (Australia);
  - Technion (Izrael).



Procent linii embrionalnych komórek macierzystych (hESC) wyprowadzonych w poszczególnych państwach.

W badaniach wykorzystano 694 linie, przy czym najczęściej wykorzystuje się 11 linii.

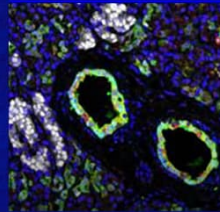


### 3. Typy komórek macierzystych: tkankowe

**Komórki macierzyste tkankowe (HSC lub ASC)**  
występują w tkankach ludzkich z częstością od  $6 \times 10^{-4}$  do  $6 \times 10^{-5}$ .

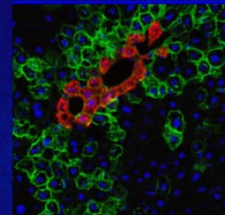
#### Źródła komórek tkankowych

- Szpik kostny: komórki zrębu (MSC), krwiotwórcze komórki progenitorowe.
- Krew obwodowa: głównie dla celów transplantologicznych.
- Wątroba: progenitorowe komórki owalne różnicują się w hepatocyty i kanały żółciowe.
- Trzustka (PSC): mają zdolność różnicowania się w 3 listki zarodkowe.
- Nerwowe (NSC): wyizolowane z prądkowia lub obszaru podkomorowego (SVZ).
- Naskórek: komórki warstwy podstawnej.



Komórki macierzyste w trzustce – komórki progenitorowe.

Komórki macierzyste w wątrobie. Komórki zabarwione na czerwono dają początek populacji komórek zabarwionych na zielono.



Komórki macierzyste tkankowe są plastyczne – w warunkach *in vitro* mogą przekształcić się w inną tkankę, np. komórki krwi pochodzenia mezodermalnego mogą przekształcić się w miocyty oraz neurony.

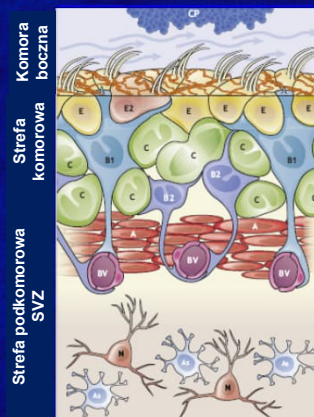


### 3. Typy komórek macierzystych: tkankowe

**W mózgu dorosłych ssaków komórki macierzyste znajdują się w strefie podkomorowej (SVZ) na ścianach komory bocznej mózgu.**

#### Nerwowe komórki macierzyste (NSC)

- 1984-1985: badania mózgow ptaków śpiewających wykazały istnienie komórek macierzystych w dojrzałych mózgach kręgowców.
- 1990: potwierdzono istnienie NSC u ssaków, w tym człowieka.
- Obszar SVZ zawiera:
  - komórki B: astrocytarne;
  - komórki C: o dużych zdolnościach proliferacyjnych;
  - komórki A: 33% regionu;
  - komórki E: ependymocyty (wyściółka)



Komórki B1 mają cechy astrocytów i stanowią NSC. Dają one początek komórkom B2, które również mają cechy astrocytów i łączą się z naczyniami krwionośnymi (BV). Komórki B1 dają początek czasowo namnażającym się komórkom C, z których wywodzą się młode neurony (A). Komórki B1 otoczone są orzęsionymi komórkami wyściółki, E.

W dorosłym mózgu występują dwie strefy aktywne podziałowo: strefa podkomorowa komór bocznych (SVZ) oraz zakręt zębaty hipokampa (SGZ).

Obernier i Alvarez-Buylla, 2019

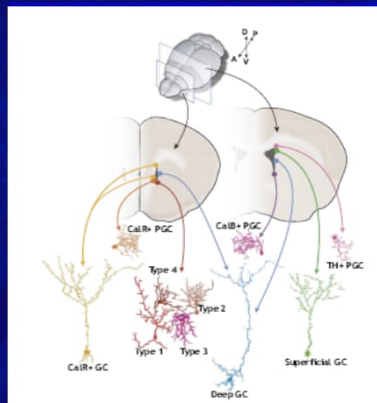


### 3. Typy komórek macierzystych: tkankowe

Macierzyste komórki nerwowe (NSC) są heterogenne i tworzą różne podtypy w zależności od lokalizacji.

#### Typy komórek B1

- **TH+PGC:** część tylna grzbietowa SVZ, generują neurony dopaminergiczne i komórki granularne (GC).
- **CalB+PGC:** część tylna brzuszna SVZ, generują komórki wiążące wapń (CalB) oraz pierwotne komórki granularne.
- **CalR:** część przednia przyśrodkowa, generują komórki kalretikuliny i granularne.
- **Brzuszne:** generują komórki granularne.



Zróżnicowanie komórek B1 w mózgu ssaków.

Komórki B1 mają wiele cech wspólnych z embrionalnymi NSC, w tym rzeski, które kontaktują się z płynem mózgowo-rdzeniowym, polarność apikalno-bazalną i powstały z komórek glejowych.

Obemier i Alvarez-Buylla. 2019

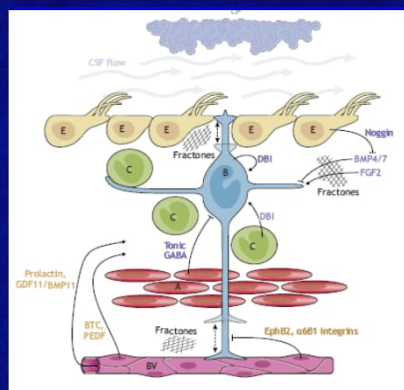


### 3. Typy komórek macierzystych: tkankowe

Samoodnawianie i różnicowanie komórek B1 jest regulowane sygnałami pochodzącymi z różnych części mózgu.

#### Sygnały z niszy podkomorowej

- Komórki A wydzielają kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA), który aktywuje receptory B1 i ogranicza ich proliferację.
- Uwolnienie inhibitora przyłączania diazepam (DBI) przez komórki C promuje proliferację B1 i produkcję A.
- Komórki E wydzielają białko noggin, które jest antagonistą BMP4. BMP4 hamuje proliferację. Tym samym BMP4 razem z FGF2 promuje proliferację.
- Integryna hamuje proliferację B1, natomiast betacelulina (BTC) indukuje proliferację.



Schemat szlaków sygnałowych w niszy podkomorowej NSC.

W procesie regulacji NSC główną rolę odgrywają czynniki wzrostowe i neurotrofiny, a także neuroprzekazniki i neuropeptydy.

Obemier i Alvarez-Buylla. 2019

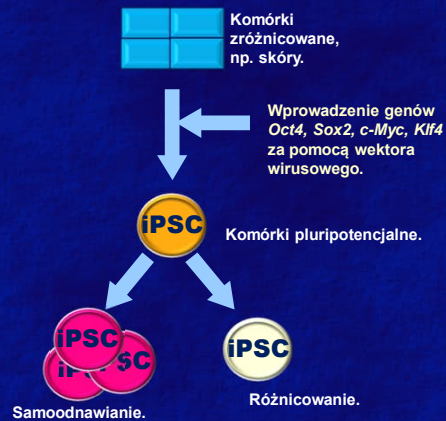


### 3. Typy komórek macierzystych: indukowane

**Indukowane komórki macierzyste (iPSC): komórki somatyczne, które zmieniono w pluripotencjalne przez „przeprogramowanie”.**

#### Geny warunkujące pluripotencję:

- **Oct4:** chr. 6, czynnik transkrypcyjny, homeotyczny, indukuje samoodnawianie niezróżnicowanych komórek embrionalnych.
- **Sox2:** chr. 3, czynnik transkrypcyjny niezbędny w procesach rozwojowych u ssaków.
- **c-Myc:** chr. 8, razem z białkami MAX wpływają na proliferację komórek.
- **Klf4:** chr. 9, czynnik transkrypcyjny typu palca cynkowego, nadekspresja hamuje cykl komórkowy w przypadku uszkodzeń DNA, indukuje pluripotencję.



„Przeprogramowanie” obejmuje zmianę ekspresji genów lub wprowadzenie metodami inżynierii genetycznej genów, które ulegają ekspresji w komórkach embrjonalnych.



### Komórki macierzyste i ich zastosowanie

#### 1. Czym są komórki macierzyste?

- Definicja
- Nisza

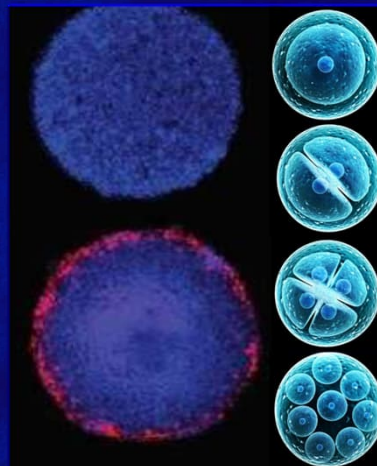
#### 2. Cechy komórek macierzystych

- Samoodnawianie
- Potencja

#### 3. Typy komórek macierzystych

- Embrionalne
- Tkankowe
- Indukowane

#### 4. Zastosowanie komórek macierzystych



## 4. Zastosowanie komórek macierzystych

Komórki macierzyste pochodzące z ludzkich zębów charakteryzują się wysokimi zdolnościami do proliferacji oraz różnicowania.

### Komórki macierzyste z ludzkich zębów (DSC)

- **DPSC** – komórki macierzyste z miazgi zęba, wykorzystanie w regeneracji zębiny, leczeniu zwyrodnienia siatkówki, rdzenia kręgowego, chorób neurodegeneracyjnych.
- **PDLSC** – komórki macierzyste ozębnej, wykorzystanie jako naturalny materiał do regeneracji przrębła, obiecujące wyniki dla regeneracji kości.
- **GMSC** – komórki macierzyste pochodzące z dziąsła, stabilny karyotyp w kulturze *in vitro*.

Markery: CD29+, CD44+, CD73+, CD90+, CD117+, CD146+, CD271+, CD166+, CD11b-, CD14-, CD19-, CD34-, CD45-, CD79-, CD106-



Markery: CD9+, CD10+, CD13+, CD29+, CD34+, CD138+, CD44+, CD159+, CD73+, CD90+, CD14-, CD117-, CD133, CD144-, CD309-,



Markery: CD13+, CD44+, CD73+, CD90+, CD105+, CD146+, CD166+, CD271+, CD14-, CD19-, CD34, CD38-, CD45-, CD54-



Przykłady komórek macierzystych z zębów ludzkich wraz z markerami CD. Markery CD to antygены różnicowania komórkowego. Pełnią one funkcję liganda lub receptora. System CD wykorzystuje się do identyfikowania cząstek na powierzchni komórek. Umożliwia on rozpoznanie rodzaju komórki

Komórki macierzyste pochodzące z ludzkich zębów są wykorzystywane w stomatologii, leczeniu kości i chorób neurologicznych.

Lei et al. 2021

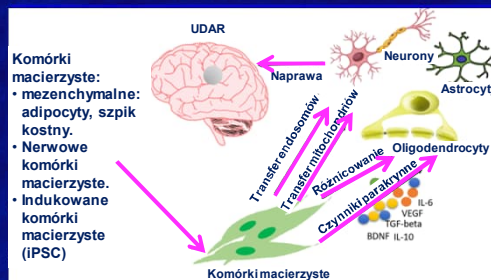


## 4. Zastosowanie komórek macierzystych

Badania przedkliniczne wykazały, że komórki macierzyste mogą być wykorzystane w leczeniu następstw udaru mózgu.

### Komórki macierzyste w leczeniu skutków udaru mózgu

- **Neuronalne:** najbardziej odpowiednie, mają naturalną tendencję do różnicowania w kierunku neuronów, są multipotentne.
- **Mezenchymalne (np. adipocyty i szpik kostny):** łatwe do izolacji i utrzymania, mogą różnicować w komórki nerwowe przez dodanie czynników parakrynych, transfer mitochondriów, indukują angiogenezę.
- **Indukowane:** nie-immunogenne, nieefektywne reprogramowanie.



Schemat wykorzystania komórek macierzystych w leczeniu skutków udaru mózgu. W badaniach przedklinicznych wykazano różnicowanie transplantowanych komórek mezenchymalnych i neuronalnych w oligodendrocyty, astrocyty i neurony po podaniu donosowym, domózgowym i dożylnym. Nie wykazano jednoznacznie migracji komórek macierzystych do mózgu po podaniu dożylnym. Dane dotyczące funkcji regeneracyjnych także są niejednoznaczne.

Sposób działania komórek macierzystych w odwróceniu efektów udaru mózgu oraz parametry wpływające na efektywność nie są dobrze poznane.

Singh et al. 2020.

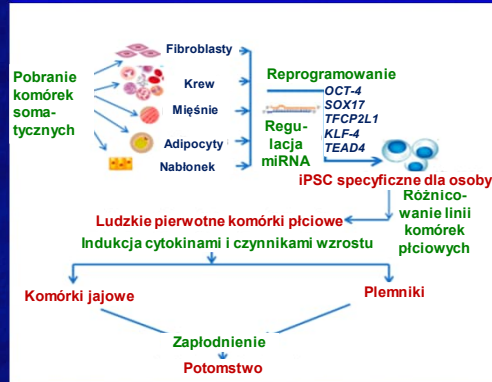


## 4. Zastosowanie komórek macierzystych

**Mezenchymalne oraz indukowane komórki macierzyste mogą być wykorzystane w leczeniu azoospermii oraz niewydolności jajników.**

### Komórki macierzyste w leczeniu bezpłodności

- **Embrionalne (hESC):** mysie i ludzkie mogą różnicować *in vitro* w pierwotne komórki płciowe i przechodzić mejozę.
- **Mesenchymalne z krwi menstruacyjnej (MB-MSC):** wspomagają rozwój komórek jajowych u myszy.
- **Jajnikowe (OSC):** mitotycznie aktywne, indukują syntezę pęcherzyków jajnikowych.
- **Indukowane (iPSC):** wykazano różnicowanie *in vitro* w kierunku gameto-podobnych komórek.



Schemat możliwego wykorzystania indukowanych komórek macierzystych (iPSC) w leczeniu niepłodności.

**Badania nad wykorzystaniem komórek macierzystych w leczeniu bezpłodności prowadzono u myszy. Nie ma danych dla człowieka.**

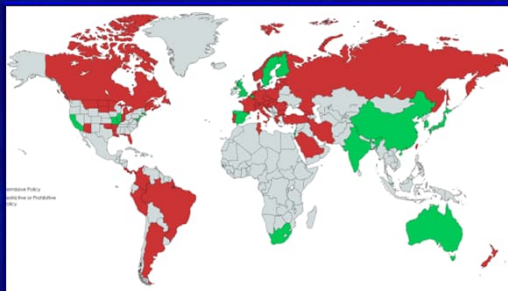
Saha et al. 2021.

## 4. Zastosowanie komórek macierzystych

**Polityka w zakresie wykorzystania komórek macierzystych daje priorytet komórkom tkankowym pozyskanym od osób dorosłych.**

### Ograniczenia badań i stosowania komórek embrjonalnych (hESC)

- **ISSCR (International Society for Stem Cell Research):** konieczność oceny etycznej wszelkich badań nad hESC.
- **Horizon 2020:** nie finansowano badań, których celem było tworzenie linii hESC.
- **Horizon Europe:** projekty wykorzystujące hESC mogą być finansowane tylko jeżeli nie ma innej alternatywy aby uzyskać cele projektu. Projekty podlegają ocenie etycznej.



Regulacje dotyczące wykorzystania hESC na świecie. Na zielono zaznaczono państwa o tzw. polityce permisywnej. Pozwala ona na wykorzystanie hESC pod pewnymi warunkami, w tym pozwala na transfer jąder somatycznych (SCNT). Na czerwono zaznaczono państwa o polityce restrykcyjnej, która pozwala prowadzić badania tylko z wykorzystaniem nadmiarowych embrionów z zapłodnienia *in vitro* lub tylko z wykorzystaniem istniejących linii komórkowych.

**Komórki macierzyste pochodzenia embrjonalnego (hESC) mają specjalny status i mogą być wykorzystane tylko w wyjątkowych przypadkach.**

Poulos 2018

## Zagadnienia 1-2

### 1. Komórki macierzyste: definicja

- Jak definiujemy komórki macierzyste?
- Proszę wymienić cechy komórek macierzystych.

### 2. Komórki macierzyste: nisza

- Proszę podać definicję niszy komórek macierzystych.
- Co zapewnia utrzymanie równowagi między samoodnawianiem komórek macierzystych, a ich różnicowaniem?
- Jakie elementy obejmuje nisza?
- Jaką funkcję pełni białko macierzy pozakomórkowej w niszy?
- Ile niszy komórek macierzystych może występować u danego organizmu?
- Proszę podać kilka przykładów niszy komórek macierzystych u człowieka.
- Co stanowi niszę komórek macierzystych hemopoety?
- Proszę wymienić cechy niszy komórek hemopoety?
- Jaką funkcję pełni osteoblasty?
- Co to są chemokiny?



## Zagadnienia 3

### 3. Cechy komórek macierzystych: samoodnawianie

- Proszę podać definicję samoodnawiania.
- Proszę przedstawić na schemacie różnice między podziałem symetrycznym i asymetrycznym?
- Na czym polega podział asymetryczny?
- Na jakim poziomie regulowane są podziały asymetryczne?
- Proszę podać koncepcje regulacji podziałów asymetrycznych.
- Jaką rolę pełni histony H3-H4 w regulacji podziałów asymetrycznych?
- Co to są białka chaperonowe?
- Co to jest kompleks CAF-1?
- Jak zbudowany jest kompleks CAF-1?
- Jaką funkcję pełni kompleks CAF-1 w samoodnawianiu komórek macierzystych?
- Na czym polega selekcja nici DNA i jaką rolę pełni?
- Gdzie obserwuje się regularną selekcję nici DNA?
- O czym mówi hipoteza „nieśmiertelnej nici DNA”?
- Proszę narysować na schemacie selekcję nici DNA podczas podziałów mejotycznych.





## Zagadnienia 4-5

### 4. Cechy komórek macierzystych: potencja

- Proszę zdefiniować termin potencja.
- Proszę podać różne poziomy potencji.
- Proszę zdefiniować totipotencję, pluripotencję, multipotencję i oligopotencję.

### 5. Typy komórek macierzystych

- Jakie wyróżniamy typy komórek macierzystych?
- Który typ komórki macierzystej powstaje poza organizmem?
- Który typ komórek macierzystych charakteryzuje się wysokim tempem proliferacji oraz wysoką potencją?
- Który typ komórek macierzystych powstaje w drodze inżynierii genetycznej?
- Jak zmienia się potencjalność komórek macierzystych w trakcie rozwoju osobniczego?



## Zagadnienia 6

### 6. Komórki macierzyste: embrionalne

- Skąd pochodzą embrionalne komórki macierzyste?
- Co reguluje utrzymanie komórek embrionalnych w stanie niezróżnicowanym?
- Jakimi cechami charakteryzują się wewnętrzne komórki blastocysty?
- Jak pozyskuje się embrionalne komórki macierzyste?
- Na czym polega transfer jąder? Proszę przedstawić na schemacie.
- Skąd pochodzą jądra w embrionalnych komórkach macierzystych otrzymywanych przez transfer jąder?
- Ile linii komórkowych embrionalnych komórek macierzystych otrzymanych w wyniku transferu jąder jest obecnie dostępnych?
- Ile linii komórek macierzystych jest utrzymywanych na świecie?
- W jakich państwach wyprowadzono najwięcej embrionalnych komórek macierzystych?
- Kto jest dostawcą najczęściej wykorzystywanych linii komórek macierzystych?



## Zagadnienia 7

### 7. Komórki macierzyste: tkankowe

- Jak często występują komórki macierzyste w tkankach ludzkich?
- Proszę wymienić źródła komórek macierzystych tkankowych.
- Na czym polega plastyczność komórek macierzystych tkankowych?
- Gdzie zlokalizowane są komórki macierzyste w mózgu dorosłych ssaków?
- Jakie komórki zawiera obszar SVZ?
- Jaką funkcję pełnią komórki B1 w strefie SVZ?
- Proszę przedstawić powiązania między poszczególnymi typami komórek w strefie SVZ.
- Na czym polega heterogenność nerwowych komórek macierzystych?
- Jakie wyróżniamy typy komórek B1 w strefie SVZ?
- Na czym polega podobieństwo komórek B1 z embrionalnymi nerwowymi komórkami macierzystymi?
- Jak regulowane jest samoodnawianie i różnicowanie komórek B1.
- Jakie sygnały uczestniczą w regulacji komórek macierzystych?
- Jaką funkcję pełni GABA i diazepam?
- Proszę podać przykłady związków działających antagonistycznie w niszy nerwowych komórek macierzystych.




## Zagadnienia 8

### 8. Typy komórek macierzystych: indukowane

- Proszę podać definicję indukowanych komórek macierzystych.
- Jak otrzymujemy indukowane komórki macierzyste?
- Dlaczego można powiedzieć, że indukowane komórki macierzyste otrzymuje się w drodze inżynierii genetycznej.
- Jakie geny są wprowadzane do komórek somatycznych aby otrzymać indukowane komórki macierzyste?
- Proszę omówić funkcję *Oct4*, *Sox2*, *c-Myc*, *Klf4*.



**Centre for Evolution, Genomics  
and Biomathematics, e-Gene**



**e-Gene**

**[prof.romanzielinski@gmail.com](mailto:prof.romanzielinski@gmail.com)**

**<https://www.matgen.pl>**