

Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα στην ομοιόσταση και την αναγέννηση των ιστών

Τα κύτταρα αρχικά εξελίχθηκαν ως αυτόνομοι οργανισμοί και τέτοια κύτταρα εξακολουθούν να κυριαρχούν στη Γη και στους ωκεανούς της. Αλλά τα κύτταρα που έχουν μεγαλύτερη σημασία για εμάς, τους ανθρώπους, είναι τα εξειδικευμένα μέλη μιας πολυκυτταρικής κοινότητας. Αυτά τα κύτταρα έχουν χάσει χαρακτηριστικά που είναι απαραίτητα για την ανεξάρτητη επιβίωση και τις επίκτητες ιδιομορφίες που εξυπηρετούν τις ανάγκες του συνόλου του ανθρώπινου σώματος. Παρόλο που μοιράζονται το ίδιο γονιδίωμα, έχουν εντυπωσιακές διαφορές στη δομή, τη χημεία και τη συμπεριφορά. Υπάρχουν περισσότεροι από 200 διαφορετικοί κυτταρικοί τύποι στο ανθρώπινο σώμα που συνεργάζονται μεταξύ τους σχηματίζοντας πολλούς διαφορετικούς ιστούς, οι οποίοι δημιουργούν τα όργανα που επιτελούν πολύ διαφορετικές λειτουργίες. Για να τους κατανοήσουμε, δεν αρκεί η ανάλυση των κυττάρων σε ένα τρυβλίο καλλιέργειας: πρέπει επίσης να γνωρίζουμε πώς ζουν, εργάζονται και πεθαίνουν στον φυσικό τους οικότοπο, το άθικτο σώμα.

Στα Κεφάλαια 7 και 21, είδαμε πώς διαφοροποιούνται οι διάφοροι κυτταρικοί τύποι στο έμβryo και πώς η κυτταρική μνήμη και τα σήματα από τους γείτονες τους τους επιτρέπουν να παραμείνουν διαφορετικοί στη συνέχεια. Στο Κεφάλαιο 19, συζητήσαμε τους μηχανισμούς που χρησιμοποιούν τα κύτταρα για να αυτοσυναρμολογηθούν σε πολυκύτταρους ιστούς, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης μοριακών συσκευών που συνδέουν τα κύτταρα και τα εξωκυττάρια υλικά που παρέχουν υποστήριξη στους ιστούς και τα όργανα. Αλλά το ενήλικο σώμα δεν είναι στατικό: είναι μια δομή σε δυναμική ισορροπία, όπου νέα κύτταρα συνεχώς γεννιούνται, διαφοροποιούνται και πεθαίνουν. Οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί διατηρούν μια σωστή ισορροπία, έτσι ώστε να διατηρείται η αρχιτεκτονική των ιστών παρά τη συνεχή αντικατάσταση των παλιών κυττάρων με νέα.

Σ' αυτό το κεφάλαιο, επικεντρωνόμαστε στις ομοιοστατικές διεργασίες που συνεχίζονται καθόλη τη διάρκεια της ζωής. Κατ' αυτόν τον τρόπο, περιγράφουμε μέρος της ποικιλομορφίας των διαφοροποιημένων κυτταρικών τύπων, εξετάζοντας συγκεκριμένα το ρόλο που παίζουν τα **αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα** (stem cells) σε πολλούς ενήλικους ιστούς. Πρόκειται για μη διαφοροποιημένα κύτταρα εξειδικευμένα για να παρέχουν νέο απόθεμα διαφοροποιημένων κυττάρων σε μέρη στα οποία απαιτείται συνεχής αντικατάσταση τους ή όταν απαιτείται μεγάλος αριθμός τους για την επιδιόρθωση και την αναγέννηση ιστών. Θα δούμε ότι πολλοί ενήλικοι ιστοί συνεχώς ανανεώνονται και επιδιορθώνονται, ενώ άλλοι όχι. Στην περίπτωση αυτή, τα απωλεσθέντα κύτταρα χάνονται για πάντα, οδηγώντας σε κώφωση, τύφλωση, άνοια και άλλες διαταραχές. Θα δούμε πώς διατηρούνται τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα μέσα σε έναν ιστό που αυτο-ανανεώνεται και πώς καθορίζεται η μοίρα των θυγατρικών κυττάρων. Στη συνέχεια περιγράφουμε την αξιοσημείωτη ικανότητα ορισμένων ζωικών ειδών να αναγεννούν ολόκληρα μέλη ή όργανα, σε ένα ακραίο παράδειγμα, αναπαράγοντας όλους τους ιστούς του οργανισμού από ένα μοναδικό αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο. Στην τελευταία ενότητα του κεφαλαίου, εξετάζουμε τον τρόπο τεχνητής παραγωγής και χειρισμού των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, εγείροντας το πρακτικό ερώτημα που αφορά το τρέχον ενδιαφέρον μας στον τομέα της τεχνολογίας των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων: Πώς μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την κατανόηση των διαδικασιών κυτταρικής διαφοροποίησης και ανανέωσης των ιστών για να βελτιώσουμε τη φύση και να αποκαταστήσουμε εκείνους τους τραυματισμούς και τους εκφυλισμούς που σχετίζονται με τη νόσο και τη γήρανση του ανθρώπινου σώματος και οι οποίες μέχρι στιγμής φαίνεται αδύνατον να επιδιορθωθούν;

ΑΡΧΕΓΟΝΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΙΣΤΩΝ

Στους ενήλικους ιστούς που αυτο-ανανεώνονται, κύτταρα συνεχώς γεννιούνται, διαφοροποιούνται και πεθαίνουν. Αυτή η "ροή" κυττάρων μπορεί να συγκριθεί με τη ροή του νερού σε ένα ποτάμι: το ποτάμι μπορεί να μοιάζει το ίδιο μέρα με τη μέρα, αλλά, καθώς κυλάει, το νερό στο ποτάμι δεν είναι ποτέ ίδιο (**Εικόνα 22-1**). Παρομοίως, η χαρακτηριστική αρχιτεκτονική ενός ιστού που αυτο-ανανεώνεται διατηρείται παρόλο που ο πληθυσμός κυττάρων αλλάζει συνεχώς, με τα διαφοροποιημένα κύτταρα να χάνονται στον "κατάρρου"

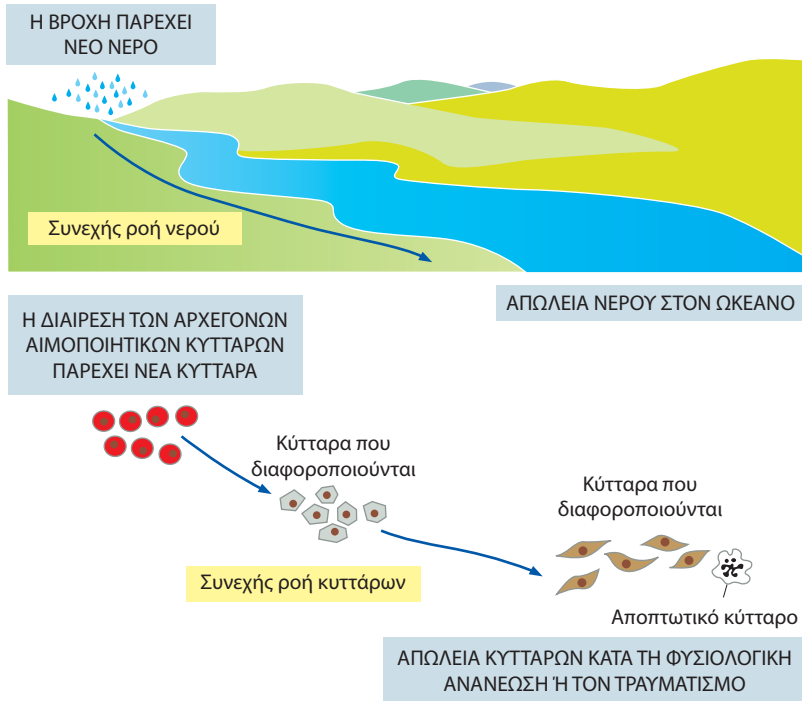
ΣΕ ΑΥΤΟ ΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και ομοιόσταση ιστών

Έλεγχος της μοίρας και της ανανέωσης των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Αναγέννηση και επιδιόρθωση

Κυτταρικός επαναπρογραμματισμός και πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα



Εικόνα 22-1. Σύγκριση της ομοιόστασης των ιστών με ένα ποτάμι. Σε έναν ενήλικο ιστό που αυτο-ανανεώνεται, μια συνεχής ροή νέων κυττάρων που παράγονται μέσω της κυτταρικής διαίρεσης στον “ανάρρου” και μια συνεχής απώλεια διαφοροποιημένων κυττάρων στον “κατάρρου” διατηρούν τον ιστό σε δυναμική ισορροπία.

και τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα να παράγουν νέα κύτταρα στον “ανάρρου”. Επομένως, τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα σε αυτούς τους ιστούς πρέπει να έχουν τη δυνατότητα να αυτο-αντιγράφονται και να παράγουν διαφοροποιημένα κύτταρα καθόλη τη διάρκεια ζωής του οργανισμού. Χωρίς τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, αυτοί οι ιστοί και τα όργανα δεν θα ήταν σε θέση να διατηρήσουν τη φυσιολογική ανακύκλωση κυττάρων. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο η ύπαρξη ελαττωμάτων στη λειτουργία των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων συμβάλλει στη νόσο και τη γήρανση.

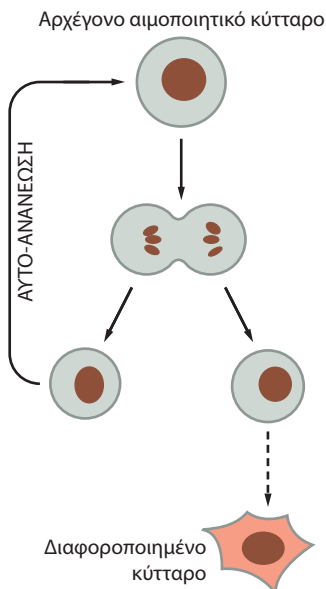
Σε αυτήν την πρώτη ενότητα ορίζουμε τα βασικά χαρακτηριστικά των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, χρησιμοποιώντας δύο επιθηλιακούς ιστούς ως παραδείγματα, την επένδυση του εντέρου και την εξωτερική επιφάνεια του δέρματος. Έπειτα εξετάζουμε τον τρόπο αναγνώρισης των αρχέγονων αιμοποιητικών

κυττάρων στους ιστούς - μέσω της ανίχνευσης της γενεαλογικής προέλευσης ή, στην περίπτωση των κυττάρων του αίματος, μέσω των μελετών μεταμόσχευσης. Τέλος, εξετάζουμε τους ιστούς που συντηρούνται απουσία αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα καθορίζονται από την ικανότητά τους να αυτο-ανανεώνονται και να παράγουν διαφοροποιημένα κύτταρα

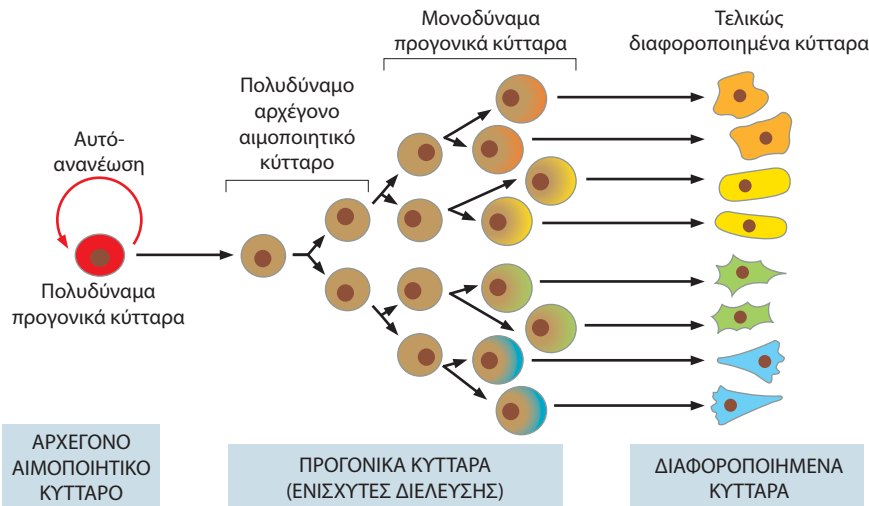
Πολλοί ενήλικοι ιστοί, ιδιαίτερα εκείνοι με με υψηλή ταχύτητα κυτταρικής ανανέωσης, περιέχουν **ειδικά για τον ιστό αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα** (specific stem cells) (αποκαλούνται επίσης **ενήλικα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα**). Καθένας από αυτούς τους ιστούς περιέχει έναν μοναδικό πληθυσμό αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, τα οποία παράγουν τα διαφοροποιημένα κύτταρα που χαρακτηρίζουν αυτόν τον ιστό και όχι εκείνα άλλων ιστών. Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα κάθε ιστού έχουν τη δική τους διακριτή αναπτυξιακή ιστορία, χωρίς απαραίτητα να μοιράζονται μοριακά χαρακτηριστικά με τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα άλλων ιστών.

Ωστόσο, όλα τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα μοιράζονται δύο θεμελιώδεις ιδιότητες που τα καθορίζουν: (1) έχουν την ικανότητα να αναπληρώνονται ως αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα καθόλη τη διάρκεια της ζωής του οργανισμού, μια διαδικασία που ονομάζεται *αυτό-ανανέωση*, και (2) μπορούν επίσης να παράγουν διαφοροποιημένα κύτταρα. Επομένως, όταν ένα αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο διαιρείται, κάθε θυγατρικό έχει μια επιλογή: είτε να παραμείνει ως αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο είτε να ακολουθήσει την πορεία προς τη διαφοροποίηση (**Εικόνα 22-2**).



Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα συνήθως δεν παράγουν κατευθείαν διαφοροποιημένα κύτταρα. Αντίθετα, δημιουργούν έναν ενδιάμεσο κυτταρικό τύπο που δεσμεύεται σε μια οδό διαφοροποίησης που συνεχίζει να πολλαπλασιάζεται, δημιουργώντας με αυτόν τον τρόπο μεγαλύτερο αριθμό διαφοροποιημένων κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα ονομάζονται *προγονικά κύτταρα*. Αποκαλούνται επίσης *κύτταρα ενίσχυσης διέλευσης* επειδή η διαίρεσή τους εξυπηρετεί στην ενίσχυση του αριθμού των διαφοροποιημένων κυττάρων που τελικά προκύπτουν από κάθε διαίρεση αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου (**Εικόνα 22-3**). Σε αντίθεση με τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, αυτά τα ενδιάμεσα κύτταρα υποβάλλονται σε περιορισμένο αριθμό διαιρέσεων πριν διαφοροποιηθούν. Όταν ένα κύτταρο φθάσει στο τέλος της οδού διαφοροποίησης του και δεν διαιρεθεί ξανά, είναι *τελικώς διαφοροποιημένο*. Όταν ένα ενήλικο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο ή προγονικό κύτταρο δημιουργεί πολλούς τύπους διαφοροποιημένων κυττάρων, είναι *πολυδύναμο*. Όταν δημιουργεί έναν μόνο τύπο διαφοροποιημένων κυττάρων, είναι *μονοδύναμο* (βλ. Εικόνα 22-3).

Εικόνα 22-2. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα ενός αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου. Κάθε θυγατρικό κύτταρο που παράγεται όταν ένα αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο διαιρείται μπορεί είτε να παραμείνει ως αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο, μέσω της αυτο-ανανέωσης, είτε να δεσμευθεί σε διαφοροποίηση, συνήθως μετά από έναν αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων. Η διαδικασία της αυτο-ανανέωσης διατηρεί τη δεξαμενή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στον ιστό.

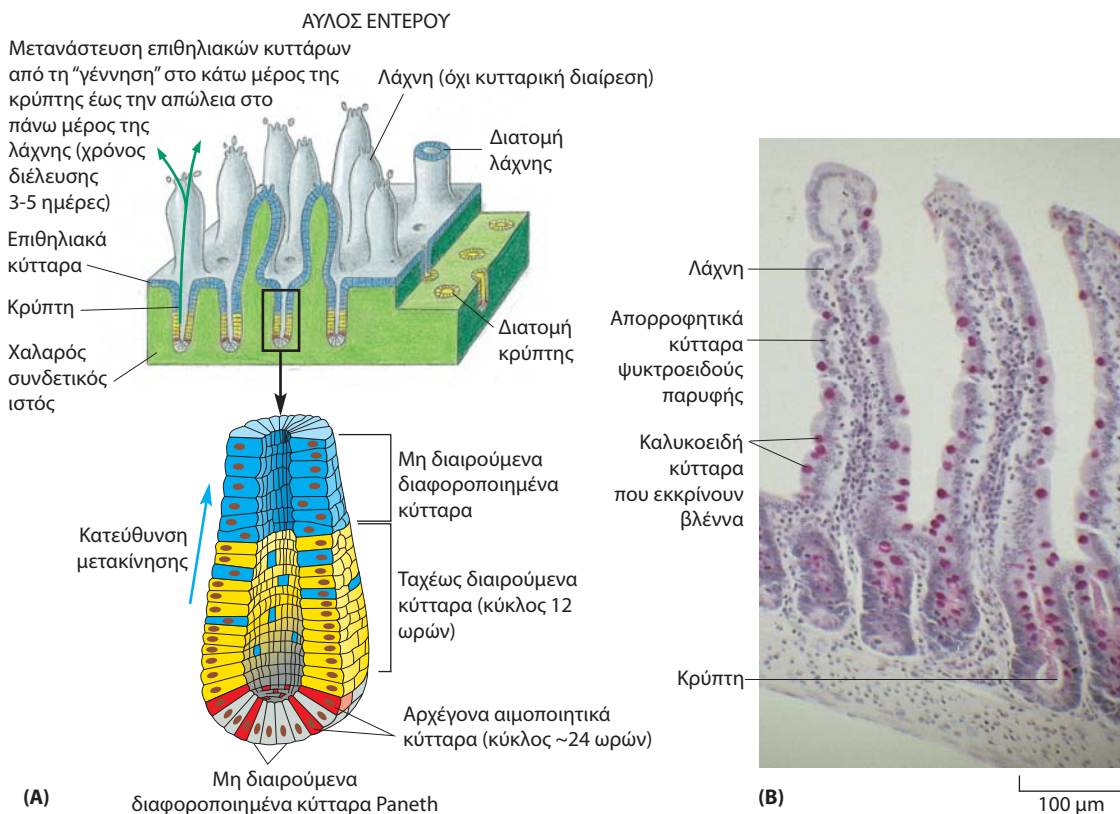


Εικόνα 22-3. Μια ιεραρχία αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, προγονικών κυττάρων και διαφοροποιημένων κυττάρων. Εκτός από την αυτο-ανανέωση, τα ειδικά για τον ιστό αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα γενικά παράγουν προγονικά (ενισχυτές διέλευσης) κύτταρα που διαιρούνται περιορισμένες φορές πριν από την τελική διαφοροποίησή τους. Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και τα προγονικά κύτταρα είναι είτε μονοδύναμα είτε πολυδύναμα, ανάλογα με το αν παράγουν έναν μόνο τύπο ή πολλούς τύπους διαφοροποιημένων κυττάρων.

Θα εξετάσουμε τώρα δύο επιθηλιακούς ιστούς για να δούμε την οργάνωση αυτών των διαφορετικών κατηγοριών κυττάρων σε έναν ενήλικο ιστό που αυτο-ανανεώνεται (την επένδυση του εντέρου και την εξωτερική στιβάδα του δέρματος). Και στις δυο περιπτώσεις, τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα παράγουν συνεχώς προγονικά κύτταρα ενίσχυσης διέλευσης στη μία επιφάνεια του ιστού, ενώ τα τελικώς διαφοροποιημένα κύτταρα χάνονται από την απέναντι επιφάνεια - ανοδικά και καθοδικά, αντιστοίχως, στην αναλογία μας με το ποτάμι.

Η επιθηλιακή επένδυση του λεπτού εντέρου ανανεώνεται συνεχώς διαμέσου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στις κρύπτες

Η επένδυση του λεπτού εντέρου (και των περισσότερων άλλων περιοχών του εντέρου) είναι ένα μονόστιβο επιθήλιο, πάχους ενός κυττάρου. Το **εντερικό επιθήλιο** (intestinal epithelium) καλύπτει τις επιφάνειες των λαχνών που προβάλλουν στον αυλό του εντέρου, και ευθυγραμμίζει τις κρύπτες που κατέρχονται στον υποκείμενο συνδετικό ιστό (**Εικόνα 22-4**). Τα διαιρούμενα κύτταρα,



Εικόνα 22-4. Ανανέωση της επένδυσης του εντέρου.

(A) Το μοτίβο της κυτταρικής ανανέωσης και του πολλαπλασιασμού στο επιθήλιο που σχηματίζει την επένδυση του λεπτού εντέρου. Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (κόκκινο χρώμα) βρίσκονται στη βάση της κρύπτης, διεσπαρμένα μεταξύ μη διαιρούμενων διαφοροποιημένων κυττάρων (κύτταρα Paneth). Οι απόγονοι των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μετακινούνται κυρίως προς τα πάνω, από τις κρύπτες προς τις λάχνες. Μετά από λίγες γρήγορες διαιρέσεις, σταματούν να διαιρούνται και να διαφοροποιούνται. Κάποια από αυτά ενώ συνεχίζουν να βρίσκονται στην κρύπτη, ενώ τα περισσότερα από αυτά καθώς αναδύονται από την κρύπτη. Τα κύτταρα Paneth, όπως τα άλλα μη διαιρούμενα διαφοροποιημένα κύτταρα,

αντικαθίστανται συνεχώς από τους απογόνους των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, αλλά μεταναστεύουν προς τα κάτω, προς τη βάση της κρύπτης και επιβιώνουν εκεί για πολλές εβδομάδες. (B) Μικρογραφία μιας τομής ενός τμήματος της επένδυσης του λεπτού εντέρου, που δείχνει τις κρύπτες και τις λάχνες. Παρατηρήστε τα διάφορα είδη διαφοροποιημένων κυττάρων, τα οποία παράγονται από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Είναι κατά κύριο λόγο απορροφητικά κύτταρα, με καλικοειδή κύτταρα που εκκρίνουν βλέννα (κόκκινη χρώση) διεσπαρμένα μεταξύ τους.