

# Novinky z oblasti kmenových buněk

## Odborná redakce Edukafarm

Kmenové buňky představují už několik posledních let jedno z nejhavějších témat biologie a medicíny. Jednou z nejdůležitějších oblastí, kde se využívají poznatky z výzkumu kmenových buněk, jsou nádorová onemocnění. Je známo, že embryonálním kmenové buňky se vyznačují velmi vysokou odolností vůči karcinogenním podnětům. Aplikace karcinogenu v době organogeneze (buňky převážně v diferenciací fázi) může vést k malformacím vyvíjejících se orgánů, ale obvykle nevede k tvorbě nádorů. Naopak, po dokončení organogeneze (buňky převážně v multiplikační fázi) už aplikace karcinogenu vede ke vzniku tumorů. To naznačuje, že diferencující se buňky jsou nějakým způsobem chráněné proti malignímu zvrhnutí. Experimentální práce, při kterých byly do diferencujících se embryí implantovány jiné nádorové buňky, ukazují, že embryonální mikroprostředí dokáže i tyto už maligní buňky přimět k proměně na fyziologicky normální buňky, odpovídající původnímu typu tkáně, ze které byl nádor odvozen.

*In the course of several past years, stem cells belong to leading topics of biology and medicine. Oncological diseases represents one of the most relevant branches using results of stem cells research. It's well known that embryonal stem cells are characterized by very high resistance to cancerogen stimuli. During organogenesis, administration of cancerogen into differentiating cells can cause malformations of developing organs but usually do not cause formation of tumours. By contrast, after finishing of organogenesis (cells being mostly in the phase of multiplication) administration of cancerogen results in formation of tumours. This finding indicates that the differentiating cells are somehow protected against malignant transformation. Experimental research proved that after implantation of cancer cells into differentiating embryo, the embryonal microenvironment is able to transform malignant cells into normal cells which are related to original tissue from which the tumour was derived.*

## Nobelova cena 2012

Právě za objasnění regulace diferenciací buněk získali v roce 2012 Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu britský biolog John B. Gurdon a japonský lékař Shinya Yamanaka. Zatímco Gurdon už v r. 1962 dokázal, že diferencovanou (specializovanou) buňku lze vrátit do pluripotentního stavu (dediferencovat) tak, že se její jádro vnese do cytoplazmy oocyty, japonský lékař Shinya Yamanaka v roce 2006 odhalil nejdůležitější faktory tohoto mikroprostředí - postupnou selekcí se mu podařilo identifikovat komplex sestávající pouze z několika proteinů. Oba vědci tak svými pracemi prokázali, že vývoj buněk nezávisí pouze na genetické informaci DNA, ale je významně regulován specifickými faktory okolního mikroprostředí, které mohou buňky „programovat“ k diferenciací nebo dediferenciací.

Jeden z nejnovějších modelů rakovinového bujení přitom nahlíží na rakovinové buňky jako na ne zcela diferencované buňky, mutované a zablockované v multiplikační fázi mezi 2 stádii buněčné diferenciací, kterou nemohou dokončit. Z tohoto pohledu tak mohou být považovány za jakési „mutované kmenové buňky“. Je například známo, že čím vyšší jsou maligní schopnosti nádorů, tím více jsou přítomné multipotentní mutované kmenové buňky, zatímco u nádorů s nižší maligní schopností jsou nacházeny až kmenové buňky ve vyšším stádiu diferenciací. Nádorové buňky také vykazují řadu vlastností společných s kmenovými buňkami: onkofetální antigeny, specifické receptory pro diferenciací faktory, signální dráhy, jako např. dráhy APB/beta-katenin/TCF/Wnt nebo Hedgehog/Smoothened/Patched, anaerobní metabolismus a další.

K malignímu zvrhnutí pak dochází zřejmě kombinací dvou poruch: mutace samotné DNA, která vede ke změně genetického kódu buňky a poruchy epigenetické regulace, která nedokáže takto mutovanou buňku přimět k opravě genetické informace nebo k apoptóze. Výše uvedené poznatky o chování nádorových buněk v embryonálním mikroprostředí tak naznačují, že správná „konstelace“ těchto epigenetických faktorů (jaké se nacházejí právě např. v embryonálním mikroprostředí) pak vede k návratu do normální fyziologie, k blokádě nekontrolovaného opakování buněčného cyklu a k aktivaci normálních metabolických drah diferenciací nebo apoptózy (pokud je poškození DNA nezvratné).

## Regulační proteiny

Pozorovaný mechanismus inhibice růstu nádorů je tak spojen s klíčovými regulačními molekulami buněčného cyklu, jako jsou p53 a pRb, které jsou modifikovány transkripčními a posttranslačními procesy. Je přitom zajímavé, že vzhledem k zřejmě značnému „fylogenetickému stáří“ těchto mechanismů nejsou tyto faktory příliš druhově specifické, ale naopak jejich účinnost závisí spíše na embryonálním stadiu, ve kterém jsou získávány. Lidské nádorové buňky tak např. reagují i na diferenciací faktory zcela vzdálených druhů, jako jsou např. ryby, ovšem pouze pokud jsou získávány z počátečních diferenciací stádií rybích embryí. Nejvíce poznatků tak existuje o diferenciací faktorech „oblíbené“ experimentální ryby dánía pruhovaného (*Brachydanio rerio*), a to nejen na experimentální buněčné úrovni, ale také na úrovni klinické.

