

**Академично слово на чл-кор. проф. дбн Румен Панков на тема:
„Стволови клетки - какво да очакваме от неочакваните им способности“**

24 май 2015 г.

Стволовите клетки са ново направление на изследвания в групата, която ръководя, но избрах тази тема защото съм убеден, че биологията на стволовите клетки ще промени живота ни в следващите години така, както вече промени и революционизира представите ни за някои основни биологични явления. Днес ще ви представя как тези удивителни клетки могат да променят схващанията ни за някои, бих ги нарекъл “неизбежни предопределености” в човешкия живот .

Основната от тези предопределености е човешкият жизнен цикъл, който започва със зачеването, преминава през раждане, детство, юношество, зрелост, старост и завършва със смърт. Както казва древногръцкият философ Епикур: “Възможно е да се подсигурим срещу всякакви заплахи, но когато става дума за смъртта, ние живеем в град без защитни стени”.

В основата на промените в организма през жизнения му цикъл, който ни води към естествения му завършек, стоят промените в клетките, които го изграждат. А човешкото тяло е изключително сложна „машина”. То е образувано от повече от 37 трилиона клетки, разделени в около 220 клетъчни вида, организирани в тъкани, органи и системи. Удивителното е, че всички тези различни по своята специализация клетки работят заедно и синхронно, за да осигурят съществуването на целия организъм.

Дори още по-удивително е, че всички те водят началото си от една единствена клетка – оплодената яйцеклетка или както още се означава – зиготата. В първите дни от своето развитие зиготата се дели, след първото делене се получават две клетки, след второто – четири и така до четвъртия ден, когато формирацията се нов човешки организъм, означаван като морула (от латинското *morus* – плод на черница) има вече 16 клетки. Всички те са еднакви, но на следващия, пети ден от ранното ембрионално развитие се проявяват първите белези на клетъчна специализация. На този етап ембрионът се означава като бластоцист (от гръцкото *blastos* означаващо нарастващ). Той представлява сфера с диаметър 0.2 милиметра, покрита от клетки – трофобласти, които секретират течност, изпълваща бластоциста и

около 12 клетки, струпани в единия край на сферата, наричани вътрешна клетъчна маса. Въпреки това прозаично название, точно от тези 12 клетки ще се развие целият бъдещ човешки организъм, а трофобластите ще формират плацентата, която ще го изхранва в майчината утроба. От тези 12 клетки, ако бъдат извадени от ембриона и пренесени в лабораторни условия, могат да се получат линиите от ембрионални стволови клетки – възможност, която беше успешно осъществена и предизвика невероятен обществен интерес.

Ако се върнем обратно към нормалното развитие на вътрешната клетъчна маса, трябва да отбележим, че на нея ѝ предстоят още 41 седмици от вътреутробно развитие, нарастване и съзряване след раждането, докато се стигне до формирането на възрастния човешки организъм. Това е свързано с делене, растеж и образуване на всички 220 вида диференцирани клетки.

Във възрастното тяло диференцираните клетки изпълняват специализирани функции с които обезпечават съществуването на организма. Така например невроните провеждат нервните импулси, кардиомиоцитите осигуряват съкращението на сърцето, а чревноепителните клетки са отговорни за всмукването на хранителните вещества. Продължителността на живот на всеки от тези различни видове клетки зависи от тежестта на работата, която изпълняват. Клетките, покриващи изпълнения с киселина стомах, преживяват само пет дни и биват подменени чрез делене на съседните здрави клетки, които се делят и заместват увредените. Външният слой на кожата се обновява на всеки две седмици, чернодробните клетки – всяка година, а човешкият скелет се подменя на всеки десет години. Този механизъм на функциониране и подновяване на клетките в многоклетъчния организъм теоретично би могъл да подsigури изключително дълго, дори безкрайно съществуване на човека. В действителност обаче безсмъртието е невъзможно, защото клетките на организма са подвластни на остаряване, изразяващо се в загуба на възможността за правилно изпълнение на специализираните им функции и загуба на възможността за делене.

През 1961 година Леонард Хейфлик публикува данни, които показват, че диференцираните човешки клетки, извадени от човешкия организъм и пренесени в лабораторни условия могат да се делят около 50 пъти, след което остаряват и умират. Това откритие слага край на възприетото схващане на Нобеловия лауреат Алексис Карел, според което човешките клетки,

отглеждани при пълноценни условия в култура са безсмъртни. То показва, че клетките имат вграден биологичен часовник, който отброява разрешените деления и при тяхното изчерпване настъпва остаряване и смърт на клетките и на организма като цяло.

Днес е изяснен и молекулярният механизъм, лежащ в основата на този биологичен феномен, известен още като „граница на Хейфлик“. През 1977 година Елизабет Бекбърн от Университета Йейл доказва, че това е скъсяването на краищата на хромозомите (наричани теломери), което настъпва при всяко делене на клетките. Изчерпването на теломерите е всъщност сигналът за остаряване и предстояща смърт. Този процес може да бъде забавен или предотвратен, ако краищата на теломерите бъдат допълнително удължени от ензима теломераза, но за съжаление той спира да се произвежда след раждането и само някои видове клетки във възрастния организъм могат да го експресират. За откриването на теломерите и теломеразата Елизабет Блекбърн и още двама изследователи – Карол Грейдър и Джек Шостак бяха удостоени с Нобелова награда през 2009 година.

И така, ако трябва да резюмираме основните характеристики на телесните клетки в човешкото тяло, трябва да отбележим, че те произхождат от деленето на недиференцираната вътрешна клетъчна маса, но през ембрионалното развитие придобиват различна „професия“, която е необходима за съществуването на целия организъм. След раждането и през целия живот на човека те упражняват придобитата специализация, като от време на време (в зависимост от необходимостта) се делят, но деленето ги изхабява и при достигане на разрешения брой те остаряват и умират. Тези ограничения в живота на клетките определят еднопосочността и задължителната лимитираност в жизнения цикъл на човек.

Откриването на ембрионалните стволови клетки показва, че съществуващите ограничения в живота на телесните клетки и организма всъщност не са толкова стриктни и при внимателна човешка намеса съществува възможност границите на тези ограничения да бъдат разширени съществено. Това откритие води началото си от 1981 год., когато Нобеловият лауреат сър Мартин Еванс и Гейл Мартин докладват изолирането на първите линии от миши ембрионални стволови клетки. Тъй като мишите клетки нямат директно приложение в хуманната медицина, въодушевлението от това постижение

остана само в рамките на медико-биологичната общност. Съвсем различен отзвук в обществото обаче получи съобщението на Джеймс Томсън, който през 1998 год. обяви създаването на първите линии от човешки ембрионални стволови клетки.

Кои са особеностите им, които предизвикаха такова голямо оживление и надежди?

От многото им свойства, които вече са известни на биолозите, ще отбележа три от най-важните. Стволовите клетки могат да бъдат отглеждани в лабораторни условия в недиференцирано състояние, т.е. преди да са усвоили каквато и да е „професия“. До тяхното откриване, клетки с такива качества, с които разполагаха учените, бяха само раковите. Всеизвестно е обаче, че те са носители на мутации, които са вредни за човека. Независимо от това, че са недиференцирани, стволовите клетки запазват способността си да се специализират и затова е напълно възможно, още в лабораторните съдове, в които се отглеждат, да ги обучим и да им придадем желаната от нас „професия“. И накрая – те са безсмъртни. Те знаят как да произвеждат активна теломераза, която непрекъснато удължава теломерите на хромозомите им и затова не са подвластни на остаряване и отмиране.

Ако помислим върху тези свойства, става ясно, че стволовите клетки са прекрасен резервен материал за човешкото тяло и изключително подходящи за репаративната медицина. Тъй като са безсмъртни и не се подчиняват на правилото на Хейфлик, можем да ги размножаваме в необходимите количества, независимо колко големи трябва да са те. След това можем да ги диференцираме до клетъчния тип, който е необходим на пациента - ако той страда от болестта на Паркинсон например, ще трябва да ги превърнем в здрави допаминергични неврони, с които да заменим увредените и това е напълно възможно. Фактът, че беше открит материалът, от който е направено човешкото тяло и той може да бъде обработван и манипулиран в лабораторни условия, е всъщност причината за огромния интерес към стволовите клетки не само от учените, но и от цялото общество.

Така представени, общите характеристики на стволовите клетки предполагат доста ясен и лесен начин за тяхното практическо използване. Както често се казва обаче, „Дяволът се крие в детайлите“. И в този случай, въвеждането на стволовите клетки в практиката изисква детайлно познаване

на всички предимства и възможни недостатъци на различните видове стволови клетки. А натрупаните данни показват, че семейството на стволовите клетки е много по-голямо и разнообразно от добилите популярност стволови клетки от кръв от пъпна връв.

Класифицирането им в различни видове най-често се прави в зависимост от това от коя част на човешкото тяло произхождат и по кое време от развитието на организма са изолирани.

Най-много възможности за развитието на регенеративната медицина предлагат ембрионалните стволови клетки. Те, както беше отбелязано, се получават чрез пренасяне в лабораторни условия на вътрешната клетъчна маса, изолирана от човешки ембриони на стадий бластоцист. Те са плурипотентни, което отразява факта, че имат най-голям потенциал за диференциране и могат да бъдат обучени да изпълняват всичките 220 различни вида „професии“ на специализираните клетки във възрастния организъм, а това означава, че чрез тях всяка от човешките тъкани може да бъде подменена при необходимост. Неслучайно интересът към тях е огромен и вече са създадени повече от 2500 линии от тези стволови клетки в различни страни по света. Въпреки безспорните си качества, тези клетки са обект и на сериозен етичен дебат. Доколкото получаването им е свързано с разрушаване на човешки ембрион, възниква въпросът дали е морално да бъде „отнет“ потенциален човешки живот в името на лечението на други хора. Трябва обаче да се отбележи, че за получаването на тези стволови клетки се използват т. нар. остатъчни ембриони, получени при процедури по ин витро оплождане. Те са обикновено с по-ниско качество и като правило не се използват за трансплантиране в майката и износване на поколение.

Вторият основен тип са възрастните или както още се означават - соматичните стволови клетки. Те се намират в различните тъкани на възрастния човешки организъм и задачата им е да поддържат и поправят при нужда тъканта, която обитават. Така например невроналните стволови клетки са установени в мозъка, мускулните - в скелетната мускулатура, а адипозните стволови клетки живеят в мастната тъкан. Към този вид се отнасят и стволовите клетки, които се изолират от страничните биологични продукти, получаващи се при раждането. От амниотичната течност могат да се изолират амниотичните стволови клетки, от плацентата – плацентарни стволови клетки,

а от кръвта на пъпната връв – добилите голяма известност умбиликални стволови клетки. За разлика от ембрионалните, възрастните стволови клетки имат по-ограничена способност да се делят и могат да се специализират само до видовете клетки, образувачи тъканта, от която произхождат. За сметка на това обаче, те не са свързани с етични проблеми и за някои от тях, като хематопоеичните стволови клетки на костния мозък има натрупани много познания и те вече широко се прилагат в терапевтичната практика.

Изясняването на биологията на ембрионалните и възрастните стволови клетки създаде възможност да се идентифицират факторите, които определят една клетка като стволова. Разполагайки с това познание и при съвременното развитие на молекулярно биологичните техники, за изследователите не беше трудно да пристъпят към опит за насочено репрограмизиране на диференцираните телесни клетки и превръщането им в стволови. Така, през 2007 година Шиния Яманака от Университета в Киото докладва първото лабораторно превръщане на кожни клетки от мишка в стволови, което му донесе и Нобеловата награда за медицина за 2012 година. Този успех бе потвърден по-късно и с човешки клетки от много други лаборатории по света, като така възникна и третия основен тип стволови клетки – индуцираните стволови клетки. Въпреки че тези клетки са изцяло творение на изследователите и не се срещат нормално през ембрионалното развитие или във възрастния човешки организъм, по своите качества те са почти идентични на ембрионалните стволови клетки. Независимо от това, че технологията чрез която се получават, изисква допълнително усъвършенстване, на тях се възлагат големи надежди, тъй като те не поставят етични проблеми и предлагат възможност за получаване на пациентно-специфични плурипотентни стволови клетки. Благодарение на тази технология, вероятно не е далеч денят, когато всеки от нас, при необходимост, ще може да си поръча линия от собствени стволови клетки.

И така, ако обобщим съвсем накратко постиженията на стволовоклетъчната биология, трябва да отбележим, че днес вече знаем как да изолираме от ранния ембрион предшествениците на всички клетки, които изграждат човешкото тяло. Нещо повече – вече умеем да ги отглеждаме в лабораторни условия в недиференцирано състояние и можем да ги накараме да се специализират в желаната от нас посока. По-детайлното опознаване на

възрастния организъм показва, че в него също живеят стволови клетки, които могат да бъдат пренесени в лабораториите, където могат да бъдат обработени и подготвени за терапевтични цели. И може би най-големият успех е получаването на индуцираните стволови клетки, които демонстрират, че вече знаем как да върнем назад установеното от природата биологично развитие и да накараме диференцираните клетки да „забравят“ своята специализация и да се върнат обратно към ювенилното си състояние.

Какво може да очакваме от тези постижения на биологичната наука? От всички възможности ще представя три основни, които без съмнение ще променят живота ни и то в обозримо бъдеще.

Познанията за стволовите клетки позволиха оформянето на нова представа за произхода на едно от най-тежките заболявания - рака. Според новото схващане, туморните клетки възникват в резултат от мутации във възрастните стволови клетки, а не в диференцираните клетки, както се приемаше досега. По тази причина туморът вече се разглежда като съвкупност от обикновени ракови клетки и малко на брой, но изключително агресивни ракови стволови клетки, които чрез интензивно делене захранват нарастващия тумор. Оказва се, че сега съществуващите терапии са ефективни срещу обикновените ракови клетки, но повлияват слабо раковите стволови клетки. Това обяснява и честото възникване на рецидиви след привидно успешно лечение. Откриването, изолирането и пренасянето в лабораториите на раковите стволови клетки от различни видове тумори позволява създаването на нови и много по-мощни лекарства срещу тях. Така познанията за стволовите клетки създадоха възможност да идентифицираме точната мишена в борбата с рака и неслучайно вече има открити препарати, които са многократно по-ефективни от най-широко прилаганите съвременни лекарства.

Друга област, която със сигурност ще бъде повлияна съществено от възможността за практическото използване на стволовите клетки, е фармакологията. Добре известен факт е, че създаването на нови лекарства е сложен, скъп и много дълъг процес. Той отнема средно около 13 години, струва около 4 милиарда долара и шансът за създаване на успешен препарат е само около 1%. Особено трудоемък и неефективен е първият етап на подбор на кандидати за нови лекарствени форми. Той изисква тестването да

се извършва върху адекватни мишени, каквито са нормалните човешки клетки, изолирани от различни тъкани и органи. За съжаление обаче, доскоро те не можеха да бъдат произвеждани в достатъчни количества и с достатъчна повтораемост. Това ограничение вече успешно се преодолява чрез използването на човешките ембрионални стволови и индуцираните стволови клетки. Нещо повече, наличието на вече хиляди различни линии от ембрионални стволови клетки създава възможност за отчитане и влиянието на генетичната хетерогенност върху отговора на лекарственото въздействие. В досегашната практика тази информация се получаваше едва на крайните етапи на клиничните изпитания с хора, докато днес линиите от столови клетки могат да се използват като „човешки аватари“ и тя може да бъде получена още в лабораторията. Успешното приложение на технологията за получаване на индуцирани стволови клетки създава и възможност за получаване на болестно-специфични клетъчни линии, които са най-точната мишена при разработване на лекарства срещу съответното болестно състояние. На същата технология се възлагат и големи надежди при разработването на индивидуализирани лекарства и ускоряване на навлизането в широката практика на персонализираната медицина.

И накрая не може да не отбележим огромните възможности, които създават стволовите клетки за развитието на клетъчните терапии. За разлика от конвенционалните методи на лечение, извършвани с лекарства, при клетъчните терапии в организма се внасят живи клетки с цел подмяна и възстановяване функциите на съответните увредени тъкани. Този процес на „поправка“ на човешкото тяло задължително изисква наличието на резервен материал, а както вече беше споменато, стволовите клетки напълно покриват това изискване. На клетъчните терапии се възлагат надеждите за лечение на нелечими в момента заболявания, като болестта на Алцхаймер, болестта на Паркинсон, диабет тип I, парализа в резултат от увреждане на гръбначния стълб, инфаркт, инсулт и още много други. Благодарение на тези терапии е напълно възможно следващите поколения да мислят за тези заболявания така, както ние днес мислим без притеснение за едрата шарка и полиомиелита.

Развитието на стволово-клетъчните терапии и най-вече усъвършенстването на техниките по подмяна на клетки, тъкани и органи ще ги

превърне в рутинна практика на бъдещето. Това създава, макар и теоретичната засега възможност, тези техники да бъдат прилагани не само за борба с различни заболявания, а за заместване на остарелите клетки на човешкото тяло с млади с цел цялостно подмладяване на организма. Осъществяването на подобна възможност без съмнение ще доведе до съществено удължаване на човешкия живот и то значително превишаващо прогнозата на Обединените нации за средна продължителност на живота от 101 години през 2300 година. Въпреки, че това е все още далечна възможност, успехите на стволово-клетъчната биология ни дават основание още днес да перифразираме мисълта на Епикур и да кажем, че въпреки че не можем да предотвратим смъртта, познанията за стволовите клетки ни дават възможност да „издигнем укрепления“, които могат да я забавят значително.