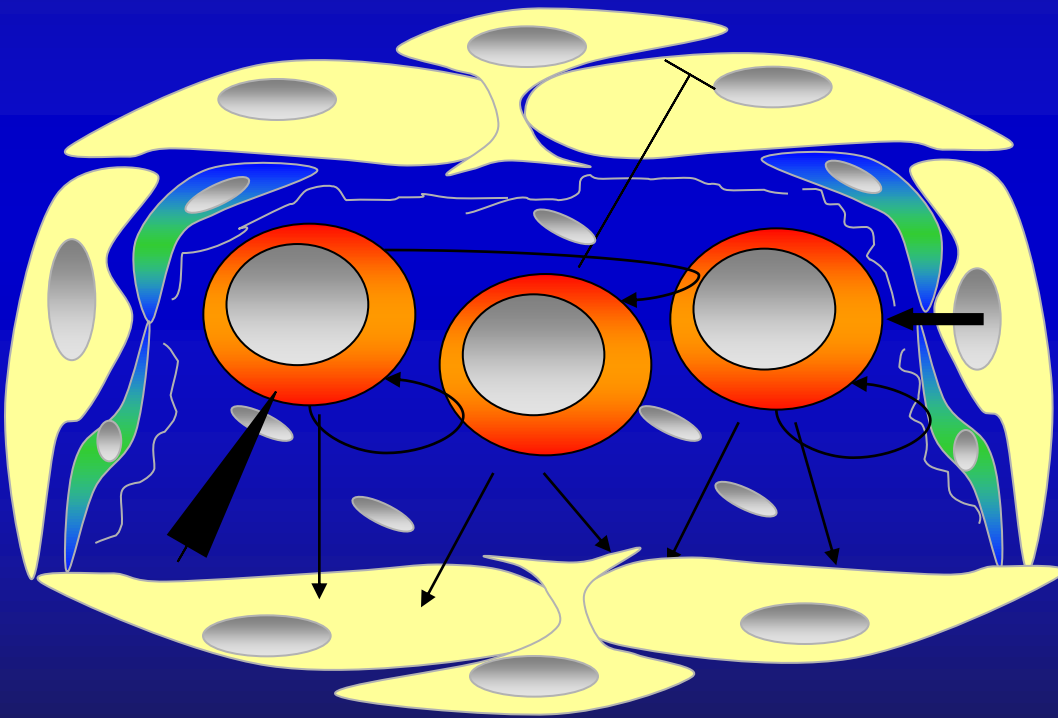


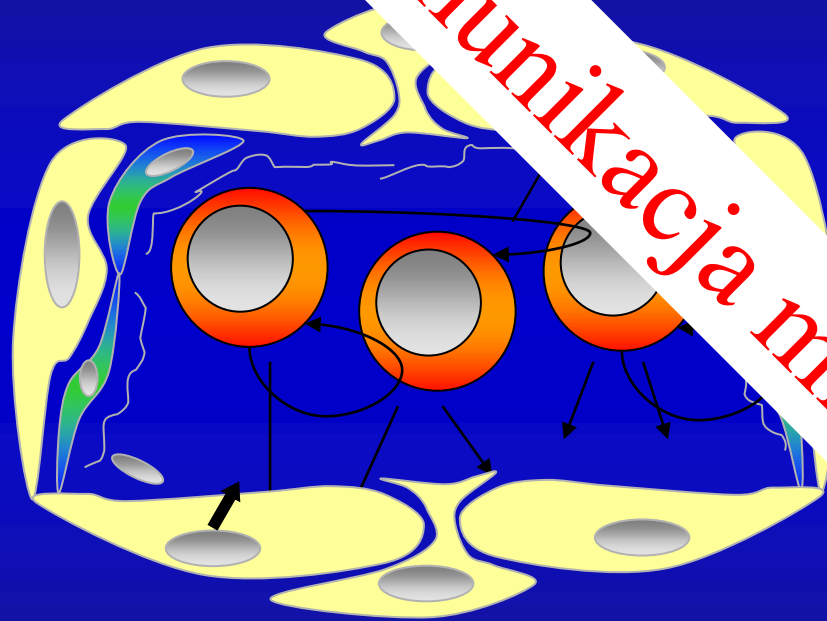
Ontogeneza i homeostaza organizmów wielokomórkowych jest funkcją interakcji między komórkami a składnikami ich „nisz”



Składniki niszy:

- komórki podścieliska
- macierz zewnątrzkomórkowa
- czynniki humoralne

„Nisza” jako mikrośrodowisko komórek pozostające z nimi w stanie ciągłej wymiany informacji

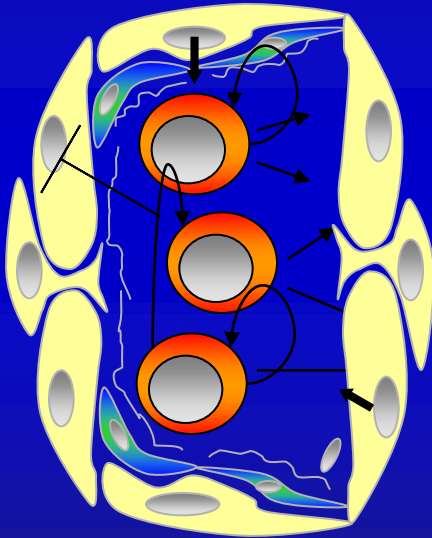


Mediatory wymiany informacji między komórką a „niszą”:

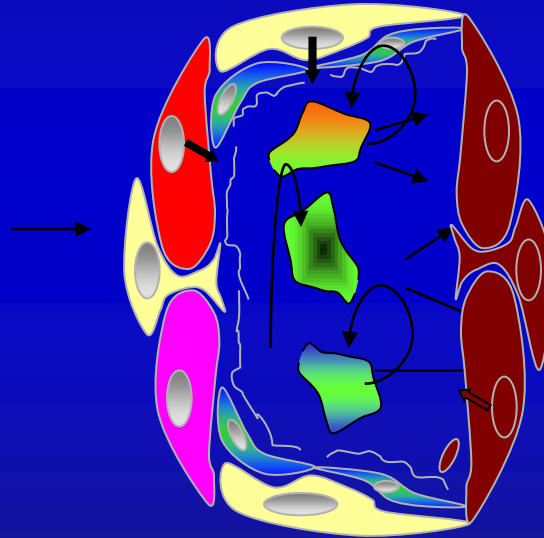
- czynniki humoralne (np. czynniki wzrostowe i cytokiny – oddziaływania „krynne”)
- adhezja komórkowa (ścieżki sygnałowe zależne od integryn, kadheryn etc.)
- transmisja bodźców mechanicznych (za pośrednictwem białek adhezji komórkowej i receptorów ECM)
- bezpośrednia wymiana metabolitów (złącza szczelino-komórkowe)

Ontogeneza i organogeneza organizmów wielokomórkowych

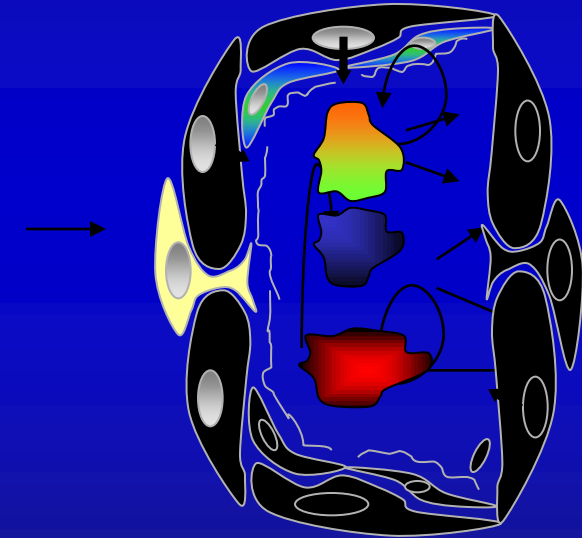
Interakcje między komórkami a ich mikrośrodowiskiem, czyli „niszą”, w toku organogenezy



Niezdifferencjowane komórki „progenitory” wysyłają sygnały (ECM, GFs) do „środowiska” powodując zmianę jego właściwości



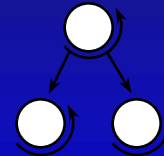
Zmiany właściwości „niszy” prowadzą do ukierunkowanego różnicowania komórek w jej obrębie



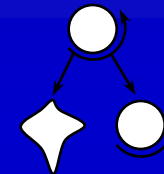
To zaś skutkuje modyfikacją właściwości niszy skutkującą utrwaleniem fenotypu specyficznego tkankowo

Typy symetrii podziałów komórek

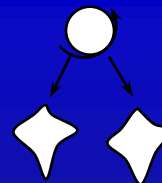
- (1) Podział symetryczny generujący dwie komórki potomne o takim samym fenotypie (np. komórki macierzyste;



- (2) Podział asymetryczny generujący jedną komórkę różnicującą lub zróżnicowaną –homeostaza/status quo;



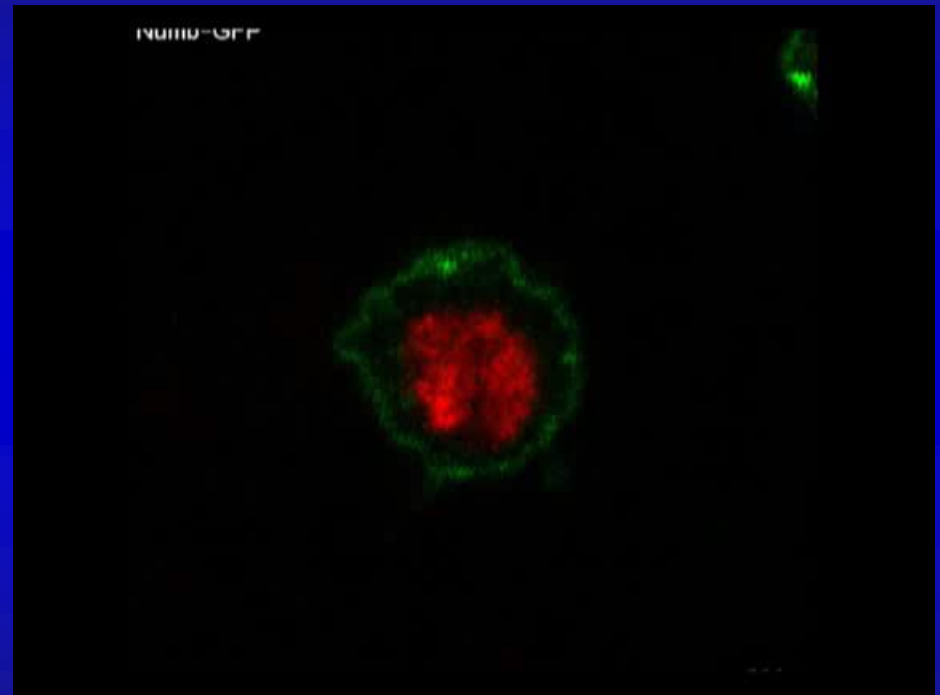
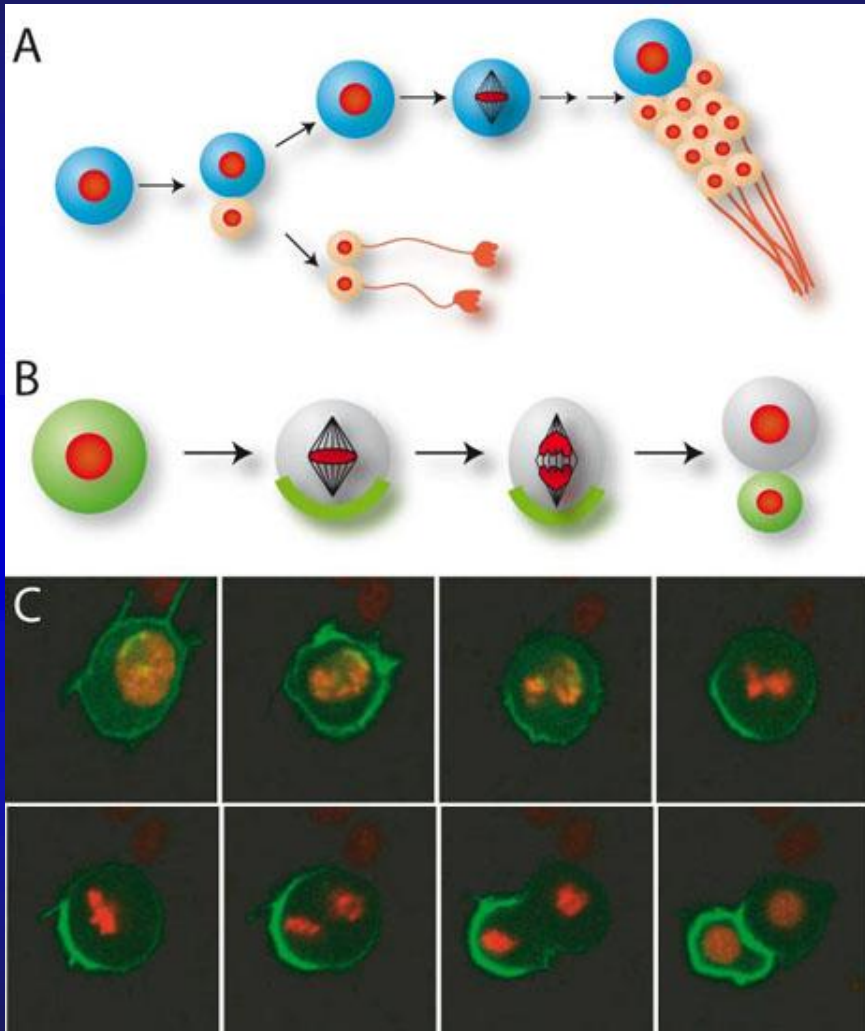
- (3) Podział symetryczny generujący dwie identyczne komórki różnicujące lub zróżnicowane;



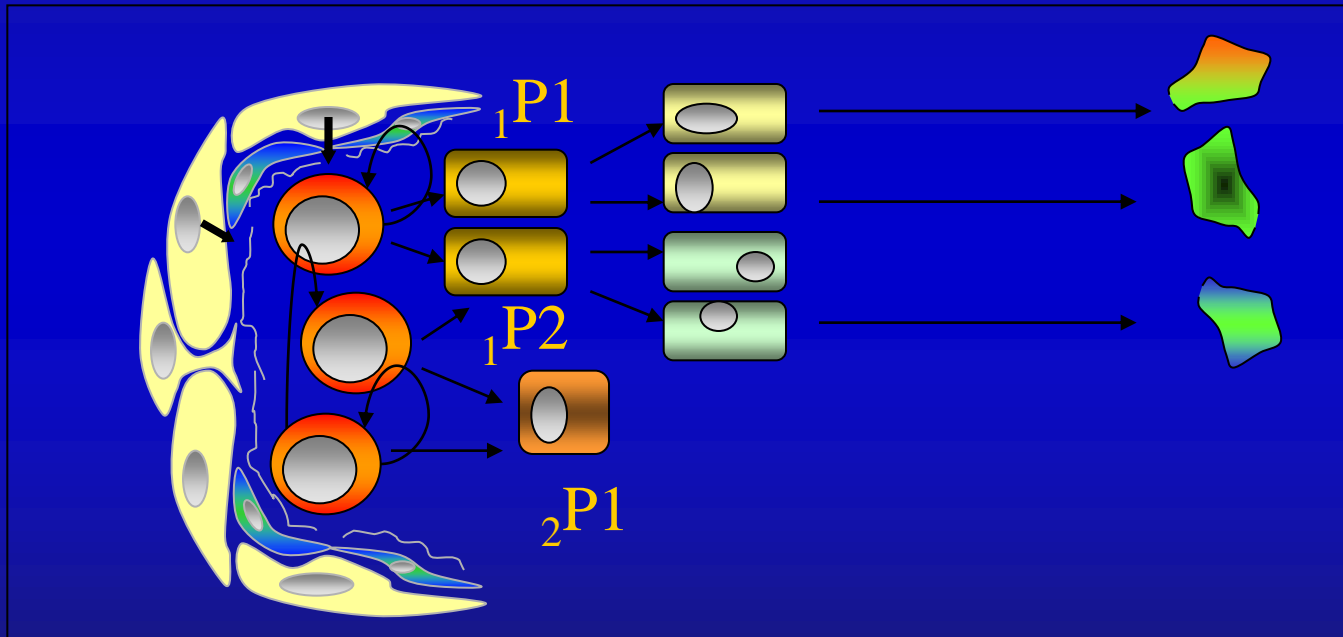
- (4) Podział asymetryczny generujący nie identyczne komórki różnicujące lub zróżnicowane.



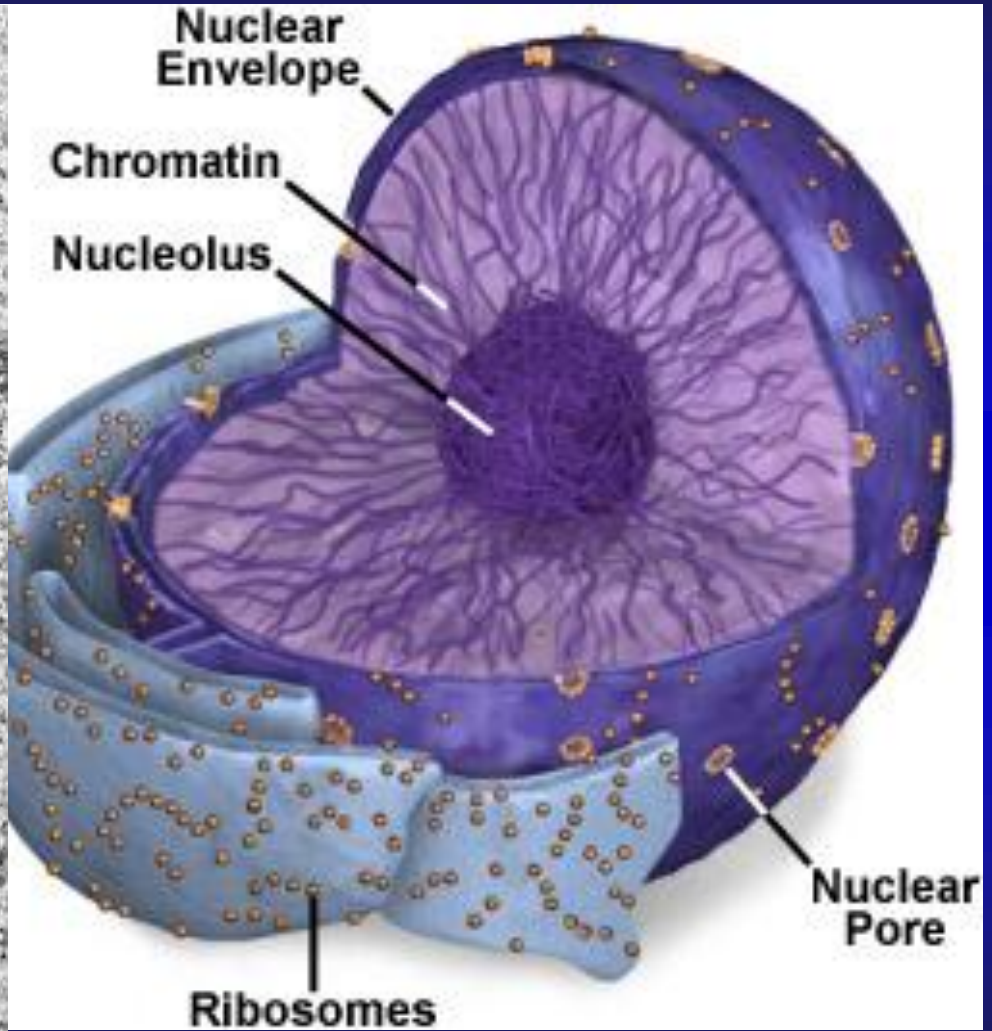
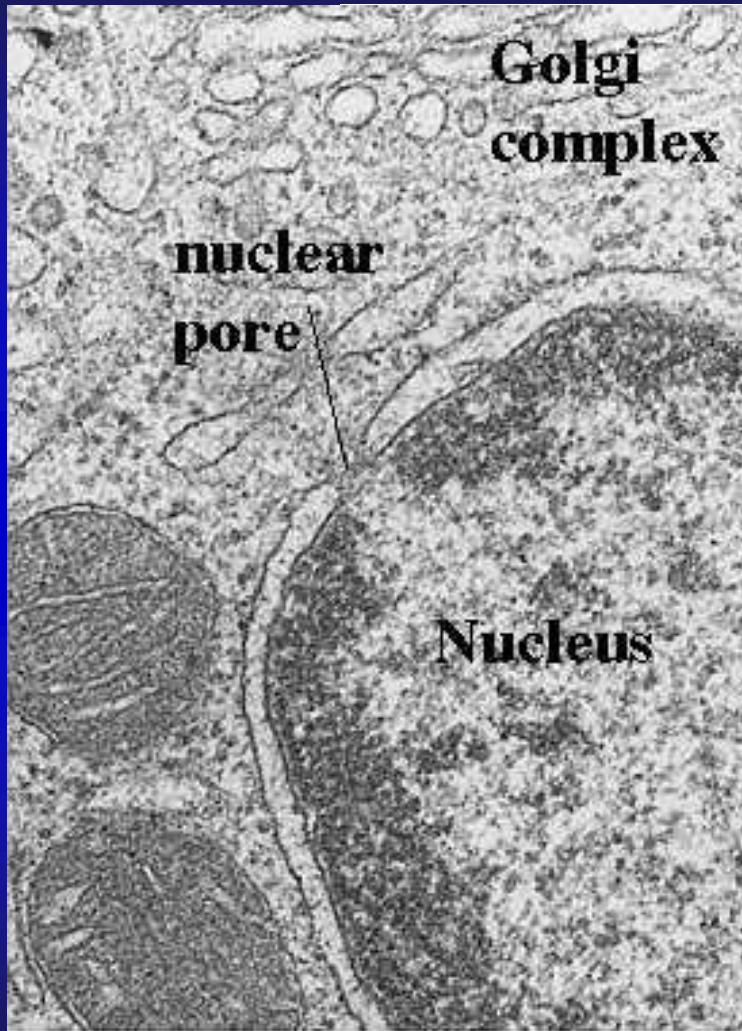
Podział asymetryczny neuroblastów



Populacja komórek macierzystych determinuje samoodnowę tkanki regulując równowagę między podziałami symetrycznymi i asymetrycznymi



Jądro a cytoplazma





"Es liegt also am Eiplasma, nicht an den Kernen, zu welchem Teil des Embryos sich die Teile des Keimes entwickeln."

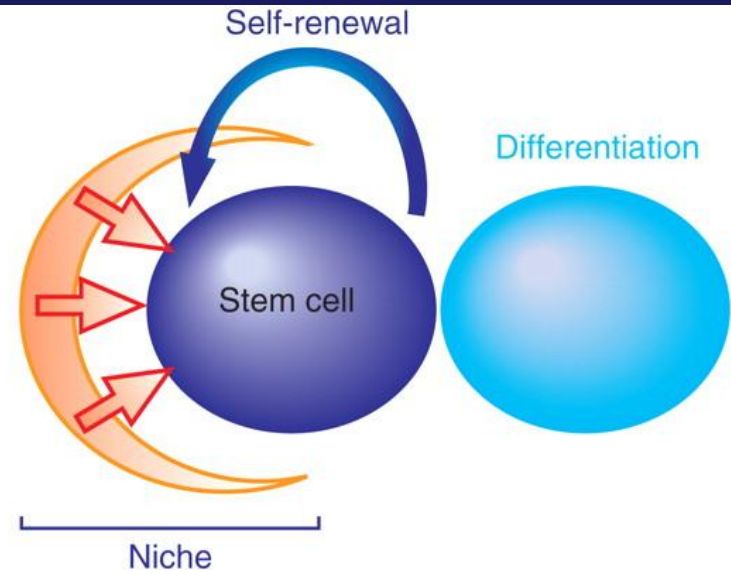
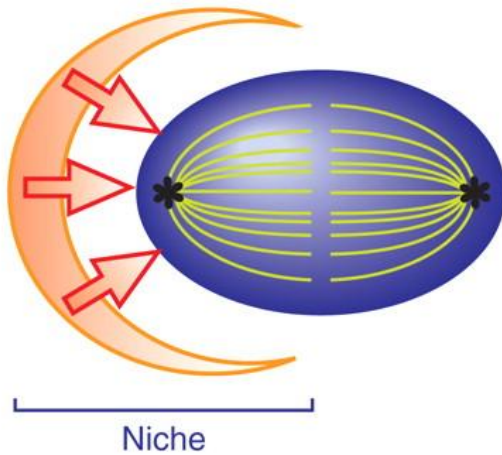
Hans Spemann, 1914

'It depends on the plasma, not on the nuclei, into which part of the embryo the parts of the egg develop.'

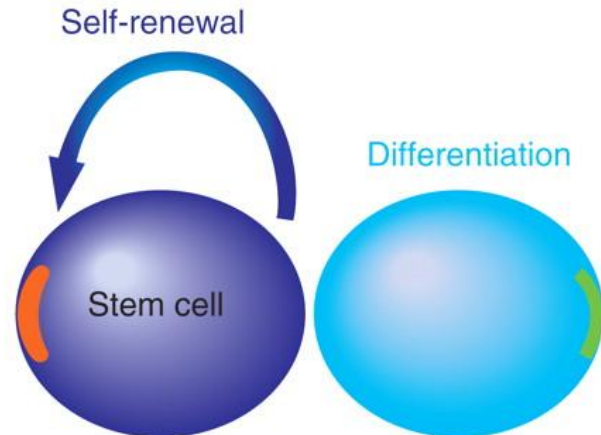
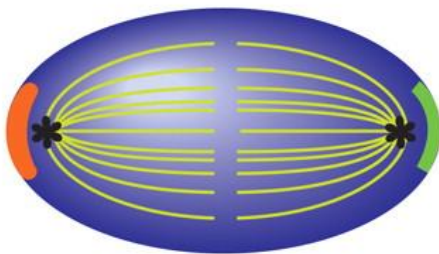
„To cytoplazma, a nie jądro decyduje o tym, w jaką część zarodka rozwinię się dany fragment komórki jajowej”

Podział asymetryczny

A Extrinsic regulation



B Intrinsic regulation



Asymetria podziałów komórek macierzystych a ich interakcje w obrębie „niszy”

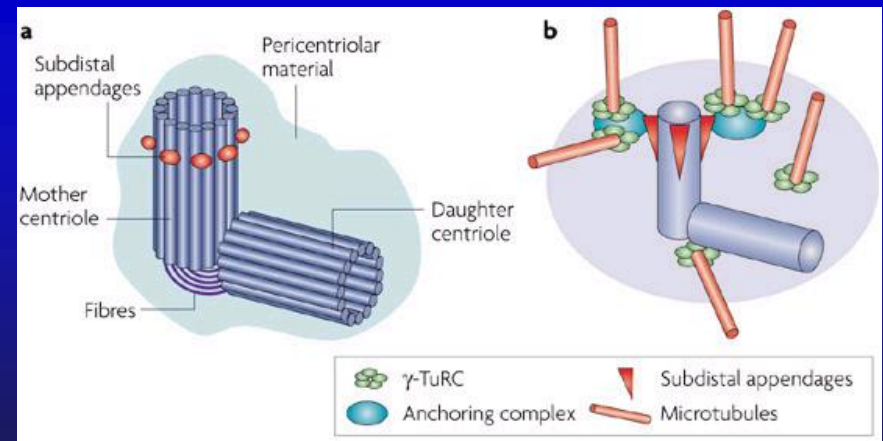
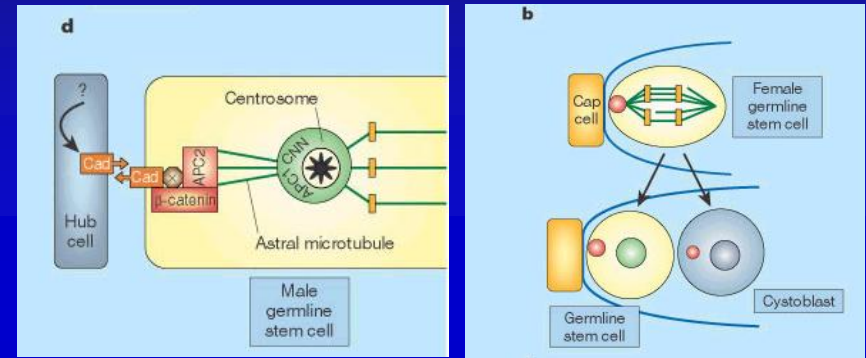
1. Segregacja białek i organelli

- neuroblasty *Drosophila* dziedziczące atypową izoformę PKC zachowują fenotyp komórki macierzystej
- spektrosom pozostaje w komórce macierzystej.....

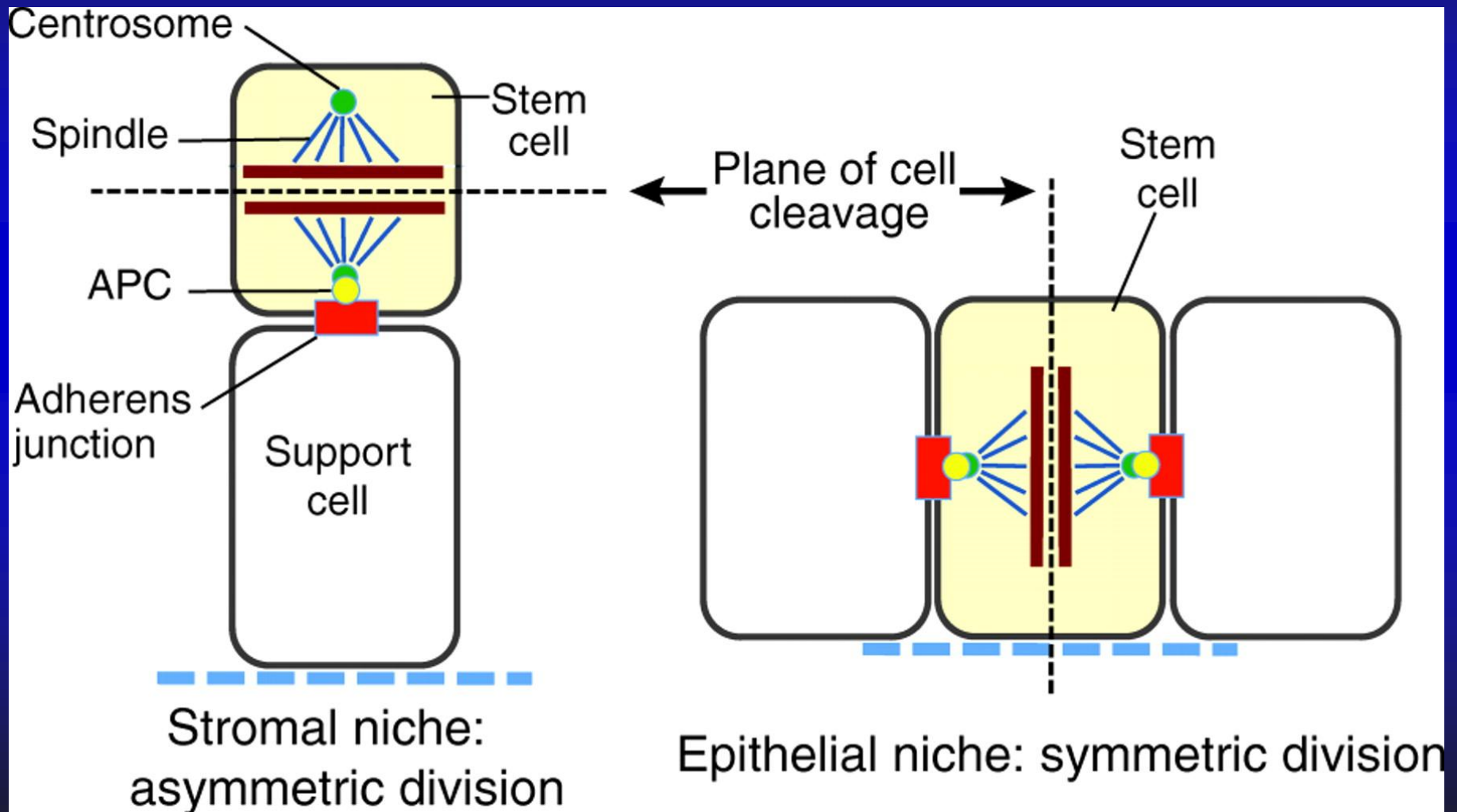
...hipoteza „nieśmiertelnego centrosomu”

3. Orientacja wrzeciona kariokinetycznego

- zwykle równoległa do warstwy podścieliska, lub błony podstawnej –choć zdarzają się fluktuacje o niezidentyfikowanym znaczeniu
- powoduje to, że komórki potomne wystawione są na gradienty morfogenów, np. czynników z rodziny BMP

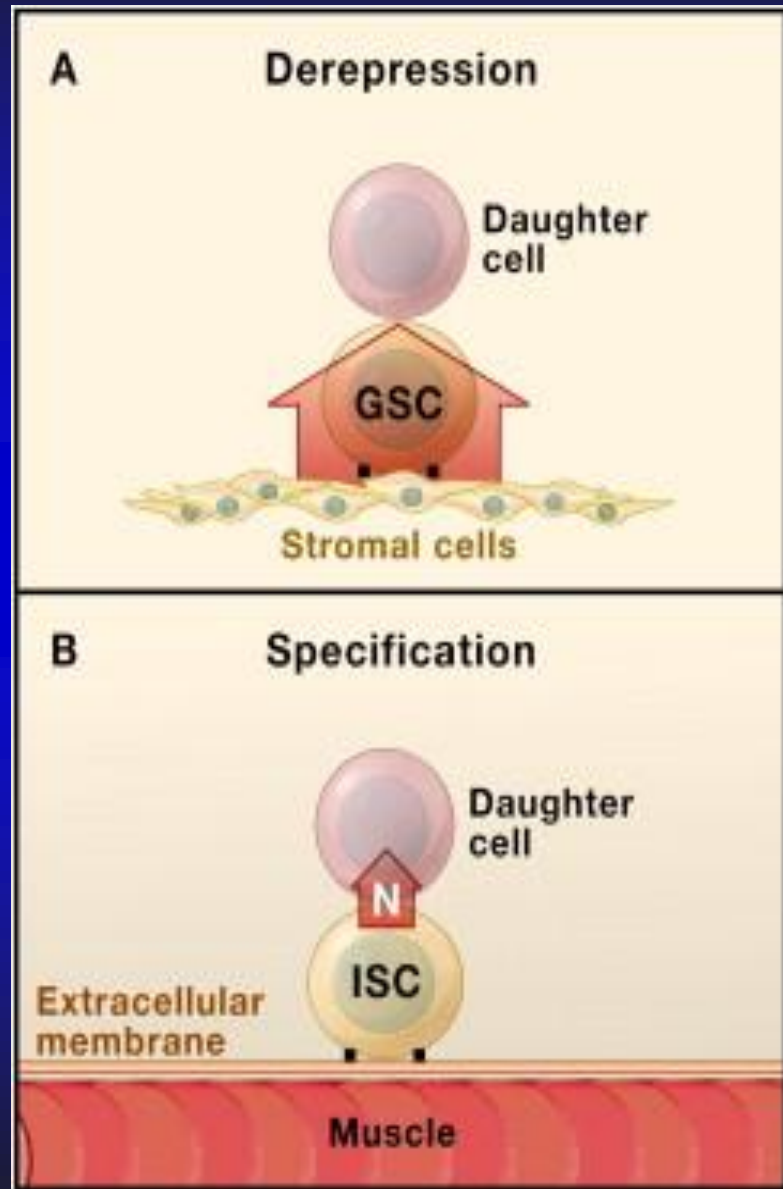


Pozycja centrosomu determinowana dystrybucją „adherens junctions” decyduje o płaszczyźnie podziału komórki w niszy stromalnej i epithelialnej



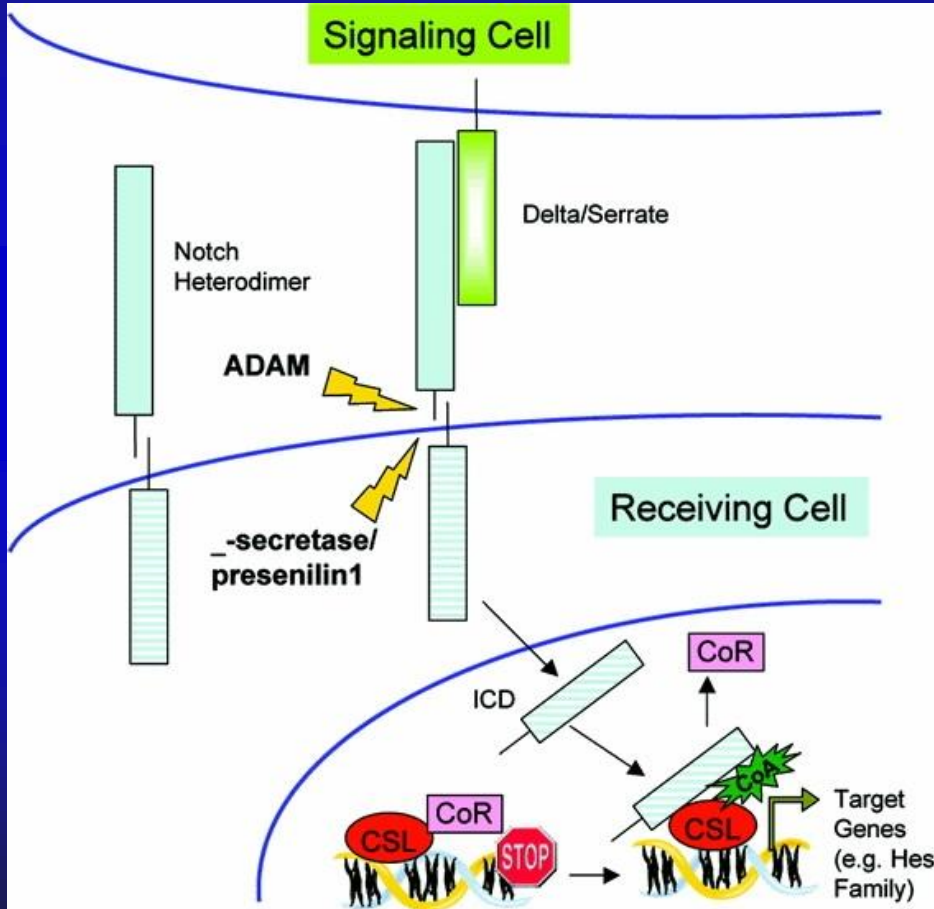
Nisze „stabilne” i systemy regulacji podziału asymetrycznego

A) Osłabienie sygnału hamującego różnicowanie

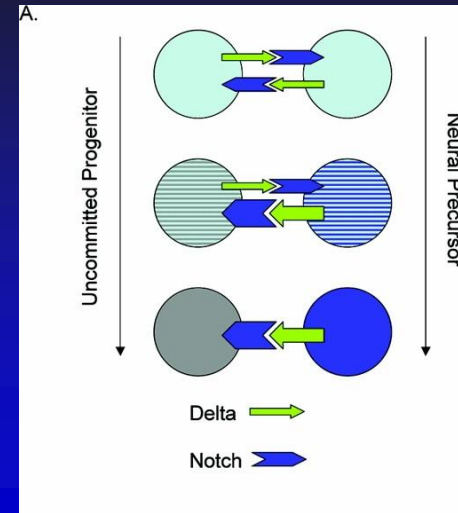


B) Indukcja określonego wzoru różnicowania przez komórkę macierzystą

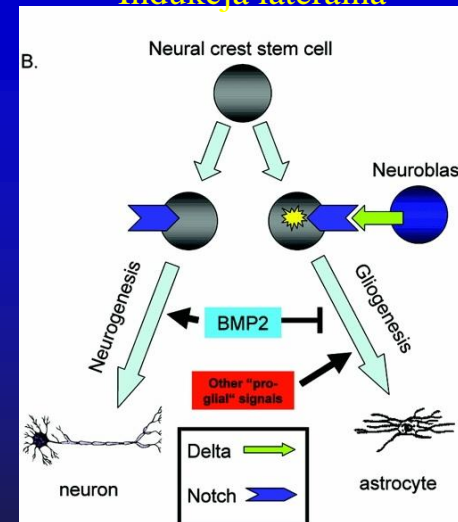
Szlak sygnałowy zależny od Notch



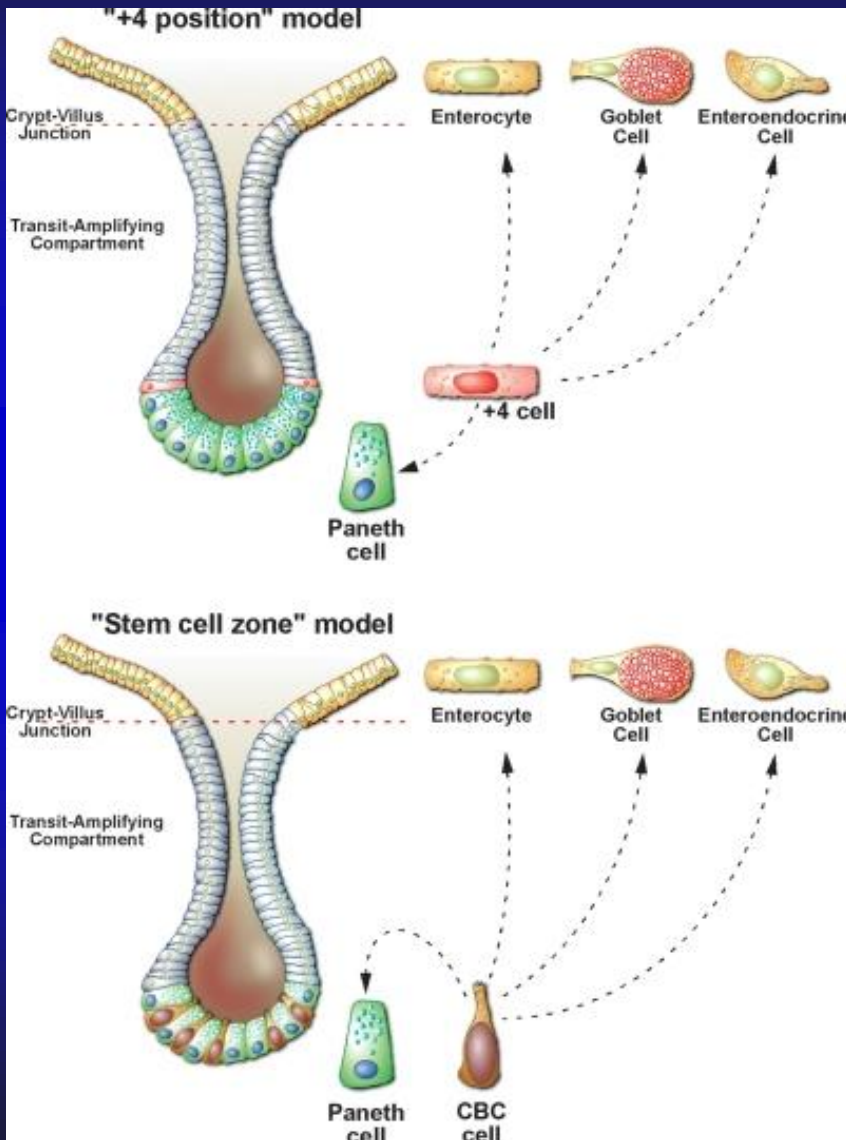
Lateralne hamowanie



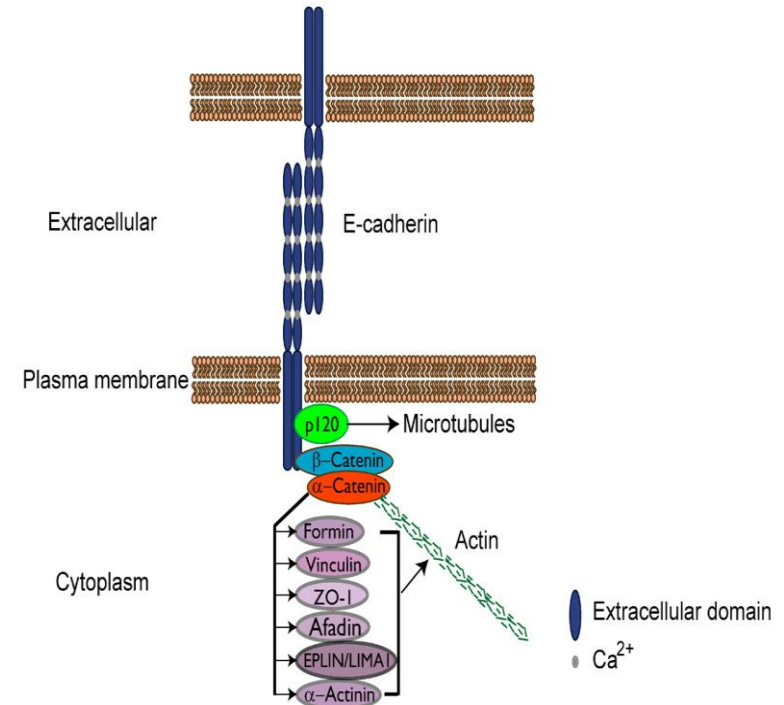
Indukcja lateralna



Kadheryno zależne kontakty międzykomórkowe determinują płaszczyznę wrzeciona kariokinetycznego



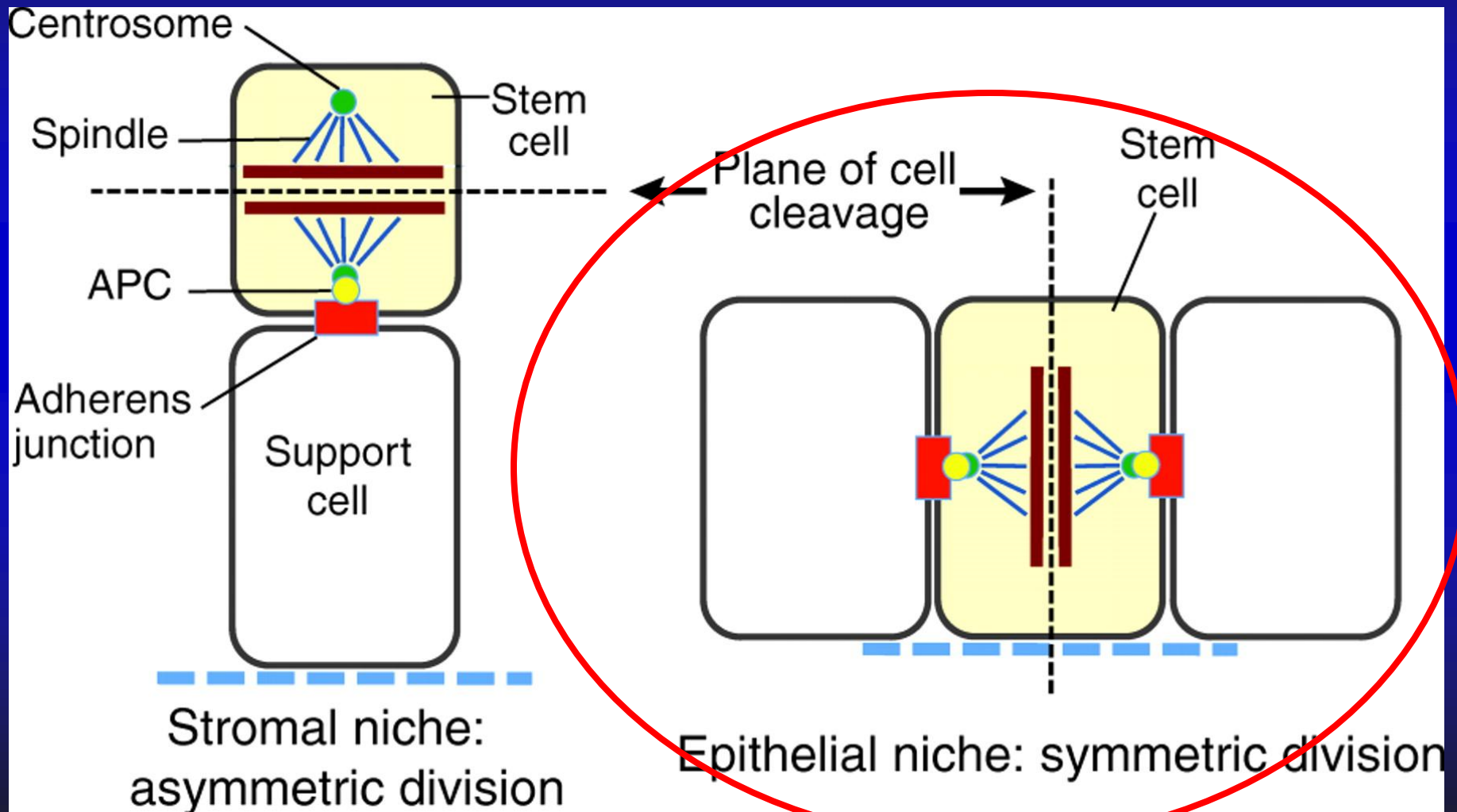
A The cadherin-catenin complex



Baum B , Georgiou M J Cell Biol 2011;192:907-917

Marthiens V et al. J Cell Sci 2010;123:1613-1622

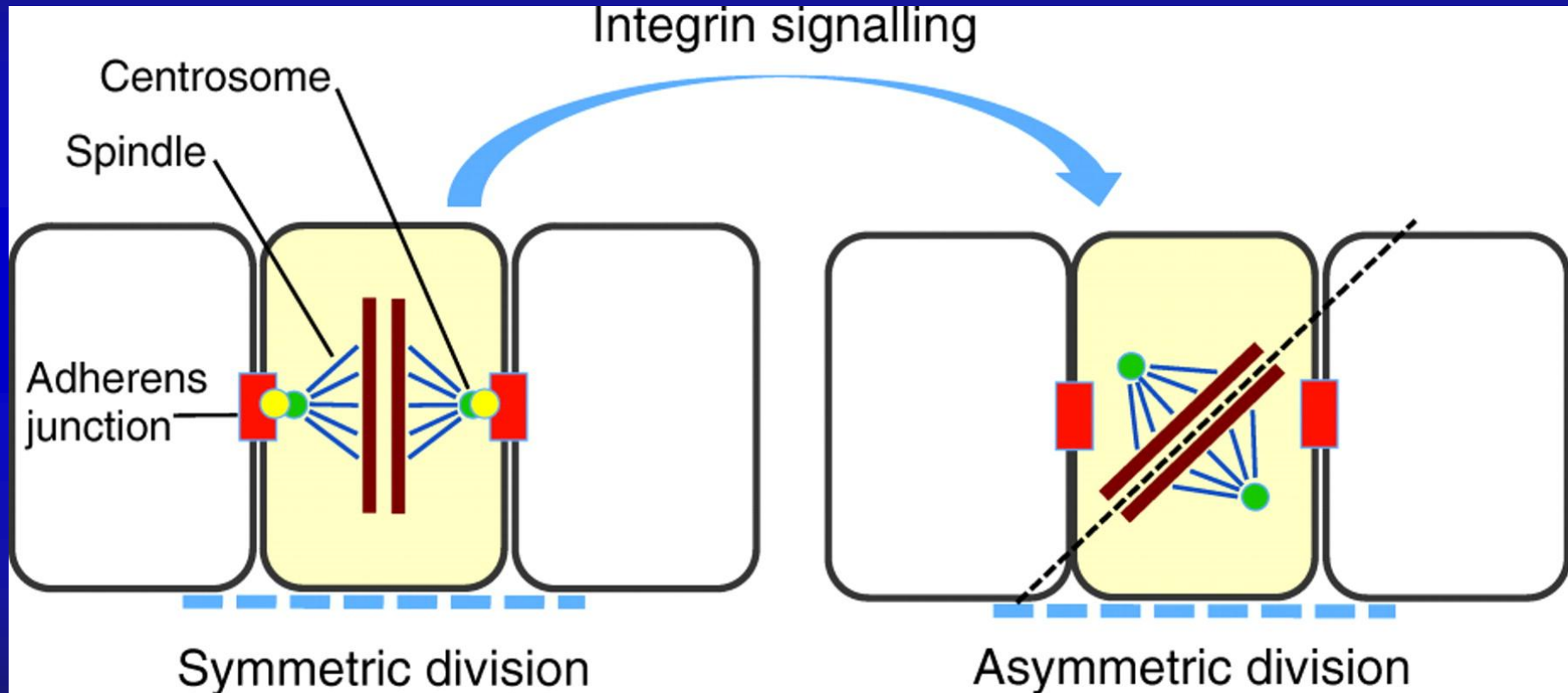
Pozycja centrosomu determinowana dystrybucją „adherens junctions” decyduje o płaszczyźnie podziału komórki w niszy stromalnej i epithelialnej



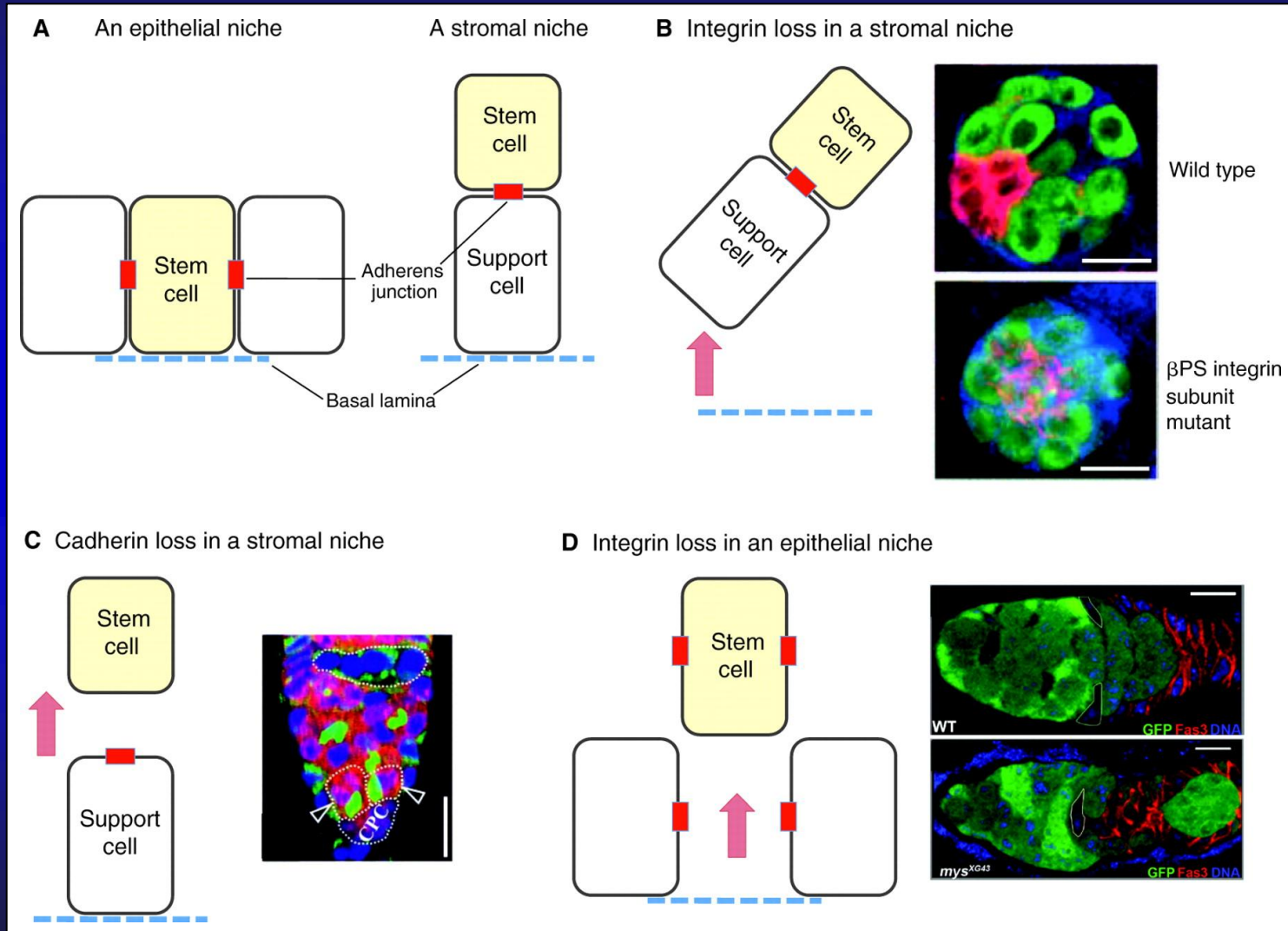
Rozwój nowotworów jest funkcją zaburzeń (a)symetrii i płaszczyzny podziałów komórek macierzystych i ich bezpośredniego potomstwa



Spekulatywny model interakcji między szlakami sygnałowymi zależnymi od integryn i kadheryn w determinowaniu asymetrii podziałów komórkowych

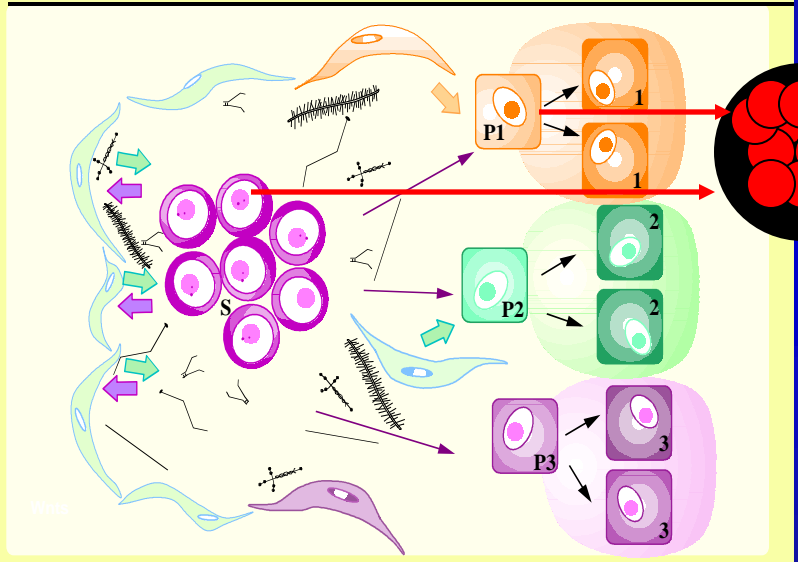


Zaburzenia adhezji a topografia niszy



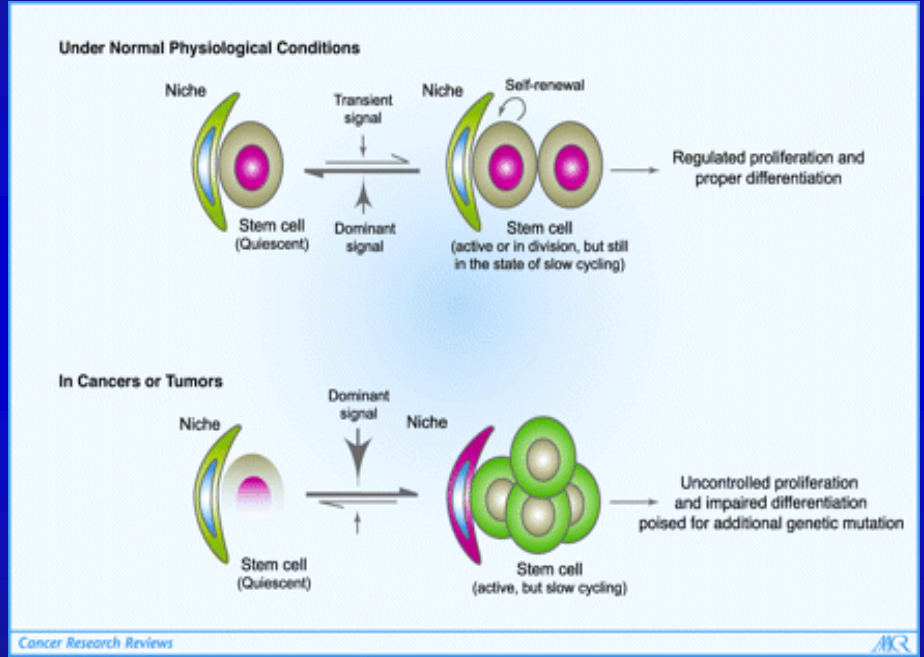


Zaburzenia funkcji „niszy” komórek macierzystych mogą wspomagać rozwój choroby nowotworowej



Neo

Komórki macierzyste lub wczesne progenitory tkankowe dają początek nowotworowi



Zaburzenia komunikacji między komórkami macierzystymi a ich mikrośrodowiskiem prowadzą do zaniku kontroli asymetrii podziałów, a w konsekwencji do rozwoju nowotworu

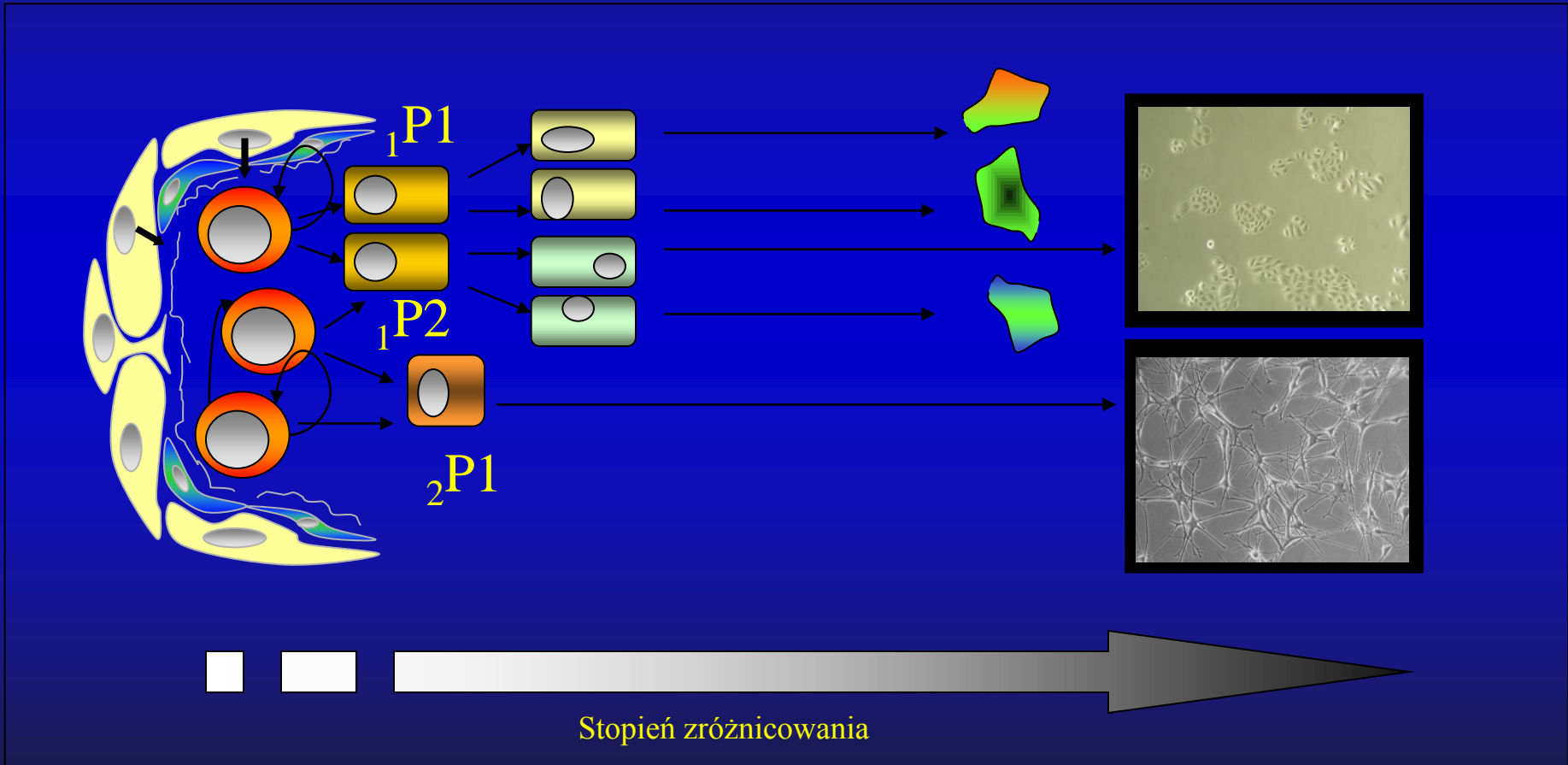
Od komórki do organu...



Od komórki do guza...

● Zaangażowanie komórek macierzystych w homeostazę tkanek

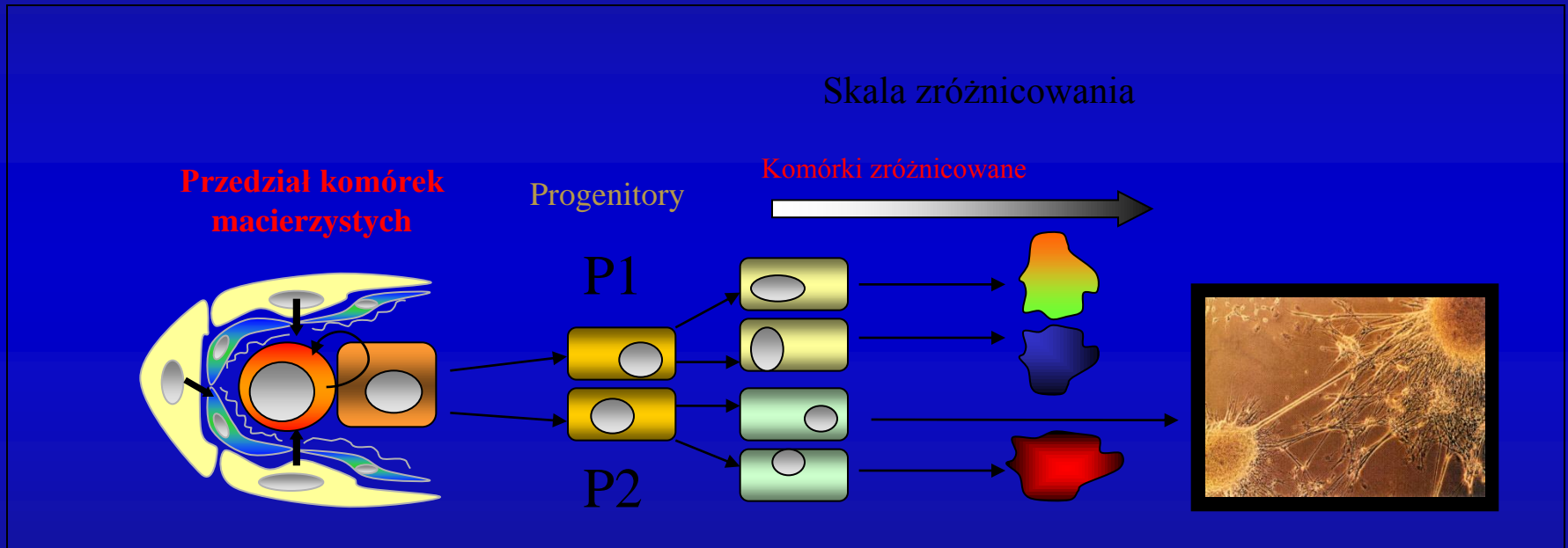
A. **Niejednolita** (skóra) lub **jednolita** (krew) populacja komórek macierzystych determinuje samoodnowę tkanki



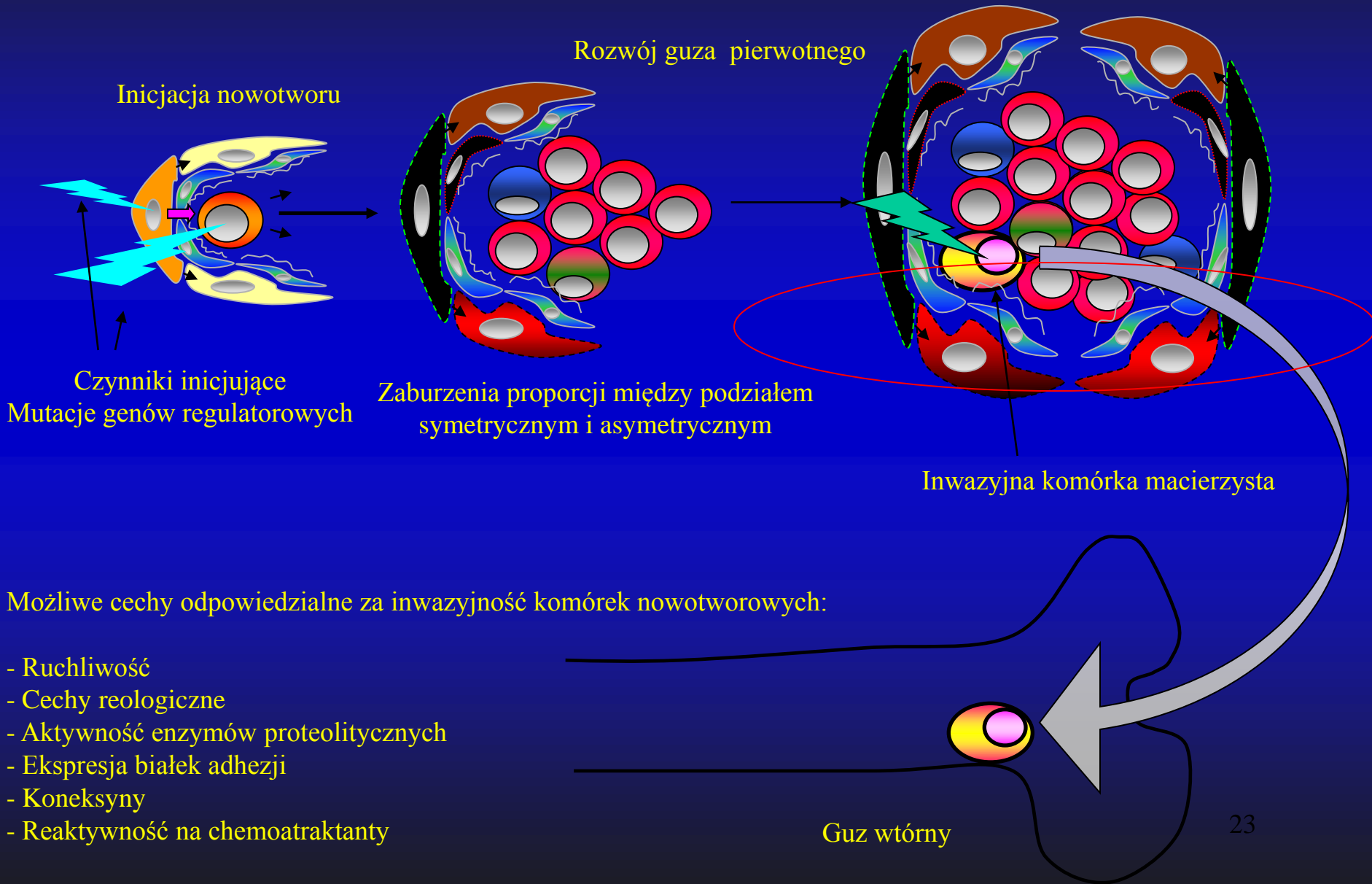
Populacja komórek macierzystych daje początek wszystkim komórkom tkanki

B. Rezydentna populacja komórek macierzystych zdolna jest do różnicowania we wszystkie (?) fenotypy charakterystyczne dla tkanki nie podlegającej samoodnowie

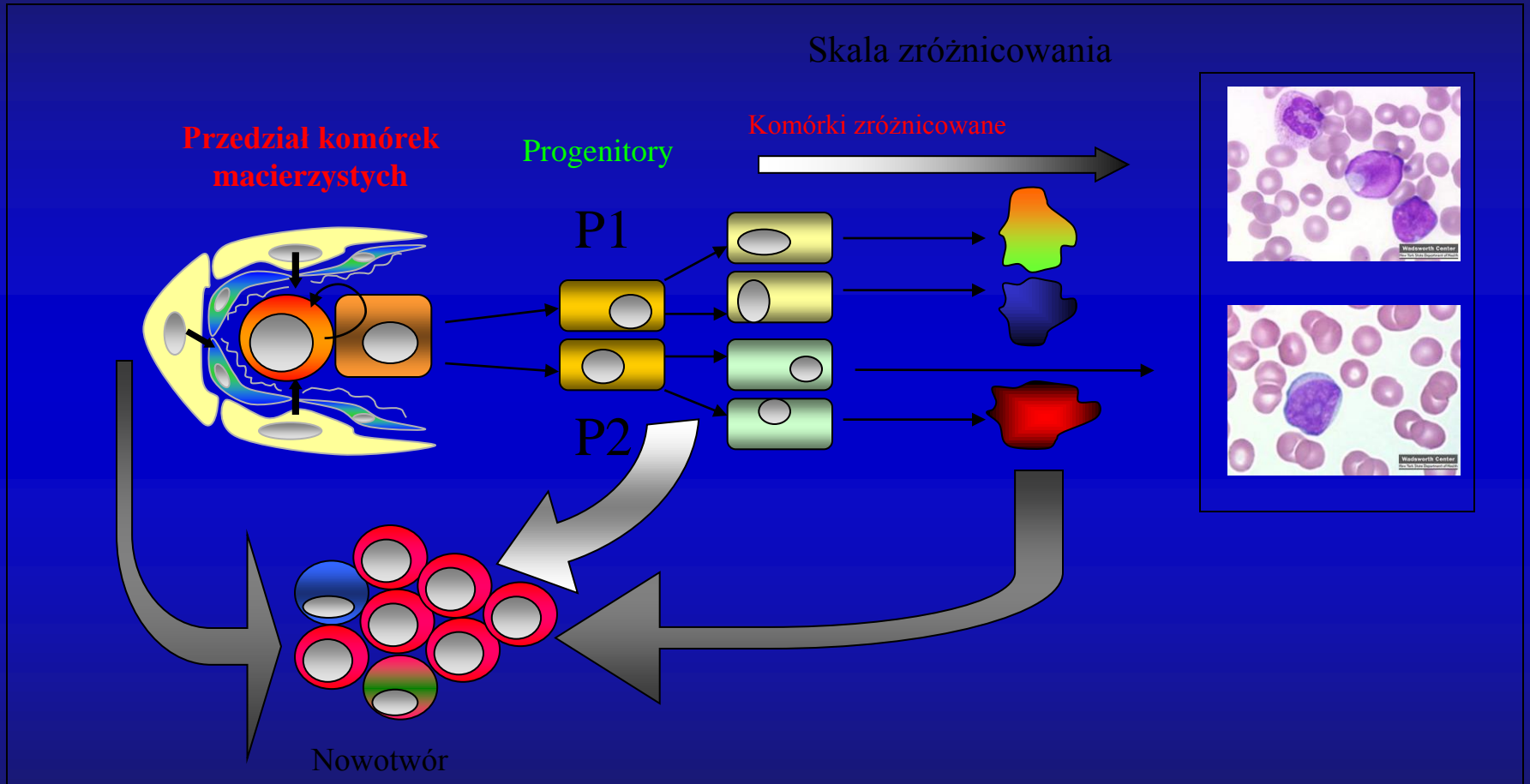
Tkanka nerwowa



Zmutowane somatyczne komórki macierzyste jako źródło nowotworów



„Odróżnicowane” komórki efektorowe jako źródło nowotworów



Wniosek:

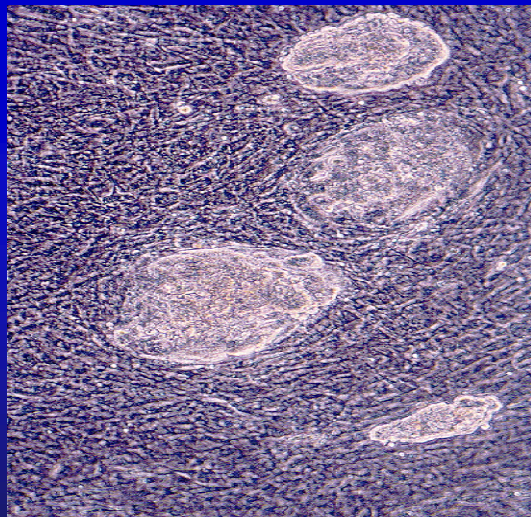
Somatyczne komórki macierzyste lub/i aktywne proliferacyjnie progenitory tkankowe mogą być zdolne do transformacji nowotworowej

- Zahamowanie różnicowania komórek macierzystych lub/i progenitorowych w dojrzałe fenotypy
- Anaplazja-odróżnicowanie komórek

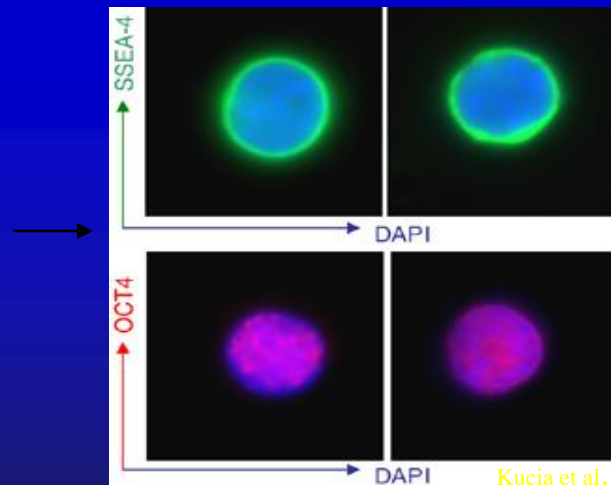
„Embrionalne” pochodzenie nowotworów

-Potworniaki (teratocarcinoma) przypominają morfologicznie wczesne zarodki (Virchow, 1863, 1885)

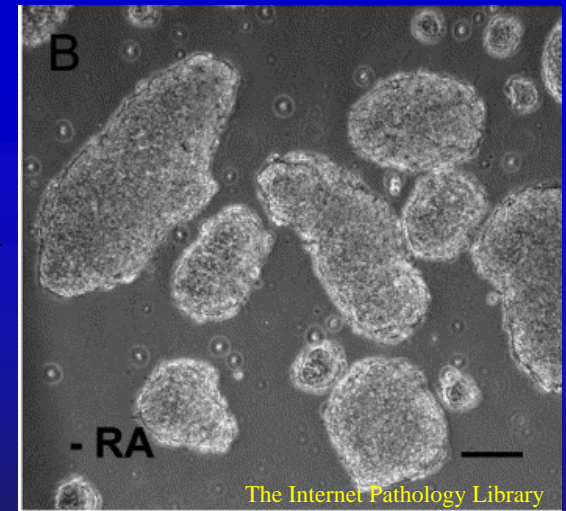
- Pluripotencja komórek teratocarcinoma



ES cells



VSELs



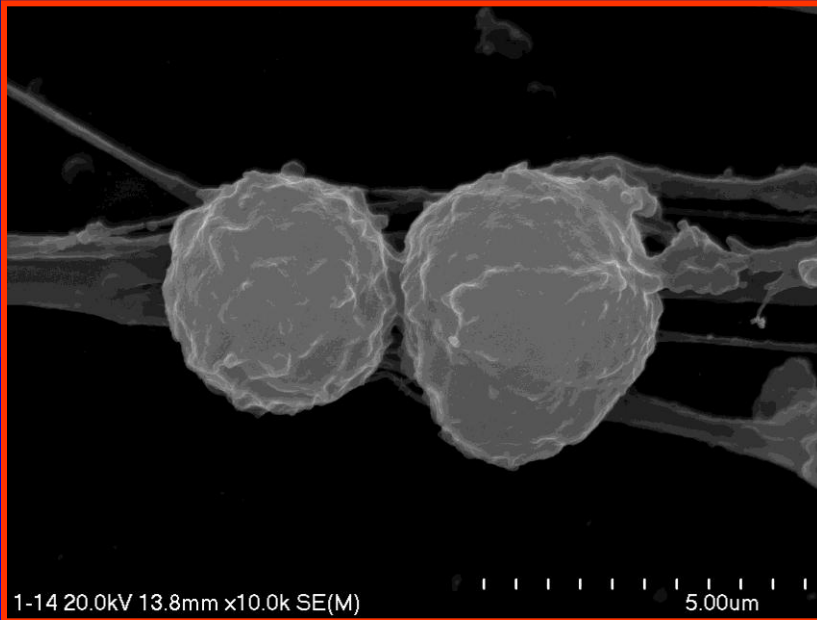
Nowotwór

W toku ontogenezy następuje stopniowe przesunięcie równowagi między komórkami wykazującymi fenotyp charakterystyczny dla komórek macierzystych a komórkami „terminalnie” zróżnicowanymi, na korzyść tych drugich

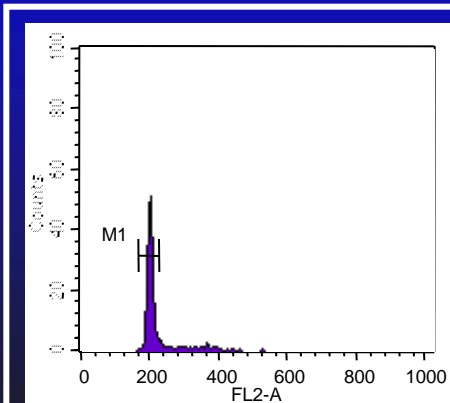
Komórki o charakterze „embrionalnym” wciąż mogą rezydować w niektórych tkankach współdecydując o ich zdolności do regeneracji

Sca-1⁺Lin⁻CD45⁻ BM-derived VSELs are viable and diploid cells

Scanning Electron Microscopy (SEM)

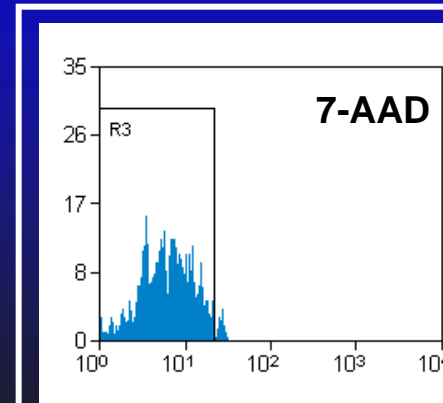


Zuba-Surma, et. al. 2012



VSEL are diploid

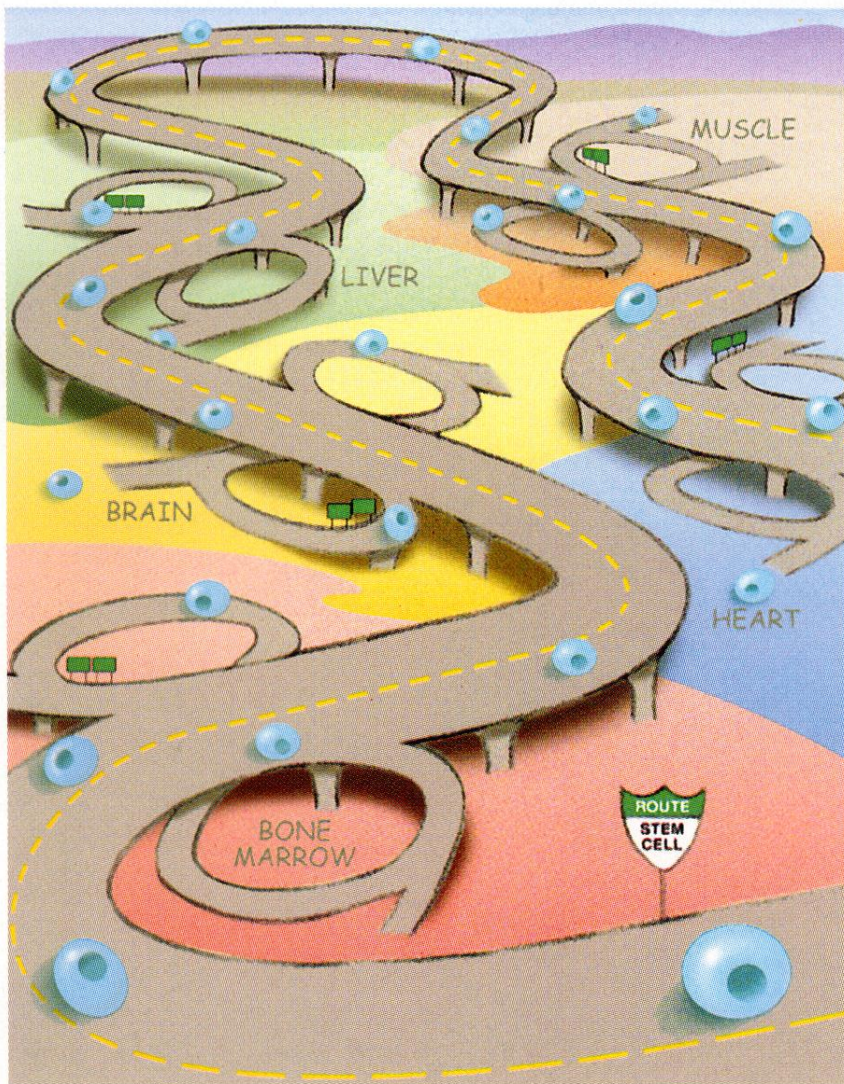
(posses normal number of chromosomes)



VSELs are viable

(exclude 7-ADD)

„Autostrada komórkowa”



W dorosłych organizmach rezydować może populacja komórek o fenotypie „embrionalnym”, która podejrzewana jest o to, że stanowi „pogotowie ratunkowe” dla uszkodzonych tkanek

Te same komórki mogą dawać początek „specyficznym tkankowo” nowotworom...

Wniosek:

Komórki stanowiące pozostałość komórek ‘embrionalnych’ dają początek niektórym nowotworom rozwijającym się we w pełni ukształtowanym organizmie
„Embryonal rest hypothesis”.

Teoria a rzeczywistość...

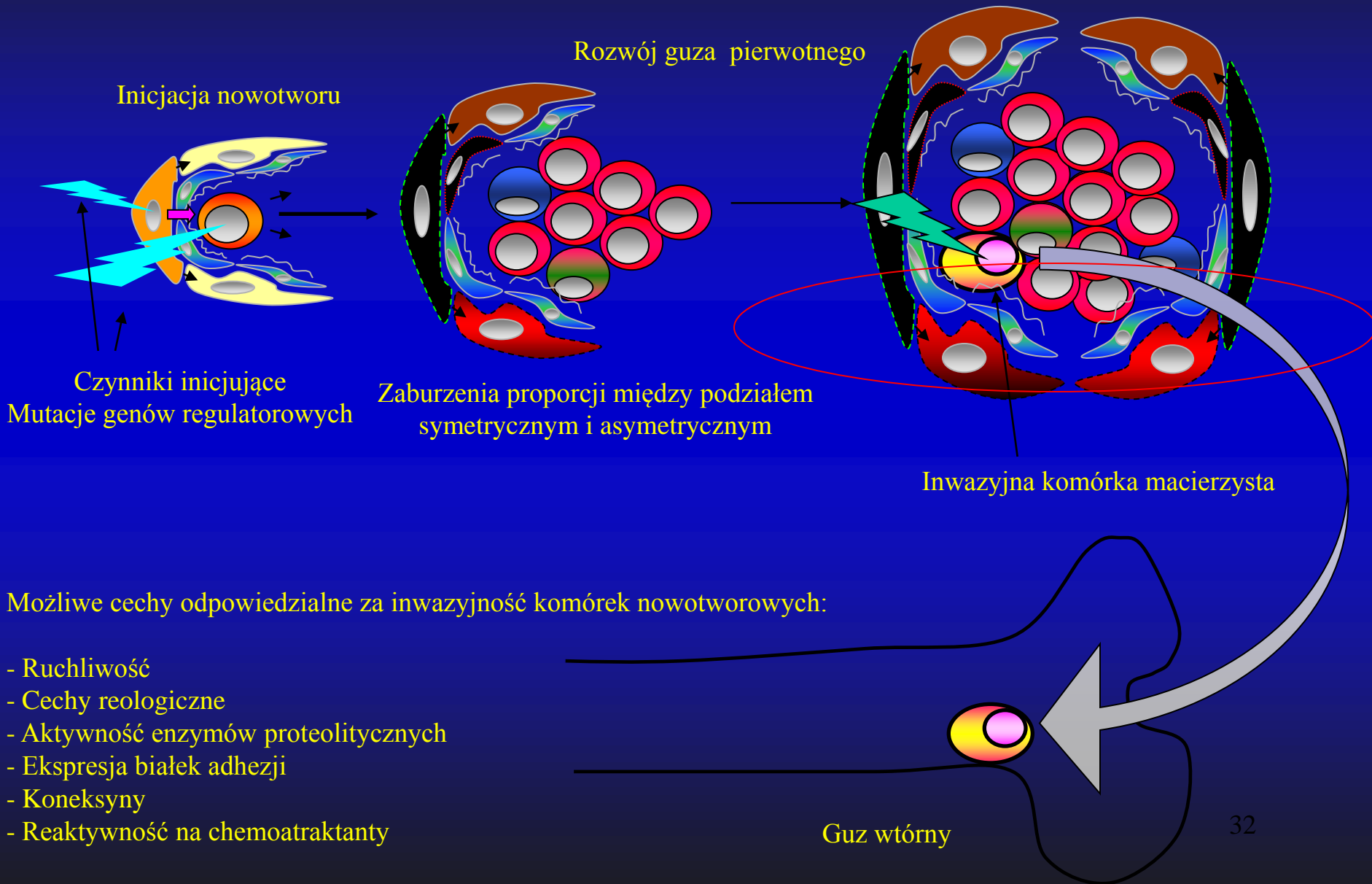
Jakie fakty przemawiają za tezą zakładającą, że komórki macierzyste dają początek nowotworom?

● Podobieństwa między somatycznymi komórkami macierzystymi a komórkami nowotworowymi

Table 1. Normal Stem Cells and Malignant Cells share many characteristics

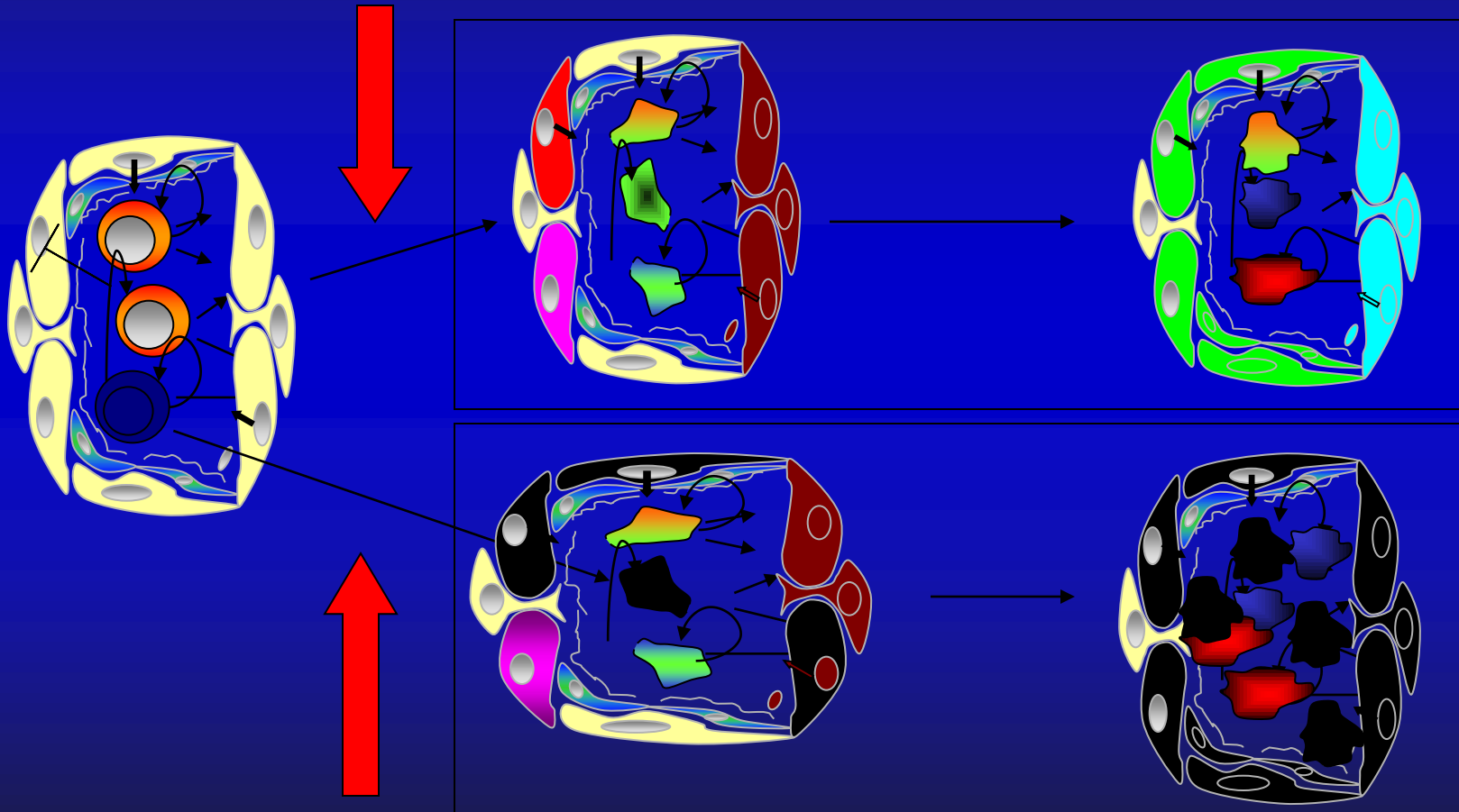
- Their capacity for self-renewal renders them essentially immortal
 - Possess long telomeres, high activity of telomerase and high expression of ABC transporters (efflux pump) that is responsible for their relative resistance to certain types of cytostatics
 - Secrete several growth factors, cytokines and angiopoietic factors – predisposition for autocrine growth & stimulation of angiogenesis
 - Similar pathways are involved in their self renewal/proliferation (Wnt, Sonic Hedhehog and Notch signaling, Polycomb genes - Bmi-1, EZH2).
 - Express similar surface receptors (e.g., CXCR4, Sca-1, CD133, a6 integrin, c-kit, c-met, LIF-R)
-

Heterogenność fenotypowa komórek nowotworowych



Model karcinogenezy organizmów wielokomórkowych – funkcja „niszy”

Interakcje między komórkami macierzystymi a ich „niszami” ...



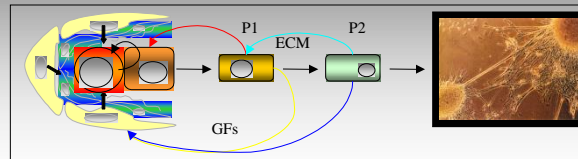
**Zaburzenia komunikacji między komórkami a ich „niszą” decydują o toku
rozwoju nowotworu**

Rozwój choroby nowotworowej w kontekście „niszy”

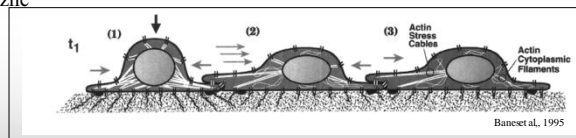
1. Akumulacja zmian genetycznych w komórkach macierzystych
2. Zaburzenia komunikacji między komórkami a ich mikrośrodowiskiem, czyli „niszą”

Mediatory komunikacji międzykomórkowej w obrębie „niszy”

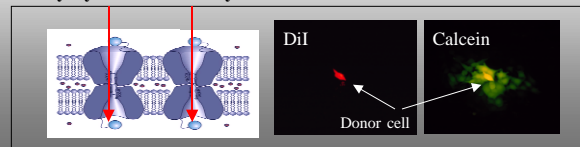
- oddziaływania ‘kryjne’



- oddziaływania ‘baryczne’

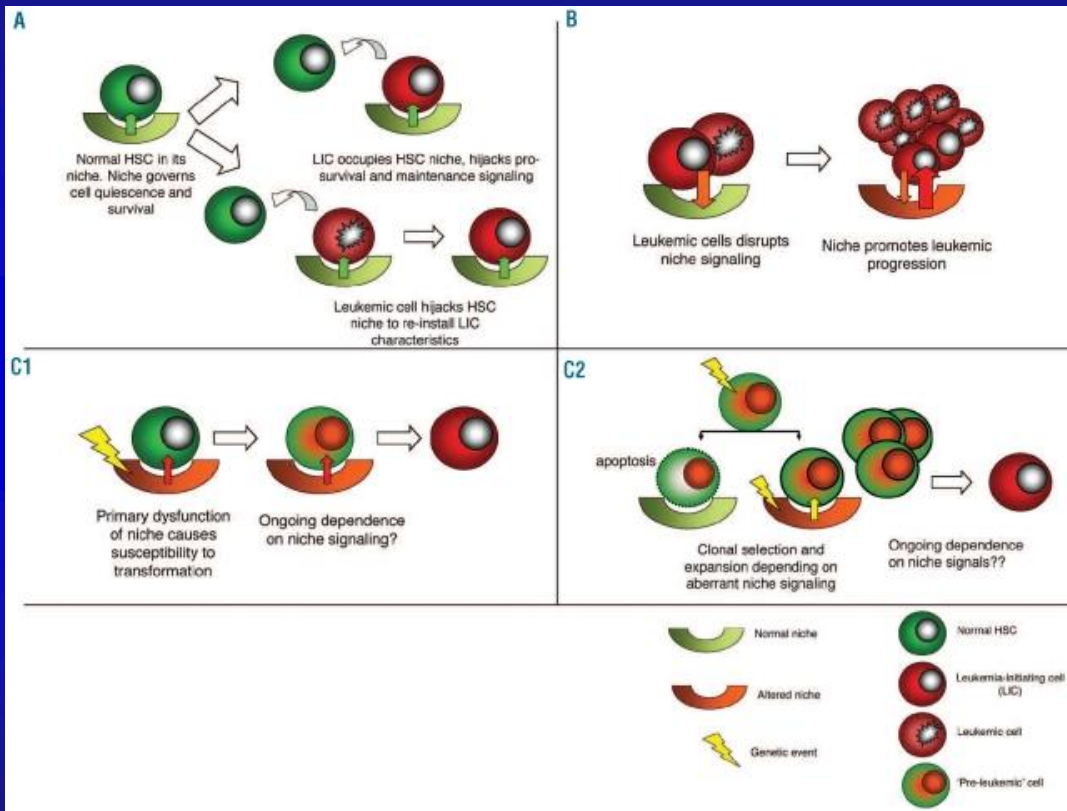


- bezpośrednia międzykomórkowa wymiana metabolitów



22

Nisza a rozwój raka

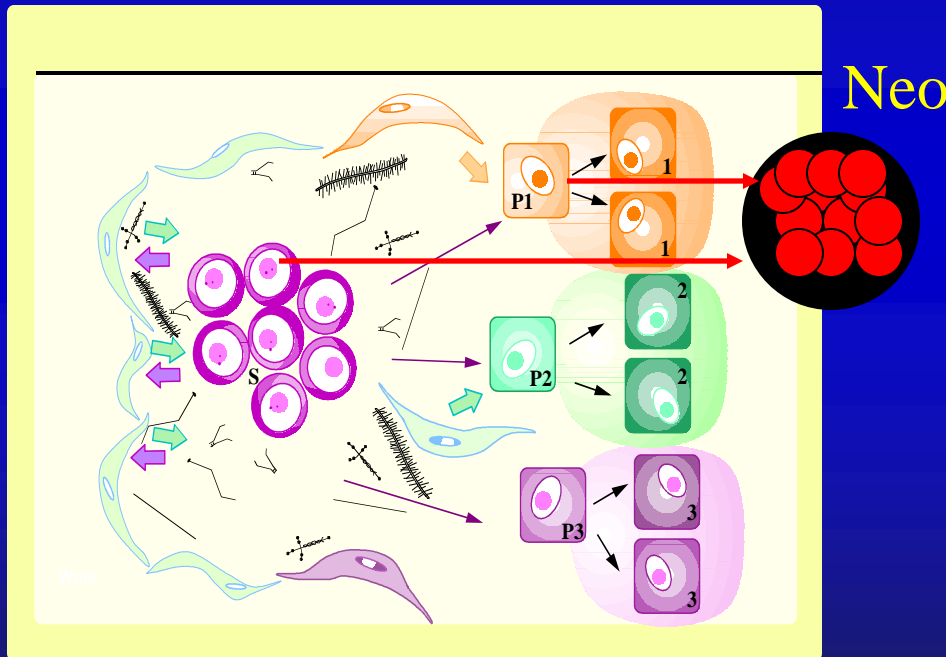


- Komórki inicjujące nowotwór konkurują z TSSCs o niszę;**
- Komórki inicjujące nowotwór modyfikują nisze TSSCs w sposób im odpowiadający;**
- Dysfunkcja niszy inicjuje karcinogenezę;**
 - Poprzez wpływ na stabilność genetyczną komórek;
 - Poprzez promocję wzrostu komórek o zmienionym genomie

Funkcja „Niszy” czyli mikrośrodowiska komórek w transformacji nowotworowej

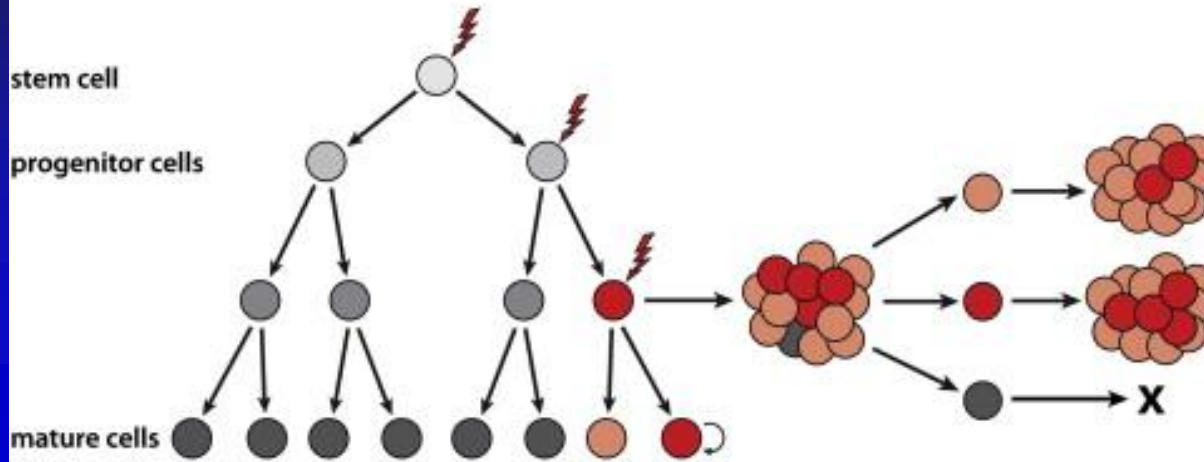
Mediatory wymiany informacji między komórką a „niszą” wspomagające transformację nowotworową:

- zaburzenia funkcji endo- i egzogennych czynników humoralnych– oddziaływania „krynne”
- modyfikacje składu macierzy międzykomórkowej oraz ekspresji receptorów adhezji komórkowej, np. integryn i kadheryn
- zmiany równowagi mechanochemicznej w obrębie „niszy”, prowadzące do zaburzeń wymiany bodźców mechanicznych między komórką a jej mikrośrodowiskiem
- deregulacja bezpośredniej wymiany metabolitów za pośrednictwem złącz szczelinowych

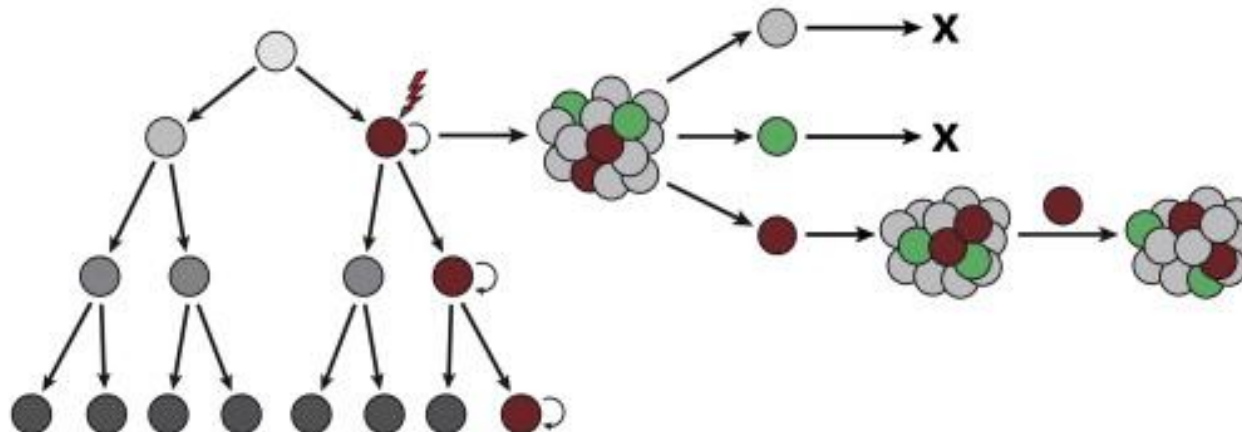


Modele kancerogenezy

A Clonal evolution model



B Cancer stem cell model



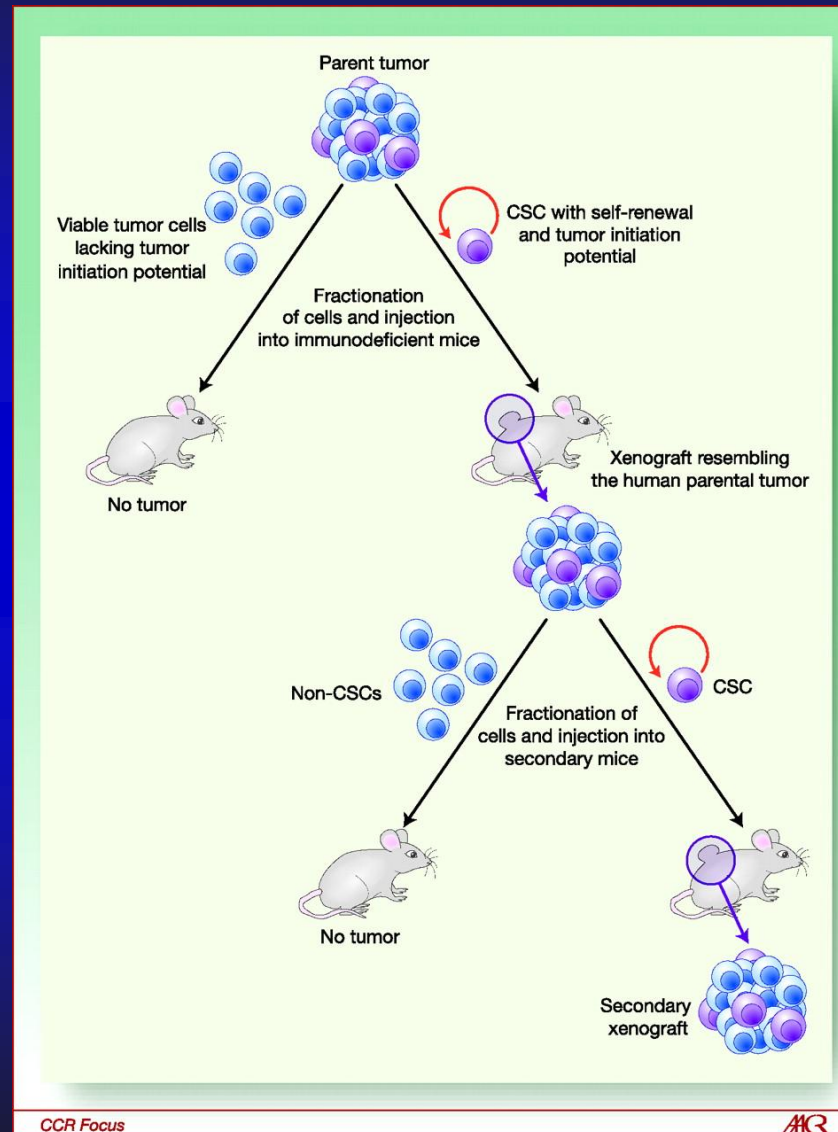
Somatyczne komórki macierzyste i komórki nowotworowe charakterystyczne dla danej tkanki wykazują podobną ekspresję markerów powierzchniowych

Tkanka	Typ nowotworu	Markery SSCs	Markery CSCs
Krew	Leukemia Lin ⁻	CD34 ⁺ CD38 ⁻ Thy1 ⁻ Lin ⁻	CD34 ⁺ CD38 ⁻ Thy1 ⁻
Gruzoł sutkowy	Carcinoma	CD24 ^{med}	CD44 ⁺ CD24 ^{-/low} ESA ⁺ Lin ⁻
Mózg	Neuroblastoma	CD133 ⁺ Lin ⁻	CD133 ⁺ Nestin ^{+/-}
Skóra	Melanoma	CD133 ⁺ Lin ⁻	CD133 ⁺ Nestin ^{+/-}
Prostata	Carcinoma	CD133 ⁺ $\alpha_2\beta_1$ ^{hi}	CD44 ⁺ CD133 ⁺ $\alpha_2\beta_1$ ^{hi}

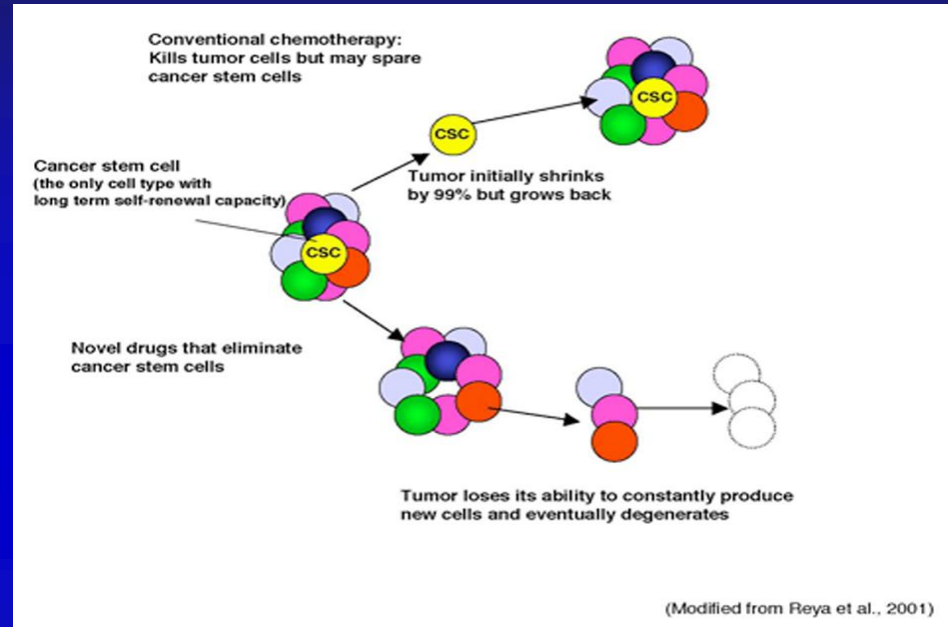
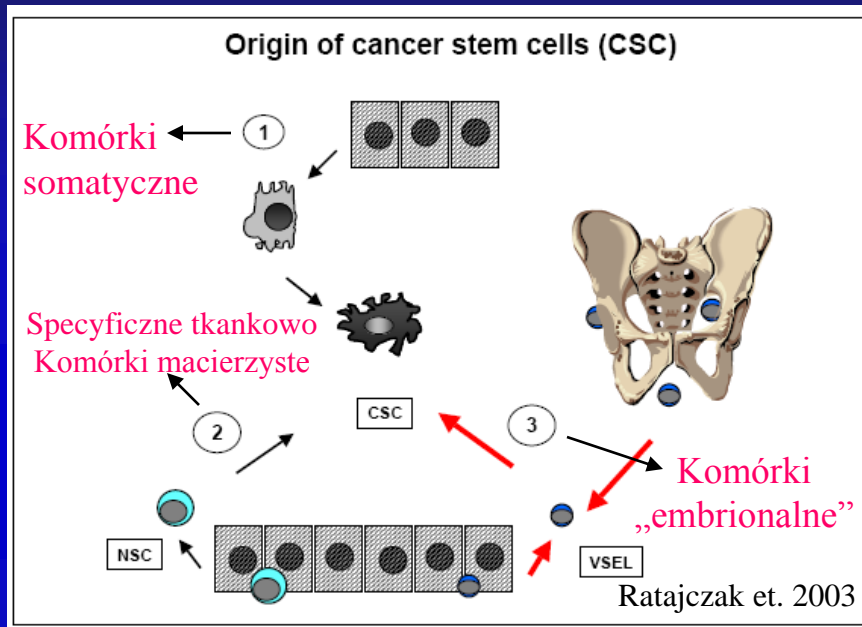
SSCs - normalne komórki macierzyste

CSCs – ‘rakowe’ komórki macierzyste

Potencjał kancerogeny CSC in vivo



Postulowana rola nowotworowych komórek macierzystych w remisji choroby nowotworowej

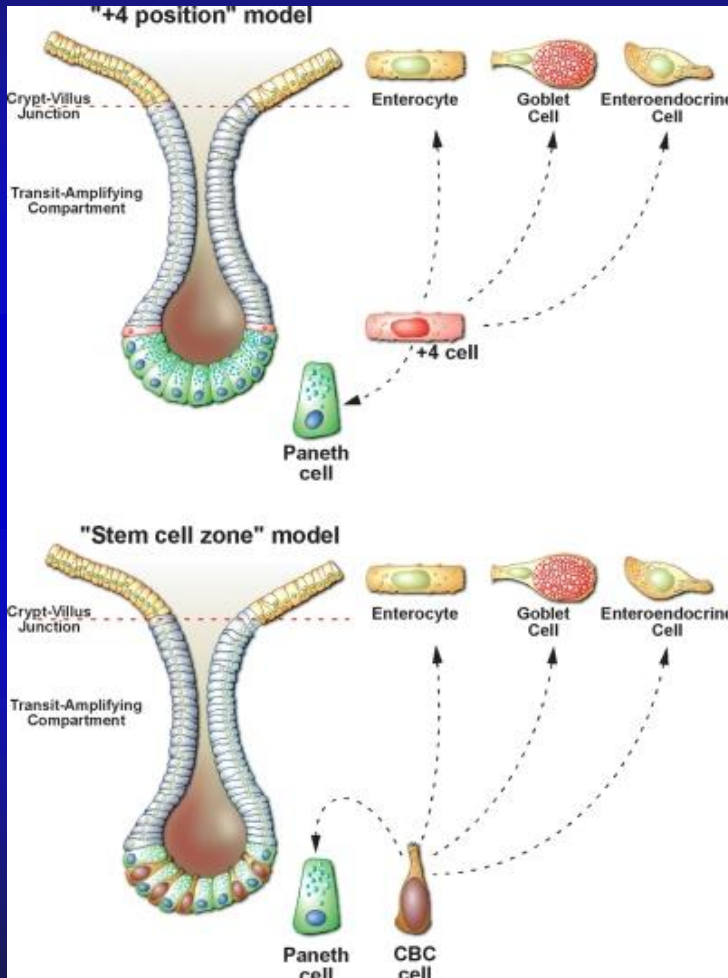


Cechy funkcjonalne embrionalnych i somatycznych komórek macierzystych:

- zdolność do samoodnawiania
- pluripotencja, multipotencja, unipotencja...
- ... a przede wszystkim wolna proliferacja...

...pozostają również charakterystyczne dla macierzystych komórek nowotworowych...

Wolna proliferacja komórek macierzystych stanowi o ich sile !

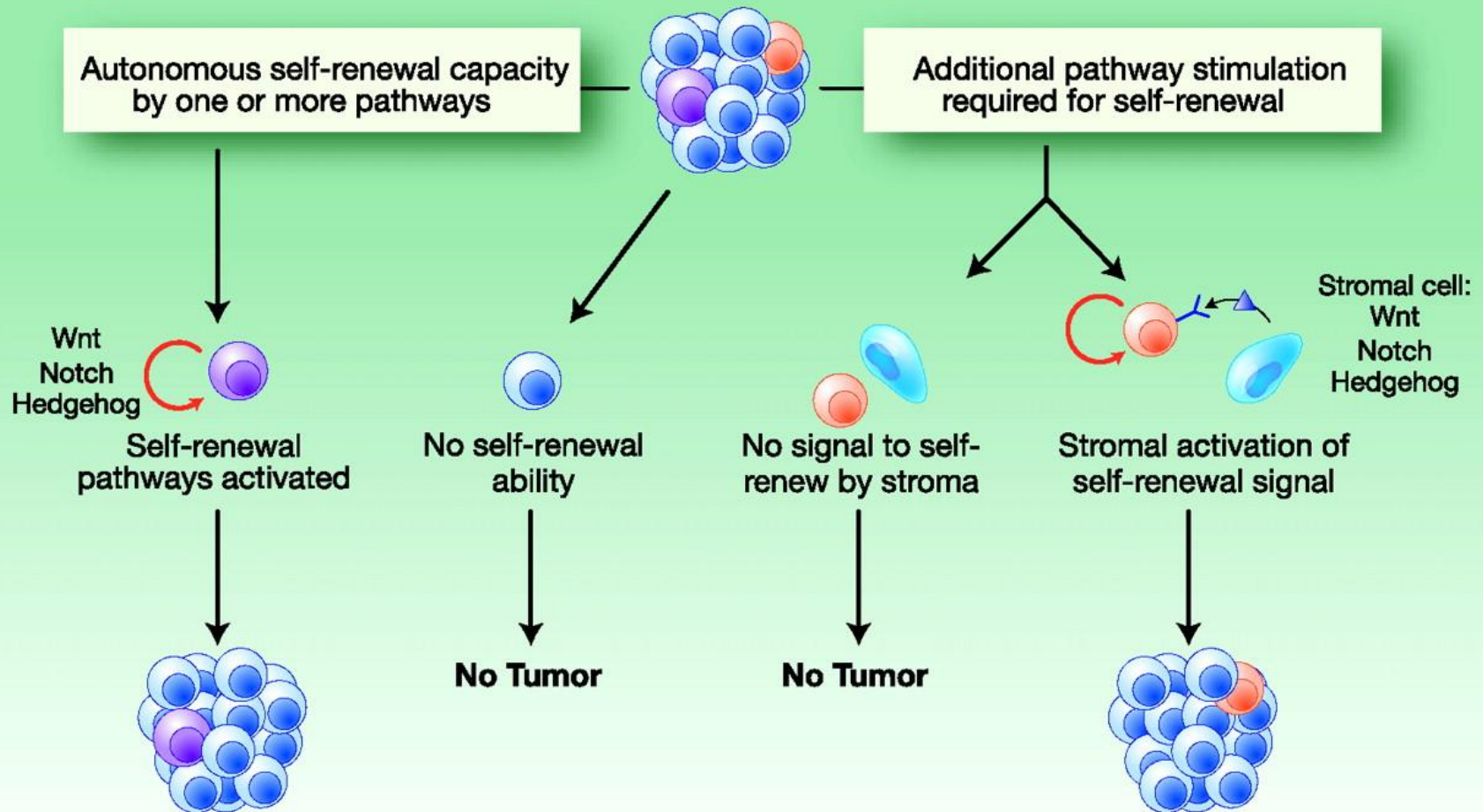


- tkankowo specyficzne komórki macierzyste dzielą się wolno...

- ...,ale nieprzerwanie...

- dając początek subpopulacjom o różnych fenotypach

Ścieżki samoodnowy rakowych komórek macierzystych



Bariery zastosowania komórek macierzystych w terapii

- Bariery etyczne
- Pozyskiwanie i propagacja
- Ukierunkowane różnicowanie
- Bariera immunologiczna
- Integracja do tkanki – komunikacja międzykomórkowa

- Potencjał kancerogeny komórek macierzystych