



Przełomowe odkrycia i koncepcje po II wojnie światowej

Śmiertelne i nieśmiertelne komórki w hodowli poza ustrojem

Opinia o nieśmiertelności komórek hodowanych *in vitro* obowiązywała do 1961 roku. Carrel i Ebeling na podstawie serii prac wykonanych w latach 1920. stwierdzili, że fibroblasty, pospolite komórki tkanki łącznej, uzyskiwane z serca zarodków kurcząt, są w stanie rozmnażać się *in vitro* przez wiele lat, prawdopodobnie w nieskończoność – pod warunkiem, że do pożywki dodawany jest wyciąg pochodzący również z kurzych zarodków. Wyniki ich pracy stanowiły dogmat hodowli tkanek aż do 1961 r., kiedy to Hayflick i Moorhead zakwestionowali stronę metodyczną tych doświadczeń, sugerując, że wyciąg zarodkowy dodawany do hodowli zawierał żywe komórki i w ten sposób hodowla fibroblastów była okresowo odnawiana sprawiając wrażenie długowiecznej.

Badania Hayflicka i Mooreheada, których początkowo jedno z bardzo prestiżowych czasopism naukowych nie chciało opublikować, doprowadziły do rozróżnienia linii komórkowych o diploidalnym i heteroploidalnym zestawie chromosomów. Komórki linii heteroploidalnych przeważnie są zdolne do nieograniczonego rozmnażania się w hodowli, a po przeszczepieniu odpowiedniemu biorcy tworzą guzy nowotworowe. Komórki diploidalne natomiast mają ograniczoną zdolność do rozmnażania się *in vitro*, a po przeszczepieniu nie tworzą guzów. Embrionalne fibroblasty z płuca ludzkiego zarodka były w stanie rozmnażać się w hodowli przez około 50 podwojeń populacji, a następnie przestawały dzielić się i hodowla stopniowo zamierała. Jeśli komórki diploidalne zakażono niektórymi wirusami albo poddano działaniu czynników rakotwórczych, to wówczas dochodziło do przekształcenia hodowli diploidalnej w heteroploidalną i uzyskania przez nią zdolności nieograniczonego wzrostu. Podobną zdolność mają również komórki pochodzące z większości nowotworów.

Powyższe obserwacje skłoniły Hayflicka do zaproponowania w 1965 r. komórkowej teorii starzenia. Podstawową tezę tej teorii było stwierdzenie, że diploidalne linie komórkowe mają ograniczoną zdolność do rozmnażania się *in vitro*. Linie z ludzkich tkanek płodowych mogą przejść *in vitro* około 50 podwojeń populacji, natomiast linie wyprowadzone z tkanek osób dorosłych mają odpowiednio obniżoną – proporcjonalnie do wieku dawcy – zdolność do rozmnażania się. Podobnie zachowują się komórki uzyskane z zespołów chorobowych charakteryzujących się przedwczesnym starzeniem. Stwierdzono również, że istnieje zależność pomiędzy maksymalną długością życia osobników różnych gatunków i liczbą

podwojeń populacji, które komórki tego gatunku mogą osiągnąć w hodowli. Rekordzistą są komórki żółwi z wysp Galapagos; najgorzej powodzi się komórkom mysim.

Sprowadzenie badań nad starzeniem się na poziom komórkowy umożliwiło zastosowanie całego arsenału środków współczesnej biologii do poznawania mechanizmów tego zjawiska. Zaobserwowano, że długość życia komórek diploidalnych ulega skróceniu pod wpływem stresu oksydacyjnego. Stwierdzono również, że w większości komórek diploidalnych, w miarę starzenia skraca ją się telomery (końcowe odcinki ramion chromosomów zawierające około 15 000 par zasad, tworzących sekwencję TTAGGG), co w końcu uniemożliwia ich podziały. Komórki macierzyste, natomiast, np. komórek płciowych lub krwinek oraz komórki heteroploidalne, zawierają enzym, telomerazę, umożliwiającą odtwarzanie telomerów.

Obecnie wiadomo, że komórki przestają dzielić się albo z powodu starości albo ze względu na zróżnicowanie terminalne (np. komórki nerwowe). Przypuszcza się, że starzenie komórek zachodzi także *in vivo* i że długość życia osobniczego oraz replikacyjny okres życia komórki znajdują się pod wspólną kontrolą genetyczną. Morfologicznym przejawem starzenia się komórek zarówno *in vivo* jak i *in vitro* jest pojawianie się w nich enzymu, β -galaktozydazy, aktywnej w pH 6.0, którą można wykryć za pomocą reakcji cytochemicznej.

Istnieją sugestie, że starzenie się komórek zapobiega powstawaniu z nich nowotworów. Z drugiej strony jednak stare ludzkie fibroblasty pobudzają wzrost nabłonkowych komórek nowotworowych, chociaż nie mają wpływu na komórki prawidłowe. Efekt ten mógł być wywołany zarówno przez bezpośredni kontakt starych fibroblastów i komórek nowotworowych jak i przez rozpuszczalne czynniki wytwarzane przez stare fibroblasty. Zjawisko to określono jako „starczy fenotyp wydzielniczy” (*senescence-associated secretory phenotype*, SASP). Stare fibroblasty wydzielają około 40 substancji, np. interleukiny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej, czynniki wzrostu i hormony. Niektóre z tych substancji, dobrze znane z innych działów biologii, pobudzają wzrost nowotworów.

Podsumowując, można uznać, że komórkowa teoria starzenia stała się ważnym elementem współczesnej biologii i że jej dalszy rozwój może wpłynąć na liczne dziedziny biologii i medycyny.

STANISŁAW MOSKALEWSKI