

TOVÁBBKÉPZÉS

**Őssejt= ősi sejt?**

GIDÁLI JÚLIA, FEHÉR IMRE

---

**Összefoglalás:** Definíció szerint őssejt az a primitív sejt, amelyből a szervezetben bármilyen differenciáltabb sejt képződhet. Eredeti értelemben tehát igazi őssejtnek egyedül a megtermékenyített petesejtet, a zigótát tekinthetjük. Igazi őssejti tulajdonságnak a pluripotencia tekinthető. Minden olyan őssejt, amelynek differenciálódási képessége legalább abban az értelemben korlátozott, hogy nem minden testi sejt (például ivarsejtek) képzésére alkalmas, már csak multipotens őssejtnek felel meg. A közlemény általánosságban is tárgyalja az őssejtiség fogalmát, de részletesen csak a lymphohaemopoetikus őssejt fejlődését, elköteleződését, differenciálódását, mikrokörnyezeti szabályozását tárgyalja.

**Kulcsszavak:** őssejt, elkötelezett őssejt, sejtmeújulási rendszerek, az őssejtek plaszticitása

---

Mottó: „Az őssejtek azt a helyzetet foglalják el a biológiában,  
amit egykor a neutrino a fizikában: keveset tudunk róluk,  
de mindent velük akarunk megmagyarázni”  
(Lamerton: Radiat. Res, 1966)

Definíció szerint őssejt az a primitív sejt, amelyből a szervezetben bármilyen differenciáltabb sejt képződhet, eredeti értelemben tehát igazi őssejtnek egyedül a megtermékenyített petesejtet, a zigótát tekinthetjük. Az embrió blasztula állapotában már két eltérő fejlődési lehetőséggel rendelkező sejtfeleség található, amelyek közül a pluripotencia tulajdonságával (bármely sejt sor irányába való differenciálódás képességével) csak a belső sejtsomó sejtjei rendelkeznek (1).

A *pluripotencia* tekinthető tehát az igazi őssejti tulajdonságnak, mert minden olyan őssejt, amelynek differenciálódási képessége legalább abban az értelemben korlátozott, hogy nem *minden* testi sejt (például ivarsejtek) képzésére alkalmas, már csak multipotens (több sejt sor irányába differenciálódó) őssejtnek, vagy egyes nomenklaturák szerint *elkötelezett őssejtnek* tekinthető.

A szövettenyésztési és egyéb technikák fejlődése tette először lehetővé, hogy számos u.n. sejt megújulási rendszer multipotens őssejtjeit felismerjék, tulajdonságait megismerjék. A 60-as évek sugárbiológiai kutatásai során ismerték fel, hogy vannak olyan sejtrendszerek, amelyek sejtjei meghatározott (véges) élettartamúak. Ahhoz, hogy a folyamatos fiziológiás sejtpusztulás ellenére a sejtrendszer funkcionáló sejtjeinek száma állandó maradjon (=homeostasis), folyamatos sejtújra-képződésre van szükség, ezért azokat a sejtrendszereket (vérképző rendszer, bőrhám, gastro-intestinális rendszer, stb.) (2), amelyekben a homeostasist folyamatos sejtújra-képződés tartja fenn *sejtmegújulási rendszereknek* nevezték el. A sejt megújulási rendszerek közös jellemzője, hogy minden egyes sejtjük egyetlen *multipotens* őssejtből származik (=klonális eredet). Az őssejtek első differenciálódási osztódásai során *elkötelezett* (néhány vagy csak egyetlen sejt sor irányába differenciálódni képes) *elkötelezett őssejtté* (progenitor sejt) differenciálódnak. Ezekből a progenitorokból képződnek az *osztódó kompartment* sejtjei, amelyek folyamatosan osztódnak megsokszorozva ezzel a kiindulási sejtek számát (amplifikáció).

Az *érő készlet* sejtjei osztódásra már nem képesek, csak érési funkciókat végeznek, tehát az érő kompartment sejtmennyisége számszerűleg megegyezik az osztódó kompartment sejtjeinek mennyiségével. A vérképzés több sejt sora esetében ezek a sejtek, funkcionális tartalékot képeznek (belőlük – megfelelő ingerre – nagy mennyiségű sejt kerülhet a keringésbe funkcionáló sejt-ként), de hasonló elv alapján működik az epidermis is. A funkcionáló-készlet sejtjei sem nem osztódnak, sem nem érnek, csak meghatározott specifikus sejt funkcióra (O<sub>2</sub> szállítás, fagocitózis, felszívódás, stb.) determináltak, és fiziológiás pusztulásukig ezt a funkciót végzik.

Részben technikai okoknak köszönhetően a legtöbb ismeretanyag a vérképző, pontosabban a lymphohaemopoetikus őssejtre vonatkozik, így e közlemény gerincét is a lymphohaemopoetikus őssejtekre vonatkozó ismeretek adják. Ezért jelen közleményünkben – hacsak ezt külön nem hangsúlyozzuk, őssejten a lymphohaemopoetikus (a továbbiakban vérképző vagy haemopoetikus) őssejtet értjük.

A vérképző *őssejt* (ezt a később széles körben elterjedt magyar kifejezést először laboratóriumunk használta (3), addig „stem sejt”-nek vagy „törzs-sejt”-nek nevezték) alapvető tulajdonsága, hogy folyamatos differenciálódása ellenére a vérképzést az egyén egész életén át képes fenntartani. Az alapvető elképzelés szerint a lymphohaemopoetikus őssejt multipotens: lymphocita, vörösvérsejt, granulocita, makrofág és megakariocita irányú differenciálódásra képes.

Az elmúlt években azonban az őssejtekre vonatkozó új paradigma jelent meg, amely szerint a felnőtt őssejtek sokkal szélesebb differenciálódási kapacitással rendelkezhetnek, mint eredetileg gondolták. Így, meghatározott körülmények között, képesek idegsejtté, májsejtté, vázizom sejté, szívizom sejté, stb. differenciálódni (4,5,6). Ezt a jelenséget nevezték el az őssejt plaszticitásának, más néven transz-differenciálódásának. Ezt az új elképzelést azonban az egymásnak ellentmondó

közlemények és az eredeti megfigyelések alternatív magyarázatai szenvedélyesen vitatják. (7).

A vérképző őssejtek az intrauterin élet során először az aorta-mesonephros-gonad területen jelennek meg, majd a magzati májban mutathatók ki, és csak a magzati élet utolsó szakaszában népesítik be a csontvelőt. A felnőtt életben az őssejtek a csontvelői mikrokozmoszban fejlődnek, de fiziológiásan is kijutnak a keringésbe. Nyugalmi állapotban csak igen ritkán osztódnak. Ennek a jelenségnek biológiai értelme, hogy ilyen módon – minthogy a sejtek általában a DNS szintézis során a legsérülékenyebbek – a nagyon hosszú életidejű (örökéletű?) őssejtek genomja a különböző mutációt okozó sérülésektől relatíve megóvott marad.

Az őssejtekből származó sejtpopulációk már nagymértékű osztódási képességgel rendelkeznek. Ezt már az 1980-as években, az akkor technikákkal felismerték, és – elsősorban radioizotóp vizsgálatokon alapuló számításokból – arra következtettek, hogy *elvileg* egyetlen őssejt képes 60 éven át a teljes vérképzést fenntartani (8). Ennek ellenére fiziológiás körülmények között egyidejűleg több őssejt-klón működik, a monoklonális képzés egyértelműen malignus proliferációt jelent.

Az őssejtek osztódása során keletkezhet két multipotens őssejt (= *önfenntartó osztódás*) vagy két differenciáltabb, bi- vagy unipotens őssejt (progenitor) (= *differenciálódási osztódás*). Mintegy 30 éven át tartotta magát az elképzelés, hogy ez a két osztódási típus a populáció egészében stochasztikusan zajlik, újabban felvetődött, hogy igaz lehet az a régebbi elképzelés, hogy az őssejtek képesek u.n. *aszimmetrikus osztódásra*, amikor egyetlen osztódás során keletkezhet kétféle utódsejt: multipotens őssejt és progenitor sejt (9).

Az őssejtek „önfenntartás kontra differenciálódás” döntésében a specifikus mikrokozmosz, a benne rejlő fizikai és a molekuláris kölcsönhatásokkal jelentős szerepet játszik, a szimmetrikus és aszimmetrikus osztódások arányának szabályozásával. Ez a felismerés azonban – úgy tűnik – helytálló nemcsak a vérképző őssejtekre, hanem a haj folliculusok és fog őssejtjeire is (10).

Az őssejtek önfenntartásának szabályozásáról kevés ismerettel rendelkezünk. Egyetlen olyan őssejttel, amely a felszíni antigének kifejeződésének vizsgálata alapján bizonyosan fiatal, keveset osztódott (=nem differenciálódott) őssejtnek tekinthető<sup>1</sup>, a vérképzés tartós helyreállítását sikerült létrehozni. Ebben a rendszerben vizsgálták a különböző citokin-kombinációk (thrombopoietin, interleukin-3, stem cell factor, interleukin-6 és -11) hatását az őssejtek *in vitro* önmegújulására, és azt tapasztalták, hogy egyetlen őssejt is képes ilyen rendszerben legalább egy új őssejtet generálni (11).

Számos adat van arra nézve, hogy u.n. jelátvivő és transzkripciót aktiváló molekulák<sup>2</sup> aktivációja az őssejtek önfenntartásának irányába hat. A csontvelői őssejtek a gének széles skáláját fejezik ki, és ha szabályozó faktorokkal osztódási aktivitásukat indukálják, jelentős és reverzibilis fenotípusos labilitást mutatnak (12).

Számos adat szerint az őssejtek osztódását szabályozó növekedési faktorok<sup>3</sup> redundáns, vagy egymást átfedő módon, gyakran szinergizmusban hatnak, valamint számos osztódás-gátló faktorról<sup>4</sup> mutatták ki, hogy az őssejt-populáció osztódásait gátolja, de az érettebb populációk osztódásait stimulálja (13).

Az őssejteket gyakran egyes felszíni antigének kifejeződésével jellemzik. A CD-34 felszíni antigén kifejeződése egérben az érettebb, átmeneti őssejteket jellemzi. Emberi őssejteken azonban a vérképzés tartós helyreállításáért felelős őssejtek CD-34 pozitív és CD-38 negatív fenotípussal rendelkeznek és csak a differenciálódást jellemző antigéneket (Lin) nem fejezik ki (14). Az őssejtek

<sup>1</sup> CD34-negatív (CD= Cluster of differentiation, felszíni antigénmolekula) c-Kit-pozitív (C-Kit= stem cell factor), Sca-1(Stem Cell Antigen) pozitív, sejtvonalmarker negatív hemopoetikus őssejttel (=CD34-KSL)

<sup>2</sup> (Signal Transducers and Activators of Transcription=STAT

<sup>3</sup> citokinek: stem cell factor= SCF, FLT-3 ligand, trombopoietin, interleukinok: IL-6, IL-3, IL-11, granulocita kolónia stimuláló faktor=G-CSF, leukaemia inhibitory factor=LIF, stb.

<sup>4</sup> például. transforming growth factor= TGF- $\beta$ -1, tumor necrosis factor=TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , stb.

jellemzésében jelentős metodikai szerepet játszott a „Rodamin 123” nevű, mitokondriumokban felhalmozódó vitális festék (Hoechts) alkalmazása, amellyel sikerült az osztódási aktivitásukban (=érettségükben) különböző, tehát az őssejtek úgy nevezett korstruktúrájában különböző helyen elhelyezkedő őssejtek azonosítása (13). Ilyen vizsgálatok alapján tudjuk, hogy a csontvelőben tartós, a vérképzés maradandó fenntartásáért, illetve sérülés utáni helyreállításáért felelős vérképző őssejtek aránya  $10^5$  magvas sejtre számítva néhány tized százalék, azaz 1 millió magvas sejt közül csak néhány multipotens vérképző őssejt fordul elő. (Az őssejtek fénymikroszkópos morfológiája nem ismert, de ez – csekély előfordulási valószínűségük miatt – nem is bír jelentőséggel.) (15).

A csontvelőben a vérképző őssejtek osztódása és/vagy differenciálódása egyaránt a csontvelői mikrokörnyezetben zajlik. A mikrokörnyezet nem morfológiai, hanem funkcionális entitás, sejtes elemekből és az általuk termelt extracelluláris matrixból áll. Az őssejtek az úgy nevezett fészkekben (őssejt „niche”) osztódnak és differenciálódnak és itt döntődik el az is, hogy az önfenntartás vagy a differenciálódás irányába lépnek-e tovább (16). Újabb adatok feltételezik, hogy a nyugvó őssejtek az endosteumnál levő fészkekben, míg az osztódó őssejtek a csontvelői mikro-érrendszerben a sinusoidokhoz szorosan kapcsolódva helyezkednek el. (17). Az őssejtek osztódásának szabályozásában számos faktor játszik szerepet. Egyik ilyen szabályozó út az embrionális, az epidermális és az intestinális őssejtek esetében egy jelátviteli rendszer-családon keresztül (az u.n. WnT ligand) valósul meg, míg a vérképző őssejtekre vonatkozó adatok ellentmondóak (18).

Mind az őssejteknek mikrokörnyezethez történő rögzítésében, mind transzplantáció utáni megtelepedésükben („homing”) számos faktor játszik szerepet. Az u.n. adhéziós molekulák (például az  $\alpha$ -4 $\beta$ 1 integrin) mind a rögzítésben, mind a mobilizációban szerepet játszanak (19).

Egyes kemotaxisért felelős szabályozó molekulák „kemokinek” (például az interleukin-8 (20) részben a G-CSF<sup>5</sup> működésén keresztül, részben tripszin hatáson át a sinusoidokhoz való rögzítés megbontásán keresztül mobilizálják az őssejteket a keringésbe. Felmerült a lehetőség, hogy egy másik kemokin (u.n. stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ ) közvetlenül képes az őssejteket mobilizálni, mert a humán csontvelői endotheliumon kifejeződve együttműködik és az egyik integrinnel<sup>6</sup> a keringő őssejteknek/progenitoroknak az endoteliális felszínen való rögzítésében (21).

A mobilizálható őssejteknek jelentős szerepük van a klinikai őssejt-transzplantációban. Laboratóriumunk akkoriban úttörő vizsgálatai szerint a tripszinnel a keringésbe mobilizálható őssejtek a heterogén őssejt-populáció meghatározott funkciókkal rendelkező alpopulációját képezik (22).

Bár e közleménynek nem volt célja az őssejt transzplantáció klinikai felhasználásának lehetőségét tárgyalni, kétségtelen, hogy minél több információval rendelkezünk az őssejtek élettanáról és differenciálódási képességéről, annál több terápiás lehetőség merül fel. A vérképző őssejtek szerepe a csontvelő átültetésben már régen nem kérdés, ez az eljárás a hatvanas évek végétől számos hematológiai és egyéb betegség kezelésére alkalmas módszerré vált. Ennek a kezelésnek a jelentőségét - több mint 20 évvel később - Nobel-díjjal is elismerték (23). Megtörténtek az első lépések az őssejtek klinikai alkalmazására az ideggyógyászatban, kardiológiában és egyéb területeken is. Várhatóan a közeljövőben végbemegy ezeknek az adatoknak a kritikai értékelése és várható az őssejtek a medicina egyéb területein történő felhasználása is.

## IRODALOM

1. Thomson, J.A, Itskovity-Eldor, J., Shapiro, S.S., et al. Embryonic Cell Lines Deived from Human Blastocytes. Science 1998. 282. 1145-1147.
2. Bond, V.P, Fliedner, .TM, Archambeau, J.O. Mammalian Radiation Lethality. Acad Press, New York. 1965.
3. Gidáli Júlia: A haemopoietikus őssejt osztódását és differenciálódását szabályozó mechanizmusok vizsgálata. Kandidátusi értekezés. 1972.

<sup>5</sup> Granulocyte Colony Stimulating Factor=a granulocitaképzés humorális induktora

<sup>6</sup> integrin=a sejt és a környező sejtek vagy a sejtek által termelt hálózat közötti tapadási mediáló molekula

4. *Mezey E, Chandross K.J, Harta G, et al.* Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 2000. 290. 1779-1782.
5. *Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, et al.*: Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 2000. 6. 1229-1234.
6. *Ferrari G, Cusella-De Angelis G, et al*: Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* .1998. 279. 1528-1530.
7. *Goodell M.A*: Stem cell "plasticity": befuddled by the muddle. *Current Opinion in Hematology* 2003. 10. 208-213.
8. *Brecher G, Beal S.L, Schneiderman M*; Blood Cells. Renewal and release of hemopoietic stem cells: does clonal succession exist? 1986. 12.103-127.
9. *Ho A.D.*: Kinetics and symmetry of divisions of hematopoietic stem cells. *Exp. Hematol.* 2005.33:1-8.
10. *Mitsiadis TA, Barrandon O, Rochat A, et al*: Stem cell niches in mammals. *Exp Cell Res.* 2007. 313. 3377-3385.
11. *Nakauchi H, Sudo K, Ema H.*: Quantitative assessment of the stem cell self-renewal capacity. *Ann N Y Acad Sci.* 2001. 938.18-24.
12. *Dooner GJ, Colvin G.A, Dooner M.S, et al.*: Gene expression fluctuations in murine hematopoietic stem cells with cell cycle progression. *J Cell Physiol.* 2008. 214. 786-795.
13. *Ploemacher R.E.*: Stem cells: characterization and measure. *Clin Haematol.* 1997 10: 429-44.
14. *Vormoor A, Hanenberg J. et al.*: Identification of primitive human hematopoietic cells capable of repopulating NOD/SCID mouse bone marrow: implications for gene therapy. *Nat Med*: 1996. 2.1329-1337.
15. *Uchida N, Weissman I.L.*: Searching for hematopoietic stem cells: evidence that Thy-1.1lo Lin- Sca-1+ cells are the only stem cells in C57BL/Ka-Thy-1.1 bone marrow. *J. Exp. Med.* 1992. 175: 175-184.
16. *Mitsiadis T.A, Barrandon O, Rochat A, Barrandon Y. et al.*: Stem cell niches in mammals. *Exp Cell Res.*(2007. 313:3377-85.
17. *Wilson A, Oser G.M, Jaworski M. et al.*: Dormant and self-renewing hematopoietic stem cells and their niches. *Ann N Y Acad Sci.* :2007. 1106:64-75.
18. *Nemeth, M.J., and Bodine, D. M.*: Regulation of hematopoiesis and the hematopoietic stem cell niche by Wnt signaling pathways. *Cell Research*: 2007. 1-13.
19. *Papayannopoulou, T.C. Craddock, B. Nakamoto, et al.*: The VLA4/VCAM-1 adhesion pathway defines contrasting mechanisms of lodgement of transplanted murine hemopoietic progenitors between bone marrow and spleen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995 92:9647–9651.
20. *Watanabe, T.Y. Kawano, S. Kanamaru, T. et al.*.. Endogenous interleukin-8 (IL-8) surge in granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell mobilization. *Blood.* 1999. 93.1157–1163.
21. *Broxmeyer H.E, Hangoc G, Cooper S, et al.* AMD3100 and CD26 modulate mobilization, engraftment, and survival of hematopoietic stem and progenitor cells mediated by the SDF-1/CXCL12-CXCR4 axis. *Ann NY Acad Sci* 2007. 1106.1-19.
22. *Fehér I, Gidáli Julia*: Mobilizable stem cells: characteristics and replacement of the pool after exhaustion. *Exp. Hematol.* 1982. 8. 661-667.
23. *Thomas E.D.*: The Nobel Lectures in Immunology. The Nobel Prize for Physiology or Medicine, 1990. Bone marrow transplantation – past, present, future.1990.

JULIA GIDÁLI MD. PHD. DSc.

IMRE FEHÉR MD. PHD. DSc.

e-mail: [gidali@freemail.hu](mailto:gidali@freemail.hu)

## Stem cells

**Summary:** By definition the stem cell is a primitive cell capable of producing any type of differentiated cell in the organism. In this meaning only the fertilized oocyte, the zygote can be regarded as a stem cell. Genuine characteristics of stem cells is their pluripotency. Every stem cell that has limited differentiation capability even in that meaning that it is not capable of producing all of the somatic cells (e.g. cells of the reproductive organs) can be regarded only as a multipotent stem cell. The present paper deals with the concept of stemness in general and deals with the development, commitment, differentiation and microenvironmental regulation of the lymphohaemopoietic stem cell.

**Key words:** Stem cells, committed stem cells, cell renewal systems, plasticity of stem cells

---