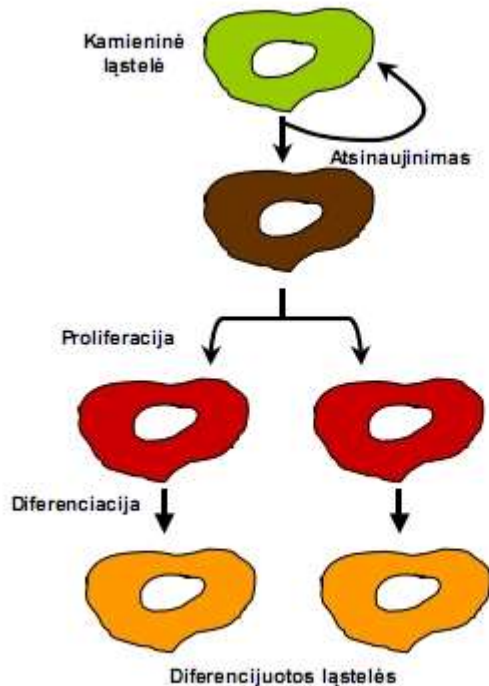


Kamieninės ląstelės

Vesta Milaknytė, Rasa Kulvietienė, Adas Darinskas

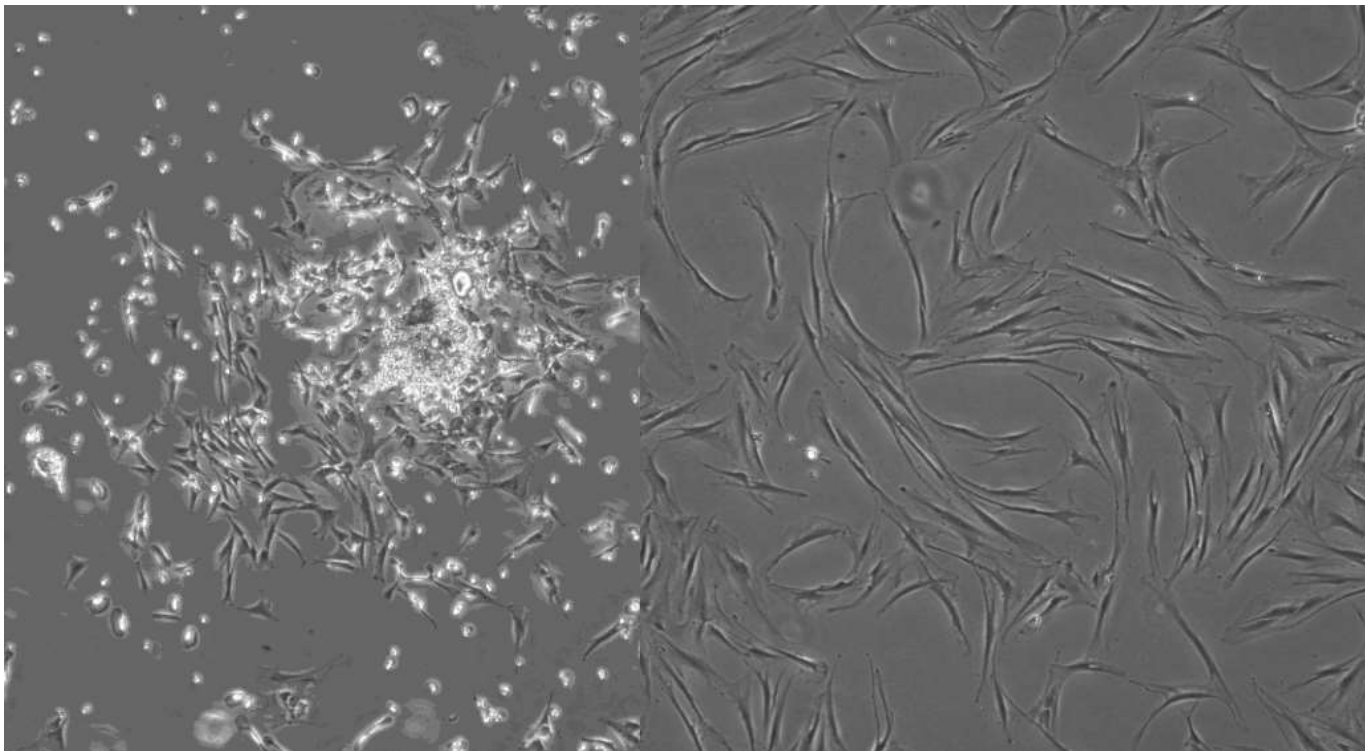


Kamieninė ląstelė – nediferencijuota ląstelė, galinti neribotai dalytis, atsinaujinti ir diferencijuotis į specializuotą audinio ar organo ląstelę (1 pav.).

1 pav. Kamieninių ląstelių proliferacija (dalijimasis). Dalijantis kamieninei ląstelei susidaro dvi dukterinės ląstelės, iš kurių viena lieka kamieninė, o kita gali diferencijuotis ir virsti specializuota ląstele [1].

Kamieninės ląstelės atsinaujina dėl gebėjimo dalytis dviem skirtingais būdais: simetriškai ir asimetriškai. Ląstelei dalijantis simetriškai susidaro dvi vienodos dukterinės ląstelės, kurios išlaiko savo pirmines savybes. Ląstelei dalijantis asimetriškai susidaro viena kamieninė ląstelė ir ląstelė, galinti ribotai atsinaujinti. Tokia ląstelė, virsdama specializuota, dalijasi keletą kartų [1].

Pagal gebėjimą diferencijuotis kamieninės ląstelės skirstomos į totipotentes, pliuripotentes, multipotentes ir unipotentes. Visos kamieninės ląstelės pagal savo kilmę skirstomos į embrionines, vaisiaus ir suaugusio organizmo kamienines ląsteles. Embrioninės kamieninės ląstelės (EKL) išskiriamos iš blastocistos ląstelių vidinės masės. Blastocista yra keturių–penkių dienų embrionas, sudarytas iš 50–150 ląstelių. EKL yra pliuripotentinės (gali išsivystyti į bet kokio tipo audinio ar organo ląsteles) ir iš jų formuojasi visi trys pirminiai gemalo sluoksniai: ektoderma, endoderma ir mezoderma. Kitaip tariant, šios ląstelės gali virsti bet kuriomis suaugusio organizmo ląstelėmis (jų tipų yra daugiau kaip 200) [2]. Vaisiaus kamieninės ląstelės (VKL) gaunamos iš jau susiformavusių vaisiaus audinių (9–22 nėštumo savaitės) ir yra multipotentinės. Suaugusio organizmo kamieninės ląstelės (SKL) užtikrina normalų organizmo augimą ir vystymąsi, dalyvauja sergančio, pažeisto ar nusidėvėjusio audinio regeneracijoje. SKL nėra tokios universalios, kaip EKL. Ląstelės yra unipotentinės – gali diferencijuotis tik į ląsteles, specifiskas tam audiniui, kuriame aptinkamos.



2 pav. Mezenchiminės kamieninės ląstelės, išskirtos iš žmogaus kaulų čiulpų (A; padidinta 40 kartų) ir auginamos ląstelių kultūroje (B; padidinta 100 kartų). Ado Darinsko nuotraukos

Kamieninių ląstelių tyrimai suteikia naujų žinių apie organizmo vystymąsi iš vienos ląstelės ir padeda išaiškinti mechanizmus, kaip suaugusio organizmo pažeistos ląstelės pakeičiamos naujomis sveikomis ląstelėmis. Taip pat tiriama, kaip kamieninėmis ląstelėmis gydyti ligas. Ši tyrimų sritis vadinama regeneracine medicina.[3]

Embrioninės kamieninės ląstelės

EKL geriausiai ištirtos iš visų kamieninių ląstelių. Pirmą kartą jos buvo gautos iš pelės blastocistos ląstelių vidinės masės 1981 metais [4]. 1998 m. buvo išskirtos ir pradėtos kultivuoti žmogaus EKL [5].

EKL savybės:

1. Tai yra pluripotentinės ląstelės – gali diferencijuotis į bet kokio tipo ląsteles. Todėl jos būtų labai naudingos regeneracinėje medicinoje (pažeistą audinį galima būtų atkurti taikant ląstelių terapiją).
2. Ląstelės yra „nemirtingos“ – neribotai dalijasi.
3. Ilgai auginant *in vitro* EKL kariotipas išlieka normalus (be didelių struktūrinių pokyčių chromosomose).
4. EKL galima identifikuoti pagal specifinius baltymus, pvz., Oct-4 [6].

Nepaisant šių patrauklių EKL savybių, yra kelios kliūtys, trukdančios jas naudoti. Tai recipiento imuninis atsakas į svetimą ląsteles ir etikos klausimai [7].

Suleidus EKL į suaugusį organizmą, neturintį imuninės sistemos, ląstelės diferencijuoja į įvairių tipų ląsteles ir sukelia teratomas – nepiktybinius auglius. Kad pelės EKL nediferencijuotų, jas

auginant *in vitro*, į terpę būtina dėti leukemijos inhibicijos faktorių (LIF) [8]. Jeigu LIF pašalinami iš terpės, ląstelės spontaniškai diferencijuojasi į įvairių tipų ląsteles: neuronus, adipocitus (riebalines ląsteles), kraujo, epitelio, lygiojo raumens ląsteles ir kitas. Žmogaus EKL kultivavimui LIF nereikia, tačiau, kad jos nediferencijuotų reikalingos tam tikros sąlygos. Terpėje turi būti fibroblastų augimo faktorius (bFGF), o terpei ruošti naudojamos ląstelės augintojos (angl. *feeder cells*). Kai kultivavimo sąlygos nėra optimalios, embrioninės kamieninės ląstelės greitai diferencijuojasi. Į kultivavimo terpę pridėjus reikiamų augimui baltymų ir vitaminų, galima skatinti EKL diferenciaciją į norimo tipo ląsteles. Taip galima pagaminti nemažą kiekį vieno tipo ląstelių (pvz., kardiomiocitų arba neuronų), kurias galima būtų panaudoti transplantacijai.

Vaisiaus kamieninės ląstelės

Dažnai vaisiaus kamieninės ląstelės (VKL) painiojamos su EKL, nors šios ląstelės labai skiriasi. VKL išskiriamos praktiškai iš visų vaisiaus audinių (vaisiaus kraujo, smegenų, įvairių organų ir kt.). Vaisiaus kraujyje ir kepenyse (priklauso nuo amžiaus) yra gausu hematopoetinių (kraujodaros) kamieninių ląstelių (HKL), kurios proliferuoja (dauginasi, veši) daug greičiau negu virkštelės kraujo ar suaugusio organizmo kaulų čiulpų kraujodaros ląstelės. Per pirmąjį trimestrą vaisiaus kraujyje būna nehematopoetinių – mezenchiminių kamieninių ląstelių (MKL). Jos neformuoja kraujodaros sistemos ir gali diferencijuotis į įvairių tipų ląsteles. Vaisiaus HKL ir MKL yra pranašesnės už analogiškas suaugėlio ląsteles. Jos yra labai jaunos, o jų paviršius (jis lemia ląstelių imunines savybes, taip pat ir jų atmetimą po persodinimo į recipiento organizmą) yra nesubrendęs, t. y. svetimata imuninė sistema negalės jų atpažinti kaip svetimų ir jų neatmes. Šios ląstelės pasižymi labai stipria proliferacija (dauginimusi) ir išgyvena, kai aplinkoje yra mažai deguonies ir veikia daug uždegiminių veiksnių (tai labai svarbu gydant uždegimus). HKL ir MKL nesukelia teratomų.

Šių ląstelių diferenciacijos savybės geresnės negu suaugusio organizmo kamieninių ląstelių. VKL yra labai perspektyvi terapinė priemonė ląstelių transplantacijoje ir *ex vivo* genų terapijoje [9]. JAV ir Anglijoje VKL jau taikomos klinikiniuose tyrimuose su žmonėmis – gydomas insultas ir nervų sistemos pažeidimai.

Išskiriami 5 pagrindiniai VKL tipai: hematopoetinės, mezenchiminės, endotelinės, epitelinės ir nervinės kamieninės ląstelės.

Vaisiaus hematopoetinės kamieninės ląstelės

Labiausiai iš visų kamieninių ląstelių ištirtas hematopoetinių kamieninių ląstelių (HKL) vystymasis. HKL apibūdinamos pagal CD34 molekulių raišką ant ląstelės membranos. Kaip ir kitos kamieninės ląstelės, HKL gali atsinaujinti ir diferencijuotis į įvairias hematopoetines ląsteles [9]. Vaisiaus kraujyje CD34+ ląstelių, atsakingų už kraujo gamybą, per pirmąjį trimestrą yra daugiau nei nėštumo pabaigoje. Taip yra todėl, kad žmogaus vystymosi metu, kaulų čiulpai, kuriuose šios ląstelės ir turėtų būti, susiformuoja daug vėliau. Pirmojo trimestro metu HKL daugiausia būna vaisiaus kepenyse, nes jos kurį laiką atlieka kaulų čiulpų vaidmenį [10]. Tik antrojo ir trečiojo trimestro metu, kai susiformuoja kaulų čiulpai, HKL ląstelės nukeliauja į juos ir išlieka ten jau visą likusį gyvenimą [8]. Senstant kaulų čiulpuose kamieninių ląstelių mažėja, kartu mažėja ir organizmo gebėjimas regeneruotis.

Vaisiaus kepenyse gausu kamieninių ląstelių, kurias galima naudoti vaikų cerebriniam paralyžiui, I tipo cukriniam diabetui ir kitoms ligoms gydyti [11], [12].

Vaisiaus mezenchiminės kamieninės ląstelės

Vaisiaus mezenchiminių kamieninių ląstelių (MKL) išskyrimas iš bet kokio šaltinio priklauso nuo šių ląstelių gebėjimo prilipti prie paviršiaus ir daugintis *ex vivo*. Norint padauginti vaisiaus MKL, reikia mitybinės terpės, vaisiaus serumo (dažniausiai naudojamas veršelio serumas) ir darbo su ląstelių kultūra patirties. Augant ląstelėms vienas iš svarbesnių dalykų yra ląstelių tankis audinių kultūroje: jeigu jis bus per mažas, ląstelės bus „vienišos“ ir nenorės augti, o jei per didelis – ląstelės pradės diferencijuotis. MKL kultūra sudaro kolonijas, panašias į fibroblastus (jungiamojo audinio ląsteles; 2 pav.). Kai sąlygos palankios, jos gali diferencijuotis į kaulinį, kremzlinį, riebalinį audinius, mielino palaikomą strumą ir kt. Manoma, kad jų diferenciacija priklauso nuo audinio šaltinio [13], [14].

2001 metais buvo paskelbta, kad MKL galima išskirti iš žmogaus vaisiaus kraujo ir vaisiaus kepenų jau per pirmąjį trimestrą [15]. Anksčiausiai MKL ląsteles iš kraujo išskirdavo po 7 nėštumo savaitės. Po 12 nėštumo savaitės vaisiaus kraujyje aptinkama labai nedaug MKL ląstelių. MKL kiekio mažėjimas nėštumo metu greičiausiai susijęs su šių ląstelių migracija ir pasisikirstymu visame organizme [9].

Iš vaisiaus kraujo išskirtas MKL ląsteles lengva padauginti *in vitro* – jų populiacija dvigubėja kas 30 valandų, o šių ląstelių fenotipas nepakinta. Vaisiaus MKL ląstelės diferencijuojasi į tris skirtingus audinius, tačiau manoma, kad jos taip pat gali diferencijuotis ir į skeleto raumens ir nervines ląsteles [9].

Vaisiaus inkstai buvo tyrinėjami kaip mezenchiminių ląstelių šaltinis. Vaisiaus inkstų ląstelių kultūra, kaip ir kaulų čiulpų MKL, sudaro panašaus fenotipo populiaciją. Metanefrinės mezenchiminės ląstelės neekspresuoja hematopoetinių žymenų, bet ekspresuoja mezenchiminius žymenis, pvz., vimetiną, lamininą. Tokios ląstelės gali virsti kito tipo ląstelėmis, pavyzdžiui, kaulinio audinio ar raumens [16].

Vaisiaus endotelinės kamieninės ląstelės

Embriono ir vaisiaus vystymasis charakterizuojamas vaskuliogenezės ir angiogenezės periodais. Vaskuliogenezė yra endotelinių ląstelių diferenciacija iš cirkuliuojančių kaulų čiulpų pirmtakų. Endotelinės ląstelės ekspresuoja CD34 antigeną. Manoma, kad CD34+ vaisiaus ląstelės, nereaguojančios į sąlygas, skatinančias hematopoetinių kolonijų formavimąsi *in vitro*, gali būti endotelinių ląstelių pirmtakai [14], [17]. CD34+ vaisiaus ląstelių populiacija, nėštumo metu patenkanti į motinos kraujotaką, gali būti vaskuliogenezėje dalyvaujančios endotelinės ląstelės. Tačiau ši hipotezė dar neįrodyta. Vaisiaus endoteliniai pirmtakai niekada dar nebuvo atrasti motinos kraujotakoje [9].

Vaisiaus epitelinės kamieninės ląstelės

Suaugusių organizmų kepenų tyrimo rezultatai parodė, kad kepenyse egzistuoja nediferencijuotos kepenų epitelinės ląstelės, kurias galima aktyvinti dauginimuisi ir diferenciacijai į hepatocitus ar tulžies pūslės epitelines ląsteles. Šios ląstelės paprastai yra ramybės būsenos ir aktyvinamos tik pablogėjus hepatocitų regeneracijai. Suaugusio organizmo kepenų kamieninių ląstelių populiacija formuojasi iš vaisiaus kepenų epitelinių kamieninių ląstelių [9]. Vaisiaus kepenų epitelinės kamieninės ląstelės gali diferencijuotis į hepatocitus ir tulžies pūslės epitelines ląsteles bei suformuoti kepenis (kepenys regeneruoja labai greitai, išpjovus trečdalį kepenų, jos labai greitai vėl atauga iki buvusio dydžio). Tačiau vaisiaus ląstelės nesidaugina sveikose kepenyse, o tik pažeistose [18]. Vaisiaus kepenų ląstelių transplantacija yra

alternatyvus pažeistų kepenų funkcinių audinių atkūrimo būdas. Taip pat yra identifikuotos ir vaisiaus inkstų epitelinės ląstelės [19].

Vaisiaus nervinės kamieninės ląstelės

Centrinės nervų sistemos kamieninės ląstelės pirmiausia buvo išskirtos ir charakterizuotos iš pelių ir žiurkių vaisiaus smegenų. Šios ląstelės gali diferencijuotis į trijų pagrindinių centrinės nervų sistemos tipų ląsteles: neuronus, astroцитus ir oligodendrocitus. Nervinės kamieninės ląstelės (NKL) išskirtos ir iš suaugusio žmogaus centrinės nervų sistemos, tačiau jų diferenciacijos galimybės dar mažesnės [20]. Pagrindinis šaltinis, kuriame aptinkamos pažeistos nervų sistemos transplantaciniam gydymui reikalingos ląstelės, yra vaisiaus nervinis audinys, o tiksliau smegenys.

Žmogaus vaisiaus NKL buvo išskirtos iš smegenų. Šios ląstelės identifikuotos pagal ląstelės paviršiaus žymens CD133 ekspresiją ir pagal CD34 ir CD45 žymenų nebuvimą. Kitas NKL ląstelių pranašumas – šios ląstelės greitai dauginasi *in vitro* beveik neprarasdamos gebėjimo diferencijuoti [9].

Virkštelės kraujo kamieninės ląstelės

Virkštelės kraujas – tai kraujas, išskirtas iš virkštelės po gimdymo. Daugelis virkštelės kraują laiko medicininėmis atliekomis, tačiau jis gali būti panaudotas pacientų imuninei sistemai regeneruoti. Virkštelės kraujas – tai hemapoetinių ir mezenchiminių kamieninių ląstelių šaltinis. Jis sėkmingai panaudotas vaikų genetiniams, hematologiniams, neurologiniams, imunologiniams ir onkologiniams sutrikimams gydyti [21].

Vieninteliai šaltiniai, kuriuose yra persodinimui reikalingas kamieninių ląstelių kiekis, yra kaulų čiulpai, cirkuliuojantis kraujas ir virkštelės kraujas. Kaip HKL šaltinis, virkštelės kraujas pranašesnis už kaulų čiulpus ir periferinį kraują [22]:

1. virkštelės kraujyje yra daug hemapoetinių ląstelių, galinčių labai greitai daugintis;
2. virkštelės kraujo paėmimas nesukelia skausmo ir yra saugus donorui;
3. surinktas ir konservuotas virkštelės kraujas iš karto gali būti panaudotas transplantacijai;
4. virkštelės kraujyje esančios kamieninės ląstelės ne tokios brandžios, kaip esančios kaulų čiulpuose ar periferiniame kraujyje, todėl jos atmetamos mažiau nei išskirtos iš kaulų čiulpų. Taip pat jos greitai dauginasi, todėl gijimas yra spartesnis.

Pagrindinis MKL šaltinis yra kaulų čiulpai, tačiau įrodyta, kad MKL skaičius ir diferenciacijos geba mažėja su amžiumi. Ląstelės, kurios yra virkštelės kraujyje, yra labai jaunos, o šis kraujas yra puikus MKL šaltinis [23]. Be to, iš virkštelės kraujo išskirtos MKL geriau diferencijuojasi ir auga, negu išskirtos iš kitų audinių. MKL išskyrimo iš virkštelės kraujo sėkmės rodiklis mažesnis, palyginti su MKL išskyrimu iš kaulų čiulpų (63 % ir 100 %) [21].

Suaugusio organizmo kamieninės ląstelės

Suaugusio organizmo kamieninės ląstelės (SKL) (mokslininkai dažnai vadina somatinėmis kamieninėmis ląstelėmis) išskiriamos iš suaugusio organizmo audinių. Jos yra ypač svarbios audinių, kurių ląstelių gyvavimo trukmė trumpa, atsinaujinimui (pvz., kraujo, epitelinės odos, epitelinės virškinamojo trakto ląstelės). 1961 m. E. A. Makalokas (McCulloch) ir Dž. E. Tilis (J. E. Till) eksperimentiškai nustatė, kad pelės kaulų čiulpų ląstelė gali dalytis ir diferencijuoti į bet kurią kraujo ląstelę. Taip buvo identifikuota pirmoji kamieninių ląstelių grupė, dalyvaujanti kraujo ląstelių susidaryme (hematopoezėje) [1]. Kamieninės ląstelės taip pat buvo identifikuotos

kituose suaugusio organizmo audiniuose, įskaitant skeleto raumens ir nervų sistemos audinius, kur jos pakeičia pažeistas audinio ląsteles.

SKL būdinga:

1. Atsinaujinimas – ląstelės daug kartų dalijasi ir išlieka nediferencijuotos.
2. SKL yra multipotentinės – diferencijuoja tik į to tipo ląsteles, kurios specifinės tam audiniui, kuriame aptinkamos. Gavusios signalą, kurį sukelia bet koks audinių pažeidimas arba liga, šios ląstelės pradeda dalytis. Viena iš dukterinių ląstelių išlieka kamienine, o kita virsta specializuota (1 pav.).

SKL gebėjimas regeneruoti pažeistą audinį naudingas klinikinėje medicinoje. Hematopoetinės kamieninės ląstelės naudojamos gydyti kraujo vėžį, regeneruoti širdies raumenį, kasos B ląsteles (atsakingas už insulino gamybą). Mezenchiminės kamieninės ląstelės sėkmingai naudojamos kauliniam, kremzliniam audiniui, širdies raumeniui regeneruoti. SKL naudojimas medicinos tikslams yra etiškai priimtinesnis, nes nereikia sunaikinti embriono.

Išskiriami keli SKL tipai: hematopoetinės, mezenchiminės, virkštelės kraujo ir labai mažos į embrionines panašios kamieninės ląstelės.

Hematopoetinės kamieninės ląstelės

Per visą gyvenimą milijonai kraujo ląstelių žūsta ir yra pakeičiamos naujomis ląstelėmis. Už šį atsinaujinimą yra atsakingos hematopoetinės kamieninės ląstelės (HKL). Didžioji dalis informacijos, žinomos šiai dienai apie suaugusio organizmo kamienines ląsteles, yra apie HKL. Tai pirmosios išskirtos ir apibūdintos kamieninės ląstelės, ir pirmosios, kurios buvo panaudotos kliniškai [24].

HKL atsakingos už kraujo ląstelių gamybą (hematopoezę). Kaulų čiulpuose jų yra labai mažai (0,01–0,05 %). Jos yra labai retos, tik viena iš 10 000 kaulų čiulpų ląstelių yra HKL (30–40 metų žmogaus, su amžiumi jų kiekis mažėja). HKL taip pat gali cirkuluoti periferiniame kraujyje, kur jų yra dar mažiau (0,001 %). 1 iš 100 000 ląstelių periferiniame kraujyje yra HKL [25]. Kiti HKL šaltiniai – virkštelės kraujas ir vaisiaus kepenys.

HKL savybės [6]:

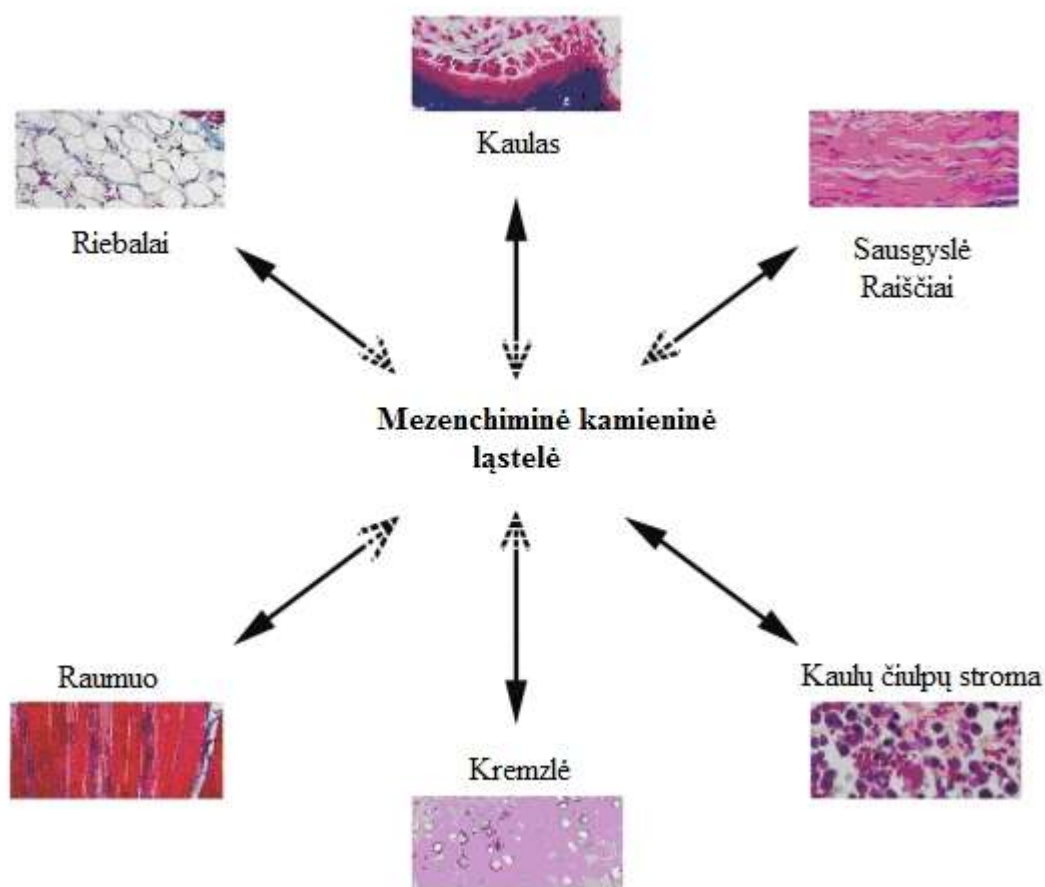
1. geba atsinaujinti;
2. dauginasi kontroliuojamai ir jose vyksta apoptozė (apoptozė nevyksta vėžinėse ląstelėse);
3. joms diferencijuojantis iš jų formuojasi visi kraujo elementai;
4. esant reikiamam signalui (dažniausiai uždegiminiame židinyje esantys uždegiminiai baltymai), iš kaulų čiulpų siunčiamos į cirkuliuojantį kraują.

HKL gali diferencijuoti į dviejų tipų ląsteles:

1. Bendras limfoidines pirmtakų populiacijas (KLP), iš kurių formuojasi B ląstelės, T ląstelės ir ląstelės žudikės (NK; angl. *Natural killer*);
2. Bendras mieloidinių pirmtakų populiacijas (KMP), iš kurių formuojasi eritrocitai, megakariocitai/trombocitai, bazofilai, eozinofilai, neutrofilai, monocitai/makrofagai

Mezenchiminės kamieninės ląstelės

Mezenchiminės kamieninės ląstelės yra kita daug tirta suaugusio organizmo kamieninių ląstelių rūšis. Kaulų čiulpuose yra ir MKL, ir HKL. MKL yra heterogeninės ir jų savybės priklauso nuo organo, iš kurio jos yra išskirtos [24]. Mezenchiminės ląstelės gali diferencijuoti į kaulines, kremzlines, raumenines, riebalines, odos, sausgyslių ir raiščių ląsteles, kaulų čiulpų stromą ir net nervines ląsteles (3 pav.) [26].



3 pav.

Suaugusio organizmo MKL diferenciacija (parengta pagal [26])

Žmogaus MKL gaunamo kiekio pakanka klinikiniam naudojimui, MKL tinka ląstelių ir imuninei terapijai ir audinių inžinerijai dėl kelių priežasčių [27]:

1. jos lengvai gaunamos iš įvairių audinių;
2. sparčiai dauginasi ląstelių kultūroje;
3. savaime diferencijuoja *ex vivo*;
4. yra multipotentinės;
5. slopina imunitetą;
6. gamina daug reguliacinių baltymų, kurie turi įtakos uždegimui, audinių atkūrimui ir reguliuoja apoptozę;
7. sudaro hematopoezės palaikomą stromą ir padeda prigyti HKL.

Paprastai MKL gali būti dauginamos iki 40–50 kartų, po to jos auga labai lėtai ir ląstelės patiria replikacinį senėjimą (senėjimas dėl chromosomų galų sutrumpėjimo ląstelei dalijantis) [27].

Kamieninės ląstelės, išskirtos iš pieninių dantų

Tokias ląsteles pirmą kartą išskyrė 2006 metais [28]. Mūsų laboratorijoje išskirtos ląstelės iš vaiko pieninių dantų (4 pav.) dar 2008 metais. Nustatėme, kad šios ląstelės atsinaujina, jų paviršiuje yra kamieninių ląstelių žymenys (CD133, CD105, STRO1 ir kt.), labai gerai auga audinių kultūroje, slopina uždegimą ir gali būti naudojamos atkuriant net nervines pažaidas [29]. Prieš kelis metus Japonijoje buvo įsteigtas tokių ląstelių bankas, kurio paslaugomis gali naudotis visi, kuriems dar tik pradeda kristi pieniniai dantys. Tai dar viena galimybė tiems, kurie nespėjo išsaugoti virkštelės kraujo kamieninių ląstelių, išsaugoti pakankamai jaunas kamienines ląsteles.

Labai mažos į embrionines panašios kamieninės ląstelės

Visuose minėtuose šaltiniuose (vaisiaus audiniuose, virkštelės kraujyje, suaugusio organizmo kaulų čiulpuose) yra nedidelės populiacijos labai mažų į embrionines panašių kamieninių ląstelių (angl. *very small embryonic like stem cells* (VSEL). VSEL yra labai nedaug (1 ląstelė iš 10^3 – 10^4 kaulų čiulpų ląstelių) ir šis skaičius su amžiumi mažėja. Manoma, kad VSEL kaupiasi kaulų čiulpuose ankstyvos ontogenezės stadijos metu, ir esant tam tikram audinių/organų sužalojimui, gali būti iš kaulų čiulpų siunčiamos į periferinį kraują. Tačiau jei šios ląstelės aktyvinamos netinkamu laiku ir migruoja į netinkamą vietą, jos gali paskatinti auglio susidarymą. Dar nėra iširta, ar jos pačios suvėžėja, ar tiesiog turi įtakos kitų ląstelių suvėžėjimui [30].

Šios ląstelės pasižymi keliomis EKL būdingomis savybėmis: jos yra labai mažos (iki 10 mm), turi didelį branduolį, apsuptą plonu citoplazmos sluoksniu [30]. VSEL, išskirtos iš pelių kaulų čiulpų, yra mažesnės (3–5 μm skersmens) negu eritrocitai (apie 10 mm skersmens), o žmogaus virkštelės kraujo bei periferinio kraujo VSEL yra 5–7 μm skersmens. Šios ląstelės ekspresuoja kelis pluripotentiųjų kamieninių ląstelių žymenis: Oct-4, Nanog, SSEA [31].

Žmogaus VSEL gali būti panaudotos regeneracinėje medicinoje neurogenezės ir centrinės nervų sistemos pažeidimams gydyti. Autorių duomenys rodo, kad smegenyse yra daug ląstelių, kurios turi VSEL fenotipą [32]. Pagrindiniai VSEL šaltiniai norint atlikti nervinę regeneraciją pacientui yra šie: paciento kaulų čiulpai, paciento saugomas virkštelės kraujas, vaisiaus audiniai. VSEL gali būti naudojamos vietoj embrioninių ląstelių. Taigi, kol etikos diskusijos dėl EKL taikymo terapijoje tęsiasi, VSEL gali būti naudojamos tyrimams [31]. Tačiau reikia turėti omenyje, jog šios ląstelės labai neseniai atrastos ir labai mažai ištyrinėtos, todėl kol kas jas kliniškai taikyti pavojinga.

Literatūra

1. Vytauto Didžiojo universitetas, Kaunas. 2007, [interaktyvus] [žiūrėta 2011-02-19]. Prieiga per internetą: http://molbio.vdu.lt/medziaga/Saulis_Ciapaite/Biotechnologija_medicinoje_pilnas.pdf.
2. Informacinis portalas apie ląsteles ir ląstelių technologijas. Prieiga per internetą: <http://lasteles.org/index.php?cid=cells> [žiūrėta 2011.12.28].
3. Imunologų draugija. Duomenų bazė. Prieiga per internetą: <http://www.imcentras.lt/lid/db/theme/?id=11> [žiūrėta 2011.12.28].
4. Evans M., Kaufman M. 1981, Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*, 292 (5819), 154–156.
5. Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S. et al. 1998, Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282, 1145–1147.

6. Banerjee P., Crawford L., Samuelson E., Feuer G. 2010, Hematopoietic stem cells and retroviral infection. *Retrovirology*, 7, 8.
7. Cao F., Lin S., Xie X. et al. 2006, *In vivo* visualization of embryonic stem cell survival, proliferation, and migration after cardiac delivery. *Circulation*, 113, 1005–1014.
8. Odorico J. S., Kaufman D. S., Thomson J. A. 2001, Multilineage Differentiation from Human Embryonic Stem Cell Lines. *Stem Cells*, 19, 193–204.
9. O'Donoghue K., Fisk N. M. 2004, Fetal stem cells. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 18 (6), 853–875.
10. Allen J. E., Henshaw D. L. 2001, An *in situ* study of CD34(+) cells in human fetal bone marrow. *British Journal of Haematology*, 114 (1), 201–210.
11. Rollini P., Kaiser S. et al. 2004, Long-term expansion of transplantable human fetal liver hematopoietic stem cells. *Blood*, 103 (3), 1166–1170.
12. Seledtsov V. I., Kafanova M. Y., Rabinovich S. S. et al. 2005, Cell therapy of cerebral palsy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 139(4), 499–503.
13. Reyes M., Lund T., Lenvik T. et al. 2001, Purification and *ex vivo* expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells. *Blood*, 98 (9), 2615–2625.
14. Shi Q., Rafii S., Wu M. H. et al. 1999, Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood*, 92 (2), 362–367.
15. Campagnoli C., Roberts I. A., Kumar S., Bennett P. R., Bellantuono I. 2001, Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. *Blood*, 98(8), 2396–2402.
16. Almeida-Porada G., Shabrawy D., Porada C., Zanjani E. D. 2002, Differentiative potential of human metanephric mesenchymal cells. *Experimental Hematology*, 30 (12), 1454–1462.
17. Hill J. M., Zalos G., Halcox J. P. et al. 2003, Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*, 348 (7), 593–600.
18. Dabeva M. D., Petkov P. M., Sandhu J. et al. 2002, Proliferation and differentiation of fetal liver epithelial progenitor cells after transplantation into adult rat liver. *American Journal of Pathology*, 156(6), 2017–2031.
19. Zalzman M., Gupta S., Giri R. K. et al. 2003, Reversal of hyperglycemia in mice by using human expandable insulin-producing cells differentiated from fetal liver progenitor cells. *Proceedings of the National Academy of Science*, 100 (12), 7253–7258.
20. Kennea N. L., Mehmet H. 2002, Neural stem cells. *Journal of Pathology*, 197 (4), 536–550.
21. Malgieri A., Kantzari E., Patrizi M. P., Gambardella S. 2010, Bone marrow and umbilical cord blood human mesenchymal stem cells: state of the art. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 3 (4), 248–269.
22. Vladareanu A. M., Mihailescu D., Zvanca M. 2007, Cord blood stem cells. Where do we stand? *Mædica A Journal of Clinical Medicine*, 2 (2).
23. Lee O. K., Kuo T. K., Chen W. et al. 2004, Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood*, 103 (5).
24. Raff M. 2003, Adult stem cell plasticity: Fact or Artifact? *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 19, 1–22.
25. Cabrita G. J. M., Ferreira B. S., Lobato da Silva C. et al. 2003, Hematopoietic stem cells: from the bone to the bioreactor. *Trends in Biotechnology*, 21 (5).
26. Tuan R. S., Boland G., Tuli R. 2003, Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. *Arthritis Research & Therapy*, 5, 32–45. Prieiga per internetą: <http://arthritis-research.com/content/5/1/32>; Biomed Central Open Access license <http://www.biomedcentral.com/info/about/license>.
27. Bieback K., Kinzelsbach S., Karagianni M. 2010, Translating Research into Clinical Scale Manufacturing of Mesenchymal Stromal Cells. *Stem Cells International*.

28. Kerkis I., Kerkis A., Dozortsev D. et al. 2006, Isolation and characterization of a population of immature dental pulp stem cells expressing OCT-4 and other embryonic stem cell markers. *Cells Tissues Organs*, 184(3–4), 105–116.
29. Arthur A., Shi S., Zannettino A. C., Fujii N., Gronthos S., Koblar S. A., 2009, Implanted adult human dental pulp stem cells induce endogenous axon guidance. *Stem Cells*, 9, 2229–37.
30. Kucia M., Wu W., Ratajczak M.Z. 2007, Bone Marrow-Derived Very Small Embryonic – Like Stem Cells: Their Developmental Origin and Biological Significance. *Developmental dynamics*, 236, 3309–3320.
31. Ratajczak J., Zuba-Surma E., Paczkowska E. et al. 2011, Stem cells for neural regeneration – a potential application of very small embryonic-like stem cells. *Journal of physiology and pharmacology*, 62, 1, 3–12.
32. Zuba-Surma E. K., Kucia M., Wu W. et al. 2008, Very small embryonic-like stem cells are present in adult murine organs: ImageStream-based morphological analysis and distribution studies. *Cytometry Part A*, 1116–1127.

© Projektas *Mokinių jaunujų tyrėjų atskleidimo ir ugdymo sistemos sukūrimas*