

## Βλαστικά κύτταρα και δέρμα

Αλέστας Θ.  
Ζακοπούλου Ν.

Β' Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

### Περίληψη

Τα βλαστικά κύτταρα του δέρματος αποτελούν τον πληθυσμό κλειδί στην ανάπτυξη αυτού του οργάνου. Η παρουσία τους είναι καθοριστική, όχι μόνο στην ανανέωση του φυσιολογικού δέρματος, αλλά και στην έναρξη πολλών δερματικών παθήσεων και της γήρανσης. Στο άρθρο αυτό θα συνοψίσουμε τα κύρια χαρακτηριστικά των δερματικών βλαστοκυττάρων, όπως τις ιδιότητές τους, την τοποθεσία τους και τους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης τους με την θεμέλια ουσία. Επιπλέον, θα αναφέρουμε την in vitro συμπεριφορά τους, την δημιουργία τεχνητών βλαστικών κυττάρων από το δέρμα και τις πιθανές κλινικές εφαρμογές της τεχνολογίας των βλαστοκυττάρων, στην επούλωση των τραυμάτων και τον καρκίνο.

### Stem Cells and the Skin

Aleestas Th., Zakopoulou N.

### Summary

Skin stem cells are a key population in the development of the skin. Their presence is crucial not only for the renewing of healthy skin, but also for the initiation of many skin diseases and aging. In this article, we summarize the main characteristics of skin stem cells, such as their properties, location and mechanisms of interaction with intracellular matrix. In addition we review their in vitro behaviour, the generation of induced stem cells from the skin as well the potential clinical applications of epidermal stem cell technology in wound repair and cancer.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Βλαστοκύτταρα δέρματος, γήρανση, επούλωση, καρκινογένεση

**KEY WORDS** • Skin stem cells, aging, wound repair, cancer

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, όλο και πιο συχνά γίνεται αναφορά στα βλαστικά κύτταρα. Τα κοινά έχει κατακλυσθεί από άρθρα που ασχολούνται με τη μελλοντική χρησιμότητα των ανθρώπινων εμβρυικών βλαστοκυττάρων, ιδίως όσων αφορούν την θεραπεία νοσημάτων. Τι είναι όμως τα βλαστικά κύτταρα; Τα βλαστικά κύτταρα συναντώνται τόσο

στους πρόωρους εμβρυικούς ιστούς και στον ομφάλιο λώρο, όσο και στους επιμέρους ιστούς των ενηλίκων. Τα εμβρυικά βλαστοκύτταρα είναι εξ' ορισμού πολυδύναμα, δίνοντας γέννηση σε κάθε είδους ιστό του εμβρύου. Από την άλλη πάλι, τα βλαστικά κύτταρα στον ενήλικα (σωματικά) είναι συνήθως η πηγή ανανέωσης των κυττάρων του ιστού στον οποίο βρίσκονται. Εάν προσπαθούσαμε να δώσουμε έναν ορισμό, το τι σημαίνει βλαστοκύτταρο, θα δια-

τυπώναμε τα εξής: Το βλαστοκύτταρο είναι ένα κύτταρο που έχει την ικανότητα να αυτοανανεώνεται ή να αναγεννάται, δίνοντας θυγατρικά κύτταρα που φέρουν τα ίδια χαρακτηριστικά με το μητρικό κύτταρο. Επιπλέον τα κύτταρα αυτά έχουν την ικανότητα να παράγουν διαφοροποιημένα κύτταρα, μιας ή περισσότερων σειρών. Τα βλαστοκύτταρα συμμετέχουν στην ομοίωση των ιστών, όπως επίσης στην αναγέννηση ή στην επιδιόρθωση τους.<sup>1</sup> Οπωσδήποτε όμως ο ορισμός επιδέχεται πολύ κριτική, όπως για παράδειγμα η πλαστικότητα των κυττάρων. Γιατί ναι μεν τα εμβρυικά κύτταρα έχουν απεριόριστη ικανότητα διαφοροποίησης, τα δε βλαστοκύτταρα του ενήλικα περιορισμένα. Είναι επομένως τα εμβρυικά κύτταρα πιο "βλαστικά" και τα των ενήλικων πιο "διαφοροποιημένα";<sup>2</sup> Κλασικό παράδειγμα βλαστοκυττάρου στον ενήλικα είναι οι μυελοβλάστες, αρχέγονα κύτταρα όλων των αιματολογικών σειρών. Είναι λογικό ότι κάθε όργανο περιέχει τα δικά του βλαστικά κύτταρα.

Το δέρμα, το οποίο αποτελεί το μεγαλύτερο όργανο του σώματος, είναι η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού. Προστατεύει τον οργανισμό από λοιμώξεις, τραυματισμούς, αφυδάτωση. Επειδή η έκθεση του δέρματος στους εξωτερικούς παράγοντες είναι συνεχής, συνεχής είναι και η καταστροφή των δερματικών κυττάρων. Αυτό σημαίνει ότι ο οργανισμός έχει διαρκή ανάγκη από ανάπλαση της επιδερμίδας, είτε λόγω της φυσικής απόπτωσης, είτε λόγω τραυματισμού ή παθολογικών αιτιών. Άρα τα δερματικά βλαστικά κύτταρα είναι εξαιρετικής σημασίας για την σωστή ομοιοστασία του οργανισμού. Το δέρμα αποτελείται βασικά από τις στιβάδες των κερατινοκυττάρων, τους τριχικούς θύλακες και τους σημηματοκύτταρα που παρουσιάζουν μια γραμμική εξέλιξη ανάπτυξης. Τα μεν πρώτα γεννιούνται στην βασική στιβάδα και οδεύοντας προς την κεράτινη αποπίπτουν, ενώ τα δε γεννιούνται από την περιφέρεια του αδένου και προχωρώντας προς τον αυλό του αδένου εκρήγνυται όντας γεμάτα με σμήγμα. Αντίθετα ο τριχικός θύλακας ακολουθεί ένα κυκλικό φαινόμενο περνώντας από την αναγεννή στην καταγεννή και από εκεί στην τελογενή καταλήγοντας πάλι στην αναγεννή φάση. Τα βλαστικά κύτταρα εδράζονται σε ειδικά διαμορφωμένες θέσεις στους ιστούς, τις λεγόμενες φωλεές. Οι φωλεές σχηματίζουν ένα καλά προστατευόμενο περιβάλλον από διαφοροποιημένα κύτταρα. Τέτοιες θέσεις στο δέρμα θεωρούνται η βασική στιβάδα της επιδερμίδας, η διόγκωση (bulge) του τριχικού θύλακα κάτωθεν του ανελκτήρα μη της τρίχας

και ενδεχομένως η βάση του σημηματογόνου αδένου. Σε κανονικές συνθήκες τα βλαστοκύτταρα κάθε περιοχής δίνουν διαφοροποιημένα κύτταρα της αντίστοιχης περιοχής, έχουν δηλαδή περιορισμένη πλαστικότητα, προσαρμοσμένα στις εκάστοτε τοπικές ανάγκες του μικροπεριβάλλοντός τους.<sup>3</sup>

## ΤΑ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ

Η βασική στιβάδα είναι από παλιά γνωστή ως η τροφοδότρια περιοχή των κερατινοκυττάρων. Το ζήτημα ήταν αν όλα τα κύτταρα της βασικής στιβάδας είχαν το δυναμικό για απεριόριστη αναπαραγωγή. Παλαιότερα πιστευόταν ότι όλα τα κύτταρα της βασικής στιβάδας ήταν ισοδύναμα. Την δεκαετία του 1970 έγινε μια επαναστατική ανακάλυψη: βρέθηκε ότι σε μια δεδομένη περιοχή του δέρματος του επίμυος, τόσο τα κύτταρα της κερατίνης στιβάδας, όσο και αυτά της κοκκώδους και της ακανθωτής ήταν οργανωμένα σε δομές που έμοιαζαν με εξάγωνες στίλβες. Οι στίλβες είναι διακριτές η μία από την άλλη. Φαίνεται επίσης ότι όλα τα κύτταρα μιας στίλβης προέρχονται από ένα μικρό αριθμό βλαστοκυττάρων στην βάση κάθε στίλβης, στην βασική στιβάδα. Έτσι εισήχθη ο ορισμός της Μονάδας Πολλαπλασιασμού της Επιδερμίδας (ΜΠΕ). Κάθε ΜΠΕ περιέχει κεντρικά ένα βλαστοκύτταρο ανάμεσα σε δέκα κύτταρα της βασικής στιβάδας, όπου και αυτά με την σειρά τους, καλύπτονται από δέκα κύτταρα της υπερκείμενης στιβάδας. Τα ίδιο μοντέλο ανάπτυξης προτάθηκε και στο ανθρώπινο δέρμα. Βλέπουμε λοιπόν ότι όλα τα κύτταρα που απαρτίζουν την ΜΠΕ σχηματίζουν ένα κλώνο.<sup>2</sup> Με την τεχνική της ραδιοσήμανσης με θυμιδίνη, κύτταρα που βρίσκονται σε φάση διαίρεσης σημαίνονται με ραδιενεργό θυμιδίνη, ένα ανάλογο νουκλεοτιδίου που ενσωματώνεται στο πρόσφατα διπλασιασμένο DNA. Εάν παρακολουθήσει κανείς τις διαιρέσεις των κυττάρων αυτών σε βάθος μερικών εβδομάδων, θα παρατηρήσει ότι μόνο κύτταρα που σπάνια διαιρούνται διατηρούν την σημασμένη θυμιδίνη. Αυτά αποτελούν τα βλαστικά κύτταρα και βρίσκονται κυρίως στο κέντρο των ΜΠΕ.<sup>4,5</sup> Αντίθετα, τα κύτταρα της βασικής στιβάδας που πολλαπλασιάζονται, ορίζονται ως Μεταβατικά Πολλαπλασιαζόμενα Κύτταρα (ΜΠΚ). Σύμφωνα με το κλασικό μοντέλο ανάπτυξης στο δέρμα (μοντέλο της συμμετρικής διαίρεσης), το βλαστικό μητρικό κύτταρο γεννά δύο βλαστικά κύτταρα. Το ένα από τα δύο θυγατρικά κύτταρα θα παραμείνει βλαστικό, ενώ

το άλλο είναι το ΜΠΚ. Τα ΜΠΚ είναι οι πρόγονοι των μελλοντικά προγραμματισμένων διαφοροποιημένων κυττάρων. Όσο καιρό παραμένουν στην βασική σιβάδα πολλαπλασιάζονται, αλλά σε μικρό βαθμό. Κάποια στιγμή διαφοροποιούνται και αρχίζουν να εγκαταλείπουν την βασική σιβάδα, οδεύοντας για τις υπερκείμενες σιβάδες.<sup>2</sup>

Τα περισσότερα που γνωρίζουμε για τα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα βασίζονται πάνω σε μελέτες *in vitro* ή σε αναγεννημένη επιδερμίδα, στην οποία όμως τα βλαστοκύτταρα έχουν απομακρυνθεί από το μικροπεριβάλλον τους.<sup>6</sup> Το ευτύχημα με τα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα είναι ότι καλλιεργούνται εύκολα (*in vitro*). Η προσεκτική μελέτη των καλλιεργειών ανέδειξε τρία διαφορετικά είδη κυττάρων: α) κύτταρα, που πολλαπλασιάζονται έντονα δημιουργούν πλούσιες, μεγάλες αποικίες (ολόκλωνοι), β) κύτταρα, που μετά από περιορισμένο πολλαπλασιασμό σχηματίζουν μικρές καλλιέργειες και τελικά διαφοροποιούνται (παράκλωνοι) και γ) κύτταρα που έχουν ενδιάμεσο δυναμικό (μερόκλωνοι). Η μετάβαση από "ολόκλωνικά" σε "παράκλωνικά" είναι δυνατή, το αντίθετο όμως όχι.<sup>7</sup> Έτσι οι ερευνητές συμπέραναν ότι τα *in vitro* "ολόκλωνικά" κύτταρα αντιστοιχούν στα *in vivo* βλαστικά ή τουλάχιστον σε ένα μεικτό πληθυσμό που υπερτερούν οι βλάστες έναντι των ΜΠΚ. Στους μερόκλωνους υπερτερούν τα ΜΠΚ έναντι όλων των άλλων, ενώ στους παράκλωνους τα διαφοροποιημένα κερατινοκύτταρα.<sup>8</sup>

Παρόλα αυτά η δομή του δέρματος μεταξύ επίμυος και ανθρώπου διαφέρει αρκετά. Στο ποτόκι υπάρχουν λιγότερες σιβάδες και η βασική σιβάδα είναι σχετικά επίπεδη. Επομένως όσα αναφέρθηκαν προηγούμενα σχετικά με τα ΜΠΚ δεν αντιστοιχούν επακριβώς στην ανθρώπινη επιδερμίδα και θα πρέπει να είμαστε προσεκτικοί στην εξαγωγή όποιων συμπερασμάτων.

Η κατανομή των βλαστοκυττάρων στο ανθρώπινο δέρμα φαίνεται να εξαρτάται από την περιοχή του σώματος. Έτσι στην ακροποσθία, η μεγαλύτερη πυκνότητα ΜΠΚ στην ανθρώπινη επιδερμίδα έχει βρεθεί στις σχετικές επίπεδες περιοχές της βασικής σιβάδας (44%). Ακολουθούν οι καταδύσεις των ακρολοφιών (22%), τα πλάγια των ακρολοφιών (17%) και οι κορυφές των χοριακών θηλών (17%). Ο αριθμός των βασικών κυττάρων ανά ΜΠΚ κυμαίνεται από 1-10, με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στα πλάγια και τη μικρότερη στις καταδύσεις των ακρολοφιών. Οι ΜΠΚ στις καταδύσεις είναι πλουσιότερες σε βλαστικά κύτταρα και φτωχότερες σε ΜΠΚ. Το αντίθετο συμβαίνει στα πλάγια των ακρολοφιών. Η μετανάστευση των

κυττάρων προς τις ανώτερες σιβάδες είναι κατά βάση κάθετη.<sup>6</sup> Άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν ότι στην ακροποσθία, στο στήθος και στο τριχωτό της κεφαλής τα βλαστικά κύτταρα βρίσκονται στις κορυφές των χοριακών θηλών, ενώ στο παχυσμένο δέρμα των πελμάτων και των παλαμών βρίσκονται στην κατάδυση των ακρολοφιών.<sup>9</sup> Βλέπουμε λοιπόν ότι η κατανομή των βλαστοκυττάρων στη βασική σιβάδα δεν έχει τα χαρακτηριστικά φωλεών, που παρατηρείται σε άλλα ανθρώπινα όργανα, αλλά τη μορφή συσσωρευμένων κυττάρων.

Εκτός από την συμμετρική διαίρεση των βλαστικών κυττάρων που είδαμε έως τώρα, υπάρχει και η ασύμμετρη. Σε αυτή, το βλαστοκύτταρο διαιρείται σε ένα θυγατρικό βλαστικό κύτταρο και ένα κύτταρο που κάτω από κατάλληλα ερεθίσματα μετατρέπεται σε ακανθωτό κύτταρο. Δεν μεσολαβεί δηλαδή το στάδιο των ΜΠΚ. Υπό κανονικές συνθήκες οι διαιρέσεις των βλαστικών κυττάρων είναι μεικτού τύπου. Οι ασύμμετρες υπερτερούν κατά τα 2/3 των συμμετρικών διαιρέσεων στην βασική σιβάδα. Η πολικότητα του ακανθωτού κυττάρου θα δείξει κατά πόσο το κύτταρο θα ανέβει κάθετα ή θα ακολουθήσει μια πλευρική πορεία.<sup>3</sup> Στην κάθετη πορεία το κύτταρο εγκαταλείπει την βασική σιβάδα ανερχόμενο, ενώ στην πλάγια, η κίνηση γίνεται μέσα στην βασική σιβάδα απομακρυνόμενο σταδιακά το θυγατρικό από το βλαστικό κύτταρο.<sup>3</sup> Παρόμοια στη μύγα δροσόφιλα, όταν το βλαστοκύτταρο διαιρείται, ο ένας πόλος της ατράκτου είναι καθηλωμένος προς τα κύτταρα της φωλεάς, διευκολύνοντας έτσι το ένα από τα δύο θυγατρικά κύτταρα να παραμείνει στην φωλεά. Μάλιστα η ίδια η άτρακτος είναι ασύμμετρη. Η απόσταση μεταξύ κορυφαίου πόλου και του ισημερινού είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την απόσταση μεταξύ ισημερινού και βασικού πόλου. Έτσι το θυγατρικό βλαστικό κύτταρο παραμένει μικρότερο από το θυγατρικό υποψήφιο για διαφοροποίηση. Θεμελιώδη ρόλο στην ασύμμετρη διαίρεση παίζουν τα κεντροσωμάτια. Τα κεντροσωμάτια μεταξύ μητρικού και θυγατρικών κυττάρων διαφέρουν. Στο μητρικό βλαστοκύτταρο το κεντροσωμάτιο είναι μεγαλύτερο και πιο λειτουργικό και είναι αυτό που τελικά θα μείνει στο θυγατρικό βλαστοκύτταρο και όχι στο υπό διαφοροποίηση κύτταρο.<sup>10</sup>

## ΤΑ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΗΝ ΤΡΙΧΑ

Παρόμοια με την επιδερμίδα, ο θύλακας της τρίχας γεννά ένα διαφοροποιημένο τελικό προϊόν, το

στέλεχος της τρίχας, το οποίο και αποπίπτει. Όμως τα φαινόμενα εδώ είναι πιο περίπλοκα, όχι μόνο λόγω της περιοδικότητας του φαινομένου, αλλά και των πολλών σιβάδων του στελέχους της τρίχας. Αρχικά πιστευόταν ότι τα βλαστοκύτταρα στην τρίχα εδράζονταν στον βολβό. Αργότερα όμως αποδείχθηκε ότι αυτά βρίσκονταν σε μια ανατομική διόγκωση (bulge) της τρίχας κάτω από τον ανελκίτρα μυ. Μάλιστα σε σύγκριση με τα βλαστοκύτταρα της επιδερμίδας αυτά υπερτερούν κατά πολύ σε αριθμό. Επιπλέον τα βλαστοκύτταρα στην διόγκωση της τρίχας έχουν υψηλότερο δυναμικό πολλαπλασιασμού από αυτά της επιδερμίδας. Κύτταρα από την "διόγκωση" παρουσιάζουν σε συνθήκες καλλιέργειας μεγαλύτερη κλωνικότητα από τα κύτταρα της επιδερμίδας. Κατακρατούν την σημασμένη θυμιδίνη περισσότερο και είναι γενικά πιο αργά στον κυτταρικό κύκλο τους από ότι οι βλάστες στην επιδερμίδα. Διαιρούνται σπάνια ενόσω βρίσκονται στην διόγκωση, αλλάζουν όμως ρυθμό όταν εγκαταλείπουν την κρύπτη. Η φυσική τοποθεσία τους, στην συμβολή μυός και αδένου αποτελεί από μόνη της θέση κρύπτης. Είναι λοιπόν καλά προστατευμένα αλλά και στόχος για καρκινική εξαλλαγή από χημικά και ιούς. Είναι ακόμα πιο "πρωτόγονα" βλαστοκύτταρα.<sup>1,11</sup> Τα βλαστοκύτταρα αυτά μπορούν υπό κατάλληλες προϋποθέσεις να μεταναστεύουν στην επιδερμίδα. Αυτό παρατηρείται στο δέρμα του νεογέννητου επίμουσ, όπως και σε πρόκληση τραύματος. Είναι χαρακτηριστικό ότι σε επιφανειακά εγκαύματα του δέρματος, η αναγέννηση ξεκινά από τους θύλακες των τριχών (βλάστες τριχών). Αντίθετα σε βαθύτερου πάχους εγκαύματα η ανάπτυξη ξεκινά μόνο από την περιφέρεια της βλάβης (βλάστες βασικής σιβάδας). Όλα αυτά συνηγορούν στο ότι τα βλαστικά κύτταρα της τρίχας είναι τα αρχέγονα κύτταρα του δέρματος, όντας πολυδύναμα. Η μετανάστευση των βλαστών από την διόγκωση στον βολβό της τρίχας ή στην βασική σιβάδα προσπαθεί να δώσει απάντηση στην αναγέννηση της τρίχας ή της επιδερμίδας. Φαίνεται όμως ότι η μετανάστευση των βλαστών στον βολβό της τρίχας συμβαίνει σε περιορισμένες περιπτώσεις και σε κανονικές συνθήκες δεν είναι απαραίτητη η μετακίνηση κυττάρων από την διόγκωση. Αντίστοιχα τα βλαστοκύτταρα της διόγκωσης δεν συμμετέχουν στον σχηματισμό της επιδερμίδας φυσιολογικά. Φυσικά υπάρχουν και περιοχές του δέρματος (ακροποσθία, πέλματα, παλάμες), όπου απουσιάζουν οι τρίχες. Εκεί ο μηχανισμός ανάπτυξης του δέρματος πρέπει να είναι αυτός καθ' εαυτό επιδερμικός.<sup>1,2,11</sup> Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι αν και η επιδερμίδα και ο σημηματογόνος αδένος περιέχουν

τα δικά τους βλαστικά κύτταρα, τα βλαστοκύτταρα της τρίχας έχουν την πλαστικότητα να διαφοροποιούνται υπό κατάλληλες συνθήκες. Είναι πολυδύναμα, σε αντιδιαστολή με τα αντίστοιχα μονοδύναμα του δέρματος/αδένων.

Εμβρυογενετικά τα βλαστικά κύτταρα της διόγκωσης φαίνεται ότι δεν συμμετέχουν στη μορφογένεση των τριχών. Ο σχηματισμός της διόγκωσης της τρίχας, πόσο μάλλον η εμφάνιση των βλαστών γίνεται αφού ήδη έχουν σχηματιστεί οι τρίχες.<sup>12</sup> Παρόλα αυτά, πρόδρομα κύτταρα των βλαστών αναπτύσσονται από τα πρώιμα στάδια της μορφογένεσης. Αυτά τα κύτταρα εκφράζουν κοινούς μεταγραφικούς παράγοντες (Sox9, Lhx2, Tcf3, Nfatc1) με τα βλαστικά κύτταρα του ενήλικα. Τα πρώιμα βλαστοκύτταρα συμβάλουν στην μορφογένεση τόσο των κυττάρων της διόγκωσης, όσο και των κυττάρων της επιδερμίδας και του σημηματογόνου αδένου. Ο παράγοντας Sox9 είναι ιδιαίτερα αναγκαίος για την μετεξέλιξη των πρώιμων βλαστών. Ο Sox9 είναι επίσης απαραίτητος για τη μετατροπή των βλαστών σε ΜΠΚ κατά την φάση ανάπτυξης της τρίχας.<sup>12</sup> Αξιοσημείωτο είναι ότι σε κάθε νέα αναγέννηση της τρίχας, μικρό ποσοστό των βλαστών εγκαταλείπει την διόγκωση.<sup>13</sup> Εξάλλου οι βλάστες αυτοί καταφθάνουν μάλλον καθυστερημένα στον βολβό κατά την αναγεννητική φάση. Φαίνεται μάλιστα ότι η ανάπτυξη της τρίχας προέρχεται από πολλές σειρές βλαστοκυττάρων, οπωσδήποτε διαφορετικής προέλευσης από την διόγκωση. Η απόφαση για το εάν οι βλάστες θα διαφοροποιηθούν σε τρίχα, σημηματογόνο αδένου ή επιδερμίδα θα παρθεί κατά την εμβρυική φάση ανάπτυξης. Τα κύτταρα αυτά όμως διατηρούν και μετά την γέννηση την πολυκλωνικότητα τους. Έτσι μετά από κατάλληλα ερεθίσματα του περιβάλλοντος μπορούν να αλλάξουν κυτταρική γραμμή.<sup>14</sup>

## ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Επειδή η εκτενέστερη μελέτη των σωματικών βλαστών έχει γίνει στους βλάστες της αιμοποιητικής σειράς, θα παρατηρούσαμε ότι οι ιδιότητες που προσδίδονται στα εκάστοτε βλαστικά κύτταρα είναι προσαρμοσμένες στα χαρακτηριστικά της αιμοποιητικής σειράς. Για το δέρμα ένα επιπλέον γνώρισμα, η "απραξία" (quiescence) έχει ιδιαίτερη σημασία. Όπως αναφέραμε, τα βλαστοκύτταρα του δέρματος διαιρούνται σπάνια, άρα έχουν μεγάλο σε διάρκεια κυτταρικό κύκλο. Βιολογικά αυτό είναι πολύ σημαντικό: όχι μόνο διαφυλάσσεται το παραγωγικό δυναμικό των βλαστών,

αλλά ελαχιστοποιούνται κυρίως πιθανά λάθη στο DNA κατά την αντιγραφή.<sup>1</sup> Ακόμα και κατά την διαδικασία της μίτωσης, υπάρχουν μηχανισμοί προστασίας του γενετικού υλικού. Κατά τον Cairns, όταν γίνεται η αντιγραφή του DNA, η μητρική αλυσίδα παραμένει στο κύτταρο που θα γίνει βλάστης, ενώ η νέα αλυσίδα που συντεθεί θα περάσει στο κύτταρο που προορίζεται να διαφοροποιηθεί. Έτσι περνά στο διαφοροποιημένο κύτταρο όποιο τυχόν γενετικό λάθος.<sup>15</sup>

Η γήρανση του δέρματος συνοδεύεται από αυξημένη τάση για τραυματισμό και λοιμώξεις, μειωμένη ικανότητα epούλωσης, απώλεια ελαστικότητας και συνοχής του επιδερμικού φραγμού, εμφάνιση ρυτίδων, τριχόπτωση και αυξημένο κίνδυνο νεοπλασιών. Οι βλάστες που παρουσιάζουν συσσώρευση γενετικών βλαβών θα πρέπει κατά κάποιο τρόπο να αποβάλλονται. Αλλιώς, οι φωλεές που παρουσιάζουν μικροδιαταραχές στα κύτταρα ή στα μακρομόρια που τις περιβάλλουν μπορούν να οδηγήσουν σε αλλοιώσεις της ίδιας της φωλεάς, με συνέπεια την μετάπτωση σε μη λειτουργικούς βλάστες. Η έκπτωση της λειτουργίας των βλαστών συνεπάγεται έλλειμμα σε βλαστικά κύτταρα και μοιραία την εκφύλιση του ιστού. Το ερώτημα είναι, εάν τα βλαστοκύτταρα παραμένουν αναλλοίωτα στο πέρασμα του χρόνου και τι είναι εκείνο που κάνει τους ιστούς να γηράσκουν. Βλαστικά κύτταρα επιδερμίδας σε γηρασμένα ποντίκια δείχνουν την ίδια πλαστικότητα με βλαστικά κύτταρα νεογέννητων ποντικών. Επίσης οι βλάστες είτε στη νέα είτε στην γηρασμένη επιδερμίδα εκφράζουν παρόμοιες πρωτεΐνες. Επιπλέον η ικανότητα των βλαστών να αντιδρούν σε ερεθίσματα του περιβάλλοντος δε μεταβάλλεται με τον χρόνο.<sup>16</sup> Χρησιμοποιώντας τους δείκτες επιφανείας CD34 και ιντεργκρίνη α6 σε επιδερμικούς βλάστες επίμυων, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι εκτός μιας παροδικής αύξησης των δεικτών κατά τους πρώτους μήνες ζωής, οι δείκτες παρέμειναν σταθεροί, υποδηλώνοντας ότι ο αριθμός των βλαστών δεν μειώθηκε στο πέρασμα του χρόνου. Επιπλέον ο μειωμένος ρυθμός πολλαπλασιασμού των σωματικών κυττάρων προϊούσης της ηλικίας γίνεται με τρόπο ανεξάρτητο από τα βλαστοκύτταρα.<sup>17</sup> Οι βλάστες παρουσιάζουν ένα ενδογενή μηχανισμό διατήρησης της ομοιοστασίας τους ενάντια στην γήρανση. Άρα εξωτερικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες ρυθμίζουν την γήρανση.

## ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Η ικανότητα των κερατινοκυττάρων να μεγαλώ-

νουν *in vitro* είναι περιορισμένη. Μετά από ένα παρατεταμένο πολλαπλασιασμό, τα κύτταρα εξαντλούνται και οι αποικίες εκφυλίζονται (βλ. παράκλωνοι). Αυτό οφείλεται στην σταδιακή έλλειψη βλαστικών κυττάρων. Γενικά η απομάκρυνση των βλαστών από το φυσικό τους περιβάλλον προκαλεί αλλαγή στην συμπεριφορά και τις ιδιότητές τους. Για παράδειγμα, ενώ οι βλάστες *in vivo* παραμένουν σε απραξία, όταν μεταφέρονται *in vitro* πολλαπλασιάζονται μαζικά.<sup>11</sup> Δυστυχώς οι *in vitro* δοκιμασίες δεν μπορούν να μιμηθούν τις φυσικές συνθήκες όπου μεγαλώνουν και λειτουργούν οι βλάστες. Τι είναι αυτό όμως που κάνει την διαφορά στην συμπεριφορά των βλαστών μεταξύ *in vivo* και *in vitro* καταστάσεως;

Η συμπεριφορά των κυττάρων ρυθμίζεται από την αλληλεπίδραση ανάμεσα στην επιδερμίδα και το μεσέγχυμα. Τα κύτταρα της βασικής στιβάδας βρίσκονται σε ένα περιβάλλον πλούσιο σε ενδοκυττάρια ουσία και κυτταροκίνες. Τα κύτταρα της βασικής μεμβράνης εκφράζουν χαρακτηριστικούς δείκτες, όπως κερατίνες και μεταγραφικούς παράγοντες.<sup>3,8</sup> Αντίστοιχα οι βλάστες της διόγκωσης της τρίχας παρουσιάζουν πολλούς δείκτες επιφανείας και εκκρίνουν πρωτεΐνες επιτρέποντας στα κύτταρα να επικοινωνούν με το περιβάλλον τους.<sup>13</sup> Αν και αρκετοί μοριακοί δείκτες έχουν περιγραφεί να εκφράζονται κατά προτίμηση στα βλαστικά κύτταρα του δέρματος, κανένα από αυτούς δεν θεωρείται ειδικός. Η κερατίνη 15 ήταν από τους πρώτους δείκτες που αναγνωρίστηκε στα βλαστοκύτταρα, πλην όμως εκφραζόταν ομοιόμορφα και στα άλλα κύτταρα της φωλεάς. Τα βλαστικά κύτταρα εκφράζουν την β1 ιντεργκρίνη. Βασικά κύτταρα που εκφράζουν χαμηλά επίπεδα β1 ιντεργκρίνης είναι χαλαρά συνδεδεμένα στην θεμέλια ουσία, εγκαταλείπουν την πρόσδεση με την βασική μεμβράνη και αναπτύσσουν χαρακτήρες ΜΠΚ. Οι ολόκλωνοι εκφράζουν υψηλά επίπεδα β1-ιντεργκρίνης, ενώ οι μερόκλωνοι χαμηλά επίπεδα.<sup>3,9</sup> Άλλοι πάλι δείκτες εκφράζονται περισσότερο στα ΜΠΚ κύτταρα (CD71, β-κατενίνη, PA-FAB), ενώ άλλοι και στους βλάστες και στα ΜΠΚ (α6β1). Τα βλαστοκύτταρα έχουν βρεθεί ότι εκφράζουν στην επιφάνεια τους την ιντεργκρίνη 6, αλλά είναι αρνητικά για τον υποδοχέα της τρανσφερίνης (α6<sup>bri</sup>CD71<sup>dim</sup>). Αντίθετα τα ΜΠΚ είναι και στα δύο θετικά.<sup>11,18</sup> Μόρια προσκόλλησης όπως η β-κατενίνη και η ανιχερίνη καθηλώνουν το θυγατρικό βλαστικό κύτταρο στην βασική στιβάδα. Η σπουδαιότητα των ιντεργκρινών στην φυσιολογία των βλαστικών κυττάρων φαίνεται και από τον ρόλο που παίζουν αυτές στην σύνθεση της βασικής μεμβράνης. Η βασική μεμβράνη φαίνεται να

συμμετέχει στην διαμόρφωση κατάλληλου "περιβάλλοντος" για τα βλαστικά κύτταρα.<sup>10</sup> Όσο αφορά τις τρίχες η αββ4 μεταξύ των ιντεργκρινών είναι ιδιαίτερα αυξημένη στους τελογενείς θύλακες. Επίσης οι δείκτες GFP, K15, K19, CD34, αββ1 ιντεργκρίνη, S100A4 και S100A6 είναι παρόντες.<sup>19,20</sup> Αλλά και όσο αφορά τα βλαστικά κύτταρα του σημηματογόνου αδένου εκφράζουν αυξημένα επίπεδα αββ4 και K5.

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα βλαστικά κύτταρα συνδυάζουν τους ενδογενείς μηχανισμούς ρύθμισης της ομοιόστασης με τα εξωτερικά σήματα του μικροπεριβάλλοντος που παραλαμβάνονται μέσω των διαμεμβρανικών υποδοχέων. Το p63 είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που παίζει ρόλο στη ρύθμιση της αναγέννησης των κυττάρων όπως και του δυναμικού πολλαπλασιασμού τους. Το p63 ανήκει στην οικογένεια του p53 ογκογονιδίου. Επίμυες με έλλειψη του p63 παρουσιάζουν αδυναμία σχηματισμού της επιδερμίδας. Απορύθμιση του p63 μπορεί να οδηγήσει σε εξωδερματικές δυσπλασίες και SCC.<sup>3,18,21</sup>

Το πρωτο-ογκογονίδιο c-Myc ανήκει στους μηχανισμούς ρύθμισης της δεξαμενής των βλαστοκυττάρων. Το c-Myc είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που παίζει ρόλο στον πολλαπλασιασμό, στην διαφοροποίηση και στην απόπτωση. Το ογκογονίδιο προκαλεί μια σταδιακή μείωση του ρυθμού ανάπτυξης των κερατινοκυττάρων και επάγει την διαφοροποίησή τους. Το c-Myc ελέγχει τη μετατροπή των βλαστών σε ΜΠΚ, ωθώντας τα κύτταρα να εγκαταλείψουν τις φωλεές. Υπερέκφραση του c-Myc οδηγεί σε έλλειμμα των βλαστοκυττάρων.<sup>18,22,23</sup>

Σημαντικό ρόλο στην διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων παίζει το σύστημα του p21/Notch. Το p21, το οποίο ανήκει και αυτό στην p53 οικογένεια, εμπλέκεται στην μετατροπή των βλαστών/ΜΠΚ σε διαφοροποιημένα κύτταρα. Αυξημένη έκφραση του p21 οδηγεί σε έξοδο από τον κυτταρικό κύκλο, διακοπή του πολλαπλασιασμού και τελική διαφοροποίηση. Από την άλλη, τα γονίδια της οικογένειας Notch κωδικοποιούν διαμεμβρανικούς υποδοχείς που η ενεργοποίησή τους επάγει την διαφοροποίηση. Η δράση του p21 και Notch είναι αλληλένδετη.<sup>24</sup> Το Notch συμμετέχει στη μετάβαση των κυττάρων από την βασική σιβάδα στην ακανθωτή ή στην μετάβαση από το αδιαφοροποίητο βλαστικό κύτταρο στο διαφοροποιημένο κερατινοκύτταρο. Όταν το κύτταρο

φθάσει στην υπερβασική σιβάδα το p63 ρυθμίζεται αρνητικά. Το p63 καταστέλλεται μέσω των Notch υποδοχέων και μαζί καταστέλλεται ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων. Έχει παρατηρηθεί ότι η καταστολή του μονοπατιού Notch στην εμβρυϊκή επιδερμίδα οδηγεί σε υπερδραστικότητα της βασικής σιβάδας και αντίστοιχη καταστολή της διαφοροποίησης στην ακανθωτή σιβάδα.<sup>3</sup>

## ΕΠΟΥΛΩΣΗ

Η επούλωση μιας πληγής είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που απαιτεί την ενορχηστρωμένη εργασία πολλών παραγόντων. Από την μία έχουμε τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό επιθηλιακών κυττάρων, από την άλλη την εναπόθεση θεμέλιας ουσίας και την νεοαγγειογένεση στην περιοχή. Από παλιά ήταν γνωστό ότι περιοχές πλούσιες σε τρίχες επουλώνονται πιο γρήγορα από περιοχές γυμνές από τρίχες. Άρα η γρήγορη επούλωση εξαρτάται από την ύπαρξη τριχικών βλαστικών κυττάρων. Παρόλα αυτά η επιδερμίδα μπορεί και από μόνη της να αρχίσει την αναγέννηση. Όπως δείχνουν και οι μελέτες στην επούλωση άτριχων περιοχών, η επούλωση γίνεται, αλλά σε βραδύτερους ρυθμούς. Όταν η επιδερμίδα τραυματίζεται, κερατινοκύτταρα από την παρακείμενη επιδερμίδα και τους θύλακες των τριχών κινητοποιούνται για να αποκαταστήσουν την βλάβη. Τα κερατινοκύτταρα εισέρχονται στο τραύμα και δημιουργούν αρχικά ένα παχύ επιθήλιο, το οποίο σταδιακά μετατρέπεται σε ένα πιο οργανωμένο κερατινοποιημένο επιθήλιο. Υπάρχει διχογνωμία αναφορικά με το εάν τα κύτταρα που προέρχονται από τον θύλακα ενσωματώνονται στη νέα επιδερμίδα. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι όσο το τραυματικό επιθήλιο αποκτά μια πιο φυσιολογική υφή, τα κύτταρα που μετανάστευσαν από την διόγκωση αρχίζουν να εξαφανίζονται. Τα κύτταρα αυτά αποκτούν χαρακτηριστικές ΜΠΚ και δεν καταφέρνουν να ενσωματωθούν ως επιδερμικά βλαστικά κύτταρα. Αναφέρεται ότι τα βλαστοκύτταρα της διόγκωσης συμμετέχουν μόνο στο πρώιμο στάδιο της επανεπιθηλιοποίησης και όχι στο κλείσιμο της πληγής.<sup>25</sup> Άλλοι πάλι υποστηρίζουν ότι τα κύτταρα που προέρχονται από τους θύλακες παραμένουν τελικά στην νέα επιδερμίδα και εκτελούν χρέη βλαστικών κυττάρων. Υποστηρίζουν μάλιστα αυτά ότι τα θυλακικά κύτταρα είναι διαφορετικά των βλαστικών κυττάρων της διόγκωσης της τρίχας. Προέρχονται από το άνω μέρος του θύλακα και δρουν ανταγωνιστικά στα κύτταρα

ρα της διόγκωσης για το ποιο θα αποικήσει την τραυματισμένη επιδερμίδα.<sup>26</sup> Εκτός από τα βλαστικά κύτταρα του δέρματος, βλάστες από τον μυελό των οστών, το περιφερικό αίμα, τον ομφάλιο λώρο ή τον λιπώδη ιστό έχουν χρησιμοποιηθεί στην επούλωση των τραυμάτων. Σχετικά με την χρήση εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων υπάρχουν περιορισμοί κυρίως λόγω ηθικών διλημάτων. Αντίθετα τα χοριακά βλαστοκύτταρα του ομφάλιου λώρου αποτελούν μια ελπιδοφόρα πηγή επούλωσης, πλην όμως θα χρησιμοποιούνται κυρίως ως αλλογενή μοσχεύματα.<sup>27</sup>

## ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Με σκοπό να ξεπεραστούν τα προβλήματα με τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα οι ερευνητές στράφηκαν στην παραγωγή τροποποιημένων βλαστών από άλλα κύτταρα. Προκειμένου να παρακάμψουμε την χρήση των εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων, πρόσφατα οι επιστήμονες κατόρθωσαν να σχηματίσουν επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (induced pluripotent stem cells) από σωματικά κύτταρα ενήλικα και μάλιστα από το δέρμα. Το παράδειγμα κλωνοποίησης του προβάτου "Dolly" έδειξε ότι οι πυρήνες διαφοροποιημένων σωματικών κυττάρων μπορούν να επαναπρογραμματισθούν σε αδιαφοροποίητα κύτταρα, ενσωματώνοντας γονιδιακούς παράγοντες παρόντες στα ωκύτταρα. Η παρατήρηση αυτή έστρεψε την έρευνα στην εξεύρεση γονιδίων που θα επιτρέψει τη μετατροπή σε πολυδύναμα κύτταρα χωρίς τη μεσολάβηση μεταφοράς του πυρήνα. Χρησιμοποιώντας δερματικούς ινοβλάστες και μολύνοντάς τους με ρετροϊούς που εξέφραζαν τα ανθρώπινα γονίδια για τα Oct3/4, Sox2, Klf4 και c-Myc επιτεύχθηκε να παραχθούν κύτταρα παρόμοια με εμβρυϊκούς βλάστες. Τα επαγόμενα αυτά βλαστοκύτταρα προσομοιάζαν στα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα στη μορφολογία, στον πολλαπλασιασμό, στους δείκτες επιφάνειας, στην έκφραση γονιδίων, στην αυξημένη δραστηριότητα τελομεράσης. Τα επαγόμενα πολυδύναμα κύτταρα μπορούσαν να διαφοροποιηθούν και στις 3 βλαστικές συβάδες in vitro, όπως και σε νευρικά ή μυοκαρδιακά κύτταρα. Όταν οι επαγόμενοι βλάστες ενίονταν υποδόρια σε ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια, τα τελευταία παρουσίαζαν τερατώματα, όγκους δηλαδή που περιελάμβαναν ιστούς ποικίλης προέλευσης (εντερικό επιθήλιο, χόνδρο, επιδερμίδα, γραμμωτό μυ, νεύρο). Επιπλέον οι ρετροϊοί αυτοί καθεαυτοί δεν εκφράζονταν στα νέα κύτταρα και το διαγονιδιακό υλικό δεν ήταν πλέον απαραίτητο για τον αναγέννηση των βλαστών. Ε-

πειδή όμως για κάθε μεταγραφικό παράγοντα υπήρχε μεγάλος αριθμός γενετικού πολυμορφισμού, αύξανε ο κίνδυνος ογκογένεσης μέσω επαναδραστηριοποίησης του c-Myc. Η λειτουργία των προαναφερόμενων μεταγραφικών παραγόντων είναι κοινή στον άνθρωπο και στον επίμυ, με την διαφορά ότι σε κάθε είδος η πολυκλωνικότητα ρυθμίζεται από διαφορετικούς εξωτερικούς παράγοντες.<sup>27</sup> Μία άλλη ερευνητική ομάδα κατάφερε να πετύχει την παραγωγή επαγόμενων βλαστικών κυττάρων, όχι μόνο από δερματικούς ινοβλάστες ενήλικα, αλλά και από ινοβλάστες εμβρύων και νεογνώντων. Χρησιμοποιώντας τα 4 γνωστά γονίδια Oct4, Sox2, Klf4 και c-Myc σε επίμυες απέδειξε ότι τα 2 πρώτα από αυτά είναι απαραίτητα για την δημιουργία των βλαστών, ενώ τα 2 τελευταία αυξάνουν απλά την αποτελεσματικότητα.<sup>28</sup> Επιπλέον 2 ακόμα γονίδια, NANOG και LIN28, βρέθηκαν ότι δρουν συμπληρωματικά στον επαναπρογραμματισμό των σωματικών κυττάρων σε βλάστες.<sup>28,29</sup> Η δυνατότητα να σχηματίσει κανείς πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα από το δέρμα αποτελεί μια μεγάλη καινοτομία. Έτσι θα παράγονται εύκολα κυτταρικές σειρές ανάλογες για κάθε ιστό και πάθηση και πληθώρα κυττάρων για έρευνα. Θα πρέπει μόνο να βρεθούν πιο κατάλληλοι δείκτες σήμανσης των βλαστών. Ακόμα το ογκογόνο c-Myc θα πρέπει να εξαιρεθεί ως μεταγραφικός παράγοντας και τέλος η χρήση των ιών ως φορέων να αποφευχθεί ως παράγοντας κινδύνου για κακοήθειες.<sup>30</sup>

Από την άλλη πλευρά, η σύγχρονη τεχνολογία έχει να συμβάλει πολύ στην επούλωση. Παράλληλα με τα βλαστοκύτταρα η γονιδιακή θεραπεία υπόσχεται πολλά. Κατά την γονιδιακή θεραπεία, το συγκεκριμένο γονίδιο εισάγεται μέσα στα κύτταρα που μας ενδιαφέρουν. Τα κύτταρα του δέρματος είναι εύκολα προσβάσιμα και παρατηρήσιμα. Δερματικοί ινοβλάστες και κερατινοκύτταρα απομονώνονται και καλλιεργούνται εύκολα. Μπορούν δηλαδή να χρησιμοποιηθούν με ευκολία ως οχήματα μεταφοράς γονιδιώματος. Οι γονιδιακές τεχνικές χωρίζονται σε in vivo και in vitro. Στις in vivo η εισαγωγή του γονιδιώματος γίνεται κατευθείαν στον ιστό στόχο. Στις in vitro, αφού απομονωθούν οι κατάλληλες ξενιστές, "εμβολιάζονται" με το ενδιαφερόμενο DNA, πολλαπλασιάζονται in vitro και τελικά "μεταμοσχεύονται" στον ιστό στόχο. Τα πιο συνηθισμένα οχήματα μεταφοράς γονιδιώματος είναι οι ιοί. Όσο αφορά το δέρμα, το κατάλληλο γονίδιο πρέπει να ενσωματώνεται σε κύτταρα που ζουν μακροχρόνια, δηλαδή στους βλάστες και να μεταφέρεται σταθερά και με επιτυχία στις επόμενες γενεές. Ένας περιορισμός στην χρήση

ιών ως φορέων του DNA είναι ότι κάποιιοι από αυτούς (ραιοί) ενσωματώνονται στο κύτταρο ξενιστή κατά την φάση πολλαπλασιασμού του κυττάρου. Δεδομένης της απραξίας των βλαστικών κυττάρων τέτοιου είδους είναι ακατάλληλοι, ενώ άλλοι (βλ. λεντοί) που δρουν σε φάση ηρεμίας είναι κατάλληλοι. Παρόλα αυτά και οι λεντοί έχουν κάποιες παρενέργειες. Προκαλούν για παράδειγμα στην επιδερμίδα τοπικά ανοσολογικά φαινόμενα όπως φλεγμονή.<sup>31</sup>

Η τεχνική της σημειακής διόρθωσης του γονιδιώματος μέσω της χρήσης RNA/DNA ολιγονουκλεοτιδίων είναι μια καινούργια στρατηγική γενεϊκής θεραπείας. Τα ολιγονουκλεοτίδια μπορούν να χορηγηθούν τοπικά με ποικίλες μεθόδους, όπως τοπική εφαρμογή, έγχυση, ηλεκτροφόρηση, υπερήχους. Τα τροποποιημένα βλαστοκύτταρα ως κύτταρα στόχοι πρέπει να είναι ικανά σε αριθμό έτσι ώστε να διατηρήσουν στον ιστό το επιδιορθωμένο γονιδίωμα. Η επιδερμική γονιδιακή θεραπεία αν και βρίσκεται ακόμα στα σπάργανα υπόσχεται ένα λαμπρό μέλλον.<sup>32</sup>

## ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗ

Τα κερατινοκύτταρα, όπως όλα τα κύτταρα είναι πιθανό να αποκτήσουν κατά την διάρκεια ζωής τους μια ογκογόνο μετάλλαξη. Αυτή όμως χάνεται λόγω της σύντομης ζωής του κερατινοκυττάρου. Εξάλλου για να σχηματιστεί ένας όγκος χρειάζεται η συσσώρευση πολλών μεταλλάξεων σε κύτταρα που ζουν για μακρύ διάστημα. Τέτοια κύτταρα στο δέρμα είναι τα βλαστικά, πόσο μάλλον που έχουν τεράστιο δυναμικό πολλαπλασιασμού. Εύλογα λοιπόν θεωρήθηκε ότι τα βλαστικά κύτταρα είναι κατά βάση υπεύθυνα για την ογκογένεση στο δέρμα. Βρέθηκε για παράδειγμα ότι οι βλάστες μπορούν να διατηρούν καρκινογόνα. Επίσης είναι γνωστό ότι η εμφάνιση ακανθοκυτταρικού καρκινώματος είναι συχνότερη στο πρώην εγκαυματικό δέρμα. Όπως αναφέραμε νωρίτερα η δραστηριοποίηση των βλαστικών κυττάρων είναι ιδιαίτερη έντονη στην περιοχική ανάπλαση του τραύματος.<sup>19,25</sup> Η μελέτη της συμπεριφοράς των βλαστικών κυττάρων έχει ιδιαίτερη αξία στην έναρξη και την εξέλιξη της κακοήθειας.

Ένας σημαντικός παράγοντας στην καρκινογένεση είναι το c-Myc. Το c-Myc εμπλέκεται στην μετάβαση του κυττάρου από την G1 στην S φάση του κυτταρικού κύκλου. Πρόωρη έξοδος από την G1 φάση, δεν επιτρέπει στο κύτταρο να διορθώσει τυχόν μεταλλάξεις στο DNA με αποτέλεσμα αυτές να σωρευθούν. Ενεργοποίηση του c-Myc στην υπερβλαστική σιβάδα

προκαλεί όχι μόνο πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, αλλά και τον σχηματισμό προκαρκινικών βλαβών. Αντίστροφα απενεργοποίηση του c-Myc προκαλεί υποσττροφή αυτών των βλαβών.<sup>33</sup>

Ακόμα και στον ίδιο τον όγκο, τα καρκινικά "βλαστικά" κύτταρα ανανεώνουν τα κύτταρα του όγκου και προσπαθούν να παράγουν κύτταρα όσο δυνατόν διαφοροποιημένα. Το φαινόμενο αυτό καταδεικνύει ότι οι "καρκινικοί" βλάστες είτε προέρχονται από φυσιολογικούς βλάστες, είτε από διαφοροποιημένα κύτταρα που λόγω των μεταλλάξεων απέκτησαν τους χαρακτηριστικές βλαστών. Ο αρχικά μικρός όγκος των καρκινικών "βλαστικών" κυττάρων είναι κρίσιμος για την εξέλιξη, διασπορά, θεραπεία και καταστολή του όγκου. Θα ήταν λοιπόν λογικό ότι μια εκτροπή των βλαστών προς διαφοροποιημένα κύτταρα, ή μια διακοπή στον κύκλο ανανέωσης των βλαστικών κυττάρων, θα ήταν μια ενδεχόμενη στρατηγική κατά του καρκίνου.<sup>1</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας θα λέγαμε ότι τα βλαστοκύτταρα του δέρματος είναι καταγεγραμμένα και στις τρεις δομές του, δηλαδή την επιδερμίδα, την τρίχα και τον σμηγματογόνο αδένα. Τα κύτταρα αυτά είναι πολυδύναμα. Η πορεία τους ρυθμίζεται τόσο από ενδογενείς παράγοντες, όσο και από περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Το μεσέγχυμα παίζει καθοριστικό ρόλο στην ομοιοστασία των βλαστών. Σημαντικές ερωτήσεις πρέπει να απαντηθούν πειστικά, όπως: τι είναι αυτό που οδηγεί τους βλάστες σε απραξία ή στην διαφοροποίηση, ποιο ρόλο έχουν οι βλάστες στην γήρανση και στον καρκίνο του δέρματος. Ποιοί δείκτες αναγνώρισης μπορούν να βρεθούν αποκλειστικά για τα βλαστικά κύτταρα; Κατά πόσο πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα από το δέρμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ευρέως για παθήσεις του δέρματος ή άλλων οργάνων; Σίγουρα το κεφάλαιο των βλαστοκυττάρων στο δέρμα είναι άκρως γοητευτικό και έχει να συνεισφέρει πολλά στο μέλλον της ιατρικής.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barthel R, Aberdam D. Epidermal stem cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19(4):405-13.
2. Potten C. Keratinocyte stem cells, label-retaining cells and possible genome protection mechanisms. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004; 9(3):183-195.
3. Fuchs E. Skin stem cells: rising to the surface. *J Cell Biol*. 2008; 180(2):273-284.

4. Bickenbach JR. Identification and behaviour of label-retaining cells in oral mucosa and skin. *J Dent Res*.1981; 60:1611-1620.
5. MacKenzie IC, Bickenbach JR. Localization of label-retaining cells in mouse epithelial. *Cell Tissue Res*. 1985; 242:551-556.
6. Ghazizadeh S, Taichman LB. Organization of stem cells and their progeny in human epidermis. *J Invest Dermatol*. 2005; 124(2):367-72.
7. Barrandon Y, Green H. Three clonal types of keratinocyte with different capacities for multiplication. *Proc Natl Acad Sci*. 1987; 84(8):2302-6.
8. Kaur P, Li A, Redvers R, Bertonecello I. Keratinocyte stem cell assays: an evolving science. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004; 9(3):238-47.
9. Jones PH, Harper S, Watt FM. Stem cell patterning and fate in human epidermis. *Cell*. 1995; 180(1):83-93.
10. Lin H. Cell biology of stem cells: an enigma of asymmetry and self-renewal. *J Cell Biol*. 2008; 180(2):257-60.
11. Lavker RM, Sun TT. Epidermal stem cells: properties, markers, and location. *Proc Natl Acad Sci*. 2000; 97(25):13473-5.
12. Nowak JA, Polak L, Pasolli HA, Fuchs E. Hair follicle stem cells are specified and function in early skin morphogenesis. *Cell Stem Cell*. 2008; 3(1):33-43.
13. Tumber T, Guasch G, Greco V, et al. Defining the epithelial stem cell niche in skin. *Science*. 2004; 303(5656):359-63.
14. Ghazizadeh S, Taichman LB. Multiple classes of stem cells in cutaneous epithelium: a lineage analysis of adult mouse skin. *Embo J* 2001; 20:1215-1222.
15. Cairns J. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature* 1975; 255:197-200.
16. Liang L, Chinnathambi s, Stern M, et al. As Epidermal Stem Cells Age they do not Substantially Change their Characteristics. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004; 9: 229-237.
17. Giangreco A, Qin M, Pintar JE, Watt FM. Epidermal stem cells are retained in vivo throughout skin aging. *Aging Cell*. 2008; 7(2):250-9.
18. Honeycutt KA, Koster MI, Roop DR. Genes involved in stem cell fate decisions and commitment to differentiation play a role in skin disease. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004; 9:261-8.
19. Braun KM, Watt FM. Epidermal label-retaining cells: background and recent applications. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004; 9(3):196-201.
20. Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol*. 2006; 126(7):1459-68.
21. Alonso L, Fuchs E. Stem cells of the skin epithelium. *Proc Natl Acad Sci*. 2003; 1:11830-5.
22. Arnold I, Watt FM. c-Myc activation in transgenic mouse epidermis results in mobilization of stem cells and differentiation of their progeny. *Curr Biol*. 2001; 11(8):558-68.
23. Waikel RL, Kawachi Y, Waikel PA, et al. Deregulated expression of c-Myc depletes epidermal stem cells. *Nat. Genet*. 2001; 28:165-168.
24. Okuyama R, LeFort K, Dotto GP. A dynamic model of keratinocyte stem cell renewal and differentiation: role of the p21WAF1/Cip1 and Notch1 signaling pathways. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004; 9(3):248-52.
25. Ito M, Cotsarelis G. Is the hair follicle necessary for normal wound healing? *J Invest Dermatol*. 2008; 128(5):1059-61.
26. Ito M, Cotsarelis G. Is the hair follicle necessary for normal wound healing? *J Invest Dermatol*. 2008; 128:1059-61.
27. Branski LK, Gauglitz GG, Herndon DN, Jeschke MG. A review of gene and stem cell therapy in cutaneous wound healing. *Burns*. 2009; 35:171-80.
28. Park I, Zhao R, West JA, et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature*. 2008; 451:141-148.
29. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007; 318(5858):1917-20.
30. Rossant J. Stem cells: the magic brew. *Nature*. 2007; 448(7151):260-2.
31. Ghazizadeh S, Katz AB, Harrington R, Taichman LB. Lentivirus-mediated gene transfer to human epidermis. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004; 9(3):269-75.
32. Yoon K. Montagna symposium on epidermal stem cells oligonucleotide-directed gene correction in epidermis. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004; 9(3):276-83.
33. Honeycutt KA, Koster MI, Roop DR. Genes involved in stem cell fate decisions and commitment to differentiation play a role in skin disease. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004; 9(3):261-8.

#### Αλληλογραφία: Θ. Αλέσσας

Β' Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός", Αθήνα  
Τηλ: 210-7265000



# Το Protopic® ελέγχει τον κνησμό και δαμάζει το έκζεμα

Σε συσκευασίες  
των 30gr και 60gr  
**NEO**



### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Protopic 0,03% αλοιφή, Protopic 0,1% αλοιφή. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** 1g αλοιφής Protopic 0,03% περιέχει 0,3 mg tacrolimus ως tacrolimus μονοϋδρική (0,03%). 1g αλοιφής Protopic 0,1% περιέχει 1,0 mg tacrolimus ως tacrolimus μονοϋδρική (0,1%).

**ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Αλοιφή λευκή έως ελαφρά κίτρινη. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ Θεραπευτικές ενδείξεις.** Protopic 0,03% αλοιφή: Θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες που δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται συντηγμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή. Θεραπεία της

μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) τα οποία δεν απάντησαν ικανοποιητικά σε συντηγμένες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή. Κατά τη διάρκεια της χρήσης της αλοιφής Protopic πρέπει να ελασσοποιείται η έκθεση του δέρματος στο ηλιακό φως και να αποφεύγεται η χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) από solarium, η θεραπεία με UVB ή UVA σε συνδυασμό με ψωραλένη (PUVA). Οι ιατροί πρέπει να δίνουν στους ασθενείς τους οδηγίες για τη κατάλληλη μεθόδους προστασίας από τον ήλιο, όπως ελαχιστοποίηση του χρόνου παραμονής στον ήλιο, χρήση προστατευτικού προϊόντος από τον ήλιο και κάλυψη του δέρματος με κατάλληλο ύφασμα. Η αλοιφή Protopic δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε βλάβες που θεωρούνται δυνητικά κακοήθειες ή προκακοήθειες. Μαλακτικές ουσίες δεν πρέπει να εφαρμόζονται στο ίδιο μέρος μέσα σε 2 ώρες από την εφαρμογή της αλοιφής Protopic. Δεν έχει αξιολογηθεί η ταυτόχρονη χρήση με άλλα τοπικά σκευάσματα. Δεν υπάρχει εμπειρία για την ταυτόχρονη χρήση με στεροειδή για συστηματική δράση ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλοιφής Protopic στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας επιπλεγμένης με δευτεροπαθείς μικροβιακές λοιμώξεις. Πριν την έναρξη της θεραπείας με αλοιφή Protopic, οι λοιμώξεις στις υπό θεραπεία περιοχές πρέπει να ιώνονται. Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν προδιάθεση στις δευτεροπαθείς επιπολικές δερματικές λοιμώξεις. Η θεραπεία με Protopic μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλό έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλό έρπητα [επιχειλιός έρπητα], ανεμευλογιοειδές εξάνθημα Karosi). Παρουσία των λοιμώξεων αυτών, πρέπει να αξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους από τη χρήση του Protopic. Σε μακροχρόνια θεραπεία (δηλαδή, πέρα της περιόδου κάποιων ετών), είναι άγνωστη η πιθανότητα για τοπική ανοσοκαταστολή (με πιθανή συνέπεια λοιμώξεις ή δερματικές κακοήθειες). Το Protopic περιέχει τη δραστική ουσία tacrolimus, έναν αναστολέα καλναινερίνης. Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, η παρατεταμένη συστηματική έκθεση σε έντονη ανοσοκαταστολή μετά από συστηματική χορήγηση αναστολέων καλναινερίνης έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφωμάτων και δερματικών κακοηθειών. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή tacrolimus, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοηθειών, περιλαμβανομένων δερματικών και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος. Ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με Protopic δεν βρέθηκαν να έχουν σημαντικά επίπεδα συστηματικής tacrolimus. Η λεμφαδενοπάθεια δεν αναφέρθηκε συχνά (0,8%) σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές είχαν σχέση με λοιμώξεις (δερματικές, του αναπνευστικού συστήματος, οδοντικές) και αποκαθίστανται με κατάλληλη αγωγή με αντιβιοτικά. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία (π.χ. συστηματική θεραπεία με tacrolimus) κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν λέμφωμα, γι' αυτό οι ασθενείς που λαμβάνουν Protopic και που έχουν εμφανίσει λεμφαδενοπάθεια πρέπει να παρακολουθούνται για να διασφαλιστεί ότι αποκαταστάθηκε η λεμφαδενοπάθεια. Η λεμφαδενοπάθεια που υφίσταται κατά την έναρξη της θεραπείας πρέπει να ερευνηθεί και να τίθεται υπό παρακολούθηση. Σε περίπτωση επίμονης λεμφαδενοπάθειας, πρέπει να ερευνηθεί η αιτιολογία της λεμφαδενοπάθειας. Η διακοπή της θεραπείας με Protopic πρέπει να εξετάζεται εάν δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία για τη λεμφαδενοπάθεια ή εάν εμφανισθεί αξεία λοιμώδης μονοκυττάρωση. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να αποφευχθεί η επαφή με τα μάτια και τους βλεννογόνους. Εάν τυχαία εφαρμοσθεί στις περιοχές αυτές, η αλοιφή πρέπει να σκουπιστεί τελείως και/ή να ξεπλυθεί με νερό. Δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς η χρήση της αλοιφής Protopic υπό κλειστή επίθεση. Δεν συνιστάται η κλειστή επίθεση. Όπως ισχύει για κάθε τοπικό φαρμακευτικό προϊόν, οι ασθενείς πρέπει να πλένουν τα χέρια τους μετά την εφαρμογή, όταν δεν πρόκειται να γίνει θεραπεία στα χέρια. Η tacrolimus μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ και παρ' όλο που οι συγκεντρώσεις στο αίμα είναι χαμηλές μετά από τοπική εφαρμογή, η αλοιφή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με πρακτική ανεπάρκεια. Η χρήση της αλοιφής Protopic σε ασθενείς με γενετικές ανωμαλίες του επόμενου φραγμού όπως το σύνδρομο Netherton δεν συνιστάται λόγω της πιθανότητας της σταθερά αυξανόμενης συστηματικής απορρόφησης της tacrolimus. Η ασφάλεια της αλοιφής Protopic σε ασθενείς με γενικευμένη ερυθροδερμία δεν έχει εξετασθεί. Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν το Protopic εφαρμόζεται σε ασθενείς με εκτεταμένη δερματική βλάβη για παρατεταμένη χρονική περίοδο, ιδιαίτερα σε παιδιά. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σε κλινικές μελέτες στο 50% περίπου των ασθενών εμφανίσθηκε κάποιου τύπου ερεθισμός του δέρματος ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο σημείο εφαρμογής. Πολύ συχνά εμφανίσθηκαν αίσθημα καύσου και κνησμός συνήθως ελαφρός ή μέτριας βαρύτητας που υποχώρησαν σε μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Το ερυθρόμα υπήρξε συχνός ερεθισμός του δέρματος. Αίσθημα θερμότητας, πόνος, παραισθησία και εξάνθημα στη θέση εφαρμογής παρατηρήθηκαν επίσης συχνά. Η μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχων ποτών) ήταν συχνή. Οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε αυξημένο κίνδυνο θλακίτιδας, ακμής και λοιμώξεων από ιό έρπητα. Αναφέρονται παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργάνου συστήματος που ενδεχομένως σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι συχνότητες καθορίζονται ως πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100, < 1/10) ή σπάνιες (> 1/1.000, < 1/100). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης.** Πολύ συχνές: Αίσθημα καύσου, κνησμός, στη θέση εφαρμογής. Συχνές: Αίσθημα θερμότητας, ερυθρόμα, πόνος, ερεθισμός, παραισθησία, εξάνθημα, στη θέση εφαρμογής. **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις.** Συχνές: Λοιμώξεις από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλό έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλό έρπητα [επιχειλιός έρπητα], ανεμευλογιοειδές εξάνθημα Karosi). **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού.** Συχνές: Θυλακίτιδα, κνησμός. Όχι συχνές: Ακμή. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος.** Συχνές: Παραισθησία και διασπορία (υπεραισθησία, αίσθημα καύσου). **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θέρμανσης.** Συχνές: Μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατανάλωση αλκοολούχων ποτών). Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία: Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Ροδόχρους ακμή. Μετά από την κυκλοφορία: έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου δερματικού και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος, σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή tacrolimus. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Γερμανία. **ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/02/201/001, EU/1/02/201/002, EU/1/02/201/005 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ.** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28/02/2002. Ημερομηνία ανανέωσης: 20/11/2006. Α.Τ.: 36,61€ 0,03% 30g αλοιφή, 42,82€ 0,1% 30g αλοιφή, 70,81€ 0,03% 60g αλοιφή, 79,23€ 0,1% 60g αλοιφή.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου αδείας κυκλοφορίας στην Ελλάδα Astellas Pharmaceuticals AEBE

