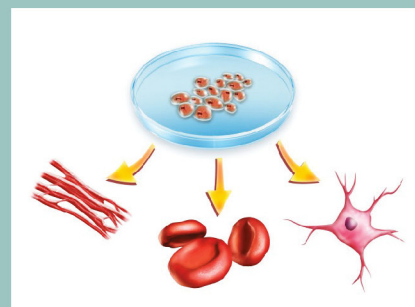


ŐSSEJTEK A GYÓGYÍTÁSBAN



Szent Kozma
és Damján
végtag-átültető
csodatétele

Az emberek fantáziáját régóta foglalkoztatja a testrészek vagy egyes szervek megújításának lehetősége, ahogy azt a Szent Kozma és Damján végtag-átültető csodatételét megörökítő középkori alkotások sora is bizonyítja. Ma sincs ez másképp, de szerencsére az úgynevezett regeneratív vagy helyreállító orvoslás már részben megvalósult, s az orvostudomány rohamos fejlődésének köszönhetően forradalom várható ezen a területen is.



Jól ismert, hogy egyes élőlények, köztük a növények, valamint az alacsonyabb rendű állatok bámulatos önmegújító képességgel rendelkeznek. Elég csak előbbieket dugványozással történő szaporítására vagy a félbevágott földigiliszta példájára gondolni. A gyökök, illetve a gótéak farka is nagymértékű regenerációra képes. A természet példáit látva korán felmerült a kérdés: vajon a mi szervezetünk is képes-e ilyen szintű megújulásra?

A legtöbb sejtünk osztódhat vagy differenciálódhat, specializálódhat valamilyen sejtfornává, de a pusztulás is benne van élettörténetükben, mely nekrozissal vagy apoptózissal egyaránt végbemehet. Az önmegújító képesség szintén fontos egyes sejtek életében. Míg a hám- vagy májsejtek igen nagymértékű megújulásra képesek, addig a szívizomsejteket vagy idegsejteket ért sérülésekkel szemben igencsak védtelenek vagyunk.

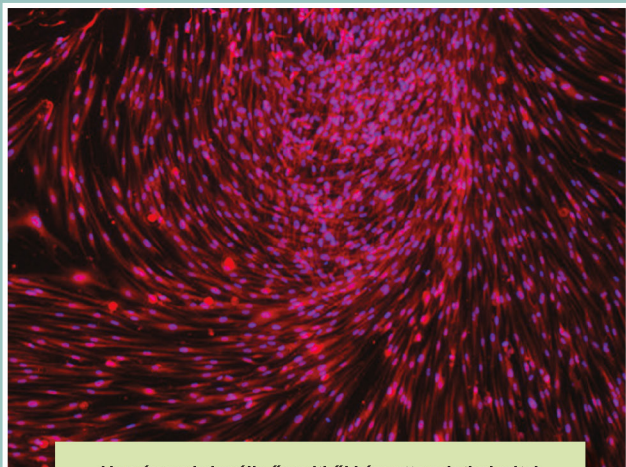
Az őssejtek kivételes tulajdonságát az adja, hogy korlátlan számú osztódásra és önmegújításra képesek. Ezen felnőtt szervezetben is megtalálható sejtek fontos jellemzője az *aszimmetrikus osztódás*, melynek eredményeképpen önmagukhoz hasonló és differenciálódásra képes utódsejteket hoznak létre.

A megtermékenyítést követően a magzatkezdemény még mindenre képes, vagyis *totipotens* sejtekből áll. Ezek a teljes élőlény előállításáért felelnek. Később a sejtek elveszítik korlátlan differenciációra-képes tulajdonságukat, de egy ideig még a legtöbb szövetfeleség létrejöhet belőlük vagyis *pluripotensek*. Mivel az ilyen sejtek a blasztociszta állapotú embrióból származnak, ezért *embrionális őssejteknek* nevezzük őket. A következő fázis a *multipotens* szakasz, amikor a sejtek még képesek önmaguk megújítására, azonban már csak egy bizo-

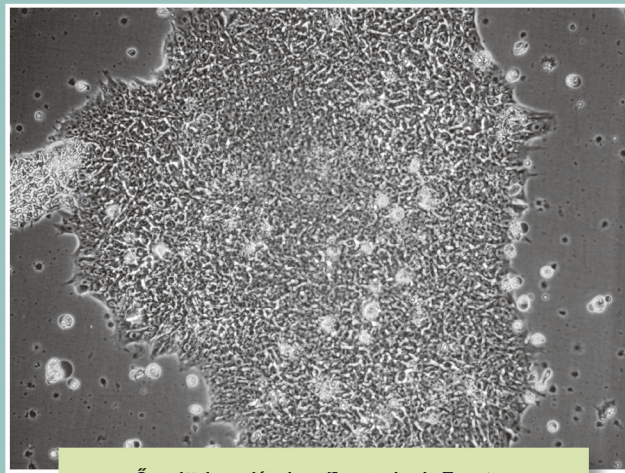
nyos irányba haladhatnak, például kizárólag a vérképző rendszer elemeit hozhatják létre. Többnyire ilyen jellegűek a felnőttkorban is jelenlévő úgynevezett *szöveti őssejtek*, melyekből sajnos nagyon kevés található a kifejlett szervezetben, így helyreállító folyamatokban betöltött szerepük erősen korlátozott.

Vajon mi adja az őssejtekben rejlő potenciál alapját?

Az őssejtek genetikai állományában jóval több gén hozzáférhető a kifejeződés számára tehát egy ilyen őssejt a környezeti viszonyoktól függően nagyon sokféle genetikai program megvalósítására képes. A külvilágból érkező szignálok, elsősorban citokinek és kemokinek hatására specializálódnak, majd *elkülönülnek*. Fontos, hogy az érés *specializációs* szakasza még visszafordítható, míg az *elkülönülés* már irreverzibilis folyamat. Ezen folyamatokért összetett szabályozó rendszerek fe-



Humán embrionális őssejtből képzett endothelsejtek
(Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ)



Őssejttelep edényben (Semmelweis Egyetem
Kardiológiai Központ)

lelősek, melyek esetében a legkisebb hiba is végzetes lehet, ugyanis könnyen daganatok kiindulópontjául szolgálhatnak.

Kezdetben az őssejtekre, mint világmegváltó tényezőkre gondoltak, ami nem is csoda, hiszen több száz tudományos közlemény ecsetelte végtelennek tűnő plaszticitásukat. Nagy meglepetésre még a vérképző őssejtekben is képesek voltak szívizom- vagy idegsejteket előállítani. Sajnos nagyon hamar kiderült, hogy bár a „mindenre képesség” jelensége valóban létezik, de csak a sejtek 1-2 százalékánál játszódik le ilyen szintű átalakulás. Kevés sejtől pedig nem nagyon várható érdembeli javulás, mérhető terápiás hatás. Viszont talán nem is kell, hogy a beültetett sejtek pótolják az elpusztult eredeti szövetet. Megfigyelték ugyanis, hogy a beültetett őssejtek számtalan jótékony hatású anyagot, köztük különféle *trofikus* és *anti-apoptotikus* faktorokat termelhetnek. Ráadásul egyes őssejtfeleségek gyulladásgátló hatásúak, ami ugyancsak elősegítheti az eredeti szövet túlélését és regenerációját.

Azonban etikai problémákkal is számolni kell, különösen az embrionális őssejtek alkalmazása során. Természetesen a betegségek kezeléséhez nem közvetlenül embrionális sejteket szeretnénk felhasználni, hiszen azok viselkedése és sorsa szinte megjósolhatatlan a transzplantálást követően. Sokkal nagyobb reményekkel kecsegtet a belőlük származó úgynevezett *progenitor sejtek*

alkalmazása. Ezek az előalakok már elköteleződtek egy bizonyos irányba, így daganatképző-tulajdonságuk minimális. A sikeres terápia záloga az ilyen progenitorsejtek hatékony elválasztása a rossz érési irányt választott sejtektől. A technika, különösen a sejtszortírozó módszerek rohamos fejlődésének köszönhetően pár éve sor kerülhetett az első humán eredetű embrionális őssejtekkel történő klinikai vizsgálatokra: a tanulmány során az axonok mielinizálásában résztvevő oligodendroglia-előalakokat ültettek be gerincvelő-sérült páciensekbe. Nem sokkal később a makula degeneráció egyik fajtája ellen vették fel a küzdelmet embrionális őssejt-származékokkal. Mindezek ellenére nem nehéz megjósolni, hogy a felvázolt etikai és daganat-formáló képességük miatt az embrionális őssejtek felhasználása nem lesz széles körben elterjedt.

A problémák kivédésére hozták létre az *indukált pluripotens őssejteket* (angol rövidítéssel iPSC), melyek felnőtt testi sejtekből állíthatók elő az átprogramozásnak nevezett folyamat révén. Az „átalakítás” során transzkripciós faktorokat (génátírást szabályozó fehérjéket) juttatnak a sejtekbe, így érve el a pluripotens állapotot. Ezt követően már bármilyen szöveti sejt létrehozható belőlük. További előnyük, hogy immunrendszeri problémáktól sem kell tartanunk, ugyanis a szervezet saját sejteiből indulunk ki. Az egyetlen bökkenő, hogy egyelőre az átprog-

ramozás csak nagyon gyenge hatásokkal működik: a meglehetősen durva beavatkozás során mindössze a sejtek 0,5-2 százaléka kerül pluripotens állapotba.

A transzkripciós faktorokat kódoló gének bejuttatására kezdetben vírusokat használtak, majd számos módszert fejlesztettek ki, sőt már proteinalapú iPSC-képzésre is van példa. Utóbbi technika különösen fontos lehet, hiszen a transzkripciós faktorokat kódoló gének (beültetést követő) újbóli aktiválódása sejtburjánzások kiindulópontjául szolgálhat. Az egyre jobb módszerek révén a hatások is növelhető, sőt néhány éve a *transzdifferentiációt* is sikerült megvalósítani, így nem is kell egészen pluripotens állapotig visszavinni a testi sejteket. Gondoljunk bele, hogy a megfelelő faktorok alkalmazásával egy kötőszöveti sejt pluripotens állapot nélkül vihető át neuronális irányba! Azonban ez még inkább a véletlennek köszönhető, ugyanis az ehhez szükséges tényezők és azok kölcsönhatása nem teljesen ismert.

A megválaszolatlan kérdések ellenére az elmúlt évek eredményei bizakodásra adnak alapot; talán már nem is kell nagyon sokat várni, hogy az olyan jelenleg nem, vagy nagyon korlátozott hatékonysággal kezelhető betegségek, mint az Alzheimer- és Parkinson-kór, az ALS (motoneuron betegség) vagy a gerincvelő sérülések és a tanulmányozásuk által nyert eredmények révén gyógyíthatóvá váljanak.

BELLÁK TAMÁS