

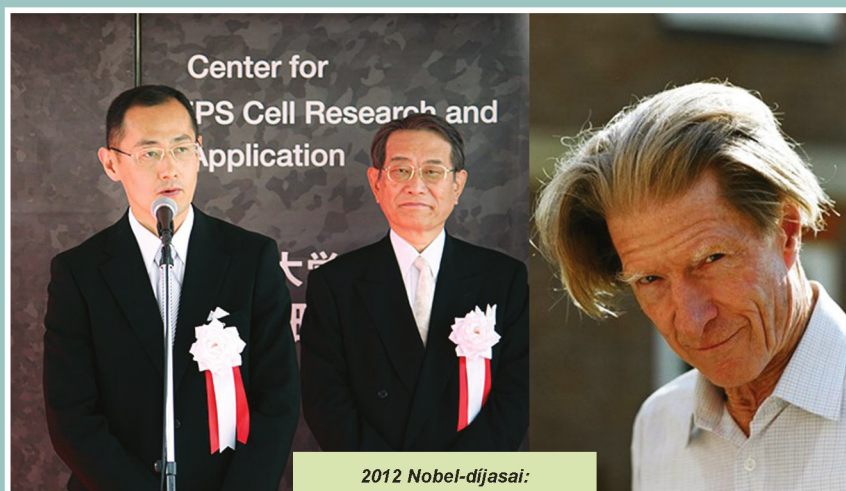
IPS-SEJTEK – A BŐR MINT FORRÁS ÉS CÉLPONT

2012 orvosi Nobel-díjjal jutalmazott felfedezése, hogy mindössze néhány gén bejuttatásával testi sejteink visszaprogramozhatók az ivarsejtek és mindhárom csíralemez létrehozására képes pluripotens állapotba. A felfedezés alapjául az a kísérlet szolgált, amelynek során bőreredetű kötőszöveti sejtekben bizonyos transzkripciós faktorokat erőteljesebben fejeztettek ki, és ennek hatására az említett sejtek a pluripotens őssejtekhez hasonló sajátságokat vettek fel. A Yamanaka-faktorok segítségével létrehozott sejteket indukált pluripotens sejteknek (IPS) nevezték el.

A felfedezésnek azonban nemcsak sejtbiológiai szempontból volt óriási jelentősége. A pluripotens tulajdonságú embrionális őssejtek orvosi felhasználása régóta kívánatos volt, de számos etikai kérdést vetett fel. Az indukált pluripotens sejtek (IPS-sejtek) felfedezésével ezek az etikai akadályok leküzdhetővé váltak, hiszen felnőtt testi sejtekből kiindulva embrionális őssejtekhez hasonló képződményeket sikerült létrehozni. A sejteknek és szöveteknek IPS-technika segítségével történő regenerálása pótlása tehát elérhető közelségbe került.

Ennek ellenére mégsem nyugodhattak meg teljesen a kutatók, hiszen az IPS-sejtek alkalmazásának is megvannak a korlátai. A velük kapcsolatban legtöbbet emlegetett probléma a tumorképződés: a beültetett IPS-sejtekből – korlátlan osztódási képességükből adódóan – mindhárom csíralemezt tartalmazó tumor, úgynevezett teratoma keletkezhet. A tumorképződés veszélyét növeli az onkogén c-MYC bevitel, illetve a bejuttatásra szánt integrálódó vírusvektorok alkalmazása (utóbbi már más módszerek váltották fel).

Az IPS-ekkel kapcsolatos problémákör másik sarkalatos pontja a hatékonyság. Az IPS-ek előállítására még napjainkban is lassú folyamat, viszonylag alacsony hatásfokkal.



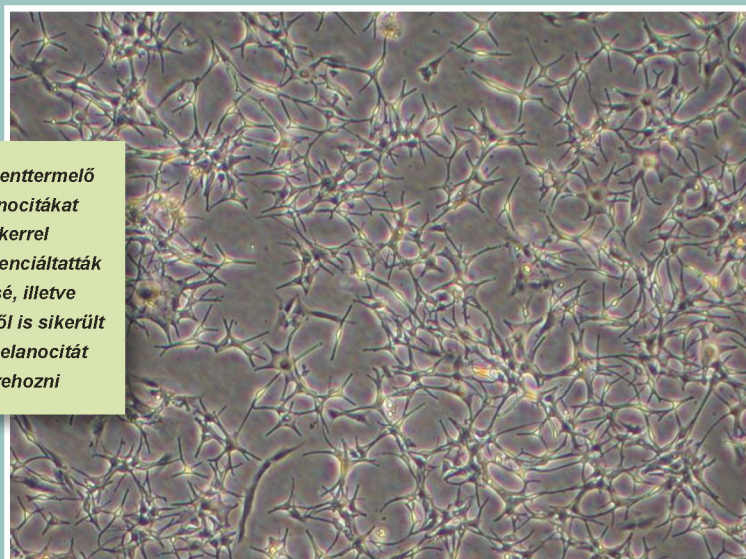
2012 Nobel-díjasai:
Yamanaka és Takahashi japán
kutatók és John B. Gurdon

Ami pedig szintén problémát jelenthet, hogyha egyáltalán sikeres is az IPS-generálás, az az, hogy ezek a sejtek mennyire feleltethetők meg az embrionális sejtekkel – az ezzel kapcsolatos eredmények sajnos rendkívül ellentmondók. Megintcsak kérdéses az a tény, hogy a testi sejtekben felhalmozódó mutációk milyen befolyással vannak a létrehozott sejtre, mennyire „emlékezik” a forrásul szolgáló sejt?

Az IPS-technika nagy előnye ugyanakkor, hogy gyakorlatilag bármilyen sejt szolgálhat kiindulási pontként és az IPS-sejtek mindhárom csírvonal irányába differenciálthatók, így belőlük kiindulva létrehozhatják már szívizomsejtet

vagy idegsejteket is. Könnyű elérhetőségük miatt a bőr és perifériás vér sejtjei a legjobb „alapanyagok” az IPS-sejtek képzésére. Takahashi és Yamanaka – cikkünk elején bemutatott 2006-os kísérletében – is az erősen proliferatív és jó regeneráló képességű bőr kötőszöveti sejteiből indultak ki.

Emellett az elmúlt években több olyan tanulmány is született, amelyekben részletesen leírták a bőrre jellemző epiteliális és dermális őssejt-populációkat. A dermális fibroblasztokat követően más munkacsoportok a hámsejteket, illetve a pigmenttermelő melanocitákat egyaránt sikeresen alakították vissza, különösen hatékonynak bizonyul-



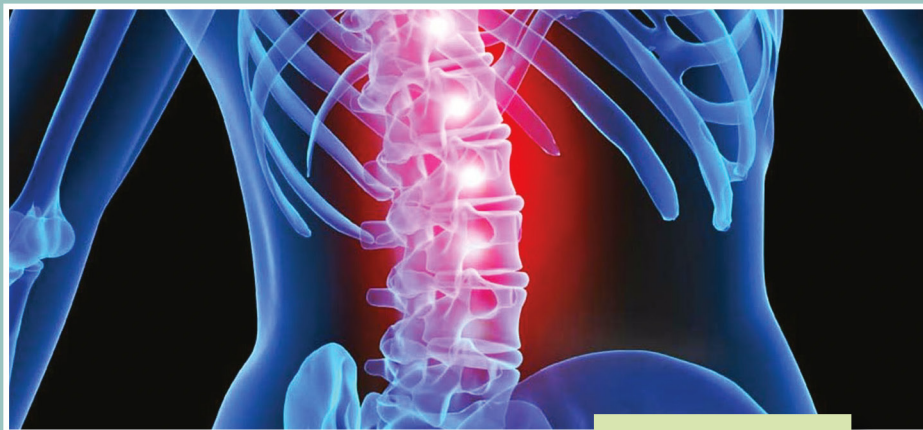
A pigmenttermelő melanocitákat sikerrel dedifferenciáltatták IPS-sé, illetve IPS-ekből is sikerült már melanocitát létrehozni

tak a hajtüsző sejtjei. A folyamat ellenkező irányban is működőképesnek bizonyult, hiszen IPS-sejtből is hoztak már létre hámsejtet és melanocitát. A folyamat tehát oda-vissza lehetséges, és a bőr az IPS-sejtek szempontjából forrásként és célpontként egyaránt szolgálhat. Vegyük sorra, melyek az IPS-sejteknek a bőrhöz kapcsolódó legfontosabb vonatkozásai!

Az előbbieken leírtuk, hogy a bőr egyes komponensei már létrehozhatók IPS-sejtekből. Tehát ha az elemek adottak, elviekben lehetséges egy, a bőrrel ekvivalens képződmény előállítás, amely például kulcsfontosságú lehetne súlyos égések kezelésénél vagy bármely más esetben, amelyek a bőr súlyos roncsolódásával járnak. Jelenleg is zajlanak az ezzel kapcsolatos kísérletek, biztató eredményekkel.

Az epidermolízis bullózában szenvedő betegek bőre már kismértékű mechanikai behatásokra is hólyagképződéssel és a hám leválásával reagál. Mivel ez az állapot számos veszélyt hordoz magában (többek között a szepszis rizikójával jár), ezért egy 3D-s bőr ekvivalens előállítása és beültetése akár életet menthet. A betegséget vizsgáló állatkísérletekben a DNS-hiba korrekcióját

követően sikerrel programozták vissza a testi sejteket. Az így nyert IPS-ekből pedig a leírt módon hoztak létre különféle bőrsjteket, és az ezekből kialakított 3D-s bőr ekvivalens transzplantációjával enyhültek a tünetek. A betegséggel kapcsolatos állatkísérletes eredmények



Dermális fibroblasztokból előállított IPS-eket használnak a gerincvelő-sérülés gyógyítását célzó kísérletekben

idáig ígéretesek, a hosszabb távú komplikációk kizárását követően pedig elindulhatnak az embereken végzett kísérletek is.

A dermális fibroblasztokból képzett IPS-ek a gerincvelő sérülések esetében bizonyulhatnak nagyon fontos orvosi beavatkozásnak, ugyanis differenciálthatók az idegsejtek irányába, és az így nyert sejtekkel lehetségessé válhat például a balesetben roncsolódott gerincvelői motoneuronok pótlása. IPS-eredetű epidermális prekursorokkal

pedig már folynak olyan kísérletek is, amelyek során a hajtüszők rekonstruálása a fő cél. Ez az eljárás például a hajvesztéssel járó alopeciákra nyújthat megoldást.

Végezetül pedig meg kell említenünk, hogy a bőrsjtekből generált, majd tovább differenciáltatott IPS-ek különféle betegségek modellezésében is segítséget nyújthatnak. Pszichiátriai kórképek esetében több olyan modellrendszer megteremtése folyik, amelyeket ezen a módon alakítanak ki.

Az IPS-technika számos lehetőséget rejt magában, de a cikkben ismertetett gyenge pontjai még megoldásra várnak. Sokan a technika egy továbbgondolt verzióját vélik a probléma orvoslásának. Ez nem más, mint az úgynevezett transzdedifferenciáció, amelynek során közvetlenül alakítják át az egyik típusú testi sejtet a másikba (nem pedig IPS-sejteken keresztül). Ezen az úton akár kiiktatható lenne az erőteljesen proliferáló sejtek által okozott tumorképződés veszélye is. A transzdedifferenciációval kapcsolat-

ban egyre biztatóbb eredmények látnak napvilágot, de ennek ellenére sem szabad elhanyagolunk az IPS-sejtekhez kötődő eddigi kutatásokat, amelyekben a kultakarónknak központi szerep jutott.

SZLÁVICZ ESZTER