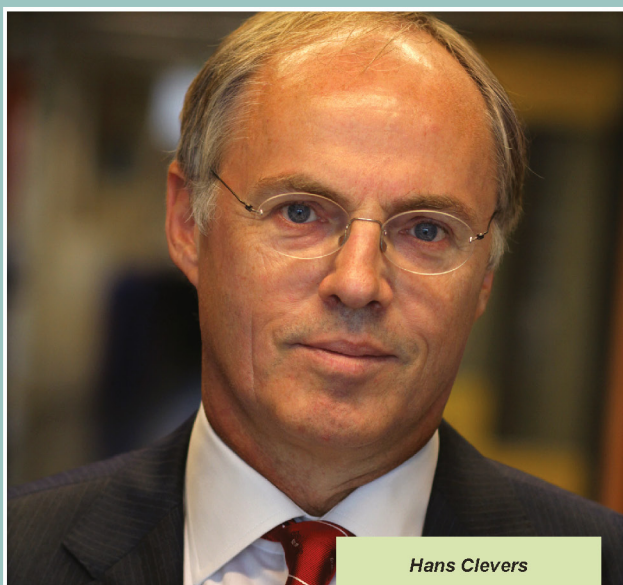


# ŐSSEJTEK ÉS MINISZERVEK

**Általánosan elfogadott nézet, hogy az egyik legnagyobb népegészségügyi probléma, a vastagbél tumor kialakulásában, áttétképzésében, orvosi beavatkozások utáni ismételt kiújulásában egy kis sejtpopuláció, a tumor-össejtek központi szerepet játszanak. A normál bél őssejtjeinek, valamint a tumor őssejtjeinek kutatásában új lehetőségek nyíltak meg a háromdimenziós organoid (mesterségesen növesztett miniszerv) technológia kifejlesztésével.**

**A** normál szöveti környezetben a sejtek nem egyformák sem megjelenésük, sem pedig funkciójukat tekintve; a sejtek hierarchiájában különleges helyet foglalnak el az őssejtek, melyek önmaguk megújításán kívül más, bizonyos funkciók ellátására specializálódott (úgynevezett differenciálódott) sejtek előállítására is képesek. A sejtek ilyen hierarchiájának egyik legjobban és legkönnyebben tanulmányozható szerve a bélrendszer. A bél rengeteg apró bemélyedésében, a kripták alján védett környezetben található a bél legkülső, epithélrétegének folyamatos fenntartásáért felelős őssejtek. A kripták alján keletkező új sejtek folyamatosan felfelé tolják a már specializálódott sejteket, melyek – az őssejtek „táplálásáért” felelős egyik sejtípus kivételével – körülbelül egy hét után elpusztulnak, és a bél üregébe kerülnek. A bél-össejteket *Hans Clevers* és hollandiai munkacsoportjának sikerült néhány éve a sejtfelszíni Lgr5-molekula megjelenése alapján egyértelműen azonosítani. Azóta kiderült, hogy az Lgr5, illetve közeli rokona, az Lgr6 a bél mellett számtalan egyéb szervben és szövetben is a normál őssejtek azonosítására alkalmas molekula.

Az őssejtek behatóbb tanulmányozását nagyban hátráltatta, hogy nem álltak rendelkezésre megfelelő sejtenyészési technikák, melyek a bél őssejtek fennmaradását biztosították volna. A tudományos problémát 2009-ben sikerült megoldani a három dimenziós „organoid” (miniszerv) technológiával, melynek során akár egyetlen bél őssejtből teljes „minibegek” állíthatók elő szövete nyészató edényekben mindössze néhány külső faktor hozzáadásával. Ezek a mesterséges szövetek – organoidok – korlátlan ideig fenntarthatók, és valamennyi olyan sejtípust tartalmaznak, melyek a normál bél epithélrétegében is jelen vannak. Kiderült, hogy a kutatók egyik kedvenc modellállata, az egér esetében mindösszesen néhány külső faktorra van szükség ahhoz, hogy egy-egy őssejtből teljes bekeket növezzünk. Érdekes módon az emberi beke előállítása sokkal nehezebb, és az egérhez képest még néhány más jelátviteli útvonal gátlása is szükséges a sikerhez. További fontos megfigyelés volt, hogy a vé-



**Hans Clevers**

(FORRÁS: KNAW KONINKLIJKE  
NEDERLANDSE AKADEMIE VAN  
WETENSCHAPPEN)

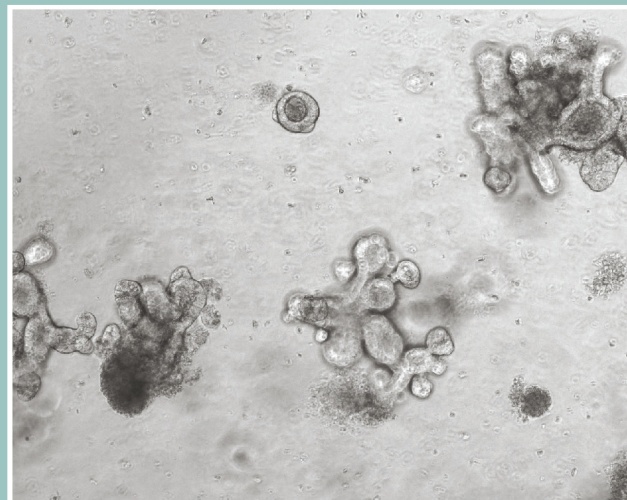
konybél és a gyomor őssejtjei közötti különbségért lényegében egyetlen molekula a felelős, melynek ki- és bekapcsolásával az egyik sejt-csoport a másikká átalakítható. Minthogy a mesterségesen növesztett „minibegek” genetikailag és sejtösszetételüket tekintve nem térnek el lényegesen az eredeti szövetről, így már transzplantációra is felhasználták őket egérmockok, ahol a mesterséges „minibegek” sikeresen beépültek a sérült bélbe. Az organoid-technológia lehetőséget teremt továbbá az őssejtek célzott genetikai módosítására például az úgynevezett CRISPR-Cas9-módszerrel, mellyel a genetikai állomány bármely pontja tetszőlegesen megváltoztatható. Így megnyílik a lehetőség a genetikai hibáknak az őssejtekben történő kijavítására, amint ezt az egyik örökletes betegségért (cisztás fibrózis) felelős gén esetében be is bizonyították. Mint-hogy a genetikailag módosított őssejtek saját maguk megújításán kívül valamennyi érettebb sejtípus előállí-



tására is képesek, így a genetikai módosítások elsődleges célpontját képezik. Az organoid-technológiával szembeni várakozásokat jól mutatja, hogy az elmúlt két évben több más szerv esetében is leírták a tenyésztés feltételeit és módszerét, mint például a hasnyálmirigy külső elválasztású része, a máj, prosztata, gyomor stb.

A köznapri gondolkodással ellentétben a legtöbb tumortípust nem egy belső struktúra nélküli sejttömegként kell elképzelni. A normál szövetekhez hasonlóan a tumorsejtek sem egyenrangúak, egyes sejtek nagyobb osztódási és önfenntartási képességgel rendelkeznek másokhoz képest. Az olyan tulajdonságokért, mint például a tumorok növekedése, áttétképzése, vagy az orvosi beavatkozásokkal szembeni ellenálló képessége, a sejteknek csak egy kis része felelős, melyeket önmegújító képességük miatt tumor-őssejteknek neveznek. A vastagbél tumor esetében, mely hazánkban az egyik legjelentősebb rákkal kapcsolatos halálzási ok, az esetek mintegy 70-80 százalékában a tumorképződést kiváltó, elindító legelső esemény egy adott gén (az *Apc*) genetikai hibája. A bél őssejtek azonosítása után azonnal felmerült a kérdés: vajon mely sejttípusokban kell ennek a hibának megtörténnie, hogy vastagbél tumor alakuljon ki? A kezdeti kísérletek alapján a válasz egyértelműnek tűnt; ha az *Lgr5*-pozitív őssejtekben indukálták a hibát, akkor az egerek tumorokat növesztettek, míg a bél epithélretegében található más, specializáltabb sejtek megcélzása esetében hosszú távon nem tudtak tumorképződést kimutatni. A kutatók tehát arra a következtetésre jutottak, hogy a genetikai hibának az *Lgr5*-pozitív őssejtekben kell megtörténnie. A valós helyzet azonban korántsem ilyen egyszerű. Kiderült például, hogy a hosszantartó gyulladás során a bél specializáltabb sejtei is képesek őssejt-tulajdonságokat felvenni, és tumorképződést indukálni. Más tanulmányok pedig arra a következtetésre jutottak, hogy a bélben lezajló specializációs, sejt differenciálódási folyamatok megzavarása esetén is előfordulhat, hogy bizonyos sejtcsoportok a tumorigenezis kiindulópontjaként szolgálnak. Mindezek alapján jelenleg azt mondhatjuk, hogy a vastagbél tumorok kialakulása olyan sejtekből indul el, melyek őssejt tulajdonságokkal rendelkeznek – ezek akár lehetnek a bél eredeti őssejtei is.

Vajon mi a helyzet a vastagbél tumorok őssejtjeivel? Jellemző-e rájuk valamilyen speciális molekulakombináció kifejeződése? A legkézenfekvőbb jelölt természetesen az *Lgr5* volt, mint a normál bélőssejtek megkülönböztető markere. A tumor-őssejtek azonosításához a kutatók egy nagyon ötletes módszert használtak, mely az őssejtek tulajdonságait használja ki, és „sejtvonal jelölésnek” nevezzük. Ennek során bizonyos sejteket genetikailag, stabilan megjelölnek egy színnel, majd azt nézik, hogy bizonyos idő elteltével megfigyelhető-e olyan utódsejtek, sejtklónok megjelenése, melyek az adott színt átöröklik. A jelölt sejtklónokon belül fontos továbbá kimutatni, hogy az őssejtek képesek voltak mind specializálódott sejteket, mind pedig őssejteket létrehozni. Ez utóbbi bizonyítására használják a „sejtvonal újrajelö-

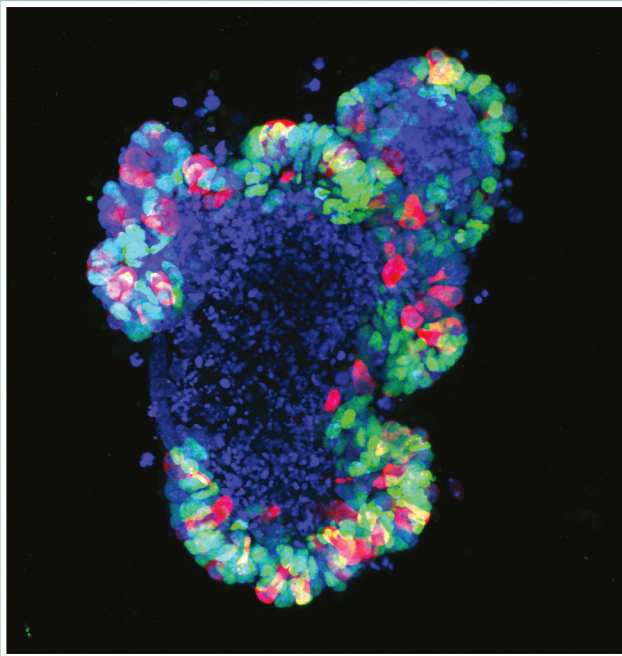


lést” – ilyenkor a már jelölt sejtklónban egy másik szint indukálnak, majd megnézik, hogy kialakulnak-e újabb sejtklónok, melyek ezt a második szint is mutatják. Ehhez hasonló szellemes módszerekkel sikerült bizonyítani, hogy a vastagbél tumor kialakulásának kezdeti, még jóindulatú stádiumában az *Lgr5*-pozitív sejtek tumor-őssejt-aktivitással rendelkeznek. Mások viszont arra a következtetésre jutottak, hogy az ebben a stádiumban megfigyelhető *Lgr5*-pozitív sejtek számánál csak lényegesen kevesebb sejt rendelkezik őssejtaktivitással, ami azt a modellt valószínűsíti, hogy a tumor-őssejteket az *Lgr5*-pozitív sejtcsoporton belül kell keresni, de nem minden *Lgr5* molekulát kifejező sejt működik őssejtként. A helyzet még bonyolultabb, ha a vastagbél tumorok rosszindulatú rákká való átalakulásának lépését nézzük; a betegminták jelentős részében ugyanis az *Lgr5* kifejeződése eltűnik az őssejt aktivitás fennmaradása ellenére. A vastagbél tumor-őssejtek számának meghatározásához jelenleg funkcionális tesztek lehet végezni – a sejtek új tumorképzési potenciálja akár egérmódelben, akár a háromdimenziós organoid tenyészetekben az őssejt aktivitásra utal.

Mindezek alapján tehát komoly kétségek merülnek fel azzal kapcsolatban, hogy létezik-e egyáltalán olyan molekulakombináció, ami egyértelműen azonosítaná a vastagbél tumor-őssejteket. Érdekes módon vastagbél tumoros minták génműködési mintázat alapján történt csoportosítása azt mutatja, hogy a betegség prognózisa szorosan összefügg azzal, hogy a klinikai tumorminták milyen egyéb, nem tumorsejteket tartalmaznak – ezeket az egyéb, főleg kötőszöveti eredetű sejteket stromának nevezzük. Valóban, a stroma sejtei olyan mikrokörnyezetet képesek kialakítani, mely kedvez a differenciáltabb tumorsejtek számára ahhoz, hogy őssejt tulajdonságokat vegyenek fel. A tumor-őssejtek specifikus markereinek meghatározása helyett, vagy e mellett a kutatók egyre intenzívebb erőfeszítéseket tesznek annak érdekében, hogy azonosítsák azon faktorokat, melyek a stroma sejteiből származnak és a tumorsejtek őssejt-aktivitását indukálják.



A vastagbél tumor kialakulásának folyamatát eddig főként egérmockokban tanulmányozták. Az eger-ek viszont – a betegekkel ellentétben – a vastagbél helyett a vékonybélükben növesztenek tumorokat, a tumorok fejlődése általában megreked a jóindulatú stádiumban, és csak nagyon ritkán jut el a rosszindulatú fázisig. Az emberi vastagbél tumor-összejtekből származó háromdimenziós organoid szövettenyészetek ezen a ponton is felbecsülhetetlen lehetőségeket kínálnak. Minthogy az organoidok megtartják az eredeti tumorokra jellemző genetikai és sejtes heterogenitásukat, így hosszú idő óta végre lehetőségünk nyílik arra, hogy az emberi tumorok tulajdonságait közvetlenül megfigyeljük egy olyan modellben, ahol könnyű például célt



genetikai beavatkozásokat végrehajtani. Hasonlóképpen, a stroma sejtekkel való együttes tenyésztés esetén meg tudjuk nézni, hogy milyen tényezők befolyásolják a tumorsejtek aktivitását stb. A gyógyszeriparban pedig lehetőség nyílik arra, hogy a potenciális hatóanyagok azonosítása során alkalmazott nagy átteresztőképességű módszereket organoidokon végezzük el, melyek a várakozások szerint a hagyományos sejtenyészetekhez képest sokkal jobban meg fogják tudni jósolni, hogy az ígéretes molekulák a további preklinikai tesztekben is hatásosnak bizonyulnak-e. Mindezek fényében nem meglepő, hogy néhány hónappal ezelőtt beszámoltak az első olyan élő biobank létrehozásáról, ahol körülbelül húsz vastagbél tumorban szenvedő beteg egészséges és tumoros mintájából indított, részletesen jellemzett organoid tenyészteteit tárolják lefagyasztva. Ezek pedig kiválthatják a hagyományos sejtenyészeteket az új hatóanyagok fejlesztése során, és jelentősen felgyorsíthatják a tumor összejte megismerésének folyamatát.

WIENER ZOLTÁN

## KÖNYVSAROK

Több mint ötszáz év telt el azóta, hogy Michelangelo négy év megfeszített munkájával megfestette A Sixtus-kápolna mennyezetfreskóját, ezt az azóta is egyedülálló 540 m<sup>2</sup>-es remekművet (az oltárfalon szereplő, *Az utolsó ítélet* című freskó több mint húsz évvel később, 1536-ban készült). Ennek a négy évnek történetét meséli el Ross King a *Michelangelo és a Sixtus-kápolna* című könyvében.

II. Gyula pápa 1508-ban bízta meg Michelangelót, hogy készítsen freskót a kápolna mennyezetére. Michelangelo – akinek nem volt különösebb jártassága a freskófestésben – vonakodva bár, de elfogadta a megbízást és 1508. május 10-én megkötötték a szerződést. 1508 augusztusában kezdte el a munkát és 1512 októberére készültek el a freskók. Michelangelo zsenialitását mutatja, hogy ő, aki addig jobbra csak szobrokat faragott, ilyen nagyszabású munkát ilyen kiemelkedő színvonalon tudott megvalósítani. Ahogy Ross King könyveiben már megszokhatjuk (*Brunelleschi kupolája; Párizs ítélete; Leonardo és az utolsó vacsora*) nemcsak az alkotás elkészültét követhetjük nyomon, hanem a korabeli életéről is sokat megtudhatunk – legtöbbit a pápai udvar és II. Gyula mindennapjairól –, talán többet is, mint a könyv címe alapján várnánk.

Természetesen a freskófestés folyamatába és nehézségeibe is beavat minket a szerző, kezdve a segítők összeválogatásától az állványkészítéssel és festékbeszerzéssel át az ivelt falfelületek megfestésének problémáig. Izgalmassá teszi a könyvet, amikor megjelenik Rómában Raffaello, mert ettől kezdve nemcsak a feladattal, hanem egy vetélytárral is küzdenie kell Michelangelónak, aki ha sok nehézség árán is, de elkészítette a világ legismertebb freskó-együttesét. (Ross King: *Michelangelo és a Sixtus-kápolna – A híres freskó születése. 2015. Park Kiadó, 3900 forint, 426 oldal*)

NÉMETH JÁNOS

A magyar származású Szilárd Leó életéről és munkásságáról számtalan kötet jelent már meg. Ezt az első ránézésre kissé ellentmondásosnak tűnő könyvecskét a szintén világhírű és szintén magyar származású Klein György (azaz Georg Klein) jegyzi. A Svédországban élő rákkutató és genetikus Szilárd tízparancsolatán halad végig, kommentálja, hasonlítja össze a tételeket egymással, a világgal és gyakran saját gondolataival is.

Ma már nehezen dönthető el, hogy a parancsolatok vagy inkább ajánlások hogyan születtek, de Szilárd elég fiatalon, a 20-as éveiben fogalmazta meg őket. Klein is megjegyzi, hogy nincs is köztük igazán parancsszerű. Van viszont egyértelmű, érthető, könnyen elfogadható és akad ellentmondásos és – mai szemmel nézve – kevésbé életszerűnek tűnő egyaránt. Az ellentmondások ellenére egyértelmű, hogy az emberi élet nagy kérdéseiről szólnak a tételek.

Klein jól ismerte Szilárd Leó életét és világlátását, de magyarázataiból az ironikusabb hajlamú olvasóból időnként esetleg előjöhethet az Arany Jánosnak tulajdonított – bár sokak szerint urbánus legendának tekinthető – mondás: gondolta a fene! Hogy mit gondolt valójában Szilárd és valóban úgy cselekedett-e, ahogy azt megfogalmazta, az néhány esetben szinte mindegy is. A kötet egyik tanulsága, hogy az ajánlások hatására az olvasó is magába nézhet, kialakíthat magának hasonló „parancsolatokat”.

A másik tanulság, hogy Szilárd életét, gondolkodásmódját, tetteinek hátterét még jobban megismerhetjük Klein elemzései által. És tegyük hozzá, hogy Klein Györgyét is, hiszen az ő megjegyzései is tartalmaznak önéletrajzi elemeket és saját elképzelései ugyancsak érdekesek. (George Klein: *Szilárd Leó tízparancsolata. 2. kiadás. 2015. Corvina Kiadó, Budapest, 1990 forint, 92 oldal*)

TRUPKA ZOLTÁN

