

Hontalan és halhatatlan idegsejtek

Visszafordítható-e a fejlődés?

Sok központi idegrendszeri kórkép – skizofrénia, depresszió, epilepszia, Alzheimer-kór, szklerózis multiplex, szorongás, sérülések – közeljövőbeli kezelését ígéri az őssejtkutatás, és már ma is ezek zárandokolnak féllegális keretek között működő német, ukrainai, orosz, kínai „őssejt-klinikákra”, hogy a tudomány jelenlegi állása szerint gyógyíthatatlan betegségeket kezeljék. Az idegi őssejtkutatás magyarországi szakértőjét, a Központi Orvostudományi Kutatóintézet (KOKI) idegi sejt- és fejlődésbiológia csoportjának vezetőjét, dr. Madarász Emiliát arról kérdeztük, mire képes valójában ez a tudományterület napjainkban.

■ **Ön szerint mikorra válik valószínűvé a központi idegrendszeri betegségek őssejtterápiája?**

– Úgy gondolom, ötven év múlva nagyon sok területen klinikai rutin lesz. A csontvelő-transzplantáció, ami szintén őssejtterápia, már ma is az. Az első áttörés a neurológiában valószínűleg az oligodendroglia-sejtek pótlása – egyes gerincvelő-sérülések és a szklerózis multiplex kezelése – lesz. Az idegi őssejtekből ugyanis – az élő szövetben – gyakrabban képződnek glia-sejtek. A neuronok kialakulásához, életben maradásához és hálózatba szerveződéséhez – ahogy azt már Donald Hebb, a múlt században élt neuropszichológus megsejtette – a fejlődő sejtelmeket időben és térben rendezett ingerekkel, folyamatosan aktiválni kellene. Egyelőre azonban sem az aktiváláshoz szükséges paramétereket, sem az aktiválás technikai módjait nem ismerjük.

Másrészt a klinikumban nem használhatunk olyan sejteket, amelyek teljesen bizonytalan eredetű állati vagy emberi fehérvérrel nőttek együtt. Márpedig jelenleg a sejteket többnyire szérumban tenyésztik.

Nagyon sokan kutatják azokat az eljárásokat, amelyek révén a sejtek szintetikus, xenogénmentes környezetben is fennmaradnak és differenciálódnak. A csoportunknak sikerült olyan sejtdhéziós módszert kidolgoznia, amely lehetővé teszi az idegi őssejtek izolálását és tenyésztését kémiaiilag ismert (szérum- és nem tisztázott összetételű biológiai anyagoktól mentes) környezetben. Így meghatározott hatóanyagok idegsejt-fejlődésre gyakorolt hatásait vizsgálhatjuk.

■ **Miért olyan fontos a sejtek adhéziója?**

– A szöveti sejtek szuszpenzióban életképtelenek, ha nem tudnak letapadni, elpusztulnak. Erre utal ennek a programozott sejthalál-fajának a neve is: a görög anoikisz szó hontalanságot jelent. A szöveti sejtek nem gömbölyűek, hanem mindenféle fantasztikus alakot vesznek fel. Az anyagcseréhez ugyanis nagy membránfelületek kellene. Szervezetünkben még a fehérvérsejtek is kivándorolnak az erekből időről időre, és „kiterülnek” az érpályán kívüli szövetben; csak „lebegve” nem tudnak életben maradni.

Visszatérve az említett módszerre: az ELTE–MTA Peptidkémiai Kutatócsoportjának munkatársai több olyan molekulát

állítottak elő, amelyek hosszú polipeptidvázáról merev peptid-karocskák nyúlnak ki, s ezek, mint a kefe szálai, eltartják a végükre helyezett, az extracelluláris mátrix molekuláit utánzó ligandumokat. A különböző típusú sejtek különböző ligandumokkal létesítenek kapcsolatot – mi egy integrin-receptorral kapcsolódó specifikus ligandumot találtunk hasznosnak, mert ehhez az idegi őssejtek erősen és szelektíven tapadnak.

■ **Ön és munkatársai – Schlett Katalin, Varjú Patrícia és Markó Károly – több, fenotípust tekintve homogén idegi őssejtvonalat hoztak létre. Milyen kérdésekre keresik a választ az egérembrió elülső agyhólyagjából származó, klónozott sejtek segítségével?**

– A csoportunk azt kutatja, hogyan alakul ki az a sejtféleség, azaz fenotípus, amit úgy hívunk, hogy idegsejt, azaz melyek azok a sejtbiológiai lépések, génaktivációk, illetve génelhallgatások, amelyek az embrionális őssejtből, idegi őssejtből elvezetnek a neuronig.

Az idegsejt nem osztódik – ez a dogma továbbra is igaz –, viszont keletkeznek új neuronok az őssejtekből, amelyekből nagyon sokféle van. Egy korai fajta az embrióban a velőlemez alkotó hengerhám (neuroektoderma), amiből

be – a hozzáértő ilyenkor megkérdezi: és tessék mondani, milyeneket, melyik fejlődési stádiumban lévőket? A nyílt hozzáférésű *Plos-Medicine*, amely több mint 13-as impakt faktorával ma a világ egyik legjobb szakmai folyóirata, 2009 februárjában közölt egy esetelemzést: a szerencsétlen kisfiút minden orvosi tiltakozás ellenére elvitték Moszkvába „őssejtterápiára”, majd amikor multifokális agytumora lett, génazonosítással kiderült, hogy egyik tumoros sejt sem az övé volt, hanem a beadott sokféle típusú – ráadásul nem is egyetlen magzattól származó – őssejtekből keletkeztek.

■ **Hogyan szabályozódik az „idegsejtsorsot” biztosító génextpresszió a neuronok fejlődése során?**

– Az idegsejt már a fejlődés kezdetétől „tudja”, hogy belőle agyi idegsejt lesz vagy gerincvelő szakrális tájéki idegsejt, illetve hogy ventrális motoneuron vagy dorzális szenzoros neuron válik-e belőle. A korai fejlődésben a központi idegrendszert anterior-posterior és ventrális–dorzális szegmentáció jellemzi, így az egyes sejtek testtengelyek menti pozíciója meghatározódik. Az aktív vázó gének mintázata nagyban függ a térbeli elhelyezkedéstől: az embrióban kezdetben az anyai szövetrel való érintkezés, később a pozicionális gének által szabályozva transzkripciós faktorok termelődnek, amelyek a DNS-hez kötődve kontrollálják az információ-átírást. A transzkripciós faktorok fajtája és koncentrációja szabja meg, hogy milyen gének expresszálódnak az adott helyen, és így – többek között – azt, hogy milyen típusú lesz az adott neuron.

Az embrió nagyon gyorsan fejlődik, a génextpressziós mintázat napról napra változik. Ha azt akarjuk megtudni, hogy egy sejtben milyen gének aktívak egy adott pillanatban – az egyes átalakulási lépésekben –, akkor azt kell megnézni, hogy milyen mRNS-ek

termelődnek éppen benne. Mivel az mRNS bomlékony és kicsi a mennyisége, reverz transzkriptáz segítségével átírjuk DNS-sé, ez a cDNS (copy/másolat). Majd megnézzük, hogy egy-egy konkrét – például neurotranszmitter-fenotípust meghatározó – génnek megfelelő cDNS is ott van-e. Ez úgy derül ki, hogy polimeráz láncreakció segítségével csak az a DNS amplifikálódik, amelyeknek a komplementer párját hozzáadtuk.



Fotó: Bodó Gábor

beesésben lévő embereket, akiknek, mivel a tumor kifejlődéséhez idő kell, ma még nem tudjuk, hány százalékuk lesz rákos. Lehet persze, hogy időnként jól sült el a dolog, legtöbbször azonban a beültetés után az őssejtek teljesen eltűnnek a szervezetből vagy hegyszövetet képeznek. Elképzelhető, hogy például a szklerózis multiplex kezelésében előfordult már siker, de az ilyen eseteknek sincs dokumentációjuk.

Azért is el akarjuk végezni a követést, mert a magyar orvos-társadalom egy része meglehetősen tájékozatlan ezen a téren. Előfordul, hogy orvos tanácsolja kétségbeesett betege kérdéseire azt, hogy menjen, próbálja ki az őssejtterápiát, hátha használ. A felmérés eredményeképpen szeretnénk objektíven bemutatni, hogy az adott körkörösben milyenek voltak a neurológiai paraméterek a beültetés előtt, és milyenek utána.

■ **Mi az a legizgalmasabb kérdés az őssejtekkel kapcsolatban, amelynek a megválaszolása komoly előrelépést jelentene a területen?**

– Jó lenne tudni, hogy hol vannak megfordíthatatlan, elkötelező lépések az idegsejtfejlődés egymásra épülő folyamataiban.

■ **Az indukált pluripotens sejtek létrehozása nem azt jelenti, hogy a fejlődés reverzibilis? Tavaly már emberi bőrsejteket is visszaprogramoztak őssejteké, és az eljárás kifejlesztői, John Gurdon és Shinya Yamanaka megkapták a Nobel-díj „előszobájaként” számon tartott Lasker-díjat.**

– Az indukált pluripotens sejtek (iPS) esetén is kérdéses a reverzibilitás; a visszaprogramozás azt jelenti, hogy aktiválnak (túl-expresszálnak) bizonyos őssejt-géneket. Ezek transzkripciós faktorokat gyártanak, amelyek egyébként csak a differenciálatlan őssejtekben aktívak. Most folynak a vizsgálatok, hogy mit lehet és mit nem lehet differenciáltatni ezekből az iPS-ekből. Igaz, ilyen sejtekből már létrehoztak állatot is, tehát úgy tűnik, mintha a visszaprogramozás teljes volna, az állat azonban hamar megöregedett, ami arra utal, hogy vannak olyan irreverzibilis DNS-módosulások a fejlődés során, amelyeket az őssejt-gének aktiválásával nem lehet meg nem történné tenni.

DR. KAZAI ANITA

**Biomedicinális
kutatás
konferencia
2010. március 23.
Lapozzon
az 5. oldalra**