

# Mit várhatunk az őssejtektől a reumatológiában?

Az utóbbi évtizedben az őssejtek az érdeklődés középpontjába kerültek, és ez a tendencia még napjainkban is tart. Sőt nemcsak a szakma érdeklődését váltották ki, hanem intenzív közérdeklődés is kíséri, gondoljunk csak a nagy nyilvánosságot nyert egyesült államokbeli őssejtvitára, ahol elnöki szinten foglalkoztak az őssejtkutatások kérdésével. (A probléma komolyságát jelzi, hogy George W. Bush, az Egyesült Államok korábbi elnöke 2006 júliusában első alkalommal élt vétőjogával annak érdekében, hogy a kongresszus által már megszavazott, az embrionális őssejtkutatások tilalmát feloldó jogszabályt mégse engedélyezze. Erre válaszul az új elnök kampányának kiemelt kérdésköre volt és megválasztása utáni első lépései közé tartozott az állami finanszírozás engedélyezése.)

## Mik is azok az őssejtek?

Az embrionális fejlődés korai stádiumában a sejtek még minden irányba differenciálódni tudnak. A felnőtt szervezetben erre már igen kis számú, ún. szöveti őssejt képes, és azok is csak részben. Ezek az őssejtek olyan klónogén sejtek, amik egyrészt önfenntartóak, másrészt a környezeti jelzésektől függően egy vagy több sejttypussá tudnak differenciálódni. Szerepük a sérülések regenerációjában és a folyamatosan megújuló szövetek fiziológiás működésének biztosításában van.

A csontvelőből kétféle szöveti őssejt biztosan izolálható: régóta tudunk a hematopoieticus őssejtekről, amiket a hematológiai gyakorlatban alkalmazott csontvelő-transzplantációnál használunk, és a másik őssejttypus, az ún. mesenchymalis őssejtek (MSC) tábora. Az MSC-eket általában csontvelőből izolálják, de gyakorlatilag szinte minden szövetünkből izolálhatók, akár zsírszövetből is.

A felnőtt MSC-k a mesterséges szövetfejlesztés szempontjából a legígéretesebb őssejtek közé tartoznak, mivel megfelelő induktorok jelenlétében bármikor képesek különböző irányokba fejlődni. Chondrocytán kívül fibroblastok, osteoblastok, adipocyták, váz- és szívizomrostok létrehozására, sőt nem mesodermális eredetű sejtek – pl. ne-

uronok, hasnyálmirigy-szigetsejtek – is kialakulhatnak belőlük. Ez a közelmúltban felismert, szinte végtelennek tűnő plaszticitásuk a legfőbb értékük. Kiemelendő, hogy velük kapcsolatban nem merülnek fel olyan erkölcsi aggályok, mint az embrionális őssejteket illetően.

## Mit várhatunk az őssejtektől a reumatológiában?

Az őssejt-transzplantáció potenciális lehetőség a csontokat, porcot és izmot érintő megbetegedésekben. Az ízületi porc különösen alkalmasnak látszik a mesterséges szövetfejlesztés számára, mivel szerkezete viszonylag egyszerű: erekkel vagy idegekkel nem rendelkezik, és gyakorlatilag egyféle sejttypust tartalmaz. Az utóbbi tény ezért fontos, mert nem elegendő mesterségesen előállítani a pótolni kívánt szövetet, hanem annak integrálódását is biztosítani kell a transzplantáció után. Így a közeljövőben leginkább az avascularis szövetek pótlása tűnik reálisnak. Az őssejtek alkalmasnak tűnnek az arthrosis, osteoporosis és a gyulladással járó mozgásszervi megbetegedések kezelésében is. Ezen belül a porcírányú kutatások igen előrehaladottak, és egyes területeken már fázis I/II klinikai vizsgálatok is folynak.

A betegség vagy sérülés következtében károsodott ízületi porc alig vagy egyáltalán nem képes regenerálódni. A nem megfelelően ellátott porcsérülés emiatt gyakran vezet arthrosis kialakulásához és világszerte milliókat érintve jelentős életminőség-romlást eredményez. A porcsérülések műtéti megoldására – főként a kiterjedt porcsérülések tekintetében – egyelőre tökéletes megoldás nem létezik. A kiterjedt porcsérülések megfelelő pótlására irányuló autológ chondrocyta-implantációnak is számos hátránya van: egyrészt a mesterséges porcszövet laboratóriumi előállításához porcbiopsziára van szükség, ami iatrogén porcsérüléssel jár, másrészt a hosszú távú eredmények nem hozzák a várt sikert.

A mesterséges szövetfejlesztési eljárások reményt keltőek lehetnek a gyulladással járó re-

umatológiai betegségek kezelésében is. Ezekben az esetekben kiemelendő, hogy a mesterségesen kifejlesztett és transzplantációra kerülő porc is ki lesz téve az eredeti környezetben zajló gyulladásos folyamatoknak. Az MSC-k terápiás felhasználásának egyik előnye éppen az, hogy irodalmi adatok alapján ezeknek a sejteknek jelentős immunosuppresszív és gyulladásgátló aktivitásuk van. Így megvan a remény arra, hogy in vivo a reumatikus gyulladást is – az akut GVHD-hez és a Crohn-betegséghez hasonlóan – képesek gátolni, remélhetőleg a porc növekedés elősegítésével egyidejűleg.

### Milyen területeken várható az őssejtek alkalmazása a porcsérülések kezelésében?

Elsősorban ott, ahol az eddigi technikák nem nyújtanak kielégítő eredményt. Egyrészt kiemelt jelentőségűek lehetnek a kiterjedt porcdefektusok kezelésében. Az őssejtekből kiinduló mesterséges szövetfejlesztéssel ugyanis elméletileg bármely méret és forma megvalósíthatóvá válik, és nincs méretbeli limit, mint az autograftok esetén. Másrészt alkalmasak az autológ chondrocyta-implantáció fentebb ismertetett hátrányainak kiküszöbölésére. Az őssejt alapú terápia nagy előnye, hogy a felhasználásra kerülő porcszövet porcbiopszia nélkül nyerhető, így elkerülhető a donorterületi iatrogén sérülés.

Az őssejteket már jóval korábban használtuk a mozgásszervi sebészetben, mint ahogy konkrét létezésüket felismertük. Hiszen a hagyományos porcfelszínképző eljárások tulajdonképpen ezt alkalmazták, csak még ilyen formában nem volt megnevezve. Régi tapasztalat volt ugyanis, hogy a subchondralis csontot is elérő, teljes porcvastagságot érintő sérülések sokkal jobb gyógyhajlomot mutattak, mint a csak részleges porcsérülések. Ezért részleges sérüléseknél sebési úton hozzák létre az összeköttetést a subchondralis csontban lévő véredek és a porcsérülés helye között, és ezzel mesterségesen biztosították a regenerációt tulajdonképpen az őssejtek bejutásával.

A porcszövet mesterséges előállításával kapcsolatos próbálkozásokhoz az MSC-k különösen ígéretes kiindulási anyagot jelentenek. A legújabb kutatási témákat jelentik az MSC-ből és különböző „szövetbarát” hordozókból in vitro előállított protézisek beültetése. Sajnos ezek egyelőre meglehetősen homogén szerkezetű és gyenge teherbírású protézisek, működő ízületi

porc pótlására még egyelőre nem igazán alkalmasak.

### A jövő és a megválaszolendő kérdések

Egyelőre még mechanikai tulajdonságok tekintetében nem tekinthető megoldottnak a kiterjedt porcsérülések megfelelő pótlása. A legnagyobb kihívást a mechanikai stabilitás és a graftfixatio biztosítása jelenti. A nem kielégítő mechanikai sajátságok hátterében az állhat, hogy a mesterségesen fejlesztett porc szövettani képe jelentősen különbözik a natív porcétól.

A másik nagy probléma az ízületen belül a porctranszplantátum fixálása a subchondralis csontozathoz. A végső cél ugyanis, hogy in vivo a porc transzplantációja után valóban állandó kapcsolat alakuljon ki a porc és a subchondralis csont között.

Alapkutatások alapján bizonyosra vehető, hogy a szövetszerveződésben fontos szerepet játszó tényezők részletesebb megismerése szükséges az üvegporc fiziológiás állapotát legjobban megközelítő reprodukcióhoz a sejteken és a háromdimenziós vázat biztosító mátrixon kívül. A mesterséges szövetfejlesztés folyamatában kulcs szerepet játszó bioaktív anyagok a morfogének. Ezek pleiotróp hatású fehérjék, különböző kombinációkban más-más fejlődési programokat képesek beindítani a szervezetben. Ezért a mesterséges szövetfejlesztés legnagyobb kihívásai közé tartozik a megfelelő morfogén kombináció, a koncentrációgradiens és a behatási idő meghatározása. Ennek pontos feltérképezésétől várhatjuk azt, hogy a nem kielégítő mechanikai és strukturális tulajdonságok lényegesen javulni fognak.

### Összefoglalás

A sejtalapú terápiák – mint az őssejtfelhasználás – valóban nagyszerű lehetőségeket ígérnek, és alapjaiban változtathatják meg a mozgásszervi betegségek kimenetelét. Jelentősége tulajdonképpen az, hogy élő sejtek felhasználásával történik a sérült szövetek regenerációja, illetve pótlása. Ez a fiziológiás jellegű terápiás szemlélet az, ami alapvetően megkülönbözteti az eddig használt gyógyszeres eljárásoktól vagy a nem biológiai anyagokat (fém, kerámia) alkalmazó ízületi protetizálástól.

DR. DUDICS VALÉRIA