

Az orvosi biotechnológiai mesterképzés megfeleltetése
az Európai Unió új társadalmi kihívásainak
a Pécsi Tudományegyetemen és a Debreceni Egyetemen

Azonosító szám: TÁMOP-4.1.2-08/1/A-2009-0011

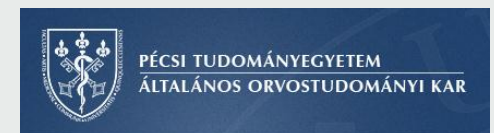


Az orvosi biotechnológiai mesterképzés megfeleltetése
az Európai Unió új társadalmi kihívásainak
a Pécsi Tudományegyetemen és a Debreceni Egyetemen
Azonosító szám: TÁMOP-4.1.2-08/1/A-2009-0011



Dr. Balogh Péter és Dr. Engelmann Péter
Transzdifferentiáció és regeneratív medicina – 11. előadás

SZÍV-ÉRRENDSZERI REGENERÁCIÓ



Regeneratív terápiát és sejt-specializációt igénylő szerkezeti eltéréseket mutató szívbetegségek

- Koszorúsér-betegségek
- Pangásos szívelégtelenség
- Helyreállítandó sejtek:
 - a szív ingerképző és munkaizomzata
 - ér simaizom-sejtek
 - ér endotél sejtek

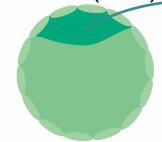
Az in vivo kísérletek korlátai

- A humán szívizom-őssejt (CSC) és egyéb progenitorok azonosításának nehézségei
- Rágcsálók szív-transzplantációs kísérleteiben eltérő élettani sajátságok (szívritmus)
- A szívizom-elköteleződés korlátozott irányíthatósága

Szívizom-regenerációra alkalmas progenitorok

Embriionális őssejtek (ESC)

Blasztociszta belső sejtkepletből
(ICM) izolált sejtek



Blasztociszta



ESC

Ektoderma

Mezoderma

Endoderma

Felnőtt őssejtek



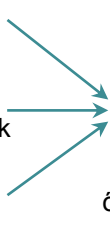
Csontvelő
eresetű



Keringő
progenitorok



Szöveti
eredetű



ÉR-integráció és/vagy
angiogén faktorok

termelése

Fokozott perfúzió
és regeneráció



Felnőtt
őssejtek

iPS sejtek

Retrovirális
transzfecció

Pluripotencia
indukció

Testi sejtek izolálása
és kiterjesztése



iPSC

Trofoblaszt

Ektoderma

Mezoderma

Endoderma

Eredet

Előnyök

Hátrányok

**Embrió
(Blasztociszta)**

- Pluripotens
(3 csíralemez)
- Önmegújítási és jó
osztódási képesség

- Immunológiai aggályok
- Etikai viták tárgya
- Teratoma és
teratocarcinoma
lehetősége
- Klinikai kipróbálás
hiánya

**Csontvelő,
keringés,
szövet**

- Autológ
- Klinikai biztonsági és
hatásossági adatok
- Jellemzően
elkötelezett egy
fejlődési irányba

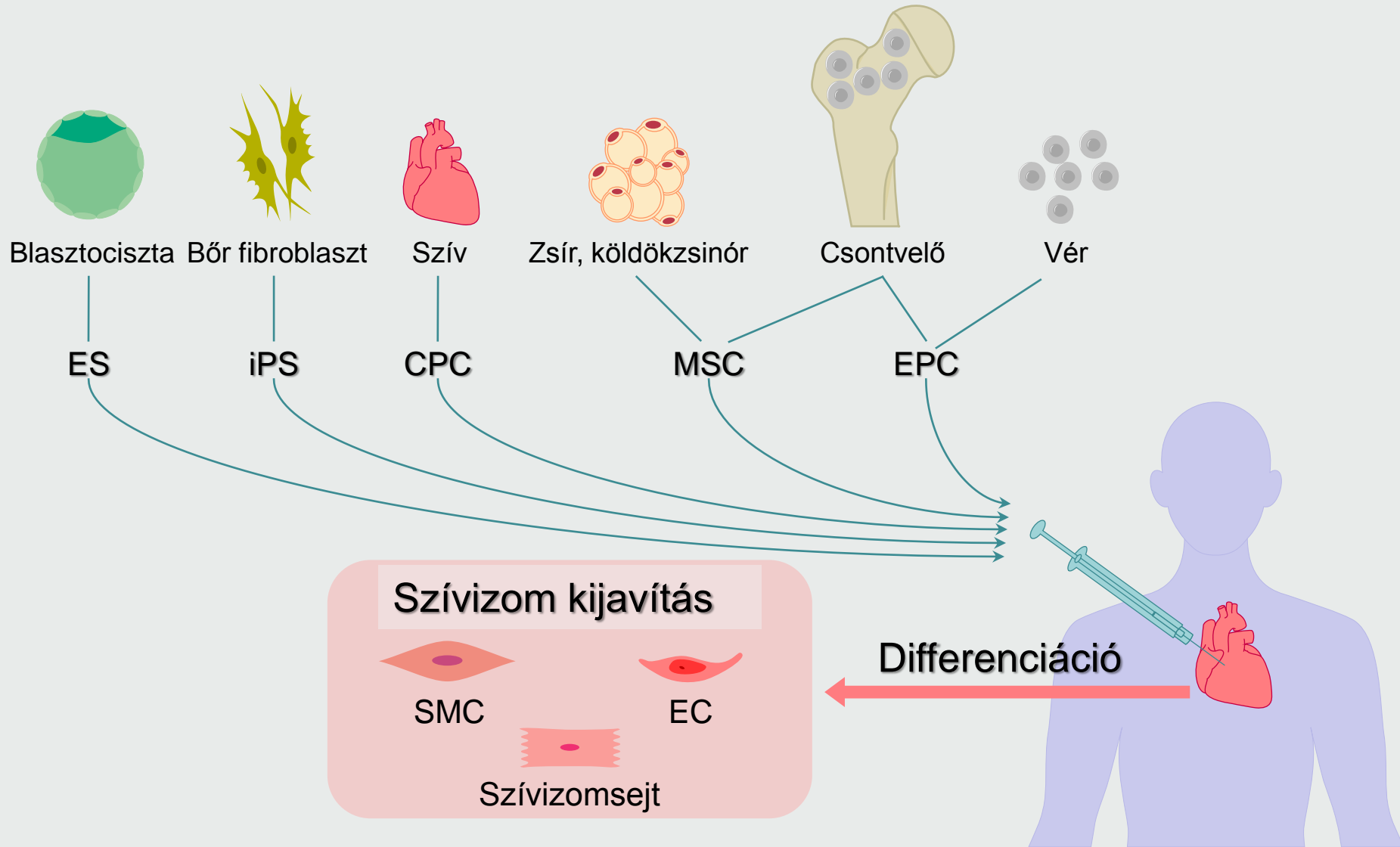
- Korlátozott számú
- Korlátozott osztódási
képesség
- Elkötelezett valamely
fejlődési irányba

**Testi sejtek
újra-
programozása**

- Totipotens
(3 csíralemez és
trophoblast)
- Autológ
- Sejtek nagy
rezervoárja

- Teratoma és
teratocarcinoma
lehetősége
- Klinikai adatok hiánya

Szívizomzat regeneráció szöveti forrásai



Csontvelői mononukleáris sejtek - ellentmondások

- Javult (korai) bal kamra funkciók
- A sejt bejuttatástól függően eltérő eredmények (szívizomba vagy koszorúsérbe való bejuttatás)
- Placebo kezeléshez képest kismértékű javulás csak
- Nemzetközi kutatási projekt: BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration (the BOOST trial)

Endotél progenitorok

- Neoangiogenezis kiváltása (vaszkulogenezis – új erek, angiogenezis – meglévő erekből való ágak képzése).
- Az új erek ellátják az infarktus körüli hipertrofizált szívmuszkulaturát G-CSF után mobilizált endotél beépülés révén.
- Helyi szívmuszkulaturák regenerációjának fenntartása.

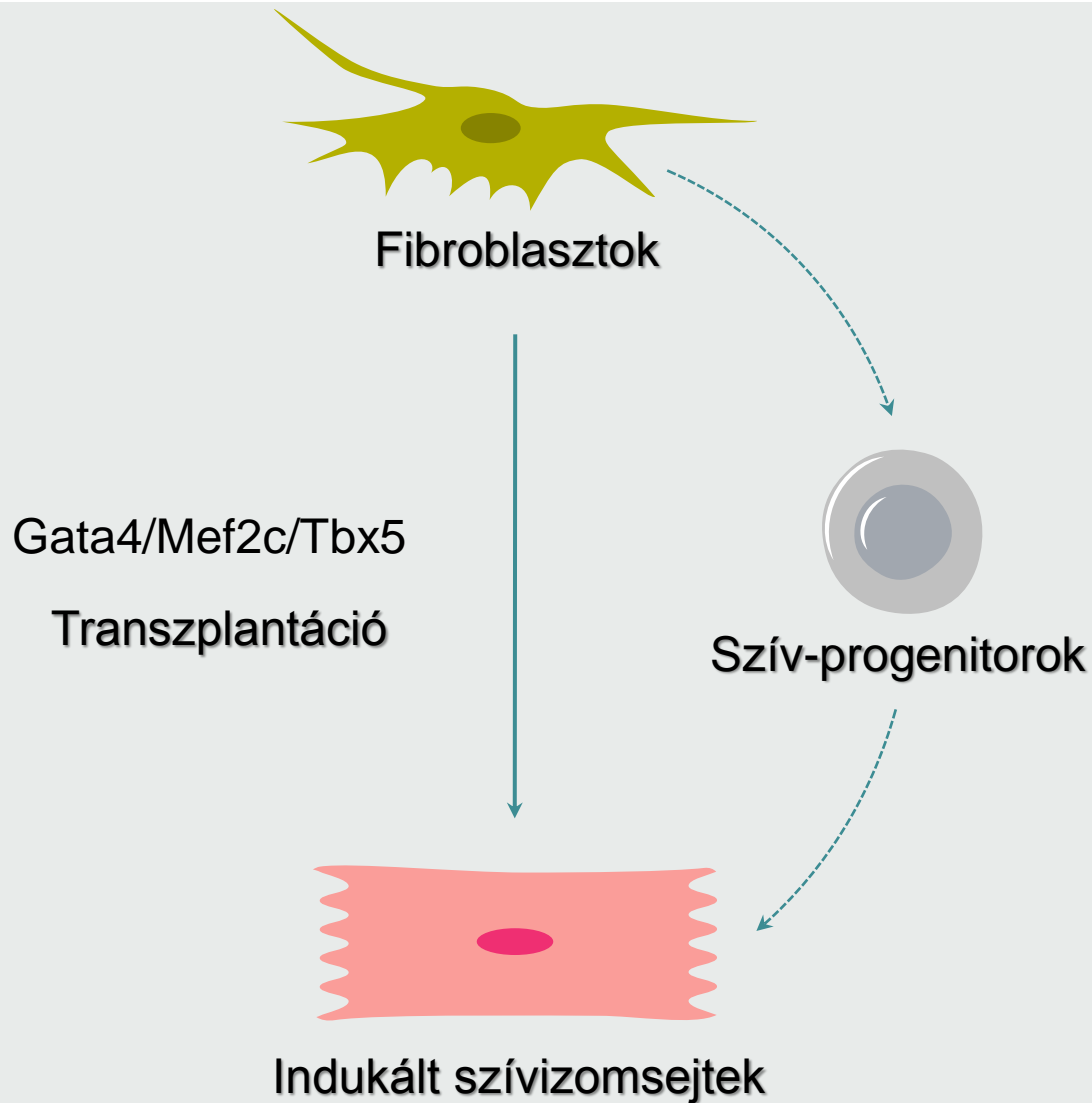
Mezenhimális őssejtek (MSCs)

- Korai megfigyelések: Y kromoszóma a női szívet kapott férfi páciensek szívizomzatában
- A B-7 és MHC II molekulák hiánya – nincs kostimuláció
- Csontvelői jelenlét
- Izomsejtekké, simaizomsejtekké és endotel sejtekké differenciálódhatnak

Az MSC-ek sejtes jellemzői

- Nkx2.5/Csx, GATA-4, és MEF2C szív-TF expresszió
- CXCR4+/Sca-1+/lin–/CD45– mononukleáris sejtfrakció (MNC) egérben és
- CXCR4+/CD34+/AC133+/CD45–MNC frakció emberben
- Válaszként SDF-1-CXCR4–, HGF-c-Met–, és LIF-LIF-R stimulációra a szívizomba vándorolnak.

iPS újraprogramozás szívizom-regenerációra



A regenerációs folyamat összetevői

- Differenciálódás vagy fúzió: bizonytalan a sejtek eredetének megállapítása
- Parakrin hatás: sejtosztódás indukciója
- A szívizom saját repair folyamatainak indukciója

Háromdimenziós szívizom- regeneráció – Tissue engineering

- Szívizom-mátrix
- Elektromechanikus kapcsolódás
- Erőteljes és stabil összehúzódás elviselése
- Funkcionális érellátás

Regeneráció a perifériás érbetegség (PVD/PAD) gyógyításában

- Előfordulás: 3-10%
- Főként arterioszklerózis vagy az érgyulladás egyéb formája
- Klinikai formák:
 - Átmeneti sántítás: korai mérsékelt tünet
 - Súlyos végtag vérellátási zavar: kiterjedt izomszövetvesztés kifekélyződéssel, a végtag-amputáció fokozott veszélye

Regeneratív eljárások PVD-ben

- Az arterioszklerózis mértékének csökkentése
- Terápiás angiogenezis – csontvelői progenitorok, keringő endotél-progenitorok vagy MSC sejtek használata
- Helyi vagy szisztémás bejuttatás

Összefoglalás

- A szívizom regenerációja során egyidejűleg van szükség a (1) különböző specifikációt mutató szívizomsejtek (2) ér-endotél sejtek és (3) ér simaizomsejtek regenerálására, az igénybevételi megterheléshez való alkalmazkodás és megfelelő 3D szerkezet kialakításával együtt.
- Ezt a többirányú regenerációs képességet a MSC sejtek megfelelően hordozzák, ugyanakkor csontvelői eredetű hemopoetikus és endotél előalakok szintén részt vehetnek a szívizom és ér-regenerációban.