

# ΖΩΗ

Οι επικεφαλής των έξι επιστημονικών ομάδων στην Ελλάδα εξηγούν τα «κλειδιά»; τους στόχους και την πορεία των ερευνών τους πάνω στα βλαστοκύτταρα

## Εχουν τον έλεγχο των πιο κρυφών κυττάρων σου

Της ΝΕΚΤΑΡΙΑΣ ΚΑΡΑΚΩΣΤΑ

**Εργαστήριο Βιολογίας Βλαστικών Κυττάρων - Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμινγκ»**

■ **Το «κλειδί»:** Τα νευρικά βλαστικά κύτταρα, η γένεση και η διατήρησή τους.

■ **Στόχος:** Οι «προσωπικές» θεραπείες, που θα στοχεύουν είτε στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες (όπως η νόσος Αλτσχάιμερ) και τα τραύματα του νευρικού συστήματος είτε στη θανάτωση των καρκινικών βλαστικών και διαφοροποιημένων κυττάρων που βρίσκονται μέσα σε καρκίνους.

■ **Η έρευνα:** Από τη βασική έρευνα μελετάμε τους γενετικούς, επιγενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που καθορίζουν το δυναμικό ενός βλαστικού κυττάρου. Το δεύτερο σκέλος είναι οι επιγενετικοί παράγοντες που «κλειδώνουν» την ταυτότητά του, ενώ σε τρίτο στάδιο ερευνούμε την αποδιαφοροποίηση από ήδη διαφοροποιημένα νευρικά κύτταρα πίσω σε νευρικά βλαστικά και άλλους τύπους κυττάρων που μοιάζουν με τα εμβρυονικά, επισημαίνει η συντονίστρια δρ Ευμορφία Ρεμππούτσικα, προσθέτοντας πως το τελευταίο κομμάτι της έρευνας εστιάζεται στις εφαρμογές αυτών των πληθυσμών κυττάρων: «Ενας τρόπος είναι να τα σημάζουμε με γονίδια - «μάρτυρες» (π.χ. μια φοριζοσάα πρωτεΐνη) ώστε να μπορεί ο γιατρός -μετά τη μεταμόσχευση- να τα παρακολουθεί. Επιπλέον, υπάρχει η δυνατότητα «θανάτωσης» των κυττάρων σε περίπτωση που κάτι δεν πάει καλά. Πρόκειται για τα λεγόμενα «γονίδια αυτοκτονίας», που μπορούν να εκφράζονται στα μεταμοσχευμένα κύτταρα τα οποία ο γιατρός έχει τη δυνατότητα να σκοτώσει χρη-

γώντας εξωγενές φάρμακο, ώστε να αποφευχθούν περαιτέρω επιπλοκές. Επόμενο κομμάτι είναι η υπερέκφραση γονιδίων που μπορούν να σκοτώσουν καρκινικά κύτταρα. Ενα από τα γονίδια αυτά είναι το TRAIL. Προσπαθούμε να δημιουργήσουμε μια συνεχή πηγή έκφρασής του σε νευρικά βλαστικά κύτταρα γιατί έχει βρεθεί ότι πηγαίνει γύρω-γύρω από τα γλοιώματα. Πηγαίνοντας εκεί και εκκρίνοντας συνεχώς αυτούς τους παράγοντες θα μπορούσαν να εξολοθρεύουν τους καρκίνους επιτόπου».

**Ανοσολογικό Κέντρο - Νοσοκομείο «Αγίος Σάββας»**

■ **Το «κλειδί»:** Τα μεσεγχυματικά κύτταρα. Πρόκειται για βλαστοκύτταρα ενήλικα, που προέρχονται είτε από το μυελό των οστών είτε από αίμα του ομφάλιου λώρου.

■ **Στόχος:** Μπορούν να δώσουν όλους σχεδόν τους ιστούς, καρδιομυοκύτταρα, οστεοκύτταρα, ηπατικά κύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα, νευρικά κύτταρα και άλλα. Επίσης ίσως μελλοντικά χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων.

■ **Η έρευνα:** Κλινική μελέτη σε ασθενείς με εμφράγματα μας έδειξε ότι η έγχυση μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων στο σημείο της βλάβης φέρνει πολύ καλά αποτελέσματα και επιπλέον βελτίωση του ρυθμού της καρδιάς σε περίπτωση αρρυθμίας. «Σε μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα από τον ομφάλιο λώρο εξετάζουμε τις δυνατότητες απομόνωσής τους και τον τρόπο με τον οποίο επιδρούν σε αυτά ορισμένα γονίδια. Τα μεσεγχυματικά κύτταρα παρουσιάζουν και ανοσοκατασταλτική ιδιότητα και μελλοντικά ίσως να μπορούσαν να αποτελέσουν μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για τα αυτοάνοσα νοσήματα», εξηγεί ο δι-

ευθυντής του Κέντρου κ. Μιχάλης Παπαμιχαήλ και πρόεδρος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανοσοθεραπείας Κατά του Καρκίνου και προσθέτει: «Η προκλινική βασική έρευνα με πειραματόζωα περιλαμβάνει υπερέκφραση στα μεσεγχυματικά κύτταρα των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την ανοσοκαταστολή, για να χρησιμοποιηθούν κλινικά εκεί όπου τα μεσεγχυματικά κύτταρα από μόνα τους δεν μπορούν να αποδώσουν ή για να έχουμε καλύτερο αποτέλεσμα με λιγότερα κύτταρα. Τα μεσεγχυματικά κύτταρα που απομονώνονται από τον ομφάλιο λώρο μπορούν να διατηρηθούν για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα σε τράπεζες αίματος για τη μελλοντική τους χρήση εάν ιατρικοί λόγοι το επιβάλλουν. Ο λόγος που το κέντρο δεν ασχολείται με τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα είναι ότι προκαλούν τερατώματα (ένα είδος καρκίνου) και είναι δυνατή η αποβολή τους από τον οργανισμό γιατί είναι αλλογενή (ξένα)».

**Ιδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών - Τομέας Αναπτυξιακής Βιολογίας - Κέντρο Βασικής Έρευνας**

■ **Το «κλειδί»:** Η δημιουργία ινσουλινοπαραγωγών κυττάρων και τα νευρικά κύτταρα.

■ **Στόχος:** Η ομάδα ξεκίνησε το ερευνητικό της έργο πριν από περίπου τέσσερα χρόνια και σήμερα «τρέχει» δύο βασικά projects: Τη μετατροπή εμβρυονικών βλαστικών κυττάρων σε ινσουλινοπαραγωγά κύτταρα για την αντιμετώπιση του διαβήτη και τη δημιουργία νευρικών κυττάρων με συγκεκριμένες ιδιότητες για τη θεραπεία νευροεκφυλιστικών παθήσεων και τραυματίων της σπονδυλικής στήλης.

■ **Η έρευνα:** Η ομάδα έχει πετύχει



Με τα νευρικά βλαστοκύτταρα ασχολείται το Εργαστήριο Κυτταρικής και Μοριακής Νευροβιολογίας του Ινστιτούτου Παστέρ.



Τα ποντίκια αποτελούν χρήσιμα μοντέλα ανθρώπινων ασθενειών, καθώς παρουσιάζουν μεγάλες ομοιότητες με τον άνθρωπο.



Η ομάδα του Τομέα Αναπτυξιακής Βιολογίας του ΙΙΒΕΑΑ. Από αριστερά: Μ. Γκούτση, Μ. Μπάμης, Α. Γαβαλάς, Γ. Σεραφειμίδης, Μ. Ιωάννου.



Κλεισμένοι μέσα σε εργαστήρια...



...και σκυμμένοι πάνω από μικροσκόπια, οι Έλληνες επιστήμονες ερευνούν τα «πολλά υποσχόμενα» βλαστοκύτταρα.

τη δημιουργία ινσουλινοπαραγωγών κυττάρων από εμβρυονικά βλαστοκύτταρα ποντικού, τα οποία μάλιστα αποκρίνονται στην παρουσία γλυκόζης με έκκριση ινσουλίνης. Τα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν στο επιστημονικό περιοδικό «Stem Cells» και η έρευνα έχει προσελκύσει χρηματοδότηση από το αμερικανικό Juvenile Diabetes Research Foundation.

«Τωρινός μας στόχος είναι να δημιουργήσουμε όσο το δυνατόν μεγαλύτερο πληθυσμό ινσουλινοπαραγωγών κυττάρων», σημειώνει ο ερευνητής δρ Γιάννης Σεραφειμίδης, ενώ ο επικεφαλής της ομάδας δρ Αντώνης Γαβαλάς σχολιάζει: «Για ασθενείς όπως ο διαβήτης υπάρχουν δύο δρόμοι, η μία είναι η κυτταρική υποκατάσταση, να βάλουμε δηλαδή καινούργια ινσουλινοπαραγωγά κύτταρα στον οργανισμό, και η άλλη είναι να ενεργοποιήσουμε τα ενδογενή κύτταρα που υπάρχουν ήδη στο πάγκρεας, ώστε να πολλαπλασιαστούν γρήγορα και να αναπληρώσουν μόνα τους την έλλειψη».

Το δεύτερο project ασχολείται με τη διαφοροποίηση εμβρυονικών βλαστοκυττάρων «σε νευρικά βλαστοκύτταρα και νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος ή στη διαλεύκανση των μηχανισμών δημιουργίας τους», σημειώνει η ερευνητρια δρ Μίνα Γκούτση. Η έρευνα αυτή δημοσιεύθηκε στο επιστημονικό περιοδικό «Stem Cells» και έχει προσελκύσει χρηματοδότηση από το βρετανικό Wellcome Trust. Οδηγό και στις δύο περιπτώσεις αποτελούν οι αναπτυξιακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στον προσδιορισμό κάθε ιστού κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η έρευνα γίνεται σε εμβρυονικά βλαστοκύτταρα ποντικού, «σύντομα όμως», τονίζει ο δρ Γαβαλάς, «θα ξεκινήσει η μεταφορά όλων όσων έχουμε μάθει σε ανθρώπινα βλαστοκύτταρα».

**Εργαστήριο Κυτταρικής και Μοριακής Νευροβιολογίας - Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ**

■ **Το «κλειδί»:** Τα νευρικά βλαστικά κύτταρα.

■ **Στόχος:** Η μελέτη της βιολογίας τους για κλινικές εφαρμογές σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες και τραύματα του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης.

■ **Η έρευνα:** «Ξεκινήσαμε να μελετάμε πώς γεννιούνται οι νευρώνες κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου και συγκεκριμένα ποιοι είναι οι μηχανισμοί που συμμετέχουν στη ρύθμισή του πολλαπλασιασμού των νευρικών προγονικών κυττάρων, καθώς και αυτοί που συντονίζουν την έξοδο από τον κυτταρικό κύκλο και τη διαφοροποίησή τους σε νευρώνες. Ετσι ανακαλύψαμε ένα νέο μηχανισμό που χρησιμοποιούν τα νευρικά βλαστικά

κύτταρα για να διαφοροποιηθούν σε νευρώνες τόσο στο εμβρυϊκό στάδιο όσο και στο ενήλικο άτομο», τονίζει η διευθύντρια του εργαστηρίου η κ. Ρεβέκκα Μάτσα. «Στόχος μας είναι να αυξήσουμε το ποσοστό των νευρώνων που προκύπτουν από τη διαφοροποίηση των νευρικών βλαστοκυττάρων, ώστε να τα χρησιμοποιήσουμε για τη θεραπεία νευροεκφυλιστικών νοσημάτων», σημειώνει η ερευνητρια κ. Δήμητρα Θωμαΐδου. «Πώς το κάνουμε αυτό; Εισάγοντας συγκεκριμένα γονίδια στα νευρικά βλαστικά κύτταρα που βοηθούν τη διαφοροποίησή τους σε νευρώνες», εξηγεί η ίδια. Για την εισαγωγή των γονιδίων αυτών χρησιμοποιούνται ως οχήματα γενετικά μεταλλασμένοι ιοί. Σε επίπεδο μελλοντικών κλινικών εφαρμογών, η ομάδα του Παστέρ προσπαθεί να ενεργοποιήσει τα ενδογενή βλαστοκύτταρα

**Οι «προσωπικές» θεραπείες και η παραγωγή υγιών ιστών μεταξύ των φιλόδοξων προγραμμάτων**

του εγκεφάλου ενώ πραγματοποιεί και μεταμοσχεύσεις εμβρυϊκών και ενήλικων βλαστοκυττάρων σε πειραματόζωα για να αντικαταστήσει τα κύτταρα που καταστρέφονται μετά από νευροεκφυλιστική νόσο ή τραυματισμό. Οι μελέτες γίνονται σε ποντίκια τα οποία χρησιμεύουν ως μοντέλα ανθρώπινων ασθενειών και η ομάδα ελπίζει να μεταφέρει σύντομα τις μελέτες της σε ανθρώπινα βλαστοκύτταρα.

**Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας - Ιδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας**

■ **Το «κλειδί»:** Τα εμβρυονικά βλαστοκύτταρα.

■ **Στόχος:** Να μελετηθεί σε βάθος η ρύθμιση της γονιδιακής τους έκφρασης, ώστε να παραχθούν υγιείς ιστοί που θα αντικαταστήσουν τους κατεστραμμένους.

■ **Η έρευνα:** «Δουλεύουμε με τα αδιαφοροποίητα κύτταρα και μελετάμε τους παράγοντες που συντελούν στην πολυδυναμικότητά τους», εξηγεί η κ. Νίκη Κρετσόβαλη, επικεφαλής της ομάδας στην Κρήτη. «Η πρώτη συνιστώσα της πολυδυναμικότητας αυτής είναι ότι έχουν απεριόριστες δυνατότητες πολλαπλασιασμού. Η δεύτερη ότι από αυτά τα κύτταρα μπορούμε, με κατάλληλα μέσα και ουσίες, να σπρώξουμε τη διαφοροποίηση προς συγκεκριμένα μονοπάτια και να πάρουμε κύτταρα και ιστούς ικανούς να αντικαταστή-

σουν άλλους που έχουν καταστραφεί με τρόπο μη αναστρέψιμο», εξηγεί στον ΕΤ η κ. Κρετσόβαλη. «Η μελέτη των γενετικών παραγόντων γίνεται με τη χρήση μικροσυστοιχών DNA που δίνουν πληροφορίες για το μεταγραφικό πρότυπο διαφόρων σταδίων διαφοροποίησης των βλαστοκυττάρων, ώστε να τα χρησιμοποιήσουμε για τη θεραπεία νευροεκφυλιστικών νοσημάτων», σημειώνει η ερευνητρια κ. Δήμητρα Θωμαΐδου. «Πώς το κάνουμε αυτό; Εισάγοντας συγκεκριμένα γονίδια στα νευρικά βλαστικά κύτταρα που βοηθούν τη διαφοροποίησή τους σε νευρώνες», εξηγεί η ίδια. Για την εισαγωγή των γονιδίων αυτών χρησιμοποιούνται ως οχήματα γενετικά μεταλλασμένοι ιοί. Σε επίπεδο μελλοντικών κλινικών εφαρμογών, η ομάδα του Παστέρ προσπαθεί να ενεργοποιήσει τα ενδογενή βλαστοκύτταρα

Σε συνεργασία με την ερευνητική ομάδα του κ. Α. Χατζόπουλου (Πανεπιστήμιο Vanderbilt, ΗΠΑ) η ίδια ομάδα προσπαθεί επίσης να «κατευθύνει» τη διαφοροποίηση των εμβρυονικών βλαστοκυττάρων προς ενδοθηλιακά κύτταρα, εφαρμόζοντας εξαναγκασμένη και ρυθμιζόμενη έκφραση κρομμίων που πιθανολογούνται ως κυρίαρχοι ρυθμιστικοί παράγοντες. Πρόκειται για έναν τομέα με σημαντικές πιθανές ιατρικές εφαρμογές κυτταρικής θεραπείας καρδιαγγειακών ή κακοήθων ασθενειών.

**Εργαστήριο Βιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**

■ **Το «κλειδί»:** Τα εμβρυονικά βλαστοκύτταρα.

■ **Στόχος:** Η ανάπτυξη ιστών του καρδιαγγειακού συστήματος και αιμοποιητικών κυττάρων.

■ **Η έρευνα:** Σε αντίθεση με τις κατευθύνσεις του Παστέρ και του Φλέμινγκ, το Εργαστήριο του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων επικεντρώνεται στη μελέτη μηχανισμών διαφοροποίησης εμβρυονικών βλαστικών κυττάρων προς τη μεσοδερμική κατεύθυνση, από όπου μπορούν να προκύψουν μεταξύ άλλων ιστοί του καρδιαγγειακού συστήματος (εία μυϊκά, ενδοθηλιακά και καρδιομυοκύτταρα), καθώς και αιμοποιητικά κύτταρα. «Σήμερα είμαστε σε θέση να δημιουργούμε, κάτω από κατάλληλες συνθήκες in vitro, πληθυσμούς κυττάρων εμπλουτισμένους ως προς ενδοθηλιακά, αιμοποιητικά και καρδιομυοκύτταρα. Βασικός στόχος της έρευνας μας είναι η κατανόηση των μαριακών μηχανισμών που ελέγχουν την κατεύθυνση που θα πάρουν τα πολυδύναμα κύτταρα προς τους ιστούς αυτούς», σημειώνει ο επικεφαλής της ομάδας στην Κρήτη. «Η πρώτη συνιστώσα της πολυδυναμικότητας αυτής είναι ότι έχουν απεριόριστες δυνατότητες πολλαπλασιασμού. Η δεύτερη ότι από αυτά τα κύτταρα μπορούμε, με κατάλληλα μέσα και ουσίες, να σπρώξουμε τη διαφοροποίηση προς συγκεκριμένα μονοπάτια και να πάρουμε κύτταρα και ιστούς ικανούς να αντικαταστή-