

Θα μπορέσουμε να θεραπεύσουμε τις παθήσεις του εγκεφάλου;

Αισιόδοξα μηνύματα από τη μελέτη των βλαστοκυττάρων

Παράγω νευρώνες, άρα υπάρχουν, θα μπορούσαμε να πούμε, παραφράζοντας τον Καρτέσιο. Με την ανακάλυψη ότι νέοι νευρώνες γεννιούνται εφ' όρου ζωής από τα βλαστοκύτταρα που ενυπάρχουν στον ενήλικο εγκέφαλο κατέρρευσε ένα κεντρικό δόγμα που διακατείχε τις σύγχρονες νευροεπιστήμες από τα τέλη του 19ου αιώνα, ότι δηλαδή η δημιουργία νευρώνων παύει οριστικά μετά τη γέννηση. Παρ' ότι η κατανόηση της φυσιολογικής λειτουργίας της ενήλικης νευρογένεσης παραμένει πρόκληση για τους ερευνητές, η εκασία ότι μπορεί να κρύβει ανεξερεύνητες δυνατότητες για ανάκαμψη του εγκεφάλου έπειτα από νευροεκφυλιστική πάθηση ή τραυματισμό αναπέρωσε τις ελπίδες για νέες θεραπείες.

Η ιδέα για τη χρησιμοποίηση βλαστοκυττάρων με σκοπό την αντικατάσταση κατεστραμμένων κυττάρων ή οργάνων ενός οργανισμού και τη θεραπεία ανιάτων σήμερα νόσων καλλιεργείται την τελευταία δεκαετία. Αν όμως τα βλαστοκύτταρα μπορούν να βοηθήσουν στην αναδιουργία κατεστραμμένων οργάνων, όπως η καρδιά, το πάγκρεας ή το νεφρό, μπορούν εξίσου να ανασυνθέσουν τα απορρυθμισμένα δίκτυα του συνθετότερου οργάνου της φύσης, του ανθρώπινου εγκεφάλου, και να βοηθήσουν στην επανάκτηση των χαμένων κινητικών, αισθητηρίων ή και νοητικών λειτουργιών μας; Μήπως η άποψη ότι με λίγα κύτταρα, τις ιδιότητες των οποίων δεν έχουμε ακόμη διαλευκάνει πλήρως, θα μπορέσουμε να θεραπεύσουμε εγκέφαλο που νοσεί είναι πολύ απλοϊκή; Προφανώς η απάντηση στο ερώτημα αυτό δεν είναι μία και μοναδική: η αποτελεσματικότητα τέτοιων θεραπειών, οι οποίες εφαρμόζονται σε πειραματικό στάδιο, εξαρτάται από το είδος και την έκταση της βλάβης. Και ενώ για την επιδιόρθωση του εγκεφάλου οι προοπτικές μοιάζουν πιο μακρινές, για βλάβες της σπονδυλικής στήλης ήδη διαφαίνονται στον ορίζοντα οι πρώτες κλινικές δοκιμές.

Η γέννηση νέων νευρώνων στην ενήλικη ζωή

Σε σύγκριση με τα περισσότερα περιφερικά όργανα που έχουν κάποιες, έστω περιορισμένες, δυνατότητες αναγέννησης και επιδιόρθωσης, ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός που απαρτίζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα μειονεκτούν σοβαρά. Η έλλειψη αξιόλογων αναγεννητικών ιδιοτήτων έχει τη ρίζα της στην πολυπλοκότητα του ενήλικου εγκεφάλου και στην αναγκαιότητα για ακρίβεια και πιστότητα στη συνδεσμολογία

των νευρωνικών δικτύων. Αντίθετα όμως με ό,τι θα ήταν αναμενόμενο η μικροαρχιτεκτονική του ενήλικου εγκεφάλου μεταβάλλεται διαρκώς, ιδιαίτερα σε δύο περιοχές που σχετίζονται αφενός μεν με την όσφρηση, αφετέρου δε με τις γνωστικές λειτουργίες της μνήμης και της μάθησης. Στις περιοχές αυτές παρατηρείται και η γέννηση νέων νευρώνων στην ενήλικη ζωή.

Πώς δημιουργούνται όμως οι νέοι νευρώνες; Γεννιούνται από τα βλαστοκύτταρα που υπάρχουν στον ενήλικο εγκέφαλο. Μάλιστα πρόσφατες μελέτες φανερώουν ότι η διαδικασία της νευρογένεσης εντείνεται έπειτα από νόσο ή τραυματισμό. Επομένως ο εγκέφαλος αντιδρά, προσπαθώντας να αναπληρώσει τα νεκρά κύτταρα με νέα υγιή και έτσι να ανακτήσει τις χαμένες λειτουργίες του. Στην προσπάθεια αυτή βρίσκεται αντιμέτωπος με τρία σοβαρά εμπόδια: πρώτον, τα νέα κύτταρα δεν μεταναστεύουν αρκετά ώστε να εποικίσουν την περιοχή ή τις περιοχές που έχουν υποστεί βλάβη. Δεύτερον, δεν επιβιώνουν ικανοποιητικά στο άρρωστο ή τραυματισμένο περιβάλλον ανάμεσα σε νεκρά ή άλλα εχθρικά κύτταρα. Τέλος, όσα επιβιώνουν δεν ενσωματώνονται επαρκώς στα ήδη υπάρχοντα νευρωνικά δίκτυα. Σήμερα οι νευροεπιστήμονες προσπαθούν να ανακαλύψουν νέους τρόπους προκειμένου να ενισχύσουν τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και την ενσωμάτωση των νέων κυττάρων στον τραυματισμένο εγκέφαλο. Από την έκβαση των ερευνών, που θα απαιτήσουν καιρό, εξαρτάται η ανακάλυψη νέων φαρμάκων. Η προσέγγιση αυτή, αν και βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο, φαίνεται πιο ρεαλιστική για την αντιμετώπιση καταστάσεων με οξείες βλάβες, όπως αυτές που παρατηρούνται στα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, ενώ για χρόνιες νευροεκφυλιστικές παθήσεις, όπως η νόσος του Parkinson, πιο ελπιδοφόρα εμφανίζεται η κυτταρική μεταμόσχευση.

Μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων

Εκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο υποφέρουν από τραυματισμούς του κεντρικού νευρικού συστήματος ή νευροεκφυλιστικές νόσους και ο αριθμός τους αυξάνεται καθώς επιμηκύνεται ο προσδόκιμος χρόνος ζωής. Υπολογίζεται ότι ως το 2030 περίπου ο μισός πληθυσμός της Ευρώπης και των ΗΠΑ θα πάσχει από κάποια ασθένεια του εγκεφάλου. Κοινό υπόβαθρο στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις και στους τραυματισμούς του νευρικού συστήματος αποτελεί η απώλεια νευρικών κυττάρων. Στη νόσο του Parkinson, για παράδειγμα, κα-



Ρεβέκκα Μάτσο
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΕΡΕΥΝΩΝ,
ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΑΣΤΕΡ

ταστρέφεται ειδική κατηγορία νευρώνων που παράγει την ουσία ντοπαμίνη, με συνέπεια να προκαλούνται κινητικές δυσλειτουργίες. Πιο εκτεταμένη καταστροφή παρατηρείται στη νόσο του Alzheimer με εκφυλισμό των νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού και επακόλουθο νοητικές δυσλειτουργίες και απώλεια μνήμης. Στους τραυματισμούς πάλι, όπως και στην πολλαπλή σκλήρυνση, καταστρέφονται τόσο οι νευρώνες όσο και τα κύτταρα που δημιουργούν τον μανδύα της μυελίνης η οποία περιβάλλει τους νευρώνες. Όταν καταστρέφεται η μυελίνη, ο εγκέφαλος δεν μπορεί να δίνει γρήγορα και σωστά εντολές στους περιφερικούς ιστούς ούτε να λαμβάνει από αυτούς και να επεξεργάζεται πληροφορίες. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ανθρώπινων νευροεκφυλιστικών ασθενειών, κατά κύριο λόγο της νόσου του Parkinson, σε ποντίκια αλλά και σε πιθήκους έχουν καταδείξει ότι παρατηρείται βελτίωση των λειτουργιών του εγκεφάλου μετά τη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Ωστόσο τα μεταμοσχευμένα κύτταρα αντιμετωπίζουν και πάλι σοβαρά προβλήματα διασποράς, επιβίωσης και ενσωμάτωσης στον εγκέφαλο του δέκτη, ενώ ελλοχεύει ο κίνδυνος εμφάνισης όγκων.

Σε μια προσπάθεια βελτίωσης της συμπεριφοράς των μεταμοσχευμένων κυττάρων πραγματοποιείται εισαγωγή «ξένων» θεραπευτικών γονιδίων με τη βοήθεια της γενετικής μηχανικής, προκειμένου να αποκτήσουν ιδιότητες που θα διευκόλυναν την ενσωμάτωσή τους στον εγκέφαλο του δέκτη. Με τη χρήση ειδικών γονιδίων γίνονται απόπειρες να κατασκευαστούν κύτταρα με αυξημένη ικανότητα παραγωγής νευρώνων μετά τη μεταμόσχευσή τους στον εγκέφαλο ή, αντίστοιχα, με αυξημένη ικανότητα παραγωγής μυελίνης ανάλογα με τη βλάβη που πρέπει να αποκατασταθεί. Σε μια άλλη προ-

σέγγιση εισάγονται στα βλαστοκύτταρα γονίδια ορισμένων παραγόντων που βοηθούν στην επιβίωση των ίδιων των μεταμοσχευμένων κυττάρων και, το κυριότερο, προστατεύουν από τον θάνατο τους νευρώνες του εγκεφάλου στην περιοχή της βλάβης. Οι προσπάθειες αυτές, στις οποίες συμμετέχει η ερευνητική ομάδα μας, φαίνεται να οδηγούν στο συμπέρασμα ότι συνδυαστικές θεραπείες με γενετικά τροποποιημένα κύτταρα που συγχρόνως διασφαλίζουν την παροχή και τη βιοδιαθεσιμότητα νευροτροφικών παραγόντων στον εγκέφαλο αποτελούν σήμερα την καλύτερη επιλογή.

Σημαντική πρόοδος επίσης έχει συντελεστεί στην επουλώση τραυμάτων της σπονδυλικής στήλης με μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Συχνά τέτοιοι τραυματισμοί οδηγούν σε μερική ή ολική παράλυση και σε οριστική απώλεια ζωτικών λειτουργιών. Λόγω της διάρθρωσής της, όσο ψηλότερα στη σπονδυλική στήλη βρίσκεται το τραύμα τόσο σοβαρότερη είναι η κατάσταση του ασθενούς. Έτσι σχετικά μικρής έκτασης αναγέννηση των τραυματισμένων νευρώνων μπορεί να μεταφραστεί σε μεγάλη βελτίωση για την ποιότητα ζωής του πάσχοντος. Τα αποτελέσματα με μεταμοσχεύσεις στον νωτιαίο μυελό πειραματοζώων είναι τόσο ενθαρρυντικά ώστε το επόμενο διάστημα αρχίζει στις ΗΠΑ η εφαρμογή των πρώτων κλινικών δοκιμών φάσης I/II στον άνθρωπο.

Ελπίδες και προοπτικές

Καθώς οι ερευνητές συνεχίζουν να μελετούν εις βάθος τη βιολογία των βλαστοκυττάρων και παράλληλα αποκρυπτογραφούν τα μυστικά του εγκεφάλου με ολοένα πιο εκλεπτυσμένες νευροφυσιολογικές μεθόδους και πρωτοποριακές απεικονιστικές τεχνικές, τόσο διανοίγονται προοπτικές για νέες θεραπείες. Τα μηνύματα που μεταδίδονται από τη μελέτη των βλαστοκυττάρων μας προειδοποιούν ότι δεν πρόκειται για ομοιογενή κατηγορία αλλά για πολλά διαφορετικά είδη κυττάρων που διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το δυναμικό πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης ανάλογα με το αναπτυξιακό στάδιο και τον ιστό από τον οποίο προέρχονται. Είναι προφανές ότι αναζητούνται ακόμη τα κατάλληλα κύτταρα, τα οποία με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για θεραπευτικούς σκοπούς. Ακόμη όμως και αν τελικά τα βλαστοκύτταρα δεν δώσουν λύση στη θεραπεία των νευροεκφυλιστικών νόσων και των τραυματισμών του κεντρικού νευρικού συστήματος, οπωσδήποτε θα μας έχουν διδάξει πολλά για την ανάπτυξη και τη λειτουργία του εγκεφάλου. ●