

Φροντιστήριο
Νευρικά Βλαστικά Κύτταρα: Φυσιολογική λειτουργία - Μελλοντικές
θεραπευτικές προοπτικές σε νευροεκφυλιστικές νόσους
Σ. Ταραβήρας, Καθηγητής
Εργαστήριο Φυσιολογίας

Βλαστικά κύτταρα Φυσιολογία των βλαστικών κυττάρων κατά την εμβρυογένεση και την ενήλικη ζωή. Ρόλος των βλαστικών κυττάρων στην ομοίωση ιστών και οργάνων. Εφαρμογές των βλαστικών κυττάρων στην Αναγεννητική Ιατρική.

Εκπαιδευτικοί στόχοι

Οι φοιτητές θα εξοικειωθούν με τις ακόλουθες έννοιες:

- Τι είναι βλαστικά κύτταρα (stem cells), ποιές είναι οι διαφορές τους με τα πρόδρομα κύτταρα (progenitor cells). Κατανόηση των εννοιών της αυτοανανέωσης, πολυδυναμίας, ολοδυναμίας.
- Βλαστικά κύτταρα στον ενήλικα. Παραδείγματα από τη συμμετοχή βλαστικών κυττάρων στην ομοίωση και φυσιολογική λειτουργία ιστών και οργάνων του ανθρώπου.
- Νευρικά βλαστικά κύτταρα κατά την εμβρυογένεση και ενήλικη ζωή.
- Νέες θεραπευτικές προοπτικές από τη χρησιμοποίηση νευρικών βλαστικών κυττάρων.

Κλινικά προβλήματα/εφαρμογές

Συζήτηση των θεραπευτικών προοπτικών της αναγεννητικής ιατρικής με έμφαση στη χρήση νευρικών βλαστικών κυττάρων σε νευροεκφυλιστικές νόσους.

Κλινικό περιστατικό

Ο κύριος Παπαδόπουλος είναι 40 ετών αρχιτέκτονας, ο οποίος ασχολείται με τον σχεδιασμό και κατασκευή βιομηχανικών κτηρίων. Η δουλειά του εστιάζεται στη δημιουργία πολύ λεπτομερών σχεδίων που πρέπει να γίνουν σε μια συγκεκριμένη κλίμακα. Κατά τον τελευταίο μήνα έχει αναπτύξει ένα μικρό τρέμουλο στο δεξί του χέρι, που του προκαλεί κάποια ενόχληση, αλλά δεν επηρεάζει την επαγγελματική του δραστηριότητα. Επίσης, έχει παρατηρήσει ότι τα γράμματα αλλά και τα σχέδια του έγιναν πολύ μικρότερα και προκαλούν κάποια προβλήματα στην εργασία του.

Ο οικογενειακός γιατρός του τον παρέπεμψε σε νευρολόγο. Η κλινική εξέταση από τον νευρολόγο ανέδειξε ακαμψία στις κινήσεις του δεξιού του χεριού. Επίσης παρατηρήθηκε ελαφρά επιβράδυνση στο βηματισμό του και μία ταλάντωση του δεξιού του χεριού κατά τη βάρδιση.

Ερωτήσεις

1. Από ποια νόσο είναι πιθανό να πάσχει ο ασθενής; Ποια η παθοφυσιολογική βάση της νόσου και ποια η υπάρχουσα φαρμακολογική θεραπεία;
2. Τι είναι τα βλαστικά κύτταρα; Κατανόηση των εννοιών της ολοδυναμίας, πολυδυναμίας, αυτοανανέωσης.
3. Υπάρχουν βλαστικά κύτταρα στο ενήλικο άτομο; Διαφορές και ομοιότητες εμβρυϊκών και ενήλικων βλαστικών κυττάρων.
4. Υπάρχουν νευρικά βλαστικά κύτταρα στον ενήλικα εγκέφαλο;
5. Πώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα βλαστικά κύτταρα στη θεραπεία; Τι είναι η Αναγεννητική Ιατρική;
6. Τι είναι τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (induced pluripotent stem cells, iPS) και ποια η χρήση τους στην Αναγεννητική Ιατρική;
7. Τι γνωρίζετε για τις προσπάθειες θεραπευτικής χρησιμοποίησης των νευρικών βλαστικών κυττάρων σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα όπως η νόσος του Πάρκινσον;

Νευροεκφυλιστικές ασθένειες: το παράδειγμα της νόσου του Πάρκινσον

Ένα εκατομμύριο άνθρωποι στις ΗΠΑ πάσχουν από τη νόσο του Πάρκινσον ενώ υπολογίζεται ότι μέχρι το 2030 ο μισός πληθυσμός της Ευρώπης και των ΗΠΑ θα νοσεί από κάποια νευρολογική διαταραχή, προκαλώντας ένα πολύ σοβαρό κοινωνικο-οικονομικό πρόβλημα. Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα διαθέτει μικρή ικανότητα επιδιόρθωσης μετά από απώλεια ή καταστροφή των κυτταρικών του συστατικών εξαιτίας ασθενειών ή τραυματισμών. Παρόλη τη σημαντική πρόοδο στη φαρμακολογική αντιμετώπιση ασθενειών του ΚΝΣ, η πλειοψηφία των συγκεκριμένων προσεγγίσεων έχει μικρή αποτελεσματικότητα. Οι τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις εστιάζονται στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων των ασθενειών αυτών (νευροεκφυλιστικών, εγκεφαλικών επεισοδίων, τραυματισμών), ενώ δεν υπεισέρχονται ουσιαστικά στην αντιμετώπιση των αιτιών που οδηγούν στη νευρολογική δυσλειτουργία, με αποτέλεσμα το περιορισμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η νόσος του Πάρκινσον περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Άγγλο γιατρό James Parkinson το 1817. Η νόσος του Πάρκινσον είναι η δεύτερη πιο συχνή νευροεκφυλιστική νόσος μετά τη νόσο Alzheimer. Προσβάλλει συνήθως άτομα 55-60 ετών σε ποσοστό 0.1-0.2%, το οποίο σε ηλικίες άνω των 65 ετών φτάνει στο 1-2%. Περίπου 10-15% των περιπτώσεων της νόσου χαρακτηρίζονται ως οικογενείς, ενώ για ορισμένες από αυτές έχουν εντοπιστεί τα γονίδια που εμπλέκονται στον παθογενετικό μηχανισμό.

Η νόσος του Πάρκινσον προκαλείται από τον εκφυλισμό των ντοπαμινεργικών νευρώνων του μεσεγκεφάλου. Η αιτιολογία της νόσου και ο μηχανισμός που οδηγεί στην παθογένεια παραμένουν άγνωστοι. Το κύριο παθολογικό εύρημα είναι ο κυτταρικός θάνατος νευρικών κυττάρων που χρησιμοποιούν το νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνη. Οι νευρώνες αυτοί εντοπίζονται στη μέλαινα ουσία και νευρώνουν μία άλλη περιοχή του εγκεφάλου, που ονομάζεται ραβδωτό σώμα. Η μέλαινα ουσία και το ραβδωτό σώμα απαρτίζουν μέρος του συστήματος των Βασικών Γαγγλίων, που έχει ως βασικό ρόλο την ρύθμιση της κινητικότητας. Με την απώλεια των νευρώνων της μέλαινας ουσίας και των νευρικών τους απολήξεων, δημιουργείται έλλειμμα μεταβίβασης του σήματος μέσω ντοπαμίνης, με αποτέλεσμα την κινητική δυσλειτουργία. Ένα άλλο χαρακτηριστικό των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον είναι οι ενδοκυτταρικές συσσωματώσεις κυστιδίων στα νευρικά κύτταρα, που καλούνται έγκλειστα Lewy.



Τα κυριότερα συμπτώματα των ασθενών με νόσο Πάρκινσον είναι: μυϊκός τρόμος, βραδυκινησία και αστάθεια. Ο τρόμος εντοπίζεται κυρίως στα άνω και κάτω άκρα. Συνοδεύεται συχνά από αλλαγές στη γραφή του ασθενούς και δυσκολίες στο χειρισμό μικρών αντικειμένων. Ως αποτέλεσμα αυτών ο ασθενής δυσκολεύεται σε καθημερινές δραστηριότητες όπως για παράδειγμα να κουμπώνει τα ρούχα του, να πλένει τα δόντια του κλπ. Οι κινήσεις των μυών γίνονται δύσκολες λόγω δυσκαμψίας των μυών, η οποία δεν οφείλεται σε απώλεια δύναμης των μυών αλλά σε απώλεια ελέγχου τους. Οι

ασθενείς χάνουν την ικανότητα να κινούνται απότομα ή ζωηρά και αυτόματα, ενώ παρουσιάζουν απώλεια στην ισορροπία και στο συντονισμό τους. Αν και οι κινητικές διαταραχές είναι το εμφανές σύμπτωμα, η νόσος προκαλεί πολύ πιο εκτεταμένες δυσλειτουργίες και εκφυλίσεις.

Οι σύγχρονες φαρμακολογικές θεραπείες εστιάζονται στη συμπτωματική θεραπεία και περιλαμβάνουν τη χορήγηση φαρμάκων για την αύξηση της ντοπαμινεργικής ενεργότητας (χορήγηση ενός πρόδρομου μορίου που μεταβολίζεται σε ντοπαμίνη, αγωνιστές της ντοπαμίνης, αναστολείς της μονο-άμινο-οξειδάσης) καθώς και αντιχολινεργικά φάρμακα. Οι φαρμακολογικές θεραπείες αντιμετωπίζουν ορισμένα από τα συμπτώματα της νόσου, δεν θεραπεύουν όμως την εξελισσόμενη νόσο, που οδηγεί σε απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Θεραπευτικές προσεγγίσεις που προσβλέπουν στην υποκατάσταση των κατεστραμμένων ντοπαμινεργικών κυττάρων με τη χρησιμοποίηση βλαστικών κυττάρων αναμένεται να αποτελέσουν στο μέλλον μια εναλλακτική θεραπευτική λύση.

Βλαστικά κύτταρα

Ως **βλαστικά κύτταρα** ορίζουμε τα κύτταρα τα οποία: α) διαθέτουν δυνατότητα αυτοανέωσης, «απεριόριστου» δηλαδή πολλαπλασιασμού και διατήρησης της αδιαφοροποίητης «κατάστασης», β) δεν εμφανίζουν μορφολογική διαφοροποίηση και γ) οι απόγονοι τους είναι είτε βλαστικά κύτταρα είτε κύτταρα που πρόκειται να διαφοροποιηθούν.

Κατά την εμβρυογένεση, η εσωτερική κυτταρική μάζα (ICM, inner cell mass) της βλαστοκύστης αποτελείται από μία ομάδα βλαστικών κυττάρων που συνεισφέρουν σε όλους τους ιστούς του εμβρύου. Τα **εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα** (Embryonic stem cells) προέρχονται από κύτταρα της εσωτερικής κυτταρικής μάζας και οι απόγονοί τους είναι σε θέση να σχηματίσουν όλους τους κυτταρικούς τύπους του εμβρύου, υποστηρίζοντας την ανάπτυξη του οργανισμού.

Μερική διαφοροποίηση των εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων της εσωτερικής κυτταρικής μάζας έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία του εξωδέρματος, το οποίο με τη σειρά του παράγει το νευροεξώδερμα και την επιδερμίδα. Το νευροεξώδερμα είναι ο προγονικός ιστός του νευρικού συστήματος που περιέχει μια πιο ειδικευμένη ομάδα βλαστικών κυττάρων, τα **Νευρικά Βλαστικά Κύτταρα**. Τα Νευρικά Βλαστικά Κύτταρα έχουν την ικανότητα αυτοανανέωσης και μπορούν να διαφοροποιηθούν σε νευρικά, γλοιακά κύτταρα και ολιγοδενδροκύτταρα. Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) δημιουργείται από ένα μικρό αρχικά αριθμό «πλαστικών» κυττάρων τα οποία κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης προσλαμβάνουν διαφορετικές ταυτότητες ανάλογα με την περιοχή στην οποία βρίσκονται (regional identities) και δημιουργούν διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους συνεισφέροντας στη δημιουργία των διαφορετικών τμημάτων του φλοιού.

Κατά την ενήλικη ζωή, βλαστικά κύτταρα έχουν ταυτοποιηθεί σχεδόν στο σύνολο των ιστών και συμμετέχουν στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού και στην επιδιόρθωση/αντικατάσταση κυττάρων των ιστών και οργάνων. Τα σωματικά βλαστικά κύτταρα (ενήλικα βλαστικά κύτταρα ή ιστοειδικά βλαστικά κύτταρα) απαιτούνται ιδιαίτερα σε ιστούς με αναγεννητική ικανότητα, έχουν περιορισμένο διαφοροποιησιακό

δυναμικό και έτσι οι απόγονοί τους διαφοροποιούνται σε κύτταρα ενός συγκεκριμένου ιστού ή οργάνου.

Για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα πιστευόταν ότι το νευρικό σύστημα αποτελείται μόνο από πλήρως διαφοροποιημένα νευρικά κύτταρα. Ο Gould και συνεργάτες του το 1999 εντόπισαν κύτταρα με μιτωτική ενεργότητα **στον ενήλικα εγκέφαλο**. Τα νευρικά βλαστικά κύτταρα μπορούν να δώσουν γένεση σε νευρικά και γλοιακά κύτταρα και εντοπίζονται στην υποκοιλιακή περιοχή του φλοιού του ενήλικου εγκεφάλου και την υποκοκκιδώδη στοιβάδα της οδοντωτής έλικας του ιπποκάμπου.

Τα νευρικά βλαστικά κύτταρα μπορούν να απομονωθούν και να καλλιεργηθούν *in vitro*, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία νευρικών σφαιρικών μαζών που ονομάζονται **νευρόσφαιρες** και είναι εμπλουτισμένες σε νευρικά βλαστικά κύτταρα, τα οποία μπορούν να διαφοροποιηθούν σε νευρικά κύτταρα, αστροκύτταρα και ολιγοδενδροκύτταρα.

Το 2006 οι Takahashi και Yamanaka κατάφεραν ένα σημαντικό επίτευγμα: τον «επαναπρογραμματισμό» ενήλικων ινοβλαστών, τόσο στο ποντίκι όσο και στον άνθρωπο, με τρόπο ώστε να αποκτήσουν χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά των ανθρώπινων εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων (hES). Αυτό έγινε εφικτό μετά από εκτοπική έκφραση, με τη βοήθεια ιικών φορέων, τεσσάρων γονιδίων που κωδικοποιούν τους μεταγραφικούς παράγοντες πολυδυναμίας, Oct4, Sox2, Klf4 και το c-myc. Τα κύτταρα που προέκυψαν ονομάστηκαν **επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (iPS)**. Μία σειρά μελετών έχει δείξει ότι τα επαγόμενα βλαστικά κύτταρα είναι παρόμοια με τα εμβρυϊκά πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα. Η χρησιμοποίηση των κυττάρων αυτών μπορεί να ξεπεράσει προβλήματα που σχετίζονται με την ανοσολογική απόρριψη. Επιπλέον η δημιουργία iPS κυττάρων από ασθενείς με νευροεκφυλιστικές ασθένειες, πχ. πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση (amyotrophic lateral sclerosis/ALS), νωτιαία μυϊκή ατροφία (spinal muscular atrophy/SMA) αλλά και από ασθενείς που πάσχουν από διάφορες γενετικές ασθένειες με Μεντελική ή πιο σύνθετη κληρονομικότητα μπορεί να συντελέσει στην δημιουργία κυτταρικών μοντέλων για ανθρώπινες νόσους που θα διευκολύνουν την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που ενέχονται στην παθογένεια των ασθενειών αυτών και θα επιτρέψουν τη δοκιμή νέων θεραπειών.

Η ανάπτυξη μεθόδων παραγωγής και διαφοροποίησης εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων καθώς και η δημιουργία επαγόμενων βλαστικών κυττάρων από διαφοροποιημένα κύτταρα ενήλικων ιστών άνοιξαν νέες προοπτικές για την **Αναγεννητική Ιατρική** μέσω ανάπτυξης καινοτόμων θεραπειών κυτταρικής υποκατάστασης. Η θεραπεία με κυτταρική υποκατάσταση παρουσιάζεται κατάλληλη για την αντιμετώπιση των νευροεκφυλιστικών ασθενειών και των τραυματισμών του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης. Ένα εκατομμύριο άνθρωποι στις ΗΠΑ έχει διαγνωστεί ότι πάσχουν από τη νόσο του Πάρκινσον ενώ υπολογίζεται ότι μέχρι το 2030 ο μισός πληθυσμός της Ευρώπης και των ΗΠΑ θα νοσεί από κάποια νευρολογική διαταραχή. Διαφαίνεται λοιπόν ότι η ανάπτυξη νέων θεραπειών για την αντιμετώπιση των νευρολογικών διαταραχών και οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που βασίζονται στα βλαστικά κύτταρα παρουσιάζονται ιδιαίτερα ελπιδοφόρες. Πρόσφατα δόθηκε άδεια για τη πραγματοποίηση κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους για τη χρησιμοποίηση βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία τραυματισμών του νωτιαίου μυελού, την επιδιόρθωση βλαβών του μυοκαρδίου και τη θεραπεία ασθενών με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση.