ŐSSEJTEK A KUTATÁSBAN ÉS AZ ORVOSI GYAKORLATBAN

Apáti Ágota–Uher Ferenc–Sarkadi Balázs

Az őssejtek típusai, forrásai
Szöveti (szomatikus) őssejtek a kutatásban és a gyógyításban
Az emberi test szöveti őssejtjei
Vérképző őssejtek
Mesenchymalis őssejtek
Mitől különleges egy szöveti őssejt?
A szöveti őssejtek plaszticitása és a terápia
Őssejt átültetés (csontvelő-átültetés) a klinikai gyakorlatban
Az őssejt átültetést szolgáló „donorbankok”
A köldökzsinórvér bank és a köldökzsinórvér egyéni eltevésének „legendái”
A mesenchymalis őssejtek (MSC-k) terápiás felhasználása
Pluripotens őssejtek a kutatásban és a gyógyításban
Embrionális őssejtek
Indukált pluripotens őssejtek
Emberi őssejtekből differenciált szövetek – idegsejtek, szívizom
Etikai kérdések
Források

„*Üdvözlégy, őssejt,* faragok fétist szavaimból a partján:
Üdvözlégy, Osztódásra Képes,
Üdvözlégy, Élet Teli Tartaléka,
Üdvözlégy, Génjeinkben Elraktározott Tudás,
Üdvözlégy, Test, Csodák Csodája –
nincs vers, mely gyógyulásnál méltóbb tárgyat örökíthetne meg!”

(Orbán Ottó: El Desdichado)

Orvosok és laikusok fantáziáját egyaránt régóta izgatja az életfontosságú szervek megújításának lehetősége, az ún. *helyreállító vagy regeneratív orvoslás.* A klinikai tevékenységet megalapozó kísérletes kutatások, biotechnológiai eljárások, genetikai felismerések és gyógyszerkutatási eredmények lehetővé tették, hogy a korábban gyakran halálos kimenetelű betegségek esetében is ma már a gyógyulás reményével avatkozhat be az orvos.

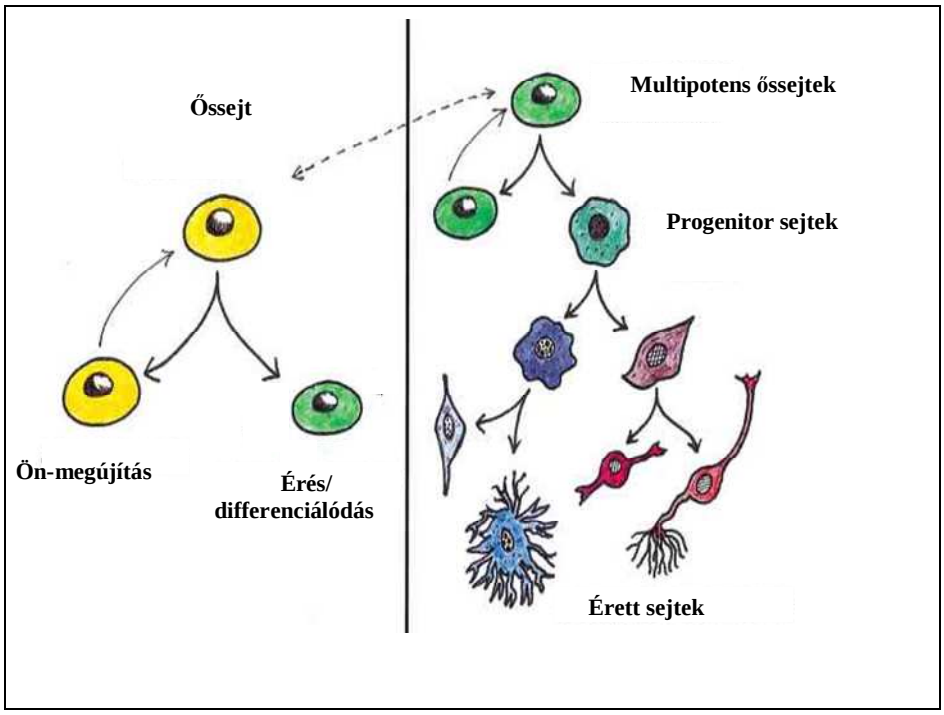
A molekuláris genetika és a génsebészet előretörése, a sejtek jellemző tulajdonságainak, fejlődésének és funkcióinak jobb megismerése újabb reményeket kelt ezen a téren. Ezeknek a reményeknek egyik legfontosabb tényezője a szervezetünket megújítani képes őssejtek egyre jobb megismerése. A saját őssejtek kiválogatása vagy létrehozása, genetikai módosítása különösen értékes gyógyászati eszközt jelenthet, mintegy forradalmi áttörést ígérve az orvoslásban.

A biotechnológiai ipar ígéretes területe az ún. *tissue engineering*, azaz a szövetek és szervek előállítása őssejtekből. A kutatások célja olyan szövetek előállítása, amelyeknek segítségével például a porc- vagy a csontnövekedés meggyorsítható, de akár szívbillentyűk, ízületek, porckorongok vagy egész szervek hozhatók létre, hogy azután beültetve átvegyék a beteg szövetek, szervek funkcióját.

Az őssejteknek alapvető szerepe lehet a *génterápiá*ban is. Az őssejtben a hibás gének egészségesre való lecserélésével, majd a kijavított őssejtek beültetésével genetikai, öröklődő jellegű betegek gyógyítása is lehetségessé válik. Az őssejtek hatékonyabb felhasználása érdekében ma a világban több száz kutatóintézetben és biotechnológiai vállalkozásban dolgoznak mindezen módszerek kifejlesztésén.

Az őssejtek típusai, forrásai

Az őssejtek az egyedfejlődés korai szakaszában megjelenő, de a felnőtt szervezetben is folyamatosan jelenlevő, korlátlan számú osztódásra és önmegújulásra képes, nem specializálódott sejtek. Az őssejtek *aszimmetrikus osztódás* révén egyrészt önmagukhoz hasonló sejteket képeznek, ugyanakkor elkötelezett utódsejteket is létrehoznak *(1. ábra).* Ennek megfelelően egyrészt meg tudják őrizni az őssejt jelleget, ugyanakkor széles körben képesek a szervezetnek a speciális funkciót ellátó testi sejtjeivé alakulni, differenciálódni.



1. ábra. Az őssejtek aszimmetrikus osztódása, érése

A fogantatáskor a magzatkezdemény még mindenre képes (totipotens) sejtekből áll. Az embrióban a sejtek már specializálódnak: idegsejtekké, izomsejtekké, bőrsejtekké stb.

alakulnak, mivel ez a feltétele a szövetek, szervek és testformák létrejöttének. Mindezek áraként a sejtek többsége elveszíti mindenre képes tulajdonságát. A magzati fejlődés során ugyanakkor, kis számban megmaradnak olyan nem specializálódott sejtek is, amelyeket szöveti őssejteknek nevezünk; ezek egész életünkben jelen vannak.

Totipotens őssejtnek nevezzük a valamennyi (embrionális és extraembrionális) szövet és szerv létrehozására képes sejteket. Így az emberben totipotens őssejt a megtermékenyített petesejt, valamint az első néhány osztódásban keletkezett őssejtek.

*Pluripotens*nek nevezzük azokat az őssejteket, amelyek extraembrionális szövet (pl. placenta) létrehozására már nem képesek, de mindhárom csíralemez sejtjeit létrehozhatják, és az ivarsejtek képzésére is alkalmasak. Ilyen őssejtek nyerhetők a korai (blastocystaállapotú) embrióból, ezeket embrionális őssejteknek nevezzük. Csak néhány éve tudjuk, hogy pluripotens őssejtek létrehozhatók már érett szöveti sejtekből is, ezeket indukált pluripotens őssejteknek (iPS) nevezzük.

*Multipotens*nek nevezi a szakirodalom azokat az őssejteket, amelyek már részlegesen elköteleződtek valamilyen szöveti differenciálódás irányában, és nem képesek ivarsejtek létrehozására. Ezekből még számos sejttípus kialakulhat, és nehezen különíthetők el az ún. *progenitor* (elődsejt) formáktól, amelyek már csak a szöveti sejttípusok néhány szűkebb vagy egyetlen formáját képesek létrehozni. Mind a multipotens őssejtek, mind a progenitorsejtek képesek arra az önmegújításra, amely megkülönbözteti az őssejteket a differenciálódott testi sejtektől. Többnyire ilyenek a szervezetünkben folyamatosan megtalálható és annak megújítását biztosító szöveti őssejtek.

A növények vagy alacsonyabb rendű állatok példájából jól ismerjük, hogy az élőlények teljes szervezete vagy akár sérült testrészei is teljes mértékben pótlódhatnak, helyreállítódhatnak. Erre alapozódik a növények vegetatív, például bujtással történő szaporítása, de közismert, hogy a félbevágott giliszta mindkét feléből újra felépülhet a teljes állat, a gyíkok, gőték farka vagy egész végtagja újra „kinőhet”. Az embereket évezredek óta foglalkoztatja, hogy ilyen „újranövesztés”, szerv- vagy szövetpótlás vajon nálunk is létrejöhet-e, azaz vannak-e bennünk is olyan rejtőző sejtek, amelyek képesek helyreállítani a testünket.

Ma már jól ismert, hogy a folyamatosan jelenlevő szöveti őssejtek a test javítómechanizmusaként szolgálnak, a specializált sejteket folyamatosan újraképzik, így részt vesznek a megújuló szervek (pl. a vér, a bőr, a tüdő vagy az emésztőrendszer) szöveteinek képzésében. Természetesnek vesszük, hogy a testünkön, főleg a bőrünkön keletkezett sérülések vagy a csonttörések begyógyulnak, a vérünk újraképződik, súlyos betegségek után is helyreáll a májunkat vagy a bélrendszerünket alkotó sejtek többsége, de akár a sérült érszakaszok is. Ennek alapja, hogy szöveti típusú, nagyrészt progenitor jellegű őssejtek nagy számban találhatók a csontvelőben, a bőrben, de a zsírszövetben vagy éppen a tejfogakban is. A születéskor a köldökzsinór vagy a belőle kinyert vér is jelentős mennyiségben tartalmaz szöveti őssejteket.

Ugyanakkor számos szövetünk vagy szervünk csak igen kevéssé képes újjáképződni – ilyenek a szívizomsejtek, de főleg az idegsejtek, így az ezeket ért sérülésekkel szemben meglehetősen védtelenek vagyunk. Ugyancsak kevés arra a lehetőség, hogy összetett

szerveink (pl. a vese, a tüdő, vagy teljes végtagjaink, csontrészeink) természetes módon pótlódhassanak. A viszonylag nem régen megismert pluripotens vagy multipotens őssejtek jelentenek arra reményt, hogy akár az emberi szervezetben is pótolhatók, helyreállíthatók legyenek ezek a szerveink.

Szöveti (szomatikus) őssejtek a kutatásban és a gyógyításban

Az embrionális fejlődés során három sejtréteg alakul ki: a külső sejtréteg (ectoderma) sejtjei a bőrt és az idegrendszert hozzák létre; a középső sejtrétegből (mesoderma) képződik a csontrendszer, az izmok és a vérképző rendszer; a belső sejtrétegből (endoderma) az emésztő- (gastrointestinalis) rendszer és a tüdőszövetek többsége alakul ki. A sorozatos osztódás során az őssejtek elveszítik azt a tulajdonságukat, hogy kifejlődhessen belőlük akár egy egész szervezet, differenciálódásuk során különböző funkciójú sejtekké válnak.

A szöveti őssejtek a csíralemezek szétválásakor jelennek meg, és egész életünk folyamán megtalálhatók a szervezetünkben. Belőlük pótlódnak a gyorsan regenerálódó szövetek (pl. a vér, a bőr, a bélhám) sejtjei, de kisebb mennyiségben minden szervünkben megtalálhatóak a szövetnek megfelelő őssejt típusok, amelyek korlátozott mennyiségben képesek az adott szervet regenerálni.

Az emberi test szöveti őssejtjei

A szervezetünkben igazából nagyon kevés szöveti őssejt van. A csontvelőben minden 10^5 magvas sejtből csak egy igazából vérképző (haematopoeticus) őssejt. Az ideg- és izomszövetben még megbecsülni sem tudjuk az idegi (neuronalis) és izomképző (myogen) őssejtek előfordulásának az arányát, részben mert igen kevés van belőlük, részben mert nagyon nehezen felismerhetők. Csak kevés őssejtet lehet morfológiailag megkülönböztetni a környezetétől.

Egy-egy szöveti őssejtnek az élete során nagyon sokféle „döntést” kell meghoznia a szervezetben. Az első és legfontosabb, hogy életben maradjon-e (szükség van-e rá), vagy elpusztuljon? Ha életben marad, milyen életutat válasszon? Osztódást vagy differenciálódást, helyben maradást vagy elvándorlást stb.? A folyamatosan megújuló szövetek (pl. a vér) fiziológiás működése naponta több száz milliárd új vörösvértestet és fehérvérsejtet igényel. Ráadásul a vérképző (haematopoeticus) őssejteknek a szervezetet érő stresszhelyzetekre (fertőzés, sérülés, tartós oxigénhiány stb.) is rugalmasan kell reagálniuk, növelve (vagy néha csökkentve) az érett vérsejtek számát a keringésben.

Aligha véletlen, hogy őssejt átültetés után éppen a vérképző rendszer regenerálódik a leggyorsabban és a legteljesebb mértékben a recipiens(ek) szervezetében. Ugyanakkor – és ez a másik véglet – az ún. állandósult szövetekben (pl. a központi idegrendszerben) található neuronalis őssejtek fiziológiás körülmények között szinte észrevehetetlenek. Felnőttkorban új idegsejtek csak kis számban és valószínűleg csak az agy bizonyos

területein (pl. a hippocampus, bulbus olfactorius) keletkeznek. A sérült vagy pusztuló idegsejtek pótlására általában nem vagy legfeljebb minimális mértékben képesek.

Vérképző őssejtek

A vérképző rendszer ún. sejtmegújulási rendszer, amelyben a sejtszám állandóságának fenntartásához a rövid életidejű, érett sejtek pusztulásának és pótlásának szigorú egyensúlya szükséges. Leegyszerűsítve, a vérképző rendszer három nagy részből áll: 1. vérképző (haematopoeticus) őssejtekből, amelyeknél a megőrzés, fenntartás a feladat, 2. egy nagy sejttömegből, amelyeknél a megsokszorozódás, és végül 3. az érő sejtekből, amelyeknél a differenciálódás dominál. Minden vérsejt végighalad e három lépcsőn, miközben differenciálódási képessége folyamatos szűkül, azaz egyre elkötelezettebbé válik valamelyik vérsejtfejlődési sor irányában. Ez az út – legalábbis egészen a közelmúltig így gondoltuk – szigorúan egyirányú, kijelölésében különböző mester-szabályozó gének (elsősorban transzkripciós faktorok), illetve azok kombinációi vesznek részt. Ma már egyértelmű, hogy a differenciálódási utak a vérképző rendszerben sincsenek mindig ilyen szigorúan meghatározva.

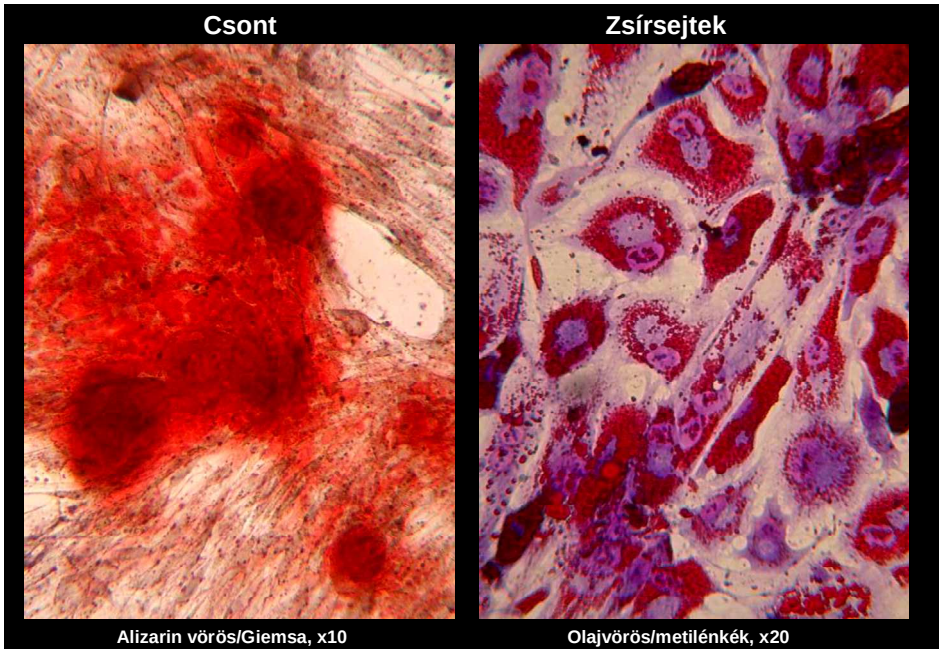
Mesenchymalis őssejtek

Először a csontvelőben mutatták ki, hogy a vérképző sejtek mellett egy másik, fibroblastszerű morfológiát mutató, a csontvelő stromaállományának kialakításában résztvevő sejtpopuláció is található. Ezeket ma mesenchymalis ős- vagy stroma sejtekként (MSC = mesenchymal stem cells) ismerjük. Kiderült, hogy az MSC-k nemcsak a csontvelőben, hanem gyakorlatilag minden szervünkben előforduló, multipotens szöveti őssejtek, amelyek elsősorban különböző mezodermalis eredetű sejtekké/szövetekké képesek differenciálódni. A csontvelőnél jóval könnyebben hozzáférhető forrásuk lehet például a zsírszövet vagy a köldökzsinór.

Mitől különleges egy szöveti őssejt?

A szöveti őssejtek – köztük az MSC-k – különleges képességei elsősorban epigenetikai állapotukra vezethetők vissza. Így az őssejtekben még jóval több gén hozzáférhető a kifejeződés számára, mint a véglegesen differenciálódott sejtekben. Ezt a jelenséget genetikai promiszkuitásnak is nevezik. Tehát egy szöveti őssejt sokféle genetikai program megvalósítására képes, és a döntés, hogy e lehetőségek közül melyik valósul meg, részben valószínűségi alapon, részben környezeti tényezők hatására történik.

A szöveti őssejtek közvetlen környezetéből, az ún. őssejt niche-ből érkező jelzések – morfogének, citokinek, kemokinek – jelentősen megváltoztatják az őssejtek differenciálódását. Az érés első szakasza a specializáció, amelynek során a folyamat még visszafordítható. Ezt követi a tényleges elköteleződés, ekkor már véglegessé válik, hogy adott körülmények között milyen testi sejt alakul ki az őssejtből *(2. ábra).*



2. ábra. Zsírszöveti eredetű MSC-k differenciálódása

A komplex, adaptív szabályozó rendszer biztosítja a szöveti őssejtek rendkívüli plaszticitását. Ez teszi lehetővé, hogy az őssejtek mindkét alapvető feladatuknak megfeleljenek. Fiziológiás körülmények között fenntartsák az adott szövet homeosztázisát, vagyis pótolják az öregedő, pusztuló sejteket, illetve sérülés esetén biztosítsák az érintett szövet regenerációját. Ugyanakkor a rendszerben fellépő minimális hiba is komoly patológiás következményekkel járhat. Az MSC-k könnyen a daganatok növekedését és metasztázis képzését elősegítő aktivált fibroblastokká vagy a különböző létfontosságú szervek (máj, lép, vese) fibrosisának kialakulásáért felelős myofibroblastokká alakulhatnak.

A szöveti őssejtek plaszticitása és a terápia

A regeneratív orvoslás célja a baleset vagy betegség következtében elpusztult sejteknek és szöveteknek őssejtek segítségével történő pótlása. Néhány évvel ezelőtt a szöveti őssejtek – köztük a vérképző őssejtek – plaszticitása még végtelennek tűnt. 1999 és 2005 között közel 500 olyan publikáció jelent meg, amely azt igazolta, hogy a haematopoeticus őssejtekből – megfelelő körülmények között – neuronok és gliasejtek, szívizomrostok, májsejtek, bélhámsejtek vagy akár inzulintermelő béta-sejtek is keletkezhetnek. Felcsillant tehát a remény, hogy öregedő, sérült vagy beteg szerveink, szöveteink a vérképző őssejtek segítségével előbb-utóbb megújíthatók lesznek.

A regeneratív medicinának erről a szöveti őssejtek plaszticitásán alapuló ágáról sajnos hamarosan kiderült, hogy a jelenség – bár kétségtelenül létező és biológiai szempontból rendkívül érdekes – igen ritka. Csontvelőtranszplantált betegek és kísérleti állatok

különböző szerveiben általában csak néhány, de legfeljebb 1-2%-nyi (máj, tüdő) donoreredetű sejtet lehet kimutatni. Terápiás hatás ilyen kevés sejttől pedig akkor sem várható, ha ezek a sejtek ténylegesen működőképesek is az érintett szervekben, illetve szövetekben.

Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy a csontvelőben a vérképző őssejteken a mesenchymalis őssejtekből álló sejtpopuláció is található. Az összes szöveti őssejt közül talán ezeknek a sejteknek a plaszticitása a legnagyobb. Ugyanakkor a két – haematopoeticus és stroma – őssejt populáció viszonya mindmáig tisztázatlan. A változatlanul nyitott kérdések és nehézségek ellenére a *ClinicalTrials.gov* szerint jelenleg is több mint 200 helyen folyik a csontvelői őssejtek klinikai kipróbálása különböző – nem vérképző rendszeri eredetű – sejtdegenerációval és/vagy -pusztulással járó betegségekben. Feltételezik, hogy ha az őssejtek nem képesek is a sérült vagy elpusztult sejtek közvetlen pótlására, indirekt úton – elsősorban az általuk termelt trofikus és antiapoptotikus faktorok révén – gátolhatják az érintett szöveti sejtek további pusztulását, illetve elősegíthetik az endogén, a beteg saját őssejtjeinek fokozott osztódásán és differenciálódásán alapuló regenerációt.

Ráadásul a mesenchymalis őssejtek immunszuppresszív és gyulladásgátló aktivitással is rendelkeznek, s ez szintén kedvezően befolyásolhatja a csontvelői őssejtekkel végzett kezelés(ek) eredményességét. Bár a megcélzott betegségek skálája igen széles, a neurodegeneratív kórképektől, gerincsérülésektől az izomdisztrófián és a tüdőfibrosison át a szívinfarktusig terjed, még az utóbbi – kétségtelenül legtöbbet vizsgált – esetben is csak nagyon korai tapogatózásokról beszélhetünk. Több száz, infarktuson átesett beteget kezeltek már világszerte csontvelői őssejtekkel, mégis változatlanul nyitott kérdés ezek esetleges hatékonysága.

A sokak – főként a betegek és hozzátartozóik – szerint nagyon lassú előrehaladás legfőbb oka az, hogy minden őssejtkezelés kockázatokkal is jár, amelynek nagyságát állatkísérletek alapján nem tudjuk pontosan felbecsülni. Nem tudjuk például, hogy a transzplantált csontvelői ős- és elődsejtek mikor indítanak el igazi szövetregenerációt, és mikor okoznak fibrosist a sérülés helyén vagy valamely életfontosságú szervben (tüdő, vese)? Nem képződnek-e ectopicus szövetek (pl. csontlemezek a szívizomban vagy a gerincvelőben) a beültetett sejtekből, súlyos működési zavarokat előidézve a szervezetben? Nem transzformálódnak-e az őssejtek a számukra idegen szöveti környezetben, azaz nem okoznak-e daganatot?

Allogén őssejtek alkalmazása esetén ráadásul immunológiai komplikációkkal, szöveti összeférhetetlenséggel is számolni kell, s ez szükségessé teheti a betegek folyamatos – a más szervtranszplantáltakéhoz hasonló – gyógyszeres immunszuppresszív kezelését. Ne feledjük, hogy a „hagyományos” csontvelő-transzplantáció négy évtizedes múltra tekint vissza, és még korántsem tekinthető tökéletes, minden részletében ismert, további finomításokat nem igénylő eljárásnak. Évekre van tehát még szükség, amíg eldől, hogy milyen, nem vérképző rendszeri eredetű betegsége(ke)t milyen típusú őssejtekkel és hogyan érdemes – érdemes-e egyáltalán szöveti őssejtekkel – kezelni, illetve gyógyítani?

Őssejtátültetés (csontvelő-átültetés) a klinikai gyakorlatban

Mind gyermek-, mind felnőttkorban felléphetnek olyan rosszindulatú vérképzőszervi és nyirokszervi betegségek, amelyekben az egyetlen ma ismert gyógyító eljárás az őssejt-transzplantáció. Akut mieloid és akut limfoid leukémiában az őssejt átültetés ma az első választandó kezelést jelentheti, a döntést azonban mindig a beteg állapotának, a betegség stádiumának és a beavatkozás veszélyeinek gondos mérlegelése előzi meg. Az őssejt átültetést súlyos kombinált immunhiány, egyéb végzetes veleszületett genetikai betegségek, valamint veleszületett vagy szerzett autoimmun betegségek esetén is alkalmazhatják.

Az őssejt beültetése előtt alkalmassá kell tenni a beteget annak befogadására. Megfelelő donor és beteg esetén a beteg speciális előkezelésben (kondicionálás) részesül. A kezelés célja a beteg saját vérképző rendszerének és immunrendszerének legyengítése vagy elpusztítása, alkalmassá téve ezáltal a beteget a donorsejtek befogadására.

Az utóbbi években a klinikai kutatások középpontjába kerültek a csontvelői vérképzést nem teljesen elpusztító transzplantációs előkezelésekkel kapcsolatos vizsgálatok. A stratégia alapja, hogy kevésbé toxikus szereket alkalmaz, és nem pusztítja el teljesen a csontvelői vérképzést. Ez a kondicionáló kezelés sem nélkülözi azonban az immunrendszer erőteljes legyengítését, mivel ez biztosítja a beadott donorsejtek megtapadását.

Őssejt átültetés végezhető saját (autológ), vagy más egyénből, donorból nyert (allogén) őssejtekkel. A transzplantációhoz szükséges szöveti őssejtek nyerhetők a csontvelőből, megfelelő előkezelés után a perifériás vérből vagy a köldökzsinórvérből.

Az allogén transzplantáció egyik altípusa a nem rokon donor sejtjeivel végzett transzplantáció, ennek során a donort, aki önként jelentkezett donációra, hazai vagy nemzetközi donor várólistán tartják nyilván. A beteg szöveti (HLA-) típusához keresik a megfelelő donort, majd újbóli beleegyezés, kivizsgálás és részletes immunológiai egyeztetések után kerül sor a transzplantálandó sejtek levételére és beadására. Egyre több új szöveti őssejt forrást ismerünk meg, ezek gyógyászati alkalmazása azonban még nincs megoldva.

Három jól ismert, a vérképző és az immunrendszer helyreállító terápiájában alkalmazott őssejt forrás a csontvelő, a perifériás vér és a köldökzsinórvér.

Csontvelő: A csontvelő főként vérképző őssejteket tartalmaz. A vérképző őssejtekből alakulnak ki elsősorban a vörösvértestek, a fehérvérsejtek, valamint a vérlemezkék. A csontvelői őssejtek nyerése altatásban vagy gyakrabban spinalis érzéstelenítésben, a hátsó csípőtövisekből, esetleg a szegycsontból történik.

Perifériás vér: Nagy dózisú kolóniastimuláló faktorral (CSF) végzett előkezelés hatására a csontvelőből nagy mennyiségű őssejt és elkötelezett elődsejt (progenitorsejt) kerül a perifériás vérbe. A transzplantációra alkalmas őssejtek gyűjtése a kezelést követően a keringő vérből történik.

Köldökzsinórvér: A köldökzsinórvér és az ebből nyerhető őssejtek gyűjtése közvetlenül az újszülött születését követően történik. A méhlepényben és a köldökzsinórban visszamaradt vér a szülés után orvosi hulladékként megsemmisítésre kerülne, amennyiben nem rendelkeznek az abból kinyerhető őssejtek megőrzéséről. A köldökzsinórvérből az őssejtek kiválaszthatók és életképesen megőrizhetők, gyakorlatilag fájdalom- és kockázatmentesen kinyerhetők. A folyékony nitrogénben tárolt őssejtek a későbbiekben bármikor felhasználhatók esetleges betegségek kezelése céljából.

Az őssejt átültetést szolgáló „donorbankok"

A *csontvelődonor-bankok* igazából virtuális bankok, hiszen hatalmas, számítógépes adatbázisok, amelyekben szerte a világon már több mint 10 millió önkéntes csontvelődonor adatait tárolják. A vállalkozó donoroknak egyetlen vérvétel alapján meghatározható mindazon paramétere, amely majd az őssejt átültetés alapját képezi.

A ma már szorosan összekapcsolt és egységesen működő nemzetközi hálózat lehetővé teszi, hogy egy adott beteg számára a hozzá lehető legközelebbi immunológiai (HLA-) típussal rendelkező donort a világ bármely részéről kiválaszthassuk, tőle a szükséges őssejteket ott helyben levehessék, és a készítményt akár más országban is a beteg rendelkezésére bocsássák.

A köldökzsinór vérbankok esetében közvetlenül a szöveti őssejteket tároljuk. A köldökzsinórvér-őssejtek a születés után a köldökzsinórban és a méhlepényben maradt vérből nyerhetők ki, és hosszú távon, évtizedekig tárolhatók mélyfagyasztva, folyékony nitrogént tartalmazó tárolókban. A felolvasztás után ezek a sejtek bizonyítottan megtartják őssejt tulajdonságaikat, és akár kutatási, akár gyógyítási célokra eredményesen alkalmazhatók.

A hosszútávon tárolt köldökzsinórvér-őssejtek a gyógyítást szolgáló bankokban fizikailag jelen vannak, azonnal alkalmazhatók, gyakran akkor is segítséget nyújthatnak, ha a csontvelő donorbank-hálózat nem tud segítséget adni. A köldökzsinórvér őssejtjei beültethetők magába a donorba, családtagjaiba vagy akár nem rokonba is. A köldökzsinórvér-őssejtek felhasználásának számos előnye és esetleges hátránya ismert.

Előny, hogy a köldökzsinórvér-őssejteket nagyobb eséllyel fogadja be a beteg szervezete, még akkor is, ha nem teljes a szöveti egyezés. Ritkább és kevésbé súlyos a leggyakoribb szövődmény, a GVHD (graft versus host betegség). A köldökzsinórvérből származó őssejtek gyakorlatilag újszülöttkorúak, nem találkoztak még az emberi szervezetet naponta érő káros környezeti hatásokkal, a sejtek könnyen gyűjthetők, elhanyagolható veszélyt jelent a levétel a donornak, és a sejtek gyorsan megszerezhetők a köldökzsinórvér-bankokból. Ráadásul egységnyi köldökzsinórvérben majdnem tízszer annyi vérképző sejt található, mint a csontvelőben. Ez a tény azt látszik alátámasztani, hogy a köldökzsinórvér őssejtjeiből kevesebb is elégendő lehet egy sikeres beültetéshez.

Hátrányt jelent, hogy a köldökzsinórvér levételére csak a születéskor van lehetőség, a kinyerhető vér mennyisége korlátozott, és a beültetett őssejtek megtapadása lassabb, befogadásuk kisebb hatásfokú. A betegség visszatérésének esélye nagyobb, mivel a

GVL- (graft versus leukaemia) hatás is kisebb mértékű, elméletileg nagyobb a leukémia kialakulásának veszélye.

A köldökzsinór vérbank és a köldökzsinórvér egyéni eltevésének „legendái”

A megszületı gyermek köldökzsinórvérének tárolása ma már számos vállalkozás ajánlatában szerepel, és ezt a szülık számára egyedi lehetıségként hirdetik. A saját felhasználás egyelıre ugyanakkor szinte elhanyagolható mértékő, és a jövıt valószínőleg a közösségi bankolás jelenti.

Valamennyi fejlett országban elindult már az úgynevezett *közösségi köldökzsinór vérőssejt-bankok* létrehozása, amelyeknek a véradáshoz hasonlóan adományként ajánlhatják fel a szülık újszülött gyermekük köldökzsinórvérét. Az így levett ıssejt készítményeket központilag támogatott bankokban tárolják, az adományok tehát a késıbbiekben bármilyen rászoruló beteg számára rendelkezésre állnak. Számos betegségben a saját köldökzsinórvér-ıssejtnél nagyobb eséllyel tud segíteni olyan, más donortól származó ıssejt készítmény, amely nem hordozza magában a gyógyítani kívánt betegséget.

Különösen fontos tényezı, hogy kisebb etnikai csoportok számára igen nehéz a csontvelı donorbankokban megfelelı donort találni. Ugyanakkor a köldökzsinór vérőssejt-készítmények célzottan is győjthetık ilyen csoportok számára, így a gyógyításban új lehetıséget adnak. Magyarországon egyelıre ilyen hazai közösségi köldökzsinór vérőssejt-bank nem mőködik, bár már lehetıség van külföldrıl köldökzsinórvér ıssejt-készítmények elérésére.

A mesenchymalis ıssejtek (MSC-k) terápiás felhasználása

Az MSC-k – a korábban már vázolt sajátságaiknak (könnyő hozzáférhetıség, tenyészthetıség és nagyfokú plaszticitás) köszönhetıen – hamar felkeltették az e területen dolgozó kutatók és gyakorló orvosok figyelmét. Ráadásul az is kiderült, hogy a sejttenyészetben felszaporított és a szervezetbe intravénásan bejuttatott MSC-k általában szétszóródnak a különbözı, sok kis eret tartalmazó szövetekben (tüdı, vese, lép), de sérülés vagy gyulladás esetén – kemotaktikus ingerek hatására – egy részük mindenképpen az érintett területre vándorol, és ott kulcsszerepet játszik az adott szövet, illetve szerv regenerációjában.

A számtalan sikeres állatkísérlet után ma már folyik az MSC-terápia klinikai kipróbálása is. Porc- és csontsérülések gyógyításával, szívinfarktuson átesett betegek és gerincsérültek kezelésével próbálkoznak különbözı munkacsoportok. A terápiás hatás mechanizmusát azonban igazából egyelıre nem ismerjük. Annyi bizonyos, hogy az MSC-k sokszor nem is épülnek be (vagy legfeljebb igen kis számban) a sérült szövetbe, azaz nem alakulnak át például tömegesen szívizomrostokká vagy neuronokká in vivo, hanem inkább indirekt módon segítik a károsodott szövetek regenerációját. Trofikus faktorokat termelnek, gátolják a további sejtpusztulást (apoptózist), elısegítik új

kapillárisok képződését – azaz javítják az érintett terület oxigén- és tápanyagellátását –, és fokozott működésre késztetik a sérült szervben található (endogén) őssejteket.

Mivel az MSC-k allogén befogadóban sem váltanak ki erőteljes, a sejtek kilökődésével járó immunválaszt (hipoimmunogének), sőt, immunszuppresszív hatásuk is van, a kezeléshez nincs szükség feltétlenül autológ őssejtekre, elvben bármely egészséges donor MSC-je felhasználható, anélkül hogy gyógyszerekkel gátolnánk a befogadó immunrendszerét. Klinikai vizsgálatokban már több, az immunrendszer kórosan fokozott aktivitására visszavezethető betegség kezelésében kezdték már meg a sokszor súlyos mellékhatásokat okozó és igen drága immunszuppresszív gyógyszerek helyettesítését MSC-vel.

Pluripotens őssejtek a kutatásban és a gyógyításban

Az ún. pluripotens őssejtek valamennyi testi sejtünk, szövetünk vagy szervünk létrehozására, pótlására képesek lehetnek. Megismerésük és tulajdonságaik kutatása az őssejt biológia forradalmi lépése volt, orvosi alkalmazásuk fantasztikus új lehetőségeket kínál. A jelenleg csak igen korlátozott hatékonysággal kezelhető betegségekben, amelyekben megújulni alig képes szöveteink károsodnak, a pluripotens őssejtek alkalmazása ígér gyógyítási alkalmazást. Ilyenek az Alzheimer- és Parkinson-kór, az agyvérzés vagy a szívizom károsodása például infarktus esetében.

A pluripotens őssejtek alkalmazása ugyanakkor a terápiában egyelőre igen veszélyes, hiszen alapvető jellemzője az ilyen sejteknek, hogy daganatot, ún. teratómát képeznek. A sokoldalú kutatómunkának kell eljutnia arra a szintre, hogy az őssejtek alkalmazásának kockázata jelentősen kisebb legyen, mint azok a várható előnyök, amelyek gyógyító felhasználásukkal elérhetők. A pluripotens őssejtek kutatásában az első lépések állatkísérletekben, elsősorban egérvizsgálatokban történtek, de hamarosan követte ezeket az emberi pluripotens őssejtek megismerése, létrehozása is. Ezeket a munkákat foglaljuk össze az alábbiakban.

Embrionális őssejtek

Az első embrionális őssejt vonalat 1981-ben egérembriókból hozta létre Martin Evans és kutatócsoportja. Egérembrionális daganat sejtvonalak vizsgálata közben jöttek rá, hogy ezekből a sejtekből az ivarsejteken kívül szinte minden testi sejt keletkezhet. Sikerült olyan körülményeket találni, amelyek között az egészséges egérembrió-eredetű sejtek fenntarthatók és szaporodnak. Az így alapított egérembrionális őssejteket más genetikai állományú egérembrióba beültetve vizsgálták az megszületők egereket és utódaikat.

Azt tapasztalták, hogy az őssejtekkel kevert embrióból kifejlődő egerek (ún. kimérák) sejtjei között mind a befogadó embrióból, mind az embrionális őssejtekből származó sejtek megtalálhatók voltak. A kimérák utódainak egy részében az embrionális sejtekből származó genetikai információ öröklődött tovább, tehát az embrionális őssejtekből

fejlődő ivarsejtek képesek voltak a genetikai információ továbbörökítésére. A kiméraképzés, majd a szaporodóképes utódok létrejötte bizonyította ezen embrionális őssejt-vonalak pluripotens tulajdonságát.

További kísérletekkel azt is bizonyították, hogy ha az embrionális őssejtekbe idegen géneket juttatnak be, akkor az így létrehozott kimérákban és utódaikban is megjelennek az idegen gén által kódolt genetikai információk. Ebben az időben vált ismertté a homológ rekombináció folyamata, amellyel a szervezet saját génjeit lehetett módosítani. A módszer nemcsak módosított gének bevitelét, hanem gének eltávolítását is lehetővé tette, így olyan egereket lehetett létrehozni, amelyekből egy adott gén hiányzik. Ez a knock-out vagy génkiütési technika a betegségmodellek létrehozásában jelentett alapvető új lehetőséget.

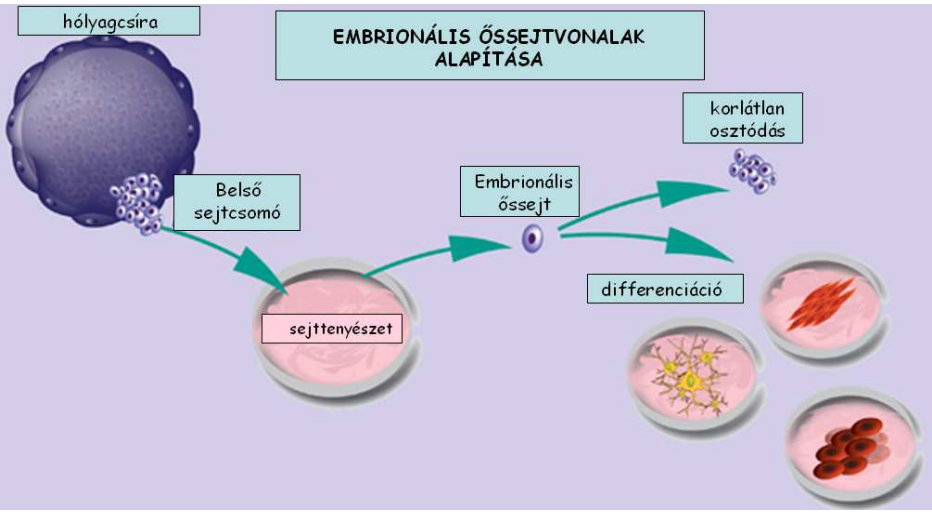
A 2007. évi orvosi és élettani Nobel-díjat Mario Capecchi és Oliver Smithies amerikai és Martin Evans angol kutatók kapták a specifikus genetikai módosítások embrionális őssejtek segítségével egerekbe való bejuttatásának alapelveivel kapcsolatos munkájukért. Az általuk kidolgozott módszerrel létrehozott ún. knock-out egerek forradalmasították az orvosbiológiai kutatásokat, és ma már a génfunkciók kutatásának az egyik legalapvetőbb módszerét alkotják.

Az állati embrionális őssejtek megismerése és a genetikailag módosított, kiméra élőlények létrehozása nagyban segített az ún. *klónozás* (igazából magátvitellel létrehozott élőlények) lehetőségének gyakorlati megvalósításához. Amennyiben a petesejtbe a mesterséges megtermékenyítés folyama során egy szöveti sejt magját ültetik be, majd ebből hoznak létre őssejteket és egész élőlényt, akkor a genetikai állomány legnagyobb részét a beültetett sejtmag jelenti, és ennek megfelelő élőlény jön létre. Így született meg először Dolly, a klónozott birka, majd számos más élőlényben (egérben, nyúlban, kutyában) sikerült a módszert eredményesen alkalmazni. Fontos szabály, hogy az emberen végzett ilyen (reproduktív) klónozás a világon mindenhol tilos és teljességgel etikátlan.

A *humánembrionális őssejtek kutatása* fiatal kutatási irányzat, amely mindössze 15 éves múltra tekint vissza. 1994-ben jellemezték először a humán blastocystából származó sejteket, akkor azonban tenyészteni még nem sikerült őket. Az emberi pluripotens őssejtek tekintetében 1998-ban jelent meg arról az első közlemény, hogy a hólyagcsíra-állapotú humán embrió belső sejtcsomójából kinyert sejtek laboratóriumi körülmények között korlátlan mennyiségben szaporíthatók, embrionális, pluripotens tulajdonságaikat megtartják, és belőlük valamennyi testi szövet- és sejtféleségünk kialakulhat. Ezek a humánembrionális őssejtvonalak (HuES) alkalmasak fejlődésbiológiai vizsgálatokra, gyógyszerkutatásokhoz tesztrendszerek létrehozásra, továbbá sejtalapú terápiák fejlesztésére is.

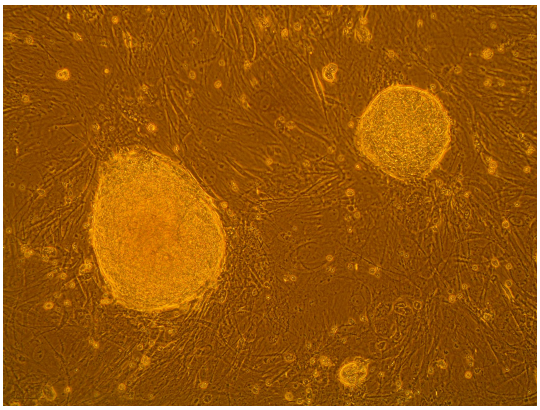
A humánembrionális őssejtvonalakat olyan embriókból hozták létre, amelyek a mesterséges megtermékenyítési folyamatban feleslegessé váltak. A törvények alapján az ilyen embriókat a szülők jóváhagyásával megsemmisítik. Az ilyen megsemmisítésre szánt embriók a megfelelő jogi eljárás után tudományos célokra felhasználhatók, ezekből lehet HuES-vonalakat létrehozni. A HuES-vonalak alapítása nehéz, alacsony

hatékonyságú munka, ennek ellenére jelenleg már több mint 500 humánembrionális őssejtvonal létezik, amelyeket az elmúlt 12 évben alapítottak *(3. ábra).*



3. ábra. Az embrionális őssejtvonalak alapításának vázlatos rajza

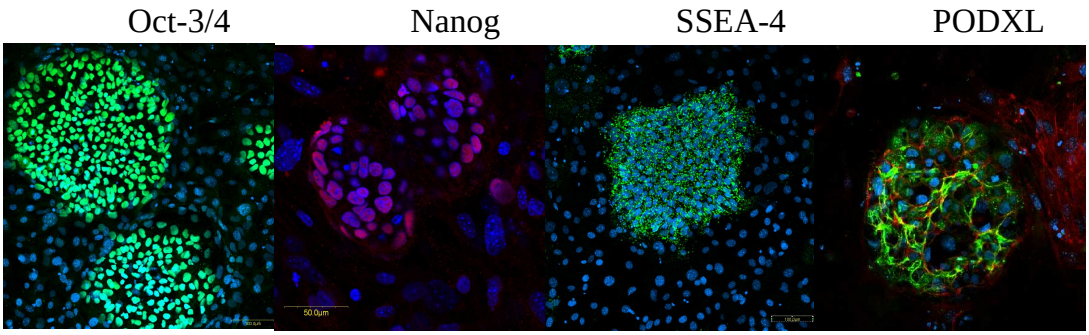
A humánembrionális őssejtvonalak alapítása után elengedhetetlenné vált a standard sejttenyésztési körülmények kidolgozása, valamint az általános őssejtmarkerek meghatározása és vizsgálata. A HuES-sejtek többnyire nem képesek önmagukban növekedni, ehhez szükségük van dajkasejtekre. A dajkasejtek pontosan még nem azonosított, parakrin faktorok révén tartják életben az őssejteket; ezek a faktorok szerepet játszanak az őssejtek pluripotenciájának fenntartásában. Ezek hiányában a sejtek differenciálódni kezdenek vagy elpusztulnak.



4. ábra. Humánembrionális őssejttelepek dajkasejtrétegen

Ma már a legváltozatosabb új módszereket fejlesztik ki, illetve árulják a biotechnológiai cégek az őssejtek legegyszerűbb és leghatékonyabb tenyésztésére; lehetséges, hogy hamarosan a dajkasejtek jelenlétére sem lesz szükség. A terápiás felhasználás lehetősége új elvárásokat is jelent, ennek érdekében a HuES-vonalakat már az alapításuktól kezdve állati termékektől mentesen kell tenyészteni. A sejtek tenyésztési feltételeinek szigorú szabályai speciálisan kialakított laboratóriumot és képzett személyzetet kívánnak; egyre több lépést automatizálva végeznek *(4. ábra).*

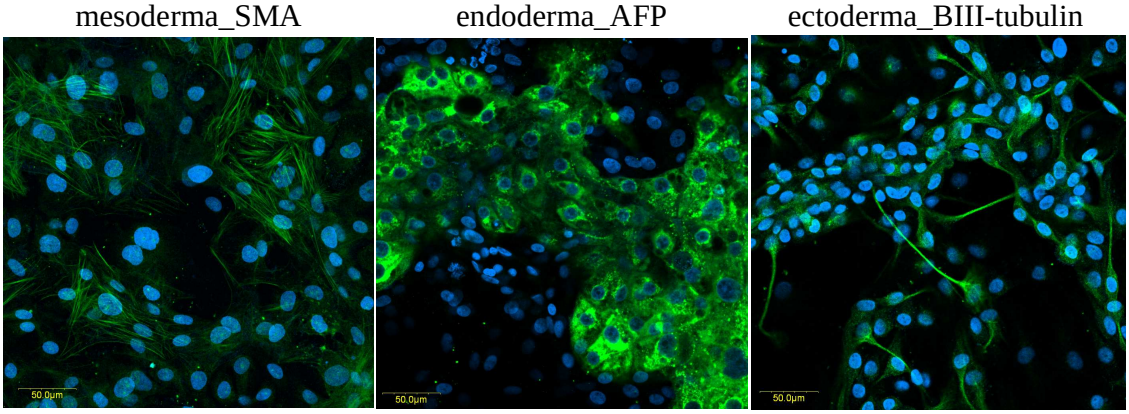
A humánembrionális őssejt kultúrák pluripotenciáját jól jellemzi bizonyos marker gének együttes kifejeződése. Ezek a humánembrionális őssejtek esetében az Oct-3/4, a SOX-2 és a Nanog transzkripciós faktorok, valamint az SSEA-3 és SSEA-4, a TRA-1-60 és a TRA-1-81 sejtfelszíni molekulák. Az alkalikus-foszfatáz enzim pozitivitása is az őssejtek alapvető tulajdonsága *(5. ábra).*



5. ábra. HuES-sejtek pluripotenciáját jellemző markerek vizsgálata. A transzkripciós faktorok Oct-4 (zöld) és Nanog (piros) a sejtmagban (kék) helyezkednek el, a sejtfelszíni molekulák SSEA-4 (zöld) és PODXL (zöld) pedig a sejtek membránján.

Az embrionális őssejtek alapvető jellemzője pluripotenciája és differenciálódási képessége. Hogy képesek-e mindhárom csíralemez irányában differenciálódni, az in vivo teratoma képzéssel, illetve in vitro spontán differenciációs kísérletekkel lehet vizsgálni. A teratoma képzési kísérleteknél immundeficiens, ún. SCID-egerekbe oltják be az emberi differenciálatlan őssejteket, és az öt–nyolc héttel később megjelenő teratomák mind három csíravonalra jellemző sejteket tartalmazzák, számos szövetféleség, így porc, epiteliális laphám, primitív neuroectoderma, ganglionszerű struktúrák, izom, mirigyhám is kimutatható bennük.

In vitro körülmények között a HuES-vonalak differenciációs képességeit spontán differenciációs rendszerekben vizsgálják, ahol multicelluláris aggregátumokat, ún. embriótestecskéket (embryoid body – EB) hoznak létre. Az EB-állapotban már megkezdődik a három csíralemezre való elkülönülés, s ez immunhisztokémiai festések segítségével megjeleníthető, míg a pluripotencia markerek folyamatosan csökkennek a differenciáció előrehaladtával *(6. ábra).*

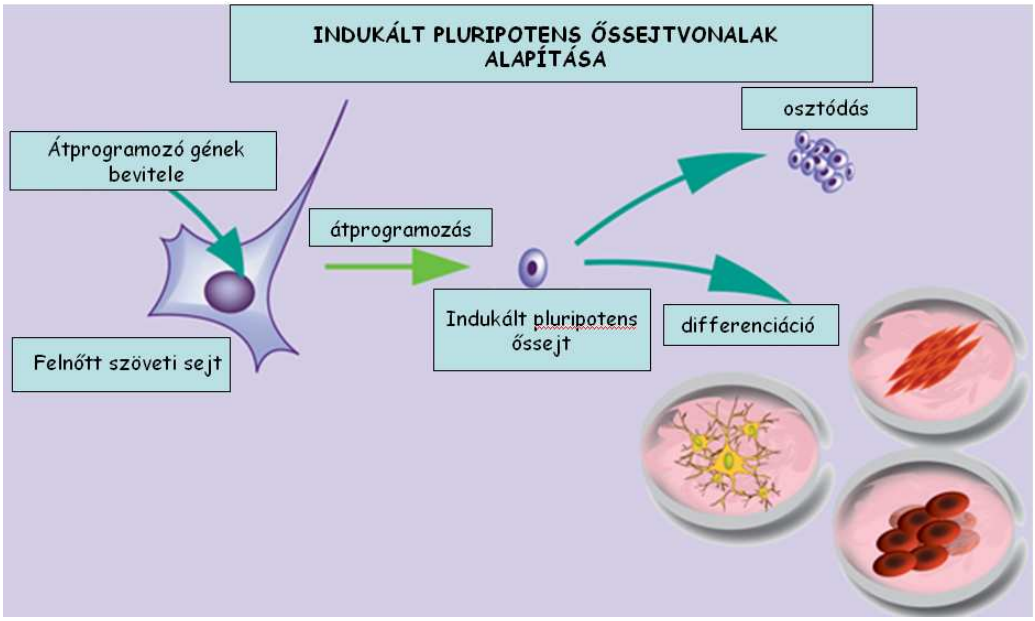


6. ábra. A HuES-sejtek mindhárom csíralemez sejtjeivé képesek differenciálódni – ez a csíralemezre jellemző fehérjék kimutatásával bizonyítható

Indukált pluripotens őssejtek

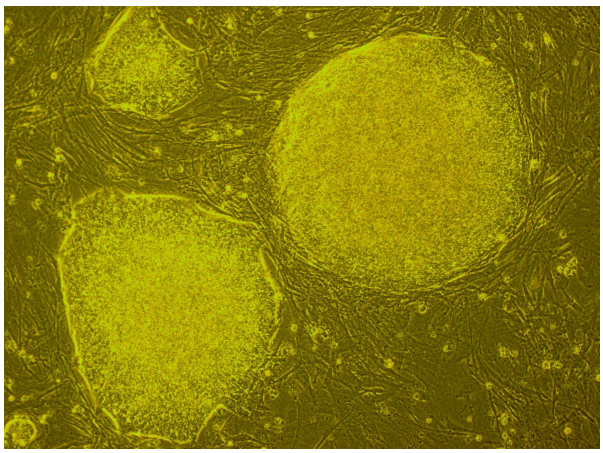
A humánembrionális őssejtekre alapozott terápiás elképzelések az utóbbi években jelentősen háttérbe szorultak, elsősorban etikai és immunológiai nehézségek miatt. Az indukált pluripotens őssejtek (iPS) 2006-ban kerültek be a tudományos köztudatba, mint a pluripotens őssejtek újabb forrásai és egyben ennek a helyzetnek alapvető megváltoztatói.

A csak embrionális szövetekből nyerhető embrionális őssejtekkel ellentétben, az iPS-sejtek nagy előnye, hogy akár felnőttek sejtjeiből, egyénre szabottan hozhatók létre az *átprogramozás*nak nevezett folyamat során. Ennek lényege, hogy egy már differenciálódott sejtet vissza lehet programozni őssejtszerű, pluripotens állapotba. A testi sejtek átprogramozása során ún. transzkripciós faktorokat juttatunk kívülről a sejtekbe, amelyek kifejeződése kb. egy hónap alatt vezet el a pluripotens állapotig. Így keletkezik az iPS-sejt, majd ebből az állapotból gyakorlatilag bármely sejttípussá differenciáltathatók a sejtek. A technológia alapján eltűnnek azok az etikai aggályok, amelyek az emberi embriók felhasználásával kapcsolatosak, valamint lehetővé válik saját, tehát immunológiai reakciót ki nem váltó sejtek alkalmazása *(7. ábra).*



7. ábra. Az indukált pluripotens őssejt vonalak létrehozásának vázlatos rajza

Az iPS-sejtek létrehozásához szükséges gének bejuttatására először retrovírus vektort használtak, majd számos új technológia jelent meg, nem vírusos génbejuttatásra, illetve a genomba beépülő transzkripciós faktorok bevitele nélküli iPS-képzésre. Mivel terápiás felhasználásra a vírusos megközelítés valószínűleg nem lesz alkalmazható, egyre több biztonságos és hatékony új módszer megjelenése várható iPS-sejtek létrehozására *(8. ábra).*



8. ábra. Emberi bőrsejtekből létrehozott iPSC-telepek dajkasejt rétegen

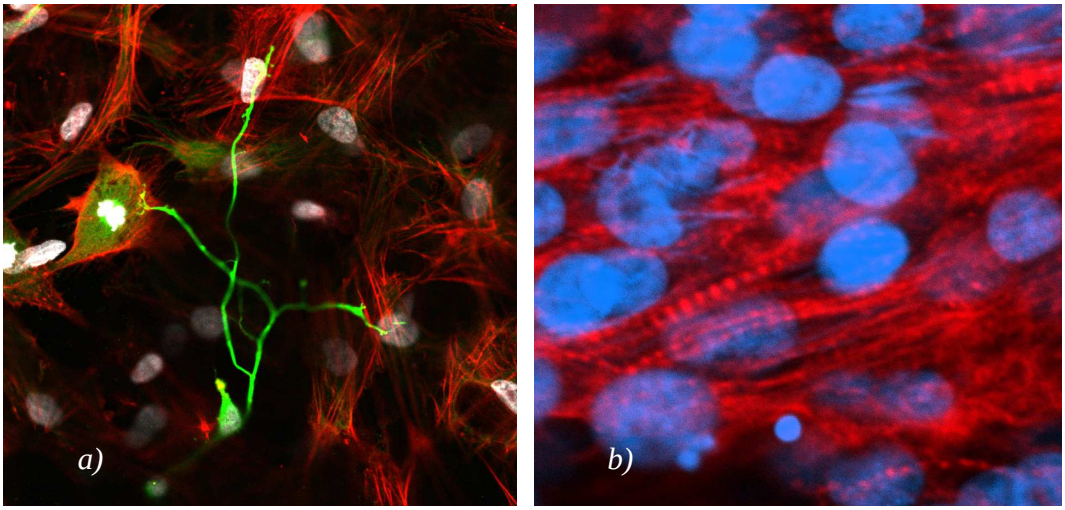
Az iPS-sejtek forradalmi áttörést jelentenek a pluripotens őssejtek területén, mivel alternatívaként szolgálhatnak az embrionális őssejtek korlátainak átlépésére, valamint sejt- és génterápiás megoldások eszközei lehetnek. Az iPS-sejtekkel egyénre szabott sejt- és szövetterápiás megoldásokat lehet kifejleszteni. Azon páciensek esetében, akik veleszületett genetikai rendellenességet hordoznak, a helyreállított génállományú, saját iPS-sejtek felhasználása új terápiás alternatívát jelenthet. Hangsúlyozni kell ugyanakkor, hogy az iPS-sejteknek is alapvető tulajdonsága a daganat- (teratoma-) képzés.

Az iPS-sejtekkel létrehozott betegségmodellek, így kialakított szövetek olyan vizsgálatokat tesznek lehetővé, amelyek új terápiás megoldások kifejlesztéséhez vezethetnek. Az iPS-sejteken és az iPS-sejtek differenciáltatása során nyert sejteken tanulmányozni lehet különböző betegségek kialakulási mechanizmusait. Végül gyógyszeripari alkalmazásként ezek a sejtek és a differenciáltatásuk során kialakított sejtek egyaránt használhatók gyógyszerfejlesztő és toxikológiai vizsgálatok kivitelezésére, akár egyénre szabottan is.

Csak néhány hónapja jelentek meg az első olyan eredmények, amelyek azt a lehetőséget látszanak igazolni, hogy már differenciálódott testi sejtekből (pl. bőrsejtekből) ún. részleges visszaprogramozással is lehet specifikus szöveteket létrehozni. Így például megfelelő faktorok alkalmazásával idegsejt, esetleg szívizom progenitorsejtek is közvetlenül létrehozhatók, anélkül hogy a pluripotens őssejt állapotig kellene visszajuttatni a sejteket. Talán minden héten új csodák várhatók ezen a területen.

Emberi őssejtekből differenciált szövetek – idegsejtek, szívizom

Laboratóriumi szinten ma már sikerrel hozhatók létre pluripotens őssejtekből a legváltozatosabb differenciált szövetek, sejttípusok. A szöveti markerek, speciális, jellemző fehérjék vagy szerkezetek vizsgálata alapján elkülöníthetők idegsejtek és gliasejtek, de akár a létrejövő idegsejtek megfelelő neurotranszmittert kibocsátó típusai is. Különösen látványos az in vitro, szövettenyészetekben létrehozható emberi szívizomtelepek spontán összehúzódó képessége, a „dobogó” szívizomtelepek létrejötte *(9. ábra).*



9. ábra. a) Humánembrionális őssejtekből létrehozott idegsejt, jól látszanak rajta az idegsejtnyúlványok (zöld) és a sejtmagok (fehér). *b)* Szívizomsejtek, megfigyelhető rajtuk a harántcsíkolat (piros) a sejtmagok (kék) között

Ugyanakkor a szelektív sejttípusok hatékony laboratóriumi létrehozása ma még inkább „konyhaművészet", nem pontosan ismertek ugyanis azok a körülmények, faktorok, szöveti kölcsönhatások, amelyek eredményes, irányított differenciációt eredményeznek. Ma a kutatómunka egyik legígéretesebb alkalmazásirányult területe éppen az ilyen feltételek pontos kidolgozása.

Etikai kérdések

A humánembrionális őssejtek kutatása és lehetséges alkalmazása etikai tekintetben nagy viharokat kavart. Az egyik álláspont szerint – az emberi élet szentségének védelme alapján – minden olyan embrió vagy embrionális őssejt, amelyből teljes emberi lény fejlődhet, védelemre szorul az emberi méltóság és élet védelme jogán. Mások a megtermékenyített petesejtet és a 14 napos embriót még nem tekintik emberi lénynek, véteknek tartják viszont a kutatások leállítását, ha ezekkel már meglevő emberi életek megmentésére nyílik lehetőség. Ezt az etikai dilemmát az iPS-sejtek alkalmazása alapvetően feloldja, hiszen ebben az esetben nincs szükség embriók felhasználására, már differenciált szövetekből egyedi, személyre szabott őssejtek hozhatók létre.

Újra hangsúlyoznunk kell, hogy míg az emberi őssejtek gyógyító vagy egyéb biotechnológiai felhasználását a világ jelentős részén engedélyezik a törvények, az emberrel kapcsolatos valamennyi reprodukciós jellegű őssejt-beavatkozás (klónozás) szigorúan tiltott és etikátlan.

Irodalom

Adewumi, O. et al.: Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative. *Nature Biotechnology* 25 (2007): 803–816.

Baker, M.: Stem cells: Fast and furious. *Nature* 458 (2009): 962–965.

Bradley, A. et al.: Formation of germ-line chimaeras from embryo-derived teratocarcinoma cell lines. *Nature* 309 (1984): 255–256.

Doetschman, T. et al.: Targetted correction of a mutant HPRT gene in mouse embryonic stem cells. *Nature* 330 (1987): 576–578.

Evans, M. J.–Kaufman, M. H.: Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292 (1981): 154–156.

Keller, G.: Embryonic stem cell differentiation: emergence of a new era in biology and medicine. *Genes & Development* 19 (2005): 1129–1155.

Lowry, W. E.–Plath, K.: The many ways to make an iPS cell. *Nature Biotechnology* 26 (2008): 1246–1248.

Reubinoff, B. E. et al.: Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nature Biotechnology* 18 (2000): 399–404.

Robertson, E. et al.: Germ-line transmission of genes introduced into cultured pluripotential cells by retroviral vector. *Nature* 323 (1986): 445–448.

Smithies, O. et al.: Insertion of DNA sequences into the human chromosomal beta-globin locus by homologous recombination. *Nature* 317 (1985): 230–234.

Takahashi, K. et al.: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131 (2007): 861–872.

Takahashi, K.–Yamanaka, S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126 (2006): 663–676.

Thomas, K. R.–Capecchi, M. R.: Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells. *Cell* 51 (1987): 503–512.

Thomas, K. R.–Folger, K. R.–Capecchi, M. R.: High frequency targeting of genes to specific sites in the mammalian genome. *Cell* 44 (1986): 419–428.

Thomson, J. A. et al.: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282 (1998): 1145–1147.

Szószedet

allogén ugyanazon faj genetikailag eltérő, másik egyedéből származó (sejtje, szövete)

allogén sejt/szövetátvitel azonos faj genetikailag eltérő egyedei között történő sejt/szövetátvitel

allo-graft allogén donorból származó beültetett sejt vagy szövet (oltvány = graft)

apoptózis programozott, fiziológiás sejthalál

átprogramozás a testi sejtek visszalakítása pluripotens vagy multipotens őssejtekké, iPS-sejtek létrehozása

auto-graft ugyanazon egyénből ugyanazon egyénbe (saját) beültetett sejt vagy szövet (oltvány = graft)

autológ szövetátvitel saját szervezetből származó szövetek saját szervezetbe történő átvitele

bazális sejtréteg (stratum germinativum) az epidermisz osztódni képes sejtjeinek rétege

blastocysta hólyagcsíra

blastula hólyagcsíra-állapotú embrió

CD34+ őssejt CD34 sejtfelszíni antigént hordozó korai vérképző sejt, amely önmegújításra és a vérképzés minden sejtsorának kialakítására képes; a korai endothel sejtek is lehetnek CD34-antigén-hordozók

csontvelői stroma a vérképző sejteknek többféle sejttípus alkotta csontvelői mikrokörnyezete

dedifferenciálódás egy bizonyos fejlődési stádiumot elért sejtnek a korábbi sejtalak(ok)ká történő vissza alakulása

differenciálódás egy adott sejt fejlődési folyamata a kiindulási formától az érett sejtalakig

donor adó, adományozó (főként a véradással és a transzplantációval kapcsolatban alkalmazott kifejezés)

ectodermalis az embrionális hátoldali csíralemezből származó

elköteleződés (commitment) az a folyamat, amelynek során a multipotens sejtek valamely sejtsor irányában differenciálódni kezdenek (az első differenciálódási lépést megteszik)

embrionális csíralemezek az embrió korai fejlődése során a kezdetben egyetlen ún. epiblast rétegből négy olyan réteg – csíralemez – fejlődik, amelyekből a későbbiekben eltérő szövetféleségek fejlődnek; ezek a háti oldalról a hasi oldal felé haladva a következők: ectoderma, neuroectoderma, mesoderma, endoderma

embrionális karcinómasejt-vonalak (embryonal carcinoma – EC) teratokarcinómából előállított sejtvonalak

embrionális őssejtek (ES sejtek) az embrió kialakulásakor a leválasztott sejtekből létrehozott sejtvonalak

endothel sejtek a véredények belső felszínét borító sejtek, a csontvelői mikrokörnyezetnek is összetevői

epiblast (inner cell mass – ICM) a hólyagcsíra-állapotú embrióban (blastulában) a belső sejtcsomó sejtjei

epigenetikai (epigenetikus) változás az egyedfejlődés során a szervek kialakulását befolyásoló, nem genetikai tényezők hatására létrejövő változás

extraembrionális az egyedfejlődés során az embriót körülvevő magzatburkokat és a méhlepény embrionális eredetű részét kialakító sejteket jelölő fogalom

genomimprinting bizonyos gének esetében a DNS által kódolt genetikai információ módosulhat egy, a DNS-szálra másodlagosan rátevődő, nem genetikai információtól (pl. a DNS metilálódása által)

génterápia a genetikai defektusok miatt létrejövő kórképekben a hibás vagy hiányzó gén pótlásával történő gyógyítás

glia a központi idegrendszer nem idegsejt összetevői; az ún. makrogliasejtek (asztroglia és oligodendroglia) alapvető szerepet játszanak a központi idegrendszer működésében; a környéki (perifériás) idegrendszerben szerepüket az ún. Shwann-sejtek látják el

graft (oltvány) átültetett sejt, szövet vagy szerv

GVHD (graft versus host disease) a donorból származó graftban levő immunológiailag aktív T-sejtek pusztító reakciója a befogadó szervezet sejtjei ellen

GVL (graft versus leukaemia) a donortól származó graft T-sejteinek a leukémiás vagy egyéb daganatsejteket felismerő és elpusztító reakciója

HLA fő szövetegyezési (hisztokompatibilitási) antigének, humán leukocyta-antigének (MHCI és MHCII)

idegi őssejtek (Neural Stem Cells – NSC) osztódóképes sejtek, amelyek aszimmetrikus osztódással eltérő – de idegi fejlődésre képes – utódsejteket hoznak létre; az egyik utódsejt azonos az anyasejttel, a másik az anyasejttől eltérő sajátságokkal rendelkező idegi őssejt, idegi sokszorozósejt vagy idegsejt-előalak lehet; az idegi őssejt leszármazottai idegszöveti sejtekké fejlődnek

idegsejt-előalak osztódásra képtelen, fejletlen sejt, amely az idegszövetben rendeltetésének megfelelő helyre vándorol; vándorlása során és a végleges helyén létesített sejtkapcsolatok hatására fejlődik meghatározott típusú idegsejtté

immortalizált sejtvonalak (halhatatlan sejtvonalak) sejttenyészetben az átoltások során osztódási képességüket tartósan megőrző, tulajdonságaikban állandó sejt-típusok; a képződött új sejtek minden tulajdonságukban azonosak a kiinduló sejttel; az immortalizálást rendszerint valamilyen vírus bevitelével hozzák létre

indukált pluripotens őssejtek (iPS-sejtek) már differenciálódott, különböző eredetű, akár felnőtt egyénből származó testi sejtekből átprogramozással pluripotens vagy multipotens őssejtek létrehozása

karyotypus a fajra jellemző számú és alakú (morfológiájú) kromoszómák összessége

kiméra olyan élőlény vagy sejt, amelyet két fajhoz vagy fajtához tartozó egyed szöveteiből mesterségesen alakítottak ki (a görög mitológiában az oroszlánfejű, kecsketestű, kígyófarkú tűzokádó szörnyeteget hívták így)

klón egyetlen egyedből vagy sejtből ivartalan úton származó genetikailag egységes utódok, sejtek összessége

klónozás azonos genetikai örökítő anyagú élőlények, sejtek létrehozása

lentivírus a génterápiában egyre gyakrabban használt vírustípus

makrofág vérképző őssejtből származó monocyta szöveti formája; funkciója alapján mind a veleszületett, mind az adaptív immunrendszer fontos sejtje

mesenchymalis őssejtek (Mesenchymal Stem Cell – MSC) számos szövetből (pl. a csontvelőből) elkülöníthető multipotens őssejtek, amelyek nem expresszálnak haematopoeticus vagy endothelialis markert

metaplázia általános értelemben: a sejtek, illetve szövetek más sejtté, illetve szövetté történő átalakulása

MHC-I fő hisztokompatibilitási (szövetegyezési) komplex I (Major Histocompatibility Complex I); rendkívüli változatosságot (polimorfizmust) mutató, minden magvas sejten kifejeződő sejtfelszíni öröklött alloantigének összessége

MHC-II a fő hisztokompatibilitási génkomplex génjei által kódolt membránfehérje, amely a hivatásos antigént bemutató sejteken (B-lymphocyta, makrofág, dendritikus sejt) jelenik meg, a külső környezetből felvett fehérjék peptidjeinek megkötésére képes, a CD4+ T-lymphocyták antigénfelismerő funkcióját biztosítja, segíti az ellenanyag-termelést és a sejtölő T-lymphociyák működését

mieloid sejtek *a)* csontvelői vérképző sejtek összefoglaló neve; *b)* a fehérvérsejtek előalakjai

morfogének a sejtek egymáshoz viszonyított szöveti elhelyezkedését és differenciálódását meghatározó jeltovábbító molekulák

multipotens őssejtek olyan őssejtek, amelyek csírasejtek vagy más néven ivarsejtek (petesejtek és hímivarsejtek) kialakítására nem képesek, más szövetek és sejtek azonban még kialakulhatnak belőlük; képesek valamely szövetet, esetleg szervet alkotó különböző típusú sejtekké differenciálódni; a

	vérképző őssejtekből például legalább hétféle érett vérsejt, az idegi őssejtekből ideg- és gliasejtek, az izom őssejtekből izomrostok keletkeznek
nem szimmetrikus osztódás	a nem szimmetrikus (aszimmetrikus) osztódás során a két utódsejt azonos génállományt örököl az anyasejttől – ebben tehát nem különbözik a szimmetrikus osztódástól –, de a citoplazmában levő szabályozófehérjékből a két utódsejt más készletet kap; az eltérő szabályozóanyag-készlet a két utódsejt sorsát eltérően irányítja
növekedési faktor	olyan, a sejtek által termelt és kibocsátott fehérje, amely génaktivációt vagy -inaktivációt, növekedést vagy fejlődést indíthat azokban a sejtekben, amelyek felszínén a faktort „felismerő”, megkötő molekulák (receptorok) vannak; a növekedési faktorok azokról a sejtekről kapták nevüket, amelyeken először sikerült a hatásukat megmutatni (pl. az epidermális növekedési faktor [epidermal growth factor – EGF] hatását elsőként bőrsejteken, a fibroblast növekedési faktor [fibroblast growth factor – FGF] hatását kötőszöveti sejteken írták le)
Oct-4	octamer transzkripciós motívumokhoz kötődő fehérje, pluripotensőssejt-marker
őssejtek	korlátlan számú osztódásra képes, nem specializálódott, önmegújulásra képes sejtek, amelyek asszimmetrikus osztódás révén önmagukhoz hasonló sejteket képeznek, és emellett elkötelezett utódsejteket is létrehoznak
őssejtfaktor (stem cell factor – SCF,	
mast cell factor, c-kit ligand)	őssejtek és hízósejtek osztódását fokozó növekedési faktor
őssejtniche	az a „fészek”, amelyben az őssejtek proliferációja végbemegy, az őssejtek szöveti mikrokörnyezete
őssejt plaszticitás	az őssejteknek az a képessége, hogy a felnőtt (szöveti) őssejtek a sejtvonaluktól eltérő irányban is képesek differenciálódni
Parkinson-kór	súlyos mozgáskoordinációs zavarokkal, remegéssel és rigiditással járó betegség, tüneteit elsősorban a középagy fekete magjából (s. nigra) az előagyi

striatumhoz érkező, dopamint kibocsátó idegrostok sorvadása okozza

pluripotens őssejtek az embrionális fejlődéshez szükséges majdnem minden információt tartalmazó sejtek, amelyek már nem képesek extraembrionális szövetek kialakítására, de még mindhárom csíralemez kialakulhat belőlük, és ivarsejtek képzésére is képesek

prekurzorsejtek egy bizonyos fejlődési útvonal irányában elkötelezett sejtek, amelyekből azonban még több sejttípus is kialakulhat

progenitorsejtek (a *progenitor*, *prekurzos*, *elkötelezett elődsejt*, *blasztsejt*, *tranziens sejt (populáció)* kifejezések azonos vagy legalábbis közel azonos jelentésűek, és általában – meglehetősen következetlenül – szinonimaként használják őket) az őssejtekből differenciálódott, valamely sejtfejlődési sor irányában elkötelezett, korlátozott önfenntartó képességű, de megfelelő induktorok jelenlétében gyorsan osztódó és differenciálódó (érő) sejtek

proliferáció szaporodás, osztódás, sarjadzás

recipiens a beültetett sejtet, szövetet, szervet befogadó szervezet, amelynek genetikai sajátságai és immunrendszerének állapota meghatározza a grafttal szembeni immunológiai reakciók mértékét és típusát (tolerancia vagy kilökődési reakció)

regenerációs medicina az őssejtek felhasználásával a károsodott szövetek, szervek helyreállítását eredményező orvosi beavatkozás (a. m. helyreállító orvoslás)

reprodukciós klónozás klónozott embriók létrehozása utódok nyerése céljából

retrovírus RNS-tartalmú vírus, amely a sejtosztódás során beírja génállományát a gazdasejt DNS-ébe; a rekombináns, szaporodni már nem képes retrovírust gyakran alkalmazzák génterápiás célokra

SCID-egér súlyos kombinált immundeficiens egér

sejtciklus az osztódó sejtek egyedi élete megszületésüktől megkettőződésükig terjed; ez alatt az időszak alatt a sejt az osztódáshoz elégséges építőanyagokat

	halmoz fel, és felkészül génállományának megkettőzésére (G1 fázis), majd DNS-mennyiségét megkettőzi (S fázis), felkészül a teljes kettéosztódásra (G2 fázis), végül kettéosztódik (M fázis)
SP-sejtek (side population)	olyan sejtek, amelyek a Hoechst-33342 fluoreszcens festéket aktívan kipumpálják, ezért nem festődő populációt képeznek; ezek a sejtek számos őssejttulajdonsággal rendelkeznek
stagnálás (quiescence)	nyugvó (nem osztódó) állapot
szingén	minden genetikai tulajdonságában azonos, például egypetéjű ikerpár tagjától nyerhető szövet
szöveti (szomatikus) őssejt	a már kialakult, érett szövetben található, önmegújításra és az adott szövet sejtjeinek képzésére is alkalmas sejt; minden szövetféleségben megtalálhatók, de számuk a szövet megújulási sajátosságaitól függően változik; a vérképző szervekben, a bőr sejttermelő rétegében, a bélhámot termelő ún. cryptákban a számuk magas, míg a vázizomban és az idegszövetben alacsony
telomer	a kromoszómavégeken található, ismétlődő részekből álló, géneket nem kódoló DNS-szakasz; a sejt biológiai órájának tekintik
telomeráz	az osztódó sejtekben a telomerek rövidülését meggátoló enzim
terápiás célú klónozás	embrionális őssejt forrásként szolgáló klónozott embriók létrehozása gyógyító céllal
teratocarcinoma	az ivarmirigyekben keletkező tumor, amelyben őssejtek és differenciálódott szövettípusok is azonosíthatók
totipotens sejtek	az embrionális fejlődés során szükséges minden információt tartalmazó sejtek; a megtermékenyített petesejt, a zigóta első leánysejtjei totipotens őssejtek, belőlük intra- és extraembrionális szövetek (embriótest és embrionális burkok) egyaránt kialakulhatnak
transzgenikus élőlény	genetikai anyagában mesterségesen megváltoztatott, új vagy megváltoztatott működésű gén bevitelével, illetve egy gén kicserélésével vagy

	kiütésével (működésképtelenné tételével) létrehozott élőlény
transzkripciós faktorok	a gének átíródását befolyásoló fehérjék, illetve azok komplexei
trophoblast, trophectoderma	az embriónak korlátozott fejlődési képességű, a külső magzatburkokat és a méhlepényt létrehozó sejtjei
vektor	génbevitelre alkalmas hordozómolekula
vérképző őssejtek (HSC)	élettani körülmények között a vérképzés sejtjeinek folyamatos pótlására, transzplantáció után csontvelői mikrokörnyezetben a vérképzés összes sejtsorának kialakítására képes sejtek
zigóta	apai és anyai homológ kromoszómákat tartalmazó megtermékenyített petesejt

A mellékelt képek az OVSZ–MTA őssejt kutató csoportjából származnak.

A munkacsoport 2005-ben kapta meg az ETT HRB engedélyét arra, hogy hazánkban elsőként humánembrionális őssejt vonalakkal dolgozhasson. Az embrionális őssejt vonalakat széles körű nemzetközi együttműködés keretén belül a Harvard Egyetem kutatócsoportja bocsátotta rendelkezésükre. Az iPS-sejteket speciális, nem vírusos módszerekkel hozzák létre.