

ΤΟ ΒΗΜΑ

Science



Μίνι εγκέφαλος, μάξι προσδοκίες

Ενας μικροσκοπικός τρισδιάστατος νευρικός ιστός δημιουργήθηκε στο εργαστήριο και αφού «ασθένησε» με νόσο Αλτσχάιμερ, θεραπεύτηκε αποκαλύπτοντας στους ερευνητές έναν αναπάντεχο στόχο για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Μιλάει ο Έλληνας πίσω από το επίτευγμα

Τσώλη Θεοδώρα

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ: 26/08/2018, 05:45 | ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ: 26/08/2018, 05:45

Ενα «μίνι» επίτευγμα το οποίο ελπίζεται ότι θα ανοίξει νέους, μεγάλους θεραπευτικούς δρόμους στην αντιμετώπιση μιας νευροεκφυλιστικής νόσου με τεράστιες επιπτώσεις στη ζωή εκατομμυρίων ανθρώπων αλλά και στα συστήματα υγείας θα σας παρουσιάσουμε σήμερα. Ας εξηγήσουμε τι εννοούμε με σειρά... μεγέθους: το... μίνι επίτευγμα που ανήκει σε ειδικούς διαφορετικών ερευνητικών κέντρων της Γερμανίας, με πρώτο συγγραφέα σχετικής μελέτης η οποία δημοσιεύθηκε πρόσφατα στην επιθεώρηση «Developmental Cell» έναν Έλληνα, τον δρ **Χρήστο Παπαδημητρίου**, αφορά έναν μικροσκοπικό ανθρώπινο εγκέφαλο. Για την ακρίβεια, αφορά ένα συνθετικό τρισδιάστατο κυτταρικό σύστημα με ανθρώπινα νευρικά κύτταρα που μιμείται βασικά χαρακτηριστικά του ανθρώπινου εγκεφάλου. Οσο για τους μεγάλους θεραπευτικούς δρόμους που ανοίγονται, αυτοί κρίνονται απολύτως απαραίτητοι καθώς για τη νόσο που προκαλεί τεράστια επιβάρυνση στον παγκόσμιο γηράσκοντα πληθυσμό, και δεν είναι άλλη από τη νόσο Αλτσχάιμερ, οι σημερινές θεραπευτικές επιλογές είναι ελάχιστες έως ανύπαρκτες ενώ παράλληλα δεν υπάρχουν υποσχόμενες θεραπευτικές εξελίξεις εδώ και δεκαετίες. Έτσι το γεγονός ότι, όπως θα διαβάσετε, η ερευνητική ομάδα πέτυχε, στο μοντέλο ανθρώπινου εγκεφάλου εργαστηρίου που δημιούργησε, να αναγεννήσει τα νευρικά βλαστοκύτταρα τα οποία αποτελούν τη δεξαμενή δημιουργίας νέων νευρώνων που χάνονται στη νόσο Αλτσχάιμερ, δημιουργεί όχι απλώς μεγάλες, αλλά τεράστιες ελπίδες για το μέλλον.

Δεξαμενή κυττάρων

Ο δρ Παπαδημητρίου, ο οποίος εκπόνησε τη διδακτορική διατριβή του στο Κέντρο Αναγεννητικών Θεραπειών της Δρέσδης στη Γερμανία υπό την επίβλεψη του δρος **Καγκάν Κιζιλ** ο οποίος ηγήθηκε της ερευνητικής ομάδας, περιγράφει στο «Βήμα» πώς ξεκίνησε όλη αυτή η ερευνητική προσπάθεια που απέδωσε σημαντικούς... μικρο-μεγάλους καρπούς: «Στο στόχαστρο του εργαστηρίου στο οποίο εργάστηκα κατά την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής μου - πλέον βρίσκομαι στην Αυστραλία και συγκεκριμένα στη Μελβούρνη ως διευθυντής ανάπτυξης επιχειρήσεων στον τομέα επιστημών υγείας στην εταιρεία Bio-Link Australia, η οποία έχει ως πελάτες μεγάλες

εταιρείες βιοτεχνολογίας και προσπαθεί να μετατρέψει σε πράξη τα βιοτεχνολογικά επιτεύγματα - βρίσκονται τα νευρικά βλαστοκύτταρα. Και αυτό διότι τα συγκεκριμένα βλαστοκύτταρα αποτελούν τη φυσική δεξαμενή του οργανισμού για την αναγέννηση των νευρώνων οι οποίοι χάνονται στους ασθενείς με νευροεκφυλιστικές νόσους όπως η νόσος Αλτσχάιμερ. Διερευνήσαμε λοιπόν το πώς μπορούμε να αξιοποιήσουμε τα νευρικά βλαστοκύτταρα ώστε να επιτύχουμε την αποκαλούμενη νευρωνική αναγέννηση και να δημιουργήσουμε έτσι ουσιαστικές αναγεννητικές θεραπείες για το Αλτσχάιμερ - και όχι μόνο».

Προηγούμενη δημοσίευση του εργαστηρίου που είχε γίνει το 2016 στην επιστημονική επιθεώρηση ανοιχτής πρόσβασης «Cell Reports» είχε δείξει ότι σε ψάρια-ζέβρα μοντέλα της νόσου Αλτσχάιμερ το ανοσοποιητικό σύστημα και πιο συγκεκριμένα μια κυτταροκίνη που ονομάζεται ιντερλευκίνη-4 (Interleukin-4, IL-4) παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην αναγέννηση και στον πολλαπλασιασμό των νευρικών βλαστοκυττάρων. Σημειώνεται ότι οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες που μεσολαβούν στην επικοινωνία των κυττάρων, παράγονται κυρίως από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση και στη φλεγμονή. «Ωστόσο μέχρι πρότινος ο άμεσος ρόλος της IL-4 στα ανθρώπινα νευρικά βλαστοκύτταρα παρέμενε άγνωστος» επισημαίνει ο δρ Παπαδημητρίου.

«Καλλιέργεια» εγκεφάλου

Ετσι, η μελέτη στα ψάρια-ζέβρα που ανέδειξε την IL-4 ως σημαντικό «παίκτη» στην αναγέννηση των νευρικών βλαστικών κυττάρων και πιθανώς στην αντιμετώπιση των νευροεκφυλιστικών νόσων, ώθησε τον ερευνητή, για την ακρίβεια τον ενέπνευσε, όπως λέει ο ίδιος, να δημιουργήσει ένα συνθετικό τρισδιάστατο κυτταρικό σύστημα με ανθρώπινα νευρικά κύτταρα που μιμείται τα χαρακτηριστικά ενός μίνι ανθρώπινου εγκεφάλου. «Σε αυτό το σύστημα το οποίο παρουσιάστηκε στο *Developmental Cell* στις 2 Ιουλίου, καταφέραμε να προκαλέσουμε τεχνητά τη νόσο Αλτσχάιμερ και να διερευνήσουμε πώς μπορούμε να ενεργοποιήσουμε τις αναγεννητικές ικανότητες των ανθρώπινων βλαστοκυττάρων μέσω της IL-4 με στόχο την εύρεση θεραπειών για τη νόσο». Σύμφωνα με τον δρ Παπαδημητρίου, το πειραματικό αυτό «εργαλείο» που μιμείται χαρακτηριστικά γνωρίσματα της Αλτσχάιμερ σε ανθρώπινο εγκεφαλικό ιστό μπορεί να αποδειχθεί άκρως πολύτιμο για τη μελέτη τόσο των αιτιών της νόσου όσο και για τον εντοπισμό νέων θεραπευτικών, αποτελεσματικότερων προσεγγίσεων εναντίον της.

Σε τι όμως συνίσταται αυτός ο μίνι ανθρώπινος εγκέφαλος; Πρόκειται ουσιαστικώς για τρισδιάστατα δίκτυα που θυμίζουν τους νευρωνικούς ιστούς του ανθρώπινου εγκεφάλου. «Χρησιμοποιήσαμε βιολογικά και συνθετικά πολυμερή και δημιουργήσαμε έτσι ένα "μαλακό" και διαφανές περιβάλλον που μπορεί να ρυθμιστεί ώστε να κατευθύνει τα ανθρώπινα νευρικά βλαστικά κύτταρα στο να δημιουργήσουν τρισδιάστατα δίκτυα τα οποία θυμίζουν τους νευρωνικούς ιστούς του ανθρώπινου εγκεφάλου. Συγκεκριμένα το διαφανές, μαλακό βιοϋλικό που προσομοιάζει με τον εγκέφαλο αποτελείται από τη γλυκοζαμινογλυκάνη ηπαρίνη, το συνθετικό πολυμερές

πολυαιθυλενική γλυκόλη καθώς και διαφορετικά πεπτίδια. Οι κυτταρικές καλλιέργειες αναπτύσσονται μέσα σε μικροσκοπικά δοχεία με χωρητικότητα μικρότερη του ενός ml. Μάλιστα το μέγεθος του περιβάλλοντος καλλιέργειας των κυττάρων είναι σχετικό. Θεωρητικώς θα μπορούσαμε να εργαστούμε με ακόμη πιο "μικροσκοπικά" περιβάλλοντα» λέει ο ερευνητής. Διευκρινίζει ότι και σήμερα υπάρχουν μοντέλα νόσων που βασίζονται σε ανθρώπινα βλαστικά κύτταρα. «Ωστόσο δεν είναι κατάλληλα για να διερευνήσουν τη νευρωνική αναγέννηση. Το σύστημά μας είναι μοναδικό σε ό,τι αφορά την ικανότητα των βλαστικών κυττάρων να συμπεριφέρονται με τρόπο παρόμοιο με εκείνον που συμπεριφέρονται στον εγκέφαλο».

Μοντέλο Αλτσχάιμερ

Εχοντας λοιπόν στα χέρια τους ένα τόσο καλό, πρωτοποριακό μοντέλο ανθρώπινου εγκεφάλου, οι επιστήμονες προχώρησαν ένα βήμα πιο πέρα και προκάλεσαν νόσο Αλτσχάιμερ σε αυτόν τον μίνι εγκέφαλο. Εξέθεσαν τα κύτταρα που είχαν καλλιεργηθεί με τον τρόπο που αναφέραμε παραπάνω σε β-αμυλοειδές, την πρωτεΐνη που εμπλέκεται στη νόσο Αλτσχάιμερ - οι ασθενείς με Αλτσχάιμερ εμφανίζουν εναπόθεση πλακών αυτής της πρωτεΐνης στον εγκέφαλο. Είδαν λοιπόν ότι μετά την έκθεση, ο μικροσκοπικός εγκέφαλος εμφάνισε όλα τα τυπικά παθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου: συσσωματώσεις β-αμυλοειδούς (ο επιστημονικός όρος για τις πλάκες), εναπόθεση Ταυ (τ) πρωτεΐνης εντός των νευρώνων καθώς και μαζικές βλάβες στους νευρώνες και στις συνάψεις τους.

Οι ερευνητές διέθεταν πλέον όχι μόνο ένα «ζωντανό» σύστημα που εμφάνιζε τα βασικά χαρακτηριστικά ενός ανθρώπινου εγκεφάλου, αλλά και ένα μοντέλο νόσου Αλτσχάιμερ. Και σε αυτό το μοντέλο πέτυχαν το σημαντικότερο για όλους εμάς τους κοινούς θνητούς που αναζητούμε την πρακτική εφαρμογή των πειραμάτων, το τι τελικώς μπορεί να προσφέρουν στον πληθυσμό: αναστροφή της απώλειας νευρώνων. Με ποιον τρόπο; Με την IL-4. Όπως εξηγεί ο δρ Παπαδημητρίου, «χρησιμοποιώντας το μοντέλο της νόσου Αλτσχάιμερ που δημιουργήσαμε, ανακαλύψαμε έναν νέο ρόλο του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος για τη διατήρηση της αναγεννητικής ικανότητας των ανθρώπινων νευρικών βλαστικών κυττάρων. Στη νόσο Αλτσχάιμερ το κυνουρενικό οξύ, το οποίο έχει υπό κανονικές συνθήκες νευροπροστατευτική δράση, παράγεται σε σημαντικά υψηλότερες ποσότητες από τις φυσιολογικές με αποτέλεσμα να δρα ως ανασταλτικός παράγοντας σε ό,τι αφορά τη δημιουργία νέων νευρώνων από τα βλαστικά κύτταρα. Τα πειράματά μας ανέδειξαν πως το μόριο της ιντερλευκίνης 4 έχει τη δυνατότητα να σταματά την παραγωγή του κυνουρενικού οξέος υπό συνθήκες αντίστοιχες της νόσου Αλτσχάιμερ και να επαναφέρει την αναγεννητική ικανότητα των ανθρώπινων νευρικών βλαστικών κυττάρων στα φυσιολογικά επίπεδα».

Ακριβή ασθένεια

Η νέα αυτή γνώση που αποκτήθηκε χάρη στο πρωτοποριακό πείραμα των ειδικών που προέρχονταν από διαφορετικά ακαδημαϊκά κέντρα - εκτός από το εργαστήριο του δρος Κιζιλ συμμετείχαν επίσης ερευνητές από το Γερμανικό Κέντρο για τις Νευροεκφυλιστικές Νόσους (DZNE), το Ινστιτούτο Leibniz για την Έρευνα στα Πολυμερή στη Δρέσδη (IPF) και άλλα επιστημονικά ιδρύματα από τη Γερμανία και άλλες χώρες - έχει ιδιαίτερο ειδικό βάρος. Και αυτό διότι διεισδύει στα άδυτα μιας νόσου που αντιπροσωπεύει το 70% όλων των νευροεκφυλιστικών νόσων και συνεπάγεται παγκόσμιο κόστος φροντίδας ύψους 2 τρισεκατομμυρίων δολαρίων ετησίως. Μιας νόσου για την οποία, σε αντίθεση με άλλες ασθένειες-«μάστιγες» του πληθυσμού όπως ο καρκίνος, τα καρδιαγγειακά και τα μεταβολικά νοσήματα, ο ρυθμός ανάπτυξης νέων φαρμάκων είναι σημαντικά μικρότερος και δεν συμβαδίζει με τον συνεχώς αυξανόμενο γηράσκοντα πληθυσμό. *«Η θεραπευτική ανάπτυξη σε αυτούς τους τομείς της νευρολογίας παραμένει μοναδική πρόκληση σε σύγκριση με άλλα θεραπευτικά πεδία. Η ανακάλυψη φαρμάκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος είναι περίπλοκη, μακρά και αβέβαιη, με συνολικό ποσοστό αποτυχίας μεγαλύτερο από 95%, γεγονός που καθιστά τη διαδικασία εύρεσης νέων θεραπειών για την Αλτσχάιμερ και άλλες νευροεκφυλιστικές νόσους εξαιρετικά δαπανηρή»* επισημαίνει ο δρ Παπαδημητρίου.

Ο έλληνας ερευνητής θεωρεί ότι το κύριο πρόβλημα σε ό,τι αφορά την αναποτελεσματική ανάπτυξη φαρμάκων για τη νόσο Αλτσχάιμερ αφορά την έλλειψη των σωστών πειραματικών μοντέλων που αντιπροσωπεύουν κατά τρόπο ουσιαστικό τον ανθρώπινο εγκέφαλο και τα συμπτώματα της νόσου. *«Τα ζωικά μοντέλα, συνήθως ποντικοί, αρουραίοι και σκύλοι, συχνά αποτυγχάνουν να αναπαραγάγουν με ακρίβεια την τοξικότητα της νόσου Αλτσχάιμερ όπως αυτή εκδηλώνεται στους ανθρώπους. Έτσι, η ικανότητα αυτών των ζωικών μοντέλων να προβλέπουν την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων για την Αλτσχάιμερ στους ανθρώπους είναι αναξιόπιστη. Ως εκ τούτου, ο κλάδος ενδιαφέρεται ολοένα και περισσότερο για μοντέλα που μπορούν να προβλέψουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την τοξικότητα και την αποτελεσματικότητα των υποψήφιων φαρμάκων. Επίσης η τεχνολογία μας ίσως βοηθήσει στο να θυσιάζονται λιγότερα ζώα στον βωμό της επιστήμης».* Και ένα τέτοιο μοντέλο «γεννήθηκε» στο εργαστήριο χάρη στην ομάδα στην οποία συμμετείχε ο δρ Παπαδημητρίου. *«Το σύστημά μας είναι ιδιαίτερος ελεγχόμενο σε ό,τι αφορά την ανάπτυξη ανθρώπινων νευρώνων και νευρωνικών δικτύων από ανθρώπινα βλαστικά νευρικά κύτταρα σε ένα ιστο-μιμητικό περιβάλλον. Στην ουσία, μπορέσαμε να αναπτύξουμε συνθετικό ιστό που μιμείται πολλά από τα χαρακτηριστικά του ανθρώπινου εγκεφάλου».*

Βάση για δοκιμές φαρμάκων

Ο πρώτος άμεσος στόχος αυτής της καινοτόμου τεχνολογίας, διά στόματος του έλληνα επιστήμονα, είναι να υπάρχει πλέον ένα αξιόπιστο σύστημα ανάλυσης για τον εντοπισμό, τον προσδιορισμό αλλά και τον χαρακτηρισμό φαρμάκων για τη νόσο Αλτσχάιμερ και άλλες νευροεκφυλιστικές νόσους. *«Αυτή τη στιγμή προσπαθούμε με κάθε τρόπο να καταστήσουμε αυτή την ανακάλυψη άμεσα διαθέσιμη για την ανάπτυξη*

θεραπειών κατά της νόσου Αλτσχάιμερ αλλά και άλλων νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Για αυτό σκεφτόμαστε να εξελίξουμε τη συγκεκριμένη μέθοδο προκειμένου να είναι συμβατή με τα στάνταρντ και τις απαιτήσεις της βιομηχανίας με σκοπό την παραγωγή αποτελεσμάτων που θα ωφελήσουν τους ασθενείς σύντομα, ελπίζουμε μέσα στην επόμενη δεκαετία». Στο ερώτημα σχετικά με το ποιες είναι αυτές οι άλλες νόσοι στις οποίες ο μίνι εγκέφαλος θα μπορούσε να αποδειχθεί χρήσιμος, ο ερευνητής απαντά ότι «σε αυτή τη φάση δεν μπορώ να αποκαλύψω ποιες άλλες ασθένειες διερευνούμε, ελπίζω όμως ότι σύντομα θα έχουμε αισιόδοξα νέα και για άλλες νόσους του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος τα οποία θα είμαστε σε θέση να δημοσιοποιήσουμε».

Απώτερος στόχος των ερευνητών είναι όμως και η πιθανή ανάπτυξη θεραπειών με βάση τα ευρήματα σχετικά με τον ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος στα νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Βέβαια ο δρ Παπαδημητρίου παραδέχεται ότι είναι πολύ νωρίς ακόμη για να μιλάμε για θεραπείες με βάση την IL-4, ο σημαντικός ρόλος της οποίας στη νευρωνική αναγέννηση ήλθε στο φως μέσα από τη νέα μελέτη. «Τώρα αρχίζει η επιστημονική κοινότητα να κατανοεί τον ρόλο που έχει το ανοσοποιητικό σύστημα στις νευροεκφυλιστικές νόσους καθώς και το πώς αυτές με τη σειρά τους παρεμβαίνουν σε αυτό και το τροποποιούν. Ωστόσο, με τη συγκεκριμένη ανακάλυψη θέλουμε να πιστεύουμε ότι θέσαμε τις βάσεις για μελλοντικές θεραπείες της νόσου Αλτσχάιμερ οι οποίες θα βασίζονται στον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος. Για αυτόν τον λόγο λοιπόν και το εργαστήριο στη Δρέσδη συνεχίζει τις έρευνες ώστε να διαλευκάνει περαιτέρω τον ρόλο της IL-4 καθώς και άλλων μορίων του ανοσοποιητικού συστήματος στη νόσο Αλτσχάιμερ».

Θα περιμένουμε με μεγάλο, ή μάλλον με τεράστιο, ενδιαφέρον να δούμε τι μπορεί να προσφέρει ο μίνι εγκέφαλος στις νευροεκφυλιστικές νόσους και ειδικά στη νόσο Αλτσχάιμερ που αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας του παγκόσμιου πληθυσμού - σήμερα περί τα 44 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από Αλτσχάιμερ, σύμφωνα με το Alzheimer's Disease International, αριθμός που αναμένεται να εκτοξευθεί στα 130 εκατομμύρια και πλέον το 2050. Με δεδομένο ότι μέχρι αυτή τη στιγμή οι θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της ασθένειας που «κλέβει» τη συνείδηση και τη ζωή τόσων ανθρώπων (αλλά και των οικείων τους που τους φροντίζουν) είναι απογοητευτικές, ας ελπίσουμε τα νέα ευρήματα να οδηγήσουν στο μέλλον σε ένα μεγάλο (επιστημονικό) θαύμα που θα έχει ξεκινήσει από... μίνι συσκευασία!

ΕΝΤΥΠΗ ΕΚΔΟΣΗ



© ΑΛΤΕΡ ΕΓΚΟ ΜΜΕ Α.Ε.

Το σύνολο του περιεχομένου και των υπηρεσιών του site διατίθεται στους επισκέπτες αυστηρά για προσωπική χρήση. Απαγορεύεται η χρήση ή επανεκπομπή του, σε οποιοδήποτε μέσο, μετά ή άνευ επεξεργασίας, χωρίς γραπτή άδεια του εκδότη.