

Az orvosi biotechnológiai mesterképzés megfeleltetése
az Európai Unió új társadalmi kihívásainak
a Pécsi Tudományegyetemen és a Debreceni Egyetemen

Azonosító szám: TÁMOP-4.1.2-08/1/A-2009-0011

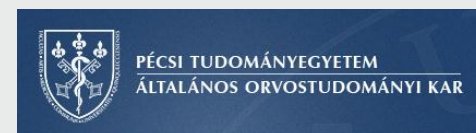


Az orvosi biotechnológiai mesterképzés megfeleltetése
az Európai Unió új társadalmi kihívásainak
a Pécsi Tudományegyetemen és a Debreceni Egyetemen
Azonosító szám: TÁMOP-4.1.2-08/1/A-2009-0011



Dr. Balogh Péter és Dr. Engelmann Péter
Transzdifferenciáció és regeneratív medicina – 7. előadás

A VÁZIZOM REGENERÁCIÓJA ÉS TRANSZDIFFERENCIÁL Ó-DÁSA



Vázizomzat regenerációját igénylő kórfolyamatok

Kiterjedt izomkárosodással járó sérülés

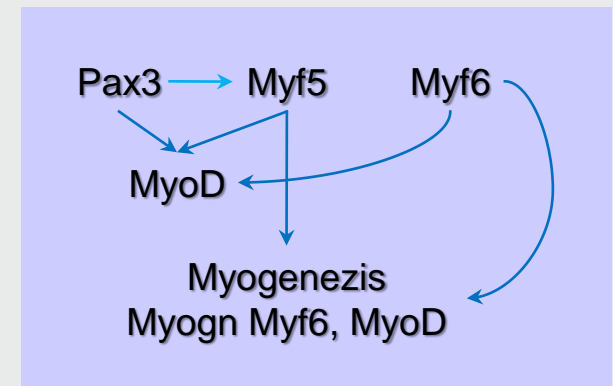
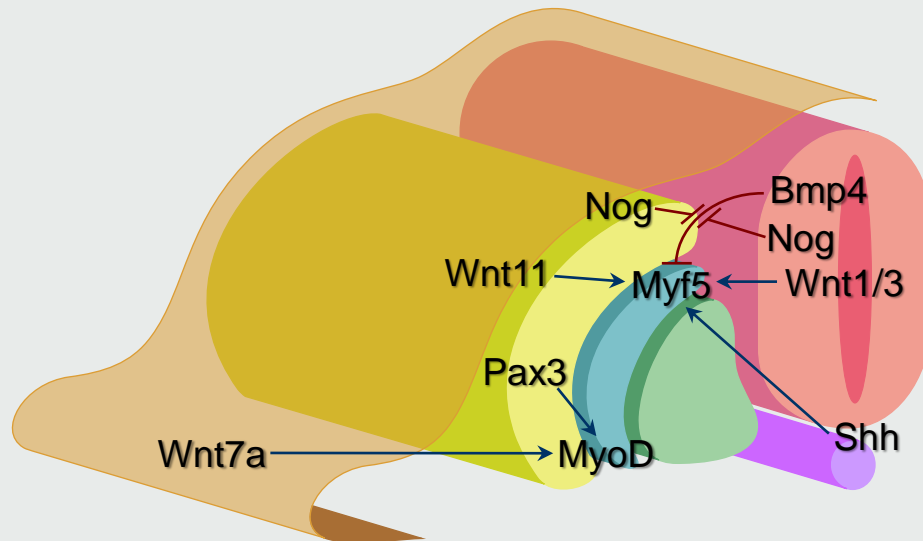
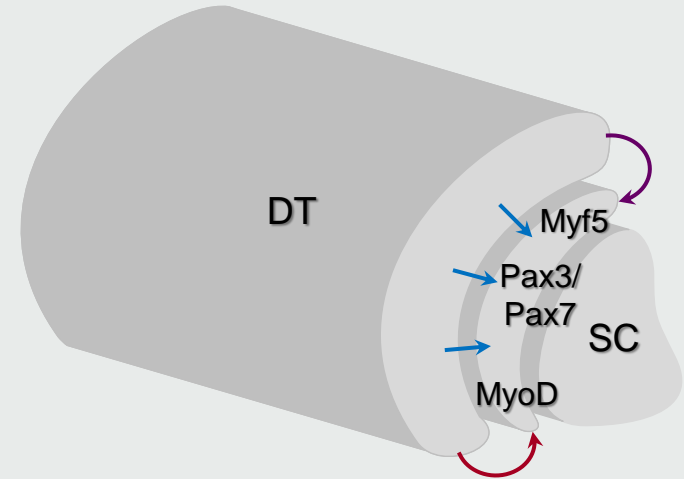
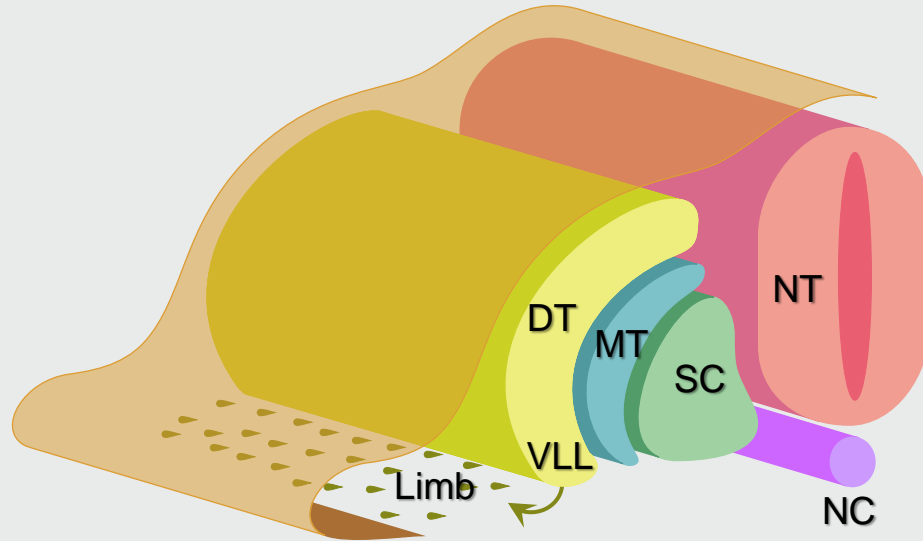
Öröklődő megbetegedések – Duchenne izomdisztrófia (DMD):

- A disztrofin gén X-kromoszómához kötött mutációja
- 1:3500 fiú gyakoriság
- Disztrofin génje a legnagyobb ismert emlős gén (2.4 Mb)
- A betegség lefolyása: A DMD pácienseket gyermekkorban diagnosztizálják. A súlyosbodó izomgyengeség a végtagizmokat, rekeszt és a szívizmot érinti, ami keringési-légzési elégtelenségen keresztül vezet a betegek halálához a 20-30 éves életkor elején.

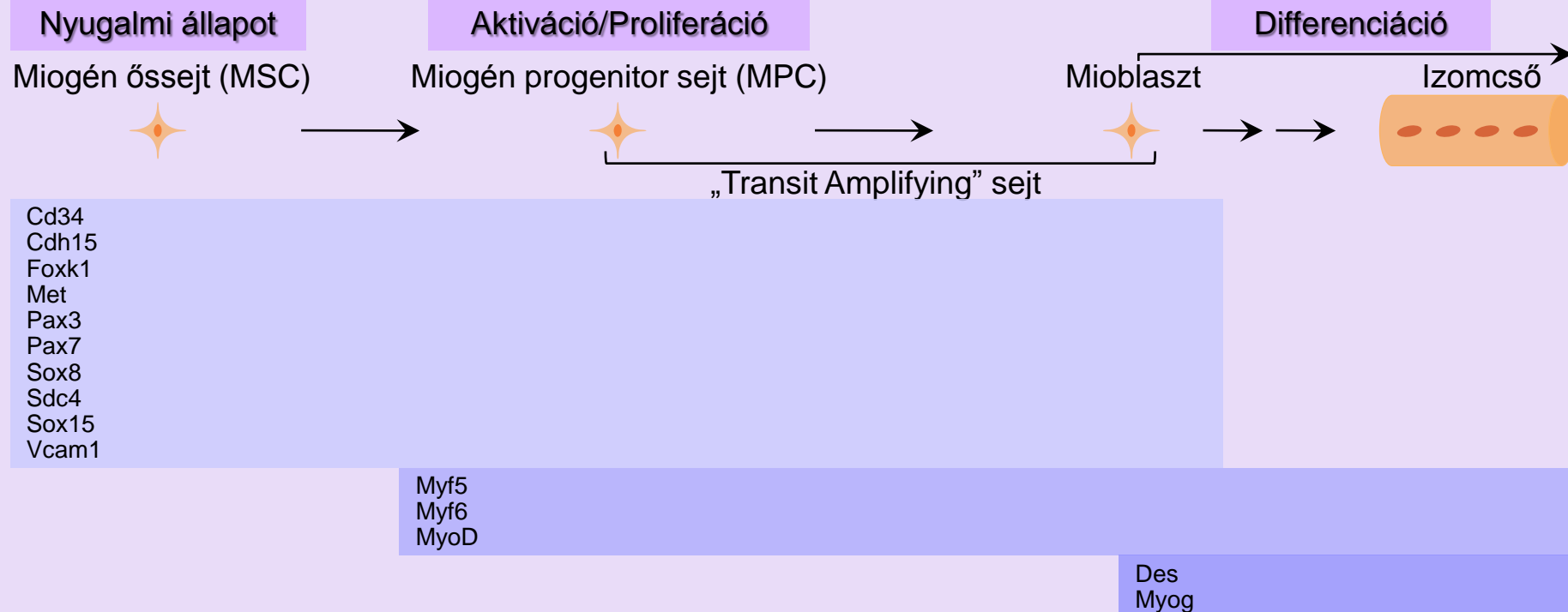
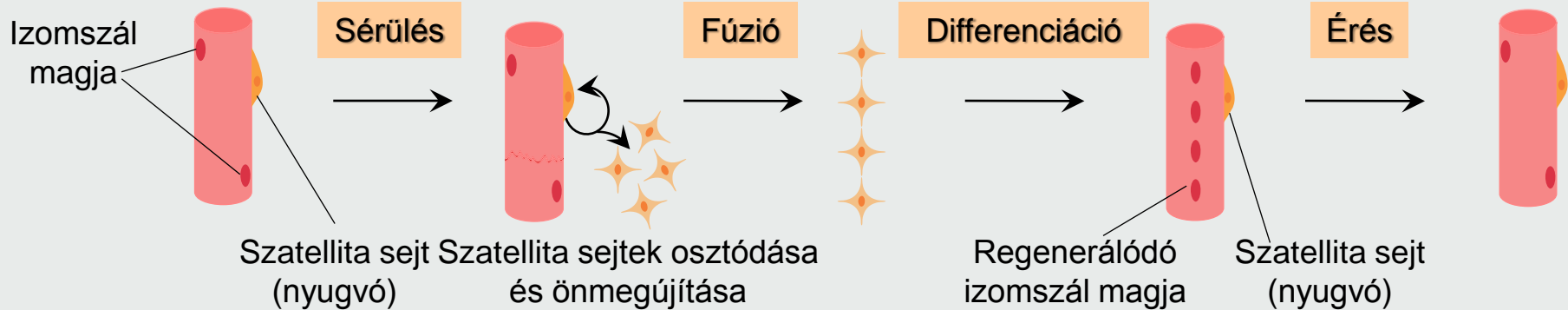
Az izom-regeneráció kísérletes modelljei

- Mdx egér: a disztrofin gén spontán mutációja (különböző beltenyészetekben eltérő súlyossággal)
- Disztrofin/utrofin kettősen mutáns egér
- Kutyák X-kromoszómához kapcsolt izomdisztrófiája (a legjobb DMD modell, de a fenotípus változékony lehet).

A vázizom embrionális kialakulása



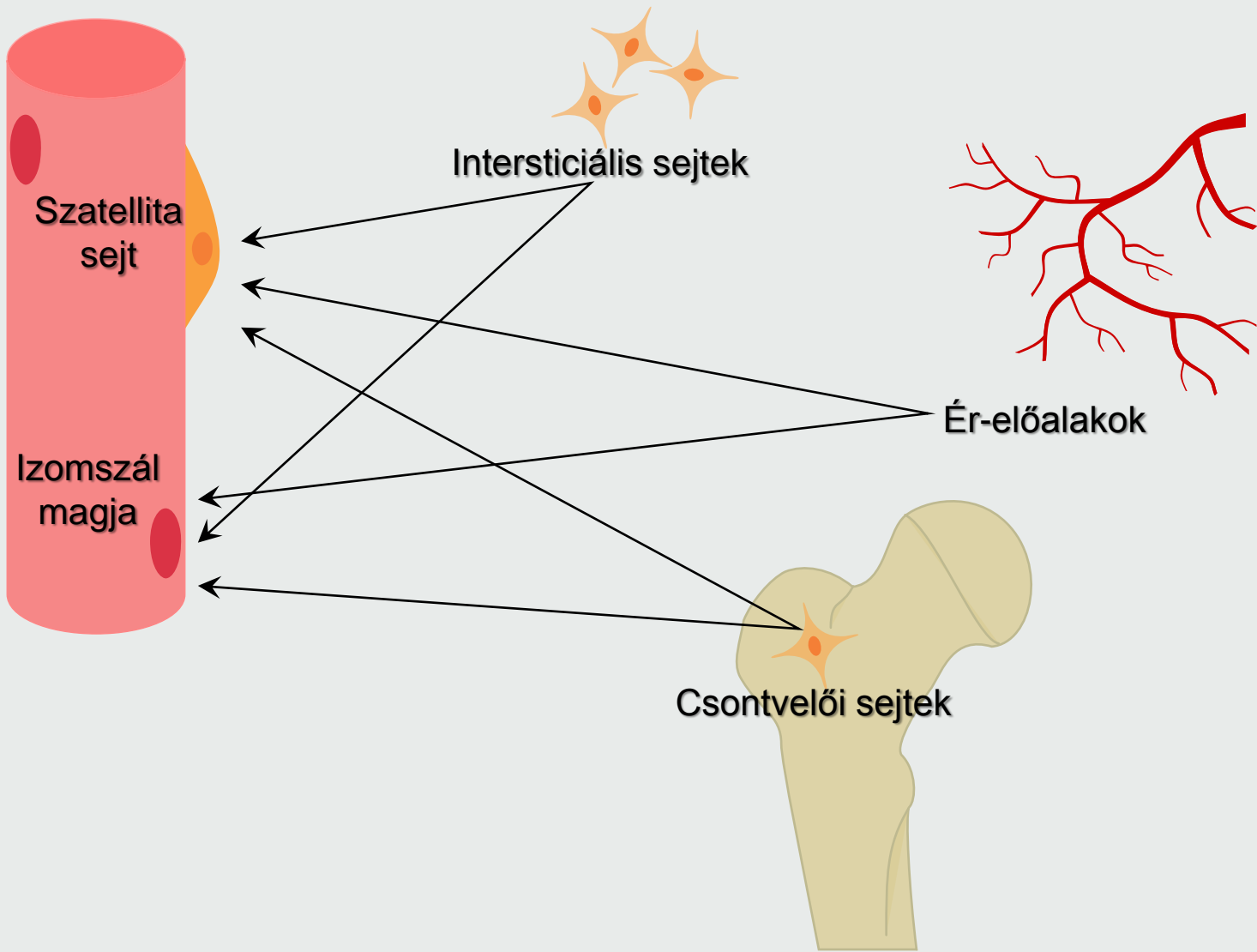
A miogén differenciálódás transzkripcionális szabályozása



Az izom regeneráció sejtforrásai

- Szatellita sejtek és prekurzoraik
- Az embrionális végtagokhoz kapcsolódó endotél sejtek
- Mezangioblasztok
- Csontvelő-eredetű őssejtek
- A vázizom oldal populációban (SP) megjelenő progenitor sejtek
- Mdr-dependens pumpa révén a Hoechst 33342 hatékony kiválasztása a sejtekből

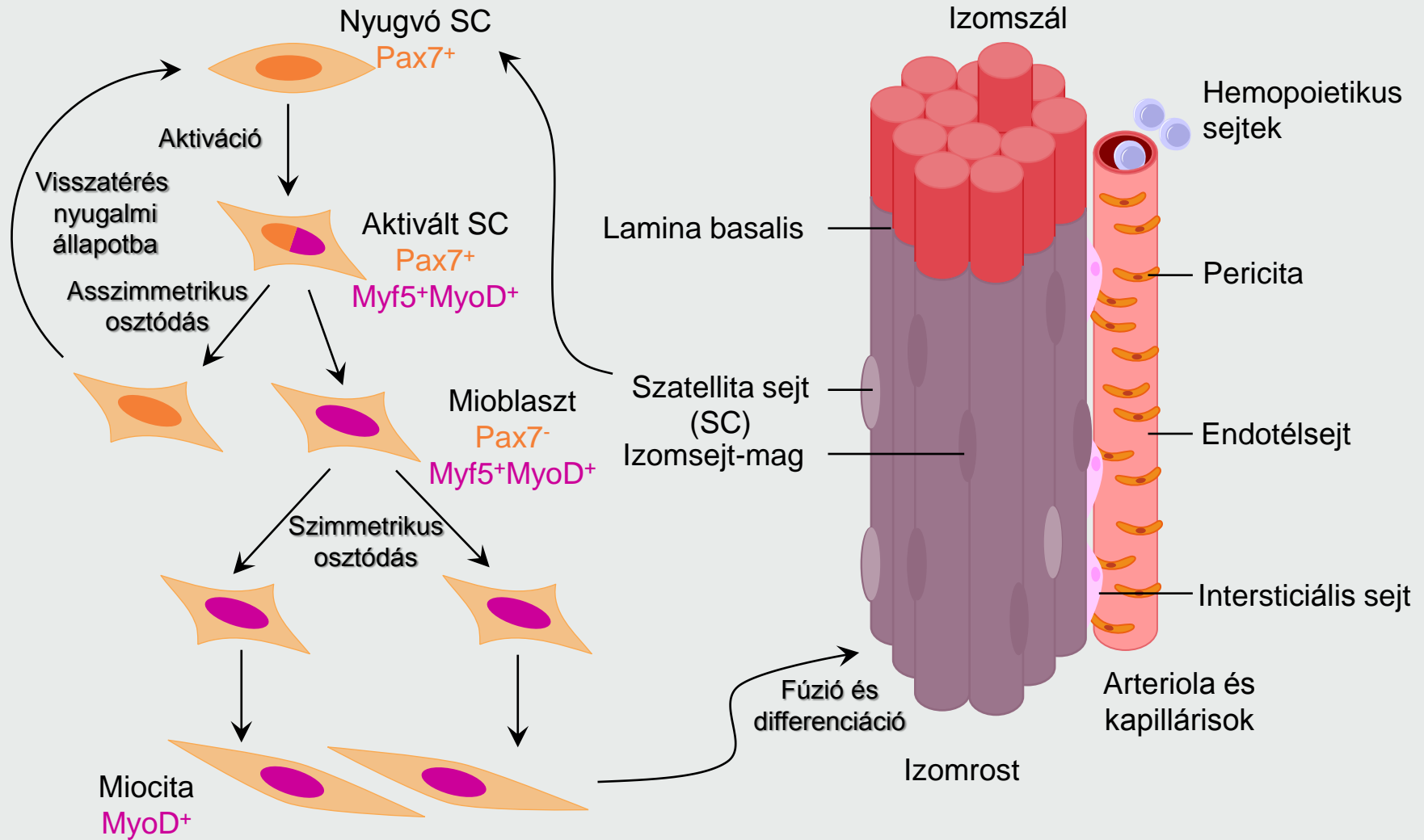
Az izom-regeneráció szövetforrásai



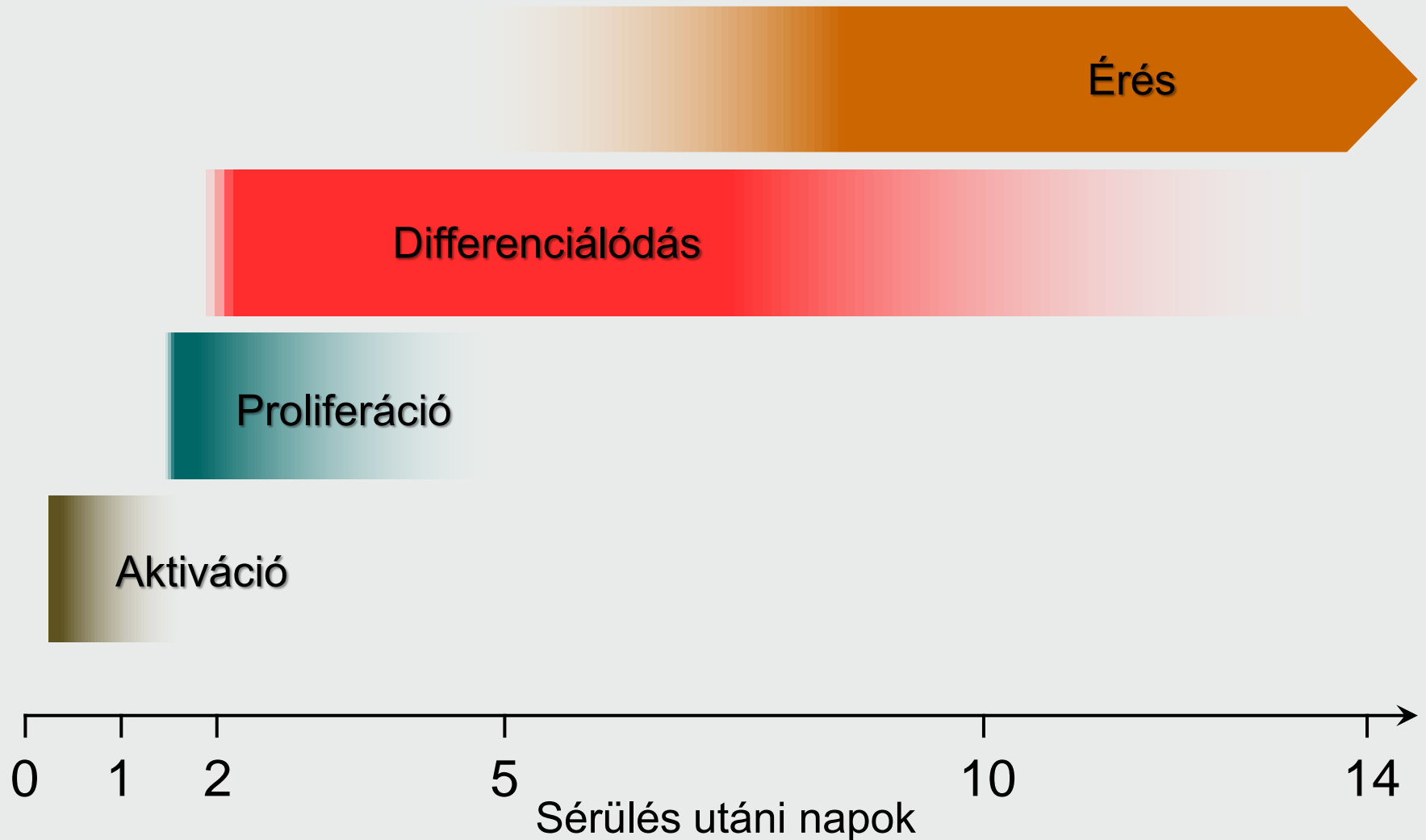
Izom őssejtek – szatellita sejtek

- A szatellita sejtek szorosan az izomszálakhoz kapcsolódva az izom lamina basalis alatt helyezkednek el.
- Egy izomszálhoz kapcsolódó sejtmaggal rendelkező sejtek 2–7%-a.
- Heterogén összetétel: fúzionáló/nem fúzionáló alcsoportok
- Ontogenezis: szomitákból és perivaszkuláris sejtekből származnak a Pax3/Pax7 faktorok hatására
- Sejtfelszíni markerek:
 - Egér: M-cadherin, CD34, VCAM, CD56, *c-met* (HGF-receptor)
 - Ember: CD56

A vázizomzat struktúrája és regenerációja



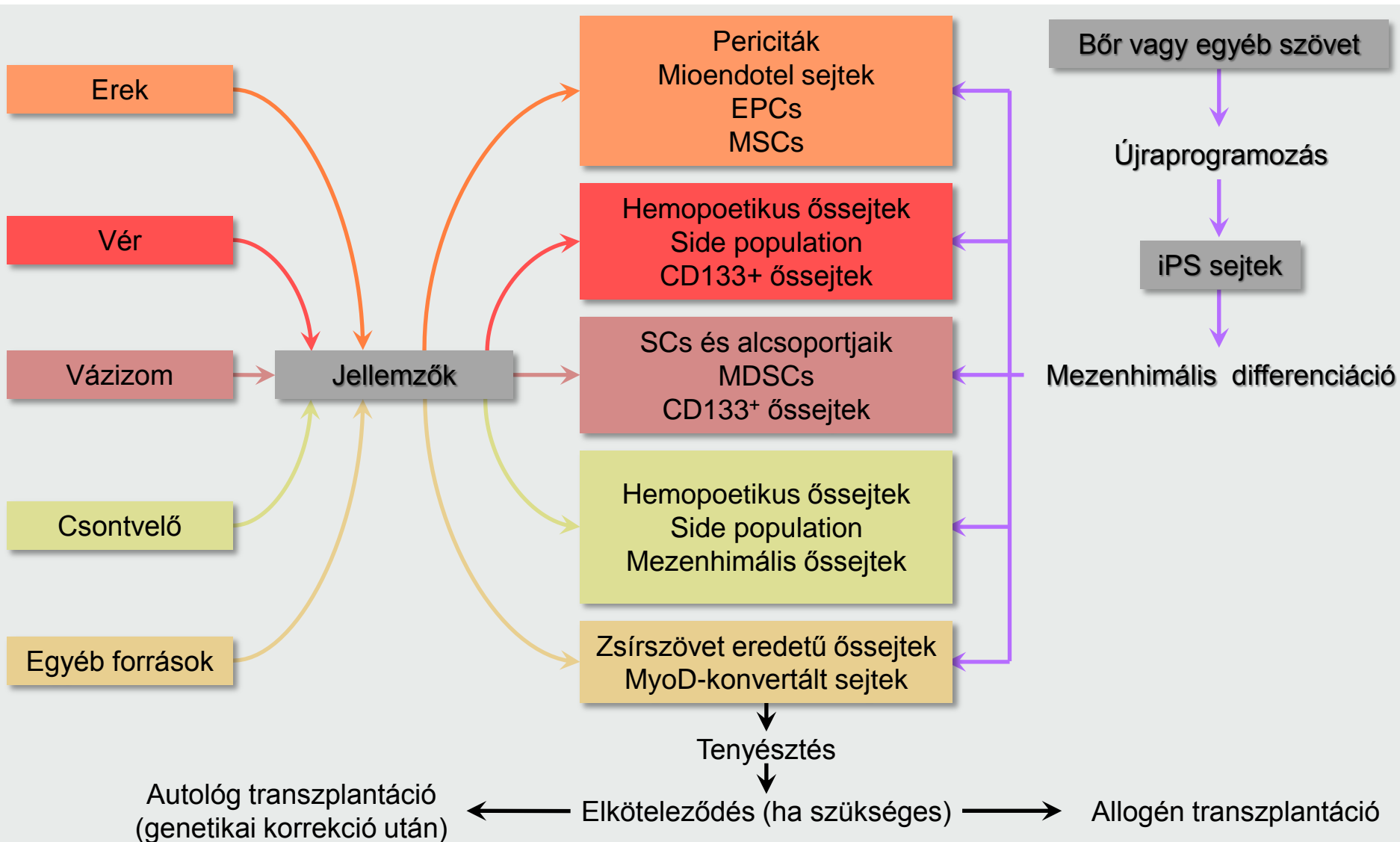
Az izom helyreállítás kinetikája



A Duchenne-féle izomdisztrófia regeneratív kezelésének nehézségei

- Immunszuppresszió szükséges
- Az immunszuppresszív szerek további izom-károsodást okoznak
- Rövid mioblaszt vándorlási távolság miatt nagymennyiségű oltásra van szükség– 100 injekció/cm² (összesen kb. 4000 injekció egy betegbe!)

Nem-SC sejtek szerepe az izomregenerációban



Összefoglalás

- A vázizom regenerálódásában a szatellita sejtek játszanak elsődleges szerepet, de egyéb eredetű (embrionális és nem-embrionális) szintén elősegíthetik a folyamatot.
- Az izom-regeneráció több folyamatból áll, melyek elsősorban (a) az érpályák helyreállítása, (b) izom-össejtek differenciálódása és (c) egyéb sejtek lehetséges transzdifferenciálódása eseményeken keresztül járulnak hozzá a regenerációhoz.