

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

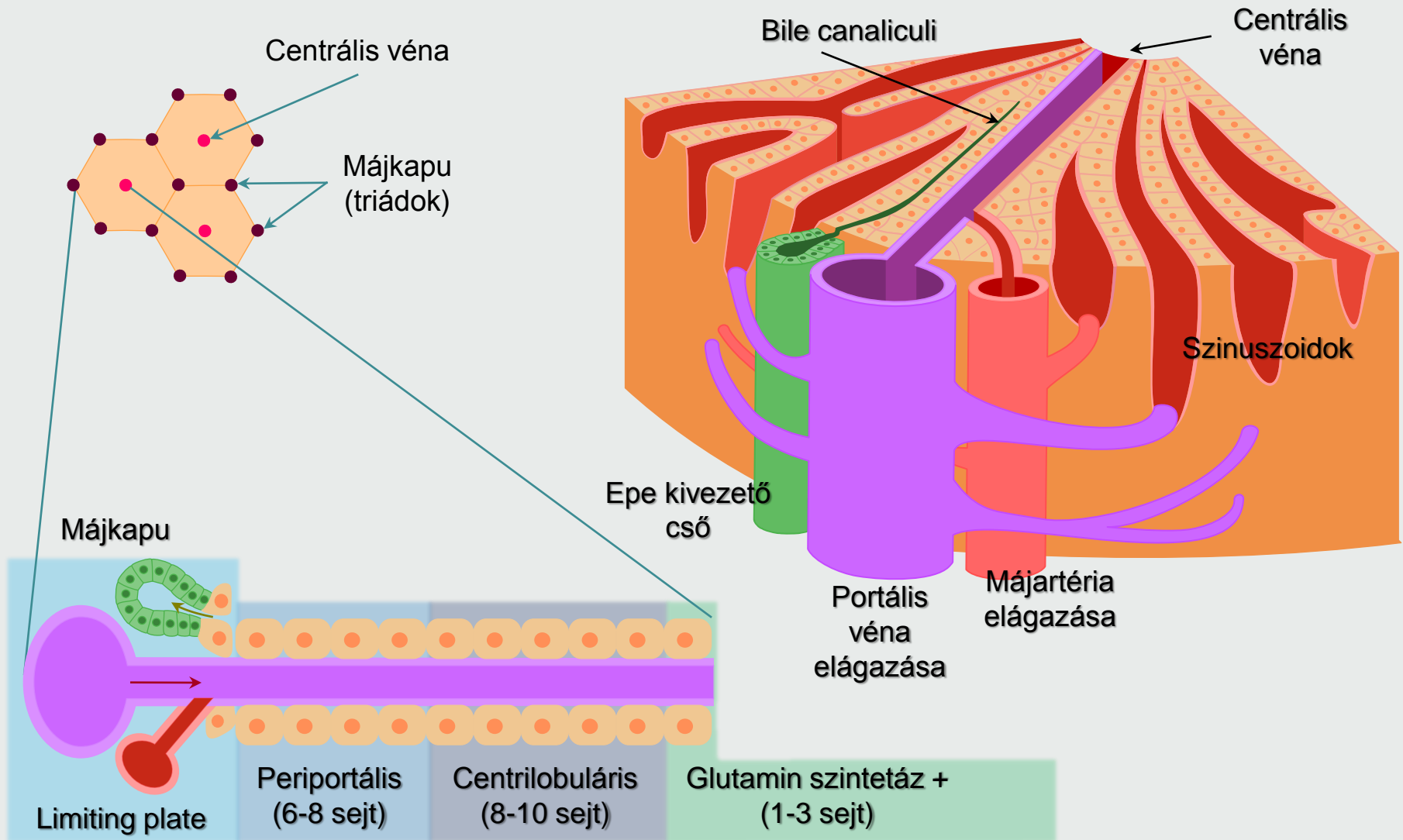


Dr. Balogh Péter és Dr. Engelmann Péter
Transzdifferentiáció és regeneratív medicina – 8. előadás

MÁJ-REGENERÁCIÓ ŐSSEJTEKBŐL



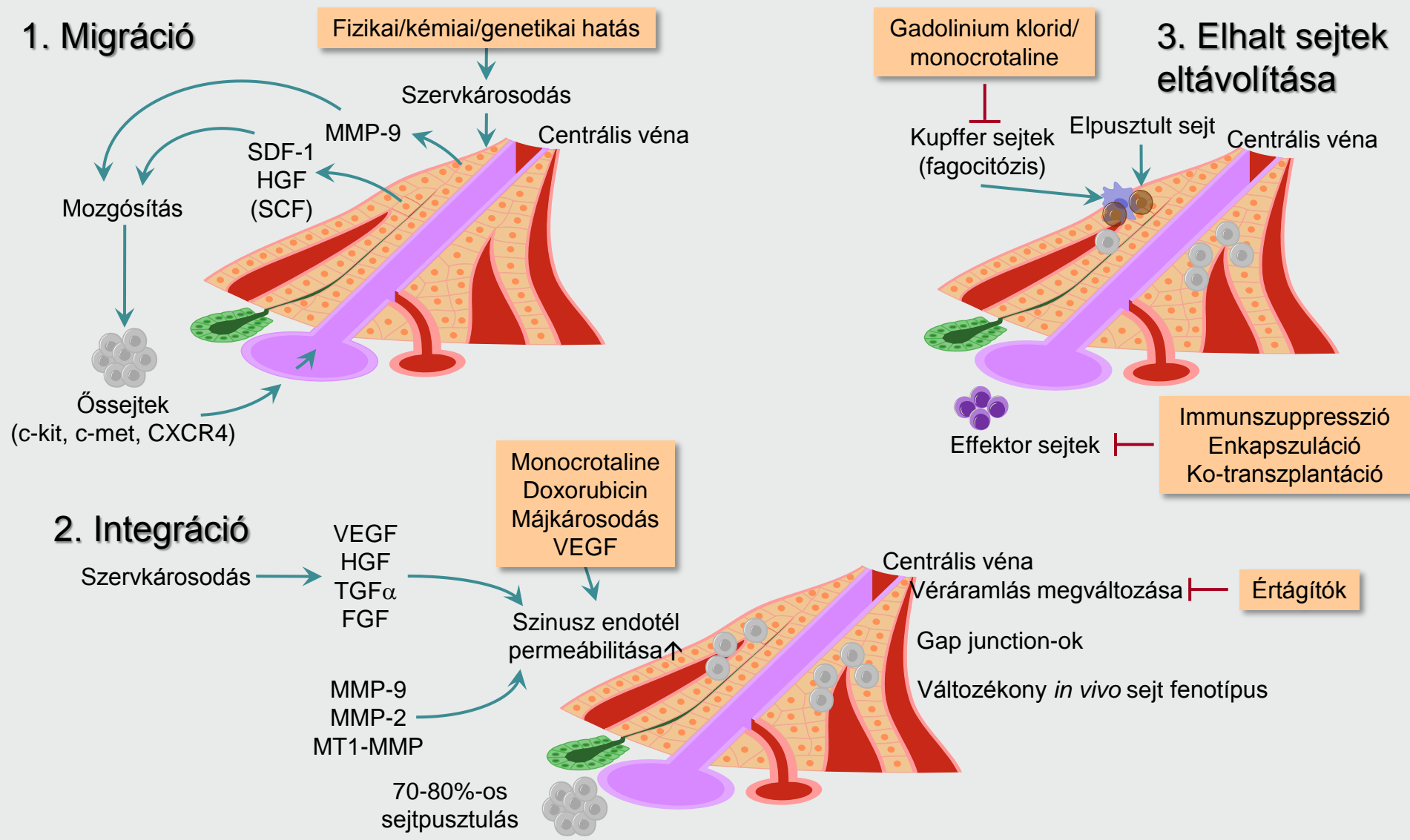
A májlebeny szerkezete



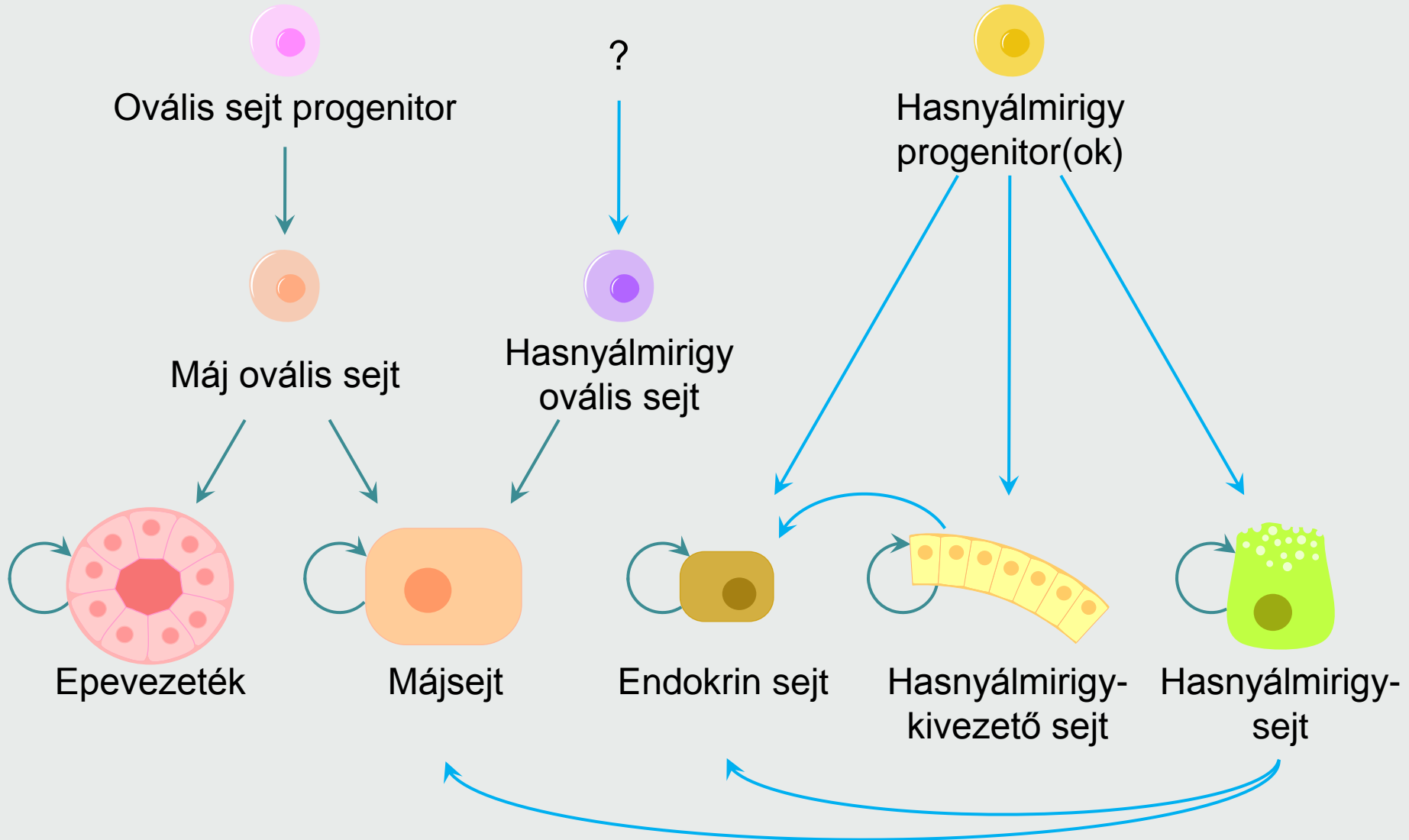
A máj-regeneráció klinikai jelentősége

- Hagyományos máj-transzplantációhoz megfelelő máj mennyisége kevés
- Máj sejt transzplantáció – csak kis mennyiségben áll rendelkezésre
- Feltételezett őssejtek megválasztása – változó mértékű siker

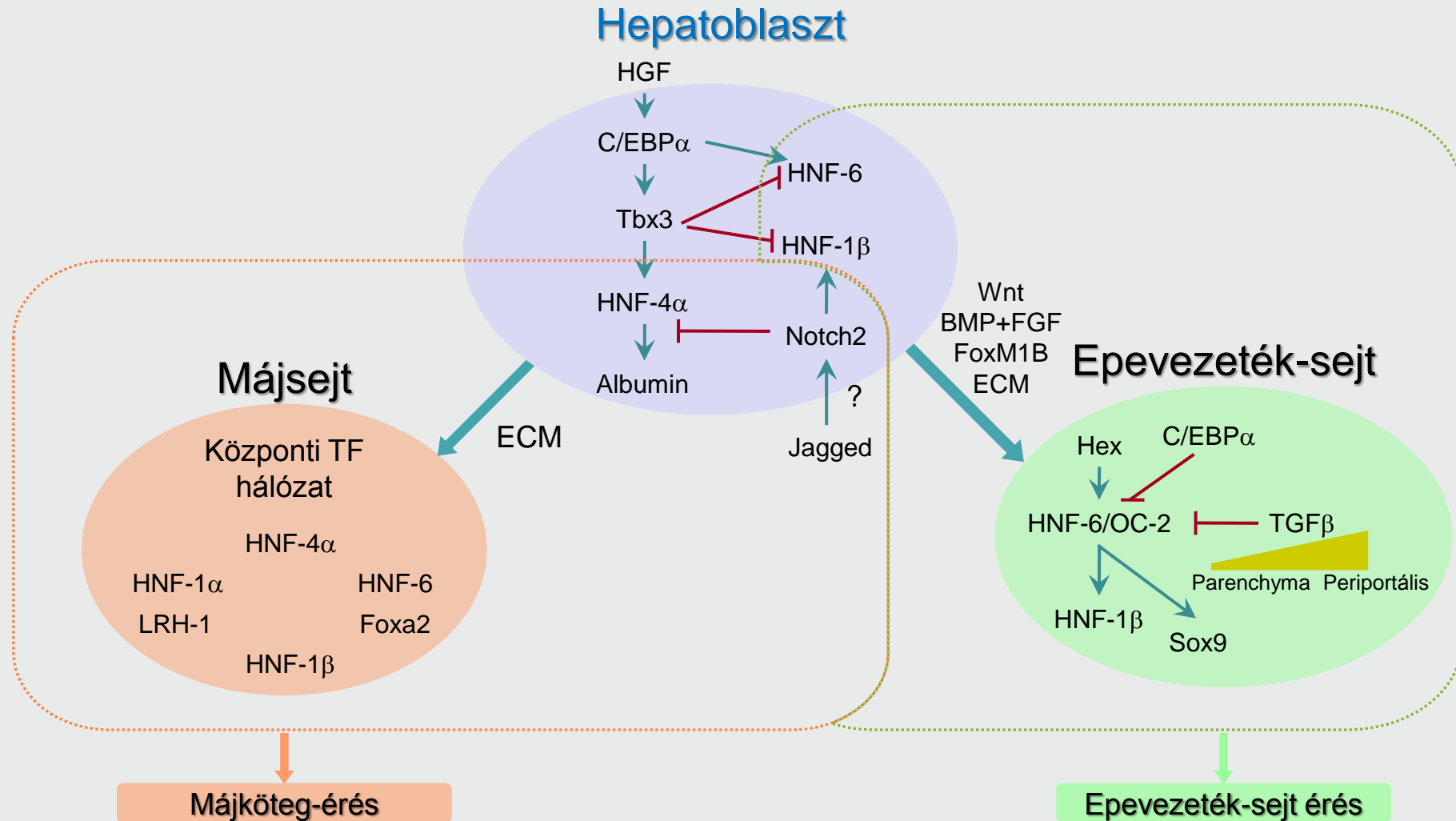
A máj regeneráció főbb szakaszai



A máj és hasnyálmirigy fejlődéstani viszonya



A hepatoblaszt differenciálódás transzkripcionális szabályozása



Ovális sejtek – felnőtt máj őssejtek/progenitor sejtek

- Eredet: vitatott (prekurzoraik az epevezeték-rendszerhez tartoznak)
- Kettős differenciáció: májsejt és epevezeték-sejt
- Fenotípus: Érett hepatocita (albumin, citokeratin 8 és 18), epevezeték-sejt (cytokeratin 7 és 19, OV-6, A6), embrionális hepatoblaszt (AFP), és hemopoetikus őssejt (Thy -1, Sca-1, c-kit) markerek expressziója

A máj-regeneráció célsejtjei

- Hepatociták: A máj metabolikus tevékenysége
- Epevezeték-sejtek: Epevezetékek kialakítása
- Mindkettő embrionális endodermális epitéliszármazék.

A májregeneráció szakaszai és formái

- Sebészeti részleges májeltávolítás – hepatocitákból kiinduló regeneráció (gyakran poliploid sejtek)
- Lehetséges források: hepatociták, ovális sejtek és extrahepatikus őssejtek (HSC?)
- A sejtvonalelköteleződés meghatározása: albumin, glükóz-6-foszfát, transferrin és transztiretin (máj eredetű).
- Fibrotikus regeneráció: fibrociták átalakulása miofibroblasztokká
- Parenhimális regeneráció: hepatociták regenerálása

A máj parenhimális regenerációja

- Őssejt-vándorlás a májban a sérült parenhima felé a károsodott sejtekből felszabaduló kemotaktikus faktorok hatására (pl. SDF-1, HGF és SCF).
- Fokozott MMP-9 expresszió következtében ECM átalakulás és fokozott ér-permeabilitás.
- A helyi mikrokönyezet átalakulása a bejutó sejtek integrációjának és osztódásának elősegítésére, részben a helyben képzett faktorok hatására (HGF, FGF, TGF α). Az elpusztult sejteket a Kupffer-sejtek fagocitálják.

Ovális sejt-aktiváció és felszaporodás

- A máj sérülése aktiválja az ovális sejteket (esetleg az epeutak falában elhelyezkedő prekurzoraikat) ÉS egyéb sejteket (csillag-sejtek, makrofágok/Kupffer-sejtek, NK sejtek, endotél, stb.)
- Májon belüli sejt-vándorlás a sérülés helyére
- Osztódás és kétirányú differenciálódás (májsejt/epeút-sejt).

Májon kívüli sejtek a májregenerációban

Autológ: Csontvelői/mezenhimális őssejtek – fibroblasztos regeneráció

Allogén: Embrionális májsejtek ill. embrionális őssejtből differenciált májsejtek

iPS sejtek átalakítása májsejteké

- iPS sejtek kialakítása: transzkripciós faktorokkal való indukció
- Embrioid test képződése
- Endodermális elkötelezés kiváltása: Activin A és bFGF kezelés
- Májsejt-differenciálódás: hepatocita növekedési faktor (HGF) kezelés
- Értékelés: gén-expresszió, albumin termelés, glikogén-tárolás, urea-képzés, indukálható citokróm aktivitás

Összefoglalás

- A májkárosodás okától és típusától függően különböző regenerációs folyamatok zajlanak le, így (a) májsejt-vesztés esetén a regeneráció a hepatocitákból, (b) toxikus károsodás esetén máj-epeút progenitor ovális sejtekből indul ki.
- Az ovális sejtek mint felnőtt májsejt/epeútsejt progenitorok valószínűleg fakultatív őssejtként támogatják a máj-regenerációt, de a folyamatban valószínűleg extrahepatikus sejtek is részt vesznek.