



ΕΛΙΔΕΚ.
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας

Περιγραφή Χρηματοδοτούμενου Ερευνητικού Έργου
1η Προκήρυξη Ερευνητικών Έργων ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. για την
ενίσχυση των Μελών ΔΕΠ και Ερευνητών/τριών και την
προμήθεια ερευνητικού εξοπλισμού μεγάλης αξίας

Τίτλος Ερευνητικού Έργου: Δημιουργία αλλογενούς και ξενογενούς καρδιάς σε χιμαιρικούς μύες



Επιστημονικός Υπεύθυνος: Κωστής Παπαναγιώτου

Φιλικός προς τον αναγνώστη τίτλος: Ανάπτυξη μεθόδου για την δημιουργία καρδιάς για μεταμοσχεύσεις σε ζώα-ξενιστές



Επιστημονική Περιοχή: Αναγεννητική Ιατρική

Φορέας Προέλευσης και Χώρα: : Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών – Ελλάδα

Φορέας Υποδοχής: Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών

Ποσό Χρηματοδότησης: 180.000 ευρώ

Διάρκεια Χρηματοδότησης: 36 μήνες

Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής πρότασης είναι η δημιουργία αλλογενούς και ξενογενούς καρδιάς σε πειραματόζωα-δέκτες (ξενιστές). Η πρόταση αυτή εντάσσεται στο πλαίσιο ενός ευρύτερου σχεδίου με τελικό στόχο τη δημιουργία σε μεγάλα ζώα εκτροφής (για παράδειγμα χοίρους), εξατομικευμένων ανθρώπινων οργάνων από πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα ασθενή που χρήζει μεταμόσχευσης.

Πρώτος στόχος είναι η ανάπτυξη μιας γενετικής στρατηγικής για την κατασκευή αλλογενούς καρδιάς σε ενδοειδικές χίμαιρες μυών, με άλλα λόγια, για τη δημιουργία μυός-ξενιστή με καρδιά από κύτταρα μυός-δότη διαφορετικού γενετικού υπόβαθρου. Ο γενετικός σχεδιασμός γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε οι χιμαιρικοί μύες να έχουν καρδιά αποτελούμενη αποκλειστικά και μόνο από τα κύτταρα του δότη, ενώ το υπόλοιπο σώμα θα αποτελείται αποκλειστικά και μόνο από τα κύτταρα του ξενιστή.

Ο δεύτερος στόχος είναι η δημιουργία μυών με ξενογενή καρδιά, δηλαδή μυών με καρδιά επίμυων. Ακολουθώντας την ίδια στρατηγική, αναμιγνύονται βλαστοκύτταρα μυός και επίμυος, τα οποία έχουν τροποποιηθεί γενετικά έτσι ώστε τα κύτταρα του επίμυος να σχηματίσουν την καρδιά και τα κύτταρα του μυός το υπόλοιπο σώμα της διαειδικής χίμαιρας.

Απώτερος στόχος είναι η τεχνολογία αυτή να μεταφερθεί σε μεγάλα ζώα εκτροφής, έτσι ώστε να παραχθούν ανθρώπινα όργανα από βλαστοκύτταρα ασθενών που χρήζουν μεταμόσχευσης. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία εξασφαλίζει μόσχευμα ελεύθερο από κύτταρα του ζώου-ξενιστή, ενώ παράλληλα, τα όργανα του ξενιστή, όπως ο εγκέφαλος και οι γονάδες, δεν θα περιέχουν ανθρώπινα κύτταρα.

Πρωτοτυπία του Ερευνητικού Έργου

Η δημιουργία οργάνων για μεταμοσχεύσεις αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της αναγεννητικής ιατρικής. Τα όργανα είναι πολύπλοκες δομές και ο σχηματισμός τους κατά την εμβρυική ανάπτυξη βασίζεται σε μια σειρά αλληλεπιδράσεων μεταξύ διαφορετικών ιστών, που δεν μπορούν να αναπαραχθούν εύκολα *in vitro*. Έτσι δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι οι μέχρι σήμερα προσπάθειες για τη δημιουργία οργάνων με εποικισμό συνθετικών ικριωμάτων από βλαστοκύτταρα, έχουν αποτύχει.

Το γεγονός ότι το αναπτυσσόμενο έμβryo είναι το καλύτερο, αν όχι το μοναδικό, σύστημα, όπου μπορούν να σχηματισθούν λειτουργικά όργανα, οδήγησε στην ιδέα της δημιουργίας οργάνων με τη μέθοδο της «αλληλοσυμπλήρωσης βλαστοκύστης» (blastocyst complementation): Όταν βλαστοκύτταρα αγρίου τύπου εμβολιάζονται σε μεταλλαγμένες βλαστοκύστες πειραματοζώων ανίκανων να παράγουν ένα συγκεκριμένο όργανο, τα βλαστοκύτταρα αυτά καταλαμβάνουν τον άδειο «αναπτυξιακό θώκο» και κατασκευάζουν το απόν όργανο.

Μέχρι σήμερα, με την διαδικασία της «αλληλοσυμπλήρωσης βλαστοκύστης» έχει δημιουργηθεί σε χιμαιρικούς μύες και επίμυες λειτουργικό αλλογενές και ξενογενές πάγκρεας. Επίσης αλλογενές πάγκρεας έχει κατασκευαστεί και σε χοίρους, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μέθοδος αυτή μπορεί να εφαρμοσθεί και σε μεγαλύτερα ζώα. Τέλος, σχετικά επιτυχημένες προσπάθειες έχουν γίνει και για τη δημιουργία αλλογενών νεφρών και πνευμόνων.

Η παραπάνω προσέγγιση, ωστόσο, έχει προβλήματα καθώς τα βλαστοκύτταρα αγρίου τύπου εποικούν όχι μόνο τον άδειο «αναπτυξιακό θώκο», αλλά και ιστούς όπως ο εγκέφαλος και οι γονάδες. Επιπλέον, η αλληλοσυμπλήρωση βλαστοκύστης δε μπορεί να εφαρμοστεί για την δημιουργία καρδιάς, καθώς δεν υπάρχει μετάλλαξη, ικανή να αφήνει άδειο τον αντίστοιχο αναπτυξιακό θώκο (τα καρδιακά πεδία).

Το παρόν ερευνητικό πρόγραμμα προτείνει έναν εναλλακτικό τρόπο για την *in vivo* κατασκευή αλλογενούς και ξενογενούς καρδιάς σε χιμαιρικά έμβρυα μυός, με απώτερο στόχο τη μεταφορά της συγκεκριμένης τεχνολογίας σε μεγάλα ζώα εκτροφής για τη δημιουργία οργάνων από βλαστοκύτταρα ασθενών που χρήζουν μεταμόσχευσης.

Αναμενόμενα αποτελέσματα & Αντίκτυπος του Ερευνητικού Έργου

Η παρούσα ερευνητική πρόταση αφορά στην ανάπτυξη μιας νέας μεθόδου δημιουργίας ξενογενούς καρδιάς σε πειραματόζωα-ξενιστές, με απώτερο στόχο τη δημιουργία εξατομικευμένων ανθρώπινων οργάνων σε μεγάλα ζώα εκτροφής (για παράδειγμα χοίρους), από πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα ασθενή που χρήζει μεταμόσχευσης.

Σε όλον τον κόσμο, χιλιάδες άνθρωποι βρίσκονται σε τελικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας ή υποφέρουν από βαριάς μορφής στεφανιαία νόσο και χρειάζονται άμεσα μόσχευμα. Εξαιτίας της περιορισμένης διαθεσιμότητας οργάνων προς μεταμόσχευση, ένα μικρός μόνο αριθμός των παραπάνω ασθενών λαμβάνουν κάθε χρόνο την απαιτούμενη θεραπεία. Χιλιάδες ασθενείς περιμένουν σε μεγάλες λίστες αναμονής μέχρι να βρεθεί το κατάλληλο μόσχευμα, ενώ άλλοι είναι υποχρεωμένοι να επιβιώνουν με τεχνική υποστήριξη, η οποία δυσχεραίνει τη ζωή τους σε μεγάλο βαθμό.

Επιπλέον, ακόμα και μετά τη λήψη του μοσχεύματος, οι ασθενείς υποφέρουν από σοβαρές επιπλοκές. Δεδομένου ότι το μόσχευμα προέρχεται από ξένο οργανισμό και το ανοσοποιητικό σύστημα του δέκτη επιχειρεί να το απορρίψει, ο ασθενής είναι υποχρεωμένος να λαμβάνει ανοσοκατασταλτική θεραπεία εφ'όρου ζωής και κινδυνεύει από σοβαρές επιπλοκές, όπως είναι οι λοιμώξεις και η ανάπτυξη κάποιων ειδών καρκίνου.

Οι τεχνολογίες των βλαστοκυττάρων υπόσχονται την δημιουργία οργάνων από τα κύτταρα των ίδιων των ασθενών, επιλύοντας τα προβλήματα που σχετίζονται με τις μεταμοσχεύσεις οργάνων. Η προσέγγισή μας μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή ανθρώπινης καρδιάς σε μεγάλα ζώα εκτροφής, γεγονός που θα ωφελήσει έναν μεγάλο αριθμό ασθενών, οι οποίοι θα μπορούν να λάβουν εξατομικευμένο μόσχευμα, δίνοντας ταυτόχρονα λύση σε σοβαρά ιατρικά, ηθικά και κοινωνικοοικονομικά προβλήματα, όπως είναι η παράνομη διακίνηση και εμπορία οργάνων και ο μεταμοσχευτικός τουρισμός.

Η σημασία της χρηματοδότησης

Σε μία περίοδο που η χρηματοδότηση των Ερευνητικών Κέντρων και των Πανεπιστημίων από την Πολιτεία βαίνει μειούμενη, η δράση ενίσχυσης του ΕΛΙΔΕΚ αποτελεί εξαιρετικά μεγάλη βοήθεια, ιδιαίτερα για τους νέους ερευνητές που δεν έχουν αρχίσει να παράγουν έργο ικανό να τους εξασφαλίσει τους απαραίτητους πόρους για να πραγματοποιήσουν τους ερευνητικούς τους στόχους.

Η παρούσα πρόταση αφορά σε ένα ιδιαίτερα καινοτόμο, απαιτητικό και φιλόδοξο ερευνητικό πρόγραμμα. Παρόμοια έρευνα πραγματοποιούν λίγα εργαστήρια στις ΗΠΑ και την Ιαπωνία (κανένα στην Ευρώπη), ενώ οι αντίστοιχες δημοσιεύσεις είναι σχετικά λίγες. Ως εκ τούτου, η απόφαση ενίσχυσης του συγκεκριμένου ερευνητικού προγράμματος από το ΕΛΙΔΕΚ είναι πολύ σημαντική και για το λόγο αυτό είμαστε ιδιαίτερα ευγνώμονες.



ΕΛΙΔΕΚ.
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Λ. Συγγρού 185 & Σάρδεων 2
ΤΚ. 17121, Νέα Σμύρνη, Ελλάδα
210 64 12 410, 420
communication@elidek.gr
www.elidek.gr