

## Άπο τὸ κύτταρο στὸν ἀσθενὴ –μεταφράζοντας τὴ βασικὴ ἔρευνα στὴν κλινικὴ πράξη.

Στυλιανὴ Βάκρου, MD, PhD

Εἰδικεύομενη Καρδιολογίας, ΓΝΑ «Λαϊκό»

Ἰωάννης Μπαρμπετσάας

Συντονιστὴς Διευθυντὴς Καρδιολογικῆς Κλινικῆς ΓΝΑ «Λαϊκό»

Ὁ ἔξελιξεις στὴ μοριακὴ βιολογία, τὴν τεχνολογία τῶν βιοϋλικῶν καὶ τὴν ἰατρικὴ, σὲ συνδυασμὸ μὲ τὴν εὐρεία συνεργασία μεταξὺ τῶν ἐπιστημόνων μὲ διαφορετικὸ πεδίο ἐξειδίκευσης, ἔχουν εὐνοήσει τὴ μετάφραση τῆς βασικῆς ἔρευνας στὴν κλινικὴ πράξη. Δὲν εἶναι τυχαῖο, ποὺ σὲ μεγάλα -παλαιότερα («πρὸ κλινικά») - συνέδρια, ὅπως τὸ Πανευρωπαϊκὸ Συνέδριο Καρδιολογίας (ESC), δίνεται ἰδιαίτερη ἔμφαση στὴ μεταφραστικὴ βασικὴ ἔρευνα τοῦ καρδιαγγειακοῦ συστήματος δημιουργώντας εἰδικὴ "basic science track" μὲ σημαντικὴ ἀντιπροσώπηση στὶς συνεδριακὲς αἵθουσες. Ὁ σκοπὸς εἶναι «νὰ κατευθυνθεῖ ἡ ἔρευνα στὸ πεδίο ποὺ θὰ βελτιώσει στὸ μέγιστο τὴν ποιότητα ζωῆς τῶν ἀσθενῶν», ἀναφέρει ἡ καθηγήτρια καὶ Πρόεδρος τῆς ἐπιστημονικῆς ἐπιτροπῆς τοῦ Συνεδρίου ESC, Silvia Priori (University of Pavia, Italy).

Θὰ παραθέσουμε παραδείγματα βασικῆς ἔρευνας σὲ διαφορετικὰ πεδία, ποὺ εἴτε ἔχουν ὀδηγήσει σὲ κλινικὴ ἔφαρμογή, εἴτε εἶναι πολλὰ ὑποσχόμενα γιὰ κλινικὴ μετάφραση στὸ μέλλον. Σκοπὸς εἶναι νὰ δείξουμε, ὅτι σὲ κάποιες δύσκολες νὰ θεραπευθοῦν περιπτώσεις, οἱ καινοτόμες θεραπείες, ποὺ βρίσκονταν σὲ ἐπίπεδο βασικῆς ἔρευνας, μποροῦν νὰ προσεγγίζουν τὴν κλινικὴ πράξη καὶ νὰ δώσουν ἀπαντήσεις σὲ δύσκολα κλινικὰ ἐρωτήματα.

Ἡ συσχέτιση τῆς ἔκκρισης προλακτίνης μὲ τὴν ἀνάπτυξη τῆς περιγεννητικῆς μυοκαρδιοπάθειας βρέθηκε πρὶν ἀπὸ 15 χρόνια. Ἡ λεπτομερὴς ἀποσαφήνιση τοῦ παθοφυσιολογικοῦ μηχανισμοῦ, σὲ ἐπίπεδο βασικῆς ἔρευνας, ὀδήγησε στὸ συμπέρασμα, ὅτι ἕνα κλάσμα ἀπὸ τὴν ἀποδόμηση τῆς προλακτίνης ἔχει ἀντι-αγγιογεννητικὲς ἰδιότητες, προάγει τὴν ἐνεργοποίηση τοῦ φλεγμονώδους καταρράκτη καὶ τελικὰ ὀδηγεῖ στὴν ἀνάπτυξη καρδιακῆς ἀνεπάρκειας – τῆς περιγεννητικῆς μυοκαρδιοπάθειας. Θὰ μπορούσε νὰ πεῖ κανεῖς, ὅτι ἦταν σχεδὸν «λογικὸ ἐπάκολουθο» ἡ δοκιμασία τῆς βρωμοκρυπίνης ὡς στοχευμένος θεραπευτικὸς παράγοντας, καθὼς ἀνταγωνίζεται τὴ δράση τῆς προλακτίνης. Πράγματι, ἡ ἐπιστημονικὴ ὑπόθεση ἐπιβεβαιώθηκε στὴν κλινικὴ μελέτη BRO-HF, καὶ ἡ χορήγηση βρωμοκρυπίνης ὀδήγησε σὲ ὑποστροφή τῆς μυοκαρδιοπάθειας. Ἀνάλογο παράδειγμα, ἐπιτυχῶς μετάφρασης τῆς βασικῆς ἔρευνας στὴν κλινικὴ ἔφαρμογή, ἀποτελεῖ ἡ καρδιακὴ ἀμυλοείδωση ἀπὸ ἐναπόθεση τρανσθυρετίνης. Στους ἀσθενεῖς αὐτοὺς,



ἡ τρανσθυρετίνη, μία πρωτεΐνη ποὺ φυσιολογικὰ συντίθεται στὸ ἥπαρ καὶ μεταφέρει τὴ θυροξίνη καὶ τὴ βιταμίνη Α, διαπιστώθηκε ὅτι ἀποδομεῖται στὰ ἐπιμέρους τετραμερῆ τῆς, τὰ ὁποῖα δημιουργοῦν συσσωματώματα, ποὺ στὴ συνέχεια ἐναποτίθενται σὲ διάφορους ἰστούς. Ἡ ἐναπόθεση τοῦ ἀμυλοειδοῦς στὴν καρδιὰ ὀδηγεῖ στὴν ἀνάπτυξη καρδιακῆς ἀνεπάρκειας. Ἐφόσον ὀπκοαδικοποιήθηκε ὁ παθοφυσιολογικὸς μηχανισμὸς τῆς ἀμυλοείδωσης ἀπὸ τρανσθυρετίνη, δημιουργήθηκε τὸ φαρμακευτικὸ σκεῦασμα ταφαμίδη, τὸ ὁποῖο σταθεροποιεῖ τὸ μόριο τῆς τρανσθυρετίνης. Στὴ μελέτη ATTR-ACT, οἱ ἀσθενεῖς ποὺ ἔλαβαν ταφαμίδη εἶχαν ὄφελος ὡς πρὸς τὴν ἐπιβίωση, τὸν ἀριθμὸ τῶν νοσηλειῶν καὶ τὴν ποιότητα ζωῆς. Καὶ οἱ δύο αὐτὲς περιπτώσεις, πρὶν μερικὰ χρόνια περιγράφονταν ὡς «ὑποσχόμενες θεραπείες», ἐνῶ τώρα ἀποτελοῦν ἐγκεκριμένες θεραπείες, ποὺ ὑποστηρίζονται ἀπὸ σημαντικὰ δεδομένα κλινικῶν μελετῶν.

Ἐνα χαρακτηριστικὸ παράδειγμα, ποὺ δείχνει πῶς οἱ βασικοὶ ἐπιστήμονες χρησιμοποιοῦν καινοτόμες τεχνολογικὰ μεθόδους, γιὰ νὰ προσεγγίσουν ἀναπάντητα ἐρωτή-

ματα τής κλινικής πράξης, είναι ή όπογενετική. Σύμφωνα με αυτήν, ή έκθεση φωτοευαίσθητων πρωτεϊνών στο φώς οδηγεί στην ενεργοποίησή τους. Ήδη, σε in vitro μελέτες, έχει δοκιμασθεί ή δημιουργία καρδιομυοκυττάρων, που έκφραζουν φωτοευαίσθητες πρωτεΐνες, τὰ όποια, όταν έκτεθούν σε φώς, έκπολλώνονται και έκλύουν ήλεκτρικό έρέθισμα, ίκανό να βηματοδοτήσει τὰ γειτονικά καρδιομυοκύτταρα. Άπώτερος σκοπός, στο μέλλον, είναι ή μεταμόσχευση τροποποιημένων, να έκφράζουν φωτοευαίσθητες πρωτεΐνες, καρδιομυοκυττάρων στην καρδιά του άσθενούς, τὰ όποια, μετά από έκλεκτική έκθεση στο φώς (μέσω όπτικών ίνών/lasers), θα μπορούν να δρουν είτε ως βηματοδότες είτε άκόμη και ως άπινιδωτές, τερματίζοντας έκλυόμενες, λόγω παθολογικού ύποστρώματος, άρρυθμίες. Αυτή ή τεχνική είναι πιό κοντά στη φυσιολογία, συγκριτικά με τή χρήση τών μοντέρνων έμφυτεύσιμων συσκευών. Άν και αυτό, πρός το παρόν, άποτελεί άντικείμενο μελέτης τής βασικής έρευνας, ξεπερνά τὰ όρια του άπλά «έπιστημονικού ένδιαφέροντος» και άπεται τής κλινικής πραγματικότητας, δείχνοντας πώς μπορεί να άντιμετωπίζονται οι διάφορες άσθένειες στο μέλλον.

Ένα άλλο πεδίο έρευνας άφορούν οι νεότερες θεραπευτικές στρατηγικές για τή διόρθωση τών διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, που όφείλονται σε κληρονομούμενες καρδιακές παθήσεις. Έν εξέλιξει έρευνες έξετάζουν τὸ ένδεχόμενο, ή χορήγηση γονιδιακού ύλικού -DNA ή RNA- να μπορεί να «διορθώνει» τούς παθολογικούς καρδιακούς διαύλους, στους όποιους όφείλεται ή έκφραση τής νόσου και έτσι να θεραπεύει συγγενείς άρρυθμιολόγες νόσους ή, στο μέλλον, άκόμη και έπίκτητες καρδιολογικές παθήσεις που προκαλούν άρρυθμίες. Τέτοιο παράδειγμα άποτελεί ή στόχευση του ίνωτικού σηματοδοτικού μονοπατιού, που στην καρδιακή άνεπάρκεια συχνά άποτελεί ύπόστρωμα για τήν άνάπτυξη άρρυθμιών.

Μία τεχνολογική έξέλιξη, ή όποία μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη στη μελέτη του παθογενετικού μηχανισμού διαφόρων καρδιακών παθήσεων άλλά και στη δοκιμασία θεραπευτικών σχημάτων, είναι ό συνδυασμός τής τεχνολογίας τών έπαγόμενων πολυδύναμων βλαστοκυττάρων (iPSCs) με τή βιομηχανική τών ίστών. Άπώτερος σκοπός είναι ή δημιουργία τρισδιάστατων δομών, που άναπαριστούν ανθρώπινα μοντέλα καρδιακών δομών. Αυτή ή πλατφόρμα όργανοειδών, όσον άφορά στην έρευνα τών άρρυθμιών, θα μπορεί να λειτουργεί ως καινούριο έργαλείο για τήν προ-

σομοίωση σύνθετων άρρυθμιών έπανειδόσου, άλλά και για τήν έξέταση καταλληλότητας νέων ύποψηφίων φαρμάκων.

Κατανοούμε όλο και περισσότερο, ότι οι μικροοργανισμοί, που συμβιώνουν έντός του σώματος μας, μπορούν να έπηρεάζουν άπευθείας τούς παθογενετικούς μηχανισμούς τών διαφόρων παθήσεων και να παρεμβαίνουν στην έκφρασή τους. Ή έννοια του «μικροβιώματος» είναι καινούριο πεδίο μεταφραστικής έρευνας, τὸ όποιο εισάγεται στην καρδιαγγειακή έρευνα. Ή άλληλεπίδραση του μικροβιώματος με τή διατροφή (κυρίως μέσω τής παραγωγής όξειδίου τής τριμεθυλαμίνης -ΤΜΑΟ) φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην άνάπτυξη και έξέλιξη τής άθηροσκληρωσης και τής καρδιακής άνεπάρκειας. Πολύ πιθανόν, στο μέλλον, σκευάσματα με στόχο τὸ μικροβίωμα να μπορούν να παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό τών τροφών από αυτό και να δρουν «νοσοτροποποιητικά».

Τέλος, όσον άφορά στις μυοκαρδιοπάθειες, διαχρονικά άντιμετωπίζονταν με τόν ίδιο τρόπο, θεωρώντας ότι ή ίδια θεραπεία μπορεί να ταιριάζει σε όλες, κάτι που διαψεύστηκε από τήν ίδια τήν κλινική πορεία τών άσθενών. Ή μεταφραστική έρευνα, ίδίως με τή χρήση ζωικών μοντέλων, άλλά και μοντελισμού γονιδιακών μυοκαρδιοπαθειών με τή χρήση iPSCs, έκανε σαφές ότι ή παθοφυσιολογία σε κάθε μυοκαρδιοπάθεια είναι συγκεκριμένη και διακριτή. Αυτή ή μοναδικότητα έχει έντοπισθεί άκόμη και σε διαφορετικές μεταλλάξεις, που οδηγούν στην ίδια μυοκαρδιοπάθεια (όπως π.χ. στην ύπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια). Συνεπώς, τώρα γνωρίζουμε, ότι οι στοχευμένες θεραπείες έχουν καλύτερες πιθανότητες έπιτυχίας στην κλινική πράξη.

Με βάση τὰ παραπάνω παραδείγματα, ή βασική έρευνα δεν είναι κάτι άπομακρυσμένο από τήν κλινική πράξη. Άντιθέτως, έχει ως άμεσο σκοπό τή μετάφραση τών εύρημάτων από κυτταρικό έπίπεδο σε θεραπευτική πρόταση σε κλινικό έπίπεδο. Ή σημασία της, στην έξέλιξη τής ίατρικής και τής Καρδιολογίας, ένισχύεται από τὸ γεγονός ότι στο Πανερωπαϊκό Συνέδριο τής ESC έντάσσονται όλο και περισσότερες θεματικές ένότητες, που άφορούν στη βασική έρευνα και δίνεται ιδιαίτερη βαρύτητα στους νέους έρευνητές. Στην έποχή τής ίατρικής άκρίβειας, χάρη στη βασική έρευνα, γίνεται όλο και περισσότερο σαφές, ότι ή έκφραση τών γονιδίων, ή μεταγραφή τών πρωτεϊνών και τὰ σηματοδοτικά μονοπάτια, που έμπλέκονται σε κάθε νόσο, είναι αυτά που συχνά καθορίζουν τήν ίδια τήν θεραπεία, άλλά και τήν άνταπόκριση του άσθενούς στη θεραπεία. ●