



Srbija gubi milione evra jer nema banku matičnih ćelija

Piše Ana Mitić

Slaven Erceg, doktor molekularne biologije, nekada je bio jedan od najbližih saradnika našeg genetičara profesora dr Miodraga Stojkovića, najznačajnijih naučnika iz Srbije. Danas je na čelu laboratorije „Princ Filip“ u Valensiji i direktor španske Banke matičnih ćelija, a njegov tim istražuje terapije matičnim ćelijama u neurodegenerativnim bolestima. To je jedna od prvih laboratorija u svetu koja je pokazala da su moguće ćelijske terapije bazirane na sopstvenim matičnim ćelijama

za tretman naslednih bolesti. „To će biti osnova za lečenje drugih naslednih neurodegenerativnih bolesti gde je moguće presaditi ćelije“, objasnio je naš naučnik važnost istraživanja koje vodi.

Trenutno ispituje nekoliko stvari. Jedna od njih je i ćelijska terapija bazirana na indukovanim matičnim ćelijama za retke, nasledne bolesti oka. Dosad su uspeli da dobiju korigovane, zdrave matične ćelije iz pacijenta i diferencirali ih u zdrave retinalne pigmentne epitelne ćelije (RPE) koje se mogu relativno lako presaditi

u oko i zameniti bolesne ćelije. Do sada su videli da genetički korigovane ćelije vraćaju svoju normalnu funkciju *in vitro*, tj. u Petrijevoj šolji.

„IPS ćelije (indukovane pluripotentne matične ćelije koje se dobijaju reprogramacijom telesnih) mogu biti idealan human ćelijski model za istraživanje mnogih bolesti jer matične ćelije možemo dobiti iz pacijenta i pretvoriti ih u bilo koje ćelije koje su 'bolesne' i tako izučavati molekularne mehanizme gena, testirati lekove itd. Tako smo napravili ćelije malog mozga (Purkinje) iz matičnih ćelija dobijenih iz pacijenta za retkim

bolestima ataksija. Izučavamo gene i tražimo tretmane. Kao direktor Banke matičnih ćelija imam pristup IPS ćelijama dobijenim iz pacijenata sa Alchajmerovom bolešću. Želimo da ih pretvorimo u nervne ćelije i proučavamo mehanizme bolesti i vidimo razne tretmane za buduće terapije na pacijentima“, priča dr Erceg.

Ono što sve zanima jeste kada će moći da se primene istraživanja na kojima radite? Na koje sve nasledne bolesti?

U našem nedavno objavljenom radu u časopisu Inter-

Kao i za svaki novi lek, tako i za matične ćelije treba da budemo obazrivi kad pričamo o tome šta mogu i gde one stvarno jesu u lečenju bolesti. Regenerativna sposobnost matičnih ćelija je velika naročito u slučajevima gde postoje degeneracije ćelija i tkiva

national Journal of Molecular Sciences pokazali smo da se neke nasledne bolesti mogu lečiti sopstvenim matičnim ćelijama izolovanim iz pacijenta. To smo pokazali kod jedne retke bolesti oka. Mutacija jednog gena koji se zove MERTK onemogućila je funkcionisanje jedne vrste ćelija oka koje su odgovorne za održavanje fotoreceptora, specijalizovanih ćelija koje služe za pretvaranje svetlosnog signala u hemijski, procesa koji nam omogućava da vidimo. Mutirani gen kodira nefunkcionalni protein i to dovodi do slepila kod ljudi. Mi smo uzeli ćelije kože od tih pacijenata, reprogramirali ih u matične ćelije i od tih matičnih ćelija smo napravili ćelije oka i pokazali da su one nefunkcionalne u ćelijskoj kulturi jer naravno sadrže mutirani gen. Epohalno u tom otkriću jeste to što smo u matičnim ćelijama zatim korigovali mutirani gen koristeći najnovija otkrića tzv. „molekularnih makaza“ nukleaza koje su sposobne da seku DNK tačno na određenom mestu i da se ubaci deo gena koji fali ili da se iseče deo gena koji je višak. U našem slučaju smo bacili nukleotid, tj. deo gena koji je falio i tako smo korigovali mutaciju i napravili matične ćelije koje imaju potpuno zdrav gen. Od tih „ozdravljenih“ matičnih ćelija smo napravili ćelije oka koje su potpuno funkcionalne. Sledeći korak je da te funkcionalne ćelije oka sada presadimo kod istog pacijenta da bismo videli da li će te ćelije vratiti funkciju oka i da izlečimo slepilo kod tih osoba. Sadašnji projekat je da te korigovane ćelije presadimo u oči

kod svinjskog modela i mišjeg životinjskog modela.

Ova studija biće primer da i druge nasledne bolesti u kojima mogu da se presade ćelije, mogu da se leče istom metodom.

Koje bolesti je sada već moguće lečiti matičnim ćelijama i gde se one već koriste?

Veoma je bitno istaći da ima više vrsta matičnih ćelija i neke od njih su već godinama u kliničkoj primeni. Na primer, već se uveliko koriste adultne matične ćelije krvi i koštane srži kao način lečenja različitih vrsta raka krvi. Sa druge strane, što se tiče humanih embrionarnih matičnih ćelija koje su pronađene, tj. prvi put napravljene 1998. godine i indukovanih pluripotentnih matičnih ćelija koje su napravljene prvi put 2008. godine, razumljivo je da je ta vrsta matičnih ćelija tek sad počela da se primenjuje u kliničkim studijama. Kao što se već verovatno zna, prednost pluripotentnih matičnih ćelija je ta da one imaju sposobnost da ih možemo skoro beskrajno umnožavati u laboratoriji da ne promene svoje karakteristike i da je njihova sposobnost diferencijacije u razne vrste ćelija ljudskog organizma mnogo veća ako ih poredimo za adultnim matičnim ćelijama. Tako da treba istaći da svaki izvor matičnih ćelija ima svoje prednosti i mane kada se priča o njihovoj primeni i lečenju raznih bolesti. Pluripotentne matične ćelije, tj. njihove diferencirane ćelije kao prekursori su već u kliničkim studijama i mogle bi da se koriste za lečenje, na

primer, bolesti oka kao u slučaju senilne degeneracije makule, Parkinsonove bolesti i drugih oboljenja.

Kakva su očekivanja u oblasti nauke kada su u pitanju matične ćelije, koliko su one zaista moćne, kada će uz pomoć njih moći da se leče „ozbiljne“ bolesti i da li su one budućnost lečenja?

Kao i za svaki novi lek, tako i za matične ćelije treba da budemo obazrivi kad pričamo o tome šta mogu i gde one stvarno jesu u lečenju bolesti. Regenerativna sposobnost matičnih ćelija je velika naročito u slučajevima gde postoje degeneracije ćelija i tkiva. Ide se jako ubrzanim tokom, nekad i mnogo brže nego što bi trebalo, ako se uzme u obzir da za primenu matičnih ćelija treba da se pretodno urade velika naučna ispitivanja da bi se utvrdila efikasnost i sigurnost takve terapije za primenu u klinici. Naravno, za pacijenta koji čeka na takvu terapiju sve je to vrlo sporo. Činjenica je da su pluripotentne matične ćelije već klinička realnost i mislim da nećemo čekati mnogo da vidimo njihovu primenu za neke „ozbiljnije“ bolesti tipa Parkinsonove bolesti, Alchajmera ili dijabetesa.

Kolike su mogućnosti lečenja matičnim ćelijama kod povreda kičmene moždine, što je još jedna linija vaših istraživanja?

Jedna od naših linija za istraživanje je ćelijska terapija u kombinaciji sa drugim farmakološkim pristupima u tretmanu povreda kičmene moždine. Povreda kičmene moždine je

jako složen traumatološki proces i uključuje umiranje neurona i drugih ćelija koje služe za pravilno propagiranje nervnog impulsa. Dolazi do prekida veze sa mozgom za voljnu kontrolu pokretanja ekstremiteta. Dolazi do paraplegije ili kvadriplegije, tj. nepokretnosti. Cilj naših istraživanja je da sa ćelijskom terapijom koristećim nervnih prekursora pokušamo da zamenimo oštećene ćelije nervnog sistema. Proces je složen, mnogo fizioloških i molekularnih procesa je u igri i teško je reći kada ćemo to primeniti u klinici. Trenutno ispitujemo jedan lek koji pospešuje razmnožavanje matičnih ćelija u samoj povredi da se pretvore u nove neurone. Nadamo se da ćemo početi ispitivanje na većim životinjama jer smo nedavno objavili studiju urađenu na miševima u renomiranom časopisu Neurotherapeutics.

Tokom pandemije bilo je i informacija i istraživanja o lečenju koronavirusa matičnim ćelijama, kako vam je to zvučalo, kolika je tu korist matičnih ćelija?

Matične ćelije svakako mogu biti korisne u regeneraciji tkiva oštećenog u infekciji koronavirusom, na primer u oštećenju plućnog tkiva. Matične ćelije mogu biti veoma korisne u istraživanju koronavirusa i traženju novih lekova. Mi trenutno saradujemo, sa Laboratorijom za imunologiju našeg instituta ovde u Valensiji. Pravimo razna trodimenzionalna tkiva, tzv. mini-organe iz pluripotentnih matičnih ćelija, na primer, tankog creva ili plućnog tkiva. To su tkiva preko kojih koronavirus, kao



što znate, ulazi i inficira organizam. Te organoide koje kultiviramo u laboratoriji posle u specijalnim uslovima inficiramo virusom i testiramo razne lekove koji blokiraju receptor preko koga ovaj virus ulazi. Ako bismo našli blokatore receptora, bio bi to lek kojim bismo blokirali ili zaključali vrata preko kojih virus ulazi i inficira ljudski organizam. Time bi se blokirala infekcija. Očekujemo da objavimo veoma interesantne rezultate tog projekta.

Kakva je uloga matičnih ćelija u lečenju Alchajmerove bolesti, što je i tema istraživanja na kojem

kao dijaspora saradujete sa Fondom za nauku i Institutom za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo?

Kontaktirala je sa mnom moja koleginica sa fakulteta Marija Švirtlih kako bismo nekako mogli da saradujemo na projektu sa Alchajmerovom bolesti. Bio sam oduševljen tom inicijativom našeg ministarstva i našli smo tačke na kojima bismo mogli da saradujemo. Kao što sam spomenuo, pluripotentne matične ćelije se mogu lako dobiti iz bilo koje individue, pa tako i iz pacijenata koji boluju od raznih bolesti. Istraživači u Španiji, kada napra-

ve indukovane matične ćelije iz pacijenta, moraju po zakonu da te matične ćelije pohrane u našoj banci. Mi ih tu razmnožavamo i bilo koji naučnik iz Španije ili inostranstva može da zatraži ćelije iz naše banke za istraživanja. Tako sam spomenuo našim saradnicima da imamo pluripotentne matične ćelije dobijene iz pacijenata koji boluju od Alchajmerove bolesti. Ako napravimo neurone iz tih ćelija može se dobiti dragoceni ljudski ćelijski model te bolesti. Mi imamo dosta iskustva u tome. Istraživaćemo razne molekularne procese u neuronima dobijenim iz matičnih ćelija pacijenata sa Alchajmerovom bolešću i poređićemo ih sa istim neuronima dobijenim od zdravih osoba. Takođe ćemo istraživati kako nekim lekovima možemo da poboljšamo poremećene molekularne procese kod nerava pacijenata.

Vi ste već dugo van Srbije. Kako izgleda biti direktor Banke matičnih ćelija u Španiji, i kada poredite sa Srbijom, kako gledate na svoj odlazak pre 20 godina?

Uh, ni ja ne mogu da verujem da je već toliko vremena prošlo. Moj put, od doktoranda koji je došao 1999. i koji nije znao nijednu reč španskog, bio je trnovit i mislim da je veliki uspeh da jedan stranac koji se školovao u Srbiji i obučavao u Španiji, u kojoj nauka ne cveta toliko kao u drugim razvijenim zemljama EU, dođe do mesta šefa laboratorije i direktora Banke matičnih ćelija, ali sam uvek verovao u rad, rad i samo

rad. Rezultati su sami stizali. Bilo je teško, ovde su slabo govorili engleski, a ja nikako španski. Na početku morate da se borite sa nekom malom stipendijom znajući da mi je porodica ostala u Beogradu za vreme bombardovanja a razne vesti stižu sa svih strana. Znao sam samo da treba ići napred. I posle je sve nekako stizalo na svoje mesto. Završio sam doktorat i odbranio ga sa najvećom ocenom, već kao doktorand sam imao nekoliko objavljenih naučnih radova, što baš i nije uobičajeno.

Vodili ste laboratoriju za ćelijsko programiranje dr Miodraga Stojkovića na Institutu „Princ Filip“ u Valensiji, kako je raditi sa njim?

Kad je dr Stojković došao u Institut, ja sam već bio završio doktorat u Laboratoriji za neurobiologiju na istom institutu sa dobrom perspektivom da ostanem u toj laboratoriji. Imao sam dosta iskustva u neuro-naukama. Trebao mu je jedan naučnik sa iskustvom da vodi liniju za istraživanje ćelijske terapije za povrede kičmene moždine. Skromnost, iskustvo dr Stojkovića i novi izazovi su me naveli da pređem kod njega i tako sam počeo da radim sa matičnim ćelijama koje do tada nisam poznavao. Doktor Stojković je izuzetan naučnik i još bolji čovek. Rekao mi je da imam slobodu da razvijem liniju za istraživanje i da sve zavisi od mene. Imali smo dobar tim, dobre savete od dr Stojkovića, tako da je samo falilo da se radom i idejama probijemo na vrh. Tako smo i uradili. Kad se

Mislim da je fantastična ideja da se prave zajednički projekti između naučnih centara i fakulteta u Srbiji i sa našim naučnicima u inostranstvu. Mi nudimo prostor, znanje, opremu da naučnici iz Srbije vide kako se radi u drugim laboratorijama, da zajedno napravimo rezultate koji će, nadam se, ići na publikacije u jake naučne časopise

dr Stojković vratio u Srbiju, ja sam otišao kao naučnik u Sevilju u Institut za molekularnu biologiju i regenerativnu medicinu. Tamo sam proširio svoja istraživanja na bolesti oka. Nakon četiri godine provedene tamo pozvali su me 2015. da vodim svoju grupu u Valensiji i da budem direktor Banke za matične ćelije u Valensiji. Evo sad sam tu.

Verovatno ste pratili priču o Centru za matične ćelije u Kragujevcu, koja je ostala samo na priči a gde je trebalo da i vi budete angažovani i hteli ste aktivno da se uključite. Koliko Španija ali i druge države u svetu ulažu u lečenje matičnim ćelijama i zašto je Srbiji neophodan jedan ovakav centar?

Doktor Stojković se vratio u Srbiju sa željom da svoje iskustvo prenese u našu zemlju. Njegovi su motivi bili čisto patriotski, kao i svakog naučnika koji voli nauku i Srbiju: da svoje iskustvo stečeno u inostranstvu prenese i da to isto radi ali u Srbiji. Ideja je bila da mene angažuje da budem u „neuro“ delu Centra. Da istražujemo na polju ćelijske terapije za povrede kičmene moždine ali i drugih neurodegenerativnih oboljenja. Pričali smo o tome da stavimo Srbiju visoko na mapi svetske nauke. Da sve ono što znamo ovde primenimo tamo i da prenesemo znanje na mlade naučnike u Srbiji koji su gladni nauke. Nije mi poznato zašto je sve stalo ali me srce boli kad vidim da to propada. Ideja je bila da napravimo Banku matičnih ćelija iz pupčane



vrpce za koju naši građani plaćaju da se čuvaju u drugim zemljama. Pa samo izračunajte koliko je to stotina hiljada, da ne kažem miliona evra. Srbija gubi svake godine. Zašto ne bismo završili Centar i da se ćelije čuvaju u našoj banci, da te pare da ostanu u Srbiji. A da ne govorim za evropske projekte koje bismo mogli doneti u Srbiju.

Ja sam još uvek spreman da se angažujem na tom centru ali ne znam koliko ima političke spremnosti da se taj projekat završi. Ne znam šta je iza svega toga, nisam upućen. Nikad nije dobro da se meša nauka u politiku i politika u nauku. Političari i država treba da budu tu da omoguće finansijske uslove da naučnici u punoj slobodi budu što kreativniji, jer bez nauke nema razvoja, nema novih terapija. Mislim da bi taj centar trebalo da bude prioritet za državu i ja sam spreman da dam svoj naučni doprinos da se taj projekat privede kraju. Nudim svu pomoć da se to

ponovo pokrene i završi onako kako je planirano i da to bude jedan od razloga da se vratim u Srbiju. Nije samo bitno završiti objekat i opremiti ga savremenom naučnom opremom. Važno je da se obezbede finansijska sredstva za ljude ali i za finansiranje istraživanja za barem pet godina.

Ima i privatnih kompanija koje se bave matičnim ćelijama. Koliko je važno da istraživanja u ovoj oblasti budu i državni projekti?

Nemam ništa protiv privatnih inicijativa, ali mislim da bi država kroz veće javno finansiranje projekata trebalo da se više angažuje za nauku. Nabavljanje najbolje opreme i finansiranje najboljih ideja nas može vući samo napred. Verujte, bez nauke nema razvoja ako mislimo da budemo savremena evropska država.

Miodrag Stojković je poslednjih godina takođe van zemlje, kao i mnogi

naši uspešni naučnici. Stojković je u više navrata kritikovao stanje u društvu. Kako vama izgleda Srbija sa pogledom iz Španije?

Ja imam razne oblike saradnje sa Srbijom i koliko-toliko sam upućen šta se dešava sa naukom u Srbiji. Mislim da ima dosta mladih naučnika u Srbiji koji sa idejama i količinom entuzijazma za nauku ne zaostaju za Zapadom, ali ako im se ne da plodno tlo da te svoje ideje razviju, ostaće frustracija i izgubljene godine. Verujem da je dr Stojković imao najbolje namere da nešto uradi u Srbiji, ali ne znam sa kojim preprekama se našao. Znam samo da je kao i svaki naučnik željan rada u laboratoriji. Da bi mladi naučnici ostali, ali i oni koji su otišli da se vrate, država treba da pokaže više želje da se uloži u nauku.

Dakle, više para u nauku, manje birokratije, manje politike. Ovakve inicijative kao što je ovaj projekat za saradnju sa dijasporom pozdravljam i mislim da daju nadu da se neke stvari mogu da rade pametno i sa ciljem. Mislim da je fantastična ideja da se prave zajednički projekti između naučnih centara i fakulteta u Srbiji i sa našim naučnicima u inostranstvu. Mi nudimo prostor, znanje, opremu da naučnici iz Srbije vide kako se radi u drugim laboratorijama, da zajedno napravimo rezultate koji će, nadam se, ići na publikacije u jake naučne časopise. Više ovakvih inicijativa svakako bi podiglo nivo nauke u Srbiji. Srbija ima pametne ljude, samo im treba dati mogućnost da to ispolje i da pretoče u najbolje rezultate i naučne radove.