

Dr. Mezey Éva

Mindenekelőtt szeretném megköszönni az opponenseknek, hogy időt szántak arra, hogy értekezésemet elolvassák és értékeljék. Nagyon köszönöm mindhárom opponens elismerő szavait, ami nekem személyesen többet jelent a külföldön kapott elismerésnél. Köszönöm a kritikai megjegyzéseket és a feltett érdeklődő kérdéseket, melyekre az alábbiakban adom meg válaszaimat.

Válasz Dr. Dinnyés Andrásnak:

*1.) Az összejt terápia lehetőségeinek során gyakori kérdés, hogy vajon mekkora a sejtek által termelt parakrin faktorok és a niche-re gyakorolt pozitív moduláló hatások szerepe, és ezek mellett mekkora a sérült területen tartósan megmaradó és funkcionális beépülő sejtek aránya és szerepe. Kérdésem, hogy vizsgálatait alapján hogy látja ezen hatások szerepét, arányát a javulásban, és mennyire sikerült funkcionális neuronokat megfigyelnie, és ezek konnektivitását megmérnie.*

A legtöbb vizsgálat szerint (beleértve a saját kutatási eredményeinket is) a injektált exogén MSC-k csupán rövid élettartammal rendelkeznek a szervezetben. Míg ezek a relatíve nagy sejtek a rácsáló kísérletekben többnyire elakadnak a tüdőben, az emberben ez nem igaz. A legtöbb beadott sejt a lépben, a májban és a csontvelőben lokalizálható. Ezekben a szervekben legvalószínűbb, hogy modulálja a befogadó szervezet sejtjeit akár parakrin módon, akár fagocitózison keresztül. A moduláció számos különféle mechanizmussal működik, amikről itt részletesen beszámolni nincs időnk. Bizonyos esetekben, amikor a saját csontvelőből érkeznek sejtek egy sérült területre (pl. stroke-ban), ezek képesek transzdifferentiációra és leggyakrabban ereket alkotó endothel sejtekké alakulnak át. Más szövetekben is képesek az adott szövet összejtjévé, majd differentiált szöveti sejtjé alakulni – ezt legtöbbször szívinfarktusban és sebgyógyulásban tanulmányozták. A beépülő sejtek funkcionális voltát az idegrendszerben a legnehezebb bizonyítani – erre megbízható, a vitát eldöntő adat még nincs az irodalomban. Talán újabb, érzékenyebb módszerek majd lehetővé teszik ennek vizsgálatát a közeljövőben.

*2) A dolgozatban is felvetett csontvelői összejt közvetítette génterápiás megoldásokra milyen lehetőségeket lát, milyen központi idegrendszeri betegségekben lenne erre lehetőség? Mik ennek az esélyei a jelenlegi szabályozási környezetben (FDA/EMA)?*

Az idegrendszerbe belépő keringő sejtek valóban rendkívüli lehetőséget adnak arra, hogy vektorként használva őket bevigyük az idegrendszerbe hiányzó enzimeket/faktorokat. Azokban a progresszív neurológiai betegségekben, amikben semmilyen hatásos terápia nem áll rendelkezésre, ez a megközelítés mindenképpen megfontolandó. A jelenlegi terápiás lehetőségek között szerepel különféle tárolási

betegségek ilyen módon való kezelése. Mucopoliszacharidózisban például, ahol lizoszómális enzimek hiánya miatt alakulnak ki a tünetek, kísérletek folynak ezen enzimek bevitelére beadott sejteken keresztül. Jelenleg 12 klinikai kipróbálás van folyamatban, ahol részben őssejt beültetéssel, részben őssejtek felhasználásán keresztül enzim pótló terápiával kezelnek betegeket. Egy éve jelent meg az eddigi legnagyobb tanulmány melyben 70 adrenoleukodisztrófiában szenvedő gyermeket kezeltek hematopoetikus őssejt beültetésével. Az eddigi eredmények szerint, ha a terápiát minimális idegrendszeri érintettségénél kezdik el, akkor a betegség nem progrediál. A hematopoetikus őssejt beültetése etikai és regulációs szempontból nem okoz problémát, hiszen a csontvelőtranszplantáció ma már rutin eljárás. Az MSC terápiát illetően pedig, az egyetlen egyértelmű adat, ami a klinikai eredményekből bebizonyosodott, az az, hogy a terápia biztonságos – így nem gondolom, hogy szabályozási problémák lennének az MSC terápiás használatával kapcsolatban.

- 3) *A csontvelői őssejtek transzdifferentenciációját megfigyelve hogyan látja ezen sejtek, valamint más sejtípusok, például pluripotens őssejtek, vagy szöveti őssejtek, esetleg differenciált sejtek esetében a transzdifferentenciációs terápia jövőjét? Mely sejtípusok esetében lát erre jobb esélyeket?*

Tekintettel arra, hogy napjainkban az őssejtkutatás egyik legdinamikusabban fejlődő ága az indukált pluripotens őssejtek megismerését tűzte ki célul, úgy gondolom, hogy a különböző szövetek közötti sejtek egymásba való “transzdifferentenciálódása” inkább biológiai, mintsem gyakorlati fontosságú. Ha saját bőrsejtekből képesek leszünk dedifferentenciálódás után pl. májsejteket készíteni, akkor ez egy sokkal egyszerűbb megoldás lesz, mint transzdifferentenciációt indukálni.