dc_404_12

Akadémiai doktori értekezés tézisei

A MESENCHYMALIS ŐSSEJTEK EREDETE, SOKFÉLESÉGE ÉS FUNKCIÓJA

Dr. Uher Ferenc

Országos Vérellátó Szolgálat
Őssejt-biológia

Budapest, 2012.

Bevezetés és célkitűzések

Őssejtnek nevezünk minden olyan klonogén sejtet, amely önfenntartásra és egy vagy több differenciálódott sejttípus, illetve sejtfejlődési sor létrehozására képes. Az őssejtek – legalábbis populációs szinten – változatlan formában történő fenntartását és egyidejű differenciálódását aszimmetrikus sejtosztódás(ok) biztosítják. A megtermékenyített petesejt, a zigóta első leánysejtjei (a blastomérák) totipotens őssejtek, belőlük az intra- és az extraembrionális szövetek (embriótest és embrionális burkok) egyaránt kialakulhatnak. A beágyazódás előtti blastocysta belső sejttömegéből (embrioblast) izolálható embrionális őssejtek (ES sejtek, illetve sejtvonalak) pluripotensek, tehát az embriótest minden – ecto-, endo-, és mesodermális eredetű - szövete és szerve kifejlődhet belőlük, de extraembrionális szövetek létrehozására már nem képesek. A felnőtt szervezetben található szöveti őssejtek differenciálódási képessége még korlátozottabb, általában csak a nekik otthont adó szövet jellemző sejttípusait tudják létrehozni, azaz multipotensek. Fiziológiás körülmények között ezek az őssejtek biztosítják az adott szövet folyamatos megújulását, pótolják az elpusztult testi sejteket, sérülés esetén pedig részt vesznek az érintett szerv regenerációjában. Egy-egy szöveti őssejtnek tehát nagyon sokféle döntést kell hoznia a szervezetben. Az első és legfontosabb, hogy életben maradjon-e (szükség van-e rá) vagy elpusztuljon? Ha életben marad, milyen életutat válasszon? Osztódás vagy differenciálódás, helyben maradás vagy elvándorlás? Mi legyen az osztódás során keletkező leánysejtek sorsa? Továbblépjenek-e a fejlődésben (differenciálódás), vagy őrizzék meg a „fiatalságukat” (önfenntartás)? A döntéseket az őssejtek hozzák, de mindenképpen meg kell felelniük az adott szövet és az egész szervezet igényeinek - biztosítaniuk kell a homeosztázis fenntartását. A fentiek alapján az őssejtbiológia kulcskérdése: hogyan választ magának „életpályát” egy őssejt úgy, hogy közben - legalábbis a populáció szintjén – önfenntartó képességét is megőrizze? A válasz részben az őssejtek genomjának működésében, részben a sejtek mikrokörnyezetében („*niche*”) keresendő.

Örökítő anyaguk, vagyis a különböző – elsősorban hiszton – fehérjékkel komplexet képező DNS-ük ugyanis a testi sejtekéhez képest rendkívül laza szerkezetű, azaz nyitott. Így az őssejtekben még jóval több gén hozzáférhető a hírvivő RNS (mRNS) molekulák átírását végző apparátus számára, mint a véglegesen differenciálódott sejtekben. Ezért számos különböző – más-más fejlődési irány, illetve sejtfejlődési sor meghatározására képes, ún. mester „transzkripciós faktort” kódoló gént tudnak egyidejűleg kifejezni. Potenciálisan tehát egy szöveti őssejt sokféle genetikai program megvalósítására képes. A jelenséget „genetikai

promiszkuitásnak” is nevezik. A döntés, hogy e lehetőségek közül adott esetben melyik realizálódik – azaz milyen irányba kezd differenciálódni a sejt – részben valószínűségi alapon, részben környezeti tényezők hatására történik. A valószínűség szerepét legkönnyebben a Waddington-féle „epigenetikus tájkép” hasonlat segítségével érthetjük meg, ami az őssejtben kifejeződő gének bonyolult hálózatát szemlélteti. Ha egy hegycsúcsról legurítunk egy golyót, az számos kisebb-nagyobb völgy felé gurulhat, útját azonban igen nehéz kiszámítani. A legvalószínűbb, hogy a legmélyebb völgy felé veszi az irányt, de ettől nagyon sok, akár egészen apró tényező – például egy útjába kerülő kavics – is eltérítheti. Ráadásul a völgyek elágazhatnak, szakadékban vagy újabb emelkedőben is végződhetnek. Ugyanígy sohasem tudjuk biztosan megmondani, hogy egy differenciálódásnak indult őssejtben végül is milyen gén – és ennek megfelelő fehérje – kombináció, azaz milyen fenotípus stabilizálódik. A szöveti őssejtek közvetlen környezetéből (a „*niche*”-ből) érkező jelzések azonban alaposan megváltoztatják a játékszabályokat. Igyekeznek az „őssejtgolyót” egy vagy néhány kiválasztott völgy, azaz meghatározott sejtfejlődési sor irányába terelni. Ezeket a jelzéseket az őssejt feldolgozza, integrálja, majd meghozza a lehetséges döntés(eke)t. Az egyik, aszimmetrikus osztódással létrejött, vagy mindkét, szimmetrikus osztódással létrejött leánysejtje elkötelezetté válik, és ennek megfelelően kezd differenciálódni, azaz legurulni az epigenetikai tájkép valamelyik völgyébe. A közvetlen mikrokörnyezetnek – a „niche”-nek – tehát meghatározó szerepe van a szöveti őssejtek sorsának alakulásában. Az őssejt számára ez a *niche* maga az „Édenkert”, innen kiszakítva rövid idő – általában néhány nap - alatt elveszíti önfenntartó képességét, azaz megszűnik őssejtként funkcionálni.

Az őssejt-*niche* koncepciója közel harminc évvel ezelőtt a hematológiában alakult ki. Létrehozásában az őssejttel közvetlen kapcsolatba kerülő sejtek, az általuk termelt szolúbilis mediátorok és az extracelluláris mátrix egyaránt szerepet játszanak. A „*niche*”-t alkotó, elsősorban mesenchymalis és endothel sejtek részben közvetlen sejt-sejt kölcsönhatások, részben parakrin faktorok révén befolyásolják az őssejtek működését. Kiemelkedő szerepet játszanak ebben a folyamatban a Notch jeltovábbító rendszer elemei, valamint a különböző morfogén családok tagjai. A morfogének pleiotróp hatású fehérjék. Különböző kombinációkban más-más fejlődési programokat képesek aktiválni a fogékony, azaz a megfelelő receptorokat hordozó sejtekben. Az evolúció során erősen konzerválódott és a különböző őssejt *niche*-ekben is kulcsszerepet játszó öt morfogén család a Wingless/Integration (Wnt), a Hedgehog (Hh), a csont morfogenetikus fehérje/transzformáló növekedési faktor-β (BMP/TGFβ), az epidermalis növekedési faktor (EGF) és a fibroblast növekedési faktor (FGF) család. Míg a Notch-rendszer és a morfogének elsősorban az

őssejtek sorsát, illetve fejlődési irányát szabják meg, addig a sejtek fokozott osztódásra késztetése és sejthalál (apoptózis) elleni védelme elsősorban a - szintén a *niche*-t alkotó sejtek által termelt - növekedési faktorok feladata. Ezek gyakran csak az extracelluláris mátrixhoz kötött, azaz multivalens formában igazán aktívak. Ráadásul az extracelluláris mátrix komponensek maguk is ligandumai számos sejtadhéziós molekulának, amelyek nagy számban fordulnak elő az őssejtek felszínén. A legfontosabbak közülük az integrinek, amelyeknek a szerepe nem merül ki az őssejtek helyhez kötésével, hiszen jelzéseket is eljuttatnak a sejtek belsejébe, amelyek végül számos különböző - például növekedési faktor receptorokat kódoló - gén kifejeződését befolyásolhatják. Ez a komplex és adaptív szabályozó rendszer – amelyben viszonylag kis változások is több száz vagy inkább ezer gén kifejeződését érinthetik – biztosítja a szöveti őssejtek rendkívüli plaszticitását. Ez teszi lehetővé, hogy az őssejtek mindkét alapvető feladatuknak megfeleljenek. Fiziológiás körülmények között fenntartsák az adott szövet homeosztázisát, vagyis pótolják az öregedő, pusztuló sejteket, illetve sérülés esetén biztosítsák az érintett szövet regenerációját. Ugyanakkor a rendszerben fellépő minimális hiba is komoly patológiás következményekkel járhat.

A mesenchymalis ős-, vagy stroma sejtek (MSC) multipotens szöveti őssejtek, amelyek viszonylag könnyen izolálhatók, *in vitro* kultúrában jól szaporíthatók és rendkívül plasztikusak. Elsőként Friedenstein és mtsai (1976) írták le őket, mint a csontvelőben található, *in vitro* kultúrában a tenyésztőedény falához tapadva növekedő (azaz adherens), fibroblastszerű morfológiát mutató kolóniaképző sejteket, amelyeket CFU-F-nek (= colony-forming unit fibroblast) neveztek el. Megállapították, hogy ezek a kolóniaképző sejtek megfelelő induktorok hatására mind csont, mind porc irányba képesek differenciálódni, és a bőr alá oltva is olyan speciális mikrokörnyezetet (ektopikus csontot) tudnak kialakítani, amely biztosítja a vérképző ős- és elődsejtek fejlődéséhez szükséges minimális feltételeket. A mesenchymalis őssejt elnevezést Caplan javasolta 1991-ben. Mára az is kiderült, hogy MSC-k nem csak a csontvelőben találhatók. Gyakorlatilag minden eddig vizsgált szövetünkben, szervünkben előfordulnak. Emberben például a csontvelőnél jóval könnyebben hozzáférhető forrásuk lehet a zsírszövet vagy a köldökzsinór (Wharton-kocsonya). Izolálásuk specifikus – csak az MSC-k felszínén előforduló – marker(ek) hiányában ma is jórészt adherenciájukon alapul. Mivel az ilyen tenyészetekben a sejtosztódással egyidejűleg mindig történik spontán differenciálódás is, valójában mindig egy heterogén, MSC-kből és a belőlük képződött, különböző mértékben elkötelezett - tri-, bi- és unipotens - elődsejtek keverékéből álló sejtkultúráról beszélhetünk. Igen nehéz tehát pontosan meghatározni, hogy milyen sejteket

nevezzünk/nevezhetünk MSC-knek, és hogyan tudjuk egyértelműen megkülönböztetni őket a belőlük származó fibroblastoktól, myofibroblastoktól, vagy akár a pericytáktól. Ezért 2006-ban az ISCT (= International Society for Cellular Therapy) a következő javaslatot tette: nevezzük mesenchymalis ős-, vagy helyesebben stromasejteknek (tekintettel a mesenchymalis sejttenyészetek fent említett heterogén voltára) mindazokat a sejteket, amelyek:

- a tenyésztőedény aljához kitapadva növekednek (adherensek) és fibroblast-szerű morfológiát mutatnak;
- CD44, CD73, CD90 és CD105 pozitívok, de nem hordoznak semmilyen, vérképző ős- és elődsejtekre, a különböző vérsejtfejlődési sorokra, illetve az endothel sejtekre jellemző felszíni markereket (azaz CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79a, CD19, és CD31 negatívak), valamint
- csont-, porc- és zsírsejtekké egyaránt képesek differenciálódni *in vitro*.

Az MSC-k tehát elsősorban különböző mesodermális eredetű sejtekké/szövetekké (myelosupportiv stroma, csont, porc, zsírszövet, inak, simaizom) képesek differenciálódni, de speciális tenyésztési feltételek mellett talán ecto- (neuron, glia) és endodermális (β-sejtek, hepatocyták) irányú differenciálódásra is kényszeríthetők. Ez utóbbi, ún. nem-ortodox plaszticitás lehetősége – és különösen *in vivo* jelentősége – azonban erősen vitatott. Tisztázatlan az is, hogy az MSC-k normális fiziológiás körülmények között kijuthatnak-e a keringésbe? Néhány szerző talált ugyan minimális mennyiségű MSC-t a vérben, de másoknak ezt nem sikerült megerősíteniük. Minimális – igaz szignifikáns - MSC mobilizáció történik hypoxiában és szövetsérülés után. Sikeres csontvelő transzplantáció (BMT) követően a beteg stroma állománya recipiens eredetű marad, legfeljebb közvetlenül a beavatkozás után, és akkor is csak átmenetileg lehet 1-2% donor eredetű stroma sejtet kimutatni a regenerálódó csontvelőben. Így tulajdonképpen meglepő, hogy állatkísérletekben nagyon sokféle sejt, illetve szövetpusztulással járó betegséget sikerült gyógyítani - vagy legalábbis a betegség progresszióját lassítani - szisztémás MSC kezeléssel. Közéjük tartozik a szívinfarktus, a vese- és tüdőkárosodás, cukorbetegség, valamint különböző traumás agy- és gerincsérülések.

Az ischaemiás vagy sérült szövetek bizonyos mértékig „vonzzák” az MSC-ket, *in vivo* azonban a szisztémásan bevitt sejtek jó része elakad a sok kapillárissal rendelkező szervekben, elsősorban a tüdőben. Ennek vélhetően részben fizikai okai vannak: a sejttenyészetben növekedett MSC-k nagyméretűek és könnyen aggregálódnak, így nehezen jutnak át a kapillárisokon és – általában a posztkapilláris venulákban – elakadnak. Bár a „tüdő” vagy „kapilláris csapda” a szisztémásan szervezetbe juttatott MSC-k jórészét valóban

kiszűri, az őssejtek „homing”-ja azonban – legalábbis sérült vagy beteg állatokban – részben specifikus, aktív folyamat. A következő kérdés természetesen az, mi vonzza az ischaemiás vagy sérült területek felé az MSC-ket? Mivel a különböző sejtek – leukocyták, hematopoetikus ős- és elődsejtek – mozgását általában kemokin gradiensek irányítják, nem meglepő, hogy az MSC-k migrációjában is ezek a mediátorok játsszák a főszerepet. Tekintettel arra, hogy az ismert kemokin receptorok jó része megtalálható az MSC-k felszínén, ráadásul maguk az őssejtek is sokféle kemokint termelnek, a lehetséges parakrin - vagy sokszor akár autokrin - kölcsönhatások száma szinte végtelen. Terápiás szempontból az sem lényegtelen, hogy mennyi ideig élnek egyáltalán az *in vitro* kultúrában nevelt, majd a szervezetbe visszajuttatott MSC-k. Általában csak néhány napig, legfeljebb pár hétig tudták kimutatni a beadott őssejtek nyomát a kezelt állatokban.

A keringésbe juttatott MSC-knek tehát csak viszonylag kis része éri el a megcélzott szervet, beépülésük a károsodott szövetekbe általában minimális, ráadásul rövid időn belül el is pusztulnak *in vivo*. Így nem valószínű, hogy helytállóak azok a korai elképzelések, miszerint az MSC-k a sérült, illetve elpusztult sejtek helyére beépülve, transzdifferenciálódás útján fejtik ki a hatásukat, ahogy ezt többek között a szív és a pancreas regenerációja kapcsán is leírták. Bár a transzdifferenciáció kétségtelenül létező jelenség, *in vivo* egyértelműen igen ritka, azaz olyan kevés MSC-t érinthet, aminek nem lehet terápiás hatása. Ugyanakkor jól tudjuk, hogy az MSC-k számtalan olyan, biológiailag aktív mediátort (ún.: „trofikus faktorokat”) termelnek, amelyek direkt vagy indirekt úton segíthetik a regenerációs folyamatokat. Ezek között vannak angiogenezist és az extracelluláris mátrix átrendeződését indukáló, apoptózist és/vagy fibrosist gátló, valamint az endogén szöveti őssejtek osztódását és differenciálódását segítő faktorok. A szisztémásan adott MSC-k endogén regenerációt indukáló hatását a szív, a pancreas és a vese esetében egyaránt igazolták. A szív koszorúér rendszerében és a hasnyálmirigy szigetekben például új kapillárisok képződését mutatták ki őssejt kezelést követően. A cukorbetegség következtében károsodott pancreas MSC-indukált regenerációjának mechanizmusát vizsgálva, a hepatocyta növekedési (HGF), az inzulin-szerű növekedési faktor 1 (IGF-1), a vérlemezke eredetű növekedési faktor (PDGF), és a prosztaglandin E2 (PGE2) szerepét igazolták. A fenti – parakrin és trofikus - hatásmechanizmus egyértelmű magyarázatot ad arra, hogy a keringésbe juttatott, jórészt a tüdőben felhalmozódó, valószínűleg néhány napon belül elpusztuló MSC-k hogyan képesek mégis kifejteni terápiás hatásukat a legkülönbözőbb okokra visszavezethető sejt, illetve szövetpusztulással járó betegségekben.

Ráadásul, mint az utóbbi években kiderült, az MSC-k jelentős gyulladáscsökkentő és immunszuppresszív aktivitással is rendelkeznek. Nincs olyan, a természetes és/vagy az adaptív immunválaszban részt vevő sejt, aminek működését az MSC-k ne befolyásolnák. Terápiás hatékonyságuk szempontjából ez meghatározó lehet, hiszen minden sejtpusztulással járó folyamat – legyen az mechanikai sérülés, fertőzés vagy éppen autoimmun folyamat következménye – védekező reakciót indít el a szervezetben. 2004-ben Le Blanc és mtsai a *„The Lancet”* című folyóiratban számoltak be az első, az MSC-k *in vivo* gyulladásgátló és immunszuppresszív hatásán alapuló sikeres terápiás beavatkozásról. Egy 9 éves, akut lymphoid leukaemiája miatt allogén csontvelő-transzplantációval kezelt kisfiúban rendkívül súlyos (IV. stádium), a bőrt, az emésztőrendszert és a májat is érintő – steroid rezisztens – *akut graft versus host betegség* (aGVHD) alakult ki. Ezt sikerült leküzdeni a gyermek édesanyjából (haploidentikus donor) származó MSC-k ismételt intravénás adásával. 2012 nyarán a *ClinicalTrials.gov* honlapon már több mint 200, MSC-k felhasználásán alapuló klinikai „*trial*” adatait lehetett megtalálni. Elsősorban olyan betegségek kezelése során próbálkoznak MSC-k adásával, amelyekben egyidejűleg van szükség az elpusztult sejtek/szövetek pótlására, valamint a károsodást kiváltó (vagy kísérő) gyulladás és autóimmun folyamatok gátlására. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a vizsgálatok döntő zöme még csak az I-es, legfeljebb I/II-es fázisban van, célja tehát nem elsősorban a gyógyítás, hanem a kezelés biztonságos voltának igazolása. Alig néhány – az aGVHD megelőzését és a már kialakult betegség visszaszorítását, valamint néhány autóimmun betegség (Crohn-betegség, rheumatoid arthritis) kezelését célzó – „*trial*” jutott el a III. fázisba. Néhány bíztató eredménytől eltekintve tehát az eddigi vizsgálatok elsősorban azt igazolják, hogy az MSC kezelésnek (legalábbis rövidtávon) nincs káros mellékhatása. A sejtek terápiás hatékonysága viszont messze elmarad a preklinikai állatkísérletek alapján reméltől. Ennek egyik alapvető oka, hogy – bár a „*mesenchymal stem cells*” kifejezésre 2012 júliusában a *PubMed* adatbázis 18 114 találatot jelzett - valójában nagyon keveset tudunk az MSC-k biológiájáról. Tisztázásra vár például, hogy:

- honnan erednek, vagyis az egyedfejlődés során mikor, hol és milyen sejttípus(ok)ból alakulnak ki az MSC-k;
- mi az MSC-k tényleges funkciója *in situ*;
- eltérő-e a különböző szervekben/szövetekben található MSC-k regeneratív és immunmoduláló képessége;

- befolyásolják-e – és ha igen, akkor hogyan és milyen mértékben - a gyulladásos folyamatok az MSC-k regeneratív képességét?

Az elmúlt közel tíz évben ezeknek a kérdéseknek néhány aspektusát vizsgáltuk laboratóriumunkban annak reményében, hogy az MSC-k eredetének és tényleges biológiai szerepének megismerése nagyban hozzájárulhat célzottabb, és így eredményesebb terápiás eljárások kidolgozásához.

Módszerek

Vizsgálatainkat elsősorban egereken, illetve egér MSC-ken végeztük, de az *in vitro* kísérletek egy részét – lehetőség szerint - emberi csontvelőből és/vagy zsírszövetből izolált MSC-ken is megismételtük. Az adherenciájuk alapján izolált sejteket felszíni markereik (áramlási citometria) és differenciálódási képességük (adipocyta, osteoblast, chondrocyta) alapján karakterizáltuk. A génexpressziós vizsgálatok során főleg különböző típusú PCR technikákat alkalmaztunk, de egyes géntermékek kifejeződését immunhisztokémiai és immunfluoreszcens módszerekkel is igazoltuk. A különböző korú vérképző ős- és elődsejtek kolóniaképzését lágy gél és „macskakő” kultúrákban tanulmányoztuk. Az őssejtek *in vivo* repopulációs képességét myeloablatált (900 cGy egésztest besugárzás) recipiensekben mutattuk ki. Az MSC-k által termelt szolúbilis mediátorok (citokinek, prosztaglandin E2) mennyiségét kereskedelmi forgalomban kapható ELISA Kit-ek segítségével határoztuk meg. Diabetest streptozotocin (STZ) – egy, a hasnyálmirigy β-sejtjeit szelektíven elpusztító antibiotikum – ismételt adásával, nőstény C57Bl/6 egerekben idéztünk elő. A szubletálisan besugárzott (250 cGy) cukorbeteg állatokat frissen szeparált, hím donorokból származó szingén csontvelői magvas sejtekkel és *in vitro* kultúrában felszaporított szingén, vagy allogén MSC-kkel transzplantáltuk. Folyamatosan mértük az állatok vércukor és szérum inzulin szintjének alakulását, valamint a β-sejtek pusztulását, illetve regenerációját a hasnyálmirigy szigetekben (H&E festés, inzulin-specifikus immunhisztokémia, Y kromoszóma specifikus fluoreszcens *in situ* hibridizáció).

Az eredmények összefoglalása

A mesenchymalis ős-, vagy stroma sejtek eredete és sokfélesége

- A különböző szervekben (csontvelő, zsírszövet, thymus, lép, és aorta fal) található mesenchymális ős-, vagy stroma sejt (MSC) populációk az ontogenezis során a mesoderma szegmentálódását (a somiták kialakulását?) követően jönnek létre, az egyes testszelvényekben külön-külön meginduló, de párhuzamos fejlődési folyamat eredményeként.
- Ezek a sejtpopulációk határozott pozicionális memóriával rendelkeznek, mivel – részben eltérő - génexpressziós profiljuk egyértelműen tükrözi a sejtek eredeti (*in situ*) anatómiai lokalizációját.

A vérképző ős- és elődsejtek osztódásának, differenciálódásának és mobilizációjának szabályozása

- Az elkötelezett vérképző elődsejtek számára a csontvelői stroma sejtek felszínén nagy mennyiségben kifejeződő Notch ligandum, a Jagged-1 mind mono ($sJG1^{ECD}$)- mind multivalens (Sepharose-4B gyöngyök felszínén inszolubilizált $sJG1^{ECD}$) formában növekedési kofaktor.
- A tartós *in vivo* repopulációra képes vérképző őssejtek (LTRA HSC) multivalens Jagged-1 ligandum (Sepharose-4B gyöngyök felszínén inszolubilizált $sJG1^{ECD}$) és megfelelő citokinek (SCF, Flt3L és TPO) egyidejű jelenlétében *in vitro* kultúrában is többszöri, önfenntartó osztódásra késztethetők.
- Myelodysplasiás betegekben a Notch jeltovábbító rendszer működése zavart szenved, ami – többek között - e jelútnak a fiziológiás vérképzésben betöltött meghatározó szerepére (is) utalhat.
- A galektin-1-nek bifázisos hatása van a vérképző elődsejtek (BFU-E és CFU-GM, 7 napos CAFC) növekedésére. Ráadásul - magas koncentrációban - a lektin apoptózist (is) indukál a vérképző rendszerben, amire a legfiatalabb – 28 és 35 nap után CAFC kolóniát képző – hematopoetikus sejtek a legkevésbé, míg a legérettebb, myeloid és az erythroid elődsejtek a leginkább érzékenyek.
- A galektin-1 *in vivo* gyulladásgátló aktivitása – legalábbis részben – a leukocyták transzendotheliális migrációjának gátlásán alapul.

Immunszuppresszió és gyulladásgátlás

- A csontvelői és a zsírszövet eredetű egér MSC-k aktivált T-sejtek, vagy gyulladásos citokinek jelenlétében nagy mennyiségű, potenciálisan immunszuppresszív mediátort, PGE2-t termelnek. Az MSC-k PGE2 termelése azonban több, részben átfedő jeltovábbító úton át is kiváltható.
- Az immunválaszban résztvevő sejtek és MSC-k közti kölcsönhatás(ok) mind az MSC-k, mind az immunsejtek funkcióját befolyásolják a szövetekben, így az őssejt-kezelés(ek) eredményét is jelentősen módosít(hat)ják. Az MSC-k az immunválasz korai szakaszában valószínűleg segítik a pathogének eliminációját, ugyanakkor gátolják a túl erős - a szervezet integritását veszélyeztető - gyulladás kialakulását, és később biztosítják az érintett (sérült) szövet(ek) regenerációját.

A diabetes mellitus egy lehetséges őssejtterápiája

- Sikerült kidolgoznunk egy, az 1-es típusú DM gyógyítására alkalmas preklinikai állatmodellt, amelyben szingén csontvelő graft és szingén, szemiallogén vagy allogén mesenchymális őssejtek egyidejű adásával az STZ indukálta diabetes gyógyítható. A terápia csak minimális, csontvelő halált nem okozó előkészítő kezelést igényel.
- A transzplantált ős- és elődsejtek közvetett úton, valószínűleg szolúbilis mediátorok révén fejtik ki terápiás hatásukat, azaz egy endogén regenerációs folyamatot indítanak el a hasnyálmirigyben. Ők maguk nem transzdifferenciálódnak β-sejtekké.
- A beteg állatok gyógyulása két párhuzamos, egymást kiegészítő folyamat eredménye. Az *in vitro* kultúrában felszaporított MSC-k – a többi csontvelői magvas sejttel együttműködve biztosítják a Langerhans-szigetek regenerációját. Ugyanakkor, immunszuppresszív hatásuk révén – megakadályozzák a β-sejt specifikus autoreaktív T-sejt választ, lehetővé téve ezzel az újonnan keletkezett inzulin-termelő sejtek túlélését, azaz a regenerációs folyamat sikerét.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt iskolateremtő mentoromnak, néhai ***Gergely János*** professzor úrnak kell megköszönnöm, hogy diákkörös hallgatóként befogadott intézetébe és közel húsz éven át folyamatosan segítette, irányította szakmai pályafutásomat. A laboratóriumi munka rejtelmeivel és buktatóival első témavezetőm ***Sándor Mátyás***, jelenleg a University of Wisconsin professzora, ismertetett meg. Pályafutásom meghatározó szakasza volt az a több mint három év, amit Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézeteiben, ***Howard B. Dickler*** professzor laboratóriumában tölthettem, talán itt váltam igazán kutatóvá.

2001-ben kaptam lehetőséget az Országos Haematológiai és Immunológiai Intézetben (a későbbi Országos Gyógyintézeti Központban) egy saját őssejtbiológiai laboratórium kialakítására, ami jelenleg az Országos Vérellátó Szolgálat keretében működik. A disszertációban összefoglalt eredmények már itt születtek, jórészt diákkörös és doktorandusz hallgatóim - ***Dudics Valéria***, ***Hegyi Beáta***, ***Kertész Zsuzsanna***, ***Kiss Judit***, ***Kudlik Gyöngyi***, ***Kunstár Alíz***, ***Sági Bernadett***, ***Suhajdáné Urbán Veronika***, és ***Vas Virág*** lelkes és szorgalmas munkájának gyümölcseként. Mindannyiuknak köszönettel tartozom, ugyanúgy, mint ***Renner Mária*** és ***Ullrich Olga*** asszisztenseknek, akik nélkül a csoport valószínűleg egyetlen napig sem lett volna működőképes.

Munkánk természetesen nagyban függ – és mindig is függött – azoktól a kollégáktól és barátoktól, akiknek laboratóriumával évek óta együttműködünk: ***Monostori Éva***tól (MTA, SZBK, Genetikai Intézet), ***Gócza Elen***től (gödöllői Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóközpont) ***Kovács János***tól (ELTE, Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszék) és ***Német Katalin***tól (OVSZ, Génterápiás Laboratórium). Köszönöm nekik.

Végül köszönettel tartozom ***édesanyám***nak, aki nem csak felnevelt és féltő szeretettel kísérte pályámat, de olyan középiskolába küldött – a Pannonhalmi Bencés Gimnáziumba – ahol egy életre szóló hitet és emberi tartást kaptam tanáraimtól.

Publikációk

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. V. Vas, M. Hajdu and **F. Uher**: *Alternativ views of tissue stem cell plasticity*. Haematologia 32:175-190. (2002)

2. Melinda Hajdu, Éva Puskás, Andrea Sipos, Anikó Barta, Katalin Pálóczi and **Ferenc Uher**: *Homogeneous immunoglobulins following allogeneic bone marrow transplantation*. Acta Haematol 109:124-128. (2003)

3. V Vas, Szilágyi L, Pálóczi K and **F Uher**: *Soluble Jagged-1 is able to inhibit the function of its multivalent form to induce hematopoietic stem cell self-renewal in a surrogate in vitro assay.* J Leukoc Biol 75:714-720. (2004)

4. Virág Vas, Roberta Fajka-Boja, Gabriela Ion, Valéria Dudics, Ėva Monostori and **Ferenc Uher**: *Biphasic effect of recombinant galectin-1 on the growth and death of early hematopoietic cells*. Stem Cells 23:279-287. (2005)

5. Zsuzsanna Kertész, Virág Vas, Judit Kiss, Veronika S. Urbán, Éva Pozsonyi, András Kozma, Katalin Pálóczi, and **Ferenc Uher**: *In vitro expansion of long-term repopulating hematopoietic stem cells in the presence of immobilized Jagged-1 and early acting cytokines.* Cell Biol Int 30:401-405. (2006)

6. Judit Kiss, Aliz Kunstár, Roberta Fajka-Boja, Valėria Dudics, József Tóvári, Ádám Légrádi, Ėva Monostori, and **Ferenc Uher**: *A novel anti-inflammatory function of human galectin-1: inhibition of hematopoietic progenitor cell mobilization*. Exp Hematol 35:305-313. (2007)

7. Gergely Varga, Judit Kiss, Judit Várkonyi, Virág Vas, Péter Farkas, Katalin Pálóczi and **Ferenc Uher**: *Inappropriate Notch activity and limited mesenchymal stem cell plasticity in the bone marrow of patients with myelodysplastic syndromes.* Pathol Oncol Res 13:311-319. (2007)

8. Veronika S. Urbán, Judit Kiss, János Kovács, Elen Gócza, Virág Vas, Éva Monostori, and **Ferenc Uher**: *Mesenchymal stem cells cooperate with bone marrow cells in therapy of diabetes*. Stem Cells 26:244-253. (2008)

9. Valėria Dudics, Aliz Kunstár, János Kovács, Tamás Lakatos, Pál Géher, Béla Gömör, Ėva Monostori, and **Ferenc Uher**: *Chondrogenic potential of mesenchymal stem cells from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis – measurements in a microculture system*. Cells Tissues Organs 189:307-316. (2009)

10. Horvát-Karajz K, Balogh Z, Kovács V, Drrernat AH, Sréter L, **Uher F**: *In vitro effect of carboplatin, cytarabine, paclitaxel, vincristine, and low-power laser irradiation on murine mesenchymal stem cells*. Lasers Surg Med. 41:463-469. (2009)

11. Beáta Hegyi, Bernadett Sági, János Kovács, Judit Kiss, Veronika S. Urbán, Gabriella Mészáros, Éva Monostori, and **Ferenc Uher**: *Identical, Similar or Different? Learning about Immunomodulatory Function of Mesenchymal Stem Cells Isolated from Various Mouse Tissues: Bone Marrow, Spleen, Thymus, and Aorta Wall.* Int Immunol 22:551-559. (2010)

12. Varga N, Veréb Z, Rajnavölgyi É, Német K, **Uher F**, Sarkadi B, Apáti A: *Mesenchymal stem cell like (MSCl) cells generated from human embryonic stem cells support pluripotent cell growth.* Biochem Biophys Res Commun 414:474-480. (2011)

13. Bernadett Sági, Pouneh Maraghechi, Veronika S. Urbán, Beáta Hegyi, Anna Szigeti, Roberta Fajka-Boja, Gyöngyi Kudlik, Katalin Német, Éva Monostori, Elen Gócza, **Ferenc Uher**: *Positional Identity of Murine Mesenchymal Stem Cells Resident in Different Organs is Determined in the Post-Segmentation Mesoderm*. Stem Cells and Development 21:814-828. (2012)

14. Beáta Hegyi, Gyöngyi Kudlik, Éva Monostori and **Ferenc Uher**: *Activated T-cells and Pro-Inflammatory Cytokines Differentially Regulate Prostaglandin E2 Secretion by Mesenchymal Stem Cells*. Biochem Biophys Res Commun 419:215-220. (2012)

Az értekezés témájából megjelent magyar nyelvű összefoglalók

1. Uher Ferenc: *A haematopoeticus őssejtek eredete, fejlődése és öregedése*. Orv.Hetilap 141:347-352. (2000)

2. Uher Ferenc: *Egy őssejt…az egy őssejt?* Orv.Hetilap 141:2085-2086. (2000)

3. Uher Ferenc, Puskás Éva, Torbágyi Éva, Barta Anikó és Pálóczi Katalin: *Az immunrendszer regenerációja csontvelőátültetés után.* Orv.Hetilap 142:59-65. (2001)

4. Vas Virág, Pálóczi Katalin és **Uher Ferenc**: *A csontvelőátültetés után kialakuló B-sejt készlet – a korlátozott ellenanyag sokféleség molekuláris alapjai*. Orv.Hetilap 142:163-167. (2001)

5. Puskás Éva, Hajdu Melinda, Sipos Andrea, Barta Anikó, **Uher Ferenc** és Pálóczi Katalin: *A csontvelőátültetés után kialakuló korlátozott ellenanyag készlet – homogén immunglobulinok.* Orv.Hetilap 142:267-272. (2001)

6. Uher Ferenc: *A lympho-haematopoesis molekuláris szabályozása: döntéshozó molekulák.* Orvosképzés 4:244-258. (2001)

7. Uher Ferenc és Vas Virág: *A szöveti őssejtek plaszticitása*. Orv. Hetilap 143: 921-928. (2002)

8. Vas Virág és **Uher Ferenc**: *Őssejt heterogenitás és plaszticitás a csontvelőben*. Transzfúzió 36:19-25. (2003)

9. Uher Ferenc: *A felnőtt őssejtek – vérképző és egyéb szöveti őssejtek.* Magyar Tudomány XLX: 298-304. (2004)

10. Varga Gergely és **Uher Ferenc**: *A myelodysplasia biológiája*. Orv. Hetilap 145: 1163-1170. (2004)

11. Vas Virág, Kertész Zsuzsanna, Pálóczi Katalin és **Uher Ferenc**: *A Notch jeltovábbító rendszer szerepe a vérképzés szabályozásában.* Orv. Hetilap 146:309-316. (2005)

12. Dudics Valéria, Kunstár Aliz, Géher Pál, Gömör Béla, Hangody László **és Uher Ferenc**: *A mesenchymalis őssejtek felhasználásának lehetőségei a porckárosodással járó mozgásszervi betegségek kezelésében*. Orv. Hetilap 146:1201-1208. (2005)

13. Urbán S. Veronika, Kiss Judit, Vas Virág, Kovács János és **Uher Ferenc**: *A diabetes mellitus őssejtterápiája: eredmények, lehetőségek és kérdőjelek*. Orv. Hetilap 147:791-797. (2006)

14. Uher Ferenc: *A haemopoeticus őssejt*. Hemat Transzf 40:182-190. (2007)

15. Kiss Judit, Urbán S. Veronika, Dudics Valéria, Vas Virág és **Uher Ferenc**: *A mesenchymalis őssejtek és az immunrendszer – immunszuppresszió gyógyszerek nélkül?* Orv. Hetilap 149:339-346. (2008)

16. Uher Ferenc: *A mesenchymalis őssejtektől az aktivált fibroblasztokig: egy gyorsan változó sejt genetikai ujjlenyomatai.* Magyar Tudomány 171:1193-1196. (2010)

17. Urbán S. Veronika, Hegyi Beáta, Sági Bernadett, Kudlik Gyöngyi, **Uher Ferenc**: *A diabetes mellitus őssejtterápiája – az endokrin pancreas regenerációja*. Diab Hung 19:279-286. (2011)

18. Hegyi Beáta, Sági Bernadett, Kudlik Gyöngyi, **Uher Ferenc**: *A mesenchymalis őssejtek szerepe a gyulladásos- és immun-folyamatok szabályozásában*. Immunológiai Szemle IV(2):4-10. (2012)

Egyéb nemzetközi közlemények

1. Uher,F., Dobronyi,I., and Gergely,J.: *IgM-Fc receptor mediated phagocytosis of rat macrophages.* Immunology 42: 419-425. (1981)

2. Uher,F., Jancsó, Ágnes, Sándor,M., Pintér, Katalin, Biró,E.N.A., and Gergely,J.: *Interaction between actomyosin complexes and Fc receptors on human peripheral mononuclear blood cells.* Immunol.Letters 2: 213-217. (1981)

3. Ferenc Uher, Mátyás Sándor, George A. Medgyesi, and János Gergely: *Receptors for IgM on rat spleen cells.* Cell.Immunol. 60: 168-180. (1981)

4. Uher,F. and Gergely,J.: *Calcium-dependent interactions between multivalent ligands and IgM Fc receptors of rat peritoneal macrophages.* Mol.Immunol. 19: 1189-1192. (1982)

5. Uher,F., Dobronyi,I., and Gergely,J.: *Binding of different ligands to IgM-Fc receptors of rat leukocytes.* Immunology 45: 387-393. (1982)

6. Gergely,J., Erdei, Anna, Sándor,M., Sármay, Gabriella, and **Uher,F.**: *The Fc receptor model of membrane cytoplasmic signalling.* Mol.Immunol. 19: 1223-1228. (1982)

7. Takács,L., **Uher,F.**, Oláh,I., Gergely,J., and Törő,I.: *Characterization of high dose protein induced rat rosette forming cells.* Develop.Comp.Immunol. 7: 575-580. (1983)

8. Puskás, Éva, **Uher,F.**, Gergely,J., and Bazin,H.: *An experimental immunocytoma model in (LOU/M/Wsl x CFY)F1 rats: neoplastic cells as targets of the host´s immune apparatus.* Immunology 52: 547-554. (1984)

9. Rajnavölgyi, Éva, Reth,M., **Uher,F.**, Miklós, Kata, Gergely,J., and Rajewsky,K.: *Fc-dependent effector functions of idiotype - anti-idiotype immune complexes.* Mol.Immunol. 21: 127-136. (1984)

10. Gergely,J., Sándor, M., Sármay, Gabriella, and **Uher,F**: *Fc receptors on lymphocytes and K cells.* Biochem.Soc.Trans. 12:739-743. (1984)

11. Ferenc Uher, Marinus C. Lamers, and Howard B.Dickler: *Antigen-antibody complexes bound to B-lymphocyte Fcγ receptors regulate B-lymphocyte differentiation.* Cell.Immunol. 95: 368-379. (1985)

12. Uher,F. and Dickler,H.B.: *Cooperativity between B lymphocyte membrane molecules. Independent ligand occupancy and cross-linking of antigen receptors and Fcγ receptors downregulates B lymphocyte function.* J.Immunol. 137: 3124-3129. (1986)

13. Uher,F. and Dickler,H.B.: *Independent ligand occupancy and cross-linking of surface Ig and Fcγ receptors downregulates B lymphocyte function. Evaluation in various B-lymphocyte populations.* Mol.Immunol. 23: 1177-1181. (1986)

14. Uher,F., Puskás, Éva, Gergely,J., and Bazin,H.: *An IgM-producing immunocytoma induces large numbers of splenic T lymphocytes with Fcμ receptors.* Immunology 61: 327-332. (1987)

15. Uher,F. and Dickler,H.B.: *Interactions between B lymphocyte subpopulations: Augmentation of the responses of resting B lymphocytes by activated B lymphocytes.* J.Immunol. 140: 1442-1447. (1988)

16. Alonso, Maria,E., **Uher,F.**, Magyar,A., and Gergely,J.: *IgM antibodies secreted by murine B lymphocytes upon stimulation with lipopolysaccharide (LPS) inhibit the proliferative response of murine B lymphocytes to LPS and other polyclonal activators of B cells.* Inmunologia 10: 43-52. (1991)

17. Maria E. Alonso, **Ferenc Uher**, and János Gergely: *An IgM antibody is a potent immunosuppressive agent that inhibits B cell proliferation.* Int.Immunol. 3: 1283-1288. (1991)

18. Ferenc Uher, Rudolf Mihalik, Maria E. Alonso and János Gergely: *Down-regulation of murine B lymphocyte growth: arrest of B cells in G1 underlies immunosuppression induced by an IgM antibody.* Immunol.Letters 33: 255-262. (1992)

19. Ferenc Uher, Maria E. Alonso, Rudolf Mihalik, Éva Balogh, and János Gergely: *Autocrine regulation of murine B lymphocyte growth by an IgM antibody.* Immunobiol. 185: 292-302. (1992)

20. Ferenc Uher, Éva Rajnavölgyi and Anna Erdei: *Novel regulators of the humoral immune response.* Immunol.Today 13: A4-A6. (1992)

21. Ferenc Uher: *An alternative view of autoimmunity: the network of antibody forming cells and the immunological homunculus.* Haematologia 25: 99-110. (1993)

22. Katalin Kiss, **Ferenc Uher** and János Gergely: *A natural IgM antibody does inhibit polyclonal and antigen-specific IgM but not IgG B-cell responses.* Immunol Letters 39: 235-241. (1994)

23. É. Puskás, R. Mihalik, M.R. Avalos and **F. Uher**: *Functional heterogeneity of in vitro selected variants from an IgM-secreting rat immunocytoma.* Haematologia 26:131-142. (1995)

24. Rudolf Mihalik, **Ferenc Uher,** Éva Pócsik, Lajos Berczi, Miklós Benczúr, László Kopper: *Detection of drug-induced apoptosis by flow cytometry after alkaline extraction of ethanol fixed cells.* Pathol Oncol Res 2:78-83. (1996)

25. Éva Puskás, **Ferenc Uher**, Mária Pénzes, and Éva Pócsik: *Production of cytokines by rat immunocytoma clonal variants: a new type of intratumor heterogeneity.* Haematologia 27:185-196. (1996)

26. J Szebeni, K Barna, **F Uher**, J Milosevits, K Pálóczi, D Gaál, GG Petrányi and E Kelemen: *Comparison of the lymphoid toxicities of mitobronitol and busulphan in mice: reduced B cell toxicity and improved thymic recovery as possible contributors to the reduced risk for complications following BMT with mitobronitol preconditioning.* Leukemia 11:1769-1774. (1997)

27. Rudolf Mihalik, **Ferenc Uher**, István Peták, Anna Sebestyén, László Kopper: *Regulation of differentiation, proliferation and drug-induced apoptosis in HT58 lymphoma cells.* Pathol Oncol Res 3:100-105. (1997)

28. Ferenc Uher, Éva Puskás, and Judit Cervenak: *Beneficial effect of a human monoclonal IgM cryoglobulin on the autoimmune disease of New Zealand mice*. Cell Immunol 206:136-141. (2000)

29. Melinda Hajdu, Aernout Luttun, Beatriz Pelacho, Terry C. Burns, Lucas Chase, María Gutiérrez-Pérez, Yuehua Jiang, Todd Lenvik, Virág Vas, **Ferenc Uher**, Anna Sebestyén, Catherine Verfaillie: *Transcriptional Characterization of the Notch Signaling Pathway in Rodent Multipotent Adult Progenitor Cells.* Pathol Oncol Res 13:302-310. (2007)

30. Kovács-Sólyom F, Blaskó A, Fajka-Boja R, Katona RL, Végh L, Novák J, Szebeni GJ, Krenács L, **Uher F**, Tubak V, Kiss R, Monostori É: *Mechanism of tumor cell-induced T-cell apoptosis mediated by galectin-1*. Immunol Lett. 127:108-118. (2010)

31. Tátrai P, Szepesi A, Matula Z, Szigeti A, Buchan G, Mádi A, **Uher F**, Német K: *Combined introduction of Bmi-1 and hTERT immortalizes human adipose tissue-derived stromal cells with low risk of transformation*. Biochem Biophys Res Commun. 422:28-35. (2012)

32. Szebeni GJ, Kriston-Pál E, Blazsó P, Katona RL, Novák J, Szabó E, Czibula A, Fajka-Boja R, Hegyi B, **Uher F**, Krenács L, Joó G, Monostori E.: *Identification of galectin-1 as a critical factor in function of mouse mesenchymal stromal cell-mediated tumor promotion*. PLoS One. 7(7):e41372. (2012)

Egyéb hazai közlemények

1. Uher Ferenc, Sándor Mátyás, Takács László, Medgyesi György, Füst György, és Gergely János: *Fc- és C3-receptor hordozó sejtek arányának alakulása patkánylépben immunizálás folyamán.* Kisérletes Orvostudomány 32: 603-611. (1980)

2. Uher Ferenc, Puskás Éva, és Gergely János: *IgM-termelő immunocytoma (IR202) tumorral szembeni részleges transzplantációs rezisztencia (LOU/M/Wsl x CFY)F1 patkányokban.* Kisérletes Orvostudomány 36: 322-325. (1984)

3. Puskás Éva, **Uher Ferenc**, és Gergely János: *IgM-termelő immunocytoma tumor patkányban.* Kisérletes Orvostudomány 36: 203-209. (1984)

4. Gergely,J., Erdei, Anna, Sándor,M., Sármay, Gabriella, and **Uher,F.**: *IgG Fc receptor polymerization; its effect on binding site specificity and function.* Symp.Biologica Hungarica 26: 281-289. (1984)

5. Uher Ferenc, Puskás Éva, és Gergely János: *Fcμ receptor expresszió IgM termelő immunocitóma tumort hordozó patkányok T limfocitáin.* Kisérletes Orvostudomány 40: 257-263. (1988)

6. Puskás Éva, **Uher Ferenc**, és Gergely János: *A paraprotein molekula idiotípus determinánsa(i) elleni humorális immunválasz IgM-termelő (immunocytoma) tumort hordozó patkányokban.* Kisérletes Orvostudomány 40: 269-279. (1988)

7. Uher Ferenc: *Az ellenanyagtermelő sejtek hálózata és az autoimmunitás. Az "immunológiai homunculus".* LAM 1: 1308-1314. (1991)

8. Uher Ferenc: *Védelmi rendszer a szervezetben.* Természet Világa 123: 400-404. (1992)

9. F. Uher, Katalin Kiss, Judit Rácz, R. Mihalik, Éva Puskás, and Maria E. Alonso: *B-cell specific natural IgM autoantibodies: multifunctional regulators of the humoral immune response.* Acta Microbiol.Immunol.Hung. 42:3-17. (1995)

10. Uher Ferenc, Puskás Éva, és Cervenak Judit: *A cryoglobulinok: pathológiás autoantitestek, vagy különleges védőfehérjék?* LAM 6:190-195. (1996)

11. Uher Ferenc: *A graft versus host betegség immunológiai alapjai: 1997.* Orv.Hetilap 138:2163-2168. (1997)

12. Judit Cervenak, Katalin Kiss and **F. Uher**: *Partial characterizaton of two lymphocyte-specific natural autoantibodiesd isolated fom newborn mice.* Acta Microbiol.Immunol.Hung. 46:53-62. (1999)

13. Uher Ferenc: DNS-chipek alkalmazása az oncohaematologiában. Magyar Onkológia 45:59-66. (2001)

14. Ferenc Uher, MelindaHajdu and VirágVas: *Self-renewal and differentiation of hematopoietic stem cells: a molecular approach.* Acta Microbiol. Immunol. Hung. 50:3-21. (2003)

15. Urbán S. Veronika, Benevolenskaya Elizaveta, Kiss Judit, Sági Bernadett, Hegyi Beáta, **Uher Ferenc:** *A genetikán is túl: az epigenetika előretörése és orvosi vonatkozásai*. Orv. Hetilap 149:339-346. (2012)

Könyvek, könyvfejezetek

1. Uher Ferenc és Erdei Anna: *Az Fc receptorok strukturális és funkcionális heterogenitása.* A Biológia Aktuális Problémái 27: 49-96. (1983)

2. Uher Ferenc: *Celluláris onkogének.* Az Orvostudomány Aktuális Problémái 53: 159-186. (1986)

3. Uher Ferenc: *A T limfocita-specifikus retrovirusok molekuláris biológiája.* Az Orvostudomány Aktuális Problémái 57: 49-59. (1987)

4. Uher Ferenc: *Fagocitózis.* Haematológiai és vértranszfúziós szakismeretek (szerk: Szász Ilma) pp. 166-168. Egészségügyi Minisztérium, Budapest, (1987)

5. Uher Ferenc: *Sejtkölcsönhatások a humorális immunválaszban és a humorális immunválasz effektor ága.* Klinikai Immunológia I. Elmélet (szerk: Petrányi Gy., Benczúr M., Falus,A.) pp. 179-189. Medicina Könyvkiadó, Budapest (1988)

6. Uher Ferenc, Baintner Károly, és Ruszka György: *Immunológia.* Agrártudományi Egyetem Keszthely, Állattenyésztési Kar Kaposvár, Kaposvár (1988)

7. **Uher Ferenc**: *Poliklonális T és B sejt aktiváció*. Klinikai Immunológia III. Módszerek (szerk: Füst Gy., Merétey K., Rajnavölgyi É.) pp. 161-163. TEMPUS ITC, Budapest (1993)

8. Uher Ferenc: *Antigén specifikus B sejt aktiváció - ellenanag termelő sejtek.* Klinikai Immunológia III. Módszerek (szerk: Füst Gy., Merétey K., Rajnavölgyi É.) pp. 173-175. TEMPUS ITC, Budapest (1993)

9. Uher Ferenc: *PFC vizsgálatok.* Klinikai Immunológia III. Módszerek (szerk: Füst Gy., Merétey K., Rajnavölgyi É.) pp. 370-372. TEMPUS ITC, Budapest (1993)

10. Uher Ferenc: *A legjobban ismert emlős sejt, a B lymphocyta száz arca.* (Könyv) TEMPUS ITC, Budapest (1995)

11. Uher Ferenc: *Az immunglobulin szintézis genetikai alapjai és citokin szabályozása.* Intravénás immunglobulin prophylaxis és therapia (szerk: Maródi L.) pp.11-29. Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest (1997)

12. Uher Ferenc: *Őssejtek és elődsejtek az immunrendszerben*. Az immunológia alapjai (szerk: Falus A., Buzás E., Rajnavölgyi É.) pp: 13-14. Semmelweis Kiadó, Budapest (2007)

13. Uher Ferenc és Falus András: *A B-lymphocyták aktivációja, a humorális immunválasz*. Az immunológia alapjai (szerk: Falus A., Buzás E., Rajnavölgyi É.) pp: 141-149. Semmelweis Kiadó, Budapest (2007)