

**VÁLASZ DR. SOLTI LÁSZLÓ PROFESSZOR ÚRNAK, AZ MTA RENDES TAGJÁNAK, OPPONENSI
VÉLEMÉNYÉRE**

Nagyon köszönöm Dr. Solti László akadémikus úrnak, hogy elvállalta doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm, hogy disszertációmát világos és jól szerkesztett munkának tartja. Örülök hogy úgy gondolja, hogy a dolgozatom közérthető, ábráim, fotóim segítik a téma megértését.

Elnézést kérek a dolgozatomban maradt elütésekért, szerkesztési hibákért, amik inkább az én figyelmetlenségemből, mint az általam használt szoftver hibájából adódtak. Remélem ezek a hibák mások számára sem zavarták a dolgozatban közölt eredmények megértését.

Köszönöm, hogy az általam elért új eredményeket elfogadta, és javasolta doktori dolgozatom nyilvános vitára való bocsájtását.

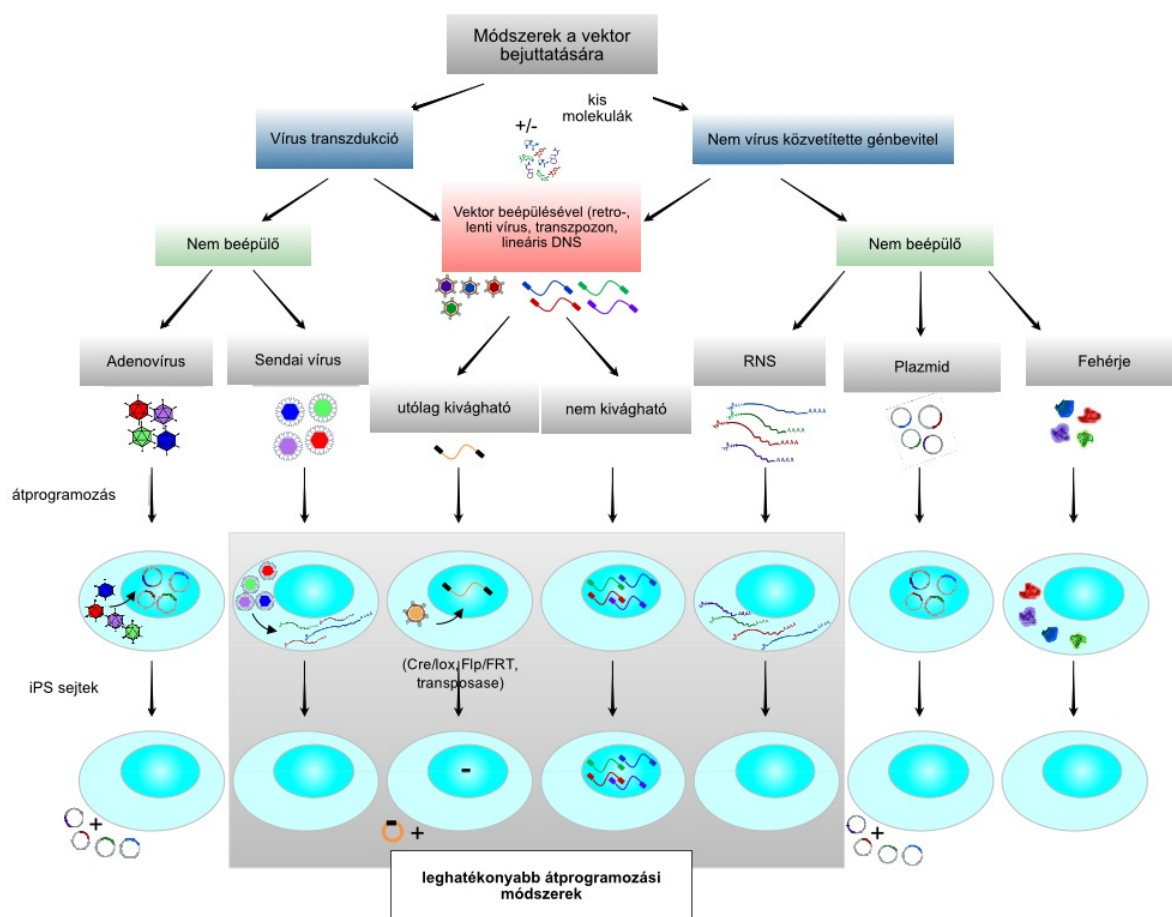
Válaszok az opponens által feltett kérdésre:

Dr. Solti László akadémikus úr azt kérdezte vajon miként vélekedem a nemrégén fölfedezett indukált pluripotens őssejtek jövőbeni szerepéről a biotechnológiai ipar és a humán gyógyászat területén, különös tekintettel az embrionális eredetű őssejtek terápiás felhasználását kísérő etikai aggályokra?

2006-ban Shinya Yamanaka és munkatársai úttörő felfedezést tettek. Bőrszöveti sejteket sikerült átprogramozniuk a pluripotens embrionális eredetű őssejtekhez (ESC) hasonló úgynevezett indukált pluripotens sejtekké (iPSC), négy, a pluripotens sejtek pluripotens állapotának fenntartásában fontos szerepet játszó faktor (OCT4, SOX2, KLF4, cMYC) túltermeltetésével (Takahashi, 2006). Az iPSC sejtek létrehozására felhasznált technológia 2006 óta sokat fejlődött. A kutatások célja olyan módszer kidolgozása, aminek segítségével az eredeti módszernél hatékonyabban, az átprogramozó vektor beépülése nélkül lehessen elérni a legkülönbözőbb típusú sejtek átprogramozását.

Mára lehetségessé vált nem beépülő vektorok, illetve RNS, mikroRNS vagy fehérje bejuttatásával átprogramozni a legkülönbözőbb testi sejteket (Bayart, 2013, Tanabe, 2014)(*l.ábra*). Néhány publikációban arról is beszámoltak, hogy akár egy egyszerű pH változás is előidézhetheti a sejtek pluripotens sejté történő átalakulását (bár ezt a módszert több kutató csoport megkérdőjelezte). Az a tény, hogy a testi sejtek az átprogramozó faktor beépülése nélkül is átprogramozhatóak

pluripotens sejtekké, azt jelenti, hogy az iPS sejtek alkalmassá váltak sejterápiás kezelésekben, sejtranszplantációs kísérletekben. Mára lehetőségessé vált a legkülönbözőbb vérsejt típusok átprogramozása is, ezzel újabb távlatok nyíltak meg az iPS sejteket alkalmazni kívánó őssejt-terápiás alkalmazások számára.

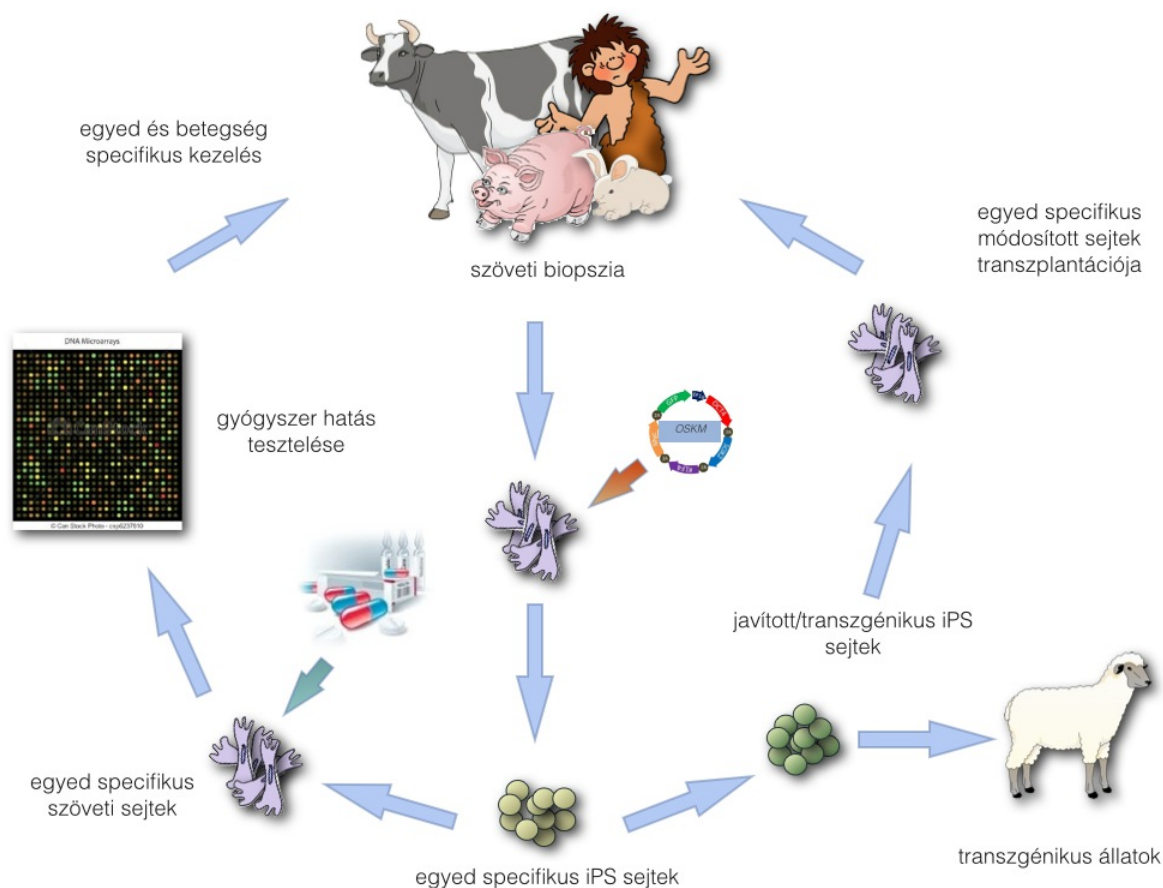


1. ábra

Sematikus ábrázolása az iPS sejtek létrehozásakor alkalmazott technológiáknak. A leghatékonyabb módszerek középen kiemelve láthatók (Bayart, 2013).

Természetesen a technológia fejlesztésével párhuzamosan kutatásokat kell folytatni annak felderítésére is, hogy milyen molekuláris mechanizmusok zajlanak az átprogramozás során a sejtekben. Meg kell vizsgálni azt is, hogy a természetben, *in vivo* is megtalálhatóak-e azok az átprogramozás során kialakuló differenciáltsági állapotok, differenciálódott sejtípusok, amiket az iPS sejtek létrehozásakor, illetve azok differenciáltatásakor létrehozunk. Mára a sejtek epigenetikai státuszának megállapítására alkalmazott technológiák sokat fejlődtek, így közelebb juthatunk ezeknek a kérdéseknek a megválaszolásához is hamarosan.

Srivastava, aki Yamanakával együtt dolgozik, néhány hónapja azt nyilatkozta, hogy hogy ő úgy gondolja, hogy 2020-ra képesek lehetnek arra, hogy meggyógyítsák egy beteg sérült sejtjeit egyetlen beadott injekcióval (Worringer, 2014). Ennek az injekciónak nem feltétlenül kell iPS sejteket tartalmaznia, elég lesz egy olyan molekula koktélt adni, ami segít a beteg saját őssejtjeinek aktiválásában. Természetesen, ennek az injekciónak a kifejlesztéséhez mind az iPS kutatás, mind a genomikai kutatás során sokat kell még tenni. Meg kell találni azt a módszert, aminek segítségével gyorsan és olcsón megkaphatjuk egy-egy beteg teljes genetikai kódját, meg kell fejteni a betegségek genetikai hátterét, illetve azt, hogy a betegség kialakulásához miként vezetnek az egyes mutációk. A betegek testi sejtjeiből létrehozott iPS sejtek *in vitro* differenciáltatásával lehetőségünk nyílik a betegség kialakulásának jobb megértésére, illetve a mutáns sejtek gyógyításának kidolgozására. Ezt követően a kijavított sejtek, vagy a kísérletek során kialakított, az adott betegnek megfelelő gyógyszer alkalmazásával a betegség gyógyíthatóvá válik (2.ábra).



2. ábra

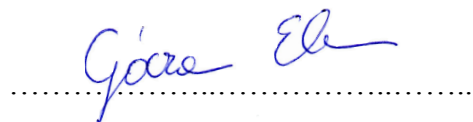
Az iPS sejtek jövőbeni alkalmazásnak lehetőségeit bemutató sematikus ábra (saját ábra)

Az iPS sejtek létrehozásával alapvetően megváltoztak a összejt kutatáshoz kapcsolódó etikai kérdések is. Míg az embrionális összejtek létrehozásakor minden esetben egy embrió elpusztítására van szükség ahhoz, hogy a gyógyításra felhasználható ES sejtvonalat hozzunk létre, addig az iPS sejtek előállításához csak szöveti sejtekre van szükség. Bár az iPS technológia számos etikai problémát megold, ami annak idején a humán ES sejtek használatával kapcsolatban felmerült, újabb kérdések is felvetődtek. Ha az iPS sejtekből funkció képes ivarsejteket lehet létrehozni, (amiről mind egér, mind pedig humán ES sejtek esetében már jelent meg közlemény), akkor a testi sejt donorok számára világossá kell tenni, hogy mint a testi sejtes klónozás, ez a módszer is alkalmas lehet arra, hogy az ő genetikai anyaguk felhasználásával, az ő klónjaikat hozzák létre, így a reprodukciós klónozás esetében alkalmazott szabályozásokat ebben az esetben is szükséges lenne alkalmazni. Az iPS sejtek gyógyításra történő felhasználásával kapcsolatban is számos kérdés merülhet fel. Törekedni arra, hogy csak olyan iPS sejtek kerüljenek felhasználásra, amik beültetése a betegekben nem okoz semmilyen visszafordíthatatlan károsodást, nem indukálja későbbiekben rákos sejtek létrejöttét, autoimmun folyamatok megerősödését.

Összeségében elmondható, hogy az iPS sejtek klinikai alkalmazására az elkövetkező néhány éven belül számítani lehet, azonban még rengeteg megismerni valónk van, mielőtt a gyógyászatban rutin szerűen alkalmazni lehetne az iPS sejteket.

Gödöllő, 2014. 04. 03.

Köszönettel,



Góczy Elen

Hivatkozások:

- Worringer KA, Rand TA, Hayashi Y, Sami S, Takahashi K, Tanabe K, Narita M, Srivastava D, Yamanaka, 2014, The let-7/LIN-41 pathway regulates reprogramming to human induced pluripotent stem cells by controlling expression of prodifferentiation genes. Cell Stem Cell, 2014; 14(1):40-52.
- Takahashi K, Yamanaka S, Cell. 2006, Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. 2006, 126(4):663-76.
- Bayart E, Cohen-Haguénauer O., Technological overview of iPS induction from human adult somatic cells. 2013, Curr Gene Ther. 13(2):73-92.
- Tanabe K, Takahashi K, Yamanaka S, 2014, Induction of pluripotency by defined factors. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2014;90(3):83-96.