



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék



Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina

H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

VÁLASZOK DR. LÁNYI ÁRPÁD

Dr. Buzás Krisztina: „*Daganatok kommunikációs stratégiái az immunrendszer válaszainak tükrében*” című MTA doktori értekezésének

BÍRÁLATÁRA



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék



Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina

H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

Tisztelt Dr. Lányi Árpád!

Először is szeretném megköszönni azt az alapos és sok esetben újabb ötleteket, gondolatokat felvető bírálatot, amit Tanár Úr készített. A javasolt kiigazításokat a lehetőségeknek megfelelően megtettem. Az írásbeli válaszban jelölt irodalmi hivatkozásokat a szintén megküldött „Kibővített válaszok” dokumentum tartalmazza.

Elsőként a következő észrevételére szeretnék reagálni:

- **A 71. oldalon a 22.ábra szignifikancia értékeit a megfelelő kontrollokhoz képest kell megadni. Az Ag-TiO₂ sEV mintákat nem a negatív Ctrl mintákkal, hanem az Ag- Ctrl sEV célszerű összehasonlítani.**

*Köszönöm a kiigazításokat és az észrevételeket, igen, a mikrokörnyezeti stressz alatt termelt vezikulák hatásait elsősorban mindig a megfelelő kontroll vezikulák hatásaihoz hasonlítottuk (bár az átláthatóság érdekében a 0,05-nél nagyobb p-értékeket az ábrán nem tüntettük fel). Másodsorban viszont az is érdekes, hogy bármely vezikulatípus gyakorol-e biológiai hatást az összejtekre. Az említett esetben egyik kontroll vezikula hatása sem volt szignifikáns, viszont az Ag-TiO₂ sEV-k hatása igen. Kísérleteink során igazolódott, hogy ez esetben egy fokozott környezeti stresszről van szó, mely a szabadgyökökből és a tenyésztő folyadék fénykezelés okozta módosulásából ered. **Berki Tímea bírálat**a kapcsán kifejtettem, hogy a fénykezelés az aromás aminosavak bomlását okozhatja, amely metabolikus változásokhoz vezethet. Előzetesen nem feltételeztük, hogy a tenyésztő folyadék fénykezelése olyan jelentős módosulásokat okozhat a tumorsejtek tenyésztő folyadékában, melynek hatása a termelt vezikulákban is megjelenik, mégis arra a meglepő eredményre jutottunk, hogy a tumorsejtek kommunikációja olyan érzékenyen reagál a környezeti tényezőkre, hogy már a tenyésztő folyadék fénykezelése is összetételbeli és funkcionális eltérésekhez vezetett az Ag Ctrl sEV minták esetében.*

Az értekezéssel kapcsolatos kérdéseim a következők:



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék



Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina

H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

- **Léteznek-e olyan egérmodellek, melyekben az exoszómák képződése gátolt, vagy erősen csökken, és ha igen, in vivo tumormodellekben csökken-e ezekben az egerekben az áttétek képződésének valószínűsége?**

Általánosságban azt mondhatom el, hogy az sEV-ek feladata oly mértékben komplex a szervezet működése szempontjából, hogy az élettel összeegyeztethetetlennek tartom az EV KO állapot létezését. Több, a szakterület nemzetközileg elismert szakemberének véleményét kikérve hasonló következtetésre jutottam, nem létezik tudomásom szerint EV KO állatmodell. Az EV képződésnek nincs olyan specifikus molekulája, amely más, igen fontos sejtlejtani folyamatokban ne venne részt.

Vannak azonban olyan kemikáliák, amelyek segítségével részben gátolható az EV produkció. Az exoszómák képződésének két fő útvonala ismert, az ESCRT-független és az ESCRT-függő. Bizonyították, hogy a GW4869 – ami egy erős neutralizáló szfingomielináz (nSMase2) inhibitor- képes megakadályozni az intraluminális vezikulák képződését az ESCRT-független útvonalon, ezáltal blokkolni az exoszómák termelését tumoros (például HeLa, HCT-116), valamint nem tumoros (például HEK293) sejtvonalakban egyaránt (doi: 10.1074/jbc.M110.107821). Duktális adenokarcinóma sejtekben (SKBR3) a GW4869 gátolta az exoszóma kibocsátást, de serkentette a mikrovezikula felszabadulást (doi: 10.1080/20013078.2017.1378056.). Így ha blokkoljuk is az exoszóma képződést, a sejt gyakran kompenzálja egy másik útvonal aktiválásával. Emellett azt is megfigyelték, hogy azon sejtvonalak (például PC3), melyek esetében nem az ESCRT-független útvonal az aktívabb exoszóma képzés során, az inhibitor nem befolyásolta a termelésüket. Datta és mtsai. kimutatták, hogy a manumycin A gátló hatása kifejezetten az ESCRT-függő exoszómák biogenezisére irányul. prosztatatarák sejtvonalakban (C4-2B, PC3 és 22Rv1) a kezelés manumycin A 50-60%-os aktivitás csökkenést eredményezett az exoszómák termelésében; az eredmény még markánsabb volt, amikor a manumycin A-t GW4869-el kombinálták (doi: 10.1080/20013078.2019.1703244.).

Egy tanulmányban leírták, hogy a B16BL6 sejtekből származó exoszómák elősegítették a daganat növekedését a PBS-el kezelt egerekben, míg a GW4869 kezelés jelentősen csökkentette a daganat növekedését, és növelte az egerek túlélését (doi.org/10.1038/s12276-022-00898-7).



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék



Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina

H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

A fentebb említett példák önmagukban is azt bizonyítják, hogy az EV inhibitorok hatékonyságát nagyban befolyásolják a különböző sejtípusok, valamint az EV-k heterogenitása.

- **A *Chlamydomytila pneumoniae* kezelés kiváltja-e az egér vagy humán makrofágok M1-szerű polarizációját *in vitro*?**

A makrofágok bakteriális fertőzésekre adott közös válasza elsősorban az M1-polarizációban szerepet játszó gének overexpressziójával jár. Ezek közé tartoznak az olyan citokineket kódoló gének, mint a TNF, IL-6, IL-12, IL-1 β , citokinreceptorok, mint az IL-7R és IL-15RA, kemokinek, mint a CCL2, CCL5 és CXCL8, valamint a CCR7 kemokinreceptor. Az M1-hez kapcsolódó egyéb emelkedett expressziót mutató gének kódolják az indoleamin-pirrol-2,3-dioxygenáz és a NO-szintáz 2 (NOS2) enzimeket, amelyek részt vesznek a makrofágok mikrobicid aktivitásában, valamint az olyan kostimulációs molekulákat, mint a CD80 és CD86. Úgy tűnik, hogy az IL-1ra az egyetlen olyan gén, amely az M2 polarizációhoz kapcsolódik, és amely a bakteriális indukciót követően kifejeződik. Valószínű, hogy ez a robusztus M1-eltolódásos aktiváció megfelel a makrofágokban indukált, baktériumokkal szembeni közös veszélyszignálnak, mivel e gének többsége a baktériumfajtól függetlenül indukálódik.

*Egy 12 cikket összefoglaló metaanalízis során azt találták, hogy a *C. pneumoniae* fertőzések akut fázisát protektív M1 polarizáció jellemzi, amint azt IFN- γ -/-IFN- γ R-/- egereknél vagy IFN- γ ellenanyaggal kezelt egereknél is hangsúlyozták (<https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.6.3733>).*

*A szakirodalmi adatok alapján tehát valószínűsítem, hogy ez a fajta polarizáció *in vitro* is kialakul, bár hőinaktivált *C. pneumoniae* szuszpenzióra vonatkozó adatokat nem találtam és ilyen jellegű kísérleteket anyagi források hiányában mi sem végeztünk.*

- **Történtek-e további kísérletek a *Chlamydomytila pneumoniae* fertőzést követően a tumorokba infiltráló CD3+($\gamma\delta$, iNKT, CD4+) sejtek további karakterizálására?**



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék



Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina

H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

Az ábrán bemutatott CD80 és CD11b felületi markereken kívül a tüdőszöveteket festettük még, CD11c-, CD25-, CD86 markerekre is, viszont szignifikáns eltéréseket nem találtunk. Specifikusan a tumorokat infiltráló CD3⁺ sejtek karakterizálása nem történt.

A CD3⁺, $\gamma\delta$, iNKT és CD4⁺ T-sejtek a T-limfociták különböző alcsoportjai, amelyek az adaptív immunrendszerben központi szerepet játszanak. Mindegyik alcsoportnak eltérő jellemzői és funkciói vannak az immunválaszban. A „Kibővített válaszok” című dokumentumban a különböző felületi markerekkel rendelkező T-limfociták különböző alcsoportjainak funkcióit részletesen kifejtettem. Ezúttal csak a kérdésben szereplő CD3⁺, $\gamma\delta$, iNKT és CD4⁺ T-sejtek a T-limfociták különböző alcsoportjainak funkcióit szeretném kiemelni.

E T-sejtpopulációk funkciói a következők:

- ***Antigénfelismerés***
- ***Citokintermelés***
- ***Effektor funkciók***
- ***Immunszabályozás***
- ***Szövetjavítás és homeosztázis***

Összességében elmondható, hogy a kérdésben szereplő T-sejt-populációk összehangolt tevékenységei alapvető fontosságúak a kórokozók elleni hatékony immunválaszok kialakításához, az immunhomeosztázis fenntartásához és a daganatok elleni védelemhez.

Mindezen funkciók miatt fontos lett volna az adaptív immunválasz kialakulása okán elvégezni a felsorolt T sejt populációk jelenlétének vagy hiányának detektálását. Mi azonban a kialakult M1/M2 arány eltolódása által beindított, jóval költséghatékonyabb citokinválaszokat vizsgáltuk, amely nem helyettesíti a T sejt populációk analizését, de feltételezi az adaptív immunválasz beindulását is.



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék



Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina

H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

- **Vannak-e adatok arról, hogyan befolyásolja az IL-24 jelenléte a tumorsejtek által termelt exoszómák hatását mezenchimális és/vagy tumor őssejtekre?**

Az interleukin 24 (IL-24), egy olyan citokin, amely ígéretesnek bizonyult a daganatterápiában, mivel képes apoptózist indukálni kifejezetten a daganatos sejtekben, miközben a normál sejteket kíméli.

Kísérletes adatokat a feltett kérdésre nem találtam.

Véleményem szerint a tumor EV-k szabályozásában az IL-24 játszhat potenciális szerepet, melynek révén részt vehet a sejtek közötti kommunikáció befolyásolásában, többek között a daganat progressziójában és metasztázis képzésében.

Az IL-24 befolyásolhatja a tumorból származó EV-k termelését és tartalmát, első sorban a daganatsejtek működésének befolyásolásával, akadályozásával. Az IL-24 elnyomhatja a tumoros sejtek EV termelését, ami potenciálisan korlátozza a daganatsejtek más sejtekkel való kommunikációs képességét, és megkönnyíti az immunrendszer általi eliminációjukat. Emellett az IL-24 modulálhatja a tumor EV-k rakományát, megváltoztatva azok összetételét oly módon, hogy az befolyásolhatja biológiai funkcióikat. Például IL-24-es kezeléssel az EV-kben csökkenhet bizonyos daganatellenes molekulák szintje, miközben nő a daganatellenes immunválaszhoz kapcsolódó molekulák szintje. Mivel azonban az IL-24 első sorban a JAK/STAT útvonalon, illetve az endoplazmás retikulum stresszválaszait és a ROS aktivitást érzékelve mediál, míg a sEV-ek képződésében inkább az ESCRT, Rab és SNARE komplexek vesznek részt, ezért közvetlen kapcsolatot nem feltételezek. Sokkal inkább az IL-24 apoptózist indukáló, sejtbiológiai működést befolyásoló, közvetett moduláció útján befolyásolhatja az EV termelést, tartalmat és funkciókat.

- **40. oldal: Mi lehet az oka annak, hogy amíg a kontrollként használt CCL2 kemokin leukocita migrációt indukál *in vitro*, hasonló indukciót az *in vivo* modellben nem láttak,**



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék



Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina

H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

Az in vitro kísérletekben humán monocitát, míg az in vivo kísérletekben egér modellt használtunk, így mindenképp figyelembe kell vennünk a két faj közötti eltérő receptorprezentáció lehetőségét. Ahogyan az a 39. oldalon a 9. ábrán bemutatásra került, a CCL2 az in vivo modellben a fehérvérsejtek széles spektrumát szignifikáns mértékben kemoattraktálja. A Bíráló által említett 40. oldal 10. ábráján a CD3, CD45 és CD11b illetve F4/80-as markerekre leválogatott sejtek száma került bemutatásra, ahol a CCL2 által kiváltott kemokinetikus mozgás valóban nem mutat szignifikáns eredményeket. Feltehetően a különbség egyrészt a humán-egér modellek közötti faji antigén mintázat különbözőségének (species mismatch) köszönhető, míg a 9-es és 10-es ábrán felfedezhető látszólagos ellentmondás oka lehet, hogy egyrészt a 9. ábrán egy teljes fehérvérsejt populációt, míg a 10-es ábrán 4 markerre leválogatott populációt láthatunk. Szeretném azonban megemlíteni, hogy a szöveges magyarázatban leírásra kerül, hogy a CD11b⁺ és Ly6G-t prezentáló sejteket a CCL2 és az IL-24 hasonló arányban vonzotta az in vivo kísérletekben.

- **Az adatok egyértelműen bizonyítják, hogy a tumor-eredetű exoszómák onkogén programot indukálnak a sztróma egyes elemeiben. Vannak-e arra vonatkozó kísérleti adatok, hogy az in vitro differenciáltatott vagy az esetlegesen in vivo képződött M1 szerű fenotípust mutató makrofágok által termelt exoszómák képesek felülírni a sztróma (pl mezenchimális őssejtek, makrofágok) tumorprogressziót elősegítő programját?**

Szakirodalmi adatokat erre vonatkozóan nem találtam. Véleményem szerint, ha a tumor olyan előrehaladott stádiumban van a saját evolúciójában, leginkább az immunoediting révén, hogy már képes a sztróma átnevelésére, akkor az M1 típusú makrofágok hatását már elnyomja a Th2-es tumormikrokörnyezet.

Elképzelhető lenne egy olyan terápiás módszer, ahol M1 típusú makrofágok vezikuláival kezelik a tumoros betegeket, erre érdemes lenne vizsgálatot végezni. Azonban nagyon valószínű, hogy azt a komplex tumoros kommunikációs hálózatot, amely az egészséges sejtek átnevelését irányítja és amely a teljes tumormikrokörnyezet összetételét, működését átprogramozza, ezzel visszafordítani, vagy felülírni nem lehet, még ha ezeknek a vezikuláknak antitumorális hatása is van.



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék



Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina

H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

- **A bevezetésben és az eredmények részben is említésre kerül, hogy az exoszómák számára a vér-agy gát átjárható. Mennyire előrehaladott a CNS tumorok terápiája mesterségesen létrehozott, egyénre szabott vagy általánosan használható exoszóma-szerű részecskék felhasználásával?**

Az EV-k daganatterápiában betöltött szerepéről általánosan elmondható, hogy az EV-k hordozóként működnek, és a szállítmányukat célzottan, célspecifikus módon továbbítják és juttatják be a sejtekbe a plazmamembránon keresztül. A hagyományos nanohordozóktól eltérően az EV-k sejtekből származnak. Az EV-k felelősek a szállítmányok eljuttatásáért és a genetikai információk továbbításáért, miközben védelmet biztosítanak a szállítmány lebontódása ellen. Emellett az EV-k segítséget nyújtanak a biológiai akadályok, mint például a vér-agy gát áthidalásában a szállítás folyamata során. Hozzájárulnak továbbá a szállítmány felezési idejének javításához, magasabb szintű biokompatibilitást kínálnak, és biztonságos közegként szolgálnak a terápiás hatóanyagok szállításában.

Az EV-k alkalmazásának két különböző megközelítése van:

- 1) *Az első esetben az EV-k természetes biológiai funkcióját használják ki a célszövet megcélzására és a veszély (danger) szignálok csökkentésére/immunrendszer kikerülésére, vagy a természetes gyógyulási folyamat utánzására.*
- 2) *A másik esetben az EV-eket hordozóként használják a terápiás szerek célhelyekre történő eljuttatását (doi.org/10.1016/j.addr.2018.06.017).*

Az EV-eket számos területen, többek között a daganatok (doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.08.141), a neurodegeneratív betegségek ([doi: 10.3389/fnins.2019.00163](https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00163)) kezelésében, valamint a regeneratív gyógyászatban ([DOI:10.1126/sciadv.aaz0952](https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz0952)) alkalmazzák. Ebből adódóan az EV-k széleskörben használhatók többek között immunterápiában, kemoterápiában, fototerápiában, génterápiában, továbbá kombinált terápiában (doi.org/10.1186/s12951-023-01973-5).

Az agydaganatokat műtéttel, sugárkezeléssel és kemoterápiával kezelik. A magas kiújulási arány és a gyógyszerrezisztencia azonban korlátozza e kezelések hatékonyságát. CNS



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék



Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina

H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

daganatok esetén kemoterápiás szerek célba juttatására és kombinált terápiás alkalmazásra vannak új megközelítések.

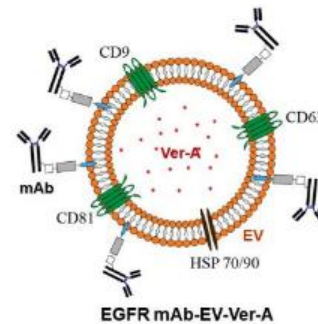
A kemoterápia a klinikai gyakorlatban gyakori daganatellenes kezelési mód. Alacsony célzóképesége miatt azonban olyan problémákat okoz, mint a szisztémás toxicitás, a mellékhatások és a rövid keringési idő. Az EV-k azonban eredeti állapotukban vagy módosításuk után képesek megcélozni az elváltozás helyét, hatékonyan juttatva a kemoterápiás gyógyszereket a tumorszövetekbe és csökkentve a mellékhatásokat, alacsony immunogenitás mellett. Így optimális hordozóknak tűnnek a kemoterápiás gyógyszerek szállítására.

Példák kemoterápiás vagy kombinált terápiás alkalmazásra:

- 1) Wang és munkatársai egy kemoterápiás szert - temozolomidot (TMZ) és egy kínai gyógynövény - dihidrotanszinont (DHT) töltöttek tumorból származó exoszómákba (R-EXO). A DHT képes megakadályozni a TMZ által okozott gyógyszerrezisztenciát, eközben az R-EXO homológ módon megcélozhatja a tumor helyét, kiváltva a glióma kezelésében a kemoterápia és az immunterápia szinergikus hatásait (doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112505). Az exoszómákat (NEs-Exos) neutrofil granulocitákból nyerték, és doxorubicint szállítottak vele a glióma kezelésére. Munkájuk során transzgenikus zebrahal modellben igazolták, hogy az NEs-Exosok átjutottak a vér-agy gáton, amit a doxorubicin erős vörös fluoreszcenciája bizonyított az agyban. Ezt követően lipopoliszacharid (LPS) által kiváltott egér agyvelőgyulladásos modellt hoztak létre, és jelentős allograft gyulladásos faktor 1 (IBAI) expressziót mutattak ki a gliómaszövetben és annak környezetében. Megfigyelték, hogy az LPS-kezelt egereknél magasabb volt az IBAI szintje, így az erősebb gyulladásos válasz fokozta a NEs-Exos toborzását. A NEs-Exos/doxorubicin jelentősen meghosszabbította a gliómás egerek túlélési idejét, ezért a neutrofil exoszómák alkalmazása a doxorubicin bejuttatására ígéretes kemoterápiás megközelítésnek tűnik a gliómák kezelésében.*

2) *Verrucarín A használata Glioblastoma kezelésre*
(doi.org/10.3390/biomedicines10010130)

A természetes verrucarín A (Ver-A, egy D típusú makrociklikus trichothecén), amelyet a Myrothecium verrucaria által szekretált metabolitokból izoláltak, a daganatos megbetegedések kezelésében igen hatásos terápiaként jelent meg (doi.org/10.1021/jm030090t).



Korábbi tanulmányok például kimutatták, hogy a Ver-A erős antiproliferatív és proapoptotikus hatással rendelkezik azáltal, hogy a sejtciklus progresszióját, és ciklinfüggő kinázokat gátolja (doi.org/10.3390/md302064).

Vizsgálatuk célja egy új célzott terápia, azaz a mAb-EV-alapú Ver-A kifejlesztése és értékelése volt a rosszindulatú EGFR-pozitív GBM-ek kezelésére. A tanulmányban megerősítették az EGFR magas felszíni expresszióját a GBM betegszövetekben és sejtvonalakban. Létrehozták és jellemezték a mAb-EV-Ver-A-t. A kifejlesztett terápia GBM-célszát, hatóanyag-leadást, toxicitását és daganatellenes hatékonyságát sejtvonalak és intrakraniális xenograft egérmmodellek segítségével értékelték. Eredményeik alapján az anti-EGFR mAb-EV-Ver-A hatékonyan képes megcélozni a GBM-et és minimális toxicitás mellett gátolni a tumor növekedését.

Az EV terápia kihívásai:

- Szabványosítás (EV izolálás és tisztítás)
- Standardizálás (mérhető EV produkció)
- EV stabilitás a tárolás során
- Biztonságosság

Összefoglalva, az EV-alapú terápia klinikai translációja előtt először a lehető legnagyobb mértékben szabványosítanunk kell az EV-k izolálásának és tisztításának technikáját. A kivont EV-k tisztaságának és integritásának garantálása érdekében teljesebb előkészítési módszerre van szükség. Eközben egységesíteni kell a mennyiségi standardokat a későbbi adagolás



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék



Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina

H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

megkönnyítése érdekében. Másodszor, fontos az EV-k hozamának javítása és az EV-k homogenitásának fenntartása az izoláció során, a költségek ellenőrzése mellett. A harmadik szempont a stabilitás. A nem megfelelő tárolás megváltoztathatja az EV-k stabilitását és biológiai aktivitását. Ezért megfelelő tárolási módszert kell választani. Az utolsó és legfontosabb szempont a biztonság. A klinikai alkalmazás előtt az EV-készítmények biztonságosságát ismételten tesztelni kell az olyan komplikációk elkerülése érdekében, mint az immunogenitás és a toxicitás.

Az EV-k terápiás potenciáljának korai klinikai bizonyítékai az utóbbi időben az EV-alapú terápiák klinikai értékelésének növekedéséhez vezettek: több mint 59 klinikai vizsgálatot regisztráltak (www.clinicaltrials.gov) olyan betegségek esetében, mint a Crohn-betegség, a fekélyes vastagbélgyulladás, az I. típusú cukorbetegség és a COVID-19. Ezek közül öt vizsgálatot regisztráltak befejezettként, ezek egyike egy CNS-tumorra, a rekurrens malignus gliómára irányult (NCT01550523).

Ezen az I. fázisú humán vizsgálat során a beteg saját tumorsejtjeit kivonják műtéti kraniotómia során, majd egy olyan új vizsgálati gyógyszerrel (antiszensz molekulával) kezelik, amely egy célzott felszíni receptorfehérjét leállít. Ezután a kezelt sejtek, melyek egy kis, tízcentes nagyságú diffúziós kamrákba vannak beágyazva, visszaiültetésre kerülnek a beteg hasüregébe a műtétet követő 24 órán belül. A felszíni receptor elvesztése a tumorsejtek apoptózisát okozza. Ahogy a tumorsejtek elpusztulnak, exoszómákat is bocsátanak ki, amelyek mindegyike tele van tumorantigénekkkel. Úgy gondolják, hogy ezek az exoszómák, valamint az antiszensz molekula jelenléte együttesen aktiválják az immunrendszer elemeit, miközben lassan diffundálnak ki a kamrából. Ez a kombinált eszköz tehát lassan felszabaduló antigéndepóként szolgál, amely a kamrán kívül elhelyezkedő immunsejtek számára azonnal elérhető. A seb és a kamra felerősíti a kezdeti immunválaszt, amely végül az immunrendszer T-sejtjeinek aktiválásához vezet, amelyek megtámadják és elpusztítják a daganatot. Azáltal, hogy az immunrendszert a daganat felismerésére kondicionálják, a beteg az immunfelügyelet révén védelmet kap a későbbi daganatnövekedés ellen is, amennyiben a daganat kiújulna. A többi immunterápiás stratégiával összehasonlítva ez a kezelés a veleszületett immunitást (különösen az antigénprezentáló sejteket



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék



Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina

H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

vagy dendritikus sejteket) vonja be ahelyett, hogy ezen immunsejtek differenciálódását és újbóli befecskendezését valósítaná meg.

Köszönöm szépen Dr. Lányi Árpád támogató, pozitív és új gondolatokra sarkalló bírálatát. Kérdéseivel olyan potenciális logikai kapcsolatokra világított rá, amelyeket eddig kutatócsoportunk nem vizsgált, de a későbbiekben mindenképp új irányt adhat munkáinknak.

Szeged, 2024. 04. 10.

Dr. Buzás Krisztina