

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**A tímusz élelciklusát befolyásoló
molekuláris célpontok azonosítása, gyógyszerészi
biotechnológiai alkalmazás fejlesztése**

TÉZISFÜZET

Dr. Kvell Krisztián



Pécsi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszerészi Biotechnológia Intézet

2023

kvell.krisztian_95_23

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**A tímusz életciklusát befolyásoló
molekuláris célpontok azonosítása, gyógyszerészi
biotechnológiai alkalmazás fejlesztése**

TÉZISFÜZET

Dr. Kvell Krisztián



Pécsi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszerészi Biotechnológia Intézet

2023

kvell.krisztian_95_23

ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYA
GYÓGYSZERÉSZI BIOTECHNOLÓGIA SZAKTERÜLET

TARTALOM

Bevezetés	5
Célkitűzések I. – Elméleti célkitűzések	7
Célkitűzések II. – Módszertani célkitűzések	8
Összefoglalás	9
Tézisek felsorolása I. – Elméleti felfedezések	20
Tézisek felsorolása II. – Módszertani újítások	22
Az értekezéshez felhasznált közlemények felsorolása	23
Az értekezéshez felhasznált könyvfejezetek felsorolása	28
Az értekezések alapján szerzett PhD fokozatok felsorolása	29
Nemzetközi konferencia-részvételek felsorolása.....	30
Nyertes pályázatok felsorolása	31
Egyetemi találmányok felsorolása	32
Nemzetközi tanulmányutak felsorolása	33
Szcientometria (MTMT).....	34

kvell.krisztian_95_23

BEVEZETÉS

A csecsemőmirigy vagy más néven tímusz primer immunológiai szövet, mely az érett naív T-sejtek fejlődésének helyszíne. A folyamatos friss naív T-sejt utánpótlás elengedhetetlen számos, az immunrendszerrel kapcsolatos folyamat egészséges működéséhez. Mivel a tímusz az immunrendszer egy korai és progresszív öregedést mutató primer szövete, jól tetten érhetők a hiányos működésére visszavezethető immunpatológiák, úgy mint a fokozott hajlam súlyos, akár halált okozó vírusos megbetegedésekre (pl. influenza, COVID19 betegség, nyugat-nílusi láz stb.), magas halálozási rátával bíró szolid tumorok megjelenésére (pl. tüdő-, bél-, emlő-, prosztatadaganat stb.) illetve szisztémás és szervspecifikus krónikus autoimmun betegségek kialakulására (pl. lupus, Sjögren, Hashimoto stb.). Ahogy a tímusz működésének megértése, szerepe a betegségek kialakulásában egyre jobban kitért, a funkciójával összefüggésbe hozható folyamatok a modern gyógyszerek fejlesztésének célpontjává váltak. A tímusz alapállományát képező epitél hálózat biztosítja a fejlődő timociták számára szükséges speciális közeget (niche), sejtfelszíni molekulák, szolubilis faktorok és extracelluláris vezikulák által nyújtott molekuláris jelek révén, melyek a timociták fejlődéséhez, éréséhez, differenciálódásához szükségesek, hogy friss naív, funkcióképes T-sejtekként hagyják el a tímuszt.

Kutatásaim során a tímusz teljes életciklusát vizsgáltam egér modellben és emberi mintákban egyaránt, az embrionális fejlődéstől a fiatal felnőtt és középkoron keresztül az idős korban is. Kulcsfontosságú molekuláris eseményeket azonosítottunk a fejlődésben, illetve a tímusz esetében az öregedést képviselő zsíros degenerációban, involúcióban. Ezek nagyon fontos célpontok a folyamat sebességének befolyásolásában, ugyanis a tímusz öregedésének menete számos módon befolyásolható. Üteme lehet gyorsabb, de akár lassítható is. Jelentős előrelépést értünk el gyógyszerési biotechnológiai módszerek alkalmazásával, mivel az azonosított célpontokra ható molekulák formulálásával, szelektív célba juttatásával (természetes exozómák vagy mesterséges lipid nanopartikulák alkalmazása révén) kísérletes szinten lehetővé vált a tímusz

progéria (gyorsult öregedés) lassítása és a tímusz regenerációjának növelése, ami hosszú távon csökkentheti a fertőző, daganatos és autoimmun betegségek kialakulásának kockázatát.

A fentiek ismerete és gyógyszerészeti alkalmazása pozitív hatást gyakorolhat a szociökónómiai trendekre, csökkentve az egészségügyi ellátórendszer terheltségét, egyszersmind növelve az egyén szintjén az öngondoskodást és az életminőséget. Lehetőséget ad az élettartam növekedésével párhuzamosan az egészségtartam, vagyis az aktív életkor kitolására, az élettartam és az egészségtartam összehangolására.

CÉLKITŰZÉSEK I.

ELMÉLETI CÉLKITŰZÉSEK

- A tímusz embrionális organogenezisében domináns molekuláris folyamatok azonosítása, összevetése egérben és emberben, az egér modell létjogosultságának igazolása molekuláris szinten
- A tímusz öregedésében, zsíros involúciójában domináns molekuláris folyamatok azonosítása, összevetése egérben és emberben, egér modell létjogosultságának igazolása molekuláris szinten
- A tímusz öregedésében, zsíros involúciójában megjelenő zsírsejtek forrásának azonosítása, a zsírszövet jellemzése (ultra-strukturális, molekuláris, sejtes, szöveti és anyagcsere)
- A tímusz öregedésének sebességét befolyásoló (progerogén és regenerogén) endogén (pl. genetika háttér, hormonok) és exogén (pl. kémiai anyagok, életmód) tényezők azonosítása
- A tímusz öregedésének sebességét befolyásoló (progerogén és regenerogén) hatás tartós jelenléte esetén a tímusz funkcionális állapotváltozásának kimutatása egérben és emberben

CÉLKITŰZÉSEK II.

MÓDSZERTANI CÉLKITŰZÉSEK

- A tímusz funkcionális állapotát mérő módszer (TREC-mérés) adaptálása digitális PCR platformra, a mintavétel optimalizálása szűrőpapírra csep-pentett ujjbegy vér használatára (DBS)
- A tímusz öregedését, zsíros involúcióját modellező *in vitro* rendszer kidolgozása egér és emberi tímusz epitél sejtek használatával, nagy áteresztőképességű (HTS) szűrőmódszer létrehozása
- A végpontok, vagyis pozitív és negatív kontrollok, esetünkben progerogén és regenerogén hatóanyagok azonosítása és alkalmazása *in vitro* modell rendszerben
- Progerogén és regenerogén termék tesztelése *in vivo* kísérleti állatmodellben (egérben), optimális beviteli platform azonosítása, lehetséges termelési lehetőségek tesztelése pilot léptékben

ÖSSZEFOGLALÁS

A tímusz az immunrendszer egy gyorsan öregedő szövete, emberben már néhány éves korban kimutatható az öregedése. Pubertás során az öregedése felgyorsul szteroid hormonok hatására és 50 éves korra az epitél állomány többsége (kb. 80%) elvész. Azonban jelentős egyedi különbségek figyelhetők meg az egyének között a tímusz öregedésének sebességében, ezért eltérhet a tímusz esetében a funkcionális kor és a kronológiai kor. Ez már a kezdetektől szükségessé tette egy olyan precíz és érzékeny mérőmódszer alkalmazását, mellyel megállapítható a tímusz funkcionális kora. A timociták fejlődése során a génátrendeződés egy DNS hurok mellékterméket eredményez (hTREC), mely a perifériás vérben is kimutatható. Egy ismert, hagyományos qPCR alapú módszert adaptáltunk 3. generációs digitális PCR platformra, melynek előnye a korábbi platformhoz képest, hogy egyszerre fokozottan érzékeny és precíz, valamint hogy standard alkalmazása nélkül is objektív kópiaszámokat ad. További hozzáadott érték, hogy DBS (szűrőpapíron beszáradt ujjbegy-eredetű vércsepp) formájában is használható a módszer. Ez lehetővé teszi a tímusz funkcionális kormeghatározását regionális szolgáltatás formájában, mivel postai úton is eljuttatható a minta. Ugyanezen módszer alkalmazható koraszülöttek immunológiai státuszának meghatározására, sportolók túledzettségének kimutatására, sugárzás biológiai hatásának mérésére, csontvelő-átültetést követően a tímusz regeneráció követésére, vagy kemoterápiás szerek tímusz-károsító hatásának kiértékelésére egyaránt.

Az egér és az ember embrionális fejlődésének összevetése természetesen különböző időskálán mozog, a tímusz esetében is. Egér esetében a 11. napon, míg ember esetében az ötödik héten jelenik meg a tímusz alapállománya, melyben egérben 1 nappal később, emberben 2 héttel később megjelennek a limfoid előalakok is. A lehetőségekhez mérten összevetettük a két faj magzati tímuszait molekuláris és szövettani szinten. Szövettani vizsgálatainkban mindkét faj esetében festettük a keratin-pozitív epitél alapállományt, és immunfluoreszcens festéseink eredményei szerint nagy mértékben expresszálják a Wnt4

ligandot és annak Fz4 receptorát az embrionális fejlődés során. Amennyiben gátoljuk ezt a jelátviteli útvonalat (pl. ICAT révén), úgy megreked a tímusz embrionális fejlődése és egy üres hólyagszerű képződmény keletkezik egér eredményeink alapján. Vagyis a Wnt4 jelátviteli útvonal aktivitása elengedhetetlen feltétele a tímusz embrionális fejlődésének, abban bármi nemű zavar komoly fejlődési rendellenességet okoz, melyet detektálható mind sejtmagi transzkripciós faktor (FoxN1), mind sejtfelszíni marker (MHCII), mind szekretált ligand szintjén (IL7). A Wnt4 nem csak a tímusz fejlődése során elengedhetetlen, számos más szövet fejlődésében, illetve betegségben is ismert a szerepe. Ilyen a csontszövet fejlődése, ennek megfelelően fontos szerepe van csontritkulásban. A hasnyálmirigy esetében a beta-szigetek kifejlődésében, így később a cukorbetegség kialakulásában valószínű a szerepe. A decidua sejtek fejlődése is Wnt4-függő, s valóban pre-eclampsia esetén is szerepet kap ez a jelátviteli tengely. A hegesedés folyamatába is beleszól a bőr, vese, a tüdő és a máj esetében. Ezen kívül számos daganatos folyamatban is ismert a Wnt4 hiperaktivitás etiológiai jelentősége.

A Wnt4 jelátviteli tengely aktivitása nem csak embrionális korban fontos, felnőtt korban is folyamatosan szükséges a tímusz epitél sejtek identitásának fenntartásához, nélküle megszűnik a FoxN1 expresszió. Idős korban az egyik problémát pontosan a Wnt4 csökkenő szintje, és a következményesen csökkenő FoxN1 expresszió jelenti. De nem csak a csökkenő Wnt4 ligand szintje okoz problémát, hanem a jelátviteli folyamatok receptorális szereplőinek megváltozása is. Egyrészt megemelkedik a Fz6 aránya a Fz4-hez képest, mely az intracelluláris gátló folyamatok túlsúlyához vezet. Másrészt a CTGF ligand expressziója jelentősen fokozódik, amely Fz8 receptorokon keresztül szintén a Wnt tengely gátlásához vezet. Ezek eredője (csökkenő Wnt4 expresszió és a Wnt jelátviteli folyamatok aktiváló hatásból gátló hatásba történő átcsapása) vezet az embrionális és fiatal felnőtt korban folyamatosan Wnt4-mediált és beta-catenin vezérelt majd FoxN1 által fenntartott tímusz epitél identitás olyan mértékű gyengüléséhez, hogy egyéb transzkripciós faktor megjelenése képes transz-differenciációt elindítani. A Wnt jelátviteli folyamatok átszerveződése az öregedés során a receptorok, ko-receptorok és szabályozó molekulák szint-

jén más szövetek esetében is tetten érhető, nem csak a tímuszban. Részt vesz az idegrendszer, izomrendszer, csontrendszer és az érrendszer fiziológiás öregedési folyamataiban is.

A tímusz alapállománya az öregedés során fokozatosan zsugorodik és zsírszövetnek adja át helyét, ezért zsíros involúciónak nevezik. Korábban vita tárgyát képezte a tímuszban megjelenő zsírszövet forrása. Elképzelhető volt külső eredetű zsírsejtes invázió és tímusz eredetű adipocita expansió egyaránt. Molekuláris eredményeink és közvetlen szövettani megfigyeléseink szerint maguk a tímusz epitél sejtek alakulnak át zsírsejteké. Ez a transz-differenciáció nem közvetlenül történik, hanem egy köztes mesenchymalis (fibroblaszt-szerű) állapot érintésével, mely az EMT révén lehetséges. Ahogy más kontextusokban, úgy a tímusz esetében is a PPARgamma transzkripciós faktor (és a tímuszban a LAP2alpha társ-transzkripciós faktor) az a domináns tényező, ami a zsírszövet kialakulását levezényli. Ezt követi az ADRP expresszió és a következményes intracelluláris lipid felhalmozódás. Egér modellben a tímusz öregedésének kinetikáját vizsgálva sikerült olyan életkort találni (15 hónapos kor), amikor fehérje szinten az epitél sejtek még expresszálják az EpCAM-1 epitél markert a sejtfelszínen, de már megjelenik a PPARgamma transzkripciós faktor a sejtmagban, és így a transz-differenciáció közvetlenül megjeleníthető. A PPARgamma, bár a zsírszövetek egy domináns transzkripciós faktora, érdekes módon szintén promiszkuus viselkedésű, pl. daganat-kezelések kapcsán. Gyakran megfigyelt jelenség, hogy adjuváns PPARgamma agonista kezelés hozzájárul a daganatellenes hatáshoz számos kezelés és daganattípus esetén (ún. anakoinosis).

A tímusz alapállományát fokozatosan elfoglaló zsírszövet azonosítása a fehér-’beige’-barna zsírszöveti spektrumon nem volt ismert. Voltak olyan tényezők, melyek azt valószínűsítették, hogy a tímusz helyén megjelenő zsírszövet ’beige’ irányban differenciálódik. Ilyen a parasternalis lokalizáció, az FGF21 jelenléte és maga a transz-differenciáció ténye. Számos módszertant párhuzamosan alkalmazva vizsgáltuk a tímusz helyén kialakuló zsírszövetet, egérben és emberben egyaránt. Ultra-strukturális vizsgálat szerint a lipidfelhalmozódás multi-lokuláris, vagyis több kisebb zárványban történik a sejtplazmában,

mely a 'beige' és barna zsírszövetek jellemzője. Fluoreszcens mikroszkópos festés is megerősítette ezt a jellegzetes megjelenést. Génexpressziós szinten rögzíthető a TBX-1 és az UCP-1 emelkedése, melyek 'beige'-specifikus illetve 'beige'-indikatív markerek. További méréseink során a 'beige' zsírszövet kialakulását szabályozó miRNS eltéréseket is regisztráltunk a miR-27a, a miR-106b és a miR-155 esetében. Végül a metabolikus mintázat elvégzésével kapott OCR / ECAR arány is a 'beige' zsírszövetek jellemzője. Vagyis ultra-strukturális, miRNS, génexpressziós, szövettani és anyagcsere vizsgálataink szerint egybehangzóan *bona-fide* 'beige' zsírszövet keletkezik a tímusz helyén a zsíros involúció során az öregedéssel. Egy érdekes, csoportunk által először megfigyelt és közölt megfigyelés a TBX-1 transzkripciós faktor kettős szerepe a tímusz életciklusa során. Embriionális korban a tímusz fejlődésében organogén, míg idősebb korban a zsíros degeneráció során 'beige' adipogén funkcióval rendelkezik, így teljesen eltérő funkciókat képviselve a tímusz fejlődésében és öregedésében. Nem egyedülálló az, hogy egy transzkripciós faktor több funkciót is elláthat, eltérő kontextusokban. A Pax2/5/8 transzkripciós faktor család pl. a B-sejtek, az idegrendszer, a vese, a fül és a szem fejlődésében egyaránt fontos szerepet tölt be. Természetesen távolabbi fajok esetében is ismert a transzkripciós faktorok multifunkciós jelensége, pl. akár rovarok vagy növények esetében is.

Az eddigiek alapján a PPARgamma transzkripciós faktor szerepe nélkülözhetetlen a tímusz zsíros involúciójának folyamatában, ahogy más zsírszövetek kialakulásában és egészséges működésében is. A PPARgamma hiányállapot által okozott fenotípus ismert egérben (KO) és emberben (FPLD3 ritka betegség) egyaránt, mindkét fajban lipodisztrófiát okozva. Egér esetében a heterozigóta állapot (PPARgamma^{+/-}) még nem okoz anyagcsere eltéréseket, azonban emberben igen. Kollaborációban hozzáférésünk volt PPARgamma heterozigóta és KO felnőtt egerekhez (Debreceni Egyetem), illetve ritka betegség központon keresztül felnőtt emberi betegmintákhoz (Cambridge, Anglia). Megvizsgáltuk, hogy elméletünkkel összhangban a PPARgamma hiányállapot (a manifeszt lipodisztrófia betegség ellenére) megvédi-e a tímuszt a zsíros involúciótól, az öregedéstől. Eredményeink szerint mindkét fajban a vártnál ma-

gasabb TREC értékeket rögzítettünk digitális PCR platformunk segítségével. Vagyis a PPARgamma meggyengülése kedvez a tímusz funkcionális állapotának megőrzésében felnőtt és idős korban, bár természetesen a nem szelektív genetikai PPARgamma roncsolás számos egyéb metabolikus problémát okoz (ez a lipodisztrófiás betegség). Mellesleg a lipodisztrófiás állapot (lipidanyagcsere, cukoranyagcsere és egyéb metabolikus betegségek együttállása) már önmagában sem kedvez az immunrendszer funkcionalitásának. Ezért használtunk kontrollként olyan lipodisztrófiát okozó betegséget (FPLD2 / lamin mutáció) melynek háttérében a hasonló laboreltérések és fenotípus ellenére nem PPARgamma génhány áll (FPLD3 / PPARgamma mutáció). Idős korú PPARgamma heterozigóta egér esetében sikerült kimutatnunk azt is, hogy nem csak a friss naiv T-sejtek termelése megtartott, hanem ennek köszönhetően jobb (a fiatal állapothoz hasonló) a vakcinációs hatékonyság és az orális tolerancia is, melyekhez funkcionális friss naiv T-sejtekre van szükség. A zsírszövetek általános funkcionális roncsolása genetikai alapon (PPARgamma hiányállapot) tehát megvédi a tímuszt az öregedéssel járó zsíros involúciótól, de természetesen emberben terápiásan nem alkalmazható sem a szükséges genetikai módosítás, sem a következményes anyagcsere betegségek miatt. Ezért további kutatásainkban olyan egyéb külső tényezőket kerestünk, melyek szintén képesek befolyásolni a tímusz öregedését, a zsíros involúció sebességét.

Ennek kivitelezéséhez elengedhetetlen egy megbízható, lehetőség szerint egér és emberi sejtekkel egyaránt működő *in vitro* sejtmodell rendszer, mely kellően gyors és egyszerű nagy áteresztőképességű (HTS) szűrővizsgálatokhoz, valamint rendelkezik pozitív és negatív kezelési kontrollokkal a lehetséges végpontok rögzítéséhez. Munkacsoportunk létrehozott ilyen sejtmodellrendszert, melyben egér (TEP1) és emberi (1889c) tímusz epitél sejteken *in vitro* körülmények között vizsgálható egyes hatóanyagok progerogén (az öregedést és a zsíros degenerációt gyorsító) vagy regenerogén (az öregedést és a zsíros degenerációt lassító) hatása. Pozitív kontrollként szteroid kezelést (dexametazon 1 μ m koncentrációban), míg negatív kontrollként Wnt4-tartalmú felülűszót (a későbbiekben már exoszóma preparátumot) alkalmaztunk. Az *in vivo* pubertásban tapasztalhatóhoz hasonlóan *in vitro* szteroid-kezelés hatására

megindul a zsíros degeneráció, mely 5 nap után molekuláris biológiai módszerrel (PPARgamma qPCR) és 7 nap után szövettani módszerrel (LipidTox fluoreszcens lipidfestés) jól kimutatható. A LipidTox festés a gyártó ajánlása szerint HTS módon alkalmazható sejt-tenyészetekben a vizsgált hatóanyagok adipogén hatásának gyors és hatékony szűrésére, eredetileg májsejtek esetében steatosis kialakulásának vizsgálatára. A Wnt4 tartalmú felülúszó (a későbbiekben már exoszóma preparátum) hatékonyan képes kivédeni a zsíros degenerációt a PPARgamma tengely gátlása révén szteroid kezelés esetében, így potens negatív kontrollként alkalmazható. Az *in vitro* modellezhető, potenciálisan progerogén vagy regenerogén hatóanyagokat ezekben az egér és emberi sejtes modellrendszerben is vizsgálta munkacsoportunk. A fentiekén túlmenően a szteroid kezelés tímuszra kifejtett hatását *in vivo* is vizsgáltuk egérben, s eredményeink szerint már egyetlen kezelés hatására tartós károsodás mutatható ki molekuláris szinten az epitél állományban, mely új eredmény (korábban csak a timociták fokozott apoptózis-hajlama volt ismert szteroid kezelést követően).

Egyes természetes toxinok esetében ismert, hogy komplex *in vivo* hatással bírnak, számos sejt típusra és szövetre kihatnak, akár tartósan is. A munkacsoportunk által vizsgált toxinok között szerepelt a cuprizon és egyes kígyómérgék. A cuprizon demyelinizációs ágens tímuszra kifejtett pro-apoptotikus hatását *in vivo* egér modellben vizsgáltuk. A timociták mellett a tímusz epitél sejtek is apoptotikus károsodást szenvednek cuprizon hatására, mely új eredmény. Ezek alapján elképzelhető, hogy amennyiben toxikus környezeti hatások miatt szklerózis multiplex alakul ki, ott centrális immunrendszeri károsodás nyomait is érdemes lehet keresni emberben is. A munkacsoportunk által létrehozott és fent ismertetett *in vitro* sejtes modellben egyes kígyómérgék (*Bitis gabonica* Bg-toxin és *Dendroaspis angusticeps* Da-toxin) tímusz epitél sejtekre kifejtett hatását is megvizsgáltuk, mely korábban nem volt ismert. Célirányosan az apoptózis gének expressziójára kifejtett hatásukat vizsgáltuk. Ezek analízise alapján a piroptózis útvonalán keresztül fejthetik ki toxikus hatásukat a vizsgált kígyómérgék a tímusz epitél sejtekre, vagyis ha kígyómarást követően a keringéssel eljut távoli szövetekbe a kígyóméreg, akkor

komoly (centrális) csapást mérhet az immunrendszerre, melynek hosszú távú immunpatológiai következményei is lehetnek. Kígyómarást követően előfordulhat citokin vihar, akárcsak egyes fertőzős betegségek esetében (pl. SARS2 / Covid19) vagy biológiai terápiák súlyos mellékhatása során (pl. SuperMAB / TGN1412). Minden ilyen esetben tartós immunrendszeri károsodás valószínűsíthető, élethosszig tartó fokozott immunpatológiai incidenciával.

Van olyan komplex külső életvitelbeli tényező, melynek hosszú távú vizsgálata nehezen kivitelezhető *in vitro* modellben, de még modell fajban végzett *in vivo* vizsgálatban is, ilyen a hormesis vagy rendszeres testmozgás. A mérsékelt rendszeres testmozgás tímuszra kifejtett hatását fiatal, korábban nem sportoló emberi alanyokon vizsgáltuk, fél éves időskálán, a tímusz (hTREC mérés) mellett hagyományos élettani és egyéb molekuláris paraméterek mérése révén. Mivel nagy számú tényező preconcepció-mentes vizsgálatára rendszerszinten törekedtünk, mesterséges neuronhálózatos kiértékelést is segítségül hívtunk. Meglepetésünkre a kiértékelte paraméterek között a tímusz funkcionalitására utaló hTREC érték kulcsparaméternek bizonyult, sokkal szorosabb korrelációt mutatott a rendszeres testmozgással, mint pl. a vérnyomásértékek, az éhgyomri cukor vagy a koleszterinszint, és ugyanolyan domináns volt, mint az inzulinszint változása a rendszeres testmozgás hatására. Ez részben magyarázatot nyújthat arra, ami statisztikailag már régóta ismert: a rendszeres testmozgás csökkenti (egyebek mellett) a fertőző, daganatos és autoimmun betegségek előfordulásának kockázatát, melyekhez hozzájárulhatnak a friss naiv, jól szelektált T-sejtek a fokozott tímusz funkcionalitás révén. Munkacsoportunk jelentős módszertani jártassággal rendelkezik exoszómák izolálásában, bioaktív tartalmuk (pl. miRNS) komplett analizisében. Az élettani, anyagcsere és immunológiai paraméterek mérése és kiértékelésén túl teljes exomiR (exoszómális miRNS) analizist is végeztünk, melynek révén sikerült tizenegy, erős kilengést mutató miRNS fajra szűkíteni a rendszeres testmozgás hatására megváltozott expressziót mutató miRNS-ek listáját. Irodalmi és adatbázisok alapján ez a szűk miRNS pool képes a legtöbb gyakori krónikus betegséget lefedni, azok kialakulásával szembeni prevenciót nyújtani (pl. kardio- és cerebrovaszkuláris események, anyagcsere betegségek, csontritkulás,

daganatos betegségek, autoimmunitás, demencia stb.). Ez további molekuláris szintű magyarázatot nyújt a rendszeres testmozgás statisztikailag közismert betegség-megelőző hatásának magyarázatára. Mivel (kontrollal együtt) egy tucatnyi miRNS vizsgálatával lefedhető számos krónikus betegségre való hajlam kiértékelése, akár szűrővizsgálatra is használható, mely rendszeres alkalmazás esetén előre jelezhet betegségeket, még megjelenésük előtt. Az alkalmazási potenciál kiaknázása érdekében megkezdtük a tárgyalást miRNS szűrővizsgálatra szakosodott céggel (TamiRNA).

Az egészséges embrionális fejlődés és az öregedés után munkacsoportunk kollaborációban vizsgálni tudta a Wnt4 jelátvitelt jóindulatú timómák és rosszindulatú tímusz karcinómák mintáiban egyaránt (ez valószínűleg ugyanazon entitás, és idővel a spektrumon vándorolva mindegyikük progrediál és fokozódó malignitást mutat). Eredményeink alapján a tímusz epitelsejtes daganataira is igaz, hogy túlélésük és osztódásuk nagy mértékben függ az aktív Wnt4 jelátviteltől, amit autokrin loop révén biztosítanak saját maguk számára (mely egyébként gyakori jelenség daganatok esetében). Ennek következtében a malignitás fokával is összefüggést mutat a Wnt4 termelés. Érdekes módon daganatokban is a Fz6 receptor használata élvez előnyt, talán a magasabb életkor miatt, mikor a daganatok megjelennek (a kor előrehaladtával eleve gyakoribb a Fz6 sejtfelszíni megjelenése, ahogy a daganatok előfordulása és malignitása is). Ez felhívja a figyelmet arra, hogy még tímusz szelektív Wnt4 alapú regeneratív eljárás esetén is fennáll a veszélye, hogy a meglévő de diagnosztizálatlan rezidens daganatsejtek proliferációjának kedvezzen a kezelés, ami veszélyforrást jelent. A tímusz esetében középkorúakban (az 5. évtizedben) tetőzik a tímusz daganatok megjelenésének valószínűsége, ami pont egybeesne egy potenciális öregedés-lassító Wnt4-kezelés optimális intervenció időszakával is.

Ahogy láttuk, még tímusz esetében is fennáll a veszélye annak, hogy bár a Wnt4 jelátvitel erősítése és az ellentétes pólust képviselő PPARgamma jelátvitel gyengítése kedvezhet felnőtt korban a tímusz funkcionalitásának megőrzésében, ha felderítetlen daganatsejtek is jelen vannak azok szelektív növekedési előnyhöz juthatnak. Más szövetek esetében még egészséges viszonyok között

is káros hatású lehet a PPAR γ jelátvitel gyengítése. Ez az anyagcsere funkciókhoz elengedhetetlen zsírszövetek esetében nyilvánvaló (lásd a PPAR γ génhiány okozta FPLD3 lipodisztrófiát emberben), de egyéb szövetek esetében is igaz. Emberi példánál maradv munkacsoportunk kollaborációjában dolgozott porcszövet-tenyészetekkel és 3D tüdőmodellekkel. Mindkét esetben rendkívül fontos a PPAR család jelátvitelének aktív működése. Porcsejtek esetében védő, regeneratív hatást képvisel a PPAR jelátvitel aktivitása gyulladásos folyamat és következményesen kialakuló fibrózis és degeneráció ellen, valamint a makrofágok működését is befolyásolja és így közvetve magát az immunválaszt is. A PPAR jelátvitel meggyengítése elősegítené tehát az időskori osteoarthritis kialakulását, súlyosbitaná lefolyását. Tüdő esetében az ATII-es sejtpopuláció (mely a szöveti őssejteket forrása) folyamatosan pótolja az ATI-es (egyebek mellett a felületi feszültséget csökkentő SPC-t termelő) sejtpopulációt, ezzel fenntartva a szöveti homeosztázist. A folyamat csak aktív PPAR γ jelátvitel esetében zajlik megfelelő ütemben. A tüdő természetes öregedése során csökken a PPAR γ aktivitás, s részben ez felelős a tüdő öregedése során megfigyelhető pl. emphysemas felritkulások megjelenéséért. Mindezek következtében a tüdő szöveti kontextusában is ártalmas lenne a PPAR γ aktivitás csökkentése, meggyengítené a szöveti regenerációt és gyorsítaná a tüdő öregedésének folyamatát. A fentiek mutatják, hogy a PPAR család milyen sokoldalú, számos szerepet tölt be a kortól, szövettől, egészségi állapottól függően. Ez lehetőséget nyújthat részleges agonisták és antagonisták fejlesztése révén krónikus betegségek új terápiás megközelítésére.

Ahogy bemutatásra került, munkacsoportunk jelentős tapasztalattal bír transzgenikus sejtek és élőlények létrehozásában. A genetikailag módosított sejtek által termelt extracelluláris vezikulák és azon belül az exoszómák tartalmát befolyásolják a termelő sejten elvégzett genetikai módosítás. Számos alkalommal és több módon bizonyítottuk, hogy a humán Wnt4 fehérjét termelő TEP1 egér tímusz epitél sejtvonal által termelt exoszómák magas Wnt4 tartalommal rendelkeznek, mellyel arányosan fokozott aktivitással is bírnak. Azt is bizonyítottuk, hogy *in vivo* szöveti megoszlás alapján a tímusz epitél sejtek által termelt exoszómák relatív dúsulást mutatnak a tímusz szövetben, mely

egyfajta 'homing' jelenség. Ennek pontos mechanizmusa sajnos nem ismert, exoszómák esetében feltevések szerint nem receptor-ligand párok, vélhetően lipid mintázatok befolyásolják a folyamatot, azonban ennek vizsgálata standard módszertannal nehézkes. A természetes eredetű exoszómák egyik további előnye a 'homing' folyamatán túl, hogy képesek természetes szinergista molekulákat is bedúsítani, esetünkben ilyen a miR27b, mely szintén PPARgamma antagonistá hatású, s így erősíti a Wnt4 által képviselt PPARgamma gátlást. Sajnos ezen természetes szinergista bedúsulás folyamata jelenleg szintén nem ismert pontosan. Ezek a párhuzamos mechanizmusok ('homing', szinergista bedúsulás), bár kedvező hatásúak, alkalmazott kutatási és lehetséges gyógyszerfejlesztési szempontból gyenge pontok az ismeretlen mechanizmusaik miatt. Az is tény, hogy jelen tudásunk szerint az exoszómák tárolása és szállítása a bioaktív tartalom megőrzése céljából mélyfagyasztott állapotban szükséges (-20°C rövid távon pl. hetek és -80°C hosszú távon pl. hónapok és évek esetében). Kis léptékű termelésüket munkacsoportunk már megoldotta (3D flow bioreaktor használatával). A nagyobb léptékű termelés kivitelezéséhez pedig léteznek piaci megoldások pl. a Codiak rendszer alkalmazásával. Mivel a fenti hátrányok azonban hangsúlyosak, szóba jöhet mesterséges vezikulum létrehozása is, pl. lipid nanopartikulák és szilika nanogyöngyök alkalmazása révén. A lipid nanopartikulák használata a SARS2 mRNS-alapú oltások széles körű bevezetésével vált ismertté és elfogadottá. Előállításuk egyszerre költséghatékony és gyors pl. Particle Works platform használatával. Mesterséges előállításuk miatt rendkívül jól karakterizáltak, ami előnyös gyógyszerfejlesztési szempontból, de nem számíthatunk a karakterizálatlan járulékos előnyökre ('homing', szinergista bedúsulás). Tárolásuk és szállításuk pedig hasonlóan problémás (mélyfagyasztott állapotban lehetséges), mint az exoszómák esetében, ahogy azt a SARS2 mRNS oltások is megmutatták. Ha ez utóbbi szempontok különösen hangsúlyosak és biológiailag stabil a hatóanyag, akkor jó megoldás lehet nanotechnológiás csomagolás és célba juttatás kivitelezésére pl. szilika nanogyöngy hordozó használata is. Munkacsoportunk eredményesen használt szilika nanogyöngy hordozóval elegyített szteroid hatóanyagot makrofág sejtekbe történő szelektív célba juttatásra, valamint a termelés is

gyors és olcsó volt, illetve a tárolás és a szállítás is egyszerűnek bizonyult. Azonban biológiailag labilis (pl. miRNS, citokin) hatóanyagok esetében ez a platform sajnos nem alkalmazható, így korlátozott a hasznosíthatósága.

TÉZISEK FELSOROLÁSA I.

ELMÉLETI FELFEDEZÉSEK

- Bizonyítottuk, hogy az egér és az emberi embrionális tímusz organogenezise megegyezik molekuláris szinten, egyaránt erősen függ a Wnt jelátvitel (azon belül a Wnt4) aktivitásától
- Részleteztük az öregedés során a tímusz epitél sejtek jelátviteli folyamatainak átszerveződését (csökkenő Fz4 arány, növekvő Fz6 és Fz8 arány, fokozott CTGF gátló ligand jelenlét)
- Azonosítottuk az öregedés során a tímusz epitél sejtek identitásának hanyatlásáért felelős molekulákat (csökkenő Wnt4, majd következményesen eltűnő FoxN1 expresszió)
- Azonosítottuk az öregedés során a tímusz epitél sejtek indirekt adipogén transz-differenciációjáért felelős molekulákat (emelkedő LAP2alpha és PPARgamma, magas ADRP expresszió)
- Bizonyítottuk, hogy az öregedés során a tímusz helyén megjelenő zsírszövet *bona fide* 'beige' zsírszövet (ultra-strukturális, molekuláris, sejtjes, szöveti és anyagcsere szinten egyaránt)
- Leírtuk egérben és emberben a TBX-1 transzkripciós faktor kettős szerepét a tímusz teljes életciklusában (organogén szerep embrionális korban és 'beige' adipogén szerep felnőtt korban)
- Bizonyítottuk, hogy genetikai okból elmaradó tímusz zsíros degeneráció esetén (PPARgamma KO / FPLD3) a tímusz működése megtartott (magas TREC értékek) egérben és emberben
- Bizonyítottuk, hogy genetikai okból elmaradó tímusz zsíros degeneráció esetén (PPARgamma KO) az immunológiai funkciók (vakcinálás hatékonysága, orális tolerancia) megtartottak egérben
- Leírtuk egérben, hogy már egyszeri szteroid kezelés hatására is a tímusz epitél állománya tartósan (több mint 3 hónapra) károsodik molekuláris és szövettani szinten egyaránt

- Leírtuk egérben, hogy mesterséges eredetű toxikus vegyület (cuprizon) hatására a tímusz epitél állománya károsodik, és a folyamat apoptózis révén érvényesül
- Leírtuk emberi tímusz epitél sejteken természetes eredetű toxikus vegyületek (Bg és Da kígyómérgek) apoptózist-indukáló hatását, s hogy milyen génexpressziós változások révén hatnak
- Leírtuk emberben a rendszeres testmozgás tímusz regeneratív hatását (magas hTREC érték), mely mesterséges neuronhálózatos vizsgálat alapján egy domináns fiziológiai paraméter
- Azonosítottuk emberben a rendszeres testmozgás hatására legnagyobb eltérést mutató miRNS fajokat, melyek számos krónikus betegséget lefedve biztosítják a sport betegség-megelőző hatását
- Bizonyítottuk emberi tímusz daganatok esetében, hogy a malignitás mértékével arányosan Wnt4 autokrin hurok révén tartják fenn fokozott osztódásukat a daganatos sejtek
- Leírtuk tímusz epitél sejtekből származó exoszómák 'homing' jelenségét: erős hisztológiai kötődést mutatnak tímusz szövettani metszeten, illetve fokozott *in vivo* dúsulást egér tímuszban
- Leírtuk az ectopias humán Wnt4 over-expressziót mutató transzgenikus egér tímusz epitél sejtekből származó exoszómákban a Wnt4 fehérje fokozott jelenlétét és aktivitását
- Leírtuk tímusz epitél sejtekből származó exoszómákban az over-expresszált Wnt4 fehérje mellett a természetes módon bedúsuló és szintén PPAR-gamma antagonista miR27b jelenlétét

TÉZISEK FELSOROLÁSA II.

MÓDSZERTANI ÚJÍTÁSOK

- Adaptáltuk a hTREC mérést az egyszerre érzékeny és precíz 3D qPCR platformra a tímusz funkcionális korának meghatározásához, amely jelentősen eltérhet a kronológiai kortól
- Adaptáltuk a hTREC mérést szűrőpapírra beszárított vércsepre is (DBS), mely lehetővé teszi regionális szűrőközpont működtetését SCID mutációk újszülött-kori szűrővizsgálatára
- Kidolgoztunk *in vitro* rendszert egér (TEP1) és emberi (1889c) sejtekkel a tímusz epitél öregedésének modellezésére, progerogén (szteroid) és regenerogén (Wnt4) kontrollal
- Adaptáltunk nagy áteresztőképességű (HTS) rendszert egér (TEP1) és emberi (1889c) sejtekkel a tímusz epitél öregedését befolyásoló molekulák hatásának kimutatására (LipidTox festés)
- Kidolgoztunk természetes (Wnt4 exoszóma-alapú) a tímusz epitél sejtek öregedését lassító, *in vitro* és *in vivo* is alkalmazható regenerogén kezelést, megkezdtük a szabadalomkutatást
- Kidolgoztunk mesterséges (szteroid szilika nanogyöngy-alapú) tímusz epitél sejtek öregedését gyorsító, *in vitro* és *in vivo* alkalmazható progerogén kezelést, megkezdtük a szabadalomkutatást
- Kidolgoztunk a természetes (Wnt4 exoszóma-alapú) regenerogén kezeléshez pilot léptékű bioreaktoros (3D flow bioreaktor) termelési protokollt (3×10^{12} exoszóma / 100 mL médium / hónap)

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ FELHASZNÁLT KÖZLEMÉNYEK FELSOROLÁSA

IF: 101.409, Q1(D1): 21(7) db, Q2: 2 db, Q3: 0 db, Q4: 0 db, besorolatlan: 2 db

Zhang X, Schalke B, **Kvell K**, Kriegsmann K, Kriegsmann M, Graeter T, Preissler G, Ott G, Kurz K, Bulut E, Ströbel P, Marx A, Belharazem D. WNT4 overexpression and secretion in thymic epithelial tumors drive an autocrine loop in tumor cells *in vitro*. **Front Oncol.** 2022 Jul 29;12:920871. doi: 10.3389/fonc.2022.920871. **Q1 IF: 6.244**

Garai K, Adam Z, Herczeg R, Banfai K, Gyebrovszki A, Gyenesei A, Pongracz JE, Wilhelm M, **Kvell K**. Physical Activity as a Preventive Lifestyle Intervention Acts Through Specific Exosomal miRNA Species—Evidence From Human Short- and Long-Term Pilot Studies. **Front Physiol.** 2021 Aug 2;12:658218. doi: 10.3389/fphys.2021.658218. **Q1 IF: 4.566**

Boda F, Banfai K, Garai K, Kovacs B, Almasi A, Scheffer D, Sinkler RL, Csonka R, Czompoly T, **Kvell K**. Effect of *Bitis gabonica* and *Dendroaspis angusticeps* snake venoms on apoptosis-related genes in human thymic epithelial cells. **J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.** 2020 Dec 14;26:e20200057. doi: 10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0057. **Q2 IF: 2.832**

Garai K, Adam Z, Herczeg R, Katai E, Nagy T, Pal S, Gyenesei A, Pongracz JE, Wilhelm M, **Kvell K**. Artificial Neural Network Correlation and Biostatistics Evaluation of Physiological and Molecular Parameters in Healthy Young Individuals Performing Regular Exercise. **Front Physiol.** 2019 Oct 2;10:1242. doi: 10.3389/fphys.2019.01242. **Q1 IF: 3.367**

Vas V, Háhner T, Kudlik G, Ernszt D, **Kvell K**, Kuti D, Kovács KJ, Tóvári J, Trexler M, Merő BL, Szeder B, Koprivanacz K, Buday L. Analysis of Tks4 Knockout Mice Suggests a Role for Tks4 in Adipose Tissue Homeostasis in the

Context of Beigeing. **Cells**. **2019** Aug 5;8(8):831. doi: 10.3390/cells8080831. N/A IF: 4.366

Banfai K, Ernsts D, Pap A, Bai P, Garai K, Belharazem D, Pongracz JE, **Kvell K**. „Beige” Cross Talk Between the Immune System and Metabolism. **Front Endocrinol (Lausanne)**. **2019** Jun 18;10:369. doi: 10.3389/fendo.2019.00369. Q1 IF: 3.644

Banfai K, Garai K, Ernsts D, Pongracz JE, **Kvell K**. Transgenic Exosomes for Thymus Regeneration. **Front Immunol**. **2019** Apr 24;10:862. doi: 10.3389/fimmu.2019.00862. Q1 IF: 5.085

Boda F, Banfai K, Garai K, Curticaean A, Berta L, Sipos E, **Kvell K**. Effect of *Vipera ammodytes ammodytes* Snake Venom on the Human Cytokine Network. **Toxins (Basel)**. **2018** Jun 25;10(7):259. doi: 10.3390/toxins10070259. Q1 IF: 3.895

Ernsts D, Banfai K, Kellermayer Z, Pap A, Lord JM, Pongracz JE, **Kvell K**. PPARgamma Deficiency Counteracts Thymic Senescence. **Front Immunol**. **2017** Nov 6;8:1515. doi: 10.3389/fimmu.2017.01515. D1 IF: 5.511

Rapp J, Jaromi L, **Kvell K**, Miskei G, Pongracz JE. WNT signaling—lung cancer is no exception. **Respir Res**. **2017** Sep 5;18(1):167. doi: 10.1186/s12931-017-0650-6. Q1 IF: 3.751

Dülk M, Kudlik G, Fekete A, Ernsts D, **Kvell K**, Pongrácz JE, Merő BL, Szeder B, Radnai L, Geiszt M, Csécsy DE, Kovács T, Uher F, Lányi Á, Vas V, Buday L. The scaffold protein Tks4 is required for the differentiation of mesenchymal stromal cells (MSCs) into adipogenic and osteogenic lineages. **Sci Rep**. **2016** Oct 6;6:34280. doi: 10.1038/srep34280. D1 IF: 4.259

Solti I*, **Kvell K***, Talaber G, Veto S, Acs P, Gallyas F Jr, Illes Z, Fekete K, Zalan P, Szanto A, Bognar Z. Thymic Atrophy and Apoptosis of CD4⁺CD8⁺ Thymocytes in the Cuprizone Model of Multiple Sclerosis. **PLoS One**. 2015 Jun 8;10(6):e0129217. doi: 10.1371/journal.pone.0129217. *: megosztott elsőszerszőség **Q1 IF: 3.057**

Kovacs T, Csongei V, Feller D, Ernszt D, Smuk G, Sarosi V, Jakab L, **Kvell K**, Bartis D, Pongracz JE. Alteration in the Wnt microenvironment directly regulates molecular events leading to pulmonary senescence. **Aging Cell**. 2014 Oct;13(5):838-49. doi: 10.1111/accel.12240. **D1 IF: 6.340**

Kvell K, Fejes AV, Parnell SM, Pongracz JE. Active Wnt/beta-catenin signaling is required for embryonic thymic epithelial development and functionality *ex vivo*. **Immunobiology**. 2014 Aug;219(8):644-52. doi: 10.1016/j.imbio.2014.03.017. **Q1 IF: 3.044**

Bartis D, Csongei V, Weich A, Kiss E, Barko S, Kovacs T, Avdicevic M, D'Souza VK, Rapp J, **Kvell K**, Jakab L, Nyitrai M, Molnar TF, Thickett DR, Laszlo T, Pongracz JE. Down-regulation of canonical and up-regulation of non-canonical Wnt signalling in the carcinogenic process of squamous cell lung carcinoma. **PLoS One**. 2013;8(3):e57393. doi: 10.1371/journal.pone.0057393. **Q1 IF: 3.534**

Szabo M, Czompoly T, **Kvell K**, Talaber G, Bartis D, Nemeth P, Berki T, Boldizsar F. Fine-tuning of proximal TCR signaling by ZAP-70 tyrosine residues in Jurkat cells. **Int Immunol**. 2012 Feb;24(2):79-87. doi: 10.1093/intimm/dxr105. **D1 IF: 3.134**

Talaber G, **Kvell K**, Varecza Z, Boldizsar F, Parnell SM, Jenkinson EJ, Anderson G, Berki T, Pongracz JE. Wnt-4 protects thymic epithelial cells against dexamethasone-induced senescence. **Rejuvenation Res**. 2011 Jun;14(3):241-8. Doi: 10.1089/rej.2010.1110. **Q2 IF: 3.826**

Varecza Z, **Kvell K**, Talabér G, Miskei G, Csongei V, Bartis D, Anderson G, Jenkinson EJ, Pongracz JE. Multiple suppression pathways of canonical Wnt signalling control thymic epithelial senescence. **Mech Ageing Dev.** 2011 May;132(5):249-56. doi: 10.1016/j.mad.2011.04.007. **Q1 IF: 3.439**

Farkas B, **Kvell K**, Czömpöly T, Illés T, Bárdos T. Increased chondrocyte death after steroid and local anesthetic combination. **Clin Orthop Relat Res.** 2010 Nov;468(11):3112-20. doi: 10.1007/s11999-010-1443-0. **D1 IF: 2.116**

Kvell K, Varecza Z, Bartis D, Hesse S, Parnell S, Anderson G, Jenkinson EJ, Pongracz JE. Wnt4 and LAP2alpha as pacemakers of thymic epithelial senescence. **PLoS One.** 2010 May 18;5(5):e10701. doi: 10.1371/journal.pone.0010701. **Q1 IF: 4.411**

Kvell K, Czömpöly T, Hiripi L, Balogh P, Kóbor J, Bodrogi L, Pongrácz JE, Ritchie WA, Bosze Z. Characterisation of eGFP-transgenic BALB/c mouse strain established by lentiviral transgenesis. **Transgenic Res.** 2010 Feb;19(1):105-12. doi: 10.1007/s11248-009-9288-6. **Q1 IF: 2.569**

Kvell K, Cooper EL, Engelmann P, Bovari J, Nemeth P. Blurring borders: innate immunity with adaptive features. **Clin Dev Immunol.** 2007;2007:83671. doi: 10.1155/2007/83671. **N/A N/A**

Kvell K, Czömpöly T, Pikkarainen T, Balogh P. Species-specific restriction of cell surface expression of mouse MARCO glycoprotein in murine cell lines. **Biochem Biophys Res Commun.** 2006 Mar 24;341(4):1193-202. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.01.083. **Q1 IF: 2.855**

Kvell K, Nguyen TH, Salmon P, Glauser F, Werner-Favre C, Barnett M, Schneider P, Trono D, Zubler RH. Transduction of CpG DNA-stimulated primary human B cells with bicistronic lentivectors. **Mol Ther.** 2005 Nov;12(5):892-9. doi: 10.1016/j.ymthe.2005.05.010. **D1 IF: 5.443**

Bovia F, Salmon P, Matthes T, **Kvell K**, Nguyen TH, Werner-Favre C, Barnet M, Nagy M, Leuba F, Arrighi JF, Piguet V, Trono D, Zubler RH. Efficient transduction of primary human B lymphocytes and nondividing myeloma B cells with HIV-1-derived lentiviral vectors. **Blood**. **2003** Mar 1;101(5):1727-33. doi: 10.1182/blood-2001-12-0249. **D1 IF: 10.120**

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ FELHASZNÁLT KÖNYVFEJEZETEK FELSOROLÁSA

Kvell K. Thymic Senescence, In: Rezaei N, editor. **Thymus. InTech, 2019**
May 24. doi: 10.5772/intechopen.87063

Kvell K, Pongracz JE. Immunosenescence and the Ageing Lung, In: Bueno V, editor. **The Ageing Immune System and Health, Springer, 2017** October.
doi: 10.1007/978-3-319-43365-3_6

Kvell K, Pongracz JE. Central Immune Senescence, Reversal Potentials. In: Nagata T, editor. **Senescence. InTech, 2012** Feb 29. Chapter 31.
PMID: 28045481.

AZ ÉRTEKEZÉSEK ALAPJÁN SZERZETT PHD FOKOZATOK FELSOROLÁSA

Garai Kitti (50%-os témavezetés), 2022, PTE, ÁOK, Elméleti Orvostudományok, 'A rendszeres fizikai aktivitás egészségvédő hatásának háttérben álló molekuláris mechanizmusok vizsgálata', Summa cum laude

Bánfai Krisztina (100%-os témavezetés), 2021, PTE, ÁOK, Elméleti Orvostudományok, 'Extracelluláris vezikulák szerepe a tímusz öregedésének gátlásában', Summa cum laude

Ernszt Dávid (100%-os témavezetés), 2019, PTE, ÁOK, Elméleti Orvostudományok, 'A tímusz öregedésének molekuláris mechanizmusa: új intervenciók célpont azonosítása', Summa cum laude

Kovács Tamás (50%-os témavezetés), 2015, PTE, ÁOK, Elméleti Orvostudományok, 'Alteration in the Wnt microenvironment directly regulates molecular events leading to pulmonary senescence', Summa cum laude

NEMZETKÖZI KONFERENCIA- RÉSZVÉTELEK FELSOROLÁSA

International Society of Extracellular Vesicles, 2022. május 24-29, Lyon, Franciaország

Enhanced Drug Delivery Conference, 2022. május 5-6, London, Anglia

MassivEV Conference, 2021. október 28-29, Brescia, Olaszország

17th Novel Drug Delivery Systems, 2019. március 18-20, London, Anglia

Conference on Pharmaceutics and Drug Delivery Systems, 2019. október 10-11, Bécs, Ausztria

10th Novel Drug Delivery Systems, 2017. március 13-15, London, Anglia

International Society of Extracellular Vesicles, 2016. május 4-7, Rotterdam, Hollandia

Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 2015 szeptember 8-11, Boston, MA, USA

Cell Conference on Regulatory RNAs, 2014 október 19-21, Berkeley, CA, USA

Biology of Aging, 2012 február 12-17, Gordon Conferences, Ventura, CA, USA

IV. SENS, 2009 szeptember 3-7, Queens' College, Cambridge, Anglia

Wnt 2009 Conference, 2009 június 11-14, Washington DC, USA

Transgenic Technology Meeting, 2008 október 27-29, TT2008, Torontó, Kanada

Wnt signaling, 2007 szeptember 12-15, MDCC, Berlin, Németország

Wnt 2007 Conference, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA

NYERTES PÁLYÁZATOK FELSOROLÁSA

PTE Proof of Concept pályázat: 5 mFt (2022)

PTE SZKK KA: 2,0 mFt (2022)

PTE Proof of Concept pályázat: 4 mFt (2021)

Richter Gedeon K+F Kutatási Szerződés: 18,8 mFt (2019-2021)

PTE SZKK KA: 2,0 mFt (2020)

ÚNKP/Bolyai+ pályázat: 2 mFt (2019-2020)

PTE SZKK KA: 2,0 mFt (2019)

ÚNKP/Bolyai+ pályázat: 2 mFt (2018-2019)

PTE Gyógyszerésztudományi Tehetség Centrum: 15 mFt (2018-2019)

PTE ÁOK KA: 2,8 mFt (2018-2020)

PTE Gyógyszerésztudományi Tehetség Centrum: 30 mFt (2017-2018)

ERC Mobility Grant: 3,0 mFt (2017)

PTE ÁOK KA: 2,8 mFt (2016-2018)

TÁMOP (4.1.2.E): 3 mFt (2015)

ANR-NKTH (Regulomix): 32 mFt (2009-2013)

OTKA PD 78310: 27 mFt (2006-2009)

EGYETEMI TALÁLMÁNYOK FELSOROLÁSA

Differenciáldiagnosztikai és terápia által kiváltott mellékhatást prediktáló
exo-miR-ek (2022. PTE SZTAR: 1396789)

A testmozgás tüdődaganat-megelőző és -kezelő hatását utánozó liposzómák
alkalmazása (2022. PTE SZTAR: 1350696)

Transzgenikus exoszómák az immunrendszer öregedésének gátlásában
(2019. PTE SZTAR: 1147301)

Nanotechnológias szteroid készítmény (2016. PTE SZTAR: 1052102)

Új módszer a beta-catenin-függő kanonikus Wnt jelátvitel aktivitásának
tesztelésére (2013. PTE SZTAR: 1120303)

NEMZETKÖZI TANULMÁNYUTAK FELSOROLÁSA

IMT biotechnológiai centrum, 'Képzők képzése',
Tours, Franciaország (2019)

ERC Mobility, Max-Planck Zentrum,
Münster, Németország (2017)

IMT biotechnológiai centrum, 'Képzők képzése',
Tours, Franciaország (2015)

Kísérleti Immunológiai Transzplantációs csoport, UCSF,
San Francisco, CA, USA (2014)

Sanford Konzorcium, Regeneratív Medicina, UCSD,
San Diego, CA, USA (2012)

Hematológiai Kutatócsoport, Genfi Egyetemi Kórház,
Svájc (2001-2004)

SZCIENTOMETRIA (MTMT)

Kvell Krisztián (Immunológia, biotechnológia) tudományos és oktatói munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztálya (2023.06.20)

Tudományos közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk²	47			
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		40	575	726
szakcikk hazai idegen nyelvű		0	0	0
szakcikk magyar nyelvű		0	0	0
szakcikk sokszerzős, érdemi szerzőként ³		0	0	0
összefoglaló közlemény		4	122	138
rövid közlemény		3	35	38
II. Könyvek	1			
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	1			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv		1	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
bb) Felsőoktatási tankönyv		0		
III. Könyvrészlet	5			
idegen nyelvű		4	1	3
magyar nyelvű		0	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet		1	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	0			
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		2	0	0
Tudományos közlemények összesen (I-IV)		51	733	905
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	53		733	905
V. További tudományos művek	16			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektorátságu folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is		15	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		1	1	1
Ótalmak (szabadalmak)		0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok⁵	1		1	1
Összes hivatkozás¹			735	907
Hirsch index⁶	19			
g index⁶	29			

Speciális tudánymetriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	9	195
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	7	53
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2008) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	34	628
Az utolsó 10 év (2013-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	25	323
A legmagasabb hivatkozottságu közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	89	9,81%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		118 + 0
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	0	0

Megjegyzések:

1 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok

2 lektorált, tudományos folyóiratban

3 a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja

4 konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben

5 nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe

6 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója

7 közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé

n.a. = nincs adat

kvell.krisztian_95_23

kvell.krisztian_95_23

kvell.krisztian_95_23