

Válaszok prof. Tósaki Árpád bírálatára

Szeretném megköszönni Tósaki Árpád Professzor Úrnak a doktori értekezésemről készített részletes bírálatát, előremutató javaslatait és támogató állásfoglalását. A kérdéseire adott válaszaimat az alábbiakban részletezem:

- 1. Az iszkémiás kondicionálási protokollok számos limitációját tárta fel a jelölt számos állatmodellben, ami az infarktusos betegek legtipikusabb társbetegségei jelenlétében nagy mértékben csökkentheti azok elvárható hatásosságát. Látja-e lehetőségét annak, hogy ezen eljárások valamelyik válfaja jelentős klinikai előnnyel járó terápiás eszközzé lesz fejleszthető bármilyen kórképben?**

A távoli iszkémiás kondicionálást a közelmúltban számos szívérrendszeri kórképben vizsgálták, ám hatásosságukat klinikai vizsgálatokban nem sikerült igazolni egyik alkalmazásban sem. Amíg az eljárások hatásosságát meghatározó technikai feltételeket és molekuláris útvonalakat nem sikerül egyértelműen azonosítani, kevés esélyét látom az iszkémiás kondicionáláson alapuló eszközök klinika bevezetésére kardiológiai kórképek kezelésére. Agyi iszkémiás állapotok kivédése céljára viszont kisebb vizsgálatok klinikai előnyt mutatnak (Transl Stroke Res. 2025;16(6):2173–2184.), de ahogy azt egy nemrégiben megjelent meta-análízis is kiemeli, ennek bizonyítása még ezen kórállapotok kapcsán is további vizsgálatokat igényel (Cochrane Database Syst Rev. 2025;9(9):CD012503.).

- 2. A szelegilin az egyik legrégebben használt MAO gátló vegyület, melynek alkalmazása visszaesett az utóbbi időben a jelentősen kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkező vegyületek elérhetővé válása miatt. Végeztek-e méréseket más, modernebb MAO-gátlókkal a kardiovaszkuláris rizikócsökkentés méréseére?**

A monoamin-oxidáz gátlók iszkémiás szívbetegségek kezelésében vagy azok rizikófaktorainak csökkentésében betöltött szerepét viszonylag alacsony számú közlemény támasztja alá. Habár a MAO-A gátlókról kisállatkísérletekben többen is megállapították, hogy közvetlen kardioprotektív hatást és rizikócsökkentést is kiválthatnak (összefoglalva: Cardiovasc Toxicol. 2025;25(8):1202–1221.), modernebb MAO-B gátlókkal mindössze egyetlen közlemény elérhető. A razagilin patkánymodellben a végleges koronária leköttetéssel kiváltott infarktus után kialakuló fibrózis mértékét csökkentette és javította a szívfunkciót (ESC Heart Fail. 2017;4(3):331–340.). Rendkívül érdekes, hogy az állatkísérletes adatokat klinikai vizsgálatok, vagy farmakovigilanciái elemzések során nem sikerült még megerősíteni. Habár a razagilin kardiovaszkuláris biztonságosságát vizsgálták egy 250 fős populáción, (Int J Clin Pharmacol Ther. 2014;52(3):192–201.) de a vizsgálatba egészséges önkéntesek kerültek beválasztásra, valamint a vizsgálat nem krónikus biztonságosságot vizsgált, így a kardiovaszkuláris rizikócsökkentés kimutatása itt sem volt biztosított.

- 3. Az extracelluláris vezikulák lehetséges diagnosztikai felhasználására mutat rá a jelölt hiperlipidémia patkánymodelljében végzett munkája. A nagyszámú technikai kihíváson túl, az sem nyilvánvaló, hogy ebben a kórképben mi lenne az a megoldatlan klinikai kérdés, amiben a vezikulák alkalmazása előrelépést jelentene. Vizsgáltak-e más betegségcsoportot, ahol jelentős előny származhatna a vezikula-alapú diagnosztikai eljárások alkalmazásából?**

Az extracelluláris vezikulák diagnosztikai potenciálja nem elsősorban a „klasszikus” hiperlipidémia kórképében, hanem más, jelenleg még biomarkerekkel nem megbízhatóan vagy nehézkesen jellemezhető betegségcsoportokban lehet igazán klinikailag releváns. Tehát vizsgálatunk fő jelentősége az, hogy megmutattuk az extracelluláris vezikulák lipidanyagcsere-betegségekben való

potenciális alkalmazhatóságát, amit a technikai kihívások miatt egy nagyon robosztus modellrendszerben tettünk meg.

Munkacsoportunk jelenleg is folytat olyan vizsgálatokat, ahol az extracelluláris vezikulákkal betegségek kialakulásának korai előrejelzését szeretnénk megvalósítani. Többek között tanulmányozzuk, hogy az extracelluláris vezikulák alkalmasak lehetnek-e a szívelégtelenség kialakulásának, vagy a szívelégtelenségben alkalmazott terápiák hatékonyságának minél korábbi előrejelzésére. Továbbá vizsgálatokat folytatunk az extracelluláris vezikulák diagnosztikus és/vagy prognosztikus értékének megállapítására akut iszkémiás szívbetegségek esetén hiperlipidémiás és normolipidémiás betegcsoportokban.

4. A jelölt az extracelluláris vezikulák terápiás célú alkalmazásával kapcsolatban többnyire a várható hatásosságot és hatásmechanizmusokat tanulmányozta. Vizsgálták-e az extracelluláris vezikula-alapú terápiás eszközök várható biztonságosságát? Mennyire lehet ebben a tekintetben a vezikulákat párhuzamba állítani a lipid nanopartikulum-alapú megoldásokkal?

Az extracelluláris vezikulák biztonságossága rendkívül összetett kérdéskör. A mesterséges lipid nanopartikulumok biztonságossági kérdéseivel mutat némi párhuzamot, mint például a fagocitákban jellemző halmozódás, de a vezikulák tulajdonságai biztonságosság szempontból többnyire eltérők.

A mesterséges lipid nanopartikulumokkal ellentétben az extracelluláris vezikulák rendkívül összetett és változatos molekuláris mintázatot mutatnak, így a biztonságossági kiértékelésük is jóval összetettebb lehet. A terápiás célra használt extracelluláris vezikulák biztonságossági szempontból sem tekinthetők homogén csoportnak: tulajdonságaik merőben eltérőek lehetnek számos faktor miatt. A vezikulák forrásául szolgáló sejtek tenyésztése, például mezenchimális őssejt, indukált pluripotens őssejt, vagy más testi sejt eredetű vezikulák alapvetően különböző vegyületeket hordoznak, amik például az immunogenitásukat, koagulációra kifejtett hatásukat, vagy az onkogén tulajdonságaikat is alapvetően befolyásolják. Ugyanilyen jelentős befolyással bírnak a vezikula alapú terápiás készítmények biztonságosságára az előállításukkor használt technológiák. A termelő sejtek fenttartására, a vezikulák elkülönítésére és tisztítására alkalmazott eljárások következtében még azonos kiinduló sejtől származó készítmények is rendkívül eltérő biztonsági profilt mutathatnak. Jelenleg még nagyon kevés olyan robosztus gyártási munkafolyamat került közlésre, ami a vezikula alapú készítmények biztonságosságát állandó és elfogadható szinten tartja. Munkacsoportunk is foglalkozik ilyen irányú fejlesztésekkel.

5. Az extracelluláris vezikulák nagyfokú komplexitását kiválóan szemlélteti a jelölt a dolgozatában. A vezikulák melyik összetevője tekinthető felelősnek a védőhatásuk kialakulásáért? Azok önálló adásáról kimutatható-e a védőhatás? Milyen előnyökkel jár a vezikulák adása a védőhatású komponensük alkalmazásával összehasonlítva?

Az extracelluláris vezikulák esetében jelenlegi ismereteink szerint nem jelölhető meg egyetlen, kizárólagos hatásért felelős komponens. Éppen ez az előnye a vezikula alapú terápiás eszközöknek, de ez az oka a fejlesztésük kihívásainak is. A védőhatás inkább a vezikulák komplex molekuláris mintázatának – mikroRNS-ek, fehérjék, lipidek és metabolitok – integrált, hálózatszerű hatásából adódik, amely számos jelátviteli útvonalat párhuzamosan modulál.

Több tanulmány igazolta, hogy egyes komponensek – például specifikus mikroRNS-ek vagy fehérjék – önálló alkalmazásban is képesek részleges hatást kiváltani, azonban ezek általában gyengébb, rövidebb ideig tartó vagy kevésbé reprodukálható hatások, mint amit a vezikuláris bejuttatásuk esetén tapasztalhatunk (Cell Commun Signal. 2013;11:88.; Bioengineering (Basel). 2023;10(2):177.; Mol Ther. 2024;32(10):3558-3579.).

Az extracelluláris vezikulák alkalmazásának előnye a fiziológiás hordozórendszerkénti viselkedése is. Ez biztosíthatja a védőhatású molekulák stabilitását, célba juttatását és egymást erősítő, szinergista hatását. Az általuk hordozott molekulák térbeli és időbeli felszabadulása szabályozottabb lehet, mint izolált komponensek esetén. Ez a komplexitás szintén jelentős kihívást jelent a gyógyszerfejlesztés szempontjából, de egyben magyarázatot ad arra is, miért mutatnak a vezikulák sok esetben általánosabb biológiai hatást, mint egyetlen hatóanyag alkalmazása.



Giricz Zoltán

Budapest, 2025. december 22.