

Válasz Prof. Prókai László bírálatára

Tisztelettel megköszönöm Prókai László Professzor Úrnak, hogy elkészítette doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm kritikai észrevételeit és kérdéseit, amelyekre az alábbiakban szeretnék válaszolni:

Válaszok a megjegyzésekre, feltett kérdésekre:

Először is a magyar szaknyelvi kifejezéseket illetően egyetértek Opponensemvel, valóban a „ligand” megfogalmazás helyett a ligandum lett volna a helyes szakkifejezés, a „lipid-mediálta szabad diffúzió” szóhasználat helyett pedig a lipid membránokon keresztüli szabad diffúzió, illetve a „kARRIER-mediálta” megfogalmazás helyett a szállítófehérjékkel történő facilitált és/vagy aktív transzport kifejezés szerencsésebb lett volna. Köszönöm Bírálómnak az észrevételeket és a javításokat.

A Bevezetőben a vér-agy gát transzportútvonalaival valóban kevés figyelmet szenteltem a szabad diffúzió kifejtésének, ezzel tökéletesen egyetértek Opponensemvel. Valójában nemcsak a szabad diffúzió, hanem a többi útvonal esetében is nagyon tömören fogalmaztam, és csupán csak a solute carrier (SLC) szállítófehérjét és az efflux pumpákat fejtettem ki pár mondatnál részletesebben, mivel a kutatási eredményeim jelentős része ezt a két útvonalat érinti. Ugyanakkor valóban jogos az észrevétel, hogy mivel a központi idegrendszerre ható gyógyszerek jelentős része viszont szabad diffúzióval jut át a vér-agy gáton ez a rész is megért volna egy részletesebb bemutatást.

Jogos kritika, hogy a lipofilitás és a lipidoldékonyság különbözőségét nem fejtettem ki részletesen. A lipofilitás egy vegyület affinitását jelenti a zsírszerű (lipofil) környezethez, olyan fizikai-kémiai tulajdonság, amely meghatározza, mennyire képes egy molekula a vizes fázisból a lipid fázisba átjutni. Gyakran a megoszlási hányadossal (logP) jellemzik, amely a szerves oldószer (pl. n-oktanol) és a víz közötti megoszlást mutatja (Keserű, 2011). A pozitív logP érték lipofil, míg a negatív logP érték hidrophil tulajdonságot mutat. A gyógyszerhatóanyagok döntő többségének a logP értéke 0 és 4,5 közé esik, vagyis lipofilek, ami a biológiai membránokon való könnyebb átjutásra utal.

A lipidoldékonyság az adott anyag zsírfázisban való oldódási képességét jelenti. A lipofilitás tehát egy elméleti, arányszám alapú mérőszám, míg a lipidoldékonyság gyakorlati, oldhatósági adat. Az etanol értekezésemben valóban tévesen lipofil molekulaként említettem, köszönöm a kritikai észrevételt. Az etanol valóban amfifil (kettős oldhatóságú) molekula, a benne található etilcsoportból eredően a molekula zsíroldékony környezetben is jelen tud lenni, miközben a hidroxilcsoport biztosítja a vízóldékonyságot. Az etanol zsíroldékony tulajdonságának és kis méretének köszönhetően képes szabad diffúzióval átjutni a vér-agy gáton.

Forrás:

Keserű György Miklós (szerk.): A gyógyszerkutatás kémiája. Akadémiai Kiadó, 2011; DOI: 10.1556/9789630590761

1. Arra a kérdésre, hogy *milyen megoldási lehetőséget látok arra, hogy a különböző vér-agy gát modellek közül bár a primer sejt-alapú EPA modell tükrözze a legpontosabban a vér-agy gát tulajdonságait mégis az ipari gyógyszerkutatásban való használatát korlátozza, hogy nehezen skálázható, előállítása pedig igen költséges*, a következő választ adom.

A primer sejten alapuló vér-agy gát modellek magas előállítási költségük, érzékenységük, nem passzálható tulajdonságuk miatt valóban nem alkalmasak nagy áteresztőképességű ipari tesztelesekre. Ugyanakkor ezek a modellek jelen vannak a biotechnológiai piacon, és fontos eszközt jelentenek a gyógyszerfejlesztő vállalatoknak (lásd PharmaCo-Cell, Nagaszaki, Japán).

A megoldást az őssejtből differenciáltatott endotélsejtes modellek jelentik, amelyek már a közeljövőben alkalmasak lehetnek közepes áteresztőképességű gyógyszerkutatási tesztelesekre, éppen ezért vannak ezek a modellek jelenleg a vér-agy gát kutatások kiemelt fókuszában. A modelleknek két nagy csoportja van, az egyikben humán eredetű, indukált pluripotens őssejtekből (Lippmann és mtsai., 2012), a másikban köldökszínórvérből származó őssejtekből (Cecchelli és mtsai., 2014) differenciáltatják az agyi endotélsejteket. Ezeknek az őssejt eredetű vér-agy gát modelleknek a nagy előnye, hogy humán alternatívát jelentenek, skálázhatóak, és betegekből származó őssejtek esetén lehetőséget adhatnak akár a személyre szabott orvoslásnak is (Deli és mtsai., 2024). Ugyanakkor hátrányuk, hogy a jelenlegi differenciációs protokollok mellett eddig még nem sikerült ötvözni a valódi endotélsejt tulajdonságokat az erős vér-agy gát tulajdonságokkal, így ipari alkalmazásuk még várat magára (Deli és mtsai., 2024). Erre megoldást jelenthet egy általunk kifejlesztett és szabadalmaztatott kismolekula keverék (Porkoláb és mtsai., 2024), amelyet egy szingapúri biotechnológiai cég licenszelt a közelmúltban.

Forrás:

Cecchelli R, Aday S, Sevin E, Almeida C, Culot M, Dehouck L, Coisne C, Engelhardt B, Dehouck MP, Ferreira L. A stable and reproducible human blood-brain barrier model derived from hematopoietic stem cells. PLoS One. 2014 Jun 17;9(6):e99733.

Deli MA, Porkoláb G, Kincses A, Mészáros M, Szecskó A, Kocsis AE, Vigh JP, Valkai S, Veszeka S, Walter FR, Dér A. Lab-on-a-chip models of the blood-brain barrier: evolution, problems, perspectives. Lab Chip. 2024 Feb 27;24(5):1030-1063.

Lippmann ES, Azarin SM, Kay JE, Nessler RA, Wilson HK, Al-Ahmad A, Palecek SP, Shusta EV. Derivation of blood-brain barrier endothelial cells from human pluripotent stem cells. Nat Biotechnol. 2012 Aug;30(8):783-91.

Porkoláb G, Mészáros M, Szecskó A, Vigh JP, Walter FR, Figueiredo R, Kálomista I, Hoyk Z, Vizsnyiczai G, Gróf I, Jan JS, Gosselet F, Purity MK, Vastag M, Hudson N, Campbell M, Veszeka S, Deli MA. Synergistic induction of blood-brain barrier properties. Proc Natl Acad Sci U S A. 2024 May 21;121(21):e2316006121.

2. Arra a kérdésre, hogy *a hCMEC/D3 endotélsejtek metilglioxál-indukálta károsodását kivédő edaravon milyen vér-agy gát gének expresszióra gyakorolhat hatást* a következő választ tudom adni.

A mi kísérleteinkben csak a metilglioxál génexpressziós hatásait vizsgáltuk agyi endotélsejteken, az edaravon hatását sajnos nem. Irodalmi adatok alapján azonban bizonyított, hogy az edaravonnak elsősorban szabadgyökfogó hatása van, és a klinikumban akut ischemia kezelésére használják Japánban (Yoshida és mtsai., 2006). Kimutatták makrofágokban, hogy az indukálható nitrogén monoxid szintetáz (iNOS) gén expressziójának gátlásán keresztül az edaravon elsősorban a nitrogén monoxid (NO) felszabadulást gátolja (Yoshida és mtsai., 2008). Kísérleteinkben mi is igazoltuk

agyi endotélisejtek metilglioxál kezelését követően, hogy az edaravon gátolta a reaktív oxigén gyökök (ROS) felszabadulását (Tóth és mtsai., 2014).

Humán asztrogliaokban mások kimutatták azt is, hogy hipoxia esetén az edaravon kezelés képes csökkenteni a vaszkuláris növekedési faktor (VEGF) expresszióját, ami az agyödéma kialakulásában játszik központi szerepet (Ishikawa és mtsai., 2007). Agyi endotélisejtekben az edaravonnak kifejezetten a gén expresszióra vonatkozó hatásáról ugyanakkor csak kevés adat van. Igazolták, hogy agyi endotélisejtekben az edaravonnak a monocita kemotaktikus fehérje-1 (MCP-1) expressziójának gátlásán keresztül gyulladáscsökkentő hatása van (Onodera és mtsai., 2013). Kísérletes autoimmun encephalitis egér modellben is igazolták, hogy az edaravon csökkenti a gyulladást az agyban a hem-oxigenáz-1 (HO-1) és a nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) génextpressziójának növelésén keresztül (Michaličková és mtsai., 2022).

A metilglioxál "reaktív karbonilgyök" megnevezését illetően az értekezésemben pontatlan voltam, ez a vegyület valóban nem gyök, köszönöm a kritikai észrevételt és javítást. A metilglioxál, vagy 2-oxopropanal egy fiziológiásan is képződő, erősen elektrofil, α -oxoaldehid. Könnyen reakcióba lép fehérjékkel és reverzibilisen vagy irreverzibilisen kapcsolódik a lizin amino- és az arginin guanidincsoportjával vagy szabad SH-csoportokkal, így képes kapcsolódni az enzimek aktív centrumában található amino- és SH-csoportokkal, gátolva ezzel azok működését (Kalapos, 2008). A nukleinsavakkal való reakció folytán pedig leginkább a guanin 2-amino-csoportjával reakcióba lépve gátolja a transzlációt (Kender és mtsai., 2012). A metilglioxál koncentrációja a különböző szövetekben általában alacsony, köszönhetően a reaktív oxoaldehydelek lebontását végző glioxaláz enzimrendszernek, amely védi a sejt makromolekuláit a karbonilstressztől. A metilglioxál fontos prekuzora az előrehaladott glikációs végtermékek (AGE) képződésének (Fleming és mtsai., 2007). Az AGE-k pedig számos betegség patogenezisében részt vesznek, ilyen a hipertónia, a diabetes mellitus és bizonyos neurodegeneratív betegségek esetében is, mint például az Alzheimer-kór.

Forrás:

Fleming TH, Humpert PM, Nawroth PP, Bierhaus A. Reactive metabolites and AGE/RAGE-mediated cellular dysfunction affect the aging process: a mini-review. *Gerontology*. 2011;57(5):435-43. doi: 10.1159/000322087.

Ishikawa A, Yoshida H, Metoki N, Toki T, Imaizumi T, Matsumiya T, Yamashita K, Taima K, Satoh K. Edaravone inhibits the expression of vascular endothelial growth factor in human astrocytes exposed to hypoxia. *Neurosci Res*. 2007 Dec;59(4):406-12. doi: 10.1016/j.neures.2007.08.008.

Kalapos MP. Methylglyoxal and glucose metabolism: a historical perspective and future avenues for research. *Drug Metabol Drug Interact*. 2008;23(1-2):69-91. doi: 10.1515/dmdi.2008.23.1-2.69.

Kender Z, Torzsa P, Grolmusz K V, Patócs A, Lichthammer A, Veresné Bálint M, Rácz K, Reismann P. A metilglioxál metabolizmus szerepe 2-es típusú cukorbetegségben és szövődményeiben [The role of methylglyoxal metabolism in type-2 diabetes and its complications]. *Orv Hetil*. 2012 Apr 15;153(15):574-85. Hungarian. doi: 10.1556/OH.2012.29348.

Michaličková D, Kübra Öztürk H, Hroudová J, Eupták M, Kučera T, Hrnčíř T, Kutinová Canová N, Šíma M, Slanař O. Edaravone attenuates disease severity of experimental auto-immune encephalomyelitis and increases gene expression of Nrf2 and HO-1. *Physiol Res*. 2022 Mar 25;71(1):147-157. doi: 10.33549/physiolres.934800.

Onodera H, Arito M, Sato T, Ito H, Hashimoto T, Tanaka Y, Kurokawa MS, Okamoto K, Suematsu N, Kato T. Novel effects of edaravone on human brain microvascular endothelial cells revealed by a proteomic approach. *Brain Res*. 2013 Oct 9;1534:87-94. doi: 10.1016/j.brainres.2013.08.019.

Tóth AE, Walter FR, Bocsik A, Sántha P, Veszeka S, Nagy L, Puskás LG, Couraud PO, Takata F, Dohgu S, Kataoka Y, Deli MA. Edaravone protects against methylglyoxal-induced barrier damage in human brain endothelial cells. *PLoS One*. 2014 Jul 17;9(7):e100152. doi: 10.1371/journal.pone.0100152.

Yoshida H, Yanai H, Namiki Y, Fukatsu-Sasaki K, Furutani N, Tada N. Neuroprotective effects of edaravone: a novel free radical scavenger in cerebrovascular injury. *CNS Drug Rev.* 2006 Spring;12(1):9-20. doi: 10.1111/j.1527-3458.2006.00009.x.

Yoshida H, Kwon AH, Habara K, Yamada M, Kaibori M, Kamiyama Y, Nishizawa M, Ito S, Okumura T. Edaravone inhibits the induction of iNOS gene expression at transcriptional and posttranscriptional steps in murine macrophages. *Shock.* 2008 Dec;30(6):734-9. doi: 10.1097/SHK.0b013e318173ea0b.

3. Arra a kérdésre, hogy „*az agyi endotélsejtek közötti szoros sejtkapcsolatok megnyitása nem egy inherensen toxikus módszer-e, amely nagymértékben korlátozza a vonatkozó hatékonyabb agyi gyógyszerbejuttatás biztonságát*”, a válaszom részben átfed Prof. Dénes Ádám 5. kérdésére adott válaszzal, ami ugyanerre a kérdéskörre irányult.

A vér-agy gát paracelluláris útvonalának megnyitásokor valóban bejuthatnak az agyba a vérplazmából káros anyagok, elsősorban szérum fehérjék, melyek gyulladást, vagy neuronális sérülést okozhatnak (Friedman és Heineman; 2012). Vannak azonban olyan, különösen rossz prognózisú központi idegrendszeri betegségek, mint például a primer, vagy metasztatikus agyi daganatok, melyek esetében a várható mellékhatások kockázatát a gyógyszerbejuttatás pozitív hatásai meghaladhatják. Érdemes ugyanakkor azt is megjegyezni, hogy a kutatások minden esetben a vér-agy gát kontrollált, rövid ideig tartó, reverzibilis és lokális megnyitását tűzik ki célul.

In vivo kutatások igazolják például, hogy rövid szénláncú alkilglicerol kezelésekkel a vér-agy gát tranzienst nyitásán keresztül citosztatikumokat lehet bejuttatni a glióma területére (Erdlenbruch és mtsai., 2000). A különböző alkilglicerolok hatását mi magunk is vizsgáltuk, és *in vitro* patkány primer modellen igazoltuk, hogy reverzibilis módon képesek megnyitni a vér-agy gátat kifejezetten a paracelluláris transzportot fokozva (Hulper és mtsai; 2013).

Jelenleg intenzíven kutatott terület a transzkraniális fókuszált ultrahang alkalmazása, mint nem invazív, célzott és reverzibilis vér-agy gát megnyitási módszer agyi gyógyszerbejuttatásra, nemcsak preklinikai szinten, hanem klinikai vizsgálatokban is (Zhu és mtsai., 2024). A módszer lényege, hogy ultrahangos kontrasztanyag intravénás beadása után alacsony intenzitású fókuszált ultrahanggal lokálisan megnyitják a vér-agy gátat (Hynynen és mtsai., 2001). A technika további előnye, hogy elkerüli a koponya túlmelegedését, miközben lényegében nem okoz károsodást a környező szövetekben. Az agyba bejuttatni kívánt gyógyszerhatóanyag pedig ultrahangos kontrasztanyag mikrobuborékokba burkolható, ami megakadályozza a gyógyszer lebomlását egyben csökkenti a toxicitást és a mellékhatásokat is. A gyógyszer felszabadulását pedig csak egy adott területen az ultrahanggal célzott mikrobuborék-töréses technológia segítségével érik el. Amikor a fókuszált ultrahang eléri ezeket a buborékokat a célterületen, azok oszcillálni (rezegni) kezdenek, vagy összeomlanak. A buborékok rezgése növeli a szövetben elnyelt energiát, így alacsonyabb ultrahang intenzitással is elérhető a kívánt hőhatás, ami biztonságosabbá teszi a kezelést. Kimutatták, hogy a vér-agy gát megnyílásának mértéke finomhangolható az akusztikus frekvencia, az ultrahang intenzitása, az impulzus hossza, az impulzusismétlési frekvencia és az akusztikus időtartam változtatásával. Ezen kívül a mikrobuborékok méretének, dózisának és típusának a megválasztásával még tovább finomítható a technika, minimalizálva a lehetséges mellékhatásokat, mint például a parenchimális mikrovérzéseket (Choi és mtsai., 2022).

Klinikai eredmények igazolják, hogy glióma esetében a betegek medián túlélési ideje 31 hónappal növekedett meg temozolomid és fókuszált ultrahangos mikrobuborék kezelés hatására, ahol minden beteg esetében igazolódott a vér-agy gát megnyílása (Woodworth és mtsai., 2025). Bár a klinikai vizsgálatok eredményei bizakodásra adnak okot, a módszer biztonságos alkalmazására

további kvantitatív farmakokinetikai és hosszútávú utánkövetéses vizsgálatok lennének szükségesek a mellékhatások tekintetében (Zhu és mtsai., 2024).

Forrás:

Choi H.J., Han M., Seo H., Park C.Y., Lee E.-H., Park J. The new insight into the inflammatory response following focused ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption. *Fluids Barriers CNS*. 2022;19:103. doi: 10.1186/s12987-022-00402-3

Erdlenbruch B, Jendrosseck V, Eibl H, Lakomek M. Transient and controllable opening of the blood-brain barrier to cytostatic and antibiotic agents by alkylglycerols in rats. *Exp Brain Res*. 2000 Dec;135(3):417-22. doi: 10.1007/s002210000553

Friedman A, Heinemann U. Role of Blood-Brain Barrier Dysfunction in Epileptogenesis. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. PMID: 22787606.

Hülper P, Veszélka S, Walter FR, Wolburg H, Fallier-Becker P, Piontek J, Blasig IE, Lakomek M, Kugler W, Deli MA. Acute effects of short-chain alkylglycerols on blood-brain barrier properties of cultured brain endothelial cells. *Br J Pharmacol*. 2013 Aug;169(7):1561-73. doi: 10.1111/bph.12218.

Hynynen K., McDannold N., Vykhodtseva N., Jolesz F.A. Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits. *Radiology*. 2001;220:640–646. doi: 10.1148/radiol.2202001804

Woodworth GF, Anastasiadis P, Ozair A, Chabros J, Bettgowda C, Chen C, Gerstl JVE, Douville C, Mekary RA, Smith TR, Meng Y, Hawkins C, Pople CB, Abrahao A, Llinas M, Heyn C, Bunevicius A, Rezai AR, Ball AJS, Henry K, Sahgal A, Torio E, Ren H, Ahmad H, Arora H, Eisenberg H, Perry J, Carpenter JS, Hynynen K, Pham LC, Anketell MB, Lim-Fat MJ, Xu Z, Cifarelli CP, Sheehan JP, McDannold NJ, Gandhi D, Golby AJ, Lipsman N. Microbubble-enhanced transcranial focused ultrasound with temozolomide for patients with high-grade glioma (BT008NA): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2025 Dec;26(12):1651-1664. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00492-9.

Zhu H, Allwin C, Bassous MG, Pouliopoulos AN. Focused ultrasound-mediated enhancement of blood-brain barrier permeability for brain tumor treatment: a systematic review of clinical trials. *J Neurooncol*. 2024 Nov;170(2):235-252. doi: 10.1007/s11060-024-04795-z.

4. Arra a kérdésre, hogy *milyen központi idegrendszeri betegségekre és gyógyszertípusokra lenne indokolt nanorészecske fejlesztése és az ezzel járó óriási kockázatok vállalása a gyógyszeripari és biotechnológiai vállalatoknak*, az alábbi választ adom:

A pegilált liposzomális doxorubicin, a Doxil 1995-ös sikeres engedélyezése petefészekrák terápiájában jelentette a nanomedicinán alapuló terápiák belépését a hagyományos onkológiába (Barenholz, 2012). Annak ellenére, hogy azóta több mint 50 nanomedicinát már sikeresen jóváhagytak különböző szisztémás indikációkra, a központi idegrendszeri betegségekre irányuló nanoterápiás készítmények továbbra is alulreprezentáltak a klinikai alkalmazásban (Wang és mtsai., 2026). A kutatások és klinikai vizsgálatok elsősorban agyi tumorokra, főként glioblasztóma kezelésére irányulnak, ahol a mellékhatások kockázatát meghaladja a gyógyszerbejuttatás pozitív hatása. A mai napig a NanoTherm® az egyetlen, az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency; EMA) által 2010-ben jóváhagyott nanomedicina az agyi rosszindulatú daganatok kezelésére (Grzegorzewski és mtsai., 2025). Ez a mágneses vas-oxid nanorészecskékre épülő, glioblasztóma kezelésére jóváhagyott terápia a tumorba történő közvetlen beadás után váltakozó mágneses mezőt használva lokalizált hipertermiát vált ki, ami elpusztítja a tumorsejteket (Grauer és mtsai., 2019). Kifejezetten az agyra specifikus, célzott nanorészecskéket használó FDA által elfogadott terápia azonban még nincs.

Az enzimhiány okozta ritka, örökletes anyagcsere-rendellenességek a másik olyan betegség csoport, ahol intenzív kutatások és számos klinikai vizsgálat folyik nanorészecskékkel, vagy fúziós

fehérjékkal, melyek a vér-agy gát inzulin, vagy transferrin receptorát célozzák (Wang és mtsai., 2026). Figyelemre méltó fejlemény volt nemrégiben a központi idegrendszeri tünetekkel is járó genetikai betegség a lizoszómális tárolási betegség kezelésére alkalmas IZCARGO® (JR-141) 2021-es jóváhagyása Japánban. Habár ez nem kifejezetten nanohordozó, hanem rekombináns fúziós fehérje, amely egy anti-transferrin-receptor ellenanyagot kombinál idursulfázzal, mégis jelentős mérföldkönek számít, mivel ez az első enzim-pótló klinikai terápia, amely képes átjutni a vér-agy gáton intravénás infúzió útján, receptor-mediálta transzcitózissal (Ellison és mtsai., 2023). Míg ezek a példák bizonyítják az agyra irányuló nanoterápiák klinikai megvalósíthatóságát, a legtöbb nanomedicina jelölt még mindig a korai fázisú klinikai vizsgálatok szakaszában van (Wang és mtsai., 2026).

Forrás:

Barenholz Y. Doxil®--the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *J Control Release*. 2012 Jun 10;160(2):117-34. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.03.020.

Ellison S, Parker H, Bigger B. Advances in therapies for neurological lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2023 Sep;46(5):874-905. doi: 10.1002/jimd.12615.

Grauer O, Jaber M, Hess K, Weckesser M, Schwindt W, Maring S, Wölfer J, Stummer W. Combined intracavitary thermotherapy with iron oxide nanoparticles and radiotherapy as local treatment modality in recurrent glioblastoma patients. *J Neurooncol*. 2019 Jan;141(1):83-94. doi: 10.1007/s11060-018-03005-x.

Grzegorzewski J, Michalak M, Wołoszczuk M, Bulicz M, Majchrzak-Celińska A. Nanotherapy of Glioblastoma-Where Hope Grows. *Int J Mol Sci*. 2025 Feb 20;26(5):1814. doi: 10.3390/ijms26051814.

Wang G, Wang N, Xia X, Ismail M, Shi B. Clinical translation of nanomedicines for brain diseases: Current challenges and future directions. *J Control Release*. 2026 Jan 10;389:114426. doi: 10.1016/j.jconrel.2025.114426.

Végezetül még egyszer hálásan köszönöm Prof. Prókai Lászlónak értekezésemről alkotott bírálatát, kérdéseit és kedvező értékelését, valamint véleményét, hogy doktori művem nyilvános vitára alkalmasnak ítélte. Tisztelettel kérem, hogy opponensi véleményére és kérdéseire adott válaszaimat szíveskedjék elfogadni.

Szeged, 2026. április 26.

Dr. Veszeka Szilvia
Dr. Veszeka Szilvia