

Őssejtek és embriók: új lehetőségek a fejlődés korai szakaszának felderítésére

Előadó: Purity Melinda (HUN-REN SZBK)

Összefoglaló: Az előadás az embrionális őssejtek és az őssejteken alapuló modellek szerepét tárgyalja a fejlődés korai szakaszának feltárásában. Bemutatjuk az új *in vitro* rendszereket, amelyek lehetővé teszik a sejt differenciálódás és morfogenezis molekuláris szintű követését. Külön hangsúlyt kapnak az indukált pluripotens őssejtek tudományos és gyógyászati lehetőségei a fejlődésbiológia és a regeneratív medicina metszéspontjában.

3D szöveti modellek a tumoros betegek személyre szabott orvoslásának szolgálatában

Előadó: Wiener Zoltán (Simmelweis Egyetem)

Összefoglaló: A terápiák sikerének egyik fontos gátja a tumorok sejt heterogenitása, a daganatsejtek fenotípusos plaszticitása, valamint a tumor mikrokörnyezet változatossága, amelyek vizsgálatához komplex humán rendszerekre van szükség. A betegekből származó organoidok megtartják a kiindulási szövet sejt és genetikai heterogenitását, valamint *in vitro* jellegük miatt könnyen kezelhető és kontrollálható kísérleti rendszert biztosítanak, így jelentős népszerűségre tettek szert. A hatóanyag-szűrések egyik központi rendszerévé váltak, és organoid biobankok is rendelkezésre állnak. A tumor mikrokörnyezet, mint például az infiltráló immunsejtek vizsgálatához emellett bonyolultabb rendszereket, például több sejtípust tartalmazó kokultúrás eljárásokat, illetve ún. *air-liquid interface* tenyészeteket fejlesztettek, amelyek alkalmasak az immunellenőrzőpont-gátlók tesztelésére is. E technológiák jelentősen felgyorsíthatják a daganatos betegek személyre szabott kezelésére irányuló kutatás-fejlesztést.

Hagyományos terápiáknak ellenálló daganatok: új megközelítések és lehetőségek

Szakács Gergely (HUN-REN TTK, MedUni Vienna)

Összefoglaló: A daganatellenes terápiák során fellépő rezisztencia kialakulhat rezisztens sejtek szelekciója vagy a kezelés során szerzett genetikai mutációk révén. Egyre több bizonyíték utal azonban arra, hogy a rezisztencia nem kizárólag genetikai eltérésekkel magyarázható, hanem dinamikus és adaptív folyamat eredménye is lehet. *In vitro* rendszerek és genetikailag módosított egérmodellek alkalmazásával kimutattuk, hogy kemoterápiás kezelés hatására átmeneti fenotípust mutató, gyógyszer-toleráns (*drug-tolerant persister*, DTP) sejtek jelennek meg. Egysejt-RNS-szekvenálás alapján ezekben a sejtekben számos adaptív program aktiválódik, beleértve az epiteliális–mezenchimális átmenetet (EMT), a szenescenciát, valamint a multidrog-rezisztenciával összefüggő efflux transzporterek — például a P-glikoprotein — tranzienst aktiválódását. A DTP állapot reverzibilis: az átmenetileg nyugalmi állapotba kerülő tumorsejtek újra proliferációba

léphetnek, és az eredeti, gyógyszer-naív populációhoz hasonló sejteket hozhatnak létre. A perzisztáló sejtekben aktiválódó kulcsfontosságú adaptív útvonalak célzásával a relapszus megelőzhető. Eredményeink azt mutatják, hogy a P-glikoprotein funkciójának gátlásával a perzisztáló sejtek támadhatóvá válnak. Mindez arra utal, hogy az adaptív állapotokat célzó terápiás stratégiák alkalmasak lehetnek a tartós terápiarezisztencia kialakulásának megelőzésére vagy késleltetésére.

Biztonságos és kilöködést elkerülő allogén sejtttranszplantációk hosszú távú sejt- és biológiai faktor terápiákhoz

Előadó: Nagy András (Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, HUN-REN TTK)

Összefoglaló: A regeneratív medicina egyik legkritikusabb hátráltató tényezője az olyan sejttérapiás készítmények kidolgozása, amelyek képesek a recipiens szervezetében hosszú távú funkcionális túlélésre anélkül, hogy az immunrendszer kilökné azokat, vagy a beültetett sejtek daganatos transzformációjától kellene tartani. Jelen kutatásunk e kettős kihívás áthidalására fókuszál: az univerzális donor őssejtek (*universal donor stem cells*) fejlesztésére, valamint az azokba beépített többszintű biztonsági rendszerek alkalmazására. Az előadás során bemutatok egy olyan komplex genetikai módosítási stratégiát, amely az immunrendszer számára „láthatatlanná” teszi a transzplantált sejteket. A módszer lényege olyan specifikus immunmoduláns faktorok – többek között a CD47, HLA-G és PD-L1 – transzgenikus expressziója, amelyek szinergista módon gátolják mind az adaptív, mind a veleszületett immunválasz kialakulását. A terápiás biztonság érdekében a technológiai platform részét képezi egy programozható, farmakológiaiilag kontrollálható, „öngyilkos gén” rendszer (SafeCell). Ez a molekuláris mechanizmus külsőleg adagolt hatóanyag segítségével lehetővé teszi az esetlegesen daganatképzővé váló vagy korlátlanul osztódó transzplantált sejtek szelektív és teljes körű eliminációját. Preklinikai validációként, krónikus betegségek sejttérapiás kezelésére mutatok be példákat releváns betegségmodelleken keresztül. Eredményeink igazolják a módosított sejtek terápiás hatékonyságát és hosszú távú biztonságosságát *in vivo* környezetben is.

Kiméra antigén receptorral (CAR) felvértezett immunsejtek szolid szervi tumorok terápiájában

Előadó: Vereb György (Debreceni Egyetem)

Összefoglaló: Az immunrendszer egyik feladata a daganatsejtek elpusztítása, így serkentésével sikeres, célzott daganatkezelés végezhető. Ennek ígéretes új módszere az immunsejtek, főleg a T limfociták átprogramozása, a daganatra specifikus kiméra antigén receptorral (CAR) történő

felszerelése. Ilyen CAR T-sejtekkel már sikerrel gyógyítanak vérképzőszervi daganatokat, melyek sejtjei szabadon hozzáférhetőek a módosított ölüsejtek számára. A szolid szervi tumorok azonban lényegesen nagyobb kihívást jelentenek komplex, a tumorsejtek hozzáférhetőségét akadályozó és az immunsejteket gátló felépítésük miatt. Az utóbbi évek kutatásai alapján a sejtészítmény előállítási protokollja, a CAR felépítése és további beépíthető funkciók sikeresen optimalizálhatók a hatékony és egyúttal biztonságos klinikai alkalmazáshoz.