

A sclerosis multiplex immunbiológiája egysejtes multi-omics megközelítéssel

Előadó: Illés Zsolt, az MTA doktora (Odense University Hospital: Department of Neurology, Denmark, PTE SZKK)

Összefoglaló: A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer (agy, gerincvelő) autoimmun gyulladásos megbetegedése, mely fiatalokat érint. A betegség korai fázisában átmeneti akut tünetek jelentkeznek a gyulladás fellángolása miatt, melyek kezelés hatására vagy spontán javulnak. Amennyiben a betegek terápiája nem optimális, a betegség 15-20 év után ún. progresszív fázisba mehet át, amikor fellángolások már ritkák vagy nincsenek, de a betegség fokozatosan rosszabbodik. A klinikumban alkalmazott MRI vizsgálat kimutatja az agyi léziókat, de nem ad felvilágosítást a patológiájára: a gyógyuló és gyógyult léziók hasonlóan jelennek meg, és a betegség progressziója során egy olyan lézió is megjelenik, mely a szélén gyulladással jár, és lassan terjed a környező agyi szövetbe. Azok a folyamatok, melyek a léziók eme heterogenitását okozzák, azaz miért gyógyul, illetve miért válik krónikusan gyulladássá egy lézió, kevésbé ismert.

Az SM kezelésének stratégiája szintén jelentősen változott az utóbbi néhány évben, és minél korábbi, magasan hatékony terápia preferált. Ennek egyik formája a B sejtek deplécióna a perifériás vérből anti-CD20 ellenanyaggal.

Az elmúlt néhány évben az anti-CD20 terápia mechanizmusának és az agyi SM léziók heterogenitásának vizsgálatára egyes nucleus és egyes sejt omics vizsgálatokat végeztünk SM betegek agyi lézióiból és vérmintáiból, majd ezt kombináltuk indukált, kondicionált knock-out egérmodellekkel. Ennek során azonosítottunk új potenciális agyi regenerációs útvonalakat és az IL1Bhigh monocita clustert a perifériás vérben.

Forradalmi változások a malignus hematológiai betegségek kezelésében

Előadó: Kriván Gergely dr. habil. osztályvezető főorvos (DPC Hematológiai és Infektológiai Intézet Gyermekhematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály)

Összefoglaló: Az elmúlt évtizedben a gyermekkori leukémiák kezelése forradalmi változásokon ment keresztül, amelyeket az innovatív immunterápiák, a célzott molekuláris kezelések, a mérhető minimális reziduális betegség (measurable residual disease, MRD) precíz monitorozása, valamint a molekuláris genetikai profilozás széleskörű alkalmazása tett lehetővé. A hagyományos kemoterápiás protokollok mellett megjelentek a bispecifikus antitestek, az antitest–gyógyszer konjugátumok és a CAR-T sejterápia, amelyek jelentősen javították a relabáló vagy refrakter betegek túlélési esélyeit. A tirozin-kináz gátlók és egyéb célzott szerek integrálása különösen a nagy kockázatú citogenetikai és molekuláris eltérésekkel rendelkező alcsoportokban hozott áttörést.

Ezen innovációk eredményeként a gyermekkori akut lymphoblastos leukémia (ALL) túlélése meghaladja a 85–90%-ot a fejlett országokban, miközben a relapszus kockázatának csökkentése és a hosszú távú toxicitás minimalizálása is reális célkitűzéssé vált. A jövő kihívása a precíziós medicina további integrálása, a terápiás rezisztencia molekuláris mechanizmusainak feltárása és az immunterápiák optimális kombinációjának meghatározása.

Egysejt alapú multiplex immunfenotipizálás autoimmun betegek perifériás vérmintáiból

Előadó: Szebeni Gábor János (HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont)

Összefoglaló: Az epidemiológiai adatok alapján az elmúlt évtizedekben a fejlett világban növekedett a rheumatoid arthritis (RA), a szisztémás lupus erythematosus (SLE) és a szisztémás szklerózis (SSC) előfordulása. A jelenleg elérhető kezelések enyhíthetik a tüneteket és javíthatják a betegek életminőségét, azonban terápiarezisztens betegcsoportok is megjelenhetnek. Ezért olyan vizsgálatokra van szükség, amelyek mélyrehatóan feltárják a kórképekért felelős sejtszintű jellemzőket, illetve azonosítják az RA-hoz, SLE-hez és SSC-hez kapcsolódó korai diagnosztikai és prognosztikai markereket. E célok eléréséhez az egysejtes tömegcitometria egyesíti a hagyományos, fluoreszcencia alapú áramlási citometria egysejtes felbontásának előnyeit az induktív csatolású plazma-tömegspektrometria nagyfokú multiplexitásával. A fluorofórok detektálása helyett a tömegcitometria stabil, nehézfém-izotópokkal jelölt ellenanyagokon alapul, így kiküszöbölhető az autofluoreszcencia és a spektrális átfedés. Ez az egyedülálló tulajdonság lehetővé teszi, hogy egyetlen csőben akár 45 különböző ellenanyag egyidejű alkalmazása is megtörténjen. Megközelítésünk, az egysejt alapú, multiplex fenotípusos és funkcionális jellemzés, mélyreható betekintést nyújt terapia naiv RA, SLE és az SSC immunológiai jellemzésébe.

Az epitomika, a fehérje kutatás új módszere: alkalmazás új diagnosztikumok és terápiás célpontok felfedezésében

Előadó: Takács László, az MTA külső tagja (Biosystems Immunolab Zrt.; Debreceni Egyetem, Humángenetikai Intézet)

Összefoglaló: A fehérjék a biológiai funkciók fő szereplői. A proteom több nagyságrenddel komplexebb, mint amit a genom kódoló kapacitása alapján várnánk. Az emberben körülbelül 19,000 fehérjekódoló gén található, de a fehérjevariánsok és a fehérjeformák rendkívüli változatossága miatt a tényleges fehérjék száma becslések szerint 100-1000-szer nagyobb. A jelenleg népszerű proteomikai technológiák, az MS, a Somalogic, az Olink, az Alamar és a Protein Atlas legfeljebb 19,000 fehérje entitást képesek vizsgálni egyszerre, és nem képesek új diagnosztikai és terápiás jelölteket hatékonyan felfedezni.

Immunológiai megközelítés alkalmazásával kimutattuk, hogy csak a vérplazma abundáns fehérjeire koncentrálna, a természetes proteoformák ellen létrehozott monoklonális antitest-könyvtárak segítségével végzett epitóp-profilozás hatékonyan biztosít diagnosztikai és terápiás jelölteket is.