

Az orvosi biotechnológiai mesterképzés megfeleltetése  
az Európai Unió új társadalmi kihívásainak  
a Pécsi Tudományegyetemen és a Debreceni Egyetemen

Azonosító szám: TÁMOP-4.1.2-08/1/A-2009-0011



Az orvosi biotechnológiai mesterképzés megfeleltetése  
az Európai Unió új társadalmi kihívásainak  
a Pécsi Tudományegyetemen és a Debreceni Egyetemen  
Azonosító szám: TÁMOP-4.1.2-08/1/A-2009-0011



Dr. Pongrácz Judit

Háromdimenziós szövettenyésztés és „tissue  
engineering” – 17. Előadás

# SZÖVETI REGENERÁCIÓ (1)



# Őssejtek a csontvelőben

- Hemopoetikus őssejtek (HSC)
- Mezenchimális őssejtek(MSC)
- „Side population”
- Multipotens felnőtt progenitor sejtek(MAPC)

# Össejtterápia indikációi

- Kardiovaszkuláris és ischemiás betegségek
- Cukorbetegség
- Hemopoetikus betegségek
- Májbetegségek
- Ortopédia
- Több, mint 25 000 HSC transzplantációt végeznek évente

# Embrionális őssejtek

## Embrionális őssejtek előnyei:

- Pluripotens
- Könnyű izolálni
- Magas proliferációs képesség
- Könnyen integrálódik az embrionális szövetekbe

## Hátrányok:

- Immunológiai rejekció
- Nem megfelelő irányú differenciálódás
- Tumorképződés veszélye
- Fertőzésveszély

# Csíravonal eredetű őssejtek

## Csíravonal-eredetű őssejtek

- Pluripotensek
- Ritka előfordulás
- Embrionális teratoma kialakulásának veszélye

## Felnőtt őssejtek

### Előnyök:

- Multipotensek
- Nagyobb differenciációs képesség
- Kevésbé valószínű az immunológiai rejekció,
- Lehetséges a gyógyszeres befolyásolásuk

### Hátrányok :

- Ritkák és az izoláció nehézkes
- Lassú növekedés és a differenciálódás lassú
- Kezelésük bonyolult és nehéz elérni a transzplantációhoz megfelelő sejtszámot

# Hemopoetikus őssejt transzplantáció (HCT)

## Betegségek, amelyek HCT-vel kezelhetők:

- Malignus hemopoetikus megbetegedések
- Autotranszplantáció
- Allogén transzplantáció
- Öröklődő immundeficienciák
- Aplasztikus hematológiai betegségek
- Csontvelő-eredetű őssejteket észleltek több graftban eltérő nemű donor és recipiens esetén

# Hemopoetikus őssejtek

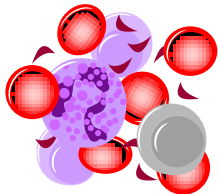
- Az őssejt-elméletet az 50-es években állították fel
- A csontvelőben helyezkednek el
- CD34+, CD133+, c-kit+, CD38-, CD45-
- Világszerte nyíltan hozzáférhető adatbázisok léteznek a csontvelődonorokról



# Az őssejtterápia alapjai

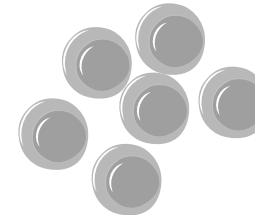
## 1. Kinyerés

Az őssejteket a beteg véréből vagy csontveléből nyerik ki



## 5. Reinfúzió

A fagyasztásból felolvasztott őssejteket újra előveszik és a beteg véráramába juttatják



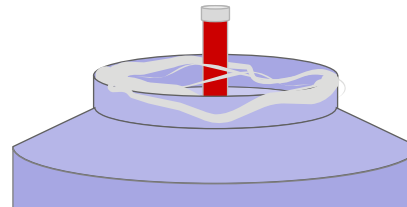
## 2. Feldolgozás

A kinyert vért vagy csontvelőt laboratóriumban dolgozzák fel



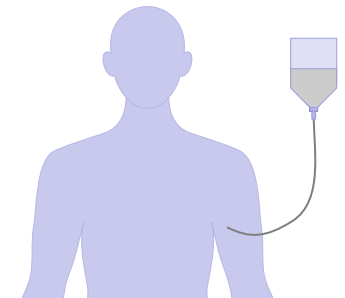
## 3. Fagyasztás

Folyékony nitrogén alatt hosszú ideig megőrizhetőek az őssejtek



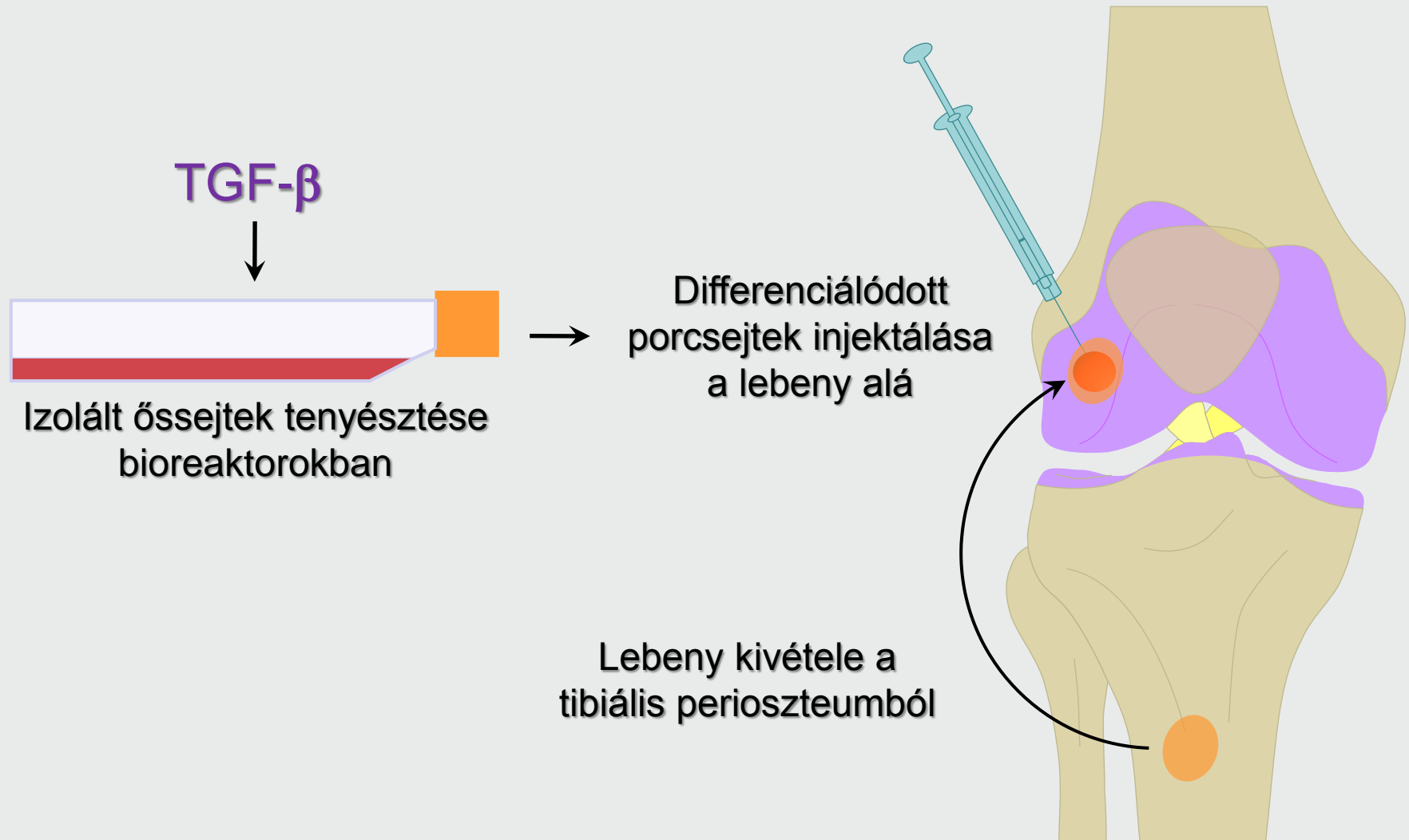
## 4. Kemoterápia

Nagy dózisú kemo- vagy radioterápiával kiirtják a recipiens saját csontveléjét





# Porcregeneráció



Az orvosi biotechnológiai mesterképzés megfeleltetése  
az Európai Unió új társadalmi kihívásainak  
a Pécsi Tudományegyetemen és a Debreceni Egyetemen  
Azonosító szám: TÁMOP-4.1.2-08/1/A-2009-0011



Dr. Pongrácz Judit

Háromdimenziós szövettenyésztés és „tissue engineering” – 18. Előadás

# SZÖVETI REGENERÁCIÓ (2)



# Májszöveti regeneráció

## Máj funkciói:

- Anyagcsere
- Energia homeosztázis, glikogén termelése és tárolása
- Méregtelenítés
- Epe termelés
- Plazmafehérjék szintézise

Szöveti sérülés esetén a belső regeneratív kapacitás elégtelen lehet.

Jelenleg a májelégtelenség egyedüli hosszú távú terápiája a transzplantáció.

# Májelégtelenség okai

## Toxikus anyagok

- Gyógyszerek
- Alkohol
- Kémiai anyagok

## Fertőző betegségek

- Hepatitis vírusok
- Baktériumok
- Paraziták (pl. malária)

## Egyéb okok

- Genetikai betegségek
- Autoimmun betegségek (primer biliáris cirrózis)

# Májtranszplantáció

- Ma az egyetlen hosszú távú terápiás lehetőség
- Immunszuppresszió szükséges
- Fokozott érzékenység a fertőző betegségekkel szemben
- Az immunszuppresszióban használatos gyógyszereknek komoly mellékhatásai lehetnek
- Világszerte jellemző a donorhiány

# A májelégtelenség sejtes terápiájának lehetőségei

- Kevésbé invazív beavatkozás, mint a szervtranszplantáció
- Több alkalommal ismételhető
- Korlátozó tényezők lehetnek:
  - Megfelelő számú beültetendő májsejt kinyerése a donorból
  - A májsejtek utánpótlásának zökkenőmentes megoldása (supply-on-demand)
- Már meglevő májsejtek expanziója
- Össejtek differenciáltatása májsejtté



# Őssejtterápia alkalmazása a májszöveti regenerációjában

- Csontvelői őssejtek
- Hemopoetikus őssejtek
- Mezenchimális őssejtek
- Májszöveti őssejtek/progenitorok
- Embrionális őssejtek

# HSC és májszöveti regeneráció

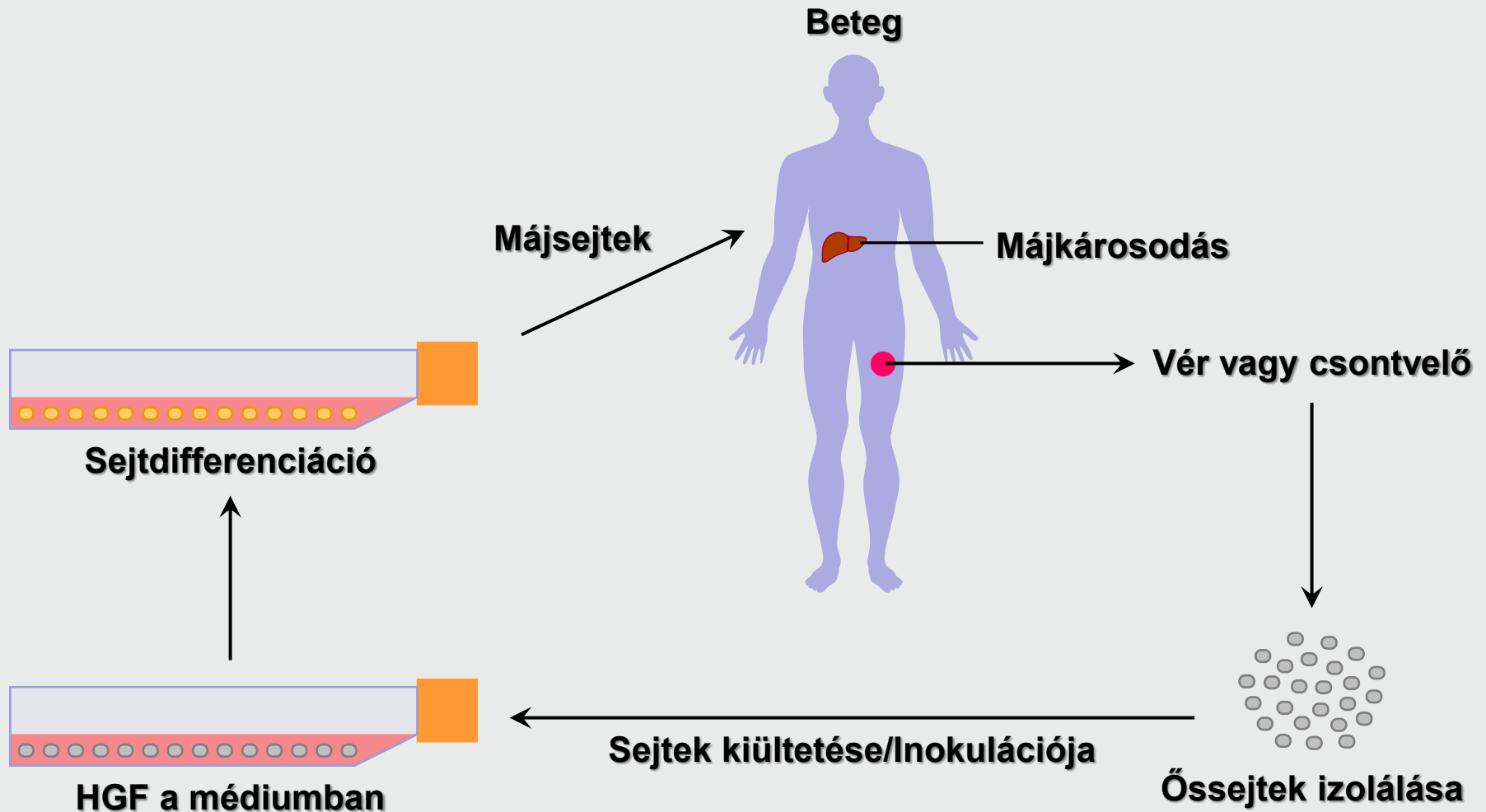
- Csontvelői HSC-k egy populációja az őssejt-markereken (CD34, c-kit) kívül még  $\alpha$ -fetoprotein-t ( $\alpha$ FP, májsejt progenitorok markere) is expresszál
- Amikor a csontvelői őssejteket Hepatocytá Növekedési Faktor (HGF) jelenlétében tenyésztették, májsejt-jellegzetességeket mutattak
- Ezeket a kísérleteket mind emberi-, mind rágcsáló-eredetű sejteken elvégezték

# MSC és májtranszplantáció

- MSC alpopuláció: multipotens felnőtt progenitor sejtek (MAPC)
- Humán MAPC-k hepatocita-szerű sejtekké differenciálódnak HGF jelenlétében
- A differenciáció rendkívül lassú
- Emiatt a klinikai alkalmazás eredményessége megkérdőjelezhető

# HSC-k tenyésztés során májsejteké differenciálódnak

Autológ eredetű májsejtek tenyésztete



# Klinikai kipróbálás során szerzett tapasztalatok

## Esetek:

- Hepatocelluláris carcinoma
- Hepatitis B vagy C
- Cirrózis (alkoholos, gyógyszer-indukálta vagy primer eredetű)

## BMSC:

- Nem szortolt mononukleáris sejtek
- CD34+ vagy CD133+ szortolt sejtek

## Alkalmazás módja:

- Perifériás véna
- Portális véna
- Májartéria

## Eredmények:

- Általában jól tolerálható
- Child-Plough pontszám javulása, albumin, AST, ALP, bilirubin, alvadási paraméterek javultak

# Sérülés-indukálta csontvelői őssejt (BMSC) differenciáció állatmodellben

- Egérmodell: eltérő nemű donorból BMSC transzplantáció öröklődő tirozinémiás (FAH -/-) egerekbe (letális fenotípus, májbetegség)
- A májsejtek 1/3-a volt donoreredetű a szexkromoszóma-analízis alapján a donáció után 22 héttel
- Indukált májcirrózis-modellben 25%-a a májsejteknek bizonyult donor-eredetűnek 4 héttel a transzplantáció után

# Konklúziók

- A módszer jelenleg nem kész a rutinszerű klinikai alkalmazásra, mivel az eredmények ellentmondásosak, és kevés adat áll rendelkezésre
- Milyen esetekben alkalmazható?
- Milyen sejteket kell transzplantálni?
- Milyen alkalmazási út a legmegfelelőbb?
- Kockázat-előny arányról jelenleg nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok