

cióáradatból származó ismeretek tudományos szintű feldolgozása. Emiatt nagyon fontos a tudományos eredmények folyamatos és közérthető kommunikációja a társadalom felé, és remélhetőleg a jövőben sikerül majd olyan megbízható és átlátható ellenőrzési rendszereket kidolgozni, amelyek segítségével a köz-

vélemény számára is megnyugtató módon lehet ezeket a valóban ígéretes új technológiákat a gyógyítás szolgálatába állítani.

Kulcsszavak: *őssejtek, indukált pluripotens sejtek, genetikai visszaprogramozás, átprogramozás, transzkripció faktorok*

IRODALOM

- Abyzov, A. – Mariani, J. – Palejev, D. – Zhang, Y. – Haney, M. S. – Tomasini, L. – Ferrandino, A. F. – Rosenberg Belmaker, L. A. – Szekely, A. – Wilson, M. – Kocabas, A. – Calixto, N. E. – Grigorenko, E. I. – Huttner, A. – Chawarska, K. – Weissman, S. – Urban, A. E. – Gerstein, M. – Vaccarino, F. M. (2012): Somatic Copy Number Mosaicism in Human Skin Revealed by Induced Pluripotent Stem Cells. *Nature*. 492, **7429**, 438–442.
- Ivics Z. – Hackett, P. B. – Plasterk, R. H. – Izsvák Zs. (1997): Molecular Reconstruction of Sleeping Beauty, A Tc1-Like Transposon from Fish, and Its Transposition in Human Cells. *Cell*. 91, **4**, 501–510.
- Maury, Y. – Gauthier, M. – Peschanski, M. – Martinat, C. (2012): Human Pluripotent Stem Cells for Disease Modelling and Drug Screening. *Bioessays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*. 34, **1**, 61–71.
- Qian, L. – Huang, Y. – Spencer, C. I. – Foley, A. – Vedantham, V. – Liu, L. – Conway, S. J. – Fu, J. D. – Srivastava, D. (2012): In Vivo Reprogramming of Murine Cardiac Fibroblasts into Induced Cardiomyocytes. *Nature*. 485, **7400**, 593–598.
- Robinton, D. A. – Daley, G. Q. (2012): The Promise of Induced Pluripotent Stem Cells in Research and Therapy. *Nature*. 481, **7381**, 295–305.
- Sancho-Martinez, I. – Baek, S. H. – Izpisua Belmonte, J. C. (2012): Lineage Conversion Methodologies Meet the Reprogramming Toolbox. *Nature Cell Biology*. 14, **9**, 892–899.
- Silva, J. – Barrandon, O. – Nichols, J. – Kawaguchi, J. – Theunissen, T. W. – Smith, A. (2008): Promotion of Reprogramming to Ground State Pluripotency by Signal Inhibition. *Plos Biology*. 6, **10**, E253.
- Singer, T. – McConnell, M. J. – Marchetto, M. C. – Coufal, N. G. – Gage, F. H. (2010): Line-1 Retrotransposons: Mediators of Somatic Variation in Neuronal Genomes? *Trends in Neurosciences*. 33, **8**, 345–354.
- Song, K. – Nam, Y. J. – Luo, X. – Qi, X. – Tan, W. – Huang, G. N. – Acharya, A. – Smith, C. L. – Tallquist, M. D. – Neilson, E. G. – Hill, J. A. – Bassel-Duby, R. – Olson, E. N. (2012): Heart Repair by Reprogramming Non-myocytes with Cardiac Transcription Factors. *Nature*. 485, **7400**, 599–604.
- Takahashi, K. – Tanabe, K. – Ohnuki, M. – Narita, M. – Ichisaka, T. – Tomoda, K. – Yamanaka, S. (2007): Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*. 131, **5**, 861–872.
- Takahashi, K. – Yamanaka, S. (2006): Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*. 126, **4**, 663–676.
- Wang, L. – Huang, W. – Su, H. – Xue, Y. – Su, Z. – Liao, B. – Wang, H. – Bao, X. – Qin, D. – He, J. – Wu, W. – So, K. F. – Pan, G. – Pei, D. (2012): Generation of Integration-free Neural Progenitor Cells from Cells in Human Urine. *Nature Methods*. 10, **1**, 84–89.
- Woltjen, K. – Michael, I. P. – Mohseni, P. – Desai, R. – Mileikovskiy, M. – Hamalainen, R. – Cowling, R. – Wang, W. – Liu, P. – Gertsenstein, M. – Kaji, K. – Sung, H. K. – Nagy, A. (2009): PiggyBac Transposon Reprograms Fibroblasts to Induced Pluripotent Stem Cells. *Nature*. 458, **7239**, 766–770.

A PLURIPOTENS ŐSSEJTEK KLINIKAI CÉLÚ FELHASZNÁLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI ÉS KORLÁTAI

Rajnavölgyi Éva

az MTA doktora, Debreceni Egyetem
evaraj@med.unideb.hu

Az embrionális őssejtek (ESC), a testi sejtekből megfelelő transzkripció faktorok segítségével vissza- vagy át-programozott indukált pluripotens őssejtek (iPSC), és a multipotens mezenhimális sztrómasejtek (MSC) a sejt- és szövetregenerációs medicina ígéretes új lehetőségeit kínálják. Bármilyen célú klinikai felhasználásuk fontos előfeltétele, hogy a beültetett sejtek és/vagy szövetek, illetve a belőlük származó utódsejtek a befogadó szervezetben kellő ideig életképesek maradjanak, és elkerüljék az immunrendszer esetleges támadásait. Bár az immunrendszer működésével kapcsolatos jelenlegi ismereteink alapján jogos feltételezni, hogy a saját szöveti sejtekből vissza- vagy átprogramozott iPSC-eket a szervezet jól tolerálja, a folyamat során olyan változások is bekövetkezhetnek, amelyek megváltoztatják a sejtek immunológiai sajátosságait, és így ezek a sejtípusok az immunológiai felismerés és az immunválasz célpontjaivá is válhatnak. Az iPSC-k *in vitro* vagy *in vivo* bevitelt követő esetleges instabilitása vagy adaptációja szintén hatással lehet az immunrendszer velük szemben adott válaszára, ami a sejtek funkcionális hatékonyságát és klinikai felhasználhatóságuk lehetőségeit is jelentősen befolyásolhatja. Az átültetett sejt- vagy szö-

vettípus hosszan tartó fennmaradásának legfontosabb feltétele az immunológiai tolerancia kiváltása és fenntartása anélkül, hogy az őssejtekre általánosan jellemző immunszuppresszív hatás a transzplantációt követően hosszú távú káros mellékhatásként jelentkezzen (Pick et al., 2012). Mivel az ESC-k, iPSC-k és MSC-k klinikai felhasználásának elsődleges célja bármely sejt- vagy szövetípus előállítására úgy, hogy az funkcióját megtartva, kilökődés nélkül visszaültethető legyen a befogadó szervezetbe, a tényleges kérdés az, hogy a vissza- vagy átprogramozásból adódó módosulások hogyan és mennyire befolyásolják az ESC-k és iPSC-k célzott funkcióit és/vagy biztonságos alkalmazását. Ennek megfelelően a pluripotens őssejtek és a belőlük származó utódsejtek sejtterápiás célú felhasználása immunológiai problémákat is felvet.

A legrégebben és leggyakrabban alkalmazott sejtterápia a csontvelő-átültetés, melyet elsődlegesen bizonyos hematológiai tumorerkezelésére alkalmaznak. Ez esetben a csontvelő-átültetés sikere a legmegfelelőbb adományozó (donor) megtalálásán múlik. Ennek akkor legkedvezőbb a kimenetele, ha van a fő hisztokompatibilitási génekben (MHC) azonos testvér, akinek sejtjeit a befogadó

(*recipiens*) teljes mértékben elfogadja. Amennyiben ez nem elérhető, közel hasonló eséllyel segíthet egy független, MHC-allotípusokban azonos szövet adományozó egyed is. Ezek elérhetősége – a nemzetközi donornyilvántartások utóbbi húsz évben elért jelentős fejlesztése ellenére is – nagyon korlátozott, különösen azok számára, akik nem gyakori genotípussal rendelkeznek. Így a szövet- és szervátültetések jelentős hányadában a regenerációt célzó beavatkozáshoz más genetikai háttérrel rendelkező, nem illeszkedő (nem kompatibilis) sejtek és szövetek felhasználására kényszerülnek. Ebben az esetben a beültetett idegen sejtek életképessége és funkcionális aktivitása csak az immunrendszer ellenreakcióinak gyógyszeres gátlásával érhető el, ami az immunrendszer hosszú távú legyengítésével jár (Li – Sykes, 2012).

Az utóbbi években a sejt- és molekuláris biológia robbanásszerű fejlődésének köszönhetően a csontvelő-átültetés alkalmazásának lehetőségei is tovább bővültek, és ezt a technikát ma már egyéb kórképek, például szolid tumorok, különböző autoimmun betegségek és öröklött immunhiányos állapotok kezelésére is kiterjesztették. A kutatások jelenlegi stádiumában azonban a saját szervezetből származó (autológ) sejtekkel vagy szövetekkel végzett személyre szabott orvoslás egyik fő akadályát a terápiás készítmények előállításának, standardizálásának és minőségi ellenőrzésének sokrétűsége, és ebből következően hosszú időtartama jelenti. Így érthető, hogy az ESC-vel, iPSC-vel és MSC-vel végzett kutatások iránya is a jól jellemzett, de más egyedből származó (allogén) terápiás készítmények széles körben alkalmazható *off-the-shelf* termékévé fejlesztésének irányába fordult. Ezt a koncepciót támogatja az ismert genetikai háttérrel rendelkező, jól jellemzett ESC-,

iPSC- vagy MSC-sejtek gyűjtése és sejtbankokban való tárolása is.

Az embrionális őssejtek, indukált pluripotens őssejtek és utódsejtjeik immunogenitásának háttere

Az átprogramozási kísérletek korai fázisában az előállított iPSC-sejtvonalakat az alkalmazott vizsgálatok (globális génextpressziós mintázat, DNS-metiláció, hisztonmódosulások, X-kromoszóma reaktiváció) alapján közel azonosnak találták az ESC-vel. Az elmúlt néhány év kutatási eredményei azonban azt igazolták, hogy a beültetett sejt vagy szövet immunválaszt kiváltó képessége (immunogenitása) kritikus jelentőséggel bír a sejt- vagy szövetterápia kimenetele szempontjából. Ennek hátterében az áll, hogy a szöveti sejtek részleges átprogramozása, az iPSC-k genetikai instabilitása és/vagy további differenciálódása olyan sejt típusokat is eredményezhet, melyek a beültetést követően a befogadó szervezetben kilökődési reakciót válthatnak ki. Így az iPSC-k klinikai felhasználási lehetőségeit jelentősen befolyásolja a felhasználandó sejtek és szövetek egyedi immunválaszt kiváltó képessége. Az ESC-kból és iPSC-kból differenciáltatott különböző típusú és funkciójú sejtek immunológiai tulajdonságaira és kilökődési hajlamára vonatkozó szisztematikus kutatások csak az elmúlt két évben, sokszor egymásnak ellentmondó eredmények közlésével indultak el. Jelentőségük éppen abban rejlik, hogy felhívták a figyelmet a kérdés fontosságára, és az ezzel kapcsolatos kísérleti, vizsgálati és megelőzési lehetőségek és módszerek esetleges előnyeire és korlátaira.

Az elmúlt évek kutatásai alapján egyértelművé vált, hogy iPSC-k genomikai és epigenetikai sajátágaikban jelentősen különbözhetnek az ESC-ktől. A 2010-től napjainkig

terjedő időszakban több közlemény számolt be a humán iPSC-k előállításával együtt járó genetikai és epigenetikai rendellenességekről. Emberi, nem differenciált iPSC-k, ESC-k és szöveti sejtek további átfogó, eltérő módszereken alapuló összehasonlító vizsgálata során nagyfokú változatosságot és jelentős programozási hibákat mutattak ki, amelyek a belőlük származó differenciált sejtekben is megtalálhatók voltak. Nagy felbontású, nukleotid polimorfizmusok kimutatásán alapuló analízis segítségével igazolták, hogy az ESC-kben nő a génduplikációk száma, iPSC-kben pedig a deléciók aránya. Kimutatták azt is, hogy az átprogramozás tumorszupresszor gének eltávolításához, hosszú távú tenyésztést követően pedig onkogének duplikációjához is vezethet, melyek száma a differenciációs folyamat során tovább növekedhet (Laurent et al., 2011). Egy másik tanulmányban azt találták, hogy korai iPSC-kben a 12. kromoszóma kétszerződése figyelhető meg, ami a sejtciklushoz kapcsolt gének számának növekedéséhez vezet, és fokozza az érintett sejtvonalak tumort kiváltó képességét (Maysnar et al., 2010). Az epigenetikai változások mellett az átprogramozáshoz kapcsolódó szomatikus mutációk eredetét és létrejöttét is vizsgálták, és igazolták a tumorasszociált gének számának növekedését, humán iPSC-kben pedig a magas mutációs terhelést, ami részben a fibroblaszt progenitor sejtekben már meglévő, részben az átprogramozást követően kialakult változásokból adódott össze (Gore et al., 2011). Az iPSC-k és ESC-k epigenomikai állapotának összehasonlító vizsgálata továbbá jelentős metilációs különbségeket és a megabázis méretű régiókban eltérő metilációs mintázatokat is mutatott. A metilációs térkép továbbá csak részleges átprogramozást jelzett, a hisztonmódosulásokban is különbségek mutatkoztak,

és mindezek a programozási hibák a differenciált sejtekben is megjelentek (Lister et al., 2011).

A *Nature* folyóiratban, 2011-ben közzétett tanulmány (Zhao et al. 2011) két eltérő egértörzsben, szövetazonos (autológ) és szövetidegen (allogén) kísérleti rendszerekben is vizsgálta az ESC-k és iPSC-k immunogenitását. Fekete (C57Bl/6) egerekben azt figyelték meg, hogy az ESC-kból képződő tumorok (teratómák) nem lökődtek ki, míg a drapp (129SvJ) egerekből származó allogén ESC-kból a gyors kilökődési reakció miatt ki sem fejlődtek a teratómák. A C57Bl/6 egerekből származó embrionális fibroblasztok retrovirális átprogramozása gyors kilökődéshez vezetett, míg a genomikai integrációval nem járó, epizomális átprogramozást követően szövetkárosodás, T-sejt infiltráció és a teratómák regressziója következett be. Ezek az eredmények arra utaltak, hogy az ESC-ktől eltérően az iPSC-k a befogadó szervezetben – még hasonló genetikai háttér esetében is – immunogének lehetnek. Ennek hátterében az iPSC-k akár kis hányadának megváltozott gén- és fehérjeszintű kifejeződése áll, ami jelentősen befolyásolhatja az adott iPSC-k aktuális tulajdonságait és terápiás felhasználási lehetőségeit.

Ezekkel az eredményekkel ellentétben, egy másik közleményben arról számoltak be, hogy a hét vizsgált iPSC- és öt ESC-sejtvonalból származó, terminálisan differenciált bőr- és csontvelői sejtek a több hónapos megfigyelési időszakban sem lökődtek ki, igazolva kismértékű immunogenitásokat (Araki et al., 2013). Ezek az új eredmények összességében azt igazolják, hogy az ESC-k és a belőlük differenciálódó sejtek, valamint az iPSC-k és utódsejtjeik egyedi, előre nehezen becsülhető tulajdonságokkal rendelkeznek, továbbá a vissza- és átprogramozáshoz kapcsolódó genomikai

és epigenetikai változások jelentősen befolyásolhatják a sejtek aktuális funkcionális aktivitását és immunológiai viselkedését is.

Az embrionális őssejtek, indukált pluripotens őssejtek és utódsejtjeik immunuszuppresszív funkciója

Az ESC-k, iPSC-ek és MSC-k a regeneratív medicina mellett az immunmodulációs sejterápiás eljárásoknak is ígéretes jelöltjei. E sejttípusok közös és jellemző sajátja az immunsejtek bizonyos funkcióit gátló képességük (immunuszuppresszió), ami a kilökődési reakció gátlására is felhasználható. Az allogén ESC-kból és iPSC-ekből származó sejtek immunmoduláló képességén alapuló sejterápiás lehetőségek elsődleges célja a transzplantációt követő, jelentős mellékhatásokkal járó immunuszuppresszív hatású gyógyszeres kezelések elkerülése. Bár a gátló hatás pontos mechanizmusa nem ismert, az ESC-k, iPSC-ek és MSC-k egyaránt képesek az allogén szövetek kilökődésének hatékony gátlására, ami a természetes immunitáshoz sorolható DC-k és NK-sejtek aktivitására, valamint a szerzett immunitást közvetítő T- és B-limfocitákra egyaránt kiterjed. E stratégiák kihasználásához a hematopoézis során folyamatosan fejlődő tolerogén dendritikus sejtek (DC) és a reguláló T-sejtek (Treg) tűnnek a legalkalmasabbaknak. E két sejttípus fejlődése a hematopoézis során szorosan kapcsolt, kölcsönös egyensúlyi szabályozás alatt áll, és meghatározó szerepet játszik az immunológiai tolerancia kiáltásában, fenntartásában és szabályozásában.

Az ESC-k nemcsak a CD4⁺-segítő T-limfociták osztódását, de azok életképességét és differenciálódásukat is jelentős mértékben befolyásolják. Ennek hátterében a T-sejtek osztódását biztosító IL-2 növekedési faktor mellett a gyulladást keltő citokinek (IL-1b,

TNF-a, IFN γ) és a végrehajtó (effektor) T-sejtek irányultságát szabályozó IL-12 és IL-10 citokinek közreműködését is igazolták. Mindezek ellenére a kutatási eredmények arra utaltak, hogy a gátló hatás kifejtéséhez elengedhetetlen a részt vevő sejtek között kialakuló közvetlen sejt-kontaktus. ESC-kben a granzyme-B enzim perforintól független szerepét is kimutatták, míg számos ismert, immunrendszerhez tartozó gátló molekula részvétele nem volt igazolható. Az MSC-k által közvetített, a T-sejtek életképességét és osztódását egyaránt gátló hatás során a közvetlen sejt-kölcsönhatások mellett az oldott faktorok közreműködése is feltételezhető volt. Érdekes megfigyelés, hogy mind az ESC-k, mind az MSC-k elősegítették a FoxP3⁺ szabályozó (reguláló) T-sejtek osztódását. Ezek az eredmények összességében arra utalnak, hogy a szuppresszív hatásért nem egy, hanem több mechanizmus együttes hatása felelős (Han et al., 2011).

A kilökődési reakció megelőzésének és szabályozásának lehetőségei

A kilökődési reakció elindításában a természetes és szerzett immunitás szinte minden folyamata részt vesz, közvetlen végrehajtói a szerzett (adaptív) immunválaszt közvetítő antigén-specifikus T-limfociták, mivel ezek a sejtek citotoxikus folyamatok elindítására is képesek, aktivációjuk szigorú kontroll alatt áll. A T-sejt-aktiváció első lépése az antigén felismerése a specifikus T-sejt-receptor (TCR) által. E folyamat során a testidegen sejt-/szövetfehérjék lebomlási termékeként megjelenő peptidok a fő hisztokompatibilizációs gén komplex (MHC) által kódolt membránfehérjékhez kötött formában teremtenek kapcsolatot a T-limfocitákkal. Ez a kölcsönhatás azonban önmagában nem elegendő a T-sejtek

osztódásának és végrehajtó sejtekké történő differenciálódásának kiváltásához. Ezt a lehetőséget a DC-k által kifejezett kostimulációs molekulák által közvetített második jel biztosítja. Ennek hiányában a sejtaktiváció megakad, funkcionális válaszképtelenség alakul ki, leáll a sejtosztódás, és szabályozó folyamatok indulnak el. Ezeket olyan, különböző szinten ható gátló fehérjék közvetítik, amelyekről igazolódott, hogy hosszú távon elősegítik az ESC-k és a csontvelői szövet (graft) megtapadását is. Ide sorolhatók azok a kostimulációt gátló molekulák, melyek kombinációját előzetesen, más irányú klinikai alkalmazások során már hatékonyan találták:

- az oldott citotoxikus T-limfocita-asszociált antigén-4 (CTLA-4-Ig);
- az anti-limfocita funkcióhoz kötött anti-gén-1 (anti-LFA-1);
- az anti-CD40-ligand (anti-CD40L).

E fehérjék kombinációja kostimulációt gátló hatást fejt ki, és elősegíti az ESC-k megtapadását. A munkacsoport további kísérleteiben érzékeny *in vivo biolumineszcencia imaging* módszert alkalmazva követte az egér és humán ESC-k kilökődésének hely- és időfüggő kinetikáját. Kutatásaihoz humán ESC eredetű teratóma sejtekből *in vivo* spontán differenciálódott sejtpopulációt és *in vitro* differenciáltott humán ESC eredetű endotél sejteket alkalmaztak. Megfigyeléseik szerint a nem differenciált sejtekhez képest mindkét differenciált sejttípusban nőtt az MHC-I fehérjék kifejeződése, és ezzel párhuzamosan a sejtek immunogenitása is. A három gátló fehérje kombinációjának rövid távú alkalmazása azonban szignifikánsan növelte az *in vivo* és *in vitro* differenciáltott ESC-k túlélését a nem kezelt egerekhez viszonyítva. A hatás mértéke a kilökődési reakció kiváltására képtelen (immunodeficiens) egértörzsből (NOD/

SCID) kimutatható graftok rövid túlélési idejével volt azonos, míg az immunuszuppresszív kezelés hiányában mindkét sejttípus rövid túlélési idejét igazolták. Az emberi csontvelő-átültetésnek megfelelő kísérleti modellben, amelynek során ugyanebben a kísérleti rendszerben csontvelői eredetű mononukleáris sejtek (BMMC) átültetését végezték, azt találták, hogy a nem kezelt egerekben a graft kilökődése tíz nap után, a kezeltékben csak száz nap után következett be (Pearl et al., 2011).

Ezek a kísérleti eredmények összességében azt igazolták, hogy a fehérvérsejtekben kifejeződő egyes, megfelelő kombinációban alkalmazott kostimulációs molekulák funkcionális gátlása előnyösen befolyásolja az egér és humán eredetű differenciált ESC-k, iPSC-k és differenciált utódsejtjeik megtapadását. Fontos eredmény volt, hogy a kostimuláció szintjén ható gátlószerek-kombináció rövid távon, a transzplantációt követően kettő, négy és hat napon át alkalmazva is hatékonyan bizonyult. Ez az eljárás a kontrollként alkalmazott, két eltérő hatásmechanizmusú hagyományos immunuszuppresszív szerhez hasonlítva (calcineurin gátló tacrolimus [TAC] és a *molecular target of rapamycin* [mTOR] gátlóként működő sirolimus [SIR] kezeléskor) lényegesen hatékonyabbnak bizonyult, amennyiben a naponta adagolt TAC/SIR-kezelés csak a 28. napig volt képes meghosszabbítani a graftok túlélését.

Összefoglalva: a szerzők humán allogén transzplantációnak megfelelő *in vivo* egérkísérleti rendszerben igazolták, hogy a humán és az egér ESC-k és iPSC-k a humán ESC-knek megfelelő kinetikával lökődnek ki, és a rövid távú immunuszuppresszió jelentősen csökkenti a folyamatot. A kostimuláció általi gátlás nem befolyásolta az ESC-k életképességét, proliferációját és teratómaképző képes-

ségét, és szisztémás citotoxikus hatás nélkül agtóta az allogén leukociták osztódását.

*Partenogenikus össejtek
a szívizom-helyreállításban*

A szívregenerációs stratégiák kulcsproblémája a szívizomsejtek megfelelő számának elérése, megfelelő minőségük és működőképességük biztosítása, és a sejtek bevitelét követő életképesség feltételeinek megteremtése. Egy új kutatási stratégián alapuló, jól tervezett komplex szövetregenerációs vizsgálatsorozat célja a szívizomszövet funkciójának hatékony helyreállítása volt, melyhez innovatív kísérletes modellt és eljárást (*engineered heart muscle* – EHM) alkalmaztak (Didié et al., 2013). A felhasznált ESC-k eredete és tulajdonságai is különlegesen voltak, amennyiben a kísérletekhez egyetlen szülőből származó (partenogenikus) össejtek (PSC), és ezekből *in vitro* differenciáltatott szívizomsejteket alkalmaztak.

A partenogenezis révén létrejött utódsejtek az *in vitro* megtermékenyítés nemkívánatos melléktermékei. Egy új, nemzetközi összefogásban készült tanulmány arról számolt be, hogy a PSC-k más pluripotens sejtekhez (ESC-k és iPSC-k) hasonlóan önmegújító képességgel rendelkeznek, és *in vitro* körülmények között klonálisan osztódnak. *In vivo* azonban az embrionális és extraembrionális fejlődés a „lenyomat” (*imprinted*) gének megváltozott kifejeződése miatt sérül. Ennek ellenére a blasztocitából olyan pluripotens össejtek izolálhatók, melyek differenciálódása a szívizomsejt fejlődésének irányába terelhető, és a regenerációs medicina számára felhasználható, működőképes szövetek előállítását teszi lehetővé. Mivel a PSC-k a szövetkilökődésért felelős MHC-allélek csupán egyetlen készletét hordozzák (azonos haplotípus), az allogén sejterápiás eljárások alkal-

mazásához különlegesen előnyös sajátágokkal rendelkeznek. Ezt támasztották alá azok a kísérletes eredmények, melyek alapján a PSC-alapú allo-graftokat a rokon és a nem rokon befogadó szervezetek (egerek) egyaránt elfogadták. A jól tervezett állatkísérletben a PSC-k olyannyira alkalmazkodtak a befogadó szervezet környezetéhez, hogy elektronikus, morfológiai és funkcionális sajátágaik alapján nem voltak elkülöníthetők a befogadó szervezet szívizomsejtjeitől. Megfelelő *in vivo* körülmények között a PSC-kből differenciálódó szívizomsejtek az érett sejtekre jellemző intracelluláris kalciumszintet szabályozó funkcióval is rendelkeztek.

Az eljárást jelentősen könnyíti, hogy a peteérés elmaradása vagy a sperma hiánya miatt nem végrehajtható *in vitro* megtermékenyítés után a petesejtekhez való hozzáférés lehetősége nem korlátozott, valamint a PSC-k előállítása kiemelten jó hatásfokkal végezhető. Ezek az előnyös tulajdonságok továbbá lehetővé teszik nagyszámú, haploidentikus össejtminta gyűjtését is, aminek kiemelt jelentősége lehet az allogén sejterápiás eljárások körének szélesítésében, miközben reális lehetőséget kínál a terápiás sejtbankok létrehozására is. Így az MHC-haplotípus-azonos PSC-k további felhasználása a kiválasztott donorszervezetekben viszonylag kisszámú petesejtdonor hozzáféréssel is megoldható. *In silico* adatok alapján ~100 MHC-haplotípus-azonos sejt vonal egy százmillió populációban a potenciális recipiensek több mint 90%-a számára kínálhat terápiás lehetőséget és immunuszuppresszív terápia nélküli kezelést.

Kulcsszavak: *pluripotens össejt, epigenetikai változás, immunogenitás, kilökődési reakció, immunuszuppresszió, pluripotens össejt bank, klinikai alkalmazás*

IRODALOM

- Araki, Ryoko – Uda, M. – Hoki, Y. et al. (2013): Negligible Immunogenicity of Terminally Differentiated Cells Derived from Induced Pluripotent or Embryonic Stem Cells. *Nature*. 7435, **494**, 100–105.
- Didié, Michael – Christalla, P. – Rubart, M. et al. (2013): Parthenogenetic Stem Cells for Tissueengineered Heart Repair. *The Journal of Clinical Investigation*. 66854, DOI: 10. 1172/Jci66854
- Gore, Athurva – Li, Z. – Fung, H-L. et al. (2011) Somatic Coding Mutations in Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Nature*. 7336, **471**, 63–67.
- Han, Kyu H. – Ro, H. – Hong, J. H. – Lee, E. M. et al. (2011): Immunosuppressive Mechanisms of Embryonic Stem Cells and Mesenchymal Stem Cells in Alloimmune Response. *Transplant Immunology*. **1**, **25**, 7–15.
- Laurent, Louise C. – Ulitsky, I. – Slavin, I. et al. (2011): Dynamic Changes in the Copy Number of Pluripotency and Cell Proliferation Genes in Human ESCs and iPSCs during Reprogramming and Time in Culture. *Cell Stem Cell*. **1**, **8**, 106–108.

- Li, Hao W, – Sykes M. (2012): Emerging Concepts in Haematopoietic Cell Transplantation. *Nature Reviews Immunology*. **6**, **12**, 403–416.
- Lister, Ryan – Pelizzola, M. – Kida, Y. S. et al. (2011): Hotspots of Aberrant Epigenomic Reprogramming in Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Nature*. 7336, **471**, 68–73.
- Mayshar, Yoav – Ben-David, U – Lavon, N. et al. (2010): Identification and Classification of Chromosomal Aberrations in Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell*. **4**, **7**, 521–531.
- Pearl, Jeremy I. – Lee, A. S. – Leveson-Gower, D. B. et al. (2011): Short-term Immunosuppression Promotes Engraftment of Embryonic and Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell*. **3**, **8**, 309–317.
- Pick, Marjorie – Ronen, D. – Yanuka, O. et al. (2012): Reprogramming of the MHC-I and Its Regulation by NFKB in Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells*. **12**, **30**, 2700–270.
- Zhao, T. – Zhang, Z. N. – Rong, Z. – Xu, Y. (2011): Immunogenicity of Induced Pluripotent Stem Cells. *Nature*. 7350, **474**, 212–215.

