

Célzott őssejt-terápia: új utak a rákgyógyításban

Szerző: Kis Ibolya, Szabó Bálint és Szomorkovits Szilárd  **Témavezető:** Dr. Szilák László

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar

A Z ŐSSEJTEKET többféleképpen csoportosíthatjuk: embrionális őssejtek (teljesen *totipotentek*, minden sejt, szövet, szerv kidifferenciálható); magzati őssejtek (*pluripotentek*, testi sejtek, szövetek, szervek differenciálhatók); felnőtt őssejtek (haemopoetikus őssejtek *multipotentek*, de pl. a szatellita, keratinocita sejtek *unipotentek*).

Az őssejt terápiának számos akadálya van terápiás alkalmazásokban. Szemben a közhi-delemmel szaporíthatóságuk korlátozott: magzati és a felnőtt őssejt típusok legtöbbje nem szaporítható olyan mértékben, hogy terápiás értékük legyen. Továbbá felmerülnek az immuno-génításból eredő problémák: Az embrionális őssejtek gyakorlatilag nem, a köldökvér őssejtek közepesen, míg a felnőtt őssejtek erősen immunogének.

Azonban a legfontosabb ellenérv, hogy az őssejtek átdifferenciálódási képessége a mai napig nem nyert reprodukálhatóan bizonyítást. Alkalmazásuk esetén megoldandó probléma, a nem differenciálódott, pluripotens őssejtek eltávolítása, mivel ezek embrionális tumorokat hozhatnak létre, ha a páciens szervezetébe jutnak.

Az egyik felnőtt őssejt típus, a mezenhimális jól szaporítható, heterogén sejtpopulációt formál és a már létező daganatokhoz vándorol, növelve annak mértékét, de nem formál új tumorgócokat.

A tumor növekedés, és fennmaradás feltétele, hogy a tumor csatlakozzon a vérér hálózathoz. A véredény-képződés (*angiogenezis*) gátlásával a tumor növekedés gátolható, szerencsés esetben visszafordítható. Az angiogenezis természetes gátlószere az *angiostatin* (a fibrinolízis elsődleges enzimének a plazminogénnek a fibrin kötő moduljai). Az angiostatin a plasminogén 1-3 kringle struktúrája. Terápiás alkalmazását rövid életideje, költséges ipari előállítása hátráltatja.

Célkitűzésünk, hogy létrehozzunk olyan molekulát, ami *in vivo* termeli az angiostatint. A probléma lehetséges megoldása, hogy hozzunk létre egy olyan proteáz-kringle *chimerát*, amely exportálódik a sejtekből, és aktiválás után autokatalízissal elhasítja a kringle struktúrákat felszabadítva az angiostatint. Ezzel transzformálva a mezenhimális őssejteket olyan eszköz lesz a kezünkben, hogy a molekulánkkal transzformált sejtek a tumoros gócokhoz vándorolnak és *in situ* megtermelik az angiostatint gátolva a növekedést.

Anyagok és módszerek. Izolált plazminogén génről PCR technika alkalmazásával sokszorozzuk a kringle struktúrákat, majd az izolált proteáz génhez fuzionáltatjuk. A molekulatervezésekor figyelembe vesszük az eukarióta génszabályzás sajátosságait.