

CSOMAGKÜLDŐ SZOLGÁLAT A SEJTJEINK KÖZÖTT

Ahogy mi sem mindig elégszünk meg azzal, hogy távoli ismerőseinket – akiket nem áll módunkban meglátogatni – telefonon vagy levélben keressük, hanem mondjuk karácsonyra egy-egy ajándékcsomaggal is szívesen meglepnénk őket, ugyanúgy létezik egy speciális, sejtek közötti „csomagküldő szolgálat” is az idegi és a hormonális szabályozás mellett. Bár a tudomány még csak most kezdi feltárni, hogy mit és miért küldenek a sejteink ezekben a csomagokban, vizsgálatuk révén már most sokkal közelebb kerültünk számos betegség kialakulási módjának megértéséhez, korai diagnózisához vagy akár gyógyításához is.

2. rész

Egy többsejtű szervezet működéséhez elengedhetetlenül szükséges az azt felépítő egyedi sejtek tevékenységének nagyon pontos összehangolása. Régóta ismert az is, hogy milyen alapvető szerepet játszik ebben az irányítási folyamatban az idegrendszer, a hormonális rendszer vagy éppen a citokinek hálózata. Miközben a tudomány egyre közelebb került ahhoz, hogy megértse ezeknek az alapvető rendszereknek a működését, kiderült, hogy teljesen észrevétlen maradt egy legalább ennyire alapvető kommunikációs folyamat.

Pedig sokan leírták az extracelluláris vezikulák jelenlétét elektronmikroszkópos felvételeken, csak mindenki másként hivatkozott rájuk. A sejtek közötti teret kitöltő kötőszöveti fehérjékhez – az extracelluláris mátrixhoz – tapadt extracelluláris vezikulákat például mátrix-vezikuláknak hívták, míg a virológusok hiányos, üres vírusokként írták le őket. Az egyik első megfigyelés, ami az extracelluláris vezikulákat biológiai aktivitással ruházta fel, Peter Wolf nevéhez köthető. Már 1967-ben leírta, hogy a „véralvadást serkentő hatású” véralvadást serkentő hatású. Mégis, az extracelluláris vezikulák igazi jelentőségét csak az ezredforduló környékén ismerte fel a tudomány.

Az extracelluláris vezikulák segítségével történő kommunikáció nem merül ki a egyszerű sejtfelületi receptorokhoz való kapcsolódásban. Úgy tűnik ugyanis, hogy mind az extracelluláris vezikulák felszínén jelenlévő fehérjék, mind a belsejükben található nukleinsavak – elsősorban RNS-molekulák – átkerülhetnek a befogadó sejtre, és annak működését jelentősen befolyásolhatják. A vezikulafelszínén egymáshoz közel elhelyezkedő ligandok ráadásul a kapcsolódó receptorokra fizikai erőhatást is képesek kifejteni; akár olyan összetett információkat is továbbítva, amire eddigi ismereteink szerint csak két sejt közvetlen kapcsolata lenne képes.

Ezt ki is használja például az immunrendszerünk a szervezetbe behatoló kórokozókból származó antigének bemutatása során. Ha az a néhány antigén-bemutató sejt, amelyik valóban találkozott a kórokozóval, megfelelően preparált állapotban – MHC-komplexhez kötve – elhelyezi az antigén egy darabját extracelluláris vezikulákon, akkor a csomagküldő szolgálat révén olyan antigén-bemutató sejtek is figyelmeztethetők az immunrendszer többi sejtjét a kórokozó jelenlétére, melyek nem is kerültek vele közvetlen kapcsolatba.

Még nagyobb jelentősége lehet az összejutás szempontjából egy extracelluláris vezikulák által közvetített szabályo-

zási folyamatnak. A közelmúltban ugyanis számos váratlan megfigyelést tettek az őssejtterápiával kapcsolatban. Az egyik legmeglepőbb ezek között, hogy bizonyos esetekben sem a beültetett őssejtek, sem azok utódsejtjei nem voltak megfigyelhetők a regenerálódó szövetben. A szövetek helyreállítása tehát nem annak volt köszönhető, hogy a beültetett őssejtekből keletkező új sejtek foglalták el a megsemmisült saját sejtek helyét, hanem az őssejtek „csak” segítettek a szervezet saját sejteinek a regenerációban. Ez a jelenség nehezen lenne értelmezhető egy két oldott jelátvivő molekula hatásával. Olyan komplex információcsomagok azonban, mint amilyenek az extracelluláris vezikulák, már képesek lehetnek akár a szöveti regeneráció bonyolult folyamatát is segíteni.

Szintén nagyon tanulságos lehet, ha megpróbáljuk kifürkészni, milyen csomagokat küldözgetnek a szervezetben a tumoros sejtek. Megfigyelték ugyanis, hogy a tumoros sejtek jóval több extracelluláris vezikulát termelnek, és ez bizonyos esetekben a betegek vérében a keringő extracelluláris vezikulák számának emelkedésében is tükröződik. Az ily módon feleslegben termelt vezikulák felszínén megtalálható például egy olyan – normális esetben egy növekedési faktor receptoraként szolgáló – fehérje, ami a tumorsejtben létrejött mutáció révén

növekedési faktor hiányában is aktív. Ez a fehérje aztán extracelluláris vezikulák révén átkerülhet az egyébként genetikai mutációval nem rendelkező, egészséges sejtekre is, és így azokat is korlátlan szaporodásra bírhatja. Persze egyáltalán nem biztos, hogy a tumorsejteknek ezzel a környező sejtek osztódásának serkentése a „célja”. Logikus feltételezés az is, hogy a tumorsejtek így szabadulnak meg ettől a felesleges mennyiségben ter-

tozások megbújnak a környező szövetben, rendkívül ígéretes körülmény, hogy már az ilyen kis számú rendellenes sejt által termelt extracelluláris vezikulák is hozzáférhetőek a sejteket körülvevő testfolyadékok vizsgálatával.

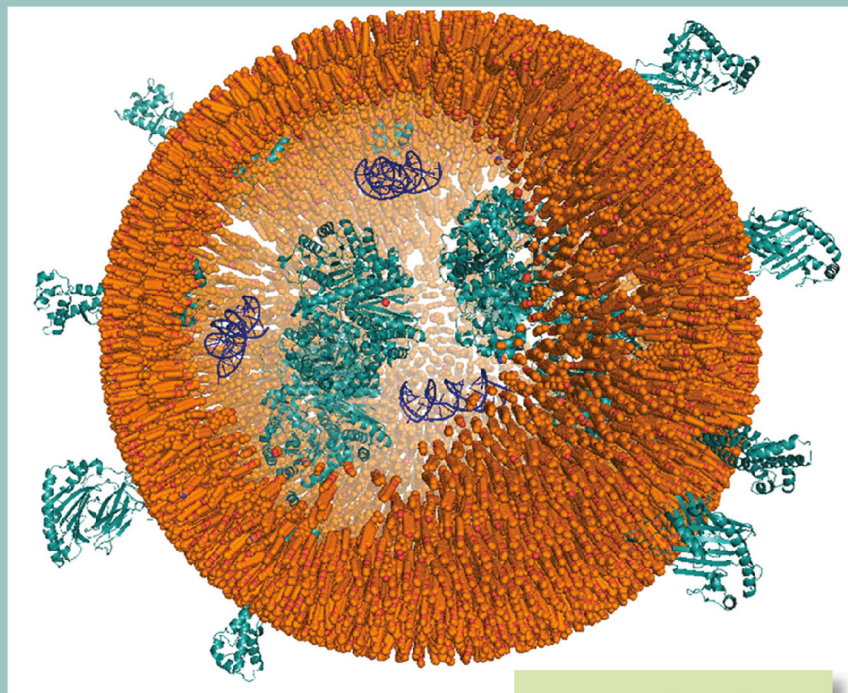
A daganatos megbetegedések mellett ismét egyre nagyobb kihívást jelentenek a fertőző betegségek, ezek között is olyan élethosszig tartó gondozást igénylő vírusfertőzések, mint a HIV-fertőzés

ban, akkor miért ne rejthetnénk mi is hasznos gyógyszermolekulát a csomagokba? Az extracelluláris vezikulák segítségével ugyanis elvileg azt is el tudnánk érni, hogy megfelelően „megcímezze a csomagokat”, csak azok a sejtek vegyék fel a gyógyszermolekulákat, amikre hatni akarunk. Ez nagyban csökkenthetné a mellékhatások számát, egyidejűleg pedig a terápia hatékonyságát is, hiszen például nem pazarolnánk el a citosztikumot az ártatlan háms sejtek megölésére, hanem mind a tumoros sejtekbe juthatna. További előnye az extracelluláris vezikuláknak, hogy a belsejükbe csomagolt hatóanyagot elrejtik az immunrendszer elől is, így nagyobb méretű, immunogén anyagok – például terápiás fehérjék – alkalmazását is biztonságosabbá tehetik.

A nagyméretű, komplex szerkezetű terápiás hatóanyagok kapcsán végül érdemes megemlíteni a génterápiás vektorokat is. Ezekről azt várjuk, hogy meghatározott sejtekbe segítsenek bejuttatni egy adott gént, ami ott nem megfelelően működik. Ilyen vektorok például egyes vírusok is lehetnek. Érthető módon azonban, a terápiás vírusok számos biztonságossági kérdést felvetnek. A fertőzőképesség megfelelő kontrollja mellett a vírusok immunogenitása jelenti a legnagyobb problémát, hiszen az immunrendszer többek között pont arra specializálódott, hogy a vírusokat és a fertőzött sejteket elpusztítsa. Erre lehet megoldás, ha a megfelelően átalakított vírusokat exoszómákba csomagolják, és így próbálják elrejtetni az immunrendszer elől. Ilyen vírus-exoszómák, „vexoszómák” létrehozása jelentősen hozzájárulhat a még biztonságosabb génterápiás módszerek megalkotásához.

A sejtek közötti csomagküldő szolgálat létezésének felfedése tehát az élettudományok majdnem minden területét érintheti és eddig nehezen magyarázható jelenségeket helyezhet új megvilágításba. A gyógyításra legnagyobb hatással a diagnosztika területén lehet, hiszen a daganatos betegségek korai diagnózisa kiemelkedő jelentőségű a betegek prognózisa szempontjából, és talán a nem túl távoli jövőben már a kórházi gyakorlatban is elérhetőek lesznek extracelluláris vezikulákat vizsgáló diagnosztikai tesztek bizonyos tumorok esetén.

SZABÓ G. TAMÁS



Egy exozóma elméleti modelljének ábrázolásán látható, hogy a fehérjék mellett RNS-t (sötétkék) is szállítanak

melt, állandóan aktív fehérjétől, mielőtt annyi felhalmozódna, ami katasztrofális mértékben akadályozná a tumorsejt egyéb életműködéseit. Ugyanígy megszabadulhatnak a tumorsejtek extracelluláris vezikulákba „csomagolással” azoktól a jellegzetes tumor-antigénektől, ami alapján az immunrendszer megtámadhatná őket.

A daganatos megbetegedések korai diagnosztikájához még közelebb vihet, hogy nem csak az extracelluláris vezikulák száma, hanem a bennük található örökítőanyag összetétele is jellegzetes változást mutat. Bizonyos daganattípusokra igen jellemző lehet egyes mikroRNS-ek feldúsulása, vagy éppen endogén retrovírusok megjelenése a keringő vezikulákban. Mivel a korai diagnosztika egyik legnagyobb kihívása, hogy a még nem is látható méretű, viszonylag kevés tumoros sejtből álló elvál-

vagy a hepatitis C vírus hordozása. Az említett vírusokra jellemző, hogy számos egyéb, emberi megbetegedést okozó vírussal – például az influenza vagy a herpeszvírusok – együtt, fehérjeburkukon kívül még egy lipidmembránból álló köpennyel is rendelkeznek. Érdekes módon ennek a köpenynek a kialakulása ugyanazokat a fehérjekomplexeket veszi igénybe, amik az extracelluláris vezikulák kialakulásához szükségesek. Mintha a vírusok egy része „potyautas-ként” használná ki az extracelluláris vezikulákat.

Ha felmerül annak a lehetősége, hogy bizonyos vírusok egyszerűen kihasználták a sejtek csomagküldő rendszerét, és saját magukat rejtették el a csomagok-