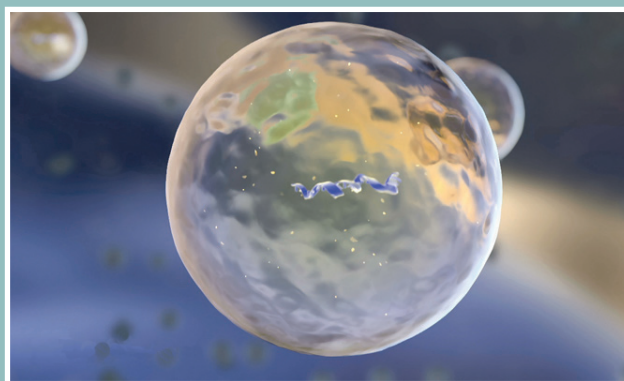


ÚJ LEHETŐSÉGEK A RÁKDIAGNOSZTIKÁBAN

Az evolúció során létrejött soksejtű élőlények egyik jellemzője az, hogy a szervezetüket alkotó szövetek eltérő alaki és működésbeli jellegeket mutatnak. A többsejtű lét egyik kulcsfontosságú eleme, hogy a sejtek megosztják a különböző funkciókat egymás között. Ahhoz, hogy a sejtek végleges pozíciójukat és szerepüket elnyerjék a szervezetben, hatékony kommunikációs mechanizmusokat kellett kiépíteniük.

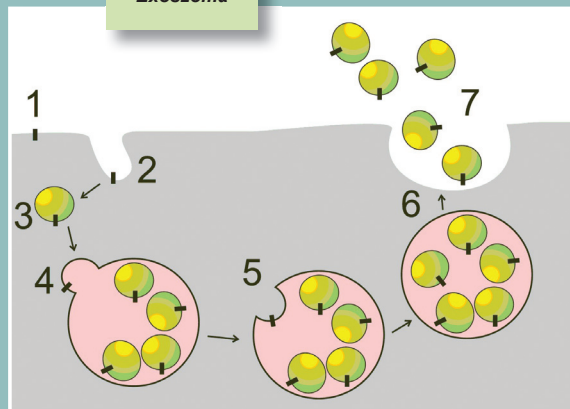


Ezen kommunikációs mechanizmusok a sejtek differenciálódása mellett nagyban hozzájárulnak ahhoz, hogy a kialakult szervezet összehangoltan, koherens egésként működjön. Természetesen az egymástól függetlenül élő egysejtű szervezetek körében is megfigyelhető hasonló kommunikációs forma: számos baktérium reagál valamilyen válasszal az egymástól érkező kémiai jelekre, melynek hatására a baktérium például megváltoztathatja az irányát, vagy antibiotikumot termelhet. Ezt a folyamatot *quorum sensing*-nek hívják.

A soksejtű szervezetek sejtek közötti kommunikációjáról nagyon sokáig azt feltételezték, hogy csupán direkt sejt-sejt kapcsolaton keresztül, vagy szolubilis (véráram útján keringő) faktorok – mint például hormonok – közvetítésével történhet. Azonban az 1980-es évektől a sejtek között is meglévő kommunikációs mechanizmusnak ismerték fel azt is, amikor a kémiai jeleket az extracelluláris vezikulumok szállítják.

Az extracelluláris vezikulumok tulajdonképpen sejten kívüli, de sejt-hártyával körülhatárolt, kisméretű, buborékhoz hasonló részecskék, melyeket megkülönböztetnek méretük és kialakulásuk szerint: ilyenformán beszélhetünk exoszómákról (30–100 nm), mikrovezikulumokról (100 nm–1 µm) és apoptotikus testekről (1 µm–5 µm). Kialakulásuk módja változatos, egymástól eltérő, azonban mind egyik útvonal ered-

Exoszóma



ményeként az extracelluláris vezikulumokat körülhatároló sejt-hártya az őket kibocsátó donorsejt sejt-hártyájából képződik: például – mikrovezikulumok esetén – a donor-

sejt sejt-hártyájának kitéremkedésével (bimbózásával) és leválásával (fissziójával) jön létre.

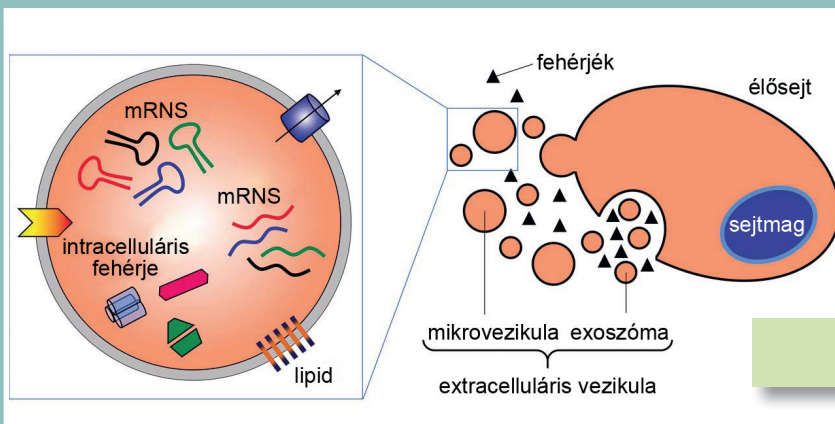
Máig nem tisztázott az extracelluláris vezikulumok szervezetben betöltött összes szerepe, valamint azon mechanizmusok, melyekkel eleget tesznek élettani funkcióiknak. Az eddigi aktív kutatások eredményeként általánosságban elmondható, hogy az extracelluláris vezikulumok tartalmukat a célsejtbe juttatva képesek annak működését megváltoztatni. Az exoszómák például a célsejtek sejt-hártyájával egyesülhetnek, így képesek a távoli sejtekben zajló biokémiai folyamatok befolyásolására. Ha a donorsejtből származó RNS-molekulák (exoszómális „shuttle” RNS, vagy esRNS) jutnak exoszómákkal a célsejtbe, annak fehérjetermelése potenciálisan megváltozik. Hasonló mechanizmussal az immunrendszer egyes sejtjeiből, mint például az ellenanyagokat termelő B-limfocitákból származó extracelluláris vezikulumoknak szerepe lehet az immunválasz közvetítésében a patogének és a tumorok irányába.

Ez a mechanizmus megfordítva is igaz: az extracelluláris vezikulák termelését és azok donorsejtől származó tartalmát befolyásolhatják más sejtekből érkező jelmolekulák vagy az őket körülvevő külső környezet. M. Feldmann és R. Maini 2001-ben végzett kutatásai igazolták ezen feltevést: az alacsony oxigénellátottságnak kitett tumorsejtek (hypoxiás állapot) az oxigénszegény környezethez úgy alkalmazkodtak, hogy olyan speciális jelmolekula tartalmú exoszómákat bocsátanak ki, amelyek elősegítik az áttétek képződését a tumorsejtek számára ideálisabb környezetben.

2010-ben számos kutató közös és egymástól független, az extracelluláris vezikulák áttétképződésben betöltött szerepére irányuló kutatásai-

ből származó vezikulák gátolhatják a dendritikus sejteket is. Ha egy dendritikus sejt „észrevesz” egy rákos sejtet, „elkapja a molekuláit”, és elviszi a T-sejteknek, akik felismerve a molekulát elkezdhetnek küzdeni a daganat ellen. A dendritikus sejtek a szervezetben monocitákból fejlődnek, azonban egyes mikrovezikulumok ezt az átalakulást megakadályozzák, ellehetlenítve ezzel azt, hogy bemutathassák a tumorsejtről származó molekulát a T-sejteknek.

Az extracelluláris vezikulumok rákban betöltött szerepét jobban megismerve felmerült a hozzájuk kapcsolódó terápiás és diagnosztikai eljárások lehetősége is. A diagnosztikai módszer alapjául a véráramban cirkuláló tumorsejtekből származó



nak eredményei igazolták, hogy a tumorsejtekből származó vezikulák képesek olyan módon megváltoztatni az egészséges sejteket és környezetüket a különböző fehérje és miRNS- (mikro-RNS) molekula tartalmuknál fogva, hogy a tumor számára kedvező környezetet teremtsen, elősegítve ezzel az áttétképződést. További eredmények azt is alátámasztották, hogy például a mikrovezikulumok tartalma fontos tényező az angiogenezisben, azaz a daganatot tápláló véredények kialakításában. A sejthalált kiváltó molekulatartalmuknál fogva képesek egyes immunsejtek, mint például a citotoxikus T-sejtek programozott sejthalálának elindítására, gátat szabva ezzel az immunrendszer hibátlan működésének. A rákos sejtek-

extracelluláris vezikulák szolgálnak. A folyadékbiopszia nevű eljárásban a vérből vett mintában a rákos sejtekből származó extracelluláris vezikulák, valamint a belőlük származó molekulák (fehérjék, DNS- és RNS-molekulák) minőségi és mennyiségi vizsgálata történik. Maximilian Deihn, a Stanford Egyetem professzora szerint az eljárás előnye a ma széles körben használt másféle biopszia-eljárásokkal szemben az, hogy elegendő lenne egyetlen vérvétel, és korai fázisban felfedezhetőek lennének a tumoros elváltozások. A betegség lefolyásának követését, a terápia hatékonyságának vizsgálatát pedig a gyakori mintavétel tenné lehetővé. Deihn és munkatársai kifejlesztettek egy CAPP-Seq elnevezésű módszert,

amely a vérmintában extrém alacsony koncentrációban lévő rákos, mutáns DNS kimutatására alkalmas. Az eredmények biztatóan hatnak a további kutatásokra, hiszen a 2-es vagy magasabb stádiumú nemkissejtes tüdőrákos betegek mindegyike, illetve az 1-es stádiumúak mintegy 50 százaléka felismerhetővé vált.

Kemoterápiás kiegészítő lehetőségként szolgálhat továbbá a Torinói Egyetemen Stefania Bruno és munkatársai által kifejlesztett eljárás, amely során egészséges szövetek sejtjeiből lefűződő mikrovezikulumokat, vagy ezekből származó miRNS molekulákat tumoros sejtekbe juttatnak vissza. Ezáltal – az általuk használt preklinikai rákmodellben – vissza lehetett fordítani a daganat növekedését.

A diagnosztikai módszer és a fentebb említett kiegészítő terápia kezdeti sikerei ellenére azonban az eljárások sok tekintetben fejlesztésre szorulnak. Azonban, ha sikerülne a különféle módszereket standardizálni, illetve pontosságukat és megbízhatóságukat növelni – ami a haladási tendenciával a közeljövőben megvalósulhat – akkor a klinikumban rendszerűen alkalmazott rákterápiás eljárássá válhatnak.

BUKVA MÁTYÁS