

Az őssejtterápia jelenlegi és a közeljövőben várható lehetőségei a szemészetben

ALBERT RÉKA DR.¹, SZABÓ DÓRA DR.¹, VERÉB ZOLTÁN DR.¹, PETROVSKI GORAN DR.^{1,2}

¹Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szegedi Tudományegyetem, Szemészeti Klinika, Szeged (Igazgató: Prof. Dr. Facskó Andrea, egyetemi tanár)

²Centre of Eye Research, Department of Ophthalmology, Oslo University Hospital, University of Oslo, Oslo, Norway (Igazgató: Prof. Dr. Goran Petrovski, egyetemi tanár)

A szem az egyik legfontosabb érzékszervünk, a látás pedig az életminőséget jelentősen befolyásoló tényező. A WHO 2012-es adatai szerint a világon 285 millió látáskárosult ember él, amelyből 39 millióan vakok. Minden igyekezetünk ellenére számos látáskárosodáshoz vezető betegségnek egyelőre nincs definitív terápiája. Ezek a betegségek jelentős terheket jelentenek mind az egyén mind a társadalom számára. Az utóbbi évtizedekben az őssejtekkel kapcsolatos kutatások száma robbanásszerűen megemelkedett és ennek eredményeképpen nem várt távlatok nyíltak meg az orvostudomány számára.

Jelen összefoglaló célja betekintést nyújtani az őssejtek szemészeti felhasználhatóságába, a terápiás célpontok, folyamatban lévő klinikai vizsgálatok bemutatása természetesen az alapfogalmaktól indulva.

Present and future prospects in stem cell therapy in ophthalmology

The eye is one of the most important sensory-organs and vision significantly affects the quality of life. According to the World Health Organization's database, there were 285 million visually impaired people worldwide in 2012, out of which 246 million had low vision and 39 million were blind. Despite many attempts, most of the diseases leading to blindness have no definitive treatment yet. These diseases give significant burdens for both individuals and society. Due to the explosive increase of stem cell research in the last decades, numerous unexpected prospects for medicines have been revealed.

The aim of this article is to summarise the possibilities of stem cell therapy related to ophthalmology, highlight the therapeutic possibilities and discuss ongoing clinical trials from basic definitions and beyond.

KULCSSZAVAK

embrionális őssejtek, indukált pluripotens őssejtek, cornea, retina, RPE, trabeculum, őssejtek, sejtterápia

KEYWORDS

embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells, cornea, retina, RPE, trabeculum, stem cells, cell therapy

ŐSSEJTEK

Az őssejtek olyan differenciálatlan sejtek, amelyek képesek önmaguk változatlan formában való fenntartására (önmegújítás) valamint differenciációval speciális sejtek/szövetek létrehozására (differenciációs potenciál). Az őssejteket a nemzetközi szakirodalom „stem” azaz „törzs” sejtnek nevezi, amely a fa-

törzsrre, illetve családfa szavakra utal.

Differenciációs potenciál mértéke szerint a sejteket több csoportba sorolhatjuk: a legnagyobb differenciációs potenciállal rendelkeznek (azaz gyakorlatilag bármivé tudnak differenciálódni, akár extraembrionális akár embrionális szövétté) a totipotens sejtek. A totipotens sej-

tekhez képest egyre „elkötelezettebbek” és egyre kisebb differenciációs potenciállal rendelkeznek a pluripotens, multipotens, unipotens sejtek, a sor végén pedig a (terminálisan) differenciált sejtek állnak.

A totipotens sejtek az egész szervezet, mi több extraembrionális szövetek létrehozására is képesek, pl.

megtermékenyített petesejt. Az embrionális őssejtek, amelyek mindhárom csíralemez kialakítására képesek, pluripotensek. A multipotens őssejtek már valamivel differenciáltabbak a pluripotens sejteknél: sok, de nem mindenféle testi sejt létrehozására képesek, pl. hematopoetikus őssejtek, amelyből a vér alakos elemei képződnek. Az unipotens sejtek pedig csak egy speciális sejtípus létrehozására képesek, pl. limbális őssejtek, amelyből a cornea epithelsejtjei képződnek (1).

Az őssejteket három csoportba sorolhatjuk: embrionális őssejtek, felnőtt szöveti őssejtek, illetve indukált pluripotens őssejtek (1. ábra).

Embrionális őssejtek (embryonic stem cells, ESC)

A humán ESC-eket az in vitro fertilizáció során beültetésre nem kerülő megtermékenyített petesejtkekből hozzák létre, a donor írásos beleegyezését követően. Blasztociszta állapotban a belső sejtötegéből izolált sejtek sejt kultúrában való tenyésztésével nyerhetők ESC-koloníák, amelyek megfelelő körülmények között végtelen számú osztódásra képesek, illetve mindhárom csíralemez sejtjeivé képesek differenciálódni (azaz pluripotensek!). 1981-ben sikerült először korai egér embriókból ESC-eket izolálni, majd 1998-ban *James Thomson* izolált először emberi ESC-eket (2).

Kezdetben az embrionális sejtek megtapadását és táplálását elősegítő egér fibroblaszt – ún. „etető”

azaz feeder – sejtrétegen tenyésztették az ESC-eket, azonban ma már feeder sejtek nélkül is lehetséges mindez, kiküszöbölve ezzel vírusok és más makromolekulák ESC-be való átjutását (3, 4).

Számos jogi és etikai vita miatt azonban több országban törvény tiltja az embriókkal és embrionális őssejtekkel való kísérletezést.

Felnőtt szöveti őssejtek vagy progenitor sejtek (progenitor cells, PC)

A szöveti őssejtek egy adott szöveten/szerven belüli differenciálatlan sejtek, amelyek képesek önmegújításra, valamint differenciálódni az adott szövetre/szervre jellemző egy vagy többféle specifikus sejté (multi- vagy unipotensek!). Számos szervben/szövetben fedeztek fel PC-t, köztük a csontvelőben, bőrben, fogban, béltraktusban, de az agyban és a szemben is.

Általánosan elfogadott észrevétel, hogy a PC-k az adott szöveten belül kismennyiségben, egy speciális mikro környezetben ún. niche-ben találhatóak, és ott akár hosszú időn át nem osztódnak (quiescent-csendes sejt) míg szükség nincs a szövet fenntartásához (betegség vagy sérülés kapcsán) további sejtekre. Vannak azonban olyan szövetek (pl. bél, bőr, limbus) ahol a PC-k folyamatosan osztódva biztosítják a szöveti regenerációt az egyed teljes élete során.

In vitro körülmények között a PC-k csak korlátozott mértékben szaporíthatók, ennek oka részben a prog-

ramozott élethossz (telomer hossz), illetve a speciális mikro környezet hiánya.

Napjainkban az őssejt-terápia túlnyomórészt PC-eket használ, a leginkább elterjedt a mezenchimális őssejtek (mesenchymal stem cells, MSC) használata.

Definíció szerint a MSC-k olyan őssejtek, amelyek képesek csont, zsír és porc létrehozására, képesek műanyag tenyésztőedényhez kitapadni és bizonyos sejt felszíni fehérjéket kifejeznek (CD73, CD90, CD105), másokat pedig nem (CD45, CD14, CD19) (5). Számos szervben megtalálhatóak, pl. csontvelő, köldökzsinórvér, zsírszövet, így izolálásuk relatíve könnyű.

A MSC-k regeneratív és immun-suppresszív hatásuknak köszönhetően allogén transzplantációra is alkalmasak (6). Az MSC-k képesek migrálni és beépülni a sérült szövetekbe (7), neurotrofikus faktorok kibocsátásának köszönhetően neuroprotekciónak is alkalmasak (8).

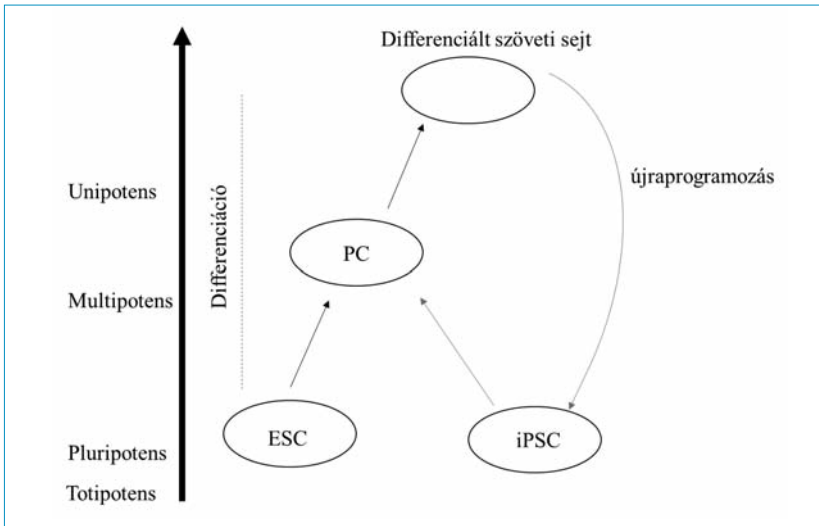
Indukált pluripotens őssejtek (induced pluripotent stem cells, iPSC)

Az embriogenezis és az ESC-k tanulmányozása során felfedezett kulcsfontosságú transzkripció faktorok és gének alapján 2006-ban *Yamanaka és munkatársai* négy transzkripció faktor fehérje (Oct4, SOX2, a Klf4 és a c-Myc) túlexpresszálatása révén először egér, majd pedig humán fibroblaszt sejtekből állítottak elő sikeresen az

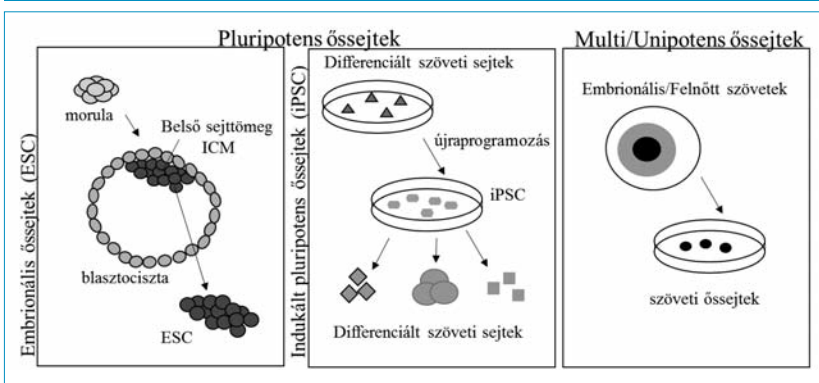
Rövidítésjegyzék:

AMD: age-related macular degeneration (időskori macula degeneráció); BMP-4: bone morphogenetic protein 4; CD105: endoglin; CD 14: cluster of differentiation 14; CD19: B-lymphocyte antigen; CD45: Protein tyrosine phosphatase, receptor type, C; CD73: 5'-nucleotidase; CD90: thymocyte differentiation antigen 1; CHX10: ceh-10 homeo domain containing homolog; CK (CK3, CK5, CK8, CK12, CK14, CK18): citokeratin; C-MYC: v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog; CNTF: ciliary neurotrophic factor (sugártest eredetű neurotrofikus faktor); CSPC: cornea stromal progenitor cells (cornea stroma progenitor sejtek); CTGF: kötőszöveti növekedési faktor (connective tissue growth factor); ECM: extracelluláris mátrix; ESC: embryonic stem cells (embrionális őssejtek); FGF fibroblast growth factor; FOXC1: forkhead box transcription factor; HAM: human amnionic membrane (humán amnion membrán); IOP: intraocular pressure (szemnyomás); iPSC: induced pluripotent stem cells (indukált pluripotens őssejt); KLF4: kruppel-like factor 4; LMAF: neural retina leucine zipper; LMX1B: LIM homeobox transcription factor 1-beta; LSC: limbal stem cells (limbális őssejtek); LSCD: limbal stem cell deficiency (limbális őssejt-ádeficiencia); MITF: microphthalmia-associated transcription factor; mRNS: messenger ribonucleic acid (hírvivő ribonukleinsav); MSC: mesenchymal stem cells (mezenchimális őssejtek); OCT4: POU class 5 homeobox 1; PAX (PAX2, PAX6): paired box; PC: progenitor cells (felnőtt szöveti őssejtek vagy progenitor sejtek); PITX2: paired-like homeodomain 2; PNN: pinin, desmosome associated protein; RGC: retinal ganglion cells (retinális ganglionsejtek); RNS: ribonukleinsav; RP: retinitis pigmentosa; RPE: retinal pigment epithelium (retina pigment epithel); SGTD: Stargardt's disease (Stargardt-macula-disztrófia); SHH: sonic hedgehog; SOX2: sex determining region y-box 2; TGFβ: transforming growth factor β; TM: trabecular meshwork (trabekuláris hálózat)

1. ábra (A): Differenciáció és újraprogramozás. A legkevésbé differenciált sejtek a totipotens sejtek, differenciáltabbak a pluripotens, multipotens, unipotens sejtek, a sor végén végül a differenciált sejt áll. A differenciált szöveti sejtek megfelelő gének túlexpresszáztatásával pluripotens őssejt programozhatók (forrás: Wislet-Gendebien és munkatársai, DOI: 10.1155/2012/601560)



1. ábra (B): Az őssejteket három csoportja. ESC: embrionális őssejtek, iPSC: indukált pluripotens őssejtek, melyek differenciációs potenciáljukat tekintve pluripotensek. PC: progenitor sejtek vagy felnőtt szöveti őssejtek, melyek multipotens vagy unipotens tulajdonsággal bírnak. (forrás: Quante és munkatársai DOI: 10.1038/nrgastro.2009.19)



ESC-kel megegyező tulajdonságú sejteket (9), amelyeket iPSC-nek nevezünk.

A biztonságosabb és hatékonyabb iPSC-képzés érdekében számos új technika került kifejlesztésre, köztük a nem integrálódó rekombináns vírusok (10), protein (11), mRNS (12) és kémiai anyagok általi indukció.

Az iPSC-kel kapcsolatos elvárások nagyok, hisz lehetőség nyílik a „klasszikus” ESC-k (és a velük kapcsolatos etikai kérdések) kikerülésére. A módszerrel in vitro körülmények között végtelen mennyiségben szaporítható betegspecifikus (ős)sejteket állíthatunk elő, amelyet akár transzplantációs céllal, akár in vitro kísérletekhez is fel-

használhatunk pl. gyógyszerhatás vizsgálatokhoz vagy betegségmodelleléshez. A távoli elképzelés pedig, hogy a beteg- és betegspecifikus iPSC-ket génterápiával módosítva egészséges, differenciált, autológ sejteket transzplantáljunk. Az iPSC-k humán felhasználását limitálja a félelem azok tumorképző potenciáljától, illetve a visszaprogramozás egyelőre kiszámíthatatlan eredményességétől (epigenetikus memória).

ŐSSEJTEK A SZEMBEN?

Az állatvilágban számos példa van szöveti regenerációra, még a szem kapcsán is, pl. az axolotl (vízi kutya, amely a farkos kétéltűek rendjébe tartozik) a teljes szemlencsét képes visszánöveszteni annak művi eltávolítását követően (13); csibék a kikelést követő 1. hónapban képesek retinális sejtek képzésére a retina periférián, illetve a sugártest-retina határterületén, amelyet ciliomarginális zónának nevezünk (14). A humán szemben is bizonyított őssejtek, pontosabban felnőtt szöveti őssejtek (PC) jelenléte: a cornea epithel, a conjunctiva epithel, a cornea stroma és endothel, a trabekuláris hálózat, a lencse és a retina is tartalmaz kevésbé differenciált előalakokat.

A fejlődéstanból megismert gének és fehérjék nyújtanak segítséget az előalakok keresésében.

Ahogy már eddig is utaltunk rá, a sejt differenciáció összetett folyamat és a folyamat során a sejtek változásokon esnek át, amelyek különböző gének és fehérjék expressziójával, illetve azok változásával írhatók le. Egyes markerek megléte, illetve eltűnése egy adott differenciáltsági állapotot jellemez. A PC-k tehát az adott szövetre jellemző differenciációs markereket, valamint őssejtmarkereket egyaránt expresszálnak, így tudjuk őket azonosítani, elkülöníteni az érett/differenciált alakoktól.

A szem és látópálya kialakulása komplex folyamat, amely részletei-

1. táblázat: A szemgolyó egyes részeinek fejlődéstani eredete

Neuronális ektoderma	Retina
	Iris és corpus ciliare epithel sejtrétege
	Nervus opticus
	Corpus vitreum
Felszíni ektoderma	Lencse
	Cornea epithelium
Velőcső és mezoderma mezenchima	Sclera
	Cornea stroma és endothelium
	Az orbita csontos falai, peribulbáris kötőszövet és zsírszövet
Mezoderma	Extraoculáris izmok
	Ér endothelsejtek

ben még nem teljesen tisztázott. Fejlődéstanilag a szem felépítésében a felszíni és neuronális ektoderma, a velőcső és a mezoderma is részt vesz (1. táblázat).

A szemgolyó fejlődése a 4 hetes embrióban kezdődik: az előagyhólyagon (ektodermából kialakuló velőcső kiboltosulása) kétoldalt kitérkedések jelennek meg, amelyeket szemhólyagnak nevezünk. A szemhólyagok a felszíni ektodermával érintkezve annak betüremkedését okozzák. A betüremkedő sejtek mintegy visszahatva a szemhólyagra, annak beöblösödését indukálják, amiből így dupla falú szemserleg alakul ki. A befűződés a szemserlegnyélre is ráterjed és kialakítja rajta a fissura chorioideát (ezen keresztül fog az arteria hyaloidea belépni a szem belsejébe). A szemserleg külső sejtjei egyöntetűen pigmentsejteké differenciálódnak (retinal pigment epithelium, RPE). A belső réteg mintegy 4/5-e a neuroretina sejtjeivé (csapok, pálcák, amakrin, horizontális, ganglionsejt, Müller-gliasejt) másik 1/5-ből pedig a corpus ciliare és az iris hátsó felszíne alakul ki. A szemserlegnyélbe nőnek bele a retina ganglionsejtjeinek axonjai létrehozva a nervus opticut. Eközben a felszíni ektoderma azon sejtjei, amelyek érintkezésbe kerültek a szemhólyaggal leválnak, és a mélybe süllyednek kialakítva lencseplacodot. A mélybe süllyedt szemlencse feletti ektodermából a cornea hámja ala-

kul ki. A mezoderma és velőcső eredetű mezenchimális sejtek az elülső felszín és lencseplacod közötti térbe vándorolnak, ezekből az iris stroma és felszíni pigmenthám, a cornea stroma és endothelsejt-réteg alakul ki. A fissura chorioideán keresztül a szemkezdemény üregébe a velőcső mezenchima sejtjei nyomulnak a lencse és a retina közé, ahol finom rostok hálózatát hozzák létre, majd a közttes teret áttetsző kocsonyás anyag tölti ki, létrehozva az üvegtestet (15).

A szem fejlődésében résztvevő szabályozó molekulák közül az egyik legfontosabb a PAX6, amely a szemmező sejtjei által kifejezett legelső génnek egyike. Az előagyhólyagban egy félkörív alakú sávban PAX6 expresszálódik (szemmező), majd SHH-gén expresszió hatására a szemmező a középvonalban kettévál, illetve megindul azok előboltosulása (szemhólyagok). Az SHH hatására a középvonalban a PAX2-expresszió fokozódik, a PAX6-é csökken és megindul a látóideg kialakulása. A PAX6 továbbra is kifejeződik a szemserlegben és a fölötté lévő felszíni ektodermában, mi több részt vesz a lencse kialakulásában más transzkripciós faktor közreműködésével (BMP-4, SOX2, LMAF). A szemserleg kialakulását FGF, TGF β , valamint MITF és CHX10 szabályozza. A FGF-et a felszíni ektoderma sejtjei termelik és az aneuroretina kialakulásában játszik fontos szerepet, míg a TGF β -t a

környező mezenchima termeli és a RPE-réteg kialakulását segíti.

A cornea kialakulásában ugyan számos gén (PAX6, PITX2, FOXC1, LMX1B, KLF4, PNN) és jelátviteli útvonal ismert (TGF β és Wnt/b-catenin), a pontos folyamat még nem tisztázott (15).

ÖSSEJTEK A SZEMÉSZETI GYAKORLATBAN

A szemészetben a regeneratív medicina (károsodott/elpusztult sejtek pótlása őssejttel, illetve őssejtből származó differenciált sejtrel) egyre nagyobb teret nyer, mivel relatíve kis szerv révén relatíve kis mennyiségű sejt szükséges a transzplantációhoz, sebészetileg könnyen hozzáférhető szerv, valamint egyszerű a transzplantátumok posztoperatív nyomonkövetése és vizualizálása is. A vizsgálatokban az egyik szem kontrollja lehet a másik, transzplantáción átesett szemnek, mivel a legtöbb betegség mindkét szemet egyaránt érinti. A szemben immunprivilegizált szerv révén allogén transzplantációkor is (relatíve) kis mértékű immunreakció alakul ki (16).

Jelenleg az őssejtterápia leginkább a multipotens/unipotens szöveti őssejteket használja, de pluripotens eredetű sejtekkel is folynak klinikai vizsgálatok. A szemészetben az őssejtterápia felhasználásnak főbb célpontjai: a szemfelszín, trabekuláris hálózat rekonstrukció, retinális ganglionsejtek, RPE, fotoreceptor-pótlás, de az őssejtek használhatók parakrin faktorok, illetve ún. gyógyító molekulák termelésére is.

Szemfelszín-rekonstrukció

A szemfelszín a kötő- és szaruhártyahám együttese alkotja. Sérülések, betegségek mindkét felszíni hám károsodásával járhatnak, sőt bizonyos esetekben akár a cornea teljes vastagsága is érintett lehet.

SZARUHÁRTYA

Régóta ismert, hogy a cornea három sejttes rétegét (epithel, stroma,

endothel) 2 bazálmembrán választja el egymástól (Bowman- és Descemet-membrán). *Dua és munkatársainak* 2013-as publikációja alapján a stromában a Descemet-membránhoz közel ún. buboréktechnikával egy 6. réteg is elkülöníthető, amelyet leírója után Dua-, vagy pre-Descemet rétegnek nevezünk (17).

Cornea epithel regeneráció és pótlás

A cornea többrétegű el nem szarusodó felszíni hámja folyamatosan pótlódik a corneosceralis határ – azaz limbus – mélyében lévő ún. Vogt-paliszádokban lévő bazális sejtekből, amelyet limbális őssejteknek nevezünk (limbal stem cells, LSC) (18, 19). Az LSC-k osztódásával létrejövő tranziensen amplifikálódó sejtek tovább osztódnak és leánysejtjeik terminálisan differenciált sejtekké érnek, miközben a periféria felől centripetálisan és egyre inkább a felső rétegekbe vándorolnak, majd végül leválnak a szemfelszínről (20).

A limbális régió, illetve az LSC-k jellemzésére/kimutatására bizonyos morfológiai tulajdonságok, illetve specifikus fehérje és génexpressziós mintázat együttese használatos, egyetlen marker meglétének, illetve hiányának vizsgálata nem elegendő (21, 22).

A limbális őssejt-deficiencia (limbal stem cell deficiency, LSCD) olyan betegségcsoport ahol a LSC-k hiányoznak vagy károsodtak valamilyen öröklött (aniridia, dyskeratosis congenita) vagy szerzett (sav-lúg okozta sérülések, égés, fertőzés, kontaktlecse-viselés) vagy ismeretlen (idiopátiás) okból kifolyólag. LSCD lehet egy vagy kétoldali, lehet parciális vagy teljes. LSCD-ben a limbus barrier funkciója is károsodott, amelynek következtében a szaruhártyahám helyét kötőhártyahám veszi át (conjunctivizáció), a szaruhártyába erek törnek be, és a cornea transzparenciája csökken. A súlyos LSCD fájdalommal, illetve vaksággal is járhat.

A LSCD definitív terápiája a hiányzó/károsodott LSC-k egészséges

sejtekkel való pótlása. A pótlás lehet autológ (saját), allogén (élő rokon, kadáver) eredetű, lehet magát a limbális szövetet vagy a szövetből izolált, in vitro körülmények között tenyésztett sejteket transzplantálni. Jelenleg a mindennapi gyakorlatban az LSCD kezelésére humán amnion membrán (human amnion membrane, HAM) transzplantációt, illetve perforáló keratoplasztikát végeznek. A HAM önmagában, de akár hordozóként is használható, mivel gátolja a kötőhártya epithel terjeszkedését, továbbá olyan növekedési, anti-angiogenikus és antiinflammatorikus faktorokat tartalmaz, amely megelőzi, illetve csökkenti a gyógyuló szövet hegeseését; hátránya, hogy nem teljesen transzparens (23). 1989-ben *Kenyon és Tseng* voltak az elsők, akik egyoldali totális LSCD-ben szenvedő beteg sérült szemét az egészséges szeméből izolált (autológ) limbális szövet (graft) transzplantációjával gyógyították (24). 1997-ben *Pellegrini és munkatársai* voltak az elsők, akik in vitro körülmények között tenyésztett LSC-k sikeres transzplantálásáról számoltak be (20). Többéves kitartó kutatómunkájuknak eredményeképpen született meg a Holoclar, amely az első – nemrégiben hivatalosan is az Európai Gyógyszerügynökség és Európai Bizottság által elfogadott és regisztrált – klinikumban alkalmazható, kereskedelmi forgalomban lévő őssejt-tartalmú gyógyászati készítmény (<https://www.drugs.com/uk/holoclar.html>). Az eljárás során egészen kisméretű autológ limbális graft izolálását követően in vitro körülmények között növesztenek cornea epithel sejtréteget, amelyet visszatranszplantálnak a szemfelszínre. A transzplantátum leginkább egy kontaktlencsére hasonlít, amely alkalmas a mély stromális károsodás nélküli esetek kezelésére. Az eljárás hosszú távú hatékonysága egyénenként eltérő és a kétoldali súlyos esetekben nem kivitelezhető (donorhiány).

Számos klinikai vizsgálatban használnak autológ LSC-eket, ezek egy ré-

szében hatékonyabb izolálási technikát (pl. kollagenázos emésztés) keresnek, vagy az LSC-eket különböző biológiai hordozókra növesztve (pl. amnion) a transzplantáció módját változtatják (2. táblázat).

Kétoldali LSCD esetében alternatívaként allogén transzplantáció jöhet szóba, azaz élő rokon vagy kadáver limbális szövet, illetve ex vivo tenyésztett LSC-k transzplantációja. Habár több klinikai vizsgálat folyik/indul az allogén LSC-transzplantáció hatékonyságának vizsgálatára, egy nemrégiben zárult tanulmány szerint a transzplantátumok hosszútávon nem maradnak meg: kétoldali nagy kiterjedésű LSCD-ben szenvedő, aniridiás/*Stevens–Johnson-szindrómás* betegek in vitro tenyésztett allogén LSC-transzplantációját követően a felszíni integritás és a látásélesség javulást mutatott az első 12 hónapban, de 3 éves időtartam után jelentős visszaesést tapasztaltak (25).

Számos alternatív sejtforrás is kipróbálásra került a szemfelszíni hám helyreállítása céljából. Az elmúlt években a regeneratív medicina érdeklődésének középpontjában az MSC-k álltak, amelyek mind csontvelőből, mind zsírszövetből izolálhatók. Az MSC-k cornealis sebgyógyulást segítő hatása in vitro körülmények között már bizonyított (26). Nemrégiben zárult le egy kettős vak randomizált klinikai vizsgálat, amelyben allogén csontvelői eredetű MSC-k és LSC-k szemfelszín rekonstrukciós képességét hasonlították össze (NCT01562002). Egy most induló klinikai vizsgálatban a cornea vegyi és égési sérüléseinek kezelésére csontvelői eredetű MSC-eket terveznek használni (NCT02325843), illetve egy másik vizsgálatban zsír eredetű MSC-k intrastromális transzplantációját tervezik (NCT02932852). Egyéb alternatív források közül a legsikeresebbnek a száj- (27, 28) és ornyálkahártya-sejtekkel (9) való szemfelszíni rekonstrukciós eljárások bizonyultak. Folyamatban lévő klinikai vizsgálatok is használnak autológ/allogén in vitro tenyésztett orális mu-

cosa epithelsejteket szemfelszín-rekonstrukciós céllal (NCT02415218, NCT02739113). Hordozóként többnyire humán amnion membránt használnak, de a több sejtsoros tenyészetet önmagában is lehet transzplantálni, amennyiben a sejt-sejt közötti adhéziókat és a sejtek által képzett bazálmembránt megőrzik (30).

Ricardo és munkatársai sikeresen transzplantáltak autológ kötőhártya epithelsejtekből transzdifferentiált cornea epithelsejteket totális LSCD-s betegbe (31).

Az alternatív források közül az embrionális fogpulpa, köldökzsín, hajfolliculus eredetű őssejtek különböző állatmodellekben sikeresen alkalmazhatóak voltak, humán felhasználásuk egyelőre nem ismert.

A kétoldali totális limbális destrukcióval járó esetekben, valamint a donorszövetek elégtelen mennyiségének problémájára az ESC és iPSC eredetű cornea epithelsejtek megoldást nyújthatnának. A differentiáció sikerességének megítéléséhez azonban ismerni kell, illetve tudni kell jellemezni a kiinduló és a differentiált sejtet egyaránt. A limbális differentiációban több kulcsfontosságú gént azonosítottak már (32, 33). Előzőleg leírtuk, hogy a cornea epithel ektodermális eredetű (ektodermális markerek pl. CK8 és CK18) és kialakulásában a PAX6 fontos szerepet játszik. Az epitheliális irányú elköteleződést a P63 vezényli, amelyet CK8/18-CK5/14 irányú expressziós változás kísér. Cornea specifikus epithel markerek a CK3 és a CK12. A felsorolt markereket, illetve expressziójuk változását követve tudjuk a differentiációt nyomon követni.

Egyelőre nem ismert iPSC vagy ESC eredetű LSC/cornea epithelsejtekkel kapcsolatos klinikai vizsgálat. Többféle differentiációs protokollt használva különböző hatékonysággal sikerült eddig humán iPSC-ből, illetve ESC-ből cornea epithelsejteket előállítani.

Ahmad és munkatársai sikeresen differentiáltak cornea epithel-szerű sejteket humán ESC-ből in vitro

körülmények között a limbális niche replikációjával: a tenyésztő-edényeket IV. típusú kollagénnel vonták be, ami az LSC mikrokozonyezetének fő alkotóeleme, valamint a tenyésztés a sejttenyésztés/differentiáció során limbális fibroblasztok kondicionált médiumát (a sejttenyésztéről gyűjtött tápfolyadék) adták a sejtekhez (34). A módszernek köszönhetően a sejtek 60%-a expresszált CK3-t.

Shalom–Feuerstein-haj folliculus és bőreredetű humán iPSC-ből differentiáltatott sikeresen cornea epithelsejteket, cornealis fibroblaszt kondicionált médiummal és hozzáadott BMP4 (amely a cornea fejlődésben fontos szerepet játszó transzkripciós faktor, lásd feljebb) segítségével (35–37).

Cornea stroma és endothelsejt pótlása

A cornea stroma a szaruhártya teljes vastagságának kb. 90%-át teszi ki, amely glükózamino-glikánokból, speciálisan rendezett kollagén rostokból és azok termeléséért felelős nyugvó (mitotikusan inaktív) mezenchimális eredetű sejtekből, ún. keratocitákból épül fel.

A cornea stroma átlátszatlaná válása és hegesedései jelentős látásromlást okozhatnak.

A keratociták előalakjai, azaz cornea stroma PC-k (CSPC), a limbális stromában a Vogt-paliszádok bazálmembránja alatt találhatóak (38). A limbus 3D elektronmikroszkópos vizsgálata során az epitheliális bazálmembrán feneztráltsága igazolódott, amely közvetlen sejt-sejt kontaktust tesz lehetővé a bazális epithelsejtek (LSC) és stroma sejtek között (39). A CSPC-k az LSC-kezt körülvevő speciális niche fontos alkotói, amelyben közvetlen, illetve közvetett (parakrin) módon hatnak az LSC-ekre. A CSPC-k korai cornea differentiációs markereket expresszálnak valamint MSC tulajdonságokkal rendelkeznek (40, 41).

Veréb és munkatársai centrális cornea stromából izoláltak MSC-tulajdonsággal bíró sejteket (42). A CSPC-kezt többféleképpen is felhasználhat-

juk a szemfelszíni betegségek gyógyításában: fokozzák az LSC-k in vitro tenyésztésének hatékonyságát (43, 44), segítségükkel biológiai építményeket hozhatunk létre cornea stroma, illetve teljes vastagságú szaruhártyapótlás céljából (45).

A cornea stromát a szaruhártya legbelső rétege, az endothelsejt-réteg aktív pumpa segítségével folyamatosan dehidrált állapotban tartja, ezáltal megelőzve annak vizenyőssé válását és következményes transzparencia csökkenését. Általánosan elfogadott, hogy a cornea endothelsejtek születést követően mitotikusan inaktívak és nem képesek sérülés után regenerálódni (46), mi több, számuk az életkor előre haladtával fokozatosan csökken (évente kb. 0,6%) (47). A fiziológiás sejtvesztés mellett a cornea sérülései, betegségei és a bulbus megnyitó műtétek további endothelsejtpusztulással járnak, ilyenkor az elpusztult sejtek helyét a szomszédos megnagyobbodott sejtek foglalják el. Ha a sejtsűrűség egy kritikus szint alá csökken, (kb. 500 sejt/mm²) a cornea dekompenzálódik, az duzzadtá és borússá válik. Ezekben az esetekben jelenleg a teljes vastagságú, illetve részleges szaruhártya-átültetés jelenti a megoldást.

Több vizsgálat igazolta, hogy a cornea periférián több kisméretű endothelsejt található (48), amelyek izolálást követően in vitro körülmények között egyrétegű, aktív pumpafunkcióval bíró sejtréteget képesek létrehozni, azaz cornea endothelsejtek PC-inek tekinthetők (49). Cornea endothel PC-k izolálásával és in vitro tenyésztésével, differentiálásával lehetőség nyílik az endothelsejt-vesztéssel járó körkék kezelésére.

A cornea mindhárom sejt-rétegének PC-inek izolálásával a mesterséges cornea építmények létrehozása is egyre megvalósíthatóbbá válik (lásd kitekintés).

KÖTŐHÁRTYA KEHELYSEJT-JEINEK PÓTLÁSA

A szemfelszín integritásához elengedhetetlen a megfelelő minőségű

könnyfilm, amelyben a kötőhártya kehelysejtjei által termelt mucin is jelentős szerepet játszik. A conjunctiva felszíni hámja (conjunctivális epithel- és kehelysejtek egyaránt) a corneához hasonló módon folyamatosan megújul, forrása a mediális canthus és az alsó fornix területében lévő PC-k (50). A kehelysejtek pótlása szükséges lehet szárazszem-betegségben, illetve a kötőhártyát is érintő égési vagy maró anyag okozta sérülés esetén.

Kiterjedt sérülések/károsodás esetén, ahol az autológ conjunctiva epithel transzplantáció nem jöhet szóba, a kötőhártyafelszínnel nagy hasonlóságot mutató szájnyálkahártya-hámmal lehet a pótlást végezni (51).

Trabekuláris hálózat rekonstrukció

A sugártest epithelsejtjei által termelt csarnokvíz két egymástól független rendszeren keresztül jut el a szemkörüli vénás rendszerbe: a trabekuláris és az uveosclerális rendszereken át. A trabecularis útvonalnál a csarnokvíz a lencse és a szivárványhártya közötti hátsó csarnokból a pupillán át az elülső csarnok perifériája, azaz a csarnokzug felé áramlik, ott a trabekuláris hálózaton (trabecular meshwork, TM) át, a juxtacanalicularis szöveten (juxtacanalicular tissue, JCT) és a Schlemm-csatorna epithelsejtjein át jut a Schlemm-csatorna (Schlemm's canal, SC) lumenébe. A SC egy körkörös (limbusparallel) elhelyezkedő kapilláris, amely radier gyűjtőcsatornákon át az episclerális vénákkal áll kapcsolatban. Az uveosclerális útvonalnál a csarnokvíz a sugártest interstíciumán át diffúzióval jut a sugártestben lévő kapillárisokba, a supraciliaris és suprachorioidealis térbe, onnan szedődik össze a szemgolyó vénás elvezető rendszerébe.

Fiziológiás körülmények között csak a trabekuláris útvonalban jelentkezik az áramlással szemben ellenállás, amelyet valószínűleg a JCT extracelluláris mátrix (ECM)

komponensei és a Schlemm-csatorna falának endothelsejtjei együttesen adják. A csarnokvíz TM-en való áthaladásához a szem belsejében lévő nyomásnak (intraocular pressure, IOP) meg kell haladnia az ellenállást, azaz a trabekuláris útvonalnál a csarnokvíz-áramlás a nyomásgradiens függvénye, szemben az uveosclerális elvezetéssel, ami az IOP-től független. Egyensúlyi állapotban az elvezetett csarnokvíz mennyisége megegyezik a megtermelt mennyiséggel. A kor előrehaladtával a TM-sejtek száma csökken, valamint a trabecularis útvonal ellenállása emelkedik, mivel azonban a csarnokvíz-szekréció is csökken, az IOP nem változik. Primer nyílt zugú zöldhályogban (primary open angle glaucoma, POAG) az azonos korú egészségesekéhez képest emelkedett a trabecularis útvonal ellenállása (52), valamint csökkent a TM sejteinek száma (53). *Tamm és munkatársai* szerint az ellenállás emelkedésének hátterében a JCT és az SC sejteinek merevebbé válása áll (aktin citoszkeleton és ECM rosttartalom-emelkedés), ami a TGF- β /CTGF átalakulás következtében alakul ki (54).

A glaukóma a vakság egyik vezető oka, ahol a látásvesztés hátterében axonkárosodás, illetve a retinális ganglionsejtek (retinal ganglion cells, RGC) pusztulása áll. A humán RGC-k posztmitotikus állapotban lévő idegsejtek, amelyek nem képesek regenerálódni, tehát a pusztulásuk következményeként kialakult látáskárosodás végleges. Glaukómában az egyetlen terápiásan befolyásolható tényező jelenleg az IOP és bár vannak szerek amelyek a csarnokvíz-kiáramlást fokozzák, a gyógyszerek többsége a csarnokvíz-termelés gátlását célozza.

Az őssejtterápia fejlődésével a glaukóma kezelésében is várhatók változások. Régóta feltételezik őssejtek jelenlétét a TM-ben: nemrégiben sikeresen izoláltak és tenyésztettek humán trabekuláris hálózatból MSC-tulajdonságú sejteket (55, 56). Az izolált sejtek képesek voltak fagocitáló trabekuláris sejtekké dif-

ferenciálódni in vitro és egérbe transzplantálva is.

Abu-Hassan humán iPSC-ből trabekuláris sejteket hozott létre TM ECM és kondicionált médium segítségével (57).

A trabekuláris sejtek pótlását célzó klinikai vizsgálat egyelőre nem ismert.

Retinális sejtek pótlása

A kifejlett humán retina 10 rétegből épül fel, amelynek belső 9 rétegét együttesen neuroretinának nevezik, a legkülső 10. réteg a pigment epithelsejtréteg (RPE).

Arra már fentebb is utaltunk, hogy a retina sejteinek kialakulása egy dinamikus változó és komplex mikrokozonyetben az abban létrejövő sejt-sejt interakciók hatására, több egymás követő elköteleződési lépésnek köszönhetően meghatározott sorrendben történik. A szemserleg külső rétege pigmenthámmá alakul, azaz a retina, a sugártest és az iris pigmentsejtjei is innen származnak. A szemserleg belső rétegében lévő retinális PC-kből képződnek a neuroretina sejtei: először az RGC-k alakulnak ki, majd a horizontális sejtek, csapok, amakrin sejtek, bipoláris sejtek, pálcikák és végül a Müller-gliasejtek. A retina kialakulásának és regenerációjának tanulmányozására használt állatmodellekből kiindulva a humán retina PC-k felkutatására is számos kísérlet zajlott/zajlik: a közös fejlődéstani eredet miatt az iris és sugártest pigment epithelsejtjei, valamint a retinális Müller-gliasejtek a legalkalmasabb jelöltek.

Az ESC és iPSC-ből kiinduló retinális differenciáció, annak összetettsége miatt, számos külső faktor hozzáadását teszi szükségessé, egy-egy differenciációs protokoll egyelőre nincs.

RETINÁLIS GANGLIONSEJTEK PÓTLÁSA

RGC-k, illetve axonjaik károsodása/pusztulása látásvesztéshez vezet. In vitro körülmények között és állatmodellek segítségével az RGC funkciójának megőrzése és túlélése

szempontjából fontos több jelátviteli útvonalat és neuroprotektív anyagot sikerült eddig azonosítani (58–60), azonban azok egyike sem került be eddig a humán klinikai gyakorlatba.

Az RGC-k „előállítása” nem is, de transzplantációjuk nagyobb kihívással jár, mint a fotoreceptorok vagy RPE sejteké, mivel a beültetésre kerülő RGC-k axonjainak hosszú utat kell megtenniük ahhoz, hogy eljussanak a corpus geniculatum lateralehoz, illetve ott egy másik neuronnal szinapszist kell tudjanak képezni (61). Az RGC-transzplantáció kapcsán a tumorgenezis esélye alacsony, mivel az RGC-k posztmitotikus (nem osztódó) sejtek, azonban a látókéreg nem megfelelő „huzalozása” zavarokat okozhat az agyban.

Bízató eredményeket értek el egériben, ahol látóideg-károsodást követően sikerült regenerálni a teljes útvonalat az agyig úgy, hogy minimális látásfunkciót is visszaállítottak (62). A sejteknek azonban csak kis százaléka érte el a végső célt, és a nyert vizuális funkció egyelőre nem közelíti meg a mindennapi gyakorlatban elegendő látás szintjét.

Klinikai vizsgálatok RGC-vel egyelőre nem ismertek. Feltételezik, hogy az RGC-transzplantáció kombinálása neuroprotektív szerekkel és gyulladáscsökkentőkkel javíthatja a sejtek túlélését (28, 58). Mesterséges „állványok” beültetése segíthetné az RGC-k axonjainak terelését agyi célpontjaik eléréséhez (63).

Weiss és munkatársai nemrégiben publikáltak egy esetet a NCT01920867 klinikai vizsgálat kapcsán, amelyben a páciens autológ csontvelői-MSK-eket kapott vitrectomiát követően a jobb látóidegbe, majd a bal szembe intravitrealisan, subtenon és retrobulbarisan is. A kezelést követő 15 hónappal a páciens látásélessége mindkét szemben javult (64). A teljességhez azonban hozzátartozik, hogy a hatásmechanizmus, amellyel ezt az eredményt elérték egyelőre nem ismert, mi több reprodukálni sem sikerült azóta.

RPE, FOTORECEPTOR-PÓTLÁS

A retina legkülső rétegét alkotó hexagonális, polarizált RPE-k fő feladata a fotoreceptorok védelme és táplálása, növekedési faktorok kibocsátása, a fotoreceptor külső szegmentumok fagocitálása. Az RPE-sejtek károsodása tehát fotoreceptor-diszfunkcióhoz is vezet. Számos retinabetegség, amelyek elsősorban az RPE és fotoreceptor-réteget érintik, egyelőre gyógyíthatatlan, pl. az időskori maculadegeneráció (age-related macular degeneration, AMD), amely a nyugati világban az 50 felettiiek körében a vakság vezető oka; a Stargardt-betegség a leggyakrabban előforduló örökölhető makula-disztrófia (Stargardt's disease, SGTD), a fiatalkori maculadegeneráció hátterében álló leggyakoribb elváltozás; a retinitis pigmentosa (RP), amely a retina progresszív degeneratív károsodásával járó igen heterogén betegségecsoport.

A napjainkban zajló őssejtkutatások jelentős része a RPE és/vagy fotoreceptor-károsodással járó kórkepek kezelésére irányul, itt is a károsodott sejtek pótlása és/vagy a még meglévő, ép sejtek túlélésének támogatása a cél. Pótlás esetén a kimenetel szempontjából nem mindegy, hogy a betegség melyik stádiumában kerül sor a beavatkozásra: a túl korai transzplantáció esetén fennáll annak a veszélye, hogy a sejtek nem tudnak beilleszkedni, mivel a recipiens RPE-sejtjei még a helyükön vannak; túl késői transzplantációkor pedig a kiterjedt RPE-veszteség miatt a fotoreceptorok száma is túlságosan alacsony lehet. Az RPE-sejtek pótlását célzó vizsgálatok az őssejtkutatás egyik legelőrehaladottabb területe. Szupporatív terápia során a cél az, hogy a beültetett sejtekkel olyan közeget hozzanak létre, amely a többi (még) jelen lévő sejt túléléséhez optimális feltételeket biztosít. Ezt a hatást a beültetett sejtek feltehetőleg neuroprotektív faktorok kibocsátásával érik el. Természetesen ez esetben is a siker kulcsa, hogy elegendő számú fotoreceptor álljon rendelkezésre a

recipiens retinában, valamint a betegség olyan stádiumban legyen, amikor már „elég hely van” a beültetendő RPE-sejteknek. Stargardt-betegség kezelésében inkább a helyettesítőmódszert, RP esetén a szupporatív terápiát alkalmazzák, míg AMD-ben mindkét formának van létjogosultsága. A transzplantáció sejtuszuszenzió formájában vagy valamilyen hordozóra való tenyésztést követően a hordozóval együtt szubretinálisan injektálva történhet.

Az elpusztult centrális RPE-sejtek pótlására a legkézenfekvőbb megoldásnak tűnik a páciens saját perifériás retina területein lévő RPE-k használata, azonban a módszer hatékonysága még nem egységes: a transzlokáció kivitelezése és a posztoperatív szövödmények (CNV-képződés) tekintetében nagy a szórással (65). Primer RPE-sejtkultúrák (azaz in vitro tenyésztett humán RPE) felhasználhatóságát limitálja, hogy osztódási kapacitásuk véges. Az iris és sugártest pigmentsejtjeivel való közös fejlődéstan eredet miatt több vizsgálatot is végeztek retinális PC-k keresésére a retina periférián és a szomszédos sugártestben és irisben, több-kevesebb sikerrel (66). Felmerült a Müller-gliasejtek retina regenerációban való felhasználhatósága is, mivel azonban primer sejtkultúrák nyerése meglehetősen nehéz, a vizsgálatok lassan haladnak.

Hatékonyak bizonyul azonban a retinális sejtek visszaprogramozásával nyert iPSC-k felszaporításával majd retinális irányú differenciáltatásával nyert RPE, illetve fotoreceptorok „előállítása”. ESC-ből és iPSC-ből spontán módon (67, 69), de a tenyésztés során hozzáadott specifikus anyagokkal, azaz irányított differenciálással (69) is nyerhető funkcionáló RPE-sejtek. A differenciációs protokollok optimalizálása folyamatos, egyelőre nincs meghatározott standard vagy szabály az RPE-k létrehozására.

ESC és iPSC eredetű RPE-sejtek egyaránt hasonlítanak morfológiailag és funkcionálisan is a natív RPE-

sejtekre: egyrétegű pigmentet tartalmazó hexagonális sejtréteget hoznak létre, megfelelő apiko-bazális polaritással, mikrovillusokkal, fagocitáló képességgel és növekedési faktorokat is szekretálnak.

Az eddig elért sikerek ellenére továbbra is kihívást jelent a tenyészetek inhomogén differenciáltsága, illetve az iPSC-nél a visszaprogramozás ellenére megmaradhatnak a kiinduló sejt eredetére jellemző epigenetikai markerek (70). Utóbbinál a páciens retinájából vett biopszia, vagy az RPE-sejtekhez fejlődéstaniilag közelebb álló kiinduló sejt (iris vagy sugártest pigment epithelsejtjei), illetve magzati retinasejtek használata jelenthet megoldást.

Az ESC-eredetű RPE (ESC-RPE) sejtek transzplantációjának biztonságosságára irányuló klinikai vizsgálatok közül nemrégiben zárult egy (NCT01344993), amelyben száraz típusú AMD-ben szenvedő betegekbe szubretinálisan injektálták a sejtuszpenziót. Sem hiperproliferációra sem immunreakcióra utaló eltérést nem tapasztaltak a vizsgálat ideje alatt.

Schwartz és munkatársai, valamint egy koreai munkacsoport (NCT01674829) sikeresen transzplantált ESC-RPE sejteket AMD-s és Stargardt-makuladisztrófiás betegek szemébe úgy, hogy a transzplantációt követően nem volt kilökődési reakció, tumorképződés, vagy hiperproliferáció (71, 72). NCT02590692 klinikai vizsgálat során ultravékony polimer parilén-C-re, NCT01691261 klinikai vizsgálatban poliészter membránra növesztett ESC-RPE sejteket transzplantálnak szubretinálisan (2. táblázat).

iPSC-RPE-sejtek alkalmazása autológ és allogén transzplantációt is lehetővé tesz. Ezidáig egyetlen klinikai vizsgálatban használtak iPSC-RPE-sejteket: a japán RIKEN-intézetben egy nedves típusú AMD-ben szenvedő betegbe autológ iPSC-RPE-sejtréteget transzplantáltak. Az egyéves utánkövetés során a visus stabilizálódása mellett tumorigenezisre utaló eltérést nem tapasztaltak.

A japán törvények módosulása és a sejtekben tapasztalt genom szintű változások miatt a vizsgálatot majd egy évre felfüggesztették. Nemrégiben a klinikai vizsgálatot újra engedélyezték, de már valószínűleg iPSC-bankból származó allogén iPSC-RPE-vel fogják kivitelezni azt.

A retinális PC-k, ESC-k és iPSC-k felhasználásának limitáló tényezői (izolálási nehézség, differenciálási hatékonyság, etikai kérdések, tumorigenezis, epigenetikus memória) miatt egyéb források, úgymint csontvelői, zsír és köldökzsinórvér eredetű MSC-k is intenzív kutatások tárgyává váltak. Alkalmazásuk történhet szubretinális, intravitrealis injekció vagy szisztémás (perifériás érbe adva) módon. Fő hatásuk neutrotrofikus, túlélést serkentő faktorok termelése és immun-suppresszió útján érvényesül.

Jelenleg két klinikai vizsgálat áll toborzás alatt (NCT03011541, NCT02330978), amelyben csontvelői eredetű MSC-k intravitrealis adásával kívánják a súlyos retina, illetve látóideg károsodott betegek javulását előidézni (2. táblázat).

NCT02320812 klinikai vizsgálatban RP-betegek egy dózisban intravitrealisan kapnak magzati eredetű retina PC-eket (fetal retina progenitor cell, fRPC). Eddig semmilyen biztonsági aggály nem merült fel. A preklinikai vizsgálatok alapján az injektált prekursor sejtek integrálódása és in vivo érett retinális sejtekké való differenciálódása várható. Az NCT02464436 vizsgálatban 15 RP-beteg kap szubretinálisan fRPC-t. A vizsgálat célja a fRPC-k biztonságosságának megítélése, illetve a látásélesség változásának detektálása. NCT01632527 és NCT02137915 már lezárult klinikai vizsgálat, amelyben AMD talaján kialakult geografikus atrófiában szenvedő betegek magzati központi idegrendszeri PC-eket kaptak (2. táblázat). Az eredményeket eddig nem tették közzé. A magzati PC-kkel kapcsolatos etikai kérdések áthidalhatók iPSC-ből létrehozott PC-kkel.

Funkcionáló fotoreceptorok in vitro

előállítására napjainkban is nagy kihívást jelent. *Osaka* humán ESC-ből (73), *Seko és munkatársai* humán iris és dermális fibroblaszt eredetű iPSC-ből állított elő sikeresen fényre reagáló fotoreceptorokat (74, 75). Előállításuk azonban időigényes és egyelőre nem elég hatékony. *Seko* eredményei azt mutatják, hogy az irissejtekből hatékonyabb a fotoreceptor „előállítás” mint a bőrsejtekből, valószínűleg a közös fejlődéstani eredet, illetve epigenetikus memória miatt. A bőrsejtek előnye azonban, hogy a mintagyűjtés egyszerű. Ugyan a fibroblasztokból kis mennyiségben/ kis hatékonysággal differenciálhatók fotoreceptorok, azokban az esetekben, amikor nincs szükség nagy mennyiségű sejtre, pl. gyógyszerhatástan-vizsgálatok vagy betegségmodellezés, kiváló kiinduló anyagnak bizonyulnak.

KITEKINTÉS

A napjainkban zajló őssejt-kutatások középpontjában az iPSC-k állnak, a bennük rejlő (egyelőre kevésbé kiaknázott) potenciál miatt. iPSC-k bármilyen sejtből kiindulva létrehozhatók megfelelő körülmények között. A klasszikus virális indukción kívül ma már kis molekulákkal, nem integrálódó vírusokkal is történhet az újraprogramozás. iPSC-k kiapadhatatlan sejtforrást jelentenek, mi több megfelelő körülmények között bármilyen sejté differenciálhatók. Az iPSC eredetű differenciált sejt genetikai állománya megegyezik a kiinduló sejtével, azaz a donor genetikai állományával. Ma már az iPSC-k fenntartása, szaporítása és differenciálása is lehetséges állati eredetű anyagok és szérum használata nélkül, ami a biztonságosabb transzplantációs körülményeket segíti elő. Az iPSC-ből differenciált sejtek alkalmasnak bizonyulnak betegségek patomechanizmusának tanulmányozására, továbbá lehetőséget adnak gyógyszerhatás és toxicitás vizsgálatokra is.

A retina-disztrófiák a retinabetegségek azon csoportja, amelyben a mutációs gén csak a retinában fejező-

2. táblázat: Össejtekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok a szemészetben (forrás: <https://clinicaltrials.gov/>).

Azonosító	Vizsgálat címe	Státusz	Rövid leírás	Helyszín
NCT01377311	The Application of Cultured Cornea Stem Cells in Patients Suffering From Corneal Stem Cell Insufficiency	Megszűntetett	Tenyésztett cornea összejt használata cornealis összejt-elégtelenségben szenvedő betegekben	Taivan
NCT01489501	Multicenter Study of CAOMIECS Transplantation to Patients With Total Limbal Stem Cell Deficiency	Visszavont	Multicentrikus vizsgálat: autológ szájnyalvákahártya-sejtekből tenyésztett szövet transzplantációjának értékelésére teljes limbalis őssejt deficienciában szenvedő betegekben.	Németország
NCT02318485	Limbal Epithelial Stem Cell Transplantation: a Phase II Multicenter Trial (MLEC)	Toborzás alatt	LESC-transzplantáció II. Fázisú multicentrikus vizsgálata	Belgium
NCT02932852	Autologous Adipose-Derived Adult Stem Cell Transplantation for Corneal Diseases (A-ADAS-CT-CD)	Toborzás alatt	Autológ zsírszövet eredetű felnőtt összejt-transzplantáció cornea betegségekben	Libanon
NCT01562002	Safety Study of Stem Cell Transplant to Treat Limbus Insufficiency Syndrome	Befejezett	Össejtátültetés biztonságosságának vizsgálata limbalis összejt-elégtelenség szindróma kezelésében	Spanyolország
NCT02148016	Corneal Epithelium Repair and Therapy Using Autologous Limbal Stem Cell Transplantation	Ismeretlen	Cornea epithelium helyreállítása és kezelése autológ limbalis összejt felhasználásával	Kína
NCT02579993	ABCBS as a Prognostic Marker in Survival of Cultivated Limbal Stem Cell Transplantation	Toborzás alatt	ABCBS, mint prognosztikus marker a tenyésztett limbalis összejt túlélésében	Mexikó
NCT02202642	The Improvement of Limbal Epithelial Culture Technique by Using Collagenase to Isolate Limbal Stem Cells	Nem tudni	Limbalis összejtek izolálásához használt kollagenáz hatása a limbalis epithelialis sejtenyészési eljárás javulására	Taivan
NCT02325843	The Treatment of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Ocular Corneal Burn	Toborzás mg nem kezdődött el	Humán csontvelői MSC-kezelés hatása a cornea vegyi sérüléseire	Kína
NCT02415218	Transplantation of Autologous Oral Mucosal Epithelial Sheets for Limbal Stem-cell Deficiency	Toborzás alatt	Autológ szájnyalvákahártya-szövet transzplantációja LSCD-ben	Japán
NCT02739113	Cultivated Autologous Oral Mucosal Epithelial Transplantation for the Treatment of Ocular Surface Diseases	Aktív, toborzás befejeződött	Tenyésztett, autológ szájnyalvákahártya-szövet transzplantációja szemfelszíri betegségek kezelésében	Taivan
NCT00845117	Cultivated Stem Cell Transplantation for the Treatment of Limbal Stem Cell Deficiency (LECT)	Nem tudni	Tenyésztett, összejt-transzplantáció a LSCD kezelésében	Belgium
NCT01756365	Autologous Cultured Corneal Epithelium (CECA) for the Treatment of Limbal Stem Cell Deficiency (CECA)		Tenyésztett, autológ cornea epithelium a LSCD kezelésében	Kanada
NCT02592330	Safety and Feasibility of CALEC for LSCD (CALEC)	Toborzás alatt	Tenyésztett, autológ limbalis epithelialis sejtenyészésű limbalis epithelialis szövet megvalósíthatóságának értékelése LSCD-ben szenvedő betegekben	USA

2. táblázat: Őssejtekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok a szemészetben (forrás: <https://clinicaltrials.gov/>. (folyt.)

Azonosító	Vizsgálat címe	Státusz	Rövid leírás	Helyszín
NCT00491959	The Application of Oral Mucosal Epithelial Cell Sheets Cultivated on Amnion Membrane in Patients Suffering From Corneal Stem Cell Insufficiency or Symblepharon	Befejezett	Amnion membránon tenyésztett szájnyalvák-hártya-szövet felhasználása LSCD és symblepharon terápíjában	Taiwan
NCT02948023	Stem Cells Therapy for Corneal Blindness (ExCell)	Toborzás alatt	Cornea eredetű vakság kezelése őssejtekkel	India
NCT01257750	Treatment of Corneal Neovascularization With Topical Pazopanib	Befejezett	Cornea neovaszkularizáció kezelése topikalís Pazopanib alkalmazásával	USA
NCT02746848	Utilization of Amniotic Membrane Extract Eye Drop (AMVED) on Human Corneal Healing	Befejezett	Amnion membrán eredetű szemcsepp használata humán cornea gyógyulására	Irán
NCT02896387	Ability of a Molecule (Prima) to Restore Physiological Differentiation in Epithelium Expressing Gene p63 (PRIMAculture)	Toborzás még nem indult el	Egy molekula (Prima) fiziológiai differenciálódást helyreállító képessége p63-gént expresszáló epitheliumban	Franciaország
NCT02886611	Limbal Stem Cell Deficiency of Genetic Origin: Genotype-phenotype Correlation (SILOG)	Toborzás alatt	Genotípus-fenotípus összefüggés genetikai eredetű LSCD-ben	Franciaország
NCT02500134	Using AS-OCT to Assess the Role of Age and Region in the Morphology and Epithelial Thickness of Limbus	Folyamatban, toborzás befejeződött	Anterior-OCT használata a kor és limbus régió limbus morfológiájában és epithelium vastagságában jártasságot szerepének megállapításában	Taiwan
NCT02903576	Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelium Implantation in Patients With Outer Retinal Degenerations: Phase I/II Clinical Trial	Toborzás	Őssejt eredetű RPE beültetése a külső retinát érintő degenerációs betegségekben: I./II. fázisú klinikai vizsgálat	Brazília
NCT03046407	Treatment of Dry Age Related Macular Degeneration Disease With Retinal Pigment Epithelium Derived From Clinical-grade Human Embryonic Stem Cells	Toborzás	Száraz AMD kezelése klinikai minőségű hESC-RPE-vel	Kína
NCT02320812	A Prospective, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of the Safety and Tolerability of a Single, Intravitreal Injection of Human Retinal Progenitor Cells (iCell) in Adult Subjects With Retinitis Pigmentosa (RP)	Folyamatban, jelenleg nincs toborzás	Prospektív, multicentrikus, nyílt, egyágú vizsgálat, egyszeri intravitrealis hRPC (iCell) injekció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére RP-ben szenvedő felnőttekben	USA
NCT01920867	Bone Marrow Derived Stem Cell Ophthalmology Treatment Study	Toborzás	Csontvelői őssejt szemészeti kezelési tanulmány	USA, UAE
NCT02755428	Safety and Efficacy of Subretinal Transplantation of Clinical Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigment Epithelium in Treatment of Age-related Macular Degeneration Diseases	Toborzás	Klinikai minőségű hESC-RPE subretinális transzplantáció biztonságosságának és hatékonyságának értékelése AMD kezelésében.	Kína

2. táblázat: Összejtékkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok a szemészetben (forrás: <https://clinicaltrials.gov/>). (folyt.)

Azonosító	Vizsgálat címe	Státusz	Rövid leírás	Helyszín
NCT02749734	Clinical Study of Subretinal Transplantation of Human Embryo Stem Cell Derived Retinal Pigment Epitheliums in Treatment of Macular Degeneration Diseases	Toborzás	Klinikai vizsgálat makuladegeneráció hESC-RPE subretinális transzplantációjával való kezelésére	Kína
NCT02122159	A Phase I/II, Open-Label, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MA09-hRPE) Cells in Patients With Geographic Atrophy Secondary to Myopic Macular Degeneration	Toborzás előtt visszavont	I./II. fázisú, nyílt, prospektív vizsgálat subretinális hESC-RPE (MA09-hRPE) transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére nyopias maculadegeneráció miatti szekunder geografikus atrófiában szenvedő betegekben	USA
NCT02464436	First-in-human Phase I/IIa, Open-Label, Prospective Study of the Safety and Tolerability of Sub-retinally Transplanted Human Retinal Progenitor Cells (hRPC) in Patients With Retinitis Pigmentosa (RP)	Toborzás	Emberen először alkalmazott I/IIa fázisú, nyílt, prospektív vizsgálat subretinális hRPC transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére RP-ben szenvedő betegekben	USA
NCT02330978	Intravitreal Autologous Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients With Advanced Glaucoma. Phase I: Safety Study	Toborzás	Autológ csontvelői MSC intravitreális transzplantációja előrehaladott glaukómában szenvedő betegeknek I. fázisú: biztonságosság vizsgálat	Brazília
NCT02162953	Development of Induced Pluripotent Stem Cells From Patients With Best Disease and Other Inherited Retinal Degenerative Diseases	Toborzás	iPSC létrehozása Best-féle macula disztrófiában, illetve más örökítő, degeneratív retinabetegségben szenvedő betegekől	USA
NCT02590692	A Phase I/IIa Safety Study of Subretinal Implantation of CPOB-RPE1 (Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelial Cells Seeded on a Polymeric Substrate) in Subjects With Advanced, Dry Age-Related Macular Degeneration (AMD)	Toborzás	Előrehaladott, száraz AMD-ben szenvedő betegek subretinális CPOB-RPE1 (polimer szubstráton tenyésztett hESC-RPE) implantációjának I/IIa fázisú biztonságosság vizsgálat	USA
NCT02941991	Follow-up to 5 Years of a Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (hESC-RPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	Folyamatban, jelenleg nincs toborzás	I./II. fázisú, nyílt, multicentrikus, prospektív, 5 éves utánkövetési vizsgálat hESC-RPE subretinális transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére Stargardt-macula-disztrófiában szenvedő betegekben	UK
NCT01344993	A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MA09-hRPE) Cells in Patients With Advanced Dry AMD	Befejezett	I./II. fázisú, nyílt, multicentrikus, prospektív vizsgálat subretinális hESC-RPE (MA09-hRPE) transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére száraz AMD-ben szenvedő betegekben	USA

2. táblázat: Őssejtekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok a szemészetben (forrás: <https://clinicaltrials.gov/>, (folyt.)

Azonosító	Vizsgálat címe	Státusz	Rövid leírás	Helyszín
NCT01345006	A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MA09-hRPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	befejezett	Subretinális hESC-RPE transzplantáció disztrófiában	USA
NCT01469832	A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (hESC-RPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	befejezett	RPE-sejtterápia hatásosságának és tolerálhatóságának értékelése Stargardt-macula-disztrófiában, valamint lehetséges hatásossági végpontok megbecslése jövőbeli RPE-sejtterápiás vizsgálatokhoz.	UK
NCT02463344	Long Term Follow up to A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (hESC-RPE) Cells in Patients With Advanced Dry Age Related Macular Degeneration (AMD)	folyamatban, jelenleg nincs toborzás	Subretinális hESC-RPE transzplantáció AMD-ben szenvedő betegekben	USA
NCT03011541	Bone Marrow Derived Stem Cell Ophthalmology Treatment Study II	toborzás	Autológ csontvelői őssejt: szemészeti kezelési tanulmány II	USA/UAE
NCT01674829	A Phase I/IIa, Open-Label, Single-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial(MA09-hRPE) Cells in Patients With Advanced Dry Age-related Macular Degeneration(AMD)	ismeretlen	4 különböző dózisban transzplantált MA09-hRPE biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelése	Korea
NCT01560715	Phase 2 Study Of Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cells Transplantation For Retinitis Pigmentosa	befejezett	Egyszeri autológ csontvelői őssejt-injekció rövid távú biztonságosságának és hatásosságának	Brazília
NCT02467634	A Phase II Proof-of-Concept Study of the Safety and Efficacy of HUCNS-SC Subretinal Transplantation in Subjects With Geographic Atrophy of Age-Related Macular Degeneration	befejezett	HUCNS-SC subretinális transzplantáció kétoldali geográfikus atrófiás AMD-s betegekbe. Kontrollként az ellenoldali szem szolgál	USA
NCT01691261	Phase 1, Open-Label, Safety And Feasibility Study Of Implantation Of PF-05206388 (Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigment Epithelium (RPE) Living Tissue Equivalent) In Subjects With Acute Wet Age Related Macular Degeneration And Recent Rapid Vision Decline	felfüggesztett toborzás	Polliszter: membránra lévő egyrétegű hESC-RPE implantációja rapid látásromlású, nedves AMD-ben szenvedő betegekben	UK
NCT01518842	Effect of Intravitreal Bone Marrow Stem Cells on Ischemic Retinopathy	ismeretlen	Intravitreálisan adott csontvelői őssejt hatása iszkémiás retinopathiára	Brazília

2. táblázat: Összejtékkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok a szemészetben (forrás: <https://clinicaltrials.gov/>). (folyt.)

Azonosító	Vizsgálat címe	Státusz	Rövid leírás	Helyszín
NCT02193724	Feasibility, Validation and Differentiation of Induced Pluripotent Stem Cells Produced From Patients With Heritable Retinoblastoma	Toborzás	Örökletes retinoblastomában szenvedő betegekől származó iPSC megvalósíthatósági, validálási és differenciációs vizsgálata	USA
NCT02286089	Phase I/IIa Dose Escalation Safety and Efficacy Study of Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Cells Transplanted Subretinally in Patients With Advanced Dry-Form Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy)	Toborzás	I./II. fázisú, dózisznövelő vizsgálat subretinális hESC-RPE transzplantáció értékésére, előrehaladott, száraz AMD-ben szenvedő betegekben	Israél
NCT01625559	A Phase I, Open-Label, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelium (MAO9-hRPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	Ismeretlen	I. fázisú, nyílt, prospektív vizsgálat subretinális hESC-RPE (MAO9-hRPE) transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére Stargardt-maculadisztrófiában szenvedő betegekben	Korea
NCT02467634	A Phase II Proof-of-Concept Study of the Safety and Efficacy of HUCNS-SC Subretinal Transplantation in Subjects With Geographic Atrophy of Age-Related Macular Degeneration	Befejezett	II. fázisú koncepcióhatekesség vizsgálat HUCNS-B33SC subretinális transzplantáció biztonságosságának és hatékonyságának értékelésére geografikus atrófiás AMD-ben szenvedő betegekben	USA
NCT01691261	Phase 1, Open-Label, Safety And Feasibility Study Of Implantation Of PF-05206388 (Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigment Epithelium (RPE) Living, Tissue Equivalent) In Subjects With Acute Wet: Age Related Macular Degeneration And Recent Rapid Vision Decline	Felfüggesztett toborzás	I. fázisú, nyílt, biztonságossági és megvalósíthatósági tanulmány akut nedves AMD-ben és új keletű, rapidan progresszív látásromlásban szenvedő betegek PF-05206388 (elő szövetrel egyenértékű hESC-RPE) implantációjáról	UK
NCT01518842	Effect of Intravitreal Bone Marrow Stem Cells on Ischemic Retinopathy	Ismeretlen	Intravitreálisan adott csontvelői összejt hatása iszkémiás retinopathiára	Brazília
NCT02193724	Feasibility, Validation and Differentiation of Induced Pluripotent Stem Cells Produced From Patients With Heritable Retinoblastoma	Toborzás	Örökletes retinoblastomában szenvedő betegekől származó iPSC megvalósíthatósági, validálási és differenciációs vizsgálata	USA
NCT02286089	Phase I/IIa Dose Escalation Safety and Efficacy Study of Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Cells Transplanted Subretinally in Patients With Advanced Dry-Form Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy)	Toborzás	I./II. fázisú, dózisznövelő vizsgálat subretinális hESC-RPE transzplantáció értékésére, előrehaladott, száraz AMD-ben szenvedő betegekben	Israél
NCT01625559	A Phase I, Open-Label, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelium (MAO9-hRPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	Ismeretlen	I. fázisú, nyílt, prospektív vizsgálat subretinális hESC-RPE (MAO9-hRPE) transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére Stargardt-maculadisztrófiában szenvedő betegekben	Korea

2. táblázat: Őssejtekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok a szemészetben (forrás: <https://clinicaltrials.gov/>, (folyt.)

Azonosító	Vizsgálat címe	Státusz	Rövid leírás	Helyszín
NCT02467634	A Phase II Proof-of-Concept Study of the Safety and Efficacy of HUCNS-SC Subretinal Transplantation in Subjects With Geographic Atrophy of Age-Related Macular Degeneration	Befejezett	II. fázisú koncepcióhatékonysági vizsgálat HUCNS-B33SC subretinális transzplantáció biztonságosságának és hatásosságának értékelésére geografikus atrófiás AMD-ben szenvedő betegekben	USA
NCT01691261	Phase 1, Open-Label, Safety And Feasibility Study Of Implantation Of PF-05206388 (Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigment Epithelium (RPE) Living Tissue Equivalent) In Subjects With Acute Wet Age Related Macular Degeneration And Recent Rapid Vision Decline	Felfüggesztett toborzás	I. fázisú, nyílt, biztonságossági és megvalósíthatósági tanulmány akut nedves AMD-ben és új keletű, rapidan progresszív látásromlásban szenvedő betegek PF-05206388 (élő szövettel egyenértékű hESC-RPE) implantációjáról	UK
NCT01518842	Effect of Intravitreal Bone Marrow Stem Cells on Ischemic Retinopathy	Ismeretlen	Intravitreálisan adott csontvelői őssejt: hatású iszkémiás retinopathiára	Brazília
NCT02193724	Feasibility, Validation and Differentiation of Induced Pluripotent Stem Cells Produced From Patients With Heritable Retinoblastoma	Toborzás	Örökletes retinoblastomában szenvedő betegekől származó iPSC megvalósíthatósági, validálási és differenciációs vizsgálata	USA
NCT02266089	Phase I/IIa Dose Escalation Safety and Efficacy Study of Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Cells Transplanted Subretinally in Patients With Advanced Dry-Form Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy)	Toborzás	I./II. fázisú dózisznövelő vizsgálat subretinális hESC-RPE transzplantáció értékelésére, előrehaladott, száraz AMD-ben szenvedő betegekben	izrael
NCT01625559	A Phase I, Open-Label, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MAO9-hRPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy(SMD)	Ismeretlen	I. fázisú, nyílt, prospektív vizsgálat subretinális hESC-RPE (MAO9-hRPE) transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére Stargardt-maculadisztrófiában szenvedő betegekben	Korea
NCT01914913	An Open Labeled Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Autologous Bone Marrow Derived Mono Nuclear Stem Cell (BMVNCs) in Retinitis Pigmentosa. It is Self Funded (Patients' Own Funding) Clinical Trial	Ismeretlen	Nyílt klinikai vizsgálat autológ csontvelői eredetű mononukleáris őssejt: biztonságosságának és hatásosságának értékelésére RP-ben szenvedő betegekben	India
NCT02137915	Long-Term Follow-up Study of the Phase I/II Safety and Preliminary Efficacy of Human Central Nervous System Stem Cells (HUCNS-SC) Subretinal Transplantation in Subjects With Geographic Atrophy of Age-Related Macular Degeneration	Terminated	I./II. fázisú vizsgálat subretinális HUCNS-SC transzplantáció hosszú távú biztonságosságának és hozzáférhetőleges hatásosságának értékelésére geografikus atrófiás AMD-ben szenvedő betegekben	USA
NCT01068561	Phase 1 Study Of Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cells Transplantation For Retinitis Pigmentosa	Completed	I. fázisú vizsgálat autológ csontvelői őssejtek transzplantációjának értékelésére RP-ben szenvedő betegekben	Brazília
NCT02464956	Feasibility of Production of Induced Pluripotent Stem Cell Derived Retinal Pigment Epithelial Cells Fulfilling Regulatory Requirements for Human Transplantation in Dry Age-related Macular Degeneration	Még nincs toborzás	Humán transzplantációs szabályozási követelményeknek megfelelő iPSC-RPE előállítás megvalósíthatóságának vizsgálata	UK

2. táblázat: Összefoglaló klinikai vizsgálatok a szemészetben forrás: <https://clinicaltrials.gov/>. (folyt.)

Azonosító	Vizsgálat címe	Státusz	Rövid leírás	Helyszín
NCT02280135	Phase I Clinical Trial of Intravitreal Injection of Autologous Bone Marrow Stem Cells in Patients With Retinitis Pigmentosa	Toborzás	I. fázisú klinikai vizsgálat intravitreális autológ csontvelői őssejt injektálás értékelésére RP-ben szenvedő betegekben	Spain
NCT01632527	Phase I/II Study of the Safety and Preliminary Efficacy of Human Central Nervous System Stem Cells (HuCNS-SC) Subretinal Transplantation in Subjects With Geographic Atrophy of Age-Related Macular Degeneration	Completed	I./II. fázisú vizsgálat subretinális HuCNS-SC transzplantáció biztonságosságának és hozzátétleges hatásosságának értékelésére geográfikus atrófiás AMD-ben szenvedő betegekben	USA
NCT02016508	Intravitreal Injection of Human Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell in Patients With Dry Age-related Macular Degeneration (AMD)	Ismeretlen	Humán BM-MSC intravitreális injektálása száraz AMD-ben szenvedő betegekben	Egyiptom
NCT01518127	Intravitreal Bone Marrow-Derived Stem Cells in Patients With Macular Degeneration	Ismeretlen	Intravitreális csontvelői eredetű őssejtek maculadegenerációban szenvedő betegekben	Brazília
NCT02024269	An Open-label, Non-Randomized, Multi-Center Study to Assess the Safety and Effects of Autologous Adipose-Derived Stromal Cells Injected Intravitreal in Dry Macular Degeneration	Visszavonva toborzás előtt	Nyílt, nem randomizált, multicentrikus vizsgálat autológ zsírszövet eredetű stromasejtek intravitreális injektálásáról száraz AMD-ben	USA
NCT02249676	Autologous Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Progressive and Refractory Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: an Open-label Phase 2a Proof-of-concept Study	Ismeretlen	Nyílt, II. fázisú koncepcióhatékonyági vizsgálat autológ MSC progresszív és refrakter neuromyelitis optica spektrum zavarok kezelésének értékelésére	Kína
NCT02709876	Autologous Bone Marrow-Derived CD34+, CD133+, and CD271+ Stem Cell Transplantation for Retinitis Pigmentosa	Folyamatban, jelenleg nincs toborzás	Autológ CD34+, CD133+ és CD271+ csontvelői őssejtek transzplantációja RP-ben	Jordánia
NCT01531348	Feasibility and Safety of Adult Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells by Intravitreal Injection in Patients With Retinitis Pigmentosa	Ismeretlen	Intravitreális felnőtt humán BM-MSC injektáció megvalósíthatóságának és biztonságosságának értékelése RP-ben szenvedő betegekben	Thaiföld
NCT02144103	Effectiveness and Safety of Subtenon Administration of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells for Treatment of Glaucomatous Neurodegeneration	Toborzás csak meghívásra	Subtenon bejuttatott autológ, zsírszövet eredetű regeneratív sejtek hatásosságának és biztonságosságának értékelése glaukóma okozta neurodegeneráció kezelésében	Oroszország

dik ki, vagy az valamilyen speciális funkciót lát el a retinán belül. RP-ben számos különböző génmutációt azonosítottak már. *Skottman és munkatársai* egy fiatal, autoszomális recesszív öröklődésmentet mutató RP-beteg bőréből izolált fibroblasztból hoztak létre iPSC-t majd differenciálták RPE-é, lehetővé téve a betegség genetikai hátterének tanulmányozását és a lehetséges terápiás megoldások hatékonyságának vizsgálatát (76). Ez lehet az út az egyénre szabott terápiás megoldások kidolgozása felé.

A jövőben sejttérápia mellett az őssejtekből szöveteket, sőt talán egész szerveket is létre lehet hozni (tissue engineering), ennek megvalósítására természetesen számos kísérlet zajlik.

Az őssejtek segítségével a szem fejlődését is jobban tanulmányozhatjuk, pl. organoidokkal, amik olyan 3D sejtkultúrák, amelyeket pluripotens, illetve szöveti őssejtekből hoznak létre. Az organoidok kiválthatják a használatban lévő állat és 2D modelleket. Az eljárás új dimenziókat nyit az embriogenezis, valamint a szöveti szerveződés és funkció megismerésében, továbbá betegségmodellek tanulmányozására is alkalmassá válhat (77).

Cornea és retinális organoidokat is létrehozta, azonban klinikai fel-

használásuk egyelőre nem ismert. *Canto-Soler és munkatársai* humán iPSC-ből rétegesen rendezett minden sejttípust (RGC, amacrin, horizontális, bipoláris sejteket, három féle csapot és pálcikát és Müller-gliasejteket is) magába foglaló 3D-retinát tudtak létrehozni, mi több a fotoreceptorok külső szegmentummal is rendelkeztek (78). *Foster és munkatársai* humán iPSC-ből teljes vastagságú corneát tudott létrehozni a centrumban rendezett kollagérostokkal, pozitív epithel-, stroma és endothelsejt markerekkel.

A sejtek által kibocsátott szolubilis anyagok, növekedési faktorok, citokinek, mediátorok hatással lehetnek a környezetükben lévő többi sejtre, ezt hívjuk parakrin hatásnak. Az őssejtek, illetve a belőlük differenciált sejtek transzplantálásakor, pusztán jelenlétükkel is érhetnek el pozitív hatásokat.

Az NCT00447954 már lezárult és NCT01530659 még folyamatban lévő vizsgálatokban az AMD-s, illetve RP és Usher-szindrómás betegekbe a fotoreceptorok védelme céljából, intraocularis implantátumba „csomagolt” (encapsulated) neurotrófikus faktort (ciliary neurotrophic factor, CNTF) szekretáló RPE-sejteket transzplantáltak. Az implantátumok eddig több mint 2 éven át biztosították a CNTF-fel-

szabadulást. Ismert, hogy az őssejtek tulajdonságainak megtartásában a sejtek mikrokozonyozete nagy szerepet játszik: a mikrokozonyozet alkotói parakrin szekrécióval, illetve sejt-sejt és ECM-sejt interakciókkal hatnak az őssejtekre. Nagy elvárásokat támasztanak a jövőben az exoszómák felhasználásával kapcsolatban. Az exoszómák olyan 30-150 nm átmérőjű endoszomális eredetű szekretált mikrovezikulák, amelyek a sejt-sejt kommunikációban játszanak fontos szerepet, képesek citoplazmatikus enzimeket, fehérjéket, de akár funkcionáló RNS-t, mRNS-t jutatni a célsejtbe. Feltételezik, hogy LSC vagy cornea epithel eredetű exoszómákkal a cornea regeneráció, illetve sebgyógyulás vagy akár cornea epithel irányú transzdzifferenciáció is elősegíthető lenne. Exoszómák használatával az őssejtekkel/őssejtek használatával kapcsolatos kockázatok, illetve korlátok is áthidalhatók lennének. A legtöbb kórház ugyanis nem rendelkezik megfelelő infrastruktúrával, sem személyzetrel (nem rendelkezik elegendő pénzzel és technikai jártassággal) ahhoz, hogy az előírásoknak megfelelő körülmények között a betegek számára transzplantálható sejteket hozzon létre illetve fenntartsa.

IRODALOM

1. Szabó G. Sejtsorsok és differenciálódás, in *Sejtbiológia*, G. Szabó, Editor. 2009, Medicina Budapest: Könyvkiadó; p. 557–572.
2. Thomson JA, et al. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science* 1998; 282(5391): 1145–1147.
3. Vallier L. Serum-free and feeder-free culture conditions for human embryonic stem cells. *Methods Mol Biol* 2011; 690: 57–66.
4. Braam SR, et al. Feeder-free culture of human embryonic stem cells in conditioned medium for efficient genetic modification. *Nat. Protocols* 2008; 3(9): 1435–1443.
5. Dominici M, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8(4): 315–317.
6. Krampera M, et al. Regenerative and immunomodulatory potential of mesenchymal stem cells. *Current Opinion in Pharmacology* 2006; 6(4): 435–441.
7. Cornelissen AS, et al. Organ-specific migration of mesenchymal stromal cells: Who, when, where and why? *Immunology Letters* 2015; 168(2): 159–169.
8. Razavi S, et al. Comparing brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor secretion of induced neurotrophic factor secreting cells from human adipose and bone marrow-derived stem cells. *Dev Growth Differ* 2013; 55(6): 648–655.
9. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 2006; 126(4): 663–676.
10. Loh YH, et al. Excision of a Viral Reprogramming Cassette by Delivery of Synthetic Cre mRNA, in *Current Protocols in Stem Cell Biology*. John Wiley & Sons, Inc.; 2007.
11. Kim D, et al. Generation of Human Induced Pluripotent Stem Cells by Direct Delivery of Reprogramming Proteins. *Cell Stem Cell* 2009; 4(6): 472–476.
12. Warren L, et al. Highly Efficient Reprogramming to Pluripotency and Directed Differentiation of Human Cells with Synthetic Modified mRNA. *Cell Stem Cell* 2010; 7(5): 618–630.

13. Suetsugu-Maki R, et al. Lens regeneration in axolotl: new evidence of developmental plasticity. *BMC Biology* 2012; 10: 103–103.
14. Fischer AJ, Reh TA. Identification of a Proliferating Marginal Zone of Retinal Progenitors in Postnatal Chickens. *Developmental Biology* 2000; 220(2): 197–210.
15. Sadler TW, Langman J. *Langman's Medical Embryology*. 12th ed. 2012, United States: Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, c2012.
16. Trounson A, McDonald C. Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. *Cell Stem Cell* 17(1): 11–22.
17. Dua HS, et al. Human Corneal Anatomy Redefined. *Ophthalmology* 2013; 120(9): 1778–1785.
18. Davanger M, Evensen A. Role of the pericorneal papillary structure in renewal of corneal epithelium. *Nature* 1971; 229(5286): 560–1.
19. Dua HS, et al. Limbal epithelial crypts: a novel anatomical structure and a putative limbal stemcell niche. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(5): 529–32.
20. Pellegrini G, et al. Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface. *J Cell Biol* 1999; 145(4): 769–782.
21. Takács L, et al. Stem cells of the adult cornea: From cytometric markers to therapeutic applications. *Cytometry Part A* 2009; 75A(1): 54–66.
22. Veréb Z, et al. Comparison of upstream regulators in human ex vivo cultured cornea limbal epithelial stem cells and differentiated corneal epithelial cells. *BMC Genomics* 2013; 14: 900–900.
23. Gheorghe A, et al. New clinical application of amniotic membrane transplant for ocular surface disease. *Journal of Medicine and Life* 2016; 9(2): 177–179.
24. Kenyon KR, Tseng SCG. Limbal Autograft Transplantation for Ocular Surface Disorders. *Ophthalmology* 1989; 96(5): 709–723.
25. Pellegrini G, et al. Concise Review: Hurdles in a Successful Example of Limbal Stem Cell-based Regenerative Medicine. *STEM CELLS* 2014; 32(1): 26–34.
26. Nieto-Miguel T, et al. In Vitro Simulation of Corneal Epithelium Micro-environment Induces a Corneal Epithelial-like Cell Phenotype from Human Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cells. *Current Eye Research* 2013; 38(9): 933–944.
27. Kolli S, et al. Successful application of ex vivo expanded human autologous oral mucosal epithelium for the treatment of total bilateral limbal stem cell deficiency. *Stem Cells* 2014; 32(8): 2135–46.
28. Sotozono C, et al. Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmologica* 2014; 92(6): e447–e453.
29. Kim JH, et al. Ocular Surface Reconstruction With Autologous Nasal Mucosa in Cicatricial Ocular Surface Disease. *American Journal of Ophthalmology* 2010; 149(1): 45–53.
30. Burillon C, et al. Cultured Autologous Oral Mucosal Epithelial Cell Sheet (CAOMECS) Transplantation for the Treatment of Corneal Limbal Epithelial Stem Cell Deficiency. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012; 53(3): 1325–1331.
31. Ricardo JRS, et al. Transplantation of Conjunctival Epithelial Cells Cultivated Ex Vivo in Patients With Total Limbal Stem Cell Deficiency. *Cornea* 2013; 32(3): 221–228.
32. Ouyang H, et al. WNT7A and PAX6 define corneal epithelium homeostasis and pathogenesis. *Nature* 2014; 511(7509): 358–361.
33. Ksander BR, et al. ABCB5 is a limbal stem cell gene required for corneal development and repair. *Nature* 2014; 511(7509): 353–357.
34. Yao M, et al. Differentiation of human amniotic epithelial cells into corneal epithelial-like cells in vitro. *International Journal of Ophthalmology* 2013; 6(5): 564–572.
35. Shalom-Feuerstein, R., et al., Pluripotent stem cell model reveals essential roles for miR-450b-5p and miR-184 in embryonic corneal lineage specification. *Stem Cells* 2012; 30(5): 898–909.
36. Petit I, et al. Induced pluripotent stem cells from hair follicles as a cellular model for neurodevelopmental disorders. *Stem Cell Research* 2012; 8(1): 134–140.
37. Aberdam D, et al. Key role of p63 in BMP-4-induced epidermal commitment of embryonic stem cells. *Cell Cycle* 2007; 6(3): 291–294.
38. Polisetty N, et al. Mesenchymal cells from limbal stroma of human eye. *Molecular Vision* 2008; 14: 431–442.
39. Dziasko MA, et al. Localisation of Epithelial Cells Capable of Holoclone Formation In Vitro and Direct Interaction with Stromal Cells in the Native Human Limbal Crypt. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e94283.
40. Branch MJ, et al. Mesenchymal Stem Cells in the Human Corneal Limbal StromaMSCs in Human Corneal Limbal Stroma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012; 53(9): 5109–5116.
41. Garfias Y, et al. Stem cells isolated from the human stromal limbus possess immunosuppressant properties. *Molecular Vision* 2012; 18: 2087–2095.
42. Veréb Z, et al. Role of Human Corneal Stroma-Derived Mesenchymal-Like Stem Cells in Corneal Immunity and Wound Healing. *Scientific Reports* 2016; 6: 26227.
43. Xie HT, et al. Isolation and Expansion of Human Limbal Stromal Niche Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012; 53(1): 279–286.
44. Kureshi AK, et al. Human corneal stromal stem cells support limbal epithelial cells cultured on RAFT tissue equivalents. *Scientific Reports* 2015; 5: 16186.
45. Ghezzi CE, et al. 3D Functional Corneal Stromal Tissue Equivalent Based on Corneal Stromal Stem Cells and Multi-Layered Silk Film Architecture. *PLOS ONE* 2017; 12(1): e0169504.
46. Mishima S. Clinical Investigations on the Corneal Endothelium. *Ophthalmology* 1982; 89(6): 525–530.
47. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1997; 38(3): 779–782.
48. Amann J, et al. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 135(5): 584–590.
49. Amano S, et al. Corneal stromal and endothelial cell precursors. *Cornea* 2006; 25: S73–77.
50. Stewart RMK, et al. Human Conjunctival Stem Cells are Predominantly Located in the Medial Canthal and Inferior Forniceal Areas. *Human Conjunctival Stem Cell Location*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2015; 56(3): 2021–2030.
51. Yoshizawa M, et al. Ex vivo produced human conjunctiva and oral mucosa equivalents grown in a serum-free culture system. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2004; 62(8): 980–988.
52. Johnson M. What controls aqueous humour outflow resistance? *Experimental eye research* 2006; 82(4): 545–557.
53. Gottanka J, et al. Histologic Findings in Pigment Dispersion Syndrome and Pigmentary Glaucoma. *Journal of Glaucoma* 2006; 15(2): 142–151.
54. Tamm ER, Braunger BM, Fuchshofer R. Chapter Eighteen – Intraocular Pressure and the Mechanisms Involved in Resistance of the Aqueous Humor Flow in the Trabecular Meshwork Outflow Pathways, in *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Hejtmancik JF, John MN, Editors. Academic Press; 2015. p. 301–314.
55. Tay CY, et al. Identification and characterization of mesenchymal stem cells derived from the trabecular meshwork of the human eye. *Stem Cells Dev* 2012; 21(9): 1381–1390.
56. Du Y, et al. Multipotent Stem Cells from Trabecular Meshwork Become

- Phagocytic TM Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012; 53(3): 1566–1575.
57. Abu-Hassan DW, et al. Induced Pluripotent Stem Cells Restore Function in a Human Cell Loss Model of Open-Angle Glaucoma. *Stem Cells* (Dayton, Ohio) 2015; 33(3): 751–761.
 58. Welsbie DS, et al. Functional genomic screening identifies dual leucine zipper kinase as a key mediator of retinal ganglion cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110(10): 4045–4050.
 59. Ma J, et al. Transplantation of Human Neural Progenitor Cells Expressing IGF-1 Enhances Retinal Ganglion Cell Survival. *PLoS ONE* 2015; 10(4): e0125695.
 60. Mead B, et al. Paracrine-Mediated Neuroprotection and Neurogenesis of Axotomised Retinal Ganglion Cells by Human Dental Pulp Stem Cells: Comparison with Human Bone Marrow and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *PLoS ONE* 2014; 9(10): e109305.
 61. Chamling X, Sluch VM, Zack DJ. The Potential of Human Stem Cells for the Study and Treatment of Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2016; 57(5): ORSFi1-ORSFi6.
 62. de Lima S, et al. Full-length axon regeneration in the adult mouse optic nerve and partial recovery of simple visual behaviors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012; 109(23): 9149–9154.
 63. Kador KE, et al. Retinal Ganglion Cell Polarization Using Immobilized Guidance Cues on a Tissue-Engineered Scaffold. *Acta biomaterialia* 2014; 10(12): 4939–4946.
 64. Weiss JN, Levy S, Benes SC. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS) for retinal and optic nerve diseases: a case report of improvement in relapsing auto-immune optic neuropathy. *Neural Regeneration Research* 2015; 10(9): 1507–1515.
 65. Heussen FMA, et al. Autologous translocation of the choroid and RPE in age-related macular degeneration: 1-year follow-up in 30 patients and recommendations for patient selection. *Eye* 2007; 22(6): 799–807.
 66. Frøen R, et al. Does the Adult Human Ciliary Body Epithelium Contain “True” Retinal Stem Cells? *BioMed Research International* 2013; 2013: 531579.
 67. Meyer JS, et al. Modeling early retinal development with human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106(39): 16698–16703.
 68. Lane A, et al. Engineering Efficient Retinal Pigment Epithelium Differentiation From Human Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells Translational Medicine* 2014; 3(11): 1295–1304.
 69. Buchholz DE, et al. Rapid and Efficient Directed Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells Into Retinal Pigmented Epithelium. *Stem Cells Translational Medicine* 2013; 2(5): 384–393.
 70. Hu Q, et al. Memory in induced pluripotent stem cells: reprogrammed human retinal-pigmented epithelial cells show tendency for spontaneous redifferentiation. *Stem Cells* 2010; 28(11): 1981–1991.
 71. Schwartz SD, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *The Lancet* 2012; 379(9817): 713–720.
 72. Schwartz SD, et al. Subretinal Transplantation of Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium for the Treatment of Macular Degeneration: An Assessment at 4 YearshESC-RPE Transplantation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2016; 57(5): ORSFC1-ORSFC9.
 73. Osakada F, et al. Toward the generation of rod and cone photoreceptors from mouse, monkey and human embryonic stem cells. *Nat Biotech*, 2008. 26(2): p. 215–224.
 74. Seko Y, et al. Derivation of human differential photoreceptor cells from adult human dermal fibroblasts by defined combinations of CRX, RAX, OTX2 and NEUROD. *Genes to Cells* 2014; 19(3): 198–208.
 75. Seko Y, et al. Derivation of Human Differential Photoreceptor-like Cells from the Iris by Defined Combinations of CRX, RX and NEUROD. *PLoS ONE* 2012; 7(4): e35611.
 76. Lukovic D, et al. Human iPSC derived disease model of MERTK-associated retinitis pigmentosa. *Scientific Reports* 2015; 5: 12910.
 77. Foster JW, et al. Cornea organoids from human induced pluripotent stem cells. *Scientific Reports* 2017; 7: 41286.
 78. Zhong X, et al. Generation of three dimensional retinal tissue with functional photoreceptors from human iPSCs. *Nature communications* 2014; 5: 4047–4047.

Kedves Kollégák!

A lapunkban 2012-ben indított továbbképző rovat nagy örömünkre kedvező fogadtatásra talált. A „használat” során felmerült kérdések miatt ismét összefoglaljuk az aktív részvételükhöz fontos tudnivalókat.

Lapunk minden számában megjelenik egy továbbképző cikk. Ezek a cikkek egy – az Oftex által akkreditált, pontszerző, továbbképző – távoktatási program részei. Minden továbbképző cikket kérdésekből álló teszt is követ. Ha a cikket figyelmesen elolvassák, a kérdéseket biztosan meg fogják tudni válaszolni. Ez fontos is, mert a teszt kitöltésével és a Promenade Kiadó címére (1535 Budapest, Pf. 804) való elküldésével igazolhatják a továbbképzésben való aktív részvételüket. Kérjük, ne felejtsek el, hogy a kitöltött teszten a nevüknek és a pecsétszámuknak is szerepelnie kell. A tesztek beküldési határideje a SZEMÉSZET c. lap aktuális számának megjelenését követő hónap utolsó napja. Nem adtuk fel azt a tervet, hogy a későbbiekben elektronikus úton is elérhetőek és kitölthetőek legyenek a tesztek, értesítést küldünk majd, ha ezen a téren változás történik.

A távoktatási program féléves „tanfolyamokból” áll. Mindegyik félévben két folyóiratszám jelenik meg, mindegyikben egy továbbképző cikkel. Egy félév „tanfolyamát” az aktuális félévben megjelenő mindkét folyóiratszám mindkét továbbképző cikkéhez tartozó teszt kitöltésével abszolválhatják. Ha egy félévben a lehetséges kettő helyett csak az egyik tesztet töltik ki és küldik be, akkor abban a félévben a távoktatási tanfolyam nem tekinthető elvégzettnek. Tudni kell azt is, hogy a „tesztvizsga” csak akkor sikeres, ha legalább 70% a helyes válaszok aránya.

A „tanfolyamon” való részvétel díját a Magyar Szemorvostársaság tagsági díja tartalmazza. Ne felejtsek el az éves tagdíjat befizetni (OTP 11708001-20567259)!

Reméljük, hogy továbbra is sokan élnek majd ezzel a távoktatási lehetőséggel.

Jó munkát, eredményes tanulást, kényelmes pontszerzést kívánunk!

Kerényi Ágnes
rovatvezető

(A kérdésekre csak egy válasz fogadható el.)

1. Az őssejtek 3 fő tulajdonsága:

- A:** Differenciálatlan, önfenntartó, differenciációra képes.
- B:** Csak embrionális korban nyerhető, in vitro végtelenül szaporíthatók, mindennapi orvoslásban használhatók.
- C:** Könnyen izolálható bármely szövetből, különböző sejtfel-színi markerekkel jól jellemezhető, alkalmas allogén transzplantációra.

2. Differenciációs potenciál szerint csökkenő sorrendben a sejtek:

- A:** Totipotens, unipotens, multipotens, pluripotens, differenciált sejt.
- B:** Totipotens, pluripotens, multipotens, unipotens, differenciált sejt.
- C:** Differenciált sejt, unipotens, pluripotens, totipotens, multipotens.

3. Milyen őssejt típusokat különböztetünk meg?

- A:** ESC, iPSC, MSC.
- B:** ESC, iPSC, PC.
- C:** ECM, IOP, RPE.

4. Az MSC-kre igaz, kivéve:

- A:** Pluripotens sejtek.
- B:** Csont, porc és zsírszövetből is izolálhatók.
- C:** Immunszuppresszív hatásúak.

5. Az iPSC-kre igaz:

- A:** Bármilyen sejtté differenciálható.
- B:** Használatuk számos etikai kérdést felvet, ezért több országban törvény tiltja előállításukat.
- C:** Csak korlátozott mértékben szaporítható in vitro körülmények között.

6. Mi a Holoclar?

- A:** LSCD kezelésére alkalmatlan.
- B:** Allogén transzplantátum.
- C:** Limbusból biopsziával vett LSC-kből in vitro körülmények

között növesztett cornea epithelsejréteg, amely a szemfelszínre transzplantálható LSCD.

7. LSCD esetén alternatív sejtforrásokként szolgálhatnak a corneahám pótlására

- A:** Szájnyálkahártya-hám.
- B:** Zsír eredetű MSC.
- C:** Mindkettő.

8. Hol található a conjunctiva hám őssejtjei?

- A:** Bulbaris conjunctiva.
- B:** Fornix.
- C:** Tarsalis conjunctiva.

9. RPE-sejtek pótlására alkalmas:

- A:** iPSC/ESC-ből in vitro differenciált RPE.
- B:** Bőrhámsejt.
- C:** ESC-ből in vitro differenciált zsírsejt.

10. Mik az organoidok?

- A:** Növények.
- B:** Mesterséges intelligenciával bíró élőlények.
- C:** 3D sejt kultúrák, amelyeket pluripotens, illetve szöveti őssejtekből hoznak létre.

**A Szemészet akkreditált továbbképző tanfolyam tesztkérdések válaszai
2017. 2. szám**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Név:

Cím:

Alíírás:

Orvosi pecsétszám*:

Orvosi pecsét helye:

*A PONTSZÁMOK NYILVÁNTARTÁSA A WWW.OFTEX.HU INTERNETES PORTÁLON A PECSÉTSZÁM ALAPJÁN KERÜL AZONOSÍTÁSRA. EZÉRT ENNEK MEGADÁSA ELMARADHATATLAN FELTÉTEL A MEGSZERZETT PONTSZÁMOK IGAZOLÁSÁHOZ!