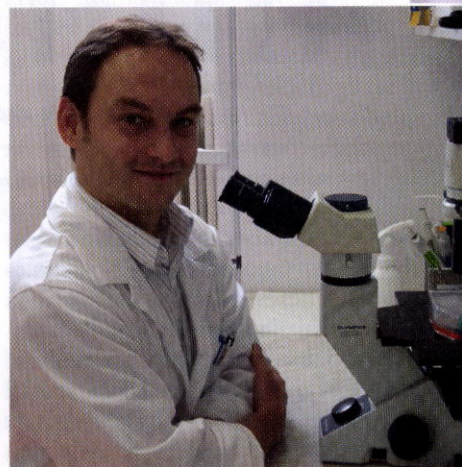


INTERJÚ LŐRINCZ ANDRÁSSAL

# MOLEKULÁRIS MESTERLÖVÉSZET

a hét kutatója

Eheti interjúalanyunk, Lőrincz András a Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpontjának (MTA TTK) Anyag és Környezetkémiai Intézetében (AKI) dolgozik. Olyan kisméretű biológiai „csomagokkal”, azaz liposzómákkal foglalkozik, amelyek segítségével célzottan a rákos daganatokba lehet hatóanyagokat eljuttatni. Eredményeik hozzásegíthetnek olyan gyógyszerhordozók előállításához, amelyek segítségével hatékonyabbak lehetnek az alkalmazott gyógyszerek és jóval kisebbek lehetnek a kemoterápia mellékhatásai.



BAJOMI BÁLINT FELVÉTELE

– *Mi a célja a Biológiai Nanokémia Kutatócsoportnak, amelyben dolgozik?*

– Misszióink orvosi alkalmazású nanopartikulumok, nanorendszereknek a preparálása, fejlesztése és jellemzése gyógyszerhordozás, illetve képalakítás céljából. A „nano” a milliméter egymilliomod részét jelenti – a gyógyszerhordozó partikulumok (részecskék) esetén a 40 és 120 nanométer közti mérettartomány fontos számunkra. Az ilyen méretű részecskék tudnak a passzív célzás során feldúsulni a daganatok belsejében.

– *Milyen tudományterületek kutatói működnek együtt a csoportban?*

– Kutatócsoportunk sok tekintetben egyedülálló, például abban, hogy interdiszciplináris kutatást végzünk, és nagyon sokféle tudományterület képviselteti magát. Vannak fizikusok, vegyészek, modellező matematikus, én pedig biológusként veszek részt a munkában. Szükség van a preparálás, a megpreparált nanopartikulumok karakterizálása mellett az adott hordozóknak a kipróbálására, illetve biológiai tesztelésére is.

– *Liposzómákkal dolgoznak. Mit jelent ez a kifejezés?*

– A liposzómát egy foszfolipid-kettősréteg membrán által burkolt gömbként, zsákként lehet elképzelni, amelyeknek az átmérője 40 és 120 nanométer között van. Ezeket nagyon régóta ismerik és használják, például a kozmetikában. A gyógyászatban már több, mint 30 éve kutatják a liposzómákat, és ma is az egyik legjobban működő, legköltséghatékonyabb nanopartikulumokként tekintünk rájuk.

– *A szervezetünkben is vannak ilyen részecskék?*

– Igen, bár ezeket vezikuláknak hívjuk inkább.

– *Őnök pedig mesterségesen készítenek hasonló liposzómákat.*

– Mesterségesen is, de a természetes vezikulákat is vizsgáljuk, például izolálunk sejtek által előállított úgynevezett exoszómákat. Az exoszómák nagyon hasonlóak a mesterséges nanoliposzómákhoz. Foszfolipid-kettősrétegből álló kis gömbök, melyeket membránjukban levő fehérjék stabilizálnak. Ez egy új paradigmát jelent a sejtek közötti kommunikációban. Kiderült ugyanis, hogy a sejtek ilyen exoszómákkal képesek

egymás fehérjeszintézisét, jelátvitelét befolyásolni. Ezek akár gyógyszerhordozó célra is felhasználhatók. Sokat tanulunk az exoszómáktól, a természetes vezikuláktól abban a tekintetben, hogy hogyan kell jó biológiai célú gyógyszerhordozó nanoliposzómát, vezikulát létrehozni.

– *Őn konkrétan azon dolgozik, hogy a liposzómákkal hogyan lehet a rákos sejtekhez eljuttatni a gyógyszert.*

– Az ötlet nem új, már hosszú évek óta dolgoznak ilyesmin. Azonban tudni kell, hogy van még hova fejleszteni a liposzómákat. Olyan adalékanyagokat fejlesztünk, amelyek multifunkciós hatásúak. Elősegítik a liposzóma méretbeállítását, stabilitását, formulálását. Ezenkívül ennek az adalékanyagoknak feladata lesz még az is, hogy növelje a gyógyszer hatékonyságát, illetve csökkentse a daganatsejtekre jellemző gyógyszer-rezisztenciát is. Ezek a daganatellenes vezikulák az úgynevezett EPR-jelenség miatt képesek feldúsulni a daganatban.

– *Mit takar az EPR kifejezés?*

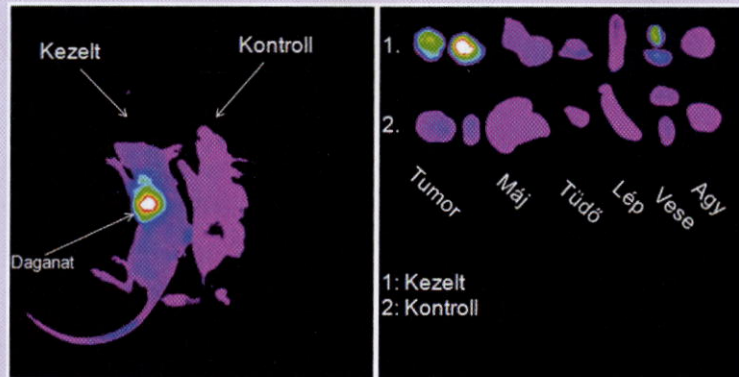
– Az Enhanced Permeability and Retention szavakból áll össze. Ez azt jelenti, hogy a daganatok ereket növesz-



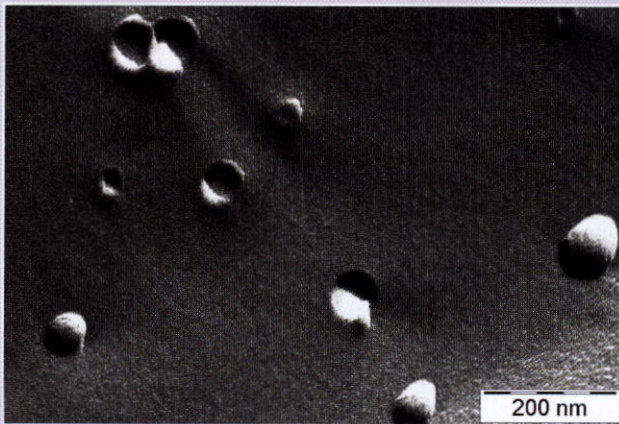
tenek a saját jobb tápanyagellátásuk érdekében. Ezek a daganatos erek kórosak. Az ereket belülről borító sejtrétegen, az endotélien nyílások vannak. A daganatban lévő erek át-eresztőek a száz nanométer alatti tartományra, így a liposzómák át tudnak jutni rajtuk. Ugyanakkor az egészséges erek falán nem tudnak áthaladni. Emiatt a liposzómák döntően a daganatban fognak felgyűlni. Ezenkívül az egészséges szövetben van limfatikus elvezetés, azonban a daganatos szövetben nincs ilyen, illetve károsodott, így tehát ami bejutott az interstíciumba, azaz a sejtek közötti térbe a daganat belsejében, az jóval tovább képes ott is maradni. Ha valamilyen festékkel vagy más nyomkövető anyaggal megjelöljük ezeket a hordozókat, akkor nyomon tud-

anyagokkal annak érdekében, hogy ezeket a hordozókat döntően a daganatos sejtek vegyék fel. Ilyen lehet például a folsav, ugyanis egyes daganattípusok a folsav-receptorokat nagy mennyiségben fejezik ki. Daganatra jellemző sejtfelszíni fehérjék ellen esetleg ellenanyagokat lehet felhasználni még a célzáshoz, amelyet a liposzóma felszínére köthetünk.

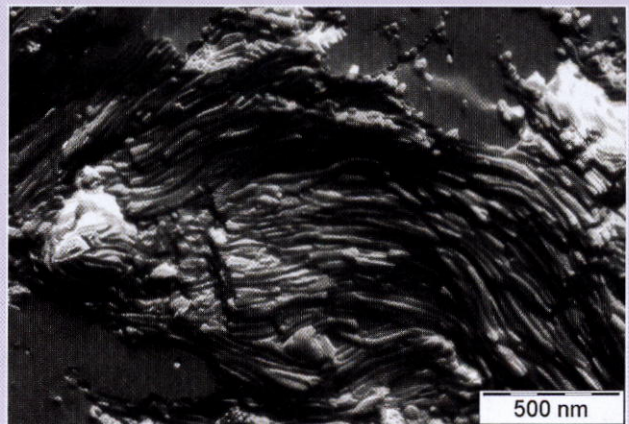
elektronmikroszkópos képét, akkor sok daganat esetében egyáltalán nem találunk ilyen „ablakokat”, de feldúsulás mégis lehetséges. Ugyanakkor nem pusztán az endotélium, hanem a bazális membránnak is át-eresztőnek, lyukasnak kell lennie, illetve az a mögött lévő úgynevezett pericita rétegnek is. Ez pedig összességében már a hordozóhoz képest igen vastag réteg, amit a nanopartikulumnak át kellene, hogy járjon. Sok esetben ezt mikroszkópi képeken teljesen inertnek, egységesnek láttuk. Mégis lehet dúsulás, tehát más mechanizmusok is szerepet játszanak a feldúsulásban. A hordozó sok elvárásnak kell hogy megfeleljen hiszen azontúl hogy feladata a hatóanyag keringésben tartása és annak lokális célzása, önmagában a hordozó



**Fluoreszcensen jelölt nanorészecske dúsulása egér daganatban in vivo és ex vivo.**  
A képen azt látjuk, hogy két héttel az oltás után egészséges szervekből – tüdőből, májból – kiürültek a hordozók, és csak a daganatban vannak nagy mennyiségben, illetve a vesében figyelhetünk meg jelet, mivel az folyamatosan üríti a hordozókat.



**A fagyasztva tört mintán készült transzmissziós elektronmikroszkópos felvételen liposzómák láthatók. Megfelelő adalékanyag megválasztásával olyan lipidkonstrukciókat érhetünk el, amellyel például lipid-nanocsövek jöhetnek létre, amik szintén érdekesek lehetnek a későbbi kutatásaink során.**



**Lipid nanocső, FF-TEM felvétel**

juk követni a hordozó úgynevezett biodisztribúcióját, azaz eloszlását a szervezetben, szövetekben.

**– Egy vegyületet hogyan lehet cél-  
lozni?**

– Az EPR a passzív célzás alapja. Aktív célzásról akkor beszélhetünk, amikor a hordozót megjelöljük különböző molekulákkal, receptorligandokkal vagy ellen-

**gyarázza az EPR jelenségét a tudományban jelenleg uralkodó nézet, illetve miben vitatható ez az elképzelés?**

– Az EPR-elképzelés azt állítja, hogy a daganatos erek átjárhatóak, és hogy az endotéliumsejtek kapcsolatai meggyengülnek, ezért át-eresztőek lehetnek. Azonban ha megnézzük a daganatok szöveti, akár

Erre is van példa. A passzív célzás az maga az EPR.

**– Hogyan ma-  
gyarázza az EPR jelenségét a tudományban jelenleg uralkodó nézet, illetve miben vitatható ez az elképzelés?**

– Az EPR-elképzelés azt állítja, hogy a daganatos erek átjárhatóak, és hogy az endotéliumsejtek kapcsolatai meggyengülnek, ezért át-eresztőek lehetnek. Azonban ha megnézzük a daganatok szöveti, akár

nem lehet toxikus, nem lehet immunogén (illetve ezeknek tolerálható szinten kell maradniuk), lehetőleg biológiailag lebomlónak kell lennie, és feladata elvégeztével ki kell ürülnie a szervezetből. Látjuk tehát, hogy a hordozófejlesztés sokrétű, számos kihívást rejtő feladat. Kollégáimmal azon dolgozunk hogy a kérdések tisztázásával hatékony és korszerű nanoméretű gyógyszerhordozókat hozunk létre.

**BAJOMI BÁLINT**