

Felcím: Exoszómák és exoszóma-ihletett gyógyszerhordozó rendszerek

Főcím: Vezikulákba csomagolt információ, mint a sejtek közötti társalgás eszköze

Lead: Az extracelluláris vezikulák olyan mikropartikulumok, melyek membránba csomagolva fehérjét, nukleinsavat, cukrokat szállítanak egyik sejttől a másikig. A vezikulába zárt információ, akár a „palackba zárt szellem”, csupán a célsejtbe jutva szabadul fel a vezikulából és fejti ki hatását. Az extracelluláris vezikulákba nem csak endogén molekulát, hanem gyógyszer hatóanyagot is lehet „csomagolni”, ami lehetővé teszi intelligens gyógyszerhordozó rendszerek kifejlesztését.

Sejtjeink közötti kommunikáció nem csak szolubilis molekulákkal történik, hanem membránba csomagolt, „liposzóma szerű” képletekkel is. Emlősökben való jelenlétüket először az 1960-as években fedezte fel Clark Anderson és Peter Wolf. Az említett lipid kettős réteggel körülvett endogén hólyagocskákat csak a 2000-es években kezdték újra vizsgálni, amikor is Jan Lötwall és munkatársai felfedezték, hogy e membránnal körülvett partikulumok (1. ábra) képesek nukleinsavakat juttatni más sejtekbe (2. ábra). Mivel igen heterogén struktúrák, nagy általánosságban 2011-es évek óta extracelluláris vezikuláknak (EV) hívjuk őket és méret alapján csoportosítjuk őket (3. ábra). Nagyságuk szerint 50-5000nm közötti intervallumba esnek. Napjainkig az EV kutatás robbanásszerűen fejlődött, aminek köszönhető az is, hogy idén májusban engedélyezve lett az első, EV –alapú terápia is, mely egy igen ritka genetikai bőrbetegség, az Epidermolysis Bullosa kezelésére használható.

Exoszómák

Az EV-k egyik típusa az exoszóma. Az exoszómák kis méretű vezikulák, melyek biogenezise az endoszómális rendszerben történik. Az endoszómák érése folytán kialakuló multivezikuláris testek membránjából fűződnek le (4. ábra). Lefűződésükben és exocitózisukban nagy szerepe van az ESCRT (endosomal sorting complexes required for transport) fehérjéknek, tetraspanninoknak és a ceramid lipideknek. A sejtből kikerülve, a vérárammal más szövetek sejtjeihez jutnak el, de megtalálhatóak az anyatejben, liquorban, vizeletben, peritoneális folyadékban is. A célsejtbe érve az exoszómák receptor interakció segítségével kötődnek ki, majd membrán fúzió után endocitózissal a sejtbe kerülnek. Az exoszómák egyszerre többféle molekulát is tartalmazhatnak pl. fehérjét, nukleinsavakat, cukrokat, így a recipiens sejtnek

átadott információ is bonyolultabb, mintha csak egy féle molekula lenne a hírvivő. Hasonlással élve azt lehet mondani, hogy míg az „egy molekulás” információ továbbítás „szavakban” való kommunikációt jelent, a vezikulába csomagolt információ sokféleségénél fogva mondatok közlését jelenti.

Mióta fény derült arra, hogy e membránnal körülvett részecskék képesek információ továbbításra, felmerült annak lehetősége, hogy esetleg gyógyszer vivő anyagként is használhatóak. Az ideális gyógyszer szállító rendszerre (Drug Delivery System, DDS) jellemző, hogy képes a megfelelő a célsejthez juttatni a gyógyszermolekulát, nem aktiválja az immunrendszert, valamint a hatóanyag kiáramlása kontrolálható.

A nanoméretű vivőanyagokra (pl. a dendrimerek, micellák, liposzómák és egyéb nanopartikulumok) jellemző, hogy ma még nincs olyan optimális rendszer, ami a fent említett, mindhárom feltételnek megfelelne. Az exoszómák, mint vivőanyagok, biokompatibilisek, nem immunogének és kisebb toxicitással bírnak, mind a mesterséges vivőanyagok. Endogén eredetűek, stabilitásuk révén „hosszabb” utat tesznek meg a véráramban és hamarabb felvevődnek a sejtek által. Mivel az exoszómák belseje hidrofil, képesek vízdékony gyógyszerek szállítására. Ennek köszönhetően pl. makrofág eredetű exoszómák, melyek könnyen átjutnak a vérágygáton, sokkal hatékonyabbak mesterséges vivőanyag társaitól.

Gyógyszer szállításra használható, módosított exoszómák

A natív exoszómák mellett használhatóak módosított exoszómák is, melyek szállító képessége és a hatóanyag célsejtbe való juttatása nagyobb.

Pegilált exoszómák

PEG-polimer fehérjékhez (pl. antitest terápia), liposzómákhoz stb. való kötődése növeli stabilitásukat, felezési idejüket. A pegilált exoszómák szintén hasonló előnyökkel bírnak, ami lehetővé teszi azt, hogy növeljük a gyógyszerek hatásosságát. A pegilált exoszóma egyik legnagyobb sikere a paclitaxel nevű kemoterapeutikum daganatos tüdősejtekhez való juttatása volt. mivel a PEG következtében az exoszómák stabilitása nőtt, a gyógyszer is hosszabb ideig maradt a vérben és nagyobb valószínűséggel jutott el a célsejtekig (5/A ábra).

Exoszómák liposzómával történő fúziója

Az úgynevezett „hibrid exoszómák” a liposzómák és az exoszómák fúziójából jönnek létre (bio-nanotranszporterek). A fúzió fagyasztás-olvasztás sorozatos váltakoztatásával érhető el. A hibrid exoszómák előnye, hogy kevésbé immunogének (ha idegen eredetű vezikuláról van szó,

a felületi antigének „kihigulnak”). Attól függően, hogy a liposzómákkal növeljük vagy csökkentjük hidrofilitásukat, más és másféle gyógyszermolekula szállítására képes (5/B ábra).

Exoszómákkal borított, fém-organikus, hálószerű nanopartikulumok

A fém-organikus nanopartikulumok (metal-organic nanoparticles; MOFs) kristályszerű képletek, melyek porózussága, 3D szerkezete változtatható. Az organikus komponens megfelelő kiválasztásával növelhető a sejtekben való lebomlásuk. A liposzómákkal ellentétben segítségükkel kontrollált gyógyszerleadás érhető el. Az exoszómákkal kapcsolatos ismereteink lehetővé tették azt, hogy a hatóanyaggal teli, MOF struktúrákat exoszómába csomagoljuk, intelligens DDS-t hozva létre (5/C ábra).

Exoszómák pH-érzékeny peptiddel és kationos lipiddel való fúziója

A GALA (Glu-Ala-Leu-Ala) egy amfipatikus peptid, ami savas (pl. endoszomális pH) oldatban a Glu töltésének változása miatt helikális struktúrát vesz fel. Mindemellett, a peptid a vírusfehérjékhez hasonlóan képes a plazmamembránnal való gyors fúzióra. 2014-ben japán kutatók kationos lipidet, GALA peptidet adtak exoszómához, hogy megvizsgálják azt, hogy a GALA-át kötő vezikulák milyen mértékben és milyen sebességgel vevődnek fel a sejtekbe. Mivel egy sejtet töredék idő alatt rengeteg vezikula „bombáz”, a terápia során fontos lehet az, hogy a hatóanyagot tartalmazó exoszóma gyorsan célba érjen, megelőzve társait. A GALA-vezikulák, mivel kihasználják a vírusfertőzés egyik útvonalát „megelőzhetik” társaikat (5/D ábra).

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy az exoszóma gyógyszer szállító kapacitása a következő tényezőktől függ: a rendelkezésre álló exoszóma mennyiség (i), a gyógyszer felvevő képessége (ii), a vérben való tartózkodás ideje (iii), a vívíonyagból származó mellékhatás (immunogenitás) (iv), stabilitás, megbízhatóság (v).

Az említett nehézségek mellett is az exoszómák, ígéretes eszközei lehetnek a célzott gyógyszerterápiának és a nanomedicinának.

1. ábra. Mikropartikulumok elektromikroszkópos felvétele (cryo-TEM). *Chemical Royal Society engedélyével (Nanoscale, 2019, 11, 1661).*
2. ábra. Hepatocyták által felvett vezikulák. (fluoreszcens mikroszkópos felvételel; kék-hepatocyták (DAPI) sejtmagja, piros - extracelluláris vezikulák; (DiL).

3. ábra Extrtracelluláris vezikulák méret szerinti csoportosítása. (VVT-vörös vérsejt, AT-apoptotikus test, MV-mikrovezikula, EXO-exoszóma, VLDL, HDL, LDL-lipoproteinek)
4. ábra. Exoszómák biogenezeise. A Golgi-apparátusról lefűződő vezikulák a multivezikuláris testekbe jutnak, ahonnan vagy exocitózissal kikerülnek a sejtől (exoszómák), vagy az endoszómális-lizoszómális kompartmentbe jutva lebomlanak.
5. ábra. Módosított liposzómák. Pegilált liposzóma (A), liposzómával fűzionált exoszóma (B), MOF-al fűzionált vezikula (C), GALA fűzionált vezikula

Szerző:

Tamási Viola

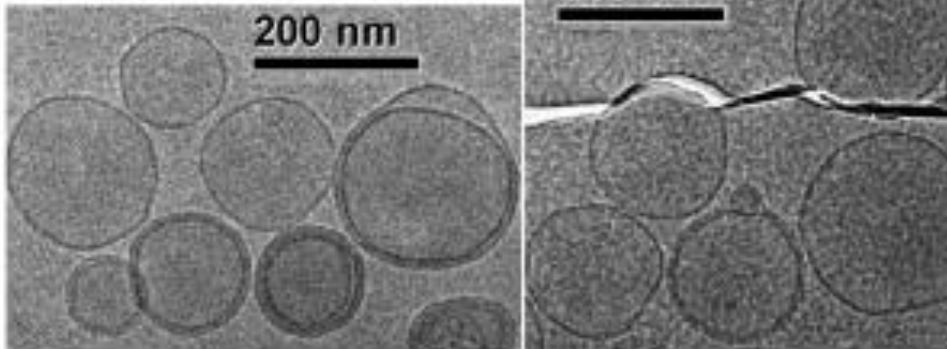
Támogatás:



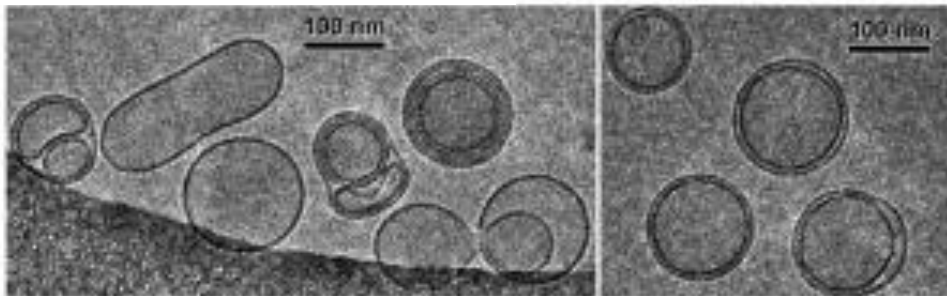
AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA ÚNKP-
18-4-SE-127 KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG
PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

1. ábra

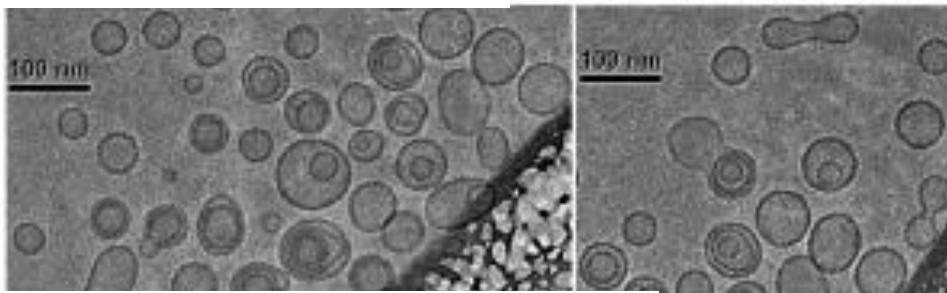
A. LIPOZÓMA DOPC „200nm”



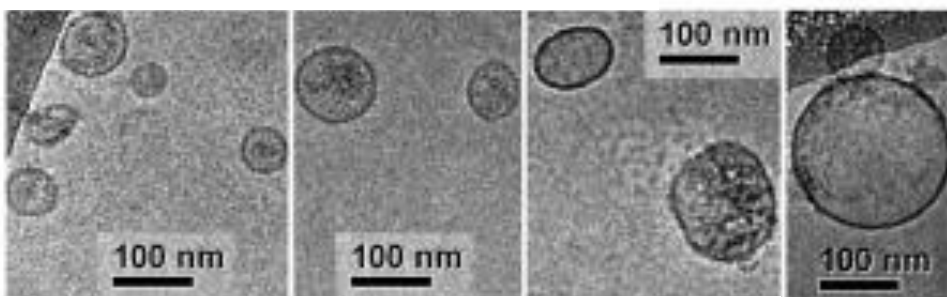
B. LIPOZÓMA DOPC „100nm”



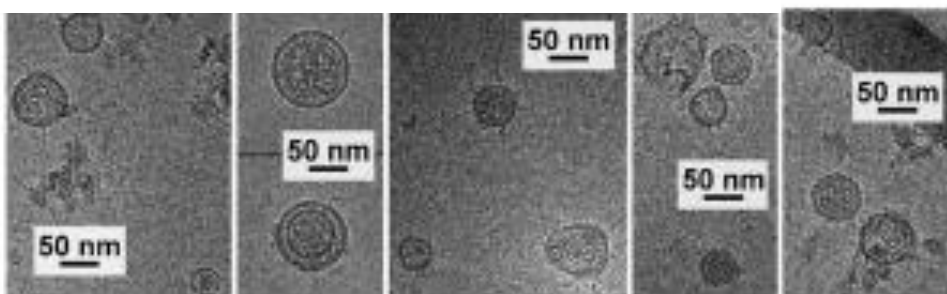
C. LIPOZÓMA DOPC „50nm”



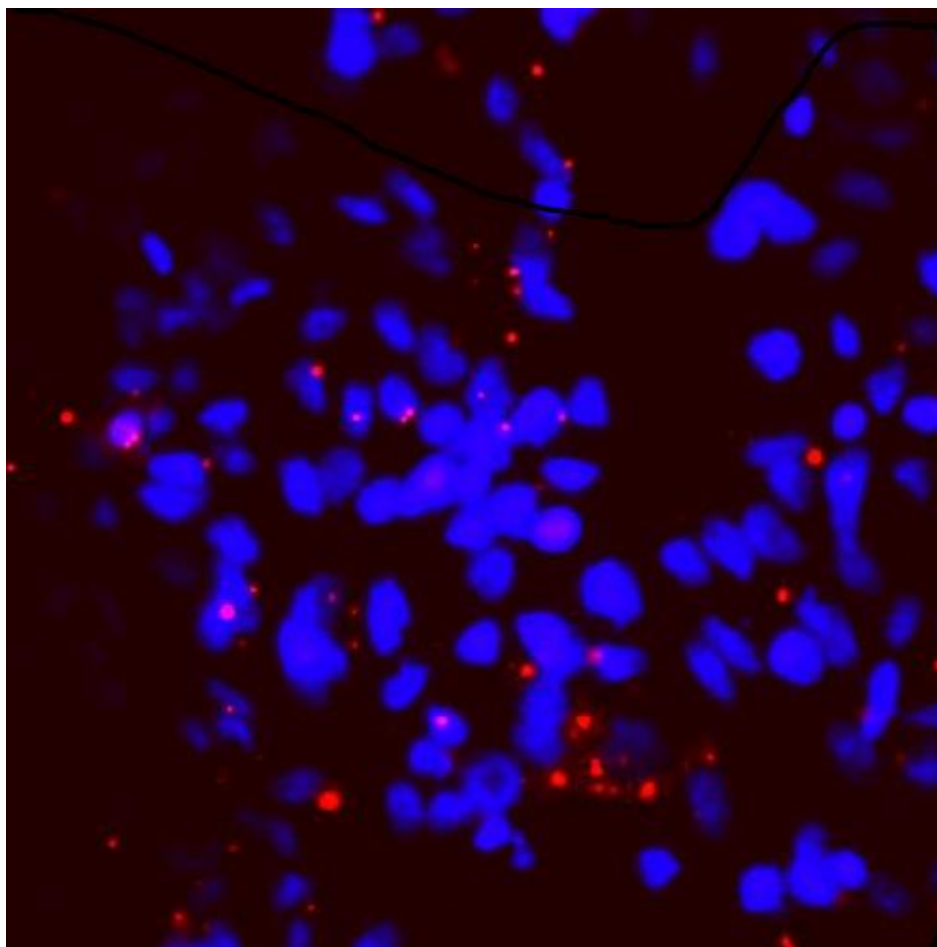
D. EXOSZÓMÁK HUMÁN VIZELETBŐL



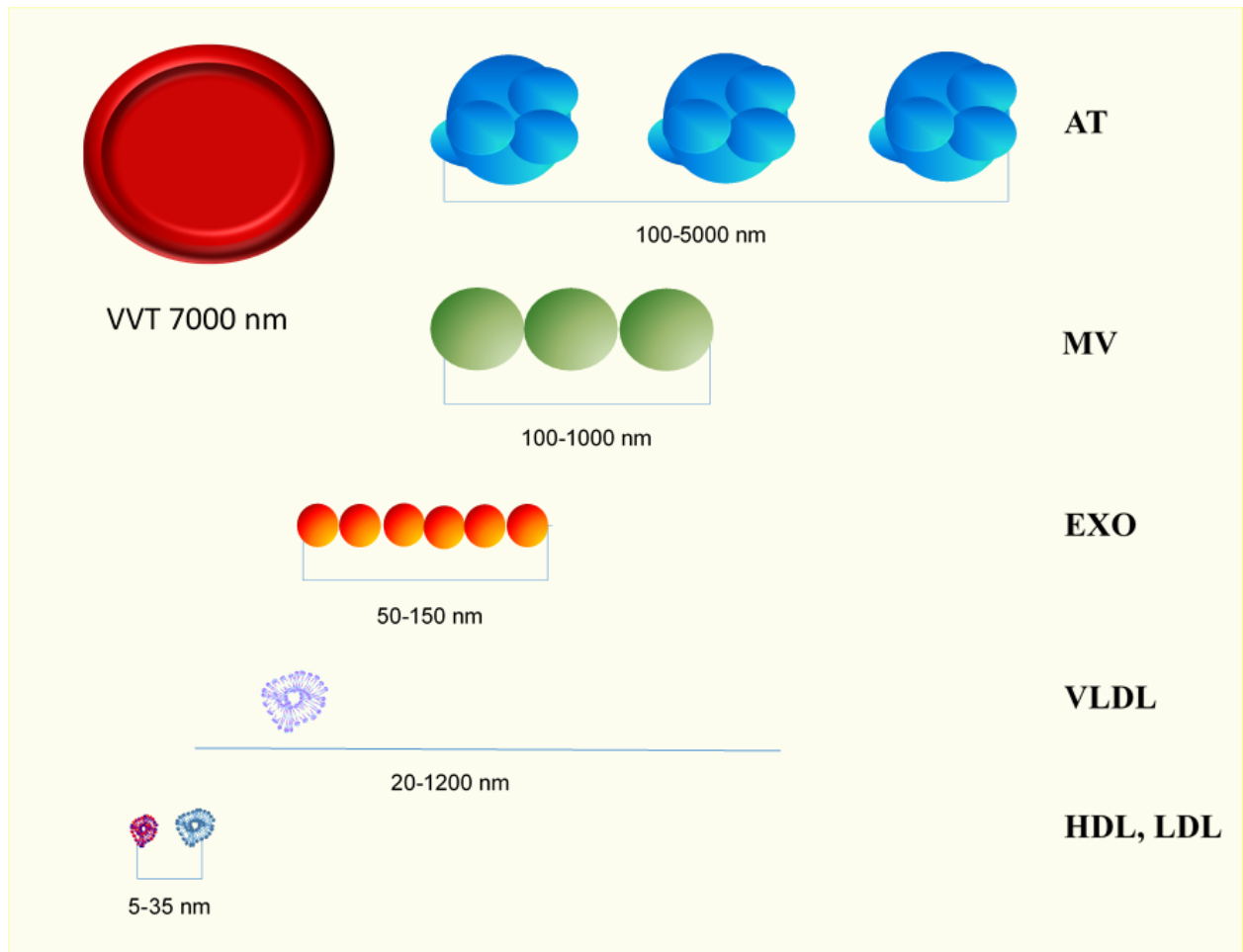
E.. EXOSZÓMÁK PATKÁNY HEPATOCYTBÓL



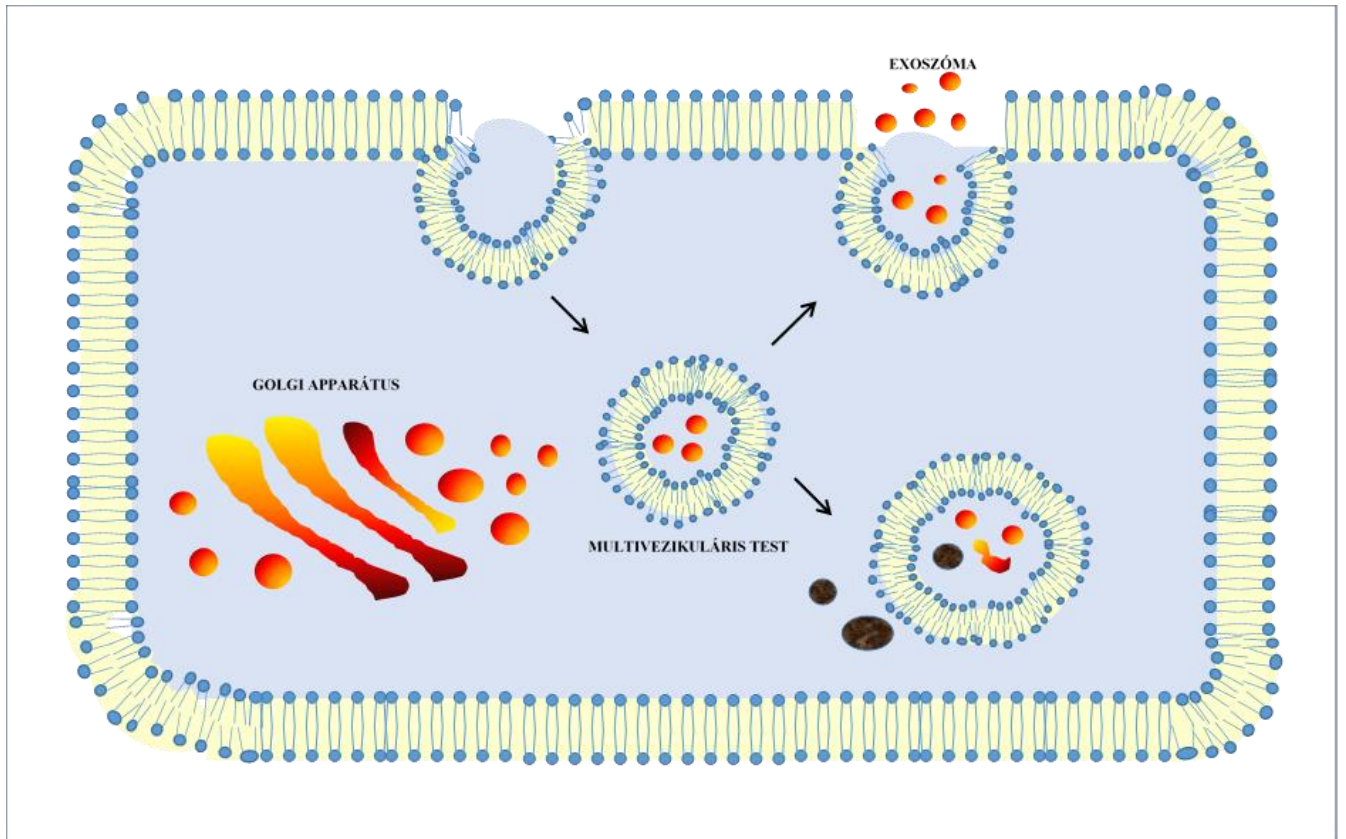
2. ábra



3. ábra

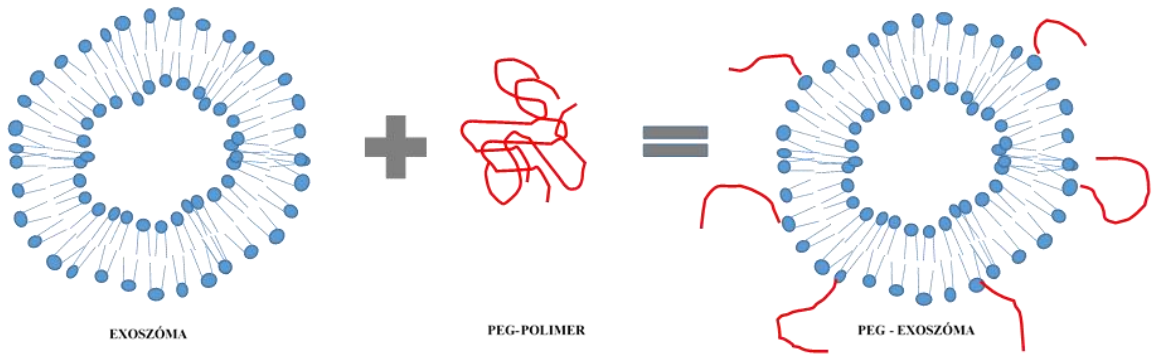


4. ábra

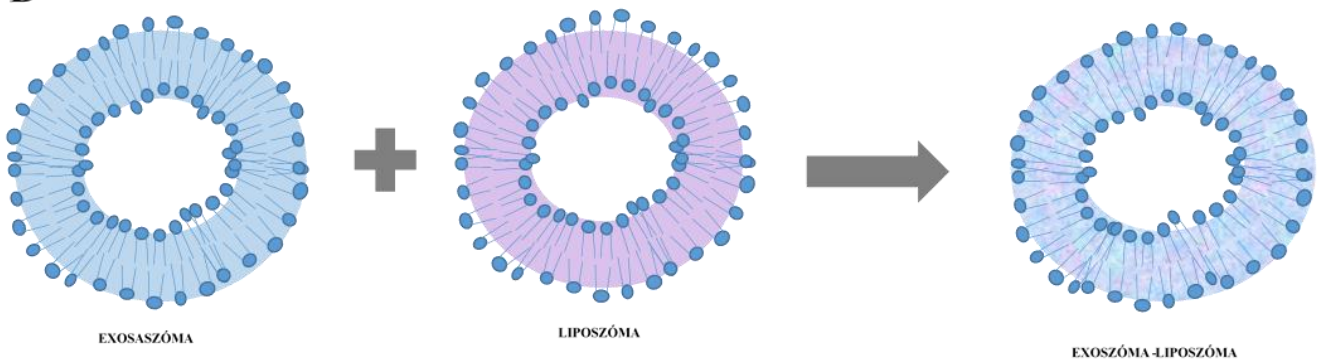


5. ábra

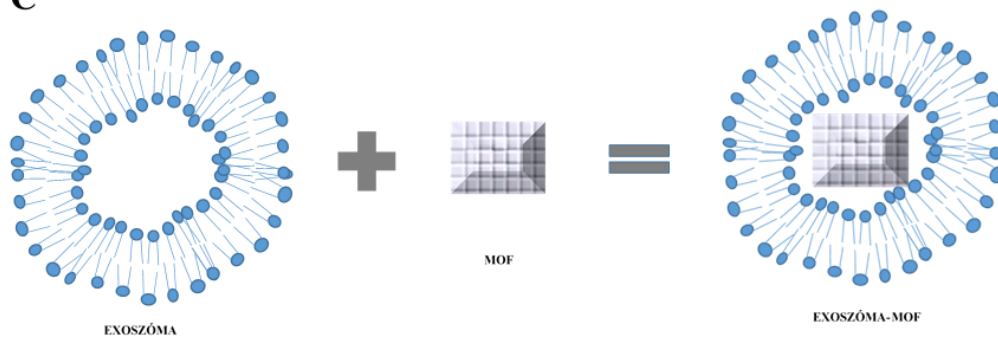
A



B



C



D

