

BIOANYAGOK A NANOTECHNOLÓGIÁTÓL A MESTERSÉGES SZÖVETIG

Kellermayer Miklós

egyetemi tanár, az MTA doktora,
Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet
kellermayer.miklos@med.semmelweis-univ.hu

Bevezetés

A nanotechnológiától a mesterséges biológiai szövetekig terjedő kutatás-fejlesztési témák az orvostudomány világszerte egyik legintenzívebben vizsgált innovációs területei közé tartoznak. A nanotechnológia az a tudományos és fejlesztési terület, amelyben a természet 1 nanométertől 100 nanométerig terjedő mérettartományba eső részét vizsgáljuk és manipuláljuk, továbbá figyelembe véve, hogy ebben a mérettartományban különleges jelenségek és tulajdonságok jelennek meg, ilyen méretű részecskék alapjain speciális alkalmazásokat fejlesztünk. Ilyen alkalmazások közé tartoznak például az intelligens gyógyszerivó vagy célbajuttató rendszerek, amelyek képesek becsomagolt vegyületadagokat szállítani, és azokat csak bizonyos feltételek teljesülése után felszabadítani. Az egyik legígéretesebb lehetőség liposzómák gyógyszerhordozóként való felhasználása. A liposzómák parányi lipidhólyagocskák, amelyekbe vízoldékony hatóanyagok csomagolhatók, ugyanakkor a lipidfal fizikai-kémiai természete miatt képesek áthatolni hidrofób felületen, mint amilyen a sejtmembrán is. A liposzómák kutatá-

sában a Semmelweis Egyetem immár jelentős hagyományokkal rendelkezik. A liposzómák jelenlegi formájukban a hatóanyagot az érpályából közvetlenül és célzottan a kívánt szövet sejtek közötti állományába juttatják el. A célzás eredményeként a hatóanyag a sejtbe, illetve a célsejten belül kiválasztott sejtorganelumba (mag, mitokondrium) kerül. Ennek magvalóssulásával nemcsak tovább növelhető a tumorterápia hatékonysága (kisebb terápiás dózis, csökkent mellékhatások), de ideális eszköz áll rendelkezésre olyan genetikus betegségek (például neurodegeneratív betegségek) célzott génterápiájának megvalósításához (noninvasív intracelluláris génszabályozás), melyekben a nukleáris és mitokondriális genom korrekciója vagy működésének befolyásolása szükséges.

A technológiai kutatási terület másik végpontja a mesterséges szövetek fejlesztése. A mesterséges anyagok használata a kiesett szervek és szervfunkciók pótlására világszerte vezető innovációs terület. A mesterséges szövetek tágran értelmezett, különleges anyagfajtákat jelentenek. Ide tartoznak a biológiai funkciókat utánzó, úgynevezett „biomimetikus”, a szövetet pótló vagy „bioszövet”, tovább-

bá szövetbarát vagy „biokompatibilis” anyagok. A bioanyagok és biomimetikus anyagok életminőséget javító alkalmazási lehetőségeinek feltárása sajátos multidiszciplináris anyag-tudományi megközelítést igényel, amelyben szigorú orvosi-gyógyszerészeti elvárások dominálnak. A tudományág fejlesztése orvosi-biológiai környezetben számunkra ráadásul kiemelt gazdasági jelentőségű, hiszen viszonylag rövid úton vezethet piacképes termékig, és gyógyászati alkalmazásuk jól mérhető életminőségjavulást, jobb munkaképességet eredményezhet.

Az előbbi két kutatás-fejlesztési végpont között olyan spektrum jelenik meg, amelyben már hagyományosnak tekinthető anyag-tudományi fejlesztések, molekulaszintű irányított hatóanyagtervezés, illetve nagy érzékenységgű, funkcionális mérőmódszerek tesztelése történik. Ilyenek a fogászati anyag-tudomány, gyulladáscsökkentő vagy tumoros folyamatokban fontos szerepet játszó enzimet célzó gyógyszer-fejlesztés, illetve mágneses nano- és mikrorészecskéket alkalmazó laboratóriumi mérőeljárások és komplex analitikai eljárások.

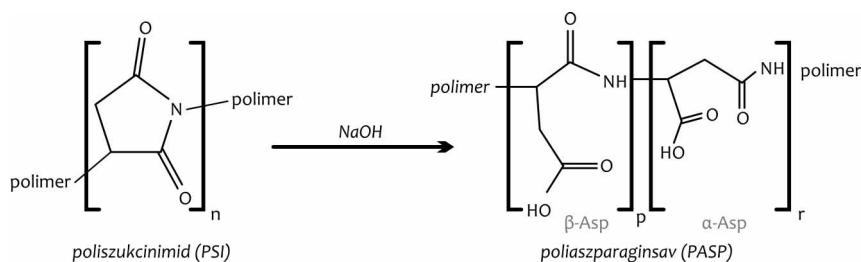
Bioanyagok és biomimetikus anyagok

Új, elsősorban innovatív polimerfizikán és kémián alapuló szövetpótló és szövetbarát anyagok tervezése, fejlesztése, előállítása és

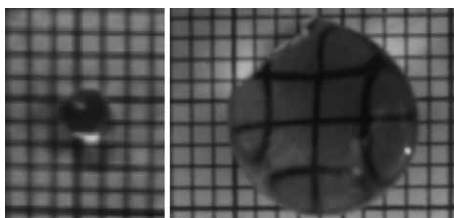
speciális felhasználásaik tesztelése a Semmelweis Egyetem Nanokémiai Munkacsoportjában történik.

Környezetbarát, „zöld kémiai” módszerrel előállított poliszukcinimid (PSI) makromolekulák térhálósításának és funkciókkal való felruházásának optimális módszereit dolgoztuk ki. A molekulák hidrolízisével biokompatibilis poliszparaginsav (PASP) láncokat és géleket állítottunk elő (1. ábra). Nano- és mikrométer vastagságú poliaszparaginsav gelszálakból mesterséges extracelluláris mátrixot készítettünk, melyek alapul szolgálhatnak háromdimenziós biológiai szövetek kialakításához. Végeredményként tehát sikerrel állítottunk elő szövetbarát mesterséges géleket. A biológiai mechanizmusokkal könnyen lebontható, azaz „biodegradábilis” polimerek szintézise is sikerrel járt. A gélek duzzadásának irányításával a gélben kötött hatóanyag leadását szabályozni tudjuk. A gélek duzzadását külső környezeti paraméterek, például a pH vagy a hőmérséklet szűk tartományon történő változtatásával tudjuk indukálni (2. ábra).

Vizsgáltuk poliaszparaginsav gélek duzzadásfokának a Ca^{++} , Cu^{++} , Mn^{++} ionokra történő érzékenységét. Megállapítottuk, hogy a vizsgált ionok jelenléte nagymérvű gélkollapszust, azaz térszerkezeti összeomlást idéz elő. Biodegradábilis polimereket állítottunk elő



1. ábra • Poliaszparaginsav (PASP) polimerháló létrehozása poliszukcinimid (PSI) polimer lúgos hidrolízisével



2. ábra • A pH változtatásával indukált nagymérvű duzzadás poliszukcinimid gélben

glicerín és szecbacinsav, valamint glicerín és citromsav polikondenzációjával. Tanulmányoztuk ezen polimerek géljeinek különböző pH-n történő kémiai degradációját. Mágneses részecskék polimerszálak felületéhez kötésével speciális tulajdonságú géleket állítottunk elő, amelyek akár különleges, mágneses hipertermiás beavatkozásokra is alkalmasak lehetnek. Ehhez sikeresen adszorbeáltunk radioaktív technéciumionokat felületmódosított magnetit nanorészecskék felületén *in vitro* körülmények között. Vizsgáltuk a technécium- és a pertechnatát-ion megkötődése közötti különbséget, valamint optimalizáltuk a pertechnatát redukáláshoz szükséges ón(II) mennyiségét. Új módszert dolgoztunk ki folyadékok, gélek és lágyzövetek hővezetőképességének mérésére. Két konkrét alkalmazást az alábbiakban külön is bemutatunk.

Szöveti hővezetés modellezése polimer gélekkel

A daganatos megbetegedések kezelésének egyik ígéretes módszere a mágneses hipertermia. Ennek lényege, hogy a beteg sejtek közé mágneses folyadékot injektálnak, majd nagyfrekvenciás mágneses térrel gerjesztve a folyadékban lévő nanométeres mágneses részecskékből hő szabadul fel. A megemelkedett hőmérséklet hatására a daganatos sejtek ismertén érzékenyek, bizonyos hőmérséklet

felett elpusztulnak. A módszer előnye, hogy a mágneses folyadék irányítottan juttatható a beteg területre, így a test más részeit nem éri károsodás a megemelkedett hőmérséklet miatt. A módszer hatékonyságának megismerése céljából szükség van a szövetek hővezetőképességének ismeretére. A szövetekben történő hővezetést polimer gélekkel modellezzük. A polimer gélek a szövetekhez hasonlóan szálás szerkezetűek, ezek a szálak a térben rendezetlenül helyezkednek el. Víztartalmuk nagy (80–90%), és a térhálós szerkezet megakadályozza a konvekciót. A fentiek alapján feltételezhetjük, hogy a polimer gélek a szövetekhez hasonló hővezetési tulajdonságokkal rendelkeznek. A fejlesztés célja polimer gélekkel modellezett szövetekben lejátszódó hővezetés megismerése. Ennek érdekében fázisátalakulást mutató polimer géleket állítottunk elő, és tanulmányoztuk ezek hővezetését. Olyan mérőműszert építettünk, amely lehetővé tette a gélbeli hőmérséklet-eloszlás meghatározását.

Sebészeti hasfali háló felületmódosítása polimerszálakkal

A Kísérletes és Műtéttani Intézzel együttműködve elektromos szálhúzásos módszerrel előállított vagy módosított hasfali háló kialakításán dolgozunk. Munkánk során sikeresen vontuk be a polipropilén- és poliészter-alapú, jelenleg forgalomban kapható hasfali hálók felületét. A polipropilén és a poliészter intra-abdominális hálók beültetés után zsugorodhatnak, és elvándorolhatnak a beültetés helyéről, emellett a sejtek megtapadása és így a regeneráció megindulása is nehézkes. A poli-aminosav anhidridjének módosításával hidrofób felületet alakítunk ki a makroszkopikus struktúrán, mely feltételezhetően elősegíti a sejtek megtapadását, ahogy azt a Petri-csészék

esetén is tapasztaljuk. Az eredeti polimer térhálók milliméteres pórusait az elektromos szállhúzással előállított sűrű szövésű struktúra teljesen befedi.

Új generációs liposzóma fejlesztése

A **Kórélettani Intézetben** liposzóma, vagyis „membránsákalapú” gyógyszerhordozókat készítünk, amelyek előnyei a térben korlátozott, szabályozható bevitel, irányíthatóság, nagyobb gyógyítási határfok, valamint a mellékhatások és adagolás csökkentése. Ilyen típusú készítmények korlátozottan már alkalmazásban vannak, azonban néha súlyos, akár halálos allergiás reakciót idézhetnek elő. Ezen komplement-közvetített, anafilaktoid reakció mechanizmusait vizsgáltuk, melynek hátterében liposzóma-aggregáció állhat.

A nanomedicina jelen alkalmazásai közül kiemelendő az irányított gyógyszerterápia, amelyben az oldékonyság növelésével, a felszabadulás lassításán, a keringési idő növelésén, illetve a gyógyszer beteg sejtekhez/szövetekbe irányításán keresztül a terápiás index növelhető. A liposzóma tehát egy foszfolipid kettősmembrán által burkolt gömb-zsák, amely magába zárja a zsír- vagy vízdoldékony gyógyszerhatóanyagot. A tumorelles szerekek közül eddig három hatóanyagot zártak liposzómába: Doxorubicin, Daunorubicin, Cytarabin. A liposzómális gyógyszerek felhasználásának potenciális előnyei: lokalizált, kontrollált bevitel, irányíthatóság-célzó ligandok beültetésével, jobb gyógyítási határfok, mellékhatások és adagolás csökkentése, ami által a kiszerelésre alkalmatlan gyógyszerek is felhasználhatókká válnak. Az eddig engedélyezett liposzómák sajátosságai alapvetően különböznek egymástól méretben, szerkezetben, lipidösszetételben, adagolási módban, összeállítási módban és alkalmazásban. A liposzó-

mába zárt doxorubicin immunológiai mellékhatásainak egy eddig megoldatlan kérdését kívánjuk tisztázni: mi okozza a Doxil által a betegek magas hányadában (10%) okozott akut, complement-mediált anafilaktoid reakciókat, amelyek ritkán súlyosak, sőt halálosak is lehetnek. A reakciók hátterében – legáltalában részben – liposzóma-aggregáció áll, amit a bezárt, felszíni expozíciójú és/vagy szabad doxorubicin elősegít. Laboratóriumunkban először sikerült az aggregátumokat áramlási citométerrel szétválasztani, majd dinamikus fényszóráselemzéssel nagyságukat megbecsülni. Eredményünk tudományos és gyakorlati jelentősége abban rejlik, hogy rámutatunk egy megoldatlan gyógyszerreakció lehetséges okára, ezt mérni tudjuk, és ezzel egy új minőségbiztosítási eljárás alapjait teremthetjük meg az immunológiai mellékhatások előrejelzésére.

Betegségorientált kutatás-technológiai platform gyógyszerkészítmények kutatására és fejlesztésére

A **Gyógyszerkutatási és Gyógyszerbiztonsági Centrumban** gyógyszerkészítmények kutatására és fejlesztésére betegségorientált kutatás-technológiai platform készül. Modellmolekulaként egy igen fontos enzimet, az érfali kitapadási fehérjét (*vaszkuláris adhéziós protein-1 – VAP-1*) vizsgáljuk. Az emberi szervezetben előforduló VAP-1, mely azonosnak bizonyult a membránhoz kötött szemikarbazid-szenzitív aminoxidáz (SSAO) enzimmel, kettős funkcióval rendelkező biomolekula: i) leukociták endotéliumhoz való kitapadásában és transzmigrációjában vesz részt, valamint ii) aldehidet és hidrogénperoxidot termelő aminoxidáz enzim (SSAO) aktivitással is rendelkezik. Úgy tűnik, hogy megnövekedett szintje és aktivitása révén fontos szere-

pet játszhat gyulladási folyamatokban, sőt daganatos betegségekben is. Így a VAP-1/SSAO-inhibitoroknak e betegségekben terápiás jelentőségük lehet. Jóllehet különösen a kismolekulás inhibitoroktól remélhető terápia siker. Ilyen vegyület klinikai fejlesztéséről azonban még nincs publikált adat. Mindezt idáig csupán egy VAP-1 monoklonális antitest klinikai fejlesztéséről számoltak be. A VAP-1-et népegészségi szempontból is nagy jelentőségűnek tartjuk, gyógyszerterápiájában azonban még nem megoldott betegségekben, elsősorban gyulladási szembetegségekben (pl. retinopátia) és daganatos betegségekben (pl. melanóma) tanulmányozzuk, valamint az inhibitoroknak ezek kezelésére való alkalmazhatóságát vizsgáljuk. Számos lépést tettünk abba az irányba, hogy a közeljövőben sikeres VAP-1/SSAO-gátló szer jöhessen létre: i) humán mintákban, állatkísérletes modellekben VAP-1 aktivitás meghatározására alkalmas módszert dolgoztunk ki; ii) inhibitorok hatásának vizsgálatára alkalmas állatmodelleket dolgoztunk ki. Mindezzel összefüggésben új VAP-1-inhibitorokat tervezünk korszerű molekulamodellézési módszerekkel, a fehérje kristályszerkezete, fehérjeinhibitor-komplex szerkezete alapján és inhibitorok szerkezetének elemzésével kapott modellekkel; valamint adatbázisokból potenciális inhibitorjelöltekhez jutottunk *in silico* módszerekkel; továbbá folytatjuk egy saját, farmakológiai hatása alapján ígéretes, új típusú VAP-1-gátló molekula részletes vizsgálatát és a hasznosításához szükséges fejlesztési, továbbá iparjogvédelmi (széles körű találmányi bejelentés) tevékenységet. Összességében korszerű molekulamodellézési módszerekkel terveztünk új VAP-1-inhibitorokat, amelyek alapján új, gyulladásokban és daganatos betegségekben alkalmazható gyógyszerek kifejlesztése válik lehetővé.

Fogászati tömőanyagok összehasonlító in vivo biokompatibilitásának vizsgálata

A **Parodontológiai Klinikán** és az **Orális Diagnosztikai Tanszéken** fogászati tömőanyagok *in vivo* biokompatibilitási vizsgálatsorozatának célja az ínyszélllel érintkező fognyaki kopásokban használt, nanotechnológiával készült polimerlakk-bevonatú tömőanyag, illetve a hagyományos tömőanyagok összehasonlítása. A hasonlítás alapja a plakk-képződésre és a fogínyszél állapotára kifejtett hatás. A tömés elkészítése előtt az íny és szájhigiénia állapotát összesen tizenhárom klinikai paraméter alapján rögzítjük. A fognyaki kopásba véletlen kiválasztás alapján rutineljárással tömést helyezünk. A plakkképződés mértékét és a fogíny reakcióját az ínyvérzési index, sulcus váladék mérése alapján a 21. napon, majd a 6. és 12. hónapban értékeljük. Projektünk eredményeként olyan technológiához juthatunk, amely hatékonyan alkalmazható a legnagyobb fogvesztést okozó állapotok javításában, gyógyításában.

Mágneses részecske alapú érzékeny laborvizsgálati módszer fejlesztése

Az **Orálbiológiai Tanszéken** biokémiai kötések erősségének mérésére alkalmas módszereket fejlesztünk. Mágneses mikrorészecskék és mikrofluidikai eszközök felhasználásával építettünk nagyérzékenységű mérőműszereket. Mikroszkóp tárgyasztalán elhelyezhető speciális kamrában, finoman szabályozott mágneses tér segítségével mágneses mikrogöngyöket tudunk mozgatni. Ha a mikrogöngyök felületén egy molekulakomplex található, akkor azt módszerünkkel szabályozott körülmények között tudjuk mechanikai erővel terhelni, felszakítani, és ezáltal a kötés erősségét nagy pontossággal megmérni. Ru-

tin diagnosztikai laboratóriumokban általában csak vegyületek koncentrációját mérik. Fejlesztéseink alapján azonban az is lehetővé válhat, hogy a mért molekulák funkcióit, kapcsolódásait is rutinszerűen vizsgálhassuk.

Testi őssejtek, szignálok és géntranszfer – eszközök a bioszövet-építés technológiájához

A Molekuláris Orális Biológiai Kutatócsoportban a keményszövet megújulását vizsgáljuk. A fog- és csontszövetek kialakulásának és szerkezeti átrendeződésének lépéseit az intenzív kutatások ellenére a mai napig nem ismerjük pontosan. Vizsgálatainkban emberi és patkány fogból eredetű őssejtek tenyészeit állítottuk elő. Kimutattuk, hogy ezek csontos, és – meglepetésre – idegi differenciálódásra képes sejteket is tartalmaznak. Mesterségesen elődifferenciáltotott sejteket kérgi sértésen átesett kísérleti patkányok agyába ültettünk. A sejtek a beültetést követően a sértés helyére vándorolva idegsejt jellegű tulajdonságokat vettek fel. Vizsgálataink felvetik a fogeredetű őssejtek alkalmazhatóságát nemcsak keményszövetek pótlására, de neurodegeneratív folyamatok gyógyításában is. A keményszövet újjáépülésének egyik kulcsa a fehérjék nanoméretű szerkezeti kölcsönhatásainak megértése. Ezért bioinformatikai közelítéssel a folyamatban részt vevő fehérjék szerkezetét összehasonlítottuk. Kiderült, hogy ezek többnyire rendezetlen fehérjék, amelyek szerkezetet, és ezáltal funkciót csak akkor vesznek fel, ha partnerekhez kapcsolódnak. A kölcsönhatások pontos megértésével lehetőség nyílna a keményszövetek hatékony, mesterséges megújítására.

A keményszövet-megújítást célzó vizsgálatainkban az emberi és patkány fogból eredetű, őssejteket tartalmazó kultúrákat állítottunk elő. Kimutattuk, hogy ezek a kultúrák

mind oszteogén, mind idegi differenciálódásra képes sejtpopulációt is tartalmaznak. Előzetesen in vitro elődifferenciáltotott sejteket kortikális sértésen átesett kísérleti patkányok agyába ültettük. A sejtek a beültetést követően a sértés helyére vándorolva funkcionálisan és molekuláris markereket mutatva is idegsejt jellegű tulajdonságokkal rendelkeztek. Vizsgálataink felvetik a fogeredetű őssejtek alkalmazhatóságát nemcsak keményszövetek pótlására, de neurodegeneratív folyamatok gyógyításában is.

A fog- és csontszövetek kialakulásának és szerkezeti elrendeződésének számos elemét az intenzív kutatások ellenére a mai napig nem ismerjük. Az újjáépítés egyik kulcsa a fehérjék nanoméretű szerkezeti kölcsönhatásainak megértése. Ezért bioinformatikai közelítéssel összehasonlítottuk a biomineralizációban részt vevő proteinek szerkezetét. Kutatásaink szerint a proteinek döntő többsége rendezetlen fehérje. A rendezetlen fehérjék eredeti funkcionális állapotukban sem rendelkeznek jól definiált térszerkezettel, így feladatukat nem önmagukban, hanem partnerek felismerése, és azok jelenlétében történő közös szerkezetkialakítás, direkt kontaktus révén érik el. Sok ilyen fehérje jelátviteli folyamatokban vesz részt, mutációik ezért gyakran okoznak betegséget. Megfigyelésünk szerint azonban a csont- és fogépülés legfontosabb fehérjéi is rendezetlenségük révén képesek feladatuk ellátására, szoros összefüggésben többszörös negatív töltésű aminosav szorozataikkal.

Az emberi nyálmirigy megújítását célzó vizsgálatainkban nyáleredetű progenitorokból vektoriális elektrolit transzportot mutató kétdimenziós monolayer nyálmirigymodellt hoztunk létre. A sejtek bazolaterálisról apikális irányba Cl^- és bikarbonát transzportot

mutatnak, amelyet ellenirányú Na^+ -transzport kísér, azaz a sejtek kevert módon mutatják az acináris és dukális jellemzőket. Munkánk jelentős lépés a mesterséges nyálmirigy-szövet építésének irányában.

Génerápiás in vivo eszközrendszer kidolgozása

A felnőttkori fogvesztés leggyakoribb oka a fogágygyulladás következtében fellépő csontpusztulás, és ennek révén a fog tapadásának csökkenése. Az oszteoprotegerin (OPG) fehérje a RANK–RANKL-kölcsönhatás gátlása révén gátolja a csontfalósejtek létrejöttét, és megakadályozza a csontvesztést. Célunk a csontvesztés gátlása terápiás génbevittel kísérletes parodontitisz során. Előbb egér OPGt cDNS-t adenovirális shuttle vektorba klónozva AdCMVmOPG-adenovírust készítettünk. Mivel az adenovirális vektor magas dózisokban szövethárosítás jeleit mutatta, ezt követően mOPG-t tartalmazó adeno-asszociált vírust (AAV6mOPG) állítottunk elő, amelynek in vivo alkalmazása rendkívül ígéretes.

A fogakat felépítő keményszöveteket epitélialis és mezenchimális progenitorokból differenciálódó, aktív, elektrolittranszportra képes sejtek hozzák létre, amelynek eredménye a speciálisan rendezett nanostruktúrájú zománc és dentin létrejötte. A folyamatot megalapozó kalcium- és foszfátranzsport, valamint a lokálisan esszenciális megfelelő pH-szabályozás kialakulásának molekuláris mechanizmusáról nagyon keveset tudunk. Számos proton és HCO_3^- szekrécióban érintett transzporter jelenlétét mutatták ki ezekben a sejtekben immunhisztokémiai és PCR-módszerekkel. Célunk, hogy polarizált modellt létrehozva funkcionális vizsgálatok segítségével tanulmányozzuk az ameloblasztok és az odontoblasztok proton és HCO_3^-

transzportfolyamatait. Az ameloblaszt eredetű Hat-7-sejteket Transwell poliészter membránokra ültetve megfelelő tápközeg kidolgozásával elértük, hogy a sejtek polarizálódtak, és nagy ellenállású monolayerre váltak, elkülönülő apikális és bazolaterális felszint mutatva. Ez, a sejtek elektrolit transzportfolyamatainak tanulmányozására kidolgozott módszer a világon egyedülálló. Ezen a polarizált epitéliumon bazolaterálisan kimutattuk két, a pH-szabályozásban és bikarbonátranzsportban kulcsszerepet betöltő fehérje működését. Vizsgálataink alapján a HCO_3^- transzport nátriumfüggő és nátriumfüggetlen mechanizmuson keresztül valósul meg. A mezenchimális eredetű, odontoblaszt prekursor jellegű MDPC23-sejtek eredetüknek megfelelően nem alakítanak ki szoros kapcsolatokat a Transwell-membránokon, összhangban eddigi dentinképződéssel kapcsolatos ismereteinkkel. Ezekben a sejteken sikerült ugyanakkor az intracelluláris és extracelluláris pH-szabályozásban szerepet játszó nátriumproton kicserélő és HCO_3^- transzportáló membránfehérjék funkcionális jelenlétét kimutatnunk. Eredményeink jelentős lépésnek tekinthetők a rendezett nanoszerkezetű zománc és dentin kialakulási mechanizmusának megértésében, s így közelebb visznek a szerkezetek megújításának jelenleg még nem megoldott problematikájához.

Kitekintés

Bár a nanorobotok, intracelluláris nanoszenzorok megvalósulására még várnunk kell, a nanoméretű kapszulákba/hordozókba zárt célzott gyógyszerterápia már a mindennapi gyakorlat részévé vált. A felhasználás idáig leginkább a célzott tumorterápiában terjedt el, ahol a nanohordozó eszköz a liposzóma. A célzott terápia jelentőségét az adja, hogy a

kismolekula-alapú, hagyományos gyógyszer-célpontok közül ma már nehéz újat találni. Csak a terápia hatékonyságának javítása és a mellékhatások csökkentése révén lehet előrelépni. A nanotechnológia, nanobiotechnológia és nanomedicina azonban jóval szélesebb spektrumot tár elénk, mint a célzott terápiák. Ezen a fejlesztési területen a közeljövő sok érdekes felfedezéssel és látványos megoldásokkal kecsegtet: például jó hatásfokú, nagy specifitású költséghatékony diagnosztikai, terápiás eljárások, új gyógyszerek, nagyérzékenységű olcsó bioszenzorok, nagy elemsűrűségű elektronikai áramkörök, integrált optikai eszközök.

Élő sejtek, szövetek fejlődése, differenciálódása molekuláris biofizikai mechanizmusainak megismerése, és ebből fakadóan mesterséges bioszövetek tervezése és építése az utóbbi évek tudományos kutatási és fejlesztési fókuszpontjába került, és várhatóan az érdeklődést az alkalmazások terjedése csak növelni fogja. Ennek oka az, hogy egyre realisztikusabb megoldásként kínálkozik az a lehetőség, hogy elhalt vagy károsodott biológiai szöveteket funkciót pótló vagy éppen különleges funkciókkal felruházott mestersé-

ges szövetekkel lehessen lecserélni, pótolni. A biológiai inspirált mesterséges szövetek vizsgálata hagyományosan a bio-anyagtudomány része, ám a szakmai terület látványos fejlődése miatt önálló tudománnyá, kutatás-fejlesztési és innovációs területté nőtte ki magát. Mára elérhető közelségbe került a biológiai szövetek mesterséges pótlásának lehetősége számos technológia rendkívül gyors előrehaladásával. A technológiai fejlesztések elsősorban az intelligens mátrixok fejlesztésére, illetve szöveti „nyomtatásra” fókuszálnak. A mesterséges biológiai szövettervezés és -előállítás (*tissue engineering*) részéről óriási igény érzékelhető multifunkcionális, intelligens, nano- és mikroskálán orientált, kémiaiilag könnyen funkcionálizálható hálózatok iránt, amelyek vezérelhető kitapadási vázként szolgálhatnak élő sejtek számára. A *tissue engineering* gazdasági jelentőségét egyelőre nehéz megbecsülni, de a szerv- és szövetpótlások iránti óriási igény a szakmai terület hasznosítását jelentősen motíválja.

Kulcsszavak: *biokompatibilitás, biodegradáció, polimerek, anyagtudomány, molekulatervezés, őssejtek, mágneses mikropartikulumok*

IRODALOM

Énzsöly A. – Dunkel P. – Récsán Zs. – Györfly H. – Tóth J. – Marics G. – Bori Z. – Tóth M. – Zelkó R. – Di Paolo, M. L. – Mátyus P. – Németh J. (2011): Preliminary Studies of the Effects of Vascular Adhesion Protein-1 Inhibitors on Experimental Corneal Neovascularization. *Journal of Neural Transmission*. 118, 1065–1069.

Grimm, W.-D. – Dannan, A. – Becher, S. – Gassmann, G. – Arnold, W. – Varga G. – Dittmar, T. (2011): The Ability of Human Periodontium-derived Stem Cells to Regenerate Periodontal Tissues – A Preliminary in Vivo Investigation. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 31, 6, e94–e101.

Hajdú A. – Szekeres M. – Tóth I. Y. – Bauer R. A. – Mihály J. – Zupkó I. – Tombác E. (2012): Enhanced Stability of Polyacrylate-Coated Magnetite Nanoparticles in Biorelevant Media. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 94, 242–249.

Kuznetsova, N. R. – Sevrin, C. – Lespéneux, D. – Boivin, N. V. – Vodovozova, E. L. – Mészáros T. – Szabeni J. – Grandfils, C. (2011): Hemocompatibility of Liposomes Loaded with Lipophilic Prodrugs of Methotrexate and Melphalan in the Lipid Bilayer. *Journal of Controlled Release*. 21 Dec. Epub ahead of print: PubMed PMID: 22210161.

Lohinai Z. – Keremi B. – Szoko E. – Tabi T. – Szabo, C. – Tulassay Z. – Levine, M. (2011): Bacterial Lysine Decarboxylase Influences Human Dental Biofilm

- Lysine Content, Biofilm Accumulation and Sub-Clinical Gingival Inflammation. *Journal of Periodontology*. Online 5 Dec. DOI: 10.1902/jop.2011.110474
- Milosevits. G. – Rozsnyay Z. – Kozma G. T. – Milosevits J. – Tömöry G. – Robotka H. – Rosivall L. – Szebeni J. (2011): Flow Cytometric Analysis of Supravesicular Structures in Doxorubicin-Containing Pegylated Liposomes. *Chemistry and Physics of Lipids*. Dec 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22206709.
- Sinkó K. – Szabó G. – Zrínyi M. (2011): Liquid-Phase Synthesis of Cobalt Oxide Nanoparticles. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 11, 1–9,
- Szebeni J. – Bedőcs P. – Rozsnyay Z. – Weiszhar Z. – Urbanics R. – Rosivall L. – Cohen, R. – Garbuzenko, O. – Báthori G. – Tóth M. – Bünger, R. – Barenholz, Y. (2012): Liposome-induced Complement Activation and Related Cardiopulmonary Distress in Pigs: Factors Promoting Reactogenicity of Doxil and AmBisome. *Nanomedicine*. In press
- Szebeni J. – Muggia, F. – Gabizon, A. – Barenholz, Y. (2011): Activation of Complement by Therapeutic Liposomes and Other Lipid Excipient-Based Therapeutic Products: Prediction and Prevention. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 16 Sept. 63, 12, 1020–1030.
- Tian, K. – Nagy I. P. – Chass, G. A. – Fejerdy P. – Nicholson, J. W. – Csizmadia I. G. – Dobo-Nagy, C. (2012): Qualitative assessment of microstructure and Hertzian indentation failure in dental glass ionomer cements. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 23, 3, 677–685. (minor revision)
- Varga Zs. – Molnár K. – Juriga G. – Torma V. – Ji-Heung, K. – Zrínyi M. (2011): Duzzadási kinetika térhálós poliaszparaginsav gélek példáján. *Magyar Kémiai Folyóirat*. 117, 4, 153–204
- Weiszhar Z. – Czúcz J. – Révész C. – Rosivall L. – Szebeni J. – Rozsnyay Z.: Complement Activation by Polyethoxylated Pharmaceutical Surfactants: Cremophor-EL. – Tween-80 and Tween-20. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 22 Sept. Epub ahead of print: PubMed PMID: 21963457.
- Zrínyi, M. (2011): Colloidal Particles that Make Smart Polymer Composites Deform and Rotate. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 382, 1–3, 192–197. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2011.01.047

