

**A GYULLADÁSOS MIKROKÖRNYEZET BEFOLYÁSOLJA A
ZSÍRSZÖVET EREDETŰ MESENCHYMALIS ŐSSEJTEK
REGENERÁCIÓS KAPACITÁSÁT**

Ph.D. Disszertáció

Szűcs Diána, M.Sc.

Témavezető:

Dr. Veréb Zoltán, PhD



**KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS ALLERGIOLÓGIAI KLINIKA
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR,
INTERDISZCIPLINÁRIS KUTATÁSFEJLESZTÉSI ÉS
INNOVÁCIÓS KIVÁLÓSÁGI KÖZPONT,
SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM,**

2024

SZEGED

AZ ÉRTEKEZÉSBEN SZEREPLŐ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

- I. **Szűcs D.**, Miklós V, Monostori T, Guba M, Kun-Varga A, Póliska S, Kis E, Bende B, Kemény L, Veréb Z. Effect of Inflammatory Microenvironment on the Regenerative Capacity of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Cells*. 2023 Jul 29;12(15):1966. doi: 10.3390/cells12151966. PMID: 37566046; PMCID: PMC10416993.; IF: 6.0; Journal specialization: *Scopus* – General Biochemistry, Genetics and Molecular Biology, Location: *Q1*; *SJR*- Biochemistry, Genetics and Molecular Biology (miscellaneous)
- II. **Szűcs D.**, Monostori T, Miklós V, Páhi ZG, Póliska S, Kemény L and Veréb Z (2024), Licensing effects of inflammatory factors and TLR ligands on the regenerative capacity of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Front. Cell Dev. Biol.* 12:1367242. doi: 10.3389/fcell.2024.1367242; IF: 5.5; Journal specialization: *Scopus* - Cell Biology, Developmental Biology, Location: *Q1*; *SJR*- Developmental Biology

Összesített IF: 11.5

A tézishez közvetlenül nem kapcsolódó publikációk

- I. Tamás Monostori, **Diána Szűcs**, Borbála Lovászi, Lajos Kemény, Zoltán Veréb. Advances in tissue engineering and 3D bioprinting for corneal regeneration. *IJB* null, 0(0), 1669. <https://doi.org/10.36922/ijb.1669>; IF: 7.422; (Journal specialization: *Scopus* Biotechnology; Location: *Q1*)
- II. Kun-Varga A, Gubán B, Miklós V, Parvaneh S, Guba M, **Szűcs D.**, Monostori T, Varga J, Varga Á, Rázga Z, Bata-Csörgő Z, Kemény L, Megyeri K, Veréb Z. Herpes Simplex Virus Infection Alters the Immunological Properties of Adipose-Tissue-Derived Mesenchymal-Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 26;24(15):11989. doi:

10.3390/ijms241511989. IF:5.6 (Journal specialization: *Scopus* – Biochemistry, Genetics and Molecular Biology, Location: *Q1*)

- III. **Szüics D**, Fekete Z, Guba M, Kemény L, Jemnitz K, Kis E, Veréb Z. Toward better drug development: Three-dimensional bioprinting in toxicological research. *Int J Bioprint*. 2023 Jan 6;9(2):663. doi: 10.18063/ijb.v9i2.663; IF: 7.422; (Journal specialization: *Scopus* Biotechnology; Location: *Q1*)
- IV. Páhi ZG, Kovács L, **Szüics D**, Borsos BN, Deák P, Pankotai T. Usp5, Usp34, and Otu1 deubiquitylases mediate DNA repair in *Drosophila melanogaster*. *Sci Rep*. 2022 Apr 7;12(1):5870. doi: 10.1038/s41598-022-09703-x. PMID: 35393473; PMCID: PMC8990000.; IF: 4.6; Journal specialization: *Scopus*: General; Location: *Q1*,
- V. Guba M, **Szüics D**, Kemény L, Veréb Z. Mesterséges bőrszövetek a kutatásban és a gyógyításban [Tissue engineered skin products in research and therapeutic applications]. *Orv Hetil*. 2022 Mar 6;163(10):375-385. Hungarian. doi: 10.1556/650.2022.32330. PMID: 35249001.; IF: 0.707
- VI. Bálint A, Farkas K, Méhi O, Kintses B, Vásárhelyi BM, Ari E, Pál C, Madácsy T, Maléth J, Szántó KJ, Nagy I, Rutka M, Bacsur P, **Szüics D**, Szepes Z, Nagy F, Fábíán A, Bor R, Milassin Á, Molnár T. Functional Anatomical Changes in Ulcerative Colitis Patients Determine Their Gut Microbiota Composition and Consequently the Possible Treatment Outcome. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Oct 28;13(11):346. doi: 10.3390/ph13110346; IF: 5.215; Journal specialization: *Scopus*: Molecular Medicine, Pharmaceutical Science; Location: *Q1*)

Összesített IF: 30.966

1. BEVEZETÉS

1.1 Sebgyógyulás

A sebgyógyulás folyamata komplex és bonyolult, számos tényező befolyásolja, a krónikus sebek gyógyulásához a mögöttes patofiziológiai körülmények miatt körülbelül 12 hétre van szükség. A hatékony gyógyulás a megfelelő vérkeringésen múlik, mivel a csökkent oxigén- és tápanyagellátás akadályozhatja a folyamatot. A krónikus vénás elégtelenségben szenvedő egyének körében elterjedt vénás lábszárfekélyek a 65 éves és idősebb felnőttek körülbelül 1,65-1,74%-át érintik. A sebgyógyulásban szerepet játszó molekuláris mechanizmusok közé tartozik a gyulladás, a proliferáció és a szöveti átalakulás. A gyulladás az immunsejteket vonzza a sejt és szövet törmelék eltávolítására és a fertőzések kivédésére, míg a növekedési faktorok a szövetek regenerációját serkentik. A fibroblasztok kollagént szintetizálnak, az endotélsejtek elősegítik az angiogenezist, a keratinociták pedig védőgátat képeznek. Az MMP-hez hasonló enzimek által irányított szöveti átalakulás biztosítja a megfelelő sebzáródást. E folyamatok nem megfelelő működése károsodott gyógyuláshoz és krónikus sebekhez vezethet. Ezen mechanizmusok átfogó megértése elengedhetetlen a hatékony terápiás beavatkozások kifejlesztéséhez.

1.2. Krónikus sebek

A krónikus, nem gyógyuló sebeket a tartós gyulladás, károsodott sejt reakciók és rendellenes extracelluláris mátrix (ECM) átalakulása jellemzi. Az akut sebekkel ellentétben, amelyek gyorsan haladnak az egyes gyógyulási szakaszokon keresztül, a krónikus sebek hosszan tartó gyulladást mutatnak, amelyet a gyulladáskeltő citokinek és kemokinek emelkedett szintje jellemez,

megzavarva a gyógyulási folyamatot. A diszfunkcionális sejtválaszok, mint például a csökkent fibroblaszt proliferáció és ECM-szintézis, valamint az endotélsejtek károsodott angiogenezise súlyosbítják a szöveti helyreállítási folyamatokat. Emellett az abnormális ECM átalakulás veszélyezteti a sejtek működését és akadályozza a szövetek helyreállítását. E molekuláris mechanizmusok alapos megértése elengedhetetlen a krónikus sebgyógyulást célzó hatékony terápiák kifejlesztéséhez.

1.3. Klinikai terápia, regeneratív medicina és őssejtek

A krónikus sebek komoly kihívást jelentenek, és gyakori orvosi ellátást igényelnek, melynek része az állandó sebkötözés, a sebfertőtlenítés és a kompressziós terápia. Ezek a beavatkozások gyakran vezetnek tartós kórházi kezeléshez a szövődmények, például a fertőzések miatt. A komplex kezelések ellenére a gyógyulás elhúzódhat vagy nem megfelelő, a fekélyek jelentős mértékben kiújulhatnak, ami növeli a költségeket és a betegek ellátásának terhét is. A regeneratív orvoslás, amely olyan technikákat foglal magában, mint az őssejt terápia, a növekedési faktorok és a szöveti úton előállított terápiás termékek, reményt ad e kihívások kezelésére. A különböző szövetekből származó mesenchymalis őssejtek (MSC) olyan értékes tulajdonságokkal rendelkeznek, mint az önmegújulás, a differenciálódás és az immunszuppresszió, ami sokoldalúan felhasználhatóvá teszi őket terápiás célokra. A zsírszövetben található, zsírszövetből származó MSC-k (AD-MSC-k) multipotenciával és immunmoduláló tulajdonságokkal rendelkeznek, befolyásolják az immunválaszt és segítik a szövetek helyreállítását. A bennük rejlő lehetőségek ellenére az AD-MSC-k minőségének és hatékonyságának biztosítása kulcsfontosságú a sikeres

alkalmazásukhoz. Munkánk az AD-MSC-k sebgyógyulási és bőr regenerációs képességeinek feltárására törekszik gyulladt környezetben, a folyamatok megértése és a terápiás hatékonyság fokozása céljából.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásunk célja egy sejterápiás eljárás modellezése és annak vizsgálata, hogy a zsírszövetből származó mesenchymalis őssejtek (AD-MSC-k) hogyan reagálnak a gyulladásra, a nem gyógyuló krónikus sebek és fekélyek esetében. A szövetek helyreállításához a MSC-nek a gyulladással szemben ellenére is proliferálniuk kell, immunmoduláló és regeneratív képességeiket meg kell tartaniuk. A sejtek terápia előtti előkezelése (licenz) javíthatja a terápia hatékonyságát, ami rávilágít a sejtek működésének tanulmányozásának fontosságára mind normál, mind gyulladással járó körülmények között a klinikai alkalmazás előtt. A disszertációhoz kapcsolódó projekteknél a célunk az volt, hogy létrehozzuk a krónikus, nem gyógyuló fekélyek *in vitro* modelljét az AD-MSC-k regenerációs képességeinek tanulmányozására.

1. Krónikus nem-gyógyuló fekélyek *in vitro* modelljének létrehozása az AD-MSC-k regeneratív potenciáljának vizsgálatára, különös tekintettel a gyulladással járó folyamatokra.
2. Az AD-MSC-k szekretomjának jellemzése tipikus krónikus nem-gyógyuló mikrokörnyezetekben.
3. Az AD-MSC-k génexpressziós mintázatainak elemzése gyulladással járó körülmények között.

4. Az összejtes tulajdonságokhoz, regeneratív képességekhez és immunológiai tulajdonságokhoz kapcsolódó génexpressziós változások vizsgálata.
5. Új jelátviteli folyamatok és biológiai utak azonosítása a jövőbeni terápiás fejlesztések szempontjából
6. A korábbi eredményeinkre alapozott, kibővített modell létrehozása annak érdekében, hogy megvizsgáljuk a sejtek előkezelésének hatását az AD-MSK-kre.
7. Egy érzékenyebb citokin-detektálási módszer felhasználása az alacsony koncentrációjú citokinek mérésére.
8. Egy robusztusabb sebgyógyulási teszt fejlesztése.
9. Különböző kezelések által kiváltott génexpressziós változások összehasonlítása a terápiás stratégiák tervezése érdekében.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Mintagyűjtés

A zsírszövet minták gyűjtése a Helsinki Nyilatkozat elveinek megfelelően történt, és az illetékes szabályozó hatóságok jóváhagyták. A mintákat plasztikai sebészeti beavatkozáson átesett betegektől gyűjtöttük.

3.2. Stromális vaszkuláris frakció izolálása

A zsírszövetet feldolgoztuk annak érdekében, hogy megkaphassuk a stromális vaszkuláris frakciót (SVF), amelyben megtalálhatók a mesenchymalis összejtek (MSC-k). A szövet emésztése és centrifugálása után az SVF-t összegyűjtöttük és tenyésztettük a későbbi kísérletekhez.

3.3. Mesenchymalis összejtek differenciálódása

Az AD-MSK-k zsír-, csont-, porcképződését differenciáltató kitek segítségével végeztük. Különböző festési módszerek igazolták az adipociták, osteoblasztok és kondrociták differenciálódását.

3.4. Sejtfelszíni antigén expresszió elemzése áramlási citometriával

Az AD-MSK-k felszíni antigén expressziós mintázatait fluorokrómmal konjugált ellenanyagokkal végzett áramlási citometria segítségével elemeztük.

3.5. AD-MSK kezelése RNS izolációhoz/sebgyógyulási kísérlethez

Az AD-MSK-eket gyulladásozó anyagokkal kezeltük, majd RNS-izolációt vagy sebgyógyulási kísérleteket végeztünk.

3.6. Gyulladásozó anyagok citotoxikus hatásának vizsgálata az AD-MSK-ken

A gyulladásozó faktorok negatív hatását az AD-MSK-ekre citotoxicitást detektáló kit segítségével értékeltük.

3.7. Sejtprolifерáció és anyagcsere

A gyulladás révén bekövetkező proliferációs hatásokat és az anyagcsere változásait BrdU beépülés és MTT vizsgálatokkal értékeltük.

3.8. Sejt impedancia mérése

Impedancia méréseket végeztünk egy valós idejű sejtanalízis eszközzel.

3.9. RNS izoláció RNS szekvenáláshoz

A sejtekből RNS-t izoláltunk TRI Reagent® segítségével, majd azt követően feldolgoztuk RNS szekvenáláshoz.

3.10. RNS szekvenálás

Nagy teljesítményű RNS szekvenálást végeztünk, majd az elemzést követően globális transzkriptom adatokhoz jutottunk.

3.11. RNS-szekvenálás elemzése

A gének expressziójának elemzése R szoftver segítségével történt, beleértve a differenciális expressziós elemzést és a GSEA analízist.

3.12. RNS izoláció qPCR-hez

RNS izolációt végeztünk a qPCR elemzéshez.

3.13. RT-PCR

A génexpressziós analízis előkészítése során cDNS szintézist hajtottunk végre.

3.14. qPCR

A qPCR génexpresszió analízisének részeként specifikus TaqMan próbákat alkalmaztunk, amelyek lehetővé tették számunkra, hogy célzottan és hatékonyan mérjük a génaktivitást és az expressziós szinteket az általunk vizsgált mintákban.

3.15. Protein array

A kezelt AD-MSK-k felüluszóit protein array segítségével elemeztük a kiválasztott faktorok meghatározása érdekében.

3.16. Enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat (ELISA)

Az ELISA vizsgálatok során validáltuk a protein array eredményeit és a citokin/kemokin szintek mennyiségét.

3.17. Quanterix Multiplex Enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat (ELISA)

A multiplex ELISA-t alkalmaztuk a kezelt sejtekben található citokin szintek elemzésére.

3.18. Sebgyógyulási vizsgálat

Különböző sebgyógyulási kísérleteket végeztünk a gyulladás hatásának vizsgálatára a sejtmigráció és a sebgyógyulás tekintetében. Az elemzésre mikroszkópos képalkotást és az impedancia méréseket alkalmaztunk.

3.19. Statisztikai elemzés

Az adatok eloszlásának normalitását Kolmogorov-Smirnov és Lilliefors tesztekkel értékeltük. Minden kísérletet legalább háromszor végeztünk el, minden mintát három példányban vizsgálva. Az adatokat átlag \pm standard eltérés (SD) vagy az átlag standard hibája (SEM) formájában adtuk meg. A statisztikai szignifikanciát kétirányú ANOVA-elemzéssel határoztuk meg a több mint két csoportot érintő összehasonlításoknál, illetve párosított Student t-próbával a két csoport közötti összehasonlításoknál. A szignifikancia szintet 0,95-ben határoztuk meg, és a 0,05-nél kisebb p-értékeket (*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001) tekintettük szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

4.1 Az AD-MSK-k jellemzése és génexpressziós vizsgálata

A primer AD-MSK-k trilineáris differenciálódáson mentek keresztül, és FACS-analízissel megerősítettük sejt-specifikus jellemzőiket. Az LPS és a TNF α kezelés jelentős változásokat okozott a génexpressziós profilokban, 2752 illetve 1613 DEG-t azonosítottunk. Mindkét kezelés befolyásolta az immunközponitú génexpressziót, a TNF α erősebb hatást mutatott. A sebgyógyulási folyamatokhoz kapcsolódó kemokinek és növekedési faktorok is érintettek voltak mindkét kezelés esetében. A csoportosítási elemzés különbségeket mutatott ki az expressziós mintázatokban a kezeléseket és a kontrollokat között, a TNF α erősebb hatást mutatott az immunrelatív útvonalakra.

4.2 Átfogó transzkriptom profilozás

Az alkalmazott kezeléseket jelentős hatást gyakoroltak a génexpresszióra, ami számos gén pozitív és negatív regulációját egyaránt eredményezte, bizonyos

átfedésekkel. A gátlás a következő módon volt megfigyelhető: LPS (104 gén), TNF- α (87 gén), IL-1 β (50 gén), IFN- γ (56 gén) és PolyI:C (83 gén), együttesen 25 gént érintve. Ezzel szemben az aktiváló szabályozást figyeltük meg az LPS (14 gén), TNF- α (34 gén), IL-1 β (26 gén), IFN- γ (38 gén) és PolyI:C (14 gén) esetében, ami 109 közös gént érintett. Ezek az eredmények megerősítik a kezelések transzkriptomikai profilra gyakorolt bonyolult és sokrétű hatását, közös és eltérő szabályozási válaszokat egyaránt mutatva.

4.3 ViSEAGO elemzés és csoportosított útvonalak

A ViSEAGO segítségével végzett elemzés két elsődleges kezelési klaszter jelenlétét mutatja: az egyik PolyI:C, TNF- α és IFN- γ , a másik pedig IL-1 β és LPS. Ezek a klaszterek eltéréseket mutatnak a védekezés és az immunválasz, a jelátvitel és a sejtfolyamatok terén, miközben közősek az organelumok szerveződésére és a metabolikus folyamatokra gyakorolt hatások. Továbbá, minden kezelés egyedülálló módon befolyásolja a specifikus útvonalakat: Az LPS 2 útvonalat, a TNF α 8-at, az IL-1 β 1-et, az IFN- γ 3-at, a PolyI:C pedig 5 útvonalat érint. Több útvonalon is megfigyelhetők közös változások: az LPS és a TNF α 4 közös útvonalat, az IFN γ és a PolyI:C pedig 3-at befolyásol. Figyelemre méltó, hogy a TNF- α és az IFN- γ együttesen csoportosul az angiogenesis útvonalaiiban. Továbbá a TNF- α , az IL-1 β és a PolyI:C hasonló hatást mutat a sejtciklus útvonalaiiban, míg az IFN- γ egy külön csoportot alkot. Az összejt-differenciálódás tekintetében az LPS és az IL-1 β szorosan illeszkedik a kontroll mintákhoz, a TNF- α a PolyI:C-vel klasztereződik, az IFN- γ pedig egy független klasztert alkot. A kezeléseknak a szövetregenerációra és a sebgyógyulási útvonalakra gyakorolt eltérő hatásai megerősítették a különböző biológiai kontextusokban megfigyelhető árnyalt és útvonalspecifikus válaszokat.

4.4 Sejtes jellemzés és a kezelések biztonságossági értékelése

Az AD-MSC-k trilineáris differenciációs képességet és mesenchymalis eredetet mutattak, biztosítva ezzel alkalmasságukat a tanulmányhoz. A citotoxicitási és életképességi tesztek megerősítették a kezelések biztonságosságát a sejtek viabilitására és működésére nézve.

4.5 A kezelések hatása a sebgyógyulásra

A sebgyógyulási tesztek gyorsított sebzáródást mutattak a kezelt mintákban a kontrollokhöz képest, különösen, ha a kezeléseket megelőzte a seb indukciója.

4.6 A gén- és fehérjeexpresszió elemzése

A qPCR-elemzés a kezelésekre adott válaszként eltérő génextpressziós mintázatokat mutatott ki. A CXCL-8 erős upregulációt mutatott LPS, TNF α és IL-1 β hatására, míg a NAGS és a STAT6 következetesen downregulációt mutatott minden kezelés során. A többi kezeléstől eltérően, amelyek az IL-6 mRNS-szintjének csökkenéséhez vezettek, a TNF α nem befolyásolta jelentősen az IL-6 expresszióját. A CXCL-10 fokozott expressziót mutatott TNF α kezelés hatására, és kisebb emelkedést IFN γ kezelés hatására. Az ASGR1 csökkent expressziót mutatott LPS, TNF α és IFN γ hatására, de megnövekedett expressziót IL1 β és PolyI:C hatására. Az ICAM1 enyhe növekedést mutatott TNF α kezelés hatására, míg a többi kezelés hatására csökkent. Fehérje szinten az IL-6 szintje emelkedett az LPS, TNF α és IL-1 β kezelések hatására, míg az IFN γ és Poly I:C kezelések hatására csökkent. A CXCL-8 szintje az LPS és TNF α kezelések hatására emelkedett, a többi kezelés hatására viszont csökkent, míg a CXCL-10 szintje minden kezelés hatására emelkedett, különösen a TNF α és az IFN γ kezelés hatására. A

multiplex ELISA-analízis az IL-1 β kezelést követően az IL-5, IL-12p70 és IL-22 jelentős növekedését mutatta ki.

5. DISZKUSSZIÓ

A mesenchymalis őssejtek (MSC) ígéretes objektumai a sejterápiás alkalmazásoknak, de hatékonyságuk optimalizálása továbbra is jelentős kihívást jelent. Korábbi tanulmányok azt mutatják, hogy az MSC előkezelése nagymértékben javíthatja a szöveti regenerációt, csökkentheti a gyulladást és felgyorsíthatja a sebgyógyulást is. A kutatásunkban emberi zsírszövetből származó MSC-ket lipopoliszachariddal (LPS) és tumor nekrozis faktor-alfa-val (TNF α) kezeltük, hogy gyulladással környezetet imitáljunk. A gén- és fehérje expresszió részletes elemzésével igazoltuk az MSC viselkedésében bekövetkező jelentős változásokat.

Az LPS-nek és TNF α -nak való kitettség az MSC-k transzkriptomikai és proteomikai profiljában jelentős változásokat eredményezett. Különösen az olyan létfontosságú sejt-folyamatokhoz, mint a proliferáció, a differenciálódás és a sebgyógyulás, kapcsolódó gének fokozott expresszióját mutattuk ki. A TNF α kezelés az interleukinok és a növekedési faktorok jelentős pozitív irányú szabályozásához vezetett, ami erőteljes immunválaszra utal. Ezzel szemben az LPS kezelés elsősorban az interleukin fehérje szintjét befolyásolta, kiemelve a különböző gyulladással ingerek eltérő hatását az MSC viselkedésére.

A STRING-elemzéssel végzett további vizsgálatok kimutatták az érrendszeri remodellingben résztvevő kulcsfontosságú fehérjék aktiválódását, ami arra utal, hogy az MSC-k potenciálisan szerepet játszhatnak a sebgyógyuláshoz nélkülözhetetlen érrendszeri mikrokörnyezet modulálásában is. Továbbá mind az LPS, mind a TNF α kezelés aktiválta az

MSC migrációval és immunszuppresszióval kapcsolatos fehérjéket, ami jelzi a sejtek viselkedésére gyakorolt sokrétű hatásukat. Különösen érdekes az a megfigyelés, hogy a TNF α kezelés az LPS-hez képest kifejezettebb immunválaszt indukált, ami egy pro-inflammatorikus MSC fenotípus kialakulására utal. Ez valószínűsíti azt, hogy az a specifikus gyulladós környezet, amelynek az MSC-k ki vannak téve, jelentősen befolyásolhatja funkcionális jellemzőiket, és ezáltal terápiás potenciáljukat.

Annak ellenére, hogy eredményeink bizonyították az MSC-aktiválás hatékonyságát a sebgyógyulás elősegítésében, számos kihívás áll előttünk és további vizsgálatra van még szükségünk. A jövőbeli kutatásoknak a terápiás protokollok finomítására, a sejtek felhasználási módszereinek optimalizálására és az MSC sérülési helyeken történő lokalizációjának hátterében álló mechanizmusok feltárására kell összpontosítaniuk. Emellett az egyes betegek egyedi molekuláris mintázatához igazított személyre szabott kezelések ígéretesek a terápiás eredmények javítására a krónikus és gyulladt sebek esetében.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Vizsgálatunk a zsírszövet eredetű mesenchymalis őssejtek (AD-MSK-k) gyulladós mikrokörnyezetének hatását vizsgálta a potenciális terápiás alkalmazások szempontjából. A gyulladós faktorokkal történő kezelés jelentős változásokat idézett elő a génexpresszióban, fehérjeprofílokban és sebgyógyulási arányokban. Ezek az eredmények rávilágítanak az AD-MSK-k klinikai potenciáljára, különösen a krónikus gyulladós állapotok kezelésében. Az MSC-k dinamikájának megértése a gyulladós

környezetben betekintést nyújt a regeneratív medicina és a személyre szabott terápiaak előrehaladásához.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni őszinte köszönetemet Prof. Dr. Kemény Lajosnak és Prof. Dr. Gyulai Rollandnak, hogy lehetőséget adtak a doktori képzésre és kutatásaim elvégzésére a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán.

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Veréb Zoltánnak, értékes iránymutatásáért és bölcs tanácsaiért a doktori tanulmányaim során.

Ezúton szeretném megköszönni Monostori Tamásnak az értékes támogatást és együttműködő szellemét a projektben, valamint a jelentős hozzájárulását a kísérletek végrehajtásában és statisztikai elemzéseiben. Köszönöm a felemelő csevegéseket és a játékos viccelődéseket, amelyek jó kedvre derítettek.

Hálás vagyok továbbá Miklós Vandának a szekvenálási adatok feldolgozásában és a statisztikai elemzésben nyújtott segítségével.

Hálás köszönetemet fejezem ki Boldog Katalinnak az adminisztratív és technikai segítségével a kutatás során, valamint a sok pozitív és vicces gondolatáért, ami megszínesítette a hétköznapokat.

Nagyrabecsülésem fejezem ki Póliska Szilárdnak az RNS-szekvenálás végrehajtásában nyújtott szakértelméért.

Továbbá hálás vagyok Bende Balásznak és Kis Erikának a zsírszövet minták beszerzésében való részvételükért.

Értekelem a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika minden munkatársának támogatását és segítségét.

Végül, de nem utolsósorban, kifejezném mély hálámat és köszönetem a számomra legfontosabbaknak: szerelmemnek, családomnak és barátaimnak, akik végtelen szeretetükkel segítettek nekem a nehéz időkben és együtt örültek velem a boldog pillanatokban.