

# Köldökzsínór-kötőszöveti mesenchymalis őssejtek által termelt exoszómális fehérjék és azok hatásai a hajtüszőkre

SZERZŐK: NEIL SADICK, MUNIR SOMJI, LAURA THOMPSON, NIKOLAUS DUSCHEK, IVOR LIM

A köldökzsínór-kötőszöveti (UCL) mesenchymalis őssejtek (MSC) olyan fehérjéket és növekedési faktorokat termelnek, amelyeknek meghatározott aránya exoszómákba „csomagolva” képes elősegíteni a recipiens sejtek helyreállítását és regenerálódását. Az UCL-MSC pleiotróp tulajdonságai miatt számos betegség, többek között a hajhullás kezelésében is hatékonyan bizonyultak. In vitro tesztek kimutatták, hogy a gímszarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjék jelenlétében a hajtüszők sejtproliferációja fokozódott, valamint csökkentek a dermális papillasejtek gyulladását jelző markerek.

Embereken lefolytatott vizsgálatok kimutatták, hogy a gímszarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjék a COVID-19 fertőzés okozta átmeneti hajhullásban szenvedő páciensek fejbőrén fokozta a hajnövekedést. Hasonlóan pozitív eredményeket értek el a gímszarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjék mikrotűs kezeléssel kombinált alkalmazásával andorán alopeciában, illetve alopecia areataban szenvedő mind férfi, mind pedig női páciensek esetében. Egy 10 páciensen végzett kísérlet bizonyította, hogy a mikrotűs kezelést követően alkalmazott gímszarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjék összességében növelték a hajszálak számát és vastagságát, valamint csökkentették az interfollikuláris távolságot 12 hét után. Összességében a gímszarvas UCL-MSC által

termelt exoszómális fehérjék a gyulladás csökkentése és az egészséges hajciklus helyreállítása révén elősegíthetik a haj növekedését, valamint serkenethetik a dermális papillasejtek regenerációs folyamatait.

## Bevezetés

Az exoszómák kisméretű vezikulumok, amelyeket valamennyi sejtípus termel. [1] Korábban úgy gondolták, hogy az exoszómák a „sejtek szemetesládáiként” [2] működnek, ám ezek a membránhoz kötött részecskék, amelyek különböző molekulákat, például citokineket, növekedési faktorokat, peptideket, lipideket és nukleinsavakat tartalmaznak, ma már a sejtek közötti kommunikációt segítő tulajdonságaikról ismeretesek [2]. In vitro, az exoszómák táptalajban tenyésztett sejtekből is felszabadulhatnak. Ezt az exoszómákat tartalmazó „kondicionáló közeget” ezután összegyűjtik és különböző terápiás célkora alkalmazzák.

Az exoszómákban található citokinek és növekedési faktorok aránya attól függ, mely sejtípusból származnak [3]. Az UCL gazdag forrása mind a mesenchymalis, mind pedig az epithelialis őssejteknek, amelyek a sejtek helyreállítását, regenerálódását és megújulását elősegítő exoszómákat termelik [4]. Az őssejtek által kiválasztott exoszómák jelentősen előnyösebbek maguknál az őssejteknel: kisebb az immunogenitásuk,

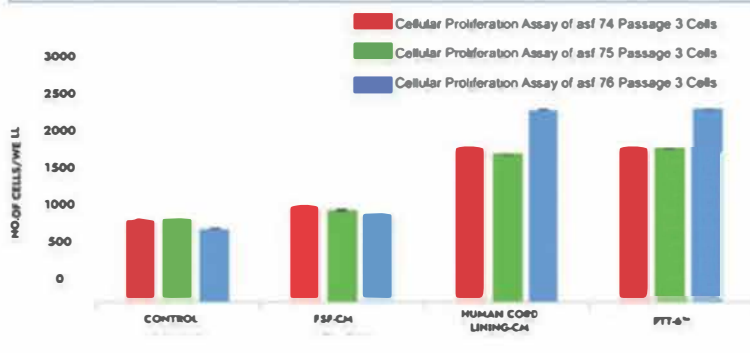
kisebb eséllyel okoznak potenciális onkológiai szövődeményeket, valamint jobban szállíthatóak és tárolhatóak hosszútávon [5]. A legkorábbi tanulmányok szerint az őssejtek által termelt exoszómák felgyorsították a gyógyulást különböző sebeknél, valamint az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) előtt a humán UCL-MSC eredetű exoszómák krónikus, diabéteszes lábfejkérek kezelésében való hasznosíthatóságának klinikai vizsgálata [6] éppen most lép a második szakaszba.

Egy, a gímszarvas UCL-MSC és a humán UCL-MSC felhasználásával előállított kondicionáló közeget összehasonlító vizsgálat kimutatta, hogy mindkettő jelentősen és egyforma mértékben képes in vitro stimulálni a humán dermális fibroblasztok növekedését és a sejtproliferációt (1. ábra). Ebből arra lehet következtetni, hogy az emlősök citokinjei és növekedési faktorjai különböző (emlős) fajok esetében oda-vissza működnek.

Figyelemmel az Európai Bizottság kozmetikai anyagokat és összetevőket tartalmazó hivatalos forrására, (a CosIng adatbázisra) [7] a termék egy kozmetikai célokra kifejlesztett, szérum és transzepidermális segédanyaggal kombinált szérum alapú, gímszarvas UCL-MSC felhasználásával készült kondicionáló közeget tartalmazó készítmény, amely tartalmazza az abban felszabadult exoszómális fehérjéket. Különböző életkorú személyek dermális fibroblasztján végzett kísérletek kimutatták, hogy a gímszarvas UCL-MSC exoszómális fehérjék jelenlétében in vitro megnövekedett a fibroblasztok elasztin- és hialuronsav termelése [8]. Klinikai vizsgálatok kimutatták továbbá, hogy a gímszarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjék egy transzepidermális segédanyagba (krémbe) keverve az azt vizsgáló és a bevont tesztalanyok értékelései alapján hatékonyan megfiatalítják a bőrt [9]. Végezetül, a gímszarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjék alkalmazása ablatív, lézeres bőrfiatalítás után szintén csökkentette a beavatkozás utáni bőrpírt, valamint gyorsította a gyógyulást és csökkentette a ráncokat [10].

Az alábbiakban bemutatjuk a gímszarvas UCL-MSC által termelt exoszómákra a hajhullás kezelésében való alkalmazhatóságát, biztonságosságát és hatékonyságát alátámasztó tényeket.

## AZ ASF SEJTEK PROLIFERÁCIÓJA KÜLÖNBÖZŐ TENYÉSZTÉSI KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT AZ 5. NAPON



1. ábra: Felnőtt bőr fibroblasztok sejtproliferációs vizsgálata (74, 75 és 76 Passage 3 sejtek) különböző tenyésztési körülmények között az ötödik napon, hasonló szintű proliferációt mutató fibroblasztok humán és gímszarvas (PTT-6) UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjék által alkotott kondicionáló közegeben.



2. ábra: Előtte (balra) és három hónappal később (jobbra) gímszarvas UCL-MSC eredetű exoszómális fehérjéket havi rendszerességgel alkalmazó kezelés egy átmeneti hajhullásban szenvedő betegnél Szingapúrban



3. ábra: Az androgén alopecia kezelése gímszarvas UCL-MSC eredetű exoszómális fehérjék alkalmazásával mikrotűs kezeléssel kombinálva. Köszönet Dr. Michelle Ng-nak, Hong Kongból

## Alopecia esettanulmányok és eset sorozatok

### Átmeneti hajhullás

Egy COVID-19 fertőzésből felépült 30 éves páciensnél akut telogen effluvium hajhullás alakult ki. A páciens nem reagált a minoxidil helyi alkalmazására és a napi rendszerességű LED kezelésekre. A gímszarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjéket havi rendszerességgel alkalmazása a fejbőrön a haj visszanövését, valamint a hajvastagság növekedését eredményezte [11] (2 ábra).

### Androgén alopecia

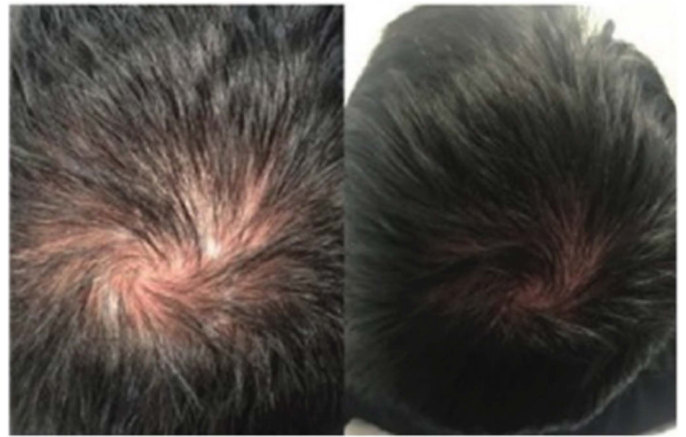
Egy 60 páciensből álló esetsorozat kapcsán, amelyben klinikai terápia keretében kezelték az alopeciát, arra a megfigyelésre jutottak, hogy a legtöbb páciens fejbőrén jelen volt a fejbőr gyulladására utaló bőrpír. A gyulladás

csökkentése érdekében gímszarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjéket alkalmaztak a fejbőrön, a mikrotűs kezelést követően. A páciensek 95%-ánál jobb minőségű, vasagabb hajszálak kezdtek nőni. A páciensek semmilyen mellékhatásról nem számoltak be [12] (3. ábra).

Egy londoni trichológus androgén alopeciában szenvedő férfi és női pácienseket kezelt gímszarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjékkel a mikrotűs kezelés után. Hat hónap kezelést követően azt tapasztalta, hogy a hajnövekedés beindult, vastagabbak lettek a hajszálak és javult a hajminőség. Valamint észrevehető volt a hajszálak pigmentációja az őszülő területeken. Hasonló eredményekről számoltak be Szingapúrban és Ausztráliában végzett ugyanilyen kezelésekre kapcsán. [13] (4. ábra).

Egy 10 androgén alopeciában szenvedő

4. a-c ábra: Az androgén alopecia kezelésének eredményei a gímszarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjék alkalmazásával hat hét után londoni, ausztrál és szingapúri orvosok által készített képek



4. a ábra: Köszönet érte Ms Kelly Morrell-nek



4. b ábra: Köszönet érte Dr. Marhew Jafarzadeh-nek, Ausztráliából.



4. c ábra: Köszönet érte Ms Fazilah Iqbal-nak, Szingapúrból

páciensen végzett kísérlet során heti rendszerességgel alkalmaztak gímszarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjéket a fejbőr mikrotűs kezelését követően és a follikuláris egységek négyzetcentiméterenkénti erősödését [2] figyelték meg ( $P < 0,5$ ), valamint a fototrichogramon 12 hét után dokumentáltak szerint az interfollikuláris távolság ( $P < 0,5$ ) is csökkent. A hajszűrűség és a hajszálak száma [2] négyzetcentiméterenként megnövekedett ( $P < 0,5$ ), csakúgy, mint a hajszálak vastagsága ( $P < 0,5$ ) [14].

### Alopecia areata

A haj teljes visszanövését tapasztalták egy alopecia areata-ban szenvedő páciensnél, akit 6 héten át amikrotűs kezelést követően gímszarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjékkel kezelték [15] (5. ábra).



5. ábra: Alopecia areata kezelése heti rendszerességgű mikrotűs kezeléssel és gímzarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjék alkalmazásával hat héten keresztül. A fényképek a kezelés előtt, hat kezelés és négy hónap elteltével, valamint nyolc kezelés és nyolc hónap elteltével készültek. Köszönet a képekért Ms Kelly Morrell-nek, Londonból.

### In vitro elemzések

In vitro kimutatták a gímzarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjékkel inkubált dermális papilla sejtek 24%-os sejtproliferációját, hasonlóan a 2µg/ml minoxidil esetén megfigyelt eredményekhez [16].

Ezenkívül a dermális papilla sejtekben a gyulladást serkentő citokin, a tumor nekrozis faktor alfa (TNFα-) szintje a 30-adára csökkent a gímzarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjék jelenlétében, amely hatás hasonlít a D-vitaminnal történő gyulladáscsökkentés hatásához [16].

### Tárgyalás

Az őssejtek a sejtproliferáció serkentésével és az öregedő sejtek apoptotikus programjainak felgyorsításával regenerálják és helyreállítják a sejteket [17]. A seb reepitelizációjának klasszikus példájában a hajtüszőben lévő őssejtek serkentik a keratinociták szaporodását, a seb körüli őssejtek pedig a bőrsejteket depolarizációra és a seb zárására irányuló vándorlásra ösztönzik [18]. A hajtüszőben hasonló mechanizmusok játszhatnak szerepet a dermális papilla sejtek aktiválásában, serkentve ezáltal a proliferációt és a hajszál meghosszabbodását [19].

Az őssejtek által szekretált anyagban számos gyulladáscsökkentő citokint, például IL-10-et és TGF-13-at [20] mutattak ki. Az UCL-MSC-k maguk választják ki az immunsuppresszív funkciójú HLA-E-t és HLA-G-t [21]. A HLA-E gátolja a természetes ölüssejtek citotoxicitását [22], a HLA-G pedig kulcsszerepet játszik a magzat anya általi toleranciájában [23]. Ezeket eredetileg csak a méhlepényben találták meg, azonban később az UCL-MSC-ben is kimutatták a jelenlétüket [24, 25].

Az UCL-MSC gyulladáscsökkentő hatását Fas<sup>lpr</sup> (génmódosított) egerekben vizsgálták, amelyek hajlamosak spontán szisztémás lupus erythematosus (SLE) kialakulására. Az UCL-MSC intraperitoneális beültetése növelte a túlélést és csökkentette a lupus nephritis súlyosságát a veleszületett és az adaptív immunrendszer modulálásával [26].

A toxikus gyulladásban lévő sebek indolenssé válnak (27). Az immunrendszer [29]szabályozásában kulcsszerepet játszó M2 makrofágok [28] által kiváltott toxikus gyulladás megszüntetése által az indolens sebek is zárhatóvá válhatnak. [30]

Az a megállapítás, hogy a gímzarvas UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjék ugyanolyan hatékonyan képesek elnyomni a gyulladást, mint a telogén

fázisban lévő, alvó szőrtüszőket aktiválni képes és ezáltal a hajnövekedést serkentő D-vitamin, arra utal, hogy (1) a dermális papilla aktív gyulladása lassítja a hajnövekedést [31], valamint (2) a gyulladás csökkentése lehetővé teszi a haj újranövekedését [32].

Összességében megállapítható, hogy az UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjék hajnövekedésre gyakorolt hatásmechanizmusa hasonló a sebgyógyuláshoz, mivel csökkenti a gyulladást és fokozza a sejtproliferációt. Az UCL-MSC által termelt exoszómális fehérjék e potenciálisan kétirányú hatásmechanizmusának (sejtproliferáció stimulálása és a toxikus gyulladás csökkentése) tisztázásához további vizsgálatokra van szükség. A gímzarvas UCL-MSC hajnövekedésre gyakorolt hatásának értékeléséhez nagyobb, kontrollált vizsgálatokra is szükség van.

A QR-kód beolvasásával megtekintheti a teljes cikket a hivatkozásokkal együtt.



## SZERZŐK



**Dr. Neil Sadick**

Alapító és elnök, Sadick Dermatology, Egyesült Államok.



**Dr. Munir Somji**

Főorvos és alapító, DrMediSpa, Egyesült Királyság



**Laura Thompson,**

Kutatáskoordinátor, CellResearch Consumer Health Pte. Ltd., Szingapúr



**Dr. Nikolaus Duschek**

Orvosigazgató, Yuvell, Ausztria.



**Dr. Ivor Lim**

Osztályvezető főorvos és alapító igazgató, CellResearch Corporation Pte. Ltd., Szingapúr.

**Nyilatkozat látszólagos érdeklentéről:** Dr. Ivor Lim a CellResearch Consumer Health Pte Ltd, valamint a CellResearch Corporation (a CellResearch Consumer Health Pte. Ltd anyavállalatának) társalapítója és orvosigazgatója; Laura Thompson a CellResearch Corporation munkavállalója.