

NUKLEOZID-MÓDOSÍTOTT VEGFC mRNS-LNP TERÁPIA HATÁSAI GENETIKAI NYIROKÖDÉMA MODELLBEN

Dániel Szőke^{1,2}, László Bálint^{1,2}, Gábor Kovács^{1,2}, Éva Kemecei^{1,2}, Kitti Ajtay^{1,2}, Petra Aradi^{1,2}, Andrea Styevkóné Dinnyés^{1,2}, Barbara L. Mui³, Ying K. Tam³, Thomas D. Madden³, Katalin Karikó⁴, Raghu P. Kataru⁵, Michael J. Hope³, Drew Weissman⁶, Babak J. Mehrara⁵, Norbert Pardi⁶, and Zoltán Jakus^{1,2}

¹ *Department of Physiology, Semmelweis University School of Medicine, Budapest, Hungary*

² *MTA-SE „Lendület” Lymphatic Physiology Research Group of the Hungarian Academy of Sciences and the Semmelweis University, Budapest, Hungary*

³ *Acuitas Therapeutics, Vancouver, BC, Canada*

⁴ *BioNTech RNA Pharmaceuticals, Mainz, Germany*

⁵ *Department of Surgery, Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA*

⁶ *University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA*

A nyiroködéma prevalenciáját világszinten százmillió nagyságrendűre becsülik. Ezen betegség hatására a betegek életminősége romlik, hosszú távon számos súlyos szövődmény alakulhat ki. A mai napig nem áll rendelkezésre definitív gyógymód a betegség kezelésére. A Lipidnanopartikulába (LNP) csomagolt mRNS-ek új fejezetet nyithatnak meg a fehérje alapú terápiás eszközök fejlesztésében.

Egerek szerveit kontroll és VEGFC mRNS-LNP-vel injektáltuk, majd immunfestését követően fluoreszcens mikroszkópiával és áramlási citometriával vizsgáltuk. A nyirokerek funkcióját nagy mólsúlyú Rhodamin-Dextrán segítségével teszteltük. Ezt követően nyiroködéma egérmódelben vizsgáltuk a VEGFC mRNS-LNP betegségre gyakorolt hatását.

A VEGFC mRNS-LNP hatására sejtek sikeresen fejeztek ki VEGFC fehérjét, majd ez egerekbe injektálva több szervben lokálisan idézte elő nyirokerek növekedését (fülben, hátbőrben; tüdőben, diafragmában és vádliizomban). Míg rendszerünk hatékonyan idézett elő nyirokernövekedést, vérnövekedést és immunsejt infiltrációt nem tapasztaltunk. A kialakult nyirokerek funkcionálisan épek voltak, illetve a VEGFC mRNS-LNP hatása szervspecifikusnak bizonyult. Beállítottunk egy genetikai nyiroködéma rendszert, melyben lábban diftéria toxinnal indukálva kiirtottuk a nyirokereket. A rendszerben jól detektáltuk az ödémaképződést, amely a vastagság növekedésében és a klinikai pontszám emelkedésében nyilvánult meg. Azt tapasztaltuk, hogy a lábban a kialakított nyiroködéma VEGFC mRNS-LNP kezelés mérséklődött, és a VEGFC mRNS-LNP új nyirokerek képződését serkentette.

Összességében elmondhatjuk, hogy VEGFC mRNS-LNP közvetítésével hatékonyan ki tudtunk váltani szervspecifikus nyirokernövekedést új, funkcióképes nyirokérképződésen keresztül. Igazoltuk, hogy a VEGFC mRNS-LNP hatására hatékonyan gyógyul a nyiroködéma a betegség genetikai modelljében. A VEGFC mRNS-LNP platform nem csak egy kiváló eszköz a nyirokerek szervspecifikus szerepének különböző laboratóriumi kísérletekben való vizsgálatára, de a jövőben új terápiás módszerré válhat egy számos ember életét megnehezítő betegség gyógyítására.