

## Innovatív eljárások a sebgyógyításban\*

### Innovative therapeutic applications in wound healing treatment\*\*

BENDE BALÁZS DR., LOVÁSZI BORBÁLA, SZÚCS DIÁNA, MONOSTORI TAMÁS,  
KUN-VARGA ANIKÓ, SHAHRAM PARVANEH, GÖBLÖS ANIKÓ DR., VERÉB ZOLTÁN DR.  
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

\* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

\*\* On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

#### ÖSSZEFOGLALÁS

*A sebek, különösen a krónikus sebek gyógyítása még napjainkban is jelentős terhet ró az egészségügyi ellátásra. A számos gyógyszeres és sebészeti beavatkozás mellett a bőrpótlók alkalmazása egyre nagyobb teret nyer ezen a területen is. A bőrpótlók mesterséges szöveteknek tekinthetők, segíthetik a bőr regenerálódását, modellezhetik a bőr főbb funkcióit, azonban hátrányuk, hogy mechanikailag sérülékenyek és nem tartósak. Nem tartalmazzák a bőr összes sejtjes elemét, sokszor csak a bőrre jellemző extracelluláris mátrix fehérjék alkotják. Új, innovatív eljárásokban komplexebb bőrpótlók létrehozása, három dimenziós szövetnyomtatással létrehozott mesterséges bőrszövetek alkalmazása a cél, nem csak pre-klinikai vizsgálatokra, hanem akár klinikai terápiás felhasználásra is.*

#### Kulcsszavak:

**mesterséges bőrszövet – 3D szövetnyomtatás  
– mesenchymalis őssejt –  
extracelluláris mátrix fehérjék**

#### SUMMARY

*Even today, the treatment of wounds, especially chronic wounds, is still a major burden on healthcare. In addition to the many pharmaceutical and surgical interventions, the use of skin substitutes gains ground in this field. Skin substitutes can be considered as artificial tissues, they can help the skin to regenerate and they can model the main functions of the skin, but they have the disadvantage of being mechanically fragile and not durable. They do not contain all the cellular elements of the skin, often only the specific extracellular matrix proteins. New innovative applications aim at creating more complex skin substitutes, using artificial skin tissues created by three-dimensional tissue printing, not only for pre-clinical studies but also for clinical therapeutic use.*

#### Key words:

**artificial skin tissue – 3D bioprinting –  
mesenchymal stem cell – extracellular matrix  
proteins**

A Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati Klinikáján a krónikus nem gyógyuló sebek új kezelési eljárásának fejlesztése az 1980-as évekre tekint vissza, amikor Profesz-szor Hunyadi János és munkatársai új sejtherápiás eljárást fejlesztettek a sebek kezelésére. Európában az elsők között alkalmaztak primer izolált hámsejteket autotranszplantációban, mely eljárásban mesterséges fibrinháló és a primer sejtek segítségével fedték a sebeket. Az új, innovatív klinikai terápia során 80%-os hatékonysággal értek el teljes reepitelizációt a vizsgált betegeknél (1, 2). A következő évtizedekben a lábszárfekélyek és krónikus sebek hatékonyabb kezelésére számos alap és alkalmazott kutatás-fejlesztési irány jelent meg a klinikán. A sejtenyészítő médium fejlesztése, illetve a lehetséges donor területek összehasonlí-

tása hámsejt izolálás hatékonyság szempontjából új terápiás lehetőségek alapjait teremtette meg (3, 4). Új kezelési eljárásként megjelent a Tissucol rendszerrel támogatott autolog keratinocita transzplantáció, a hajas fejbőrrel származó vékony bőrgraftok alkalmazása krónikus sebekben (5).

#### Krónikus nem gyógyuló sebek

A bőrünk, mint az egyik legfontosabb barrier és legnagyobb területű érzékszervünk, homeosztázisa szempontjából kiemelten fontosak a regeneratív folyamatok, különösen az integritását nagymértékben megbontó sebek. A sebgyógyulás nagyon összetett és finoman szabályozott folyamat, amely a seb etiológiájától függően különböző ideig tarthat.

Különböző fázisai – a gyulladás, a granulációs szövetképződés, a reepithelizáció és az angiogenesis – számos esetben egyidejűleg is jelen lehetnek. Legfontosabb momentum az, hogy a vérkeringés integritása meglegyen az adott seb területén. A csökkent tápanyag- és oxigénellátás iszkémiás/nekrotikus szövet kialakulásához vezethet és megzavarhatja a gyógyulási folyamatot. A krónikus fekélyek leggyakoribb megjelenési formája a vénás lábszárfekély. A krónikus vénás elégtelenségben szenvedő betegek hajlamosak vénás lábszárfekély kialakulására a bokán és az alsó lábszáron (6). A vénás lábszárfekély éves prevalenciáját a 65 éves és idősebb személyek körében 1,65%-1,74% közé becsülik (7). Európában a lábszárfekélyek prevalenciája az általános népesség 0,2-1%-a közé esik (8). A közelmúltban végzett vizsgálatok szerint a lakosság egy százalékánál legalább egy vénás fekélyes epizód alakult ki életük során, az idősök körében magasabb a prevalencia (8).

A lábszárfekélyek kezelése összetett ellátást igényel; a gyakori kötözések, a sebfertőtlenítés és a kompressziós kezeléseket, és a szövödmények miatt hosszabb kórházi kezelésre is szükség lehet. A kezelés hónapokig, gyakran évekig is eltarthat, és az eredmény gyakran megkérdőjelezhető, mert sok esetben a betegek egy részénél a gyógyulás lassabb, vagy soha nem érhető el, ezen felül a teljes gyógyulást követően is magas a kiújuló fekélyek előfordulási aránya. A krónikus sebek, fekélyek kezelése nemcsak az orvosok és az egészségügyi intézmények számára jelent kihívást, hanem a betegek és hozzátartozóik számára is megterhelő.

### **Terápiás lehetőségek, új innovatív technológiák**

A konvencionális kezeléseket mellett az általános sebészeti eljárások, mint például a lebenyfedés, vagy a sebészi sebfeltárást, eredményesek lehetnek, azonban előfordul, hogy már ez sem segít. Ebben az esetben bőrpótló kezeléseket javasoltak, melyekkel bizonyos sebtípusok ideiglenes vagy végleges lezárása megoldható (9). A bőrpótlók nagyban segíthetik a sebek gyógyulását, nagyobb bőrfelületek pótlását, de jelentős korlátokkal rendelkeznek. Még a legújabb bőrpótlók sem olyan összetettek, mint az eredeti bőrszövet. A jelenleg széles körben használt biológiai matrixok vagy tenyésztett epithel autograftok (CEA) mechanikailag törékenyek, nem elég flexibilisek, a mikrobiális szennyeződés pedig gyakran előfordul (10, 11). A megfelelő sebgyógyuláshoz elengedhetetlenek az angiogén oldható faktorok, például a citokinek és a regeneratív potenciállal rendelkező sejtek megléte. A legtöbb bőrpótló anyag acelluláris, vagy csak két sejtípust (dermális fibroblasztot és/vagy keratinocitát) tartalmaz, emiatt nem biztosítják a bőr teljes funkcionális repertoárját (9).

#### *Szövetnyomtatás*

Az utóbbi évtizedekben jelentős igény alakult ki a mesterségesen előállított emberi szövetek készítésére mind a klinikumban, mind pedig kutatási területeken. A technológia fejlődésével a hagyományos sejt- és szövettenyésztési technikákon kívül megjelent a 3D szövetnyomtatás is, amellyel

a natív szövetekre legjobban hasonlító, működő struktúrákat tudunk létrehozni. Számos szövettípus nyomtatható a bőrtől kezdve, a májon keresztül, egészen a kötő- és támasztószövetekig, de akár rákos sejtekből is építhetünk szöveteket. A 3D szövetnyomtatás folyamatának első lépései a sejtek, a hidrogélek és a 3D modellek elkészítése és tesztelése. A 3D modell tervezés esetében a legfontosabb szempont, hogy a mesterségesen létrehozott szövet minél inkább hasonlítson a natív szövetre, és támogassa a tápanyagok sejtekhez való eljutását (12). A modelleket CAD tervező szoftvekkal alkothatjuk meg, amiket ezután szeletelő programokkal a 3D nyomtatók számítógépes numerikus vezérlésű (CNC) programozási nyelvére, g-kódra fordítunk. A modellekről gyakran prototípust is készítünk a tényleges bionymtatás előtt. A hidrogélek összeállításánál alapvető szempont, hogy az minél inkább hasonlítson a kívánt szövet natív formájának extracelluláris mátrixához, ezzel megfelelő mikrokörnyezetet biztosítva a sejtek számára (9). Ezen kívül fontos, hogy ne legyen toxikus a sejtek számára és megfelelő reológiai és mechanikus tulajdonságokkal rendelkezzen az adott nyomtatási technológiához. A sejtekkel kevert hidrogélt, amit biotintának is nevezünk, sok esetben keresztkötni kell, ami történhet kémiai, fizikai vagy enzimikus módon. Támasztószövetek esetében a hidrogélen kívül szükség van kemény anyagokra is, amelyeknek szintén biokompatibilisnek és nyomtathatóknak kell lenniük. A kinyomtatott konstrukciókban a sejtek, megfelelő környezetben és tápanyag ellátással, kialakítják a háromdimenziós szövetet (13).

#### *Sejttérápia*

A szövetek és szervek folyamatos regenerációja és a programozott sejthalállal elpusztuló sejtek pótlása elengedhetetlen az egészséges szervezet működéséhez. Ezekben a folyamatokban az érett, a differenciált szövetek, valamint a szövetekben jelenlévő specifikus őse- és progenitor sejtek egyaránt részt vesznek. A bőr esetében sincs másképp, az őssejtek több helyen is megtalálhatóak, ilyen például a basalis lamina vagy a szőrtüszők egyik speciális régiója (bulge regio). Ebben a két régióban több őssejt típus is található, melyek a helyreállítás teljes folyamatában részt vesznek (14). Terápiás szempontból mégsem ezek a sejtek a jelentősek, hanem a mesenchymális őssejtek (MSC), melyek legfontosabb rezervoárja a csontvelő, de izolálhatóak szinte minden más szövetből ill. szervből is (15-19). 2006-óta az MSC-k kritériumai az ISCT (International Society for Cellular Therapy) által definiáltak: a sejteknek adhaerenseknek kell lenniük, a sejteknek nem szabad kifejezniük a CD14, CD34, CD133 és CD117 hematopoietikus, vérképző és őssejtekre jellemző sejtfelszíni markereket, pozitívnak kell lenniük CD73, CD90 és CD105 markerekre. Differenciálódniuk kell *in vitro* csont-, zsír- és porc szövet irányokba is (20-22). Az önmegújító, multipotens MSC-k megfelelő körülmények között osteoblastok, zsírsejtek, chondrocyták, myoblastok, fibroblasztok, epithelium, endothelium és idegszövet irányába is tudnak differenciálódni, ezáltal ígéretes alanyai lehetnek későbbi sejttérápiás eljárásoknak (23). Kiemelkedően fontos, hogy különleges immunszuppresszív tulajdonsággal is bír-

nak (24, 25), így szervtranszplantációnál, graft versus host disease (GVHD) kezelésében, és gyulladás csökkentésében is sikeresen alkalmazhatók (22,2 6). Az utóbbi években a csontvelő eredetű MSC-k mellett a köldökzsinórból és a zsírszövetből nyert őssejteknek is folyamatosan nőtt a terápiás jelentősége (27), mert az utóbbi szövetből nyerhető ki volumen arányosan a legtöbb őssejt (27).

Természetesen a különböző sejttípusok eltérő differenciálódási és immunológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, ezek közül kiemelkedő szerepet játszanak a felnőtt szervezetben jelenlévő őssejtek. Bizonyos betegségek vizsgálata során bebizonyosodott, hogy az emberi szervezetben a regenerációs potenciállal rendelkező sejtek számának csökkenése, illetve egyes funkcióik elvesztése vagy megváltozása fontos szerepet játszik a betegség kialakulásában.

### Infrastruktúra és technológia kialakítása

Az innovatív technológiák megfelelő infrastruktúrát igényelnek. A pre-klinikai vizsgálatokhoz a HECRIN (Hungarian European Clinical Research Infrastructure Network) részeként egy regeneratív kutatásokat támogató, modern eszközparkkal rendelkező laboratóriumot alakítottunk ki. Az így kialakított laboratórium lehetővé teszi az ipari méretű gyógyszerhatástani mérések gyors és pontos, nagy adatmennyiséget szolgáltató méréseinek elvégzését, illetve sejterápiás (CTP) és fejlett terápiás (ATMP) készítmények minőségügyi kontrollját és monitorozását (QC) is. A nemzeti és nemzetközi szabályozások, rendeletek értelmében a sejterápiák és innovatív eljárások klinikai gyakorlatban való alkalmazásának feltétele a GCP (helyes klinikai gyakorlat) szerinti klinikai vizsgálat, és a GMP (helyes gyártási gyakorlat) szerinti gyártás. A SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján ezért kiépítésre került egy komplexum, melyben a GMP Sejterápiás laboratórium és Klinikai fázis I. vizsgálóhely is megtalálható.

### Pre-klinikai vizsgálatok

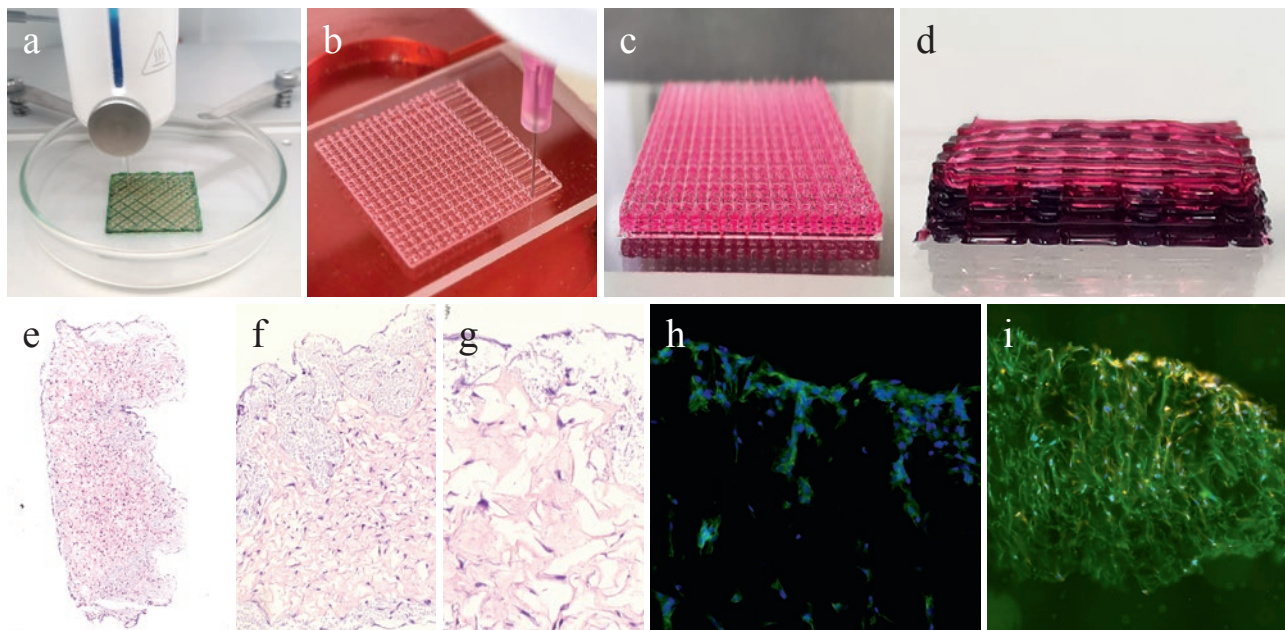
Tekintettel arra, hogy az MSC immunológiai tulajdonságainak pontos mechanizmusa nem ismert, ezért pre-klinikai vizsgálatainkban a különböző szövetekből izolált MSC-t jellemeztük funkcionálisan és fenotípusosan is (17-19). A sejtek *in vitro* képesek voltak csont-, porc- és zsírszövet irányokba differenciálódni. Az *in vitro* tenyésztett sejtek fibroblasztoid morfológiát mutattak és a sejt kultúrák úgynevezett monolayer alakítottak ki, ezen felül kifejezték a legfontosabb MSC markereket (CD29, CD44, CD73, CD90 és CD105), de a hematopoietikus antigének nem voltak detektálhatóak. A gyulladással állapotokban kiemelten fontos integrin és sejtadhéziós molekulák tekintetében a CD49a/Integrin  $\alpha 1$ , CD51/Integrin  $\alpha V$ , CD146/MCAM jelen voltak, míg a CD18/Integrin  $\beta 2$ , CD54/ICAM1 nem volt jelen az *in vitro* tenyésztett zsír eredetű mesenchymális őssejtek (ADMSC) felületén. A TLR ligandokkal és gyulladással citokinekkal kezelt ADMSC-k fokozott mennyiségű IL-6-ot termeltek 12 és 24 órás kezelés után LPS és Poly(I:C) esetében is. A különböző ke-

zelések befolyásolták az ADMSC-k integrin mintázatát is (CD54 emelkedés), ugyanakkor HLA-DR pozitivitás nem volt kimutatható. Az *in vitro* wound healing assay esetében az ADMSC-k 24 órán belül képesek voltak bezárni a mesterséges sebet. A MSC immunológiai válasza nagymértékben függ a környezetüktől, ezért elsősorban a gyulladással mikrokörnyezet hatásait vizsgáltuk nagy áteresztőképességű génexpressziós módszerrel, hogy új, eddig nem ismert biológiai útvonalakat azonosítsunk. A gyulladással környezet (LPS, TNFa, Poly(I:C), IL1b) különböző biológiai útvonalakat aktivált a sejtekben, melyek egy része gátolhatja az immunszuppressziót és erősen kötődik a TLR keresztüli veleszületett immunitáshoz kapcsolódó folyamatokhoz (22-28). Ugyanakkor a sebgyógyulást és angiogenezist kontrolláló folyamatok szintén indukálódtak, mely elősegíthetik a krónikus sebek gyógyítását (18,28).

Mesterséges bőrszövet létrehozására 3D szövetnyomtatást és scaffold alapú 3D tenyésztést alkalmaztunk. A 3D szövetnyomtatás során hidrogélként a magas kollagén tartalmú GelMA (Gelatin methacryloyl) és alginát keverékét használtuk több rétegű hidrogél alapú scaffoldok létrehozásához. A konstrukt három dimenziós szerkezetébe pórusokat hoztunk létre, hogy az *in vitro* tenyésztés során a tápfolyadék, oxigén és a metabolitok minden helyre eljussanak a scaffold belsejében. A hidrogélekbe a későbbiekben stroma sejteket kevertünk, az így létrehozott mesterséges szövetek 28 napig fenntarthatók voltak. A Matriderm egy kollagén-elasztin alapú acceluláris bőrpótló. A bőrpótlót, mint scaffoldot felhasználva primer humán dermális fibroblasztokat juttatunk a scaffold belsejébe és erre primer human keratinocytákat tenyésztettünk, mimikálva a bőr főbb rétegeit. Az így létrehozott mesterséges konstrukciók napokig eltarthatók voltak és élő sejteket tartalmaztak. (1. a, b, c, d, e, f, g, h, i ábra).

### Klinikai vizsgálat

A klinikai vizsgálat során krónikus, nem gyógyuló vénás keringési elégtelenség okozta lábszárfekély esetén autológ zsírszövet eredetű sejteket tartalmazó terápiás készítményt alkalmaztunk. A vizsgálatba olyan betegeket vontunk be, akik esetében a konzervatív kezelés nem vezetett a seb gyógyulásához, a seb mérete 5 és 100 cm<sup>2</sup> között volt és mérete 2 hónapon túl sem csökkent. A betegek vitális paraméterei mellett a seb méretét (terület) és az életminőséget vizsgáltuk a kezelés előtt és után 28 napig (összesen 5 vizit). A sejterápiás termék vizsgálata során génexpressziós, funkcionális és fenotípusos vizsgálatokat végeztünk. A sejterápiát során az izolált stromális vaszkuláris frakció (SVF) sejtuszpenziót Cytori Celution rendszerrel készítettük el, lokálisan, meghatározott mintázat alapján injektáltuk a nem gyógyuló fekélyek sebalapjába. A vizsgálatba 5 krónikus fekélyrel rendelkező beteg (58,8+8 év, 3/2 (N/F)) került bevonásra. A terápia során a sejterápiás minták minden esetben sterilek voltak, a sejtek expresszálták a progenitor (CD34, CD146, CD29) markereket, kis mennyiségben endothel sejtek is jelen voltak (CD31, CD105), melyet a áramlási citometriával határoztunk meg. A sejtek



1. a, b, c, d, e, f, g, h, i ábra:

3D szövetnyomtatással és scaffold hordozóval létrehozott szövetek.

a, b: a 3D szövetnyomtatóval rétegről rétegre alakítjuk ki a végső konstruktot;

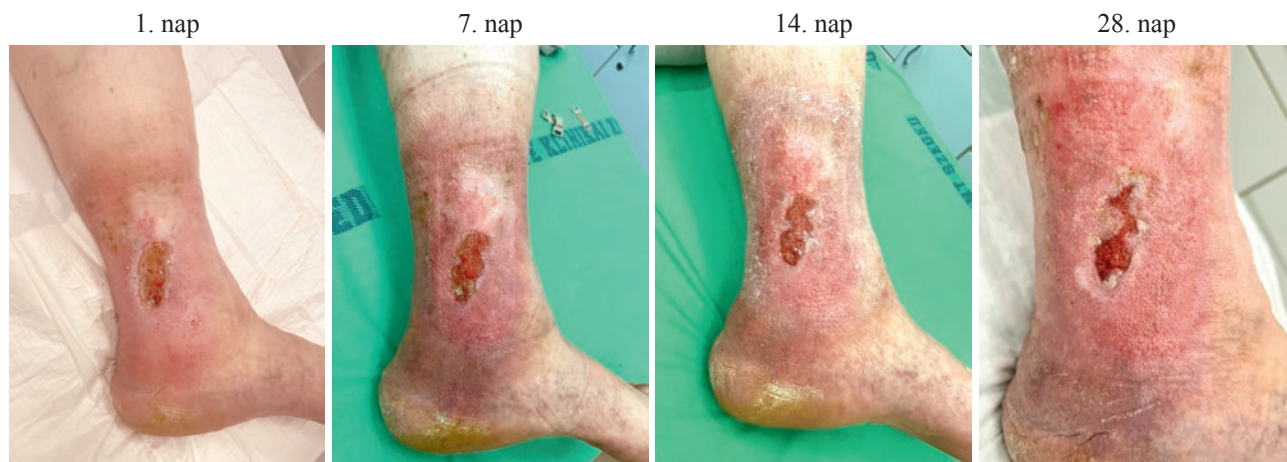
c, d: többrétegű, porózus hidrogél alapú konstrukt létrehozása;

e, f, g: zsírszövet eredetű MSC a hidrogél scaffoldban 28 nap tenyésztést követően;

h, i: dermális fibroblasztokat és keratinocytákat tartalmazó Matriderm bőrpótló

viabilitása meghaladta a 85%-ot. Az SVF izolátumokból további QC vizsgálatokra sikeresen *in vitro* tenyésztünk ADMSC-et, mely sejtek fenotípusa (CD90, CD73 és CD105 sejt felszíni markerek) differenciációs képessége megfelelt az előírtaknak. Az RNASeq vizsgálatok eredményei alapján számos, a szövetregenerációban fontos biológiai útvonalat azonosítottunk. Ezek többek között magukba foglalták az endothel fejlődést, epithel differenciációt és migrációt, és vaszkulogenezist is. A betegek esetében már az első hetekben intenzív sebgyógyulás volt megtekinthető. Új szövetképződés, vaszkularizáció volt detektálható, illetve az epitheliális gyógyulás mellett a stroma regeneráció-

ja is megfigyelhető volt. Az összegyűjtött klinikai adatok alapján a fekélyes terület méretében, az életminőségben és a fájdalomban szignifikáns változást tapasztaltunk a vizsgált időszak alatt azoknál a betegeknél, akik nem gyógyuló vénás keringési elégtelenség okozta lábszárfekélytől szenvedtek. A betegek 100%-a érte el az elsődleges hatékonysági végpontot, mivel a fekély célterülete 25%-kal csökkent 28 nappal a kezelés után. A betegek 100%-a elérte a másodlagos hatékonysági végpontot, mivel a fekély célterülete elérte az 50%-os sebzáródást 28 nappal a kezelés után. Az életminőség eredményei (EQ-5D-5L alapján) 25%-os, a sebfájdalmak 50%-os javulást mutatnak (2. ábra). A terá-



2. ábra:

Krónikus fekélyek kezelése SVF sejterápiával

A seb terület folyamatosan csökkent a sejterápiát követően 7, 14 és 28 nappal

pia biztonságosnak bizonyult, nem kívánatos mellékhatást, vagy súlyos szövődményt nem detektáltunk.

## Összefoglalás

A jelenleg rendelkezésre álló bőrpótlók organogenezisének hiánya az egyik legnagyobb hiányosság és egyben a legnagyobb kihívás ezen a területen. Szintén probléma a vaszkularizáció és az innerváció hiánya, annak ellenére, hogy a sebgyógyulás kulcsfontosságú lépései. Ez különösen a gyógyszer- és kozmetikai tesztelésben jelent problémát, ahol a teljesen működőképes bőr a követelmény. A klinikumban a sebgyógyulás során nincs szükség teljesen működőképes bőrre, mivel az egészséges bőr képes táplálni a sérült területet, ahová a mesterséges bőrt beültették. Mind az epithél differenciációt, mind a vaszkularizációt elősegítheti az őssejtek alkalmazása. Újszerű bioscaffoldok és hidrogélek kifejlesztésével és alkalmazásával a bőr természetes ECM komponenseinek biológiai tulajdonságaihoz hasonló anyagokat lehet létrehozni. Ezzel a kívánt mechanikai jellemzők is biztosíthatók, melyek nélkülözhetetlenek a sebészeti beavatkozások esetén. Ezzel az innovatív, multidiszciplináris megközelítéssel a krónikus és fertőzött sebek és fekélyes folyamatok költséghatékony, személyre szabott kezelése további terápiás lehetőségeket jelent a betegek számára.

## IRODALOM

- Hunyadi J, Farkas B, Bertenyi C, és mtsai.: Keratinocyte grafting: a new means of transplantation for full-thickness wounds. *J Dermatol Surg Oncol.* (1988) *14*, 75-78.
- Hunyadi J, Farkas B, Bertenyi C, és mtsai.: Keratinocyte grafting: covering of skin defects by separated autologous keratinocytes in a fibrin net. *J Invest Dermatol.* (1987) *89*, 119-120.
- Kormos B, Belső N, Bebes A, és mtsai.: In vitro dedifferentiation of melanocytes from adult epidermis. *PLoS One.* (2011) *6*(2), e17197.
- Szabad G, Kormos B, Pivarcsi A, és mtsai.: Human adult epidermal melanocytes cultured without chemical mitogens express the EGF receptor and respond to EGF. *Arch Dermatol Res.* (2007) *299*, 191-200.
- Szabad G: Modern sebkezelés, avagy a maggot-terápiától a bőrgyártásig. *Magyar Orvos.* (2005) *13*, 26-29.
- Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, és mtsai.: Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol.* (2001) *44*, 401-421.
- Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, és mtsai.: Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol.* (2002) *46*, 381-386.
- Kolluri R, Lugli M, Villalba L, és mtsai.: An estimate of the economic burden of venous leg ulcers associated with deep venous disease. *Vasc Med.* (2022) *27*(1), 63-72.
- Guba M, Szűcs D, Kemény L, és mtsai.: Mesterséges bőrszövetek a kutatásban és a gyógyításban. *Orv Hetil.* (2022) *163*, 375-385.
- Nyame TT, Chiang HA, Orgill DP: Clinical applications of skin substitutes. *Surg Clin North Am.* (2014) *94*, 839-850.
- Hayashi M, Muramatsu H, Nakano M, és mtsai.: Experience of using cultured epithelial autografts for the extensive burn wounds in eight patients. *Ann Plast Surg.* (2014) *73*, 25-29.
- Parvaneh S, Kemény L, Ghaffarinia A, és mtsai.: Three-dimensional bioprinting of functional  $\beta$ -islet-like constructs. *Int J Bioprint.* (2023) *9*(2), 256-279.
- Szűcs D, Fekete Zs, Guba M, és mtsai.: Toward better drug development: Three-dimensional bioprinting in toxicological research. *Int J Bioprint.* (2023) *9*(2), 197-218.
- Zhou X, Ma Y, Liu F, és mtsai.: Melanocyte chitosan/gelatin composite fabrication with human outer root sheath-derived cells to produce pigment. *Sci Rep.* (2019) *9*(1), 5198.
- Nagyimihaly R, Veréb Z, Albert R, és mtsai.: Cultivation and characterisation of the surface markers and carbohydrate profile of human corneal endothelial cells. *Clin Exp Ophthalmol.* (2017) *45*, 509-519.
- Nagyimihaly R, Vereb Z, Facsko A, és mtsai.: Effect of isolation technique and location on the phenotype of human corneal stroma-derived cells. *Stem Cells Int.* (2017) 9275248.
- Veréb Z, Albert R, Póliska Sz, és mtsai.: Comparison of upstream regulators in human ex vivo cultured cornea limbal epithelial stem cells and differentiated corneal epithelial cells. *BMC Genomics.* (2013) *14*, 900.
- Veréb Z, Mázló A, Szabó A, és mtsai.: Vessel wall-derived mesenchymal stromal cells share similar differentiation potential and immunomodulatory properties with bone marrow-derived stromal cells. *Stem Cells Int.* (2020) 8847038.
- Veréb Z, Póliska Sz, Albert R, és mtsai.: Role of human corneal stroma-derived mesenchymal-like stem cells in corneal immunity and wound healing. *Sci Rep.* (2016) *6*, 26227.
- Dominici M, Blanc L, Mueller I, és mtsai.: Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* (2006) *8*(4), 315-317.
- Arno A, Blit PH, Al Shehab M, és mtsai.: Stem cell therapy: A new treatment for burns? *Pharmaceuticals (Basel).* (2011) *4*(10), 1355-1380.
- Kun-Varga A, Kemény L, Végh E, és mtsai.: Mesenchymális őssejtek immunológiai tulajdonságai. *Immunol Szle.* (2020) *12*(3), 51-71.
- Kim SJ, Park KC, Lee JU, és mtsai.: Therapeutic potential of adipose tissue-derived stem cells for liver failure according to the transplantation routes. *J Korean Surg Soc.* (2011) *81*, 176-186.
- Eggenhofer E, Hoogduijn MJ: Mesenchymal stem cell-educated macrophages. *Transplant Res.* (2012) *1*(1), 12.
- Franquesa M, Hoogduijn MJ, Bestard O, és mtsai.: Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells on B cells. *Front Immunol.* (2012) *3*, 212.
- Yagi H, Soto-Gutierrez A, Parekkadan B, és mtsai.: Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. *Cell Transplant.* (2010) *19*(6), 667-679.
- Pearl RA, Leedham SJ, Pacifico MD: The safety of autologous fat transfer in breast cancer: lessons from stem cell biology. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* (2012) *65*, 283-288.
- Mázló A, Kovács R, Miltner N, és mtsai.: MSC-like cells increase ability of monocyte-derived dendritic cells to polarize IL-17-/IL-10-producing T cells via CTLA-4. *iScience.* (2021) *24*(4), 102312.

Érkezett: 2023.03.06.

Közlésre elfogadva: 2023.03.10.