

Az allergia mRNS-sel történő kezelésének előzményei

Dr. Endre László

Vasútegészségügyi Központ, Budapest

BEVEZETÉS

2023 áprilisában megjelent egy írásom az Amegában¹, melyben úgy táltam egy ugyan-csak 2023-ban, az Allergy-ben megjelent közleményt², mintha annak szerzői a világon legelőször gondoltak volna arra, hogy az IgE alapú allergiás betegségeket az allergén kationos lipid burokba csomagolt mRNS-ének intramuszkuláris injekciójával esetleg a jövőben majd meg lehet gyógyítani.

Ha valamiről nem tud az ember, azt hiszi, hogy az nincs is. Pont így voltam ezzel én is. Az is alátámasztani látszott ezt a tévhitemet, hogy az Allergy-ben megjelent mű szerzői sem említették a szövegükben (és az irodalomjegyzékükben sem), hogy nem ők „találták fel a spanyolviaszt”... Tovább fokozta a nagyképűségemet, hogy a cikkemnek és az e témáról tartott előadásomnak is nagyon kedvező visszhangja volt.

Több se kellett nekem, elküldtem a magyar nyelvű publikációm *Karikó Katalin* professzor asszonynak, mert abban nagyon sokszor kellett hivatkoznom az általa végzett alapvető kutatási eredményekre, és azt reméltem, ezzel örömet szerzek neki. Az örömszerzés meg is történt, azzal a különbséggel, hogy ő szerzett

nekem örömet. Ugyanis nemcsak, hogy azonnal elolvasta a firkálmányomat, de még méltatta is, és egyáltalán nem kioktató jelleggel megemlítette, hogy azért mások is foglalkoztak már ezzel a témával, sőt küldött egy konkrét szakirodalmi hivatkozást is³.

Ekkor gondoltam az *István a király* halhatatlan felszólítására, hogy „Szállj magadba Vajk és légy szerény!” Hát én ugyan nem vagyok Vajk, de nagyon magamba szálltam és rájöttem, hogy tényleg szerénynek kell lennem. Szépen utánajártam, hogy mit kellett volna tudnom az mRNS vakcinációról. Elképzeltetők tartom, hogy van rajtam kívül legalább néhány kolléga, aki szintén csak annyit hallott erről eddig, mint én, ezért a következőkben leírom, mit sikerült azóta megtudnom.

A professzor asszony által küldött cikk irodalomjegyzékéből kiindulva, elkezdtem visszafelé haladni, egészen 1954-ig. Azért „csak” addig, mert a DNS szerkezetét 1953-ban fedezte fel (és közölte a Nature-ben) *Watson* és *Crick*... A továbbiakban, nagyjából időrendi sorrendben, az ezirányú kutatásokat előrevivő legfontosabb felfedezéseket ismertetem, az akkoriban megjelent közlemények teljes szövege alapján.

A GÉNÁTVITEL ELŐZMÉNYEI

1954-ben New Yorkban, a Rockefeller Intézetben dolgozó *Rollin Hutchkiss* leírta, hogy ha a streptomycinre rezisztens pneumococcus DNS-ét izolálta és azt beoltotta egy nem rezisztens baktériumtenyészetbe, akkor azok a baktériumok is rezisztenssé váltak⁴.

A következő évben *René Thomas* már azt is megfigyelte, hogy az „idegen” DNS csak egy rövid ideig képes beépülni a „gazda” DNS-ébe, mielőtt a DN-ase enzim degradálná⁵.

1958-ban, a *Nature* július 5-i számában két egymáshoz kapcsolódó cikk is megjelent (az egyiket Prágából⁶, a másikat Londonból⁷ küldték), melyekben arról számoltak be, hogy az egerek transzplantációs immunitását nem befolyásolja, ha a bőrtranszplantációt megelőzően a recipiens egereket a donor különböző szerveiből izolált DNS-sel (injekciós formában) előkezelik.

EMBERI SEJTBŐL SZÁRMAZÓ DNS EREDMÉNYES ÁTÜLTETÉSE IN VITRO

Egy Seattle-ben dolgozó kutató 1959-ben, humán embrióból származó jejunum sejtekből DNS-t izolált, majd ezt a DNS-t H₃ thymidinnel megjelölte, majd az ugyanilyen sejtekből álló (Henle nevű) szövettenyészetnek beadta. Azt tapasztalta, hogy az abban élő sejtek fel tudták venni a megjelölt DNS-t, sőt tovább tudtak növekedni vele⁸. Talán mondani sem kell, hogy ez a közlés is a *Nature*-ben történt. Ez volt az első bizonyíték arra, hogy egy emberi sejtől származó DNS egy másik emberi sejtbe be tud épülni és az ezt követően is életképes marad.

1961-ben *Kraus* már arról tudott beszámolni (hol máshol, mint a *Nature*-ben), hogy emberi sejteket (szintén emberi csontvelősejtekből származó) DNS beültetésével arra tudott „rávenni”, hogy olyan anyagot (egy speciális haemoglobint) állítsanak elő, amit korábban nem tudtak⁹. (A vizsgálatokat nem élő embernél, hanem szövettenyészetben végezte.)

Hozzá nagyon hasonló eredményre jutott két, Wisconsinban dolgozó lengyel kutató is. Ők

egy enzimhiányban (IMP-pyrophosphorilase) szenvedő sejtekből álló tenyészetet ilyen enzimet előállítani tudó sejtekből származó DNS-sel kezelték, minek hatására azok is képessé váltak a hiányzó enzim előállítására¹⁰.

GENETIKAI INFORMÁCIÓ ÁTVITEL RNS-SEL

Adler és mtsai. nem DNS-t, hanem izolált RNS-t használtak egy tulajdonság átörökítésére. Nyúlakat immunizáltak egy bizonyos bacteriophag ellen, majd a peritoneumukból származó sejtekből nyert RNS-sel kezelték olyan nyúl nyirokcsomóiból származó sejteket, amelyek korábban nem találkoztak azzal a bacteriophaggal. Ezt követően már azok is termeltek ellene IgM-et¹¹.

1968-ban két indiai kutató emberi daganatból (uvula carcinoma) származó sejtekbe tudott (*in vitro*) bejuttatni egy másik fajta emberi sejtől származó DNS-t¹².

Hill és Huppert 1970-ben csirke embrióból származó szövettenyészet sejtjeibe egy másik állatfajból (egérből) származó DNS-t tudott beépíteni¹³.

SEJTMAG TRANSZPLANTÁCIÓ

Csupán az érdekesség kedvéért említem meg *Grasman* ugyancsak 1970-ben megjelent cikkét. Ő igazi német precizitással (mikroszkóp felhasználásával) „kioperálta” az emberi melanómából származó sejtek sejtmagját, majd azt (természetesen *in vitro*) emberi izomsejtbe „beoperálta” és az ott működni tudott, amit látványosan szép mikroszkópos képekkel igazolt¹⁴.

INFORMÁCIÓ ÁTVITEL mRNS-SEL

Oxfordi és brüsszeli biokémikusok 1971-ben nagyon lényeges új felfedezésről számoltak be. Nyúl reticulocytaiból négy fajta RNS-t izoláltak, majd azokat béka élő oocytáinak a cytoplasmájába juttatták be. Az általuk 9s RNA-nak nevezett RNS hatására az oocyták haemoglobint termeltek. Megállapították, hogy ez lehet a messenger RNS¹⁵.

1975-ben jeruzsálemi biokémikusok olyan módszert ismertettek, amelyikkel aránylag nagyméretű (0,1 µm átmérőjű) részecskéket lehet bejuttatni bármilyen sejt cytoplasmájába¹⁶.

KIJELÖLT GÉN ÁTVITELE

A New York-i Columbia University kutatói jelentős előrelépést tettek a génátvitel terén. Ők nem az egész DNS-t, hanem annak csak egy bizonyos szakaszát, nevezetesen a thymidin kinase aktivitást irányító részt vitték át vírus DNS-ből thymidin kinase aktivitással nem rendelkező egérből származó sejtekre¹⁷. Ez az átvitel olyan sikeres volt, hogy több tucat osztódás után is megmaradt az egérsejtek thymidin kinase aktivitása.

Mayhew és mtsai. nagyon fontos technikai újonságot ismertettek 1977-ben. Megfigyelték, hogy ha az RNS-t egy fosfolipid hólyagocskába „csomagolják”, akkor funkcióképességét megőrizve, a korábbinál eredményesebben juttatható a sejtbe¹⁸.

1978. augusztus 31-én (akárcsak 1958-ban) ismét két nagyon hasonló cikk^{19,20} jelent meg közvetlenül egymás mellett a Nature-ben. Chicagói immunológusok human epithelialis carcinoma sejteket *in vitro*, liposzómába „csomagolt”, nyúl globint termelő sejtek RNS-ével kezelték. Ennek hatására az emberi daganatsejtek nyúl globint kezdtek termelni¹⁹. Azt, hogy ez a termék valóban nyúl eredetű globin, immunhisztológiai módszerrel tudták igazolni. Nyúl globin ellenes ellenanyagot állítottak elő kecskében, és ez az ellenanyag jól láthatóan reagált az emberi daganatsejtek által előállított termékkel.

A londoni *Giorgos Dimitriadis* szintén nyulból (azok erythrocytáiból) származó globin 9s jelű mRNS-ét (ami a haemoglobint kódolja) „csomagolta” nagy, unilamelláris liposzómákba, majd azokat egér lépből származó lymphocytá tenyésztettel inkubálta két óra hosszat. Ezt követően az egérből származó lymphocyták nyulból származó globint kezdtek termelni²⁰.

1979-ben a Columbia University kutatói herpes simplex vírusból származó thymidin kinase

DNS gént vittek be olyan egérsejtekbe, amelyek veleszületetten thymidin kinase hiányos egérből származtak. Ezt a kísérletet egyszer már sikeresen elvégezték¹⁷, de most a thymidin kinase gén mellett még három másik gént (többek között nyúl béta-globin génjét) is csatlakoztatták. A befogadó egérsejtek valamennyi „parancsot” elfogadták és generációkon keresztül termelték is mind a négy rájuk bízott (addig számukra teljesen idegen) terméket²¹.

NÖVÉNYI SEJTEK GÉNKEZELÉSE

Ugyancsak 1979-ben jelent meg *Lurquin* cikke. Ennek érdekessége, hogy a nagy molekulású DNS-t (szintén) liposzómába „csomagolva” növényi sejtek protoplazmájába vitte be²². Ezzel mintegy megalapozta a gyors (génmódosított) növénynevelés alapjait.

GÉNÁTVITEL PROKARYOTÁKRÓL EUKARYOTÁKBA

Wong és mtsai. az *Escherichia coli* baktérium béta-lactamase aktivitásáért felelős (plasmid DNS) gént burkolták liposzómákba. Ezzel eredményesen tudták azt madárból, egérből és emberből származó sejtekbe átvinni. Ezzel azt igazolták, hogy prokaryota élőlényből a gén információja eukaryota sejtekbe is átvihető²³.

Kaliforniai rákkutatók és biokémikusok a simian vírus DNS-ét 0,4 µm átmérőjű, foszfatidil-serin tartalmú, unilamelláris foszfolipid hólyagokba „csomagolták”. Az így előkészített DNS, majomsejteken *in vitro* vizsgálva, megőrizte a fertőzőképességét. Ha a majomsejteket nagy koncentrációjú polyethylenglycollal vagy glycerollal előkezelték, akkor a fertőzőképesség 10–200-szorosra nőtt²⁴.

A Max-Planck-Institut biokémikusai 1982-ben (a Science-ben) áttekintették a DNS vagy RNS gazdasejtbe juttatásához addig használt módszereket²⁵. Ezek: a DNS kalcium phosphattal történő előzetes precipitációja, a gének sejt-magba történő direkt injekciója, vírus vektor használata és a liposzóma hólyagocskába tör-

ténő „becsomagolás”. Ismertetett kísérletükben ők thymidin kinase termelésére képes egérsejtekben nyert DNS-t olyan egérsejtekbe oltottak be eredményesen a liposzómák segítségével, amelyek korábban ezt nem tudták előállítani.

INZULINT (VAGY BÁRMIT) TERMELTETŐ GÉN EREDMÉNYES ÁTÜLTETÉSE ÉLŐ ÁLLATBA

1983-ban nagy klinikai jelentőségű közlemény jelent meg francia szerzők tollából. Patkány preproinzulin I előállítását programozó plasmid DNS-t csomagoltak nagy liposomákba²⁶, majd ezt intravénásan beadták élő patkányoknak. A DNS útját izotóppal követték és igazolták, hogy a DNS az állatok májában és lépében „gyűlt össze”. Nemcsak feldúsult az élő állatokban, hanem a funkcióját is megőrizte. A kísérleti állatok vércukorszintje lecsökkent (72 ± 5 vs. 107 ± 2 mg), a szérum inzulin szintjük pedig megnőtt (61 ± 8 vs. 43 ± 5 μ U/ml) az ilyen kezelést nem kapott kontrol állatokhoz képest.

Amerikai biológusok 1989-ben az RNS idegen sejtbe történő bevitelére egy részben új módszert dolgoztak ki. Ők is liposomát használtak, de abba egy szintetikus kationos lipidet építettek be²⁷. Ezt a készítményt lipofectinnek nevezték el. Egérből származó, luciferase enzimet előállítani képes mRNS-t vittek be az általuk kitalált vivőanyaggal ember, patkány, egér és muslinca (*Drosophila*) sejtjeibe, mindannyiszor eredményesen.

1990-ben a Science-ben amerikai (köztük két magyar: *Acsádi Gyula* és *Jani Ágnes*) szerzők (a világon először) azt írták le, hogy ha egereknek intramuszkulárisan olyan plasmid DNS-t vagy mRNS-t adnak, amelyik valamilyen fehérjetermelést (pl. chloramphenicol acetyl transferase, luciferase) irányít, akkor az izomsejtekben az mRNS oltás után 18 órával, a plasmid DNS oltás után 48 órával már kimutatható lesz a megtermelt fehérje és ez az aktivitás legalább két hónapig meg is marad²⁸. Cikkük végén reményüknek adtak hangot, hogy ha ez a direkt géntranszfer embereken is hasonlóan működik, akkor azt sok klinikai kórál-

apotban fel lehet majd használni, és új utakat nyithat a vakcinák előállítására is. Igazuk lett!

Két évvel később a Nature-ben (ugyancsak amerikai szerzők) már nagyon konkrét ellenanyag termelésről számoltak be. Ők human növekedési hormon és human alfa-1-antitripszin plasmid DNS-ét injekciózták egerek fül bőrébe. Egy nappal később a bőrben már kimutatható volt az ezekkel szemben termelt ellenanyag és ismételt oltás után néhány héten belül a szérumban is. Ismételt oltásokkal az ellenanyag szintet növelni tudták²⁹.

HATÉKONY VÉDŐOLTÁS INFLUENZA ELLEN

Francia kutatók az influenzavírus nucleoproteinje ellen előállított mRNS-t liposzóma burokkba „csomagolták” és ennek intramuszkuláris injekciójával immunizáltak egereket. Ezzel nemcsak vírusellenes antitesteket, hanem vírusspecifikus cytotoxikus T lymphocytákat is elő tudtak állítani³⁰. Úgy vélték, hogy a liposomába burkolt megfelelő mRNS-sel a jövőben bármilyen vírus ellen lehet majd rendkívül hatékony védőoltást előállítani. Nekik is igazuk lett!

ÁLLATMODELLEN TÖRTÉNŐ ALLERGÉN-SPECIFIKUS IMMUNKEZELÉS GÉNBEVITELLEL

1996-ban merült fel először az a gondolat, hogy talán az allergiás betegségek ellen is lehet immunizálni az allergén génjének bejutatásával. A kaliforniai *Raz* és *mtsai*. nagyon meglepő eredményt észleltek³¹. Ha béta-galactosidase (b-gal) intradermális injekciójával immunizáltak egereket, akkor azok Th2-es immunválasszal reagáltak, vagyis b-gal specifikus IgE-t és IgG1-et termeltek, a lépükből nyert lymphocyták IL-4-et és IL-5-öt szekretáltak, de interferon-gammát nem. Ha viszont a b-gal termelésre képes plasmid DNS-t adták be ugyancsak intradermálisan (ők a bevitelre vírus vektort használtak), akkor az egerek IgG2a típusú ellenanyagot termeltek és a lépükből származó CD4+ T helper sejtek interferon-gammát választottak ki, de IL-4-et és IL-5-öt nem.

Tehát a DNS immunizáció Th1-es választ, míg a kész fehérjével való immunizáció Th2-es (azaz allergiás) választ váltott ki. Még érdekesebb, hogy a DNS-sel immunizált egereket az immunizációt követően már nem lehetett allergiássá tenni az ugyanazon fehérjével történő szokásos szenzitizációval. További érdekesség, hogy a korábban allergiássá immunizált egerek utólagos DNS kezelése hat hét alatt 66–75%-kal csökkentette az allergén-specifikus IgE szintjüket. Cikkük végén jogosan vélik, hogy az allergén génjével történő vakcináció az emberi allergiás betegségek kezelésére is alkalmas lehet³¹.

Nagyon igazságtalan lenne, ha az ugyancsak 1996-ban (de júniusban) megjelent, Taiwanból származó dolgozatot (igaz a szerzők egyike a baltimore-i Johns Hopkins University-n dolgozott) nem ugyanúgy elsőként aposztrofálnám, mint az előzőt, mivel a szerzői már 1996 márciusában elküldték a kéziratukat a szerkesztőségnek, tehát nem tudhattak a májusban megjelent, az övékéhez hasonló amerikai eredményekről. Ők a háziporátka egyik legfontosabb allergén összetevőjének (Der p 5) a génjét tartalmazó DNS intramuszkuláris injekciójával immunizáltak egereket. Ennek hatására azok IgG típusú allergén-specifikus ellenanyagot termeltek, viszont IgE típusút nem. A sikeres immunizációt követően hat hét múlva a Der p 5 intraperitonealis injekciójával nem lehetett allergiás sokkot kiváltani. A specifikus-IgE szuppressziója átvihető volt a DNS-sel immunizált egerek CD8+ T sejtjeivel. A Der p 5 specifikus CD8+ T sejtek sok interferon-gammát termelnek, ami valószínűleg gátolja az allergén-specifikus IgE választ. Ők is úgy gondolták, hogy az allergén géntranszfer hatékonyan meg tudja változtatni az allergén-specifikus IgE választ, ezért egy új terápiás eljárás lehet³².

A washingtoni Slater és mtsai. 1998-ban egy latexallergén (Hev b 5) kódoló DNS-t adtak egereknek szubkután. Akkor már ismert volt, hogy ez gátolja az allergén-specifikus IgE termelést. A DNS beadását követően a Hev b 5 RNS-e (tehát nem a DNS) nemcsak az injekció helyén volt kimutatható, hanem egy nappal a beadás után a

nyirokcsomókban, lépben és a tüdőben is, két héttel később pedig a vérben és a nyelvben is megtalálták. Megállapították, hogy a DNS „element” a beadás helyéről, megtörtént az átírása (RNS-sé), és expresszáldott immun és nem immun szövetekben³³. A módszert alkalmasnak vélték a potenciálisan toxikus allergének bejuttatására immunkezelés céljából.

ÉLŐ EMBEREK ELSŐ GÉNVAKCINÁCIÓJA

1998 jelentős év volt a génvakcináció terén. Ekkor mertek először élő embernek valamilyen gént mesterségesen beadni (és csaknem egyszerre mindjárt három munkacsoport).

Elsőként egy floridai orvoscsoport (MacGregor és mtsai.) beszámolója jelent meg februárban. 15 HIV fertőzött, de még nem AIDS-es embernek adták be a HIV-1 vírus *env* és *rev* génjét kódoló plasmid DNS vakcinát. 10 napos időközökkel három oltást (30, 100, 300 µg-ot) kaptak. Az oltásokat minden baj nélkül átvészelték, de nem változott a CD4/CD8 lymphocytá arány és nem csökkent a vérplazmában lévő HIV vírusok száma sem. Volt azért csekély válaszreakció, megnőtt a HIV gp120 antigénjével szembeni ellenanyagszint és kismértékben fokozódott a cytotoxikus T lymphocytá aktivitás³⁴.

A Lancet május 2-i számában svéd kutatók közölték a szintén HIV fertőzött betegeken, DNS vakcinációval szerzett tapasztalataikat. Ők a vírus *nef*, *rev* és *tat* (szabályozó) génjeit kódoló DNS-t oltották be három intramuszkuláris injekció (100 µg) formájában, kilenc tünetmentes, de HIV fertőzött egyénnek. Mindegyik gént külön-külön három-három egyénnek adták. Nem tapasztaltak számottevő mellékhatást, viszont valamennyi betegben megnőtt a memória sejtek száma és a kilenc közül nyolcnál specifikus cytotoxicitás is kimutatható lett³⁵.

Az amerikai haditengerészet orvoskutatói, a Science-ben októberben megjelent cikkükben már hivatkoztak az előző két publikációra. 20 nem maláriás egyént négy csoportba osztottak és mindegyiküknek a *Plasmodium falciparum* circumsporozoita proteinjének plasmid DNS-

ét adták intramuszkuláris injekció formájában. Öt-öt ember kapta a különböző (20, 100, 500, 2500 µg) adagokat. Valamennyiüknél CD8+ T sejt dependens, antigén-specifikus cytotoxicus T lymphocyták jöttek létre³⁶. Szerényen megállapították, hogy egy forradalmian új vakcina technológiai alapjait rakták le.

1999-ben baltimore-i szerzők szintén embereken történt DNS vakcinációról számoltak be. A hepatitis B vírus felszíni antigénjének DNS-ét adták be hét önkéntes felnőttnek igen kis adagban (0,25 µg) kétszeri bevitellel. Ehhez egy speciális készüléket, az ún. „génpuskát” (PowderJect XR1) használták. Ebben a bevinni kívánt DNS-t mikroszkópikus méretű aranygömböcskékhöz kötik, majd ezeket hélium gáz „robbantásával”, nagy sebességgel (tű nélkül) a bőrbe lövik. A hét közül sajnos csak egy egyén kezdett ezt követően vírusellenes antitestet termelni. Véleményük szerint ennek oka a rendkívül kis mennyiségben beadott DNS lehetett. Mindenesetre azt ők is megállapították, hogy a bőrön látható helyi reakción kívül egyéb mellékhatás nem volt észlelhető³⁷.

2001-ben ugyanez a team, oxfordi kutatókkal kiegészülve, 12 hepatitis-mentes önkéntesen újra elvégezte a hepatitis elleni immunizációt. Ugyanúgy „génpuskával” vitték be a vírus felszíni antigénjének DNS-ét tartalmazó aranygolyócskákat, mint 1999-ben, de most nagyobb adagokat (1, 2 és 4 µg) használtak. Ebben a vizsgálatban néhány egyén már tudott specifikus ellenanyagot termelni és egy részük olyan antigén-specifikus CD8+ T sejtet állított elő, amelyek interferon-gammát termeltek és a hepatitis felszíni antigénjét tartalmazó sejtekre tapadva azok lízisét idézték elő³⁸. Ez volt az első bizonyíték arra, hogy egy DNS vakcina embereken védő ellenanyag termelést, humorális és celluláris immunválaszt is ki tud váltani.

DNS BEVITEL SZÁJON ÁT

1999-ben Baltimore-ban dolgozó (egyébként nem amerikai) kutatók a DNS bevitelének forradalmian új módszerét dolgozták ki. A földi-

mogyoró egyik allergén komponensét (Ara h 2) chitosannal (biokompatibilis polymer, természetes polysaccharida) kötötték össze és 150–300 nm átmérőjű gömböcskébe zárták.

Ha ezzel immunizáltak szájon keresztül (tehát most először nem injekcióval) egereket, akkor a székletükben secretoros IgA jelent meg, a vérükben pedig allergén-specifikus IgG2 lett kimutatható. Ezt követően az Ara h 2-vel történő provokáció sokkal kisebb mértékű allergiás reakciót váltott ki az egereknél (alig nőtt a szérum hisztamin szintje és nem fokozódott a kapillárisok permeabilitása), mintha nem immunizálták volna őket, vagy erre chitosan nélküli DNS-t használtak volna³⁹. Úgy gondolták, hogy ez a módszer alkalmas lehet az ételallergia kezelésére és megelőzésére.

ALLERGIA KEZELÉSE ÉS MEGELŐZÉSE ÁLLATKÍSÉRLETEKBEN

2001 januárjában *Maecker és mtsai.* újabb jelentős lépést tettek az allergia sikeres megelőzése, sőt most már a kialakult allergia lehetséges gyógyítása irányába is⁴⁰. Az ovalbumin plazmid DNS-ét IL-18 DNS-ével fuzionáltatták. Ha ezzel kezeltek egereket, akkor csak nagyon kismértékben lehetett őket ovalbuminnal allergizálni és a hörgő hyperreaktivitásuk sokkal kisebb lett, mint immunizáció nélkül. Az igazi újdonság az volt, hogy az előzetesen létrehozott hörgő hyperreaktivitás mértékét is jelentősen csökkenteni tudták. A szerzők szerint ez az első közlemény, amelyik arról számol be, hogy meglévő allergiás eredetű légúti betegséget DNS vakcinációval gyógyítani lehet⁴⁰.

Rudolf Valenta (többek között) arról nevezetes, hogy bécsi munkatársaival közösen sok allergénnek létrehozta az immunkezelésre alkalmas, hypoallergén változatát. 2002-ben arról írt, hogy az allergia szempontjából veszélyeztetett gyermekek betegségének kialakulását a jövőben meg lehet majd előzni, ha őket még a betegségük kialakulása előtt hypoallergénnek tett allergének DNS-ével (vagy mRNS-ével) immunizálják⁴¹.

ÉLŐ EMBEREK KEZELÉSE DNS VAKCINÁVAL

2002-ben amerikai szerzők, mintegy korábbi munkájuk³⁴ folytatásaként, 18 egészséges egyénnek adták be négy intramuszkuláris injekció formájában a HIV vírus *env/rev* részét kódoló plasmid DNS-ét. Az összesen 72 injekció közül 14 esetben fordult elő mérsékelt helyi reakció (fájdalom, erythema). Ha elég nagy adagot (1000 µg-ot) adtak, akkor CD4+ T helper sejtválasz alakult ki (nem mindenkinél). Az *env* komponenssel immunizáltak felének, a *rev*-vel előkezelték kétharmadának a lymphocytái interferon-gammát termeltek⁴².

2003-ban jelent meg a Mayo Klinika és a PowderJect Vaccines munkatársainak a közleménye. 16 olyan embernek adták be a korábban ismertetett speciális eszközzel intraepidermálisan a hepatitis B vírus felszíni antigénjének DNS-ét tartalmazó vakcinát, akik korábban nem reagáltak a hagyományos módszerrel ismételt elvégzett immunizációra. 11 egyén három injekciót kapott (56 napos időközzel), 5 csak egyet. A 16 (korábban immunizálhatatlan beteg) közül 12 normális ellenanyagválasszal reagált erre a DNS kezelésre⁴³.

EGEREK IMMUNKEZELÉSE HYPOALLERGÉN DNS VAKCINÁVAL

2003-ban *Valenta* és Salzburgban dolgozó munkatársai a hypoallergéné tett nyírfa pollen antigénnel egereken végzett sikeres vakcináció eredményeiről számoltak be. A Bet v 1 DNS-sel történő előkezelés meggátolta az egerek nyírfa pollenre történő allergizálását (nem alakult ki allergén-specifikus IgE, nem lehetett létrehozni a basophil aktivációt és megnőtt az interferon-gamma termelés), sőt a már allergiás egereket is „meggyógyította”. Jogosan gondolták, hogy a biztonságos, specifikus hypoallergén DNS-sel történő vakcináció megelőzésre és kezelésre is használható lesz a jövőben⁴⁴.

Salzburgi biológusok és biokémikusok 2004-ben a nyírfa pollen (nem hypoallergén) Bet v 1a allergénjének a DNS-ével immunizáltak egereket (három injekcióval), ezt követő-

en Th1-es típusú immunválaszuk alakult ki, és nem lehetett őket Bet v 1a allergénnel allergiássá tenni. Az előzetesen allergiássá tett állatokat (utólag) a Bet v 1a DNS gén injekciójával kezelve megszüntették azok allergiás állapotát, a Th2-es immunitásukat át tudták fordítani Th1-re. Csökkent az IgE termelésük, megszűnt az IgE segítségével kiváltható basophilsejt aktivációjuk és nagymértékben csökkent a nyírfa pollennel kiváltott anaphylaxiás reakciójuk, ennek mértékét passzív cutan anaphylaxis vizsgálattal látványosan igazolták is⁴⁵.

Ugyancsak 2004-ben és ugyancsak salzburgi szerzők összefoglalták az allergia DNS kezelésével addig szerzett ismereteket⁴⁶.

IMMUNKEZELÉS RNS VAKCINÁVAL

Steve Pascolo tübingeni munkacsoportja nem a DNS-t, hanem az mRNS-t használta a vakcinációhoz⁴⁷. A béta-galactosidase stabilizált mRNS-ével immunizáltak egereket és ennek hatására azok egyrészt béta-galactosidaset kezdtek termelni, másrészt ezzel szemben Th2-es típusú immunválaszuk alakult ki, amit át tudtak váltani Th1-esre, ha rekombináns granulocyt/macrophag colonia stimuláló faktort adtak be egy nappal az mRNS injekció után⁴⁷.

Pascolo emellett egy szép összefoglalót is írt (a 2004-ig e témában megjelent 13 közlemény adatai alapján) az mRNS-ről és az ennek felhasználásával addig (csaknem kizárólag a tumorkezelés terén) elért, állatkísérleteken alapuló kedvező eredményekről⁴⁸.

ALLERGÉN-SPECIFIKUS IMMUNKEZELÉS REPLICON DNS-SEL

2006-ban a már többször idézett salzburgi és amerikai szerzők (a világon elsőként) egy újfajta, DNS-sel történő immunkezelést írtak le a réti komócsin (*Phleum pratense*) pollenallergia megelőzésére. A Phl p 5 allergén „hagyományos” DNS-e helyett annak replicon DNS-ét használták a BALB/c egerek előkezelésére. A módszer fő előnye, hogy a replicon DNS fokozott immuno-

genitásának köszönhetően mintegy 100× kevesebb (néhány µg) DNS elegendő az eredményes immunizáláshoz, mint a „hagyományos” DNS esetén (néhány mg). Eredményeik nagyon meggyőzőek⁴⁹. Az előkezelés után nem (vagy csak nagyon kismértékben) lehetett az egereket allergizálni. Ezt igazolta az allergén-specifikus IgE hiánya, a tüdő szövettani vizsgálata és a bronchoalveolaris mosófoliadék interleukin és eosinophil sejt szintje is. A szerzők úgy vélik, hogy a replicon alapú DNS vakcina alkalmas allergiás betegek kezelésére (bár ebben a közleményben „csak” azt bizonyították, hogy az allergia megelőzésére alkalmas).

Ugyanezek a salzburgi kutatók – a 2006-ban éppen a Bethesdában dolgozó, de osztrák *Wolfgang Leitnerrel* kiegészülve – összefoglalót közöltek az addigi *in vitro* és állatkísérletes eredmények alapján az allergiás betegségek megelőzésének és kezelésének lehetőségeiről embereken alkalmazott DNS vakcinával⁵⁰.

ALLERGIÁS BETEGEK ELSŐ IMMUNKEZELÉSE AZ ALLERGÉN DNS-ÉVEL

2006-ban *Creticos és mtsai.* a Johns Hopkins Egyetem asztma és allergia központjában 10 parlafű allergiás, rhinoconjunctivitisben szenvedő felnőttet immunizáltak a pollen speciálisan kiegészített Amb a 1 antigénjének DNS-ével (az Amb a 1 mellé egy immunstimuláló hatású DNS darabot „kapcsoltak”)⁵¹. Ez az immunserkentő DNS szakasz a dendritikus sejteken lévő toll-like 9 receptorhoz kötődik, ennek következtében a Th2-es típusú immunválasz (vagyis az allergia) gátlódik. Az immunizálás a szezon előtt hetenként beadott hat injekcióból állt (0,06, 0,3, 1,2, 3,0, 6,0 és 12,0 µg). Kilenc, azonos betegségben szenvedő felnőtt volt a kontroll. Az immunizáció után két évig követték a beteget a pollenszezonban, és mindkét szezonban jelentős klinikai javulás volt megfigyelhető. Vizuális analóg skála használatával a rhinitis tüneteinek összpontszáma a parlafű szezon csúcsán 13,2 vs. 40,8 (p=0,006), míg az egész szezont figyelembe véve 13,8 vs. 35,1 (p=0,01) pont volt.

Magyar szemmel nézve mulatságosnak tűnik, hogy ők azt tekintették csúcs szezonnak, ha két egymást követő napon légköbméterenként 11 fölött volt a pollenszám. Mint tudjuk, nálunk 30/m³ alatt nem is beszélünk pollenszóródásról, és egyáltalán nem ritka a néhány száz pollen sem légköbméterenként... Egyébként a védőhatás a második év parlafű szezonjában is érvényesült: 13,9 vs. 39,4 (p=0,02) pont. Elvégezték a nasalis allergén provokációt is. A tüszentések száma a kezelt csoportban szignifikánsan kevesebb lett, mint a kontrollok között (p=0,03). Nem volt viszont különbség az orrváladék albumin és hisztamin koncentrációjában a két csoport között. Fontos megállapítás, hogy nem volt súlyos (az injekciós kúra megszakítását szükségessé tevő) mellékhatás egyetlen esetben sem, és ez a kombinált DNS-sel történő előkezelés embereken is hatékonyan és hosszú ideig (legkevesebb két évig) mérsékli a parlafű allergia okozta nátha tüneteit. Ismereteim szerint ez volt az első közlemény allergiás emberek DNS alapú hyposensibilizációjáról⁵¹.

ÁLLATOK 29 ALLERGÉNNEL TÖRTÉNŐ, mRNS ALAPÚ, PREVENTÍV IMMUNIZÁCIÓJA

2009-ben a salzburgi munkacsoport forradalmian új módszert próbált ki az allergia megelőzésére⁵². Abból indultak ki, hogy az allergiás kórkép kialakulása szempontjából veszélyeztetett, de még teljesen egészséges gyermekek számára valami nagyon biztonságos és eredményes elő-vakcinációs módszert kell kidolgozni. Erre ők az mRNS felhasználását javasolták. A „konvencionális” mellett, a replicase-alapú mRNS-t is kipróbálták. A BALB/c egereket nem egy, hanem egyszerre 29 különböző allergénnel (pollen, állatszőr, penészgomba, latex) immunizálták. Ezt követően ugyanezekkel az anyagokkal próbálták meg korai típusú allergiás reakciót kiváltani. Nem lehetett. Ezt nem csupán szövettani és immunológiai vizsgálatokkal de a hörgő hyperreaktivitás mérésével is bizonyítani tudták⁵².

2010 decemberében (ismét a salzburgi kutatók) már arról írtak, hogy az mRNS vakcinák biztonságossági szempontból is optimálisak, de még további kísérletekre van szükség, hogy a hosszú távú hatásosságukat is megvizsgálhassák⁵³.

2012 januárjában jelent meg az a közleményük, melyben már azt írták le, hogy az mRNS allergénvakcinák nemcsak nagyon biztonságosak és hatékonyak a megelőzés szempontjából, hanem a védőhatásuk is hosszú ideig megmarad, ezért alkalmasak a még egészséges gyermekeknél az allergia megelőzésére⁵⁴.

2015-ben ugyanez a salzburgi munkacsoport a fűpollen allergén (Phl p 5) mRNS-ével immunizált egereknél a vakcinációt követően 3, 5, 6 és 9 hónap múlva megpróbált allergiás reakciót kiváltani ugyanezen allergén szubkután injekciójával. Várakozásuknak megfelelően ez nem sikerült⁵⁵. Valamennyi egérnek megmaradt a Th1-es típusú memóriája. Nem tudtak IgE típusú választ adni, nem lett a hörgőmosó folyadékjukban és a tüdőszövetükben sok eosinophil sejt és nem alakult ki bronchialis hyperreaktivitásuk sem. Megállapították, hogy az mRNS-sel történő vakcináció biztonságos és hosszan tartó Th1-es immunválaszt vált ki⁵⁵. Nem lényegtelen, hogy e cikk szerzői közül négyen az mRNS vakcinához kötődő szabadalmak révén a BioNTech GmbH-val is kapcsolatban voltak, tehát jó esélyünk van rá, hogy lesz mRNS alapú, hypoallergén vakcinánk...

ALLERGIÁS EMBEREK DNS VAKCINÁCIÓJA

2006 után 2017-ben ismét amerikaiak próbálkoztak allergiás embereknél DNS vakcinációval⁵⁶. A cikk hat szerzője közül öt az Immunomic Therapeutics Inc. munkatársa volt, *David Fitz-Patrick* pedig Honoluluban végezte a kezeléseket. 24 egyén kapott (kéthetenként, összesen négyszer) cédrus pollen (Cry J 2) allergént és hozzá kapcsolt lysosomal associated membrane proteint (LAMP) kódoló DNS-t intramuszkulárisan. (A LAMP fokozza a DNS plasmid által kiváltott celluláris és humorális immunvá-

laszt.) A hat nem allergiás felnőtt 4-4 mg-ot, a kétfajta cédrus pollenre – *japanese red cedar* (jrc) és *mountain cedar* (mc) – allergiások közül kilenc ugyancsak 4-4 mg-ot, míg kilenc másik allergiás pedig csak 2-2 mg-ot. A fázis 1b ütemben az első immunizáció után kb. 300 nappal az 1a-ban részt vevők közül 15-en még egy emlékeztető (2 mg-os) oltást is kaptak. Egyszer sem fordult elő anaphylaxiás vagy más generalizált reakció. A leggyakoribb mellékhatás az oltás helyén észlelhető erythema volt. A 12 jrc allergiás egyén közül 10-nek, a 11 mc allergiás közül hatnak negatív lett a korábban pozitív prick reakciója. Viszont a 132. napra három egyénnek a fűpollenre, egynek a parlagfűpollenre lett pozitív a bőrpróbája. A fázis 1a sorozat végéig senkinek sem változott az IgG és IgE ellenanyag koncentrációja, viszont az 1b fázisban növekedni kezdett az allergén-specifikus IgG termelésük⁵⁶. A klinikai tünetek esetleges változását nem vizsgálták (valószínűleg azért nem, mert Honolulu környékén kevés a japán cédrus).

AZ mRNS-SEL TÖRTÉNŐ ALLERGIA MEGELŐZÉS JÖVŐJE

Weiss és mtsai. 2017-ben – könyvfejezetként is megjelent – közleményükben ismét az mRNS-sel történő, profilaktikus allergén immunkezelés mellett „tették le a voksukat”. Részletesen ismertetik az mRNS vakcina előállításának lépéseit, meggyőzően bizonyítják nagyszerű transzlációs képességét és felsorolják az egérkísérletek során annak felhasználásával elért látványos eredményeket⁵⁷.

A 2018-ban megjelent közleményében a salzburgi munkacsoport összefoglalta az allergiás betegségek kezelése és megelőzése terén a DNS és az RNS vakcinákkal addig szerzett ismereteinket, beleértve a 2006 óta embereken végzett fázis 1 és fázis 2 vizsgálatokat is. Ők úgy vélik, hogy a legreményteljesebb a még nem beteg, de allergia szempontjából veszélyeztetett gyermekeken az allergén(ek) hypoallergén változatának mRNS-ével végzendő, preventív elő-immunizáció⁵⁸.

UTÓSZÓ

Mindezen előzmények *nem* ismeretében került a kezembe az *Allergy*-ben 2023. februárban megjelent levél, melyben a háziorvos allergia – Der p 1 mRNS adásával egereken történt – sikeres megelőzéséről írtak². Utólag sem szégyellem az e cikk kapcsán írott ismertetésem lelkendező befejező sorait, miszerint: "(...) jó esélyünk van arra, hogy nagyon rövid időn belül nemcsak egereken lehet majd eredményesen allergén immunterápiát végezni". ■

IRODALOM

- Endre L. Gyógyítható-e az allergia mRNS vakcinával? *Amega* 2023; 30(2): 27-33.
- Jitthamstaporn S, Inthong R, Audomsun D, et al. Nucleoside-modified mRNA vaccines yield robust blocking antibody responses against major house dust mite allergens. *Allergy* 2023; 78: 315-318.
- Roesler E, Weiss R, Weinberger EE, et al.: Immunize and disappear – Safety-optimized mRNA vaccination with a panel of 29 allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1070-1077.
- Hutchkiss RD. Cyclical behavior in Pneumococcal growth and transformability occasioned by environmental changes. *Proc Natl Acad Sci* 1954; 40: 49-55.
- Thomas R. Recherches sur la cinétique des transformation bactériennes. *Biochim Biophys Acta* 1955; 18: 467-481.
- Hasková V, Hrubesová M. Part played by Deoxyribonucleic Acid in transplantation immunity. *Nature* 1958; 182: 61-62
- Medawar PB. Part played by deoxyribonucleic acid in transplantation immunity. *Nature* 1958; 182: 62.
- Garetler SM. Cellular uptake of Deoxyribonucleic acid by human tissue culture cells. *Nature* 1959; 184: 1505-1506.
- Kraus LM. Formation of different haemoglobins in tissue culture of human bone marrow treated with human deoxyribonucleic acid. *Nature* 1961; 192: 1055-1057.
- Szybalska EH, Szybalski W. Genetics of human cell lines, IV. DNA-mediated heritable transformation of a biochemical trait. *Proc Natl Acad Sci USA* 1962; 48: 2026-2034.
- Adler FM, Fishman M, Dray S. Antibody formation initiated in vitro. III. Antibody formation and allotypic specificity directed by Ribonucleic Acid from peritoneal exudate cells. *J Immunol* 1966; 97: 554-558.
- Majumdar A, Bose SK. DNA mediated genetic transformation of a human cancerous cell line cultured in vitro. *Brit J Cancer* 1968; 22: 603-613.
- Hill M, Huppert J. Fate of exogenous mouse DNA in chicken fibroblasts in vitro non-conservative preservation. *Biochim Biophys Acta* 1970; 213: 26-35.
- Grasman A. Mikrochirurgische Zellkerntransplantation bei Säugetierzellen. *Exper Cell Res* 1970; 60: 373-82.
- Lane CD, Marbaix G, Gurdon JB. Rabbit haemoglobin synthesis in frog cells: the translation of reticulocyte 9 s RNA in frog oocytes. *J Mol Biol* 1971; 61: 73-91.
- Loyter A, Zakai N, Kulka RG. „Ultramicroinjection“ of macromolecules or small particles into animal cells. *J Cell Biol* 1975; 66: 292-304.
- Wigler M, Silverstein S, Lee LS, et al. Transfer of purified herpes virus thymidine kinase gene to cultured mouse cells. *Cell* 1977; 11: 223-232.
- Mayhew E, Papahadjopoulos D, O'Malley JA, et al. Cellular uptake and protection against virus infection by polyinosinic-polycytidylic acid entrapped with phospholipid vesicles. *Mol Pharmacol* 1977; 13: 488-495.
- Ostro MJ, Giacomoni M, Lavelle D, et al: Evidence for translation of rabbit globin mRNA after liposome-mediated insertion into a human cell line. *Nature* 1978; 274: 921-923.
- Dimitriadis GJ. Translation of rabbit globin mRNA introduced by liposomes into mouse lymphocytes. *Nature* 1978; 274: 923-924.
- Wigler M, Sweet R, Sim GK, et al Transformation of mammalian cells with genes from procaryotes and eucaryotes. *Cell* 1979; 16: 777-785.
- Lurquin PF. Entrapment of plasmid DNA by liposomes and their interactions with plant protoplasts. *Nucleic Acid Res* 1979; 6: 3773-3784.
- Wong TK, Nicolau C, Hofschneider PH. Appearance of beta-lactamase activity in animal cells upon liposome-mediated gene transfer. *Gene* 1980; 10: 87-94.
- Fraleigh R, Subramani S, Berg P, et al. Introduction of liposome-encapsulated SV40 DNA into cells. *J Biol Chem* 1980; 255: 10431-10435.
- Shaffer-Ridder M, Wang Y, Hofschneider PH. Liposomes as gene carriers: efficient transformation of mouse L cells by thymidine kinase gene. *Science* 1982; 215: 166-168.
- Nicolau C, Le Pape A, Soriano P, et al. In vivo expression of rat insulin after intravenous administration of the liposome-entrapped gene for rat insulin I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 1068-1072.
- Malone RW, Felgner PL, Verma IM. Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 6077-6081.
- Wolff JA, Malone RW, Williams P, et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 1990; 247: 1465-1468.
- Tang D, DeVit M, Johnston S. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature* 1992; 356: 152-154.
- Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, et al. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1719-1722.
- Raz E, Tighe H, Sato Y, et al. Preferential induction of a Th1 immune response and inhibition of specific IgE antibody formation by plasmid DNA immunization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5141-5145.
- Hsu CH, Chua KY, Tao MH, et al. Inhibition of specific IgE response in vivo by allergen-gene transfer. *Internat Immunol* 1996; 8: 1405-1411.
- Slater JE, Paupore E, Zhang YT, et al. The latex allergen Hev b 5 transcript is widely distributed after subcutaneous injection in BALB/c mice of its DNA vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 469-475.
- MacGregor RR, Boyer JD, Ugen KE, et al. First human trial of a DNA-based vaccine for treatment of human immunodeficiency virus type I infection: safety and host response. *J Inf Dis* 1998; 178: 92-100.

35. Calarota S, Bratt G, Nordlund S, et al. Cellular cytotoxic response induced by DNA vaccination in HIV-1-infected patients. *Lancet* 1998; 351: 1320-1325.
36. Wang R, Doolan DL, Le TP, et al. Induction of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in humans by a malaria DNA vaccine. *Science* 1998; 282: 476-480.
37. Tacket CO, Roy JR, Widera G, et al. Phase 1 safety and immune response studies of a DNA vaccine encoding hepatitis B surface antigen delivered by a gene delivery device. *Vaccine* 1999; 17: 2826-2829.
38. Roy MJ, Wu MS, Barr LJ, et al. Induction of antigen-specific CD8+T cells, T helper cells, and protective levels of antibody in humans by particle-mediated administration of hepatitis B virus DNA vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 764-778.
39. Roy K, Mao HQ, Huang SK, et al. Oral gene delivery with chitosan-DNA nanoparticles generates immunologic protection in a murine model of peanut allergy. *Nature Med* 1999; 5: 387-391.
40. Maecker HT, Hansen G, Walter DM, et al. Vaccination with allergen-IL-18 fusion DNA protects against, and reverses established, airway hyperreactivity in a murine asthma model. *J Immunol* 2001; 166: 959-965.
41. Valenta R. The future of antigen-specific immunotherapy of allergy. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 446-453.
42. MacGregor RR, Ginsberg R, Ugen KE, et al. T-cell responses induced in normal volunteers immunized with a DNA-based vaccine containing HIV-1 env and rev. *AIDS* 2002; 16: 2137-2143.
43. Rottinghaus ST, Poland GA, et al. Hepatitis B DNA vaccine induces protective antibody responses in human non-responders to conventional vaccination. *Vaccine* 2003; 21: 6004-6008.
44. Hochreiter R, Stepanoska T, Ferreira F, et al. Prevention of allergen-specific IgE production and suppression of an established Th2-type response by immunization with DNA encoding hypoallergenic allergen derivatives of Bet v 1, the major birch-pollen allergen. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1667-1676.
45. Hartl A, Hochreiter R, Stepanoska, et al. Characterization of the protective and therapeutic efficiency of a DNA vaccine encoding the major birch pollen allergen Bet v 1a. *Allergy* 2004; 59: 65-73.
46. Hartl A, Weiss R, Hochreiter R, et al. DNA vaccines for allergy treatment. *Methods* 2004; 32: 328-339.
47. Carralot JP, Probst J, Hoerr I, et al. Polarization of immunity induced by direct injection of naked sequence-stabilized mRNA vaccines. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2418-2424.
48. Pascolo S. Messenger DNA-based vaccines. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 1285-1294.
49. Gabler M, Scheiblhofer S, et al. Immunization with a low-dose replicon DNA vaccine encoding Phl p 5 effectively prevents allergic sensitisation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 734-741.
50. Weiss R, Scheiblhofer S, et al. Is genetic vaccination against allergy possible? *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 139: 332-345.
51. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, et al. Immunotherapy with a ragweed-Toll-Like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Eng J Med* 2006; 355: 1445-1455.
52. Roesler E, Weiss R, Weinberger EE, et al. Immunize and disappear – safety-optimized mRNA vaccination with a panel of 29 allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1070-1077.
53. Weiss R, Scheiblhofer S, Roesler E, et al. Prophylactic mRNA vaccination against allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 567-574.
54. Weiss R, Scheiblhofer S, et al. mRNA vaccination as a safe approach for specific protection from type I allergy. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11: 55-67.
55. Hattinger E, Scheiblhofer S, Roesler E, et al. Prophylactic mRNA vaccination against allergy confers long-term memory responses and persistent protection in mice. *J Immunol Res* 2015; 6: 797421
56. Su Y, Romeu-Bonilla E, et al. Safety and long-term immunological effects of CryJ2-LAMP plasmid vaccine in Japanese red cedar atopic subjects: A phase 1 study. *Human Vaccines Immunother* 2017; 13: 2804-2813.
57. Weiss R, Scheiblhofer S, Thalhamer J. Generation and evaluation of prophylactic mRNA vaccines against allergy. *Methods Mol Biol* 2017; 1499: 123-139.
58. Scheiblhofer S, Thalhamer J, Weiss R. DNA and mRNA vaccination against allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 679-688.

Köszönettel tartozom Gyergyák Edinának és Zachár Krisztinának, a MH EK Tudományos Könyvtára könyvtárosainak a hivatkozott szakirodalom számomra hozzáférhetővé tételéért.

AMEGA FÓRUM

www.amegaforum.hu



DEBRECEN
2024. január 19–20.



PÉCS
2024. március 22–23.



BUDAPEST
2024. október 4–5.