

Irodalom

1. C. A. Hunter, L. D. Sibley, Modulation of innate immunity by *Toxoplasma gondii* virulence effectors. *Nature reviews. Microbiology* **10**, 766 (Nov, 2012).
2. M. W. Black, J. C. Boothroyd, Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR* **64**, 607 (Sep, 2000).
3. S. J. Fentress, L. D. Sibley, The secreted kinase ROP18 defends *Toxoplasma*'s border. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* **33**, 693 (Sep, 2011).
4. J. F. Dubremetz, Rhoptries are major players in *Toxoplasma gondii* invasion and host cell interaction. *Cellular microbiology* **9**, 841 (Apr, 2007).
5. P. J. Bradley *et al.*, Proteomic analysis of rhoptry organelles reveals many novel constituents for host-parasite interactions in *Toxoplasma gondii*. *The Journal of biological chemistry* **280**, 34245 (Oct 7, 2005).
6. J. C. Boothroyd, *Toxoplasma gondii*: 25 years and 25 major advances for the field. *International journal for parasitology* **39**, 935 (Jul 1, 2009).
7. D. Hill, J. P. Dubey, *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **8**, 634 (Oct, 2002).
8. D. K. Howe, L. D. Sibley, *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *The Journal of infectious diseases* **172**, 1561 (Dec, 1995).
9. S. Haque *et al.*, Infection of mice by a *Toxoplasma gondii* isolate from an AIDS patient: virulence and activation of hosts' immune responses are independent of parasite genotype. *Parasite immunology* **21**, 649 (Dec, 1999).
10. J. P. Saeij *et al.*, Polymorphic secreted kinases are key virulence factors in toxoplasmosis. *Science* **314**, 1780 (Dec 15, 2006).
11. S. J. Fentress *et al.*, Phosphorylation of immunity-related GTPases by a *Toxoplasma gondii*-secreted kinase promotes macrophage survival and virulence. *Cell host & microbe* **8**, 484 (Dec 16, 2010).

12. T. Steinfeldt *et al.*, Phosphorylation of mouse immunity-related GTPase (IRG) resistance proteins is an evasion strategy for virulent *Toxoplasma gondii*. *PLoS biology* **8**, e1000576 (2010).
13. M. Yamamoto *et al.*, ATF6beta is a host cellular target of the *Toxoplasma gondii* virulence factor ROP18. *The Journal of experimental medicine* **208**, 1533 (Jul 4, 2011).
14. M. S. Behnke *et al.*, The polymorphic pseudokinase ROP5 controls virulence in *Toxoplasma gondii* by regulating the active kinase ROP18. *PLoS pathogens* **8**, e1002992 (2012).
15. M. C. Fleckenstein *et al.*, A *Toxoplasma gondii* pseudokinase inhibits host IRG resistance proteins. *PLoS biology* **10**, e1001358 (2012).
16. J. M. Dobrowolski, L. D. Sibley, *Toxoplasma* invasion of mammalian cells is powered by the actin cytoskeleton of the parasite. *Cell* **84**, 933 (Mar 22, 1996).
17. D. G. Mordue, N. Desai, M. Dustin, L. D. Sibley, Invasion by *Toxoplasma gondii* establishes a moving junction that selectively excludes host cell plasma membrane proteins on the basis of their membrane anchoring. *The Journal of experimental medicine* **190**, 1783 (Dec 20, 1999).
18. J. H. Morisaki, J. E. Heuser, L. D. Sibley, Invasion of *Toxoplasma gondii* occurs by active penetration of the host cell. *Journal of cell science* **108 (Pt 6)**, 2457 (Jun, 1995).
19. Y. Zhao, A. H. Marple, D. J. Ferguson, D. J. Bzik, G. S. Yap, Avirulent strains of *Toxoplasma gondii* infect macrophages by active invasion from the phagosome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **111**, 6437 (Apr 29, 2014).
20. W. A. Andrade *et al.*, Combined action of nucleic acid-sensing Toll-like receptors and TLR11/TLR12 heterodimers imparts resistance to *Toxoplasma gondii* in mice. *Cell host & microbe* **13**, 42 (Jan 16, 2013).
21. M. Raetz *et al.*, Cooperation of TLR12 and TLR11 in the IRF8-dependent IL-12 response to *Toxoplasma gondii* profilin. *J Immunol* **191**, 4818 (Nov 1, 2013).
22. M. Yamamoto *et al.*, A cluster of interferon-gamma-inducible p65 GTPases plays a critical role in host defense against *Toxoplasma gondii*. *Immunity* **37**, 302 (Aug 24, 2012).
23. G. A. Taylor, C. G. Feng, A. Sher, p47 GTPases: regulators of immunity to intracellular pathogens. *Nature reviews. Immunology* **4**, 100 (Feb, 2004).

24. G. A. Taylor, C. G. Feng, A. Sher, Control of IFN-gamma-mediated host resistance to intracellular pathogens by immunity-related GTPases (p47 GTPases). *Microbes and infection / Institut Pasteur* **9**, 1644 (Nov-Dec, 2007).
25. T. Melzer, A. Duffy, L. M. Weiss, S. K. Halonen, The gamma interferon (IFN-gamma)-inducible GTP-binding protein IGTP is necessary for toxoplasma vacuolar disruption and induces parasite egression in IFN-gamma-stimulated astrocytes. *Infection and immunity* **76**, 4883 (Nov, 2008).
26. J. P. Saeij, J. P. Boyle, J. C. Boothroyd, Differences among the three major strains of *Toxoplasma gondii* and their specific interactions with the infected host. *Trends in parasitology* **21**, 476 (Oct, 2005).
27. S. Taylor *et al.*, A secreted serine-threonine kinase determines virulence in the eukaryotic pathogen *Toxoplasma gondii*. *Science* **314**, 1776 (Dec 15, 2006).
28. G. A. Taylor *et al.*, Pathogen-specific loss of host resistance in mice lacking the IFN-gamma-inducible gene IGTP. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **97**, 751 (Jan 18, 2000).
29. U. Boehm *et al.*, Two families of GTPases dominate the complex cellular response to IFN-gamma. *J Immunol* **161**, 6715 (Dec 15, 1998).
30. G. A. Taylor *et al.*, The inducibly expressed GTPase localizes to the endoplasmic reticulum, independently of GTP binding. *The Journal of biological chemistry* **272**, 10639 (Apr 18, 1997).
31. C. M. Collazo *et al.*, The function of gamma interferon-inducible GTP-binding protein IGTP in host resistance to *Toxoplasma gondii* is Stat1 dependent and requires expression in both hematopoietic and nonhematopoietic cellular compartments. *Infection and immunity* **70**, 6933 (Dec, 2002).
32. J. Ohshima *et al.*, Role of mouse and human autophagy proteins in IFN-gamma-induced cell-autonomous responses against *Toxoplasma gondii*. *J Immunol* **192**, 3328 (Apr 1, 2014).
33. C. Bekpen *et al.*, The interferon-inducible p47 (IRG) GTPases in vertebrates: loss of the cell autonomous resistance mechanism in the human lineage. *Genome biology* **6**, R92 (2005).
34. C. Bekpen *et al.*, Death and resurrection of the human IRGM gene. *PLoS genetics* **5**, e1000403 (Mar, 2009).
35. S. A. McCarroll *et al.*, Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease. *Nature genetics* **40**, 1107 (Sep, 2008).

36. S. B. Singh, A. S. Davis, G. A. Taylor, V. Deretic, Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria. *Science* **313**, 1438 (Sep 8, 2006).
37. S. B. Singh *et al.*, Human IRGM regulates autophagy and cell-autonomous immunity functions through mitochondria. *Nature cell biology* **12**, 1154 (Dec, 2010).
38. M. G. Gutierrez *et al.*, Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and Mycobacterium tuberculosis survival in infected macrophages. *Cell* **119**, 753 (Dec 17, 2004).
39. F. C. Fang, Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nature reviews. Microbiology* **2**, 820 (Oct, 2004).
40. A. Prada-Delgado *et al.*, Inhibition of Rab5a exchange activity is a key step for Listeria monocytogenes survival. *Traffic* **6**, 252 (Mar, 2005).
41. U. E. Schaible, S. H. Kaufmann, Iron and microbial infection. *Nature reviews. Microbiology* **2**, 946 (Dec, 2004).
42. H. Wang *et al.*, One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering. *Cell* **153**, 910 (May 9, 2013).
43. L. Cong *et al.*, Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science* **339**, 819 (Feb 15, 2013).
44. S. Martens, J. Howard, The interferon-inducible GTPases. *Annual review of cell and developmental biology* **22**, 559 (2006).
45. A. Ghosh, G. J. Praefcke, L. Renault, A. Wittinghofer, C. Herrmann, How guanylate-binding proteins achieve assembly-stimulated processive cleavage of GTP to GMP. *Nature* **440**, 101 (Mar 2, 2006).
46. J. P. Hunn *et al.*, Regulatory interactions between IRG resistance GTPases in the cellular response to Toxoplasma gondii. *The EMBO journal* **27**, 2495 (Oct 8, 2008).

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani két témavezetőmnek, Yamamoto Masahiro és Sasai Miwa professzoroknak, akik a kutatás során észrevételeikkel és tanácsaikkal segítettek a munkámat. Köszönettel tartozom az Osaka Egyetem immunológiai kutatóközpontjának és a Frontier Lab programnak, amelynek keretein belül vendégül láttak és biztosították a munkámhoz szükséges anyagokat, eszközöket és a nyugodt körülményt.

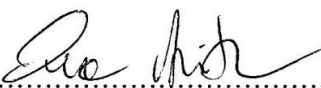
Köszönöm a Campus Hungary ösztöndíjbizottságnak, hogy anyagi hozzájárulással támogatták a külföldi tanulmányomat.

Köszönettel tartozom továbbá Papp Krisztiánnak, Dr. Prechl Józsefnek és Mészáros Boglárkának, akik észrevételeikkel segítettek a dolgozat nyelvi és formai szerkezetének kialakulását.

Tételes szerzői hozzájárulás

Alulírott Orosz Anita a dolgozatban leírt munkafolyamatok közül az alábbiakat egyénileg végeztem el:

- Sejt-és parazitavonalak fenntartása: a kísérleteim során használt sejteket és a II-es típusú parazita populációkat a protokoll szerint fenntartottam. A velük végzett fertőzéses, luciferáz-próbákat elvégeztem és a kapott eredményeket kiértékeltem.
- Részt vettem az említett géntechnológiai eljárások kivitelezésében: témavezetőm irányítása alatt elkészítettem a kísérletekhez szükséges retrovirális konstrukciókat. A konstrukciókkal készült fertőzéses kísérleteket, luciferáz-próbákat elvégeztem és a kapott eredményeket kiértékeltem.
- Elvégeztem a konstrukciók teszteléséhez szükséges Western-blot vizsgálatokat. Továbbá elvégeztem a tömegspektrometriás méréshez használt minták előkészítését shotgun immunoprecipitációval.
- Eredmények értékelésében való részvétel: a kapott összefüggések értékelésében nyújtott segítségem révén hozzájárultam a vizsgálat tudományos kontextusba helyezéséhez.



.....

Orosz Anita

Budapest, 2015. január 7.