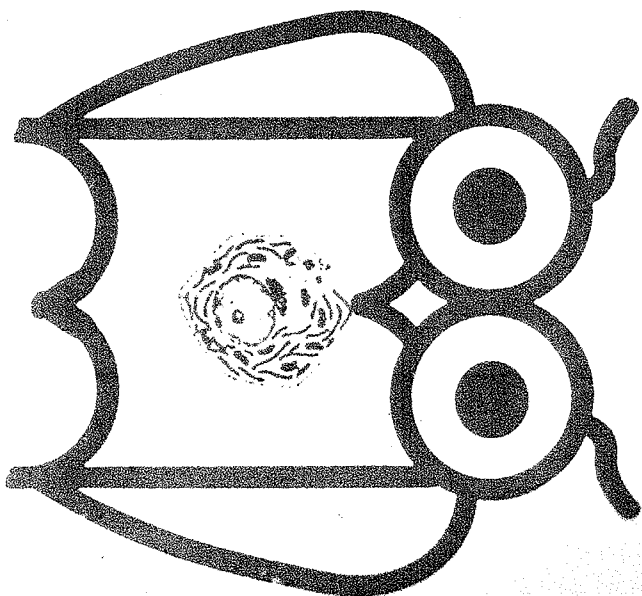
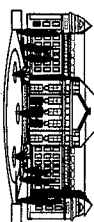




DE ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI TDK 2016/17.

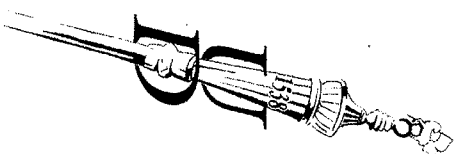
DEBRECENI EGYETEM

University of Debrecen



Universitas Debrecenensis

ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI



Bencze Dóra

Immunológiai Intézet

TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI KONFERENCIA

2016/17.

GIMM.7. Bence Dóra ÁOK V.
DE ÁOK Immunológiai Intézet

A SLAMF5 SZEREPE AZ AUTOFÁGIA SZABÁLYOZÁSÁBAN DENDRITIKUS SEJTEK BEN

Az autofágia dendritikus sejtekben (DS) meghatározó szerepet játszik az immunválasz szabályozásában. Biztosítja az intracelluláris mikrobák és a megváltozott saját struktúrák detektálását, lebontását és bementését CD4+ T sejtek számára valamint hozzájárul a DS-ek citokin profiljának kialakításához.

A SLAMF5 molekula haematopoetikus sejteken kifejeződő transzmembrán receptor, mely az interakcióba kerülő sejtek felszínén homoasszociáció útján aktiválódik. Részt vesz a sejtek közötti kapcsolatok stabilizálásában valamint a jelátviteli folyamatok szabályozásában.

Munkánk során a SLAMF5 autofágia kifejtett hatását vizsgáltuk. Humán peritériás vérből szeparált monocitákon a SLAMF5 receptor expressziót RNS interferencia segítségével gátoltuk, majd GM-CSF és IL-4 jelenlétében monocita eredetű DS-ké (moDS) differenciáltuk őket. LPS és INF γ együttes alkalmazásával modelleztük az moDS-k patogén-átlali aktivációját, majd követjük a sejtfunciók SLAMF5 hiányában bekövetkező változásait.

Eredményeink alapján a SLAMF5 hiányában oly módon változik a gyulladásos citokinek termelődése, mint az autofágia gátlása esetén. A SLAMF5 hiányos sejtek LPS/INF γ hatására több IL-1 β -t és IL-23-at, azonban kevesebb IL-12-t termelnek a kontroll sejtekhez képest. Megfigyelhető továbbá az autofágia markereként elfogadott LC3 konverzió csökkenése is. Az autofágia asszociált gének átvírását felelős IRF8 mennyisége alacsonyabb, mely a proteozóma inhibitor MGI32 alkalmazásával helyreállítható.

Feltételezhető tehát, hogy a SLAMF5-jelvénye az IRF8 stabilizációján keresztül fokozza az autofágiát és szabályozza a moDS-ek citokintermelését. Mivel az autofágia hibája fertőzések, autoimmun folyamatok valamint tumorok kialakulásában egyaránt lényeges kóroki tényezőnek minősül, a SLAMF5 funkciójának megismerése és jelátvitelének feltérképezése új célpontokat azonosíthat ezen betegségek hatékonyabb terápia eljárásának kifejlesztéséhez.

Témavezető: Dr. Lányi Árpád, Dr. Agod Zsófia

GIMM.8. Fige Éva Molekuláris biológia MSc II.
DE FOK Általános Orvosi Ismeretek Tanszék, Fogorvosi Biokémia Tanszék

A NUR77 SZEREPE AZ EFFERO CITÓZIS SZABÁLYOZÁSÁBAN

Szervezetünkben sejtek bilibilió halnak meg nap, mint nap, hogy az előregetett, feleslegessé vált vagy veszélyes sejteket eltávolítsák. Ezt az előre programozott folyamatot, mely gyulladás vagy immunválasz kiváltása nélkül történik, apoptózisnak nevezzük. Az apoptotikus sejtek fagocitózisa során (effero citózis) a makrofágok észlelik és megtalálják az elhaló sejteket. Ezt követően a fagocita receptorokon keresztül érzékelik az apoptotikus sejt felszínén megjelenő "eat me" jeleket, melyek közül a legjellegzetesebb a foszfatidiliszerin (PS) sejt felszíni megjelenése. Hídképző molekulák is részt vesznek a folyamatban, például a Milk Fat Globulin EGF factor 8 (MFG-E8), ami a transzglutamináz 2-vel (TG2) együtt képez hidat az apoptotikus sejt felszínén megjelenő PS és a makrofágok integrin $\beta 3/\beta 5$ fagocita receptorai között. A receptorok kötődése a kis molekulatömegű, GTPáz aktivitású Rac1 fehérjét aktiválja, amely fontos szerepet játszik a makrofágok citoskeletális átrendeződésében, ezáltal a bekebelezés folyamatában. Friss kutatások igazolják, hogy a Nur77 magreceptor gyulladás csökkentő hatású, valamint erősen indukálódik a makrofágokban az apoptotikus sejtek kötődését követően. Továbbá a Nur77 képes szabályozni a Rac1 aktivitását, eddig felraltalan mechanizmuson keresztül. Ismert, hogy az apoptotikus sejtek felvételért felelős receptorok a Rac1-et aktiválva szabályozzák az aktin szerveződését az effero citózis során. Ezért feltételeztük, hogy a Nur77 szabályozhatja az effero citózist is.

Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a Nur77 erősen indukálódott a rezidens hasüregi makrofágokban apoptotikus sejtek adását követően, míg ezzel ellentétben a csonthvelői makrofágokban ez nem volt kimutatható. Továbbá Nur77 hiányában az effero citózis megnövekedett a rezidens hasüregi makrofágokban, ami a sejtek fokozott Rac1 aktivitásának lehet a következménye. Továbbá azt találtuk, hogy a fagocitózisban szerepet játszó integrin $\beta 3/\beta 5$ receptorok, valamint az MFG-E8 és a TG2 kifejeződése is jóval alacsonyabb a Nur77 hiányos hasüregi makrofágokban. Az eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy a rezidens makrofágok egy csoportjában, melyek fontos szerepet játszanak az apoptotikus sejtek eltávolításával az immuntolerancia fenntartásában, a Nur77 magreceptoroknak egy eddig ismeretlen szabályozó szerepe lehet az effero citózisban.

Témavezető: Prof. Dr. Szondy Zsuzsa, Péntek-Garabuczi Éva