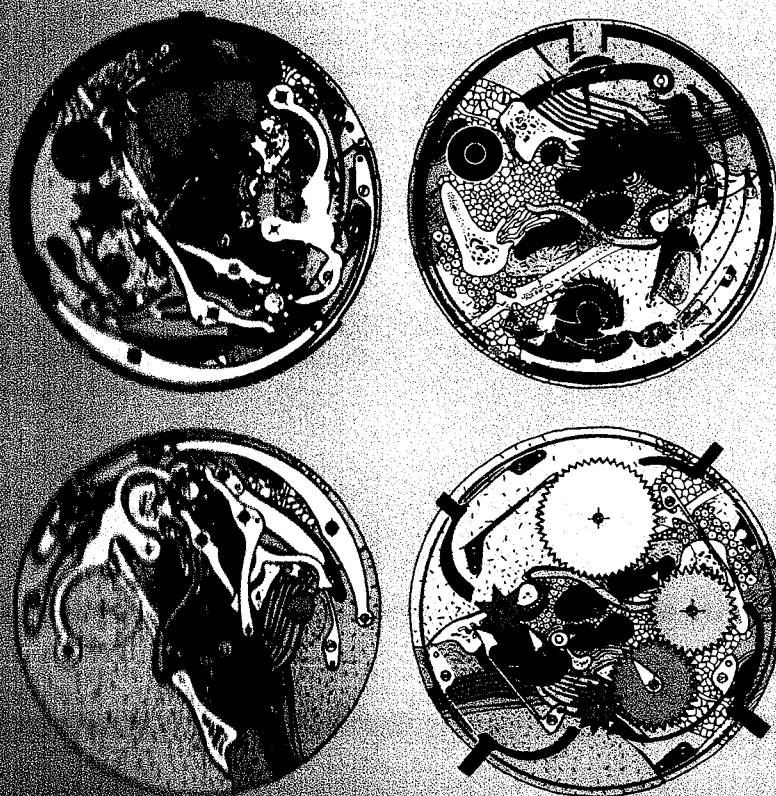


A GRADUÁLIS ÉS POSZTGRADUÁLIS KÉPZÉS folyóirata

Alapítva 1911-ben

2017.



ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI SZAKKÖRI KONFERENCIA

Orvos- és Egészségtudományi Szekció

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

2017. április 18-21.

A SLAMF5 szerepe az autofágia szabályozásában dendritikus sejtekben

BENCZE DÓRA

vincencbencenc@gmail.com

Általános orvos, Oszatlan, 9. félév

Debreceni Egyetem

Általános Orvostudományi Kar

Az autofágia dendritikus sejtekben (DS) meghatározó szerepet játszik az immunválasz szabályozásában. Biztosítja az intracelluláris mikrobák és a megváltozott saját struktúrák detektálását, lebontását és bemutatását 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 autofágiára kifejtett hatását vizsgáltuk. Humán perifériás vérből szeparált monocitákon a SLAMF5 receptor expressziót RNS interferencia segítségével gátoltuk, majd GM-CSF és IL-4 jelenlétében monocita eredetű DS-ké (moDS) differenciáltattuk őket. LPS és INF γ együttes alkalmazásával modelleztük az moDS-k patogén-általi aktivációját, majd követtük a sejtfunkciók 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 átírási sebességét felelős IRF8 mennyisége alacsonyabb, mely a proteázóma inhibitor MG132 alkalmazásával helyreállítható.

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

Témavezetők: Dr. Lányi Árpád, egyetemi docens, DE ÁOK,

Ágoston Zsófia, egyetemi tanársegéd, DE ÁOK

AHR és NRF2 xenoszenzorok T-sejt differenciációra gyakorolt hatása

BÉKÉS MÁRTA

bekmarti@gmail.com

Gyógyszerész, Oszatlan, 10. félév

Semmelweis Egyetem

Gyógyszerésztudományi Kar

Bevezetés: Az élőlények az idegen anyagok (xenobiotikumok) elleni védekezésben konzervatív mechanizmusokat fejlesztettek ki, melyek legfontosabb regulátorai az intracelluláris receptorok (xenoszenzorok). Párhuzamosan a metabolikus szervekkel (pl. máj) a xenoszenzorok xenobiotikum hatására az immunrendszerben is aktiválódnak, és módosíthatják az immunválaszt. Számos gyógyszer-molekuláról bizonyosodott már be, hogy befolyásolja az immunrendszert, de kevés vizsgálat történt arra vonatkozóan, hogy a mindennapi élet részét képező olyan élelmiszer adalékanyagoknak, mint például a terc-butil-hidrokinon (tBHQ, E319) milyen immunmoduláló hatása van.

Kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy a tBHQ élelmiszer antioxidáns hogyan hat a T-sejt differenciációra. Mivel a tBHQ hepatocytá vizsgálatokból ismertén két xenoszenzort aktivál (NRF2 [Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2] és AHR [Aryl hidrokarbon receptor]), ezért azt feltételeztük, hogy a T-sejtekben is ez a mechanizmus érvényesül.

Módszerek: BALB/c egereket 2,5 hétig per os kezeltünk 1%-os tBHQ-val. A kezelés után az egerek lépéből mágneses szeparálás segítségével CD4+ sejteket izoláltunk, és transzkriptomikai analízisnek vetettük alá (microarray/RT-PCR). Emellett in vitro kísérleteket végeztünk arra vonatkozóan, hogy a tBHQ-nak milyen közvetlen hatása van a T-sejt differenciációra, és ez a hatás függ-e az NRF2 és AHR xenoszenzoroktól.

Eredmények: A transzkriptomikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a lép eredetű CD4+ sejtekben a per os adott tBHQ 269 gén transzkripcióját változtatta meg szignifikánsan (nomp < 0,01), melyek közül 35-öt RT-PCR-el is igazoltunk. Az in vitro eredményeink alapján elmondható, hogy a tBHQ fokozza a Th17 sejtek differenciációját az NRF2 és AHR xenoszenzorokon keresztül.

Következtetések: Kísérleteinkkel igazoltuk, hogy az élelmiszer antioxidánsként széles körben használt tBHQ-nak immunmoduláló hatása van, számos gén aktivitását változtatja meg lép eredetű CD4+ sejtekben, valamint az NRF2/AHR xenoszenzorok segítségével elősegíti a Th17 sejtek differenciálódását.

Támogatás: OTKA-PD 108297

Témavezetők: Dr. Tamási Viola, egyetemi adjunktus, SE ÁOK, Prof. Buzás Edit, egyetemi tanár, SE ÁOK