

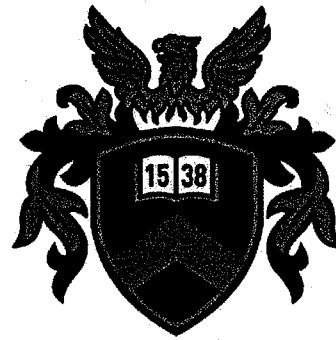
DEBRECENI EGYETEM

University of Debrecen



Universitas Debreceniensis

ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI



Bencze Dóra

Immunológiai Intézet

**TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI
KONFERENCIA**

2017/18.

**A SLAMF5-IRF8 JELÁTVITELI ÚTVONAL AZ AUTOFÁGIA
SZABÁLYOZÓJA HUMÁN DENDRITIKUS SEJTEKBEN**

Az autofágia dendritikus sejtekben (DS) egyaránt fontos szerepet játszik az immunológiai tolerancia és a patogén-specifikus immunfolyamatok szabályozásában. Egér DS-eken végzett vizsgálatok alapján a folyamat kulcsfontosságú pozitív regulátora az IRF8 transzkripciós faktor. Előzetes eredményeink alapján a haematopoetikus sejteken kifejeződő transzmembrán SLAMF5 receptor humán monocita-eredetű DS-ekben (moDS) részt vesz az autofágia intenzitásának fenntartásában, feltételezhetően az IRF8 fehérje degradációjának gátlása által. Célunk, az IRF8 lehetséges szerepének feltárása a SLAMF5-mediált DS funkciókban, illetve a SLAMF5 IRF8 stabilizáló hatásának hátterében álló molekuláris mechanizmus azonosítása volt.

Humán perifériás vérből szeparált monocitákat IRF8-, SLAMF5- vagy egyidejűleg a SLAMF5 és a TRIM21 ubikvitin ligáz-specifikus si-RNS-sel transzfektáltuk, majd GM-CSF és IL-4 jelenlétében moDS-ekké differenciáltattuk a sejteket. A SLAMF5 jelpályáját a receptor-specifikus agonista antitesttel aktiváltuk kontroll és IRF8 hiányos DS-eken. A moDS-ek patogén-általi aktivációját LPS és INF γ együttes alkalmazásával modelleztük. Eredményeink alapján az IRF8 humán DS-ekben is nélkülözhetetlen az autofágia folyamatához. Kimutattuk továbbá, hogy az IRF8 hiányos sejtekre a SLAMF5 receptor gátlásakor megfigyelt citokin profil jellemző: LPS/INF γ hatására több IL-1 β -t és IL-23-at, míg kevesebb IL-12-t termelnek a kontroll sejtekhez képest. A SLAMF5 receptor agonista antitesttel történő keresztkötésével az autofágia fokozható a kontroll DS-ekben, azonban ez a hatás IRF8 hiányában elmarad. A SLAMF5 hiányos sejtekben leírt csökkent IRF8 szint a TRIM21 csendesítésével helyreállítható volt.

Eredményeink igazolták, hogy humán moDS-ekben a SLAMF5 az IRF8-on keresztül fokozza az autofágiát. A folyamat hátterében a transzkripciós faktor TRIM21 függő degradációjának gátlása állhat. Mivel a hibás autofágia szerepet játszik fertőzések, daganatok, neurodegeneratív és autoimmun folyamatok patogenezisében is, a jövőben az autofágia aktivitását modulálni képes SLAMF5 specifikus antitestek elősegíthetnék e betegségek célzottabb kezelését.

Témavezető: Dr. Lányi Árpád, Dr. Agod Zsófia