

A NYIROKEREK SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA AZ MRNS LNP ALAPÚ VAKCINÁK KIVÁLTOTTA IMMUNVÁLASZBAN

KOVÁCS GÁBOR,¹ MOLNÁR KORNÉL,¹ SÁGI STELLA,¹ KEMECSEI ÉVA,¹
SZŐKE DÁNIEL,¹ RAGHU P. KATARU,² BABAK J. MEHRARA,²
PARDI NORBERT,³ JAKUS ZOLTÁN¹

¹Élettani Intézet, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Budapest

²Department of Surgery, Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

³University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA

Bevezetés: A lipid nanopartikulumba csomagolt mRNS (mRNS-LNP) alapú vakcinákat az elmúlt időszakban jelentős érdeklődés övezi, mivel kettő, a vészhelyzeti felhasználásra engedélyezett SARS-CoV-2 elleni vakcina is ezen technológián alapszik. A hatásmechanizmusban szerepet játszó molekuláris és celluláris folyamatok azonban máig sem teljesen ismertek. A nyirokrendszer fontos szereplője számos immunfolyamatnak, ugyanakkor szerepük az mRNS-LNP alapú vakcinák indukálta immunválaszban további vizsgálatokat igényel.

Célkitűzés: Kísérleteinkben a nyirokrendszer szerepét vizsgáltuk az mRNS-LNP alapú vakcinák kiváltotta immunválaszban.

Módszerek: Fluoreszcensen jelölt lipid nanopartikulumot, illetve GFP-t kódoló mRNS-LNP-t injektáltunk vad típusú egerek talpába, majd a fluoreszcens jelet vizsgáltuk az injektálás területén, valamint a regionális és távoli nyirokcsomókban. További kísérletekhez olyan transzgenikus egértörzset alkalmaztunk, melyben tamoxifen adagolása után diftériatoxinnal (DT) lokálisan törölhető a nyirokerek. A kontrollállatokat ép nyirokér rendszerű régióban kezeltük az influenza vagy SARS-CoV-2 fehérjéjét kódoló mRNS-LNP-vel, míg a másik csoportban a nyirokérhiányos régióba adagoltuk a vakcinát, majd több időpontban meghatároztuk a specifikus antitest-titert.

Eredmények: Kísérleteinkben a fluoreszcensen jelölt lipid nanopartikulumokat a nyirokerek felvették, és elszállították a regionális nyirokcsomóba. 4 órával a GFP-t kódoló mRNS-LNP beadását követően GFP-szignál detektálható az injektálás területén és a regionális nyirokcsomóban is. Emellett azon állatokban, melyben nyirokérhiányos régióba adagoltuk az mRNS-LNP alapú vakcinát, a specifikus antitesttiter alacsonyabb volt a kontroll, ép nyirokérrel rendelkező területen vakcinált csoporthoz viszonyítva.

Következtetések: Eredményeink alapján a nyirokerek részt vesznek az mRNS-LNP komplexek felvételében és elszállításában. Kísérleteink alapján a nyirokérfunkció-károsodás hatására gyengül az mRNS-LNP alapú vakcina kiváltotta immunválasz. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a nyirok-

erek részt vesznek az mRNS-LNP alapú vakcinák kiváltotta immunválasz létrejöttében.

AZ SRC TÍPUSÚ TIROZIN-KINÁZOK SZEREPE AZ IMMUNKOMPLEXEK ÁLTAL INDUKÁLT GLOMERULONEPHRITIS KIALAKULÁSÁBAN

LESINSZKI LUKÁCS SÁNDOR,¹ BOLDIZSÁR LILI KATALIN,¹ FINTHA ATTILA,²
MICHAEL ROBSON,³ MÓCSAI ATTILA¹

¹Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

³King's College, Department of Inflammation Biology, London

Bevezetés: A immunkomplex-indukált glomerulonephritisek egyik állatmodellje a nephrotoxicus nephritis egérmodell. Kiváltáshoz az egereket birka immunglobulinokkal előimmunizáljuk, majd ezt követően beinjektáljuk a glomeruláris bazális membránt felismerő birka antiszérumot, az ún. nephrotoxicus szérumot (NTS-t). Az Src típusú tirozin-kinázok három képviselője, a Hck, Fgr és a Lyn több autoantitest indukált állatmodell kialakításában is szerepet játszik. Kísérleteink célja ezen tirozin-kinázok szerepének a vizsgálata volt a nephrotoxicus nephritis kialakulásában.

Módszerek: A birka immunglobulinnal előimmunizált vad típusú és Hck^{-/-}Fgr^{-/-}Lyn^{-/-} tripla knock out állatoknak öt nappal később NTS-t vagy kontrollként normál birkaszérumot injektáltunk intravénásan. Tizenhárom nappal később az állatokat vizeletgyűjtés érdekében metabolikus ketrecbe helyeztük. A következő napon az állatoktól vért vettünk, majd transzkardiális perfúziót követően eltávolítottuk a veséiket, amelyeket áramlási citometriás és szövettani analízishez készítettünk elő. Ezen kísérleteket vad típusú és Hck^{-/-}Fgr^{-/-}Lyn^{-/-} csontvelővel transzplantált csontvelői kiméra állatokon is megismételtük.

Eredmények: A vad típusú NTS-sel kezelt állatokban súlyos albuminuria és hematuria fejlődik ki a tizennegyedik napra. Ezen állatok veséjében jelentős leukocytainfiltráció figyelhető meg. A szövettani metszeteken a glomerulusok mintegy 10%-ában félholdképződés látható. A beteg állatokban a szérum kreatininszint mintegy háromszorosára emelkedett a kontrollcsoportéhoz képest. Ezzel szemben az NTS-sel kezelt Hck^{-/-}Fgr^{-/-}Lyn^{-/-} állatok vizsgált szérumparaméterei nem térnek el a kontrollhoz képest. Ezen állatok szövettani metszetein nem található jelentős károsodásra utaló elváltozás sem. Az NTS-sel kezelt Hck^{-/-}Fgr^{-/-}Lyn^{-/-} csontvelői kiméra állatokon a vad típusúakéhoz hasonló betegség alakul ki.

Következtetés: Eredményeink alapján a Hck, a Fgr és a Lyn fontos szerepet játszik az immunkomplex-indukált glomerulonephritis kialakulásában. Ezen hatásukat valószínűleg nem egy radioszenzitív sejtpopuláción keresztül fejtik ki.