

XIV. ÉVFOLYAM 3. SZÁM 2022. OKTÓBER

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

Kongresszusi összefoglalók

COVID-19 profilaxis

Nagyér vasculitisek

IL-17-gátlás

Közös pontok az NMO-SD diagnózisában



ISSN 2061-0203

TERMÉSZETES ÉS PATHOLÓGIÁS AUTOANTITESTEK VIZSGÁLATA
AUTOIMMUN BETEGSÉGEK EGÉRMODELJEIBENBOLDIZSÁR FERENC,¹ GÁL SZONJA,¹ GAJDÓCSI ERZSÉBET,¹ OLASZ KATALIN,¹
KHANFAR ESAM,¹ SIMON DIÁNA,¹ BALOGH PÉTER,¹ NÉMETH PÉTER,¹
BERKI TÍMEA¹¹PTE, KK, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

A természetes (auto)antitest hálózat valószínűleg szerepet játszik az immunregulációban. Ezek az IgM típusú antitestek evolúciósan konzervált antigéneket ismernek fel, de ellentétben a pathológiás autoantitestekkel, nem okoznak szövethárosodást. A természetes és pathológiás autoantitestek közötti kapcsolat nem teljesen ismert, ezért jelen munkánkban megvizsgáltuk a természetes antitestek szintjét 5 konzervált antigénnel szemben 3 különböző autoimmun betegség modelljében. A porc proteoglikán-aggregátum, Hsp60- és Hsp70-, valamint a citrát-szintáz specifikus természetes (auto)antitest szintek kor- és egértörzsfüggő variációkat mutattak. A autoimmunitásra hajlamos NZB, NZBxNZW (B/W) F1 és BALB/c egerekben magasabb természetes antitestszinteket mértünk, mint a C57BL/6 egerekben. A természetes (auto)antitestek szérum-szintjében bekövetkező korfüggő emelkedés összefüggést mutatott az autoimmun betegségek megjelenésével (autoimmun hemolitikus anémia az NZB egerekben, ill. SLE-szerű betegség a B/W F1 egerekben). Erős pozitív korrelációt találtunk az NZB és B/W F1 egerekben a természetes és pathológiás autoantitestek (anti-vvt, ANA) szintjei között. A BALB/c egerekben az indukálható autoimmunitás (rekombináns humán aggregátum G1-domén indukált arthritis) esetében nem volt ennyire egyértelmű korreláció. Ezek alapján arra következtetünk, hogy a természetes autoantitestek magasabb szintje korrelál az autoimmun betegségre való hajlammal.

AZ SRC TÍPUSÚ TRIÓZIN-KINÁZOK SZEREPE AZ LPS-NEFROPÁTHIA
KIALAKULÁSÁBANBOLDIZSÁR LILI KATALIN,¹ LESINSZKI LUKÁCS SÁNDOR,¹ FINTHA ATTILA,²
MÓCSAI ATTILA¹¹Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest²Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató
Intézet, Budapest

Bevezetés: Az akut vesekárosodás egyik jellegzetes állatmodellje az ún. lipopoliszacharid (LPS) nefropátia, melynek kiváltója a gram-negatív baktériumok sejtfalában található endotoxin. Ebben a modellben az állatokat intravénás LPS-kezelésnek vetjük alá, ami után egy napon belül kialakulnak a vesekárosodás tünetei. Kutatócsoportunk korábban több gyulladásos állatmodellben, többek között az autoantitest-indukált nephrotoxicus nephritis modellben is kimutatta három

Src típusú tirozin-kináznak, a Hck-nak, az Fgr-nek és a Lyn-nek a szerepét. Kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy a három kináznak szerepe van-e az LPS nefropátia kialakulásában is.

Módszerek: Vad típusú és Hck, Fgr, Lyn génhiányos (Hck^{-/-}Fgr^{-/-}Lyn^{-/-}) egereknek intravénásan 18 mg/testtömeg kg LPS-t vagy foszfát puffert adtunk be. Ezután az állatokat vizeletgyűjtés céljából 24 órára metabolikus ketrecbe helyeztük. A beadástól számított 20. órában az állatokról videofelvételt készítettünk, és viselkedésüket a Murine Sepsis Score és a Mouse Grimace Scale szerint pontoztuk. A 24 órás periódus végén transzkardiális perfúziót hajtottunk végre, majd az eltávolított veséken áramlási citometriás és szövettani vizsgálatokat végeztünk. A hisztológiai vizsgálatot PAS festéssel és neutrofil-zselatináz-asszociált lipocalin (NGAL) immunhisztokémiával végeztük.

Eredmények: Az LPS-sel kezelt vad típusú állatok szérumban jelentősen megemelkedett, vizeletükben pedig lecsökkent a kreatininkoncentráció. Ezen állatok viselkedése jelentősen eltért a kontrollkezelésen átesett csoporttól. Áramlási citometriás méréseken jelentős neutrofil infiltrációt észleltünk a veséjükben. Szövettani metszeteken az LPS-sel kezelt vad típusú állatokban a tubulusok egy része NGAL-pozitivitást mutatott, ami a kontrollcsoportban nem volt megfigyelhető. Az LPS-sel kezelt Hck^{-/-}Fgr^{-/-}Lyn^{-/-} állatokban az LPS-sel kezelt vad típusú egerekhez hasonló viselkedési, szövettani és áramlási citometriás elváltozások alakultak ki.

Következtetés: Eredményeink alapján a Hck-, Fgr- és a Lyn-kinázok nem játszanak szerepet az LPS-nefropátia kialakulásában.

EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK MINT A TUMORASSZOCIÁLT
PROTEINMINTÁZAT HORDOZÓI – METAANALÍZISBOKVA MÁTYÁS,^{1, 2, 3} HARMATI MÁRIA,^{1, 2} BÖRÖCKZY TÍMEA,^{1, 2, 3}
DOBRA GABRIELLA,^{1, 2, 3} GYUKITY-SEBESTYÉN EDINA,^{1, 2}
NAGY VALENTINA,^{1, 2} BUZÁS KRISZTINA^{1, 2}¹Szegedi Tudományegyetem, Immunológiai Tanszék²Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Mikroszkópos
Képfeldolgozó és Gépi Tanulási Csoport³Szegedi Tudományegyetem, Interdiszciplináris
Orvostudományok Doktori Iskola

Bevezetés: Az extracelluláris vezikulák (EV-k) omikai vizsgálata jelentős mértékben hozzájárulhat a tumormarkerek azonosításához és a daganatos állapot átfogó jellemzéséhez. A napjainkban rohamosan fejlődő gépi tanulási módszerek és nyilvános adatbázisok lehetőséget teremtenek arra, hogy egymástól független EV-kutatások eredményeit integrálva térképezzük fel az EV-k tumoros folyamatokban betöltött szerepét.

Célkitűzés: Jelen tanulmányban korábbi kutatások proteomikai és sejtfiziológiai adatainak metaanalízisét tűztük ki cé-

lül különböző daganatsejtekből származó EV-k tumor-specifikus proteomintázatainak felderítésére és összevetésére.

Anyag és módszerek: A metaanalízis során a National Cancer Institute 60 (NCI60) sejtvonalpanel vezikuláris proteomját, valamint a sejtvonalak inváziós és proliferációs adatait vizsgáltuk. Az NCI60 sejtvonalpanel 60 sejtvonalat tartalmaz, melyek 9 tumortípusba sorolhatóak. A proteom specificitását és klasszifikációs hatékonyságát logisztikus regresszióval, k-fold validációs módszer mellett határoztuk meg. A megkülönböztetésben legnagyobb szerepet játszó fehérjéket, valamint az inváziós és proliferációs kapacitást prediktáló proteomintázatot LASSO-módszerrel válogattuk ki. A proteom által befolyásolt biológiai folyamatokat és jelutakat Reactome szoftverrel határoztuk meg.

Eredmények: A 60-féle EV-izolátumban azonosított 5908 fehérje alapján a 9 tumortípusba tartozó sejtvonalakat átlagosan 70%-os klasszifikációs hatékonysággal különböztettük meg. Az 5908 közül 172 protein bizonyult kiemelkedően fontosnak a tumortípusok szimultán megkülönböztetésében. A kiválogatott fehérjék alapján 97%-os klasszifikációs pontosságot értünk el. A Reactome pathway analízis tumorspecifikus biológiai jelűtmintázatokra világított rá. Az inváziós és proliferációs kapacitást specifikus fehérjemintázatokkal prediktáltuk: R² = 0,73 és R² = 0,63 (p < 0,0001)

Konklúzió: Az EV-k nem csupán magas specificitású molekuláris mintázatok forrásai, de segítségükkel tumorspecifikus biológiai jelutakat is meghatározhatunk, valamint az inváziós és proliferatív kapacitás is nagy megbízhatósággal prediktálható.

Támogatók: SZTE Szent-Györgyi Albert Kutatási Alap (2021), TKP2021-EGA09, ÚNKP-22-3 Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap, Új Nemzeti Kiválósági Program

ÚJ MODULOK A VELESZÜLETETT IMMUNITÁSBAN:
PROKARIÓTA EREDETŰ DOMESZTIKÁLT GÉNEKCINEGE GYÖNGYI,¹ KIRSTEN ISABEL VERSTER,² LIPINSZKI ZOLTÁN³
ÁBRAHÁM EDIT,³ MAGYAR LILLA BRIGITTA¹, REBECCA TARNOPOL,²
DARULA SZUSZANNA,^{4, 5} KURUCZ ÉVA,¹ NOAH WHITEMAN,² ANDÓ ISTVÁN¹¹Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Genetikai Intézet,

Veleszületett Immunitás Csoport, ELKH, Szeged

²University of California, Departments of Integrative Biology
& Molecular and Cell Biology, Berkeley, USA³Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet,

Lendület Sejtciklus Szabályozás Csoport, ELKH, Szeged

⁴Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Proteomikai Laboratórium,
ELKH, Szeged⁵Single Cell Omics Advanced Core Facility, HCEMM, Szeged

Megfigyeltük, hogy a Drosophilide család ananassae alcsoportjába tartozó fajok rendkívül hatékonyan védekeznek a

parazitoid darazsak ellen. Ugyanezen fajok genomjában baktérium és bakteriofág eredetű toxin géneket azonosítottunk. A toxin gének által kódolt endonukleáz aktivitással rendelkező genotoxin és az apoptózist indukáló fehérje eukarióta sejtekre káros hatású, bakteriális virulenciafaktor. Filogenetikai vizsgálatok alapján kiderítettük, hogy a cdtB és az aip56 gének 21 millió évvel ezelőtt horizontális géntranszferrel integrálódtak e fajok őseinek genomjába. Feltételeztük, hogy a CdtB- és az AIP56-fehérjék az ananassae alcsoport fajaiban szerepet játszhatnak a parazitoidokkal szembeni kivételesen hatékony védekezésben. Vizsgálataink során bioinformatikai, biokémiai, genetikai és immunológiai módszereket alkalmaztunk. Megállapítottuk, hogy Drosophila ananassae-ben a cdtB gén három kópiában, ebből két esetben az aip56 génnel fúzióban fordul elő. Naiv és parazitoidokkal fertőzött állatokban kvantitatív RT-PCR segítségével meghatároztuk a cdtB és cdtB::aip56 gének kifejeződésének mintázatát. Rekombináns CdtB és AIP56 fehérjéket és velük specifikusan reagáló monoklonális ellenanyagokat hoztunk létre, melyek segítségével meghatároztuk a fehérjék expressziós mintázatát. Megállapítottuk, hogy a cdtB és a cdtB::aip56 gének, valamint az általuk kódolt fehérjék az embrió és a lárva immunszerveiben, szöveteiben és sejtjeiben fejeződnek ki, parazitoid fertőzést követően indukálódnak, és poszttranszlációs módosításokon mennek keresztül. A cdtB és a cdtB::aip56 A/B génekben mutáns D. ananassae vonalakat hoztunk létre és megállapítottuk, hogy bármelyik gén hiánya a parazitoidokkal szembeni ellenállóképeség drámai csökkenését idézte elő. Eredményeink alapján kiderült, hogy egyes állatok genetikai állományába horizontális géntranszferrel átkerült ősi, bakteriális eredetű toxin gének meghatározó szerepet játszanak az immunvédekezési folyamatok hatékonyságának a kialakításában.

Támogatás: NKFI K128762 (CG), NKFI K135877 (AI), MTA Lendület LP2017-7/2017 (LZ), BO/00552/20/8 (CG), Biológiai Doktori Iskola, TTK SZTE (MLB).

A MAKROFÁGOK HETEROGENITÁSÁNAK ÉS PLASZTICITÁSÁNAK
EPIGENETIKAI ÉS TRANSZKRIPCIÓS ALAPJAICZIMMERER ZSOLT^{1, 2}¹Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Genetikai Intézet, Szeged²Debreceni Egyetem, ÁOK, Biokémiai és Molekuláris Biológiai
Intézet, Debrecen

A makrofágok a veleszületett immunrendszer rendkívül plasztikus és heterogén sejtjei. Résztvesznek a normál szöveti homeosztázis fenntartásában, a patogének elleni védekezésben, a gyulladás kialakulásában, valamint a szöveti regenerációban. Mindemellett jelentős mértékben hozzájárulnak számos kórkép, köztük a tumorok és a krónikus gyulladásos be-