

Balajthy András, Pethő Zoltán Dénes DE-ÁOK

DE OEC Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

DE OEC Belgyógyászati Intézet

A koleszterin bioszintézis örökletes zavara (SLO szindróma) módosítja a limfociták Kv1.3 csatornáinak működését és a sejtek proliferációját

Bevezetés: A Smith-Lemli-Opitz (SLO) szindróma a koleszterin anyagcsere veleszületett zavarainak egyike, mely a 7-dehydrocholesterol (7DHC) reduktáz enzim dysfunkciójával jellemezhető. A SLO-ban szenvedő gyermekek koleszterin bioszintézise zavart szenved, melynek eredményeképp a szérumban és a szöveti környezetben alacsonyabb koncentrációban található meg a koleszterin, ezzel szemben a 7DHC mennyisége többszöröse a normál értéknek. Továbbá ismert, hogy a 7DHC membránba történő beépülése növeli annak fluiditását és módosítja a raftok működését. Munkacsoportunk korábbi kísérletei során kimutatta, hogy a limfociták aktivációjához esszenciális Kv1.3 kálium ioncsatornák működését nagymértékben befolyásolja a sejtmembrán koleszterintartalma, fizikokémiai jellemzői, valamint, hogy raftokban helyezkednek el. Mindezek alapján vizsgálataink arra irányultak, hogy a betegség hatására módosulnak-e, illetve milyen formában a T sejtek fiziológiáját meghatározó Kv1.3 ioncsatornák biofizikai jellemzői, illetve ez hatással van-e a sejtek osztódási képességére.

Módszerek: Munkánk során beteg és egészséges(kontroll) gyermekek perifériás véréből ficoll-hypaque sűrűség-gradiens centrifugálással mononukleáris sejteket szeparáltunk, majd az elektrofiziológiai mérésekhez monoklonális antitest adhéziós módszer felhasználásával CD4⁺ T-sejteket izoláltunk. A Kv1.3 ioncsatornáinak áramát patch-clamp technikával, teljes-sejt konfigurációban vizsgáltuk. A sejtek osztódását CFSE hígítási esszével áramlási citométeren követtük, anti-CD3 és anti-CD28 stimulációt követően.

Eredmények: Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a Kv1.3 csatorna idő- és membránpotenciál függő kapuzásának kinetikai jellemzői (aktiváció, deaktiváció, inaktiváció) lelassultak, az egyensúlyi aktivációját jellemző félaktivációs feszültség pedig a pozitívabb membránpotenciálok felé tolódott el ($V_{1/2,k} = -28.8$ mV $V_{1/2,SLO} = -20.9$ mV). A betegekből származó sejtek az antiCD3-CD28 stimulációra kisebb mértékű proliferációt mutattak, mint a kontroll sejtek.

Következtetés: Ezen eredmények alapján feltételezhető, hogy az SLO-szindrómában szenvedő gyermekekben módosul a limfociták fiziológias működése.

Támogatók: TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0024, TÁMOP-4.2.3-12/1/KONV-2012-0048, TÁMOP-4.2.2-A-11/1/KONV-2012-0025, TÁMOP-4.2.2-08/1/2008-0019, TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-007, TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001, Mecénatura

Témavezetők: Dr. Hajdú Péter, Dr. Somodi Sándor