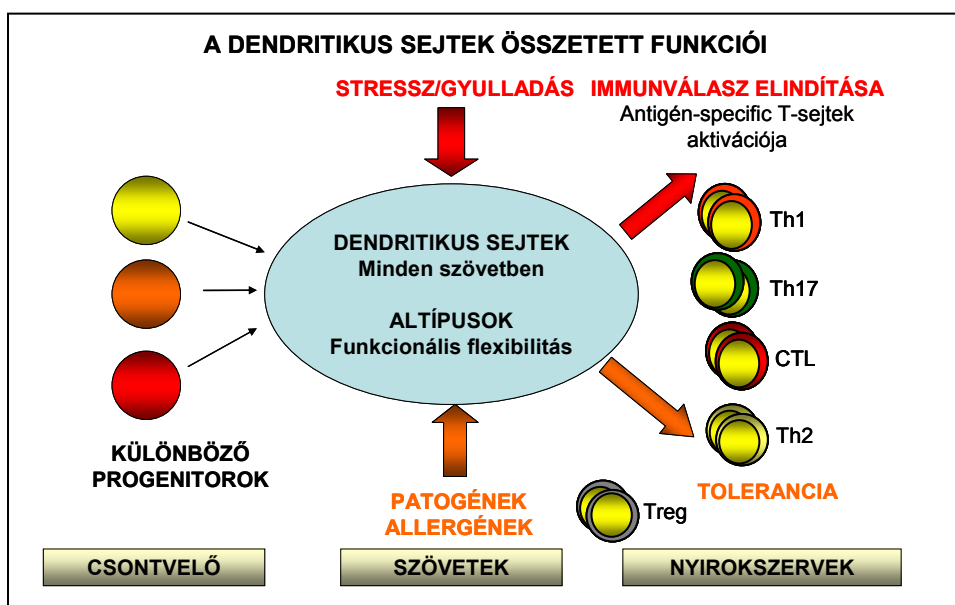


HUMÁN DENDRITIKUS SEJT TÍPUSOK AKTIVÁCIÓS INGEREKRE ADOTT VÁLASZÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA

Dr. Rajnavölgyi Éva
Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum
Immunológiai Intézet

Charles Simonyi Kutatói Ösztöndíj

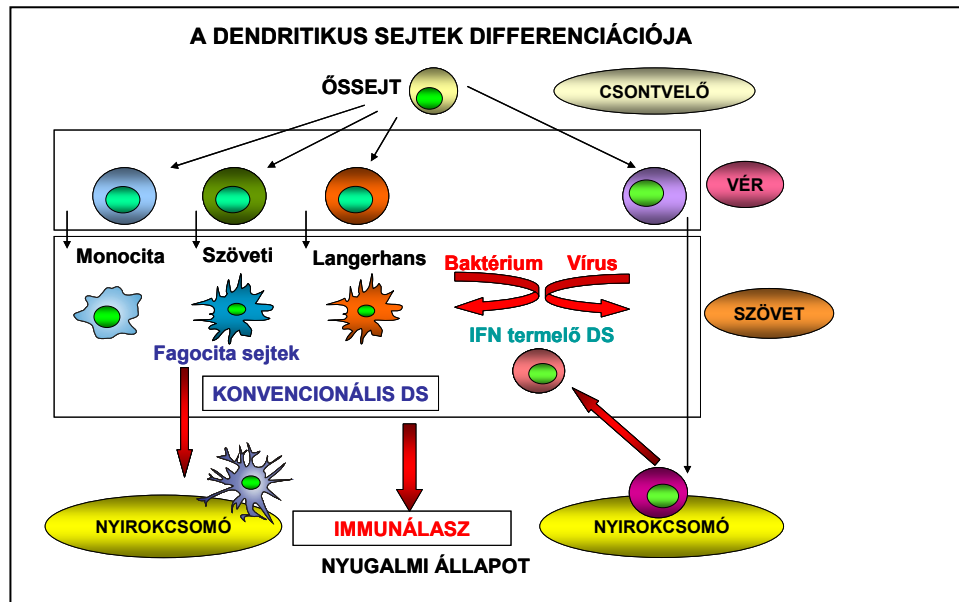
Az emberi szervezetben kis számban előforduló dendritikus sejtek (DS) alapvető szerepet játszanak az immunrendszer mozgósításában és a természetes és szerzett védelmi rendszerek összehangolt működésének irányításában. Nyugalmi állapotban a DS-ek szervezetünk stratégiaileg legfontosabb helyein, a környezettel folyamatosan érintkező külső és belső határoló felszínnek – a bőr, a légutak és az emésztőrendszer – mentén koncentrálnak és jelfogó központokként működnek. Aktiválódás hatására azonban elhagyják a szöveti környezetet, a nyirokszervekbe vándorolnak, és itt fejtik ki az immunológiai tolerancia és az immunválasz kiváltásában, fenntartásában vagy gátlásában betöltött szabályozó működésüket.



A DS-eknek fenotípusuk, eredetük és funkcionális sajátásaik alapján két fő típusa, a konvencionális (cDS) és a plazmacitoid (pDS) dendritikus sejtek különíthető el. Ezek a sejtípusok a bakteriális és a vírus ellenes immunitás elindításában és irányításában eltérő módon vesznek részt.

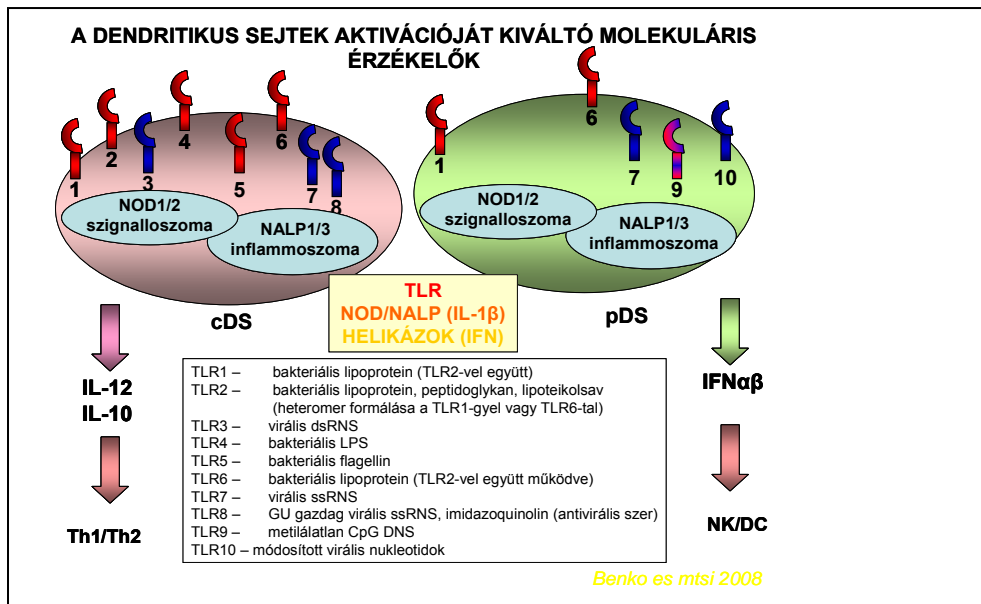
Előzetes eredményeink szerint a vér monocitákból *in vitro* körülmények között előállított DS-ek a tenyésztési feltételektől függően további két, eltérő funkcionális sajátosságokkal rendelkező altípusra oszthatók, melyek a CD1a sejtfelszíni molekula megjelenése alapján azonosíthatók és elválaszthatók el (Gogolak et al. 2007 Blood 109, 643-652). Kísérleteink azt is igazolták, hogy a lipidek bemutatására képes CD1a fehérje sejtfelszíni kifejeződése csak olyan sejtekben mutatható ki, amelyekben a lipid anyagcsere szabályozásban fontos peroxiszóma proliferátor aktivált magreceptor (PPAR γ) expressziója alacsony. Ennek hátterében egy, a DS differenciációt befolyásoló, újonnan leírt szabályozási mechanizmus áll (Szatmári et al. 2004 Immunity 21:95-106). Továbbá a CD1a és a PPAR γ

jelenléte nem csak a monocita-eredetű, hanem a szöveti és nyirokcsomói DS altípusok azonosítására és elválasztására is markerként használható. Ennek alapján feltételezhető, hogy a két populáció *in vitro* igazolt eltérő funkcionális aktivitása *in vivo* körülmények között is befolyásolja az immunrendszer működését.



Speciális szöveti elhelyezkedésük és migrációjuk következtében a DS-ek bármikor szembesülhetnek mikroorganizmusokkal, stressz vagy szövetkárosodást okozó hatásokkal, gyulladásos folyamatokkal és anyagcsere változásokkal. Így differenciálódásuk, aktiválódásuk, vándorlásuk és további sorsuk jelentősen függ az adott szövet állapotától és a környezeti változásoktól, melyek érzékelésére a DS-ek különböző típusú molekuláris szenzorok több típusát fejezik ki. E fehérjék közös sajátossága, hogy olyan molekuláris mintázatok felismerésére specializálódtak, melyek kórokozókban illetve stressz vagy gyulladás hatására szöveti sejtekben fejeződnek ki, vagy megváltozott anyagcsere folyamatok révén képződnek. A DS-ek molekuláris érzékelői vagy a sejt külső illetve belső membránjaiban, vagy a citoplazmában található és szerkezetük alapján eltérő molekula családokba sorolhatók. A sejtfelszíni Toll-like receptorok (TLR) és az intracelluláris Nod-like receptorok (NLR) patogénekre jellemző molekuláris mintázatokot ismernek fel, míg a RIG-like helikázok (RLH) a sejtbe jutott különleges oligonukleotidok felismerésére szakosodtak. Az NLR fehérjék részvételével kialakuló citoplazmatikus fehérje komplexek bakteriális komponenseket érzékelnek és a biológiailag aktív IL-1 β gyulladásos citokin felszabadulását teszik lehetővé, míg a RLH szenzorok virális RNS hatására I. típusú interferonok termelését indukálják. A TLR-ok mind bakteriális, mind virális komponensek felismerésére képesek és az általuk közvetített szignálok is gyulladásos citokinek termeléséhez vezetnek.

Ismert, hogy a csontvelői őssejtekből származó, így közös eredetű DS altípusok eltérhetnek abban, hogy milyen kombinációkban fejezik ki a szenzor molekulákat, ennek függvényében milyen ingerekre válaszolnak, és milyen kapcsolatokat teremtenek a környezetükkel és más sejtekkel (Benkő és mtsai. 2008 *Biol. Chem. in press*). Az is feltételezhető, hogy ennek eredményeként az egyes DS altípusok működése – funkcionális rugalmasságuktól függően – módosul. Így a különböző reakcióképességgel és funkciókkal rendelkező DS altípusok a környezeti hatások eredményeként eltérő irányokba képesek terelni az immunsejtek, köztük a sejt immunválasz kiváltásáért felelős T-limfociták funkciót.



A kutatási program fő célja a DS altípusok környezeti változásokra adott funkcionális válaszána összehasonlító vizsgálata, különös tekintettel a TLR, NLR és RLH rendszer együttműködésére. Ismeretes, hogy a DS-ek és a T-limfociták kölcsönhatása jelentősen befolyásolja az immunválasz irányultságát, amennyiben a saját szövetek védelmét szolgáló immunológiai tolerancia fennmaradását és a gyulladásos folyamatokkal kísért immunválasz kiváltását is elősegítheti. Így pl. a DS-ek és a T limfociták molekuláris párbeszéde határozza meg a kórokozók elleni védelemben elsődleges szerepet játszó megelőző oltóanyagok hatékonyságát, ugyanakkor olyan krónikus betegségek kiváltója is lehet, amelyek háttérben gyulladásos folyamatok állnak. A kutatási program távlati célja a humán DS-ek funkcionális sajátosságainak és szabályozó szerepének tervezett és célzott irányítása, amely új megelőző és terápiás eljárások tervezését és optimalizálását segítheti elő.

A Charles Simonyi Kutatói ösztöndíj támogatásával eddigi munkámhoz kapcsolódóan három új kutatási irányt szeretnék kidolgozni, melyek várható eredményei az immunválasz tervezett irányításának új lehetőségeit alapozhatják meg. Kísérleteinkben vizsgáljuk:

1) az általunk azonosított CD1a- és CD1a+ monocita eredetű dendritikus sejtek aktivációs ingerekre adott válaszát,

2) a TLR, NLR és RLH szenzorok együttműködését a DS altípusok citokin és kemokin válaszána szabályozásában, és

3) a TLR, NLR és RLH szenzorok szerepét a DS – T-sejt kapcsolat kialakításában.

Ezek a kísérleti eredmények felhasználhatók az új típusú oltóanyagok tervezéséhez, lehetőséget kínálnak hatékonyságuk fokozására és alkalmazhatók a legújabb dendritikus sejt-alapú sejterápiás eljárások hatásfokának növelésére is.

Ezúton szeretnék köszönetet mondani a Charles Simonyi Kutatói ösztöndíj kuratóriumának, hogy tudományos munkámat méltónak találta erre a komoly elismerésre. Köszönöm a Debreceni Egyetem támogató légkörét és az Immunológiai Intézet összes munkatársának részvételét és segítségét kutatómunkámban.