

MONOCITA EREDETŰ DENDRITIKUS SEJTEK DIFFERENCIÁLÓDÁSÁNAK ÉS AKTIVÁCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA

A dendritikus sejtek közé különféle eredetű és rendkívül változatos tulajdonságokkal rendelkező sejteket csoportosítanak. Közös jellemzőjük, hogy hatékonyan képesek más sejtek, elsősorban a naiv T limfociták működésének befolyásolására. Ennek megfelelően a dendritikus sejtek sajátosságai, melyek érésük és aktiválódásuk során alakulnak ki, megszabják az immunválasz további jellemzőit, irányultságát, lefolyását. Ezeknek a folyamatoknak a megfelelő ismeretében, a dendritikus sejtek fejlődésének és aktivációjának manipulálásán keresztül lehetségessé válhat az immunválasz nekünk kedvező mesterséges befolyásolása, szuppresszív vagy immunválaszt fokozó irányba terelése.

Munkacsoportunk az emberi gyulladási dendritikus sejtek egyik alcsoportja, a monocita eredetű dendritikus sejtek differenciálódását és aktiválódását vizsgálja. Monocitákból *in vitro* körülmények között megfelelő citokinek (GM-CSF és IL-4) jelenlétében néhány nap alatt dendritikus sejtek differenciálódnak. Az ilyen sztenderd körülmények között nevelt sejtek sem tekinthetők azonban homogénnek. A tapasztalatok alapján legalább kétféle alcsoportjuk jön létre a differenciáció során. A két csoport jól megkülönböztethető egymástól egy differenciációs markernek tekinthető sejt felszíni molekula, a CD1a lipid prezentáló MHC I-szerű molekula jelenléte alapján. A CD1a molekulát nem kifejező (CD1a⁻) dendritikus sejtek tulajdonságaik egy részében még közelebb állnak a monocitákhoz. A dendritikus sejt markerek megjelenése mellett részben megőrzik az éretlenebb monocitákra jellemző tulajdonságaikat is. Aktiválásuk hatására nagyobb mennyiségben termelnek gyulladásgátló IL-10 citokint. A CD1a molekulát hordozó (CD1a⁺) sejtek ezzel szemben jobban rászorgálnak a gyulladásgátló IL-10 citokint. A T sejtek fejlődését ennek megfelelően hatékonyabban polarizálják a Th1-es irányba.

Vizsgálataink alapján a monocita eredetű dendritikus sejtek differenciálódását jelentősen befolyásolhatják a környezetükben jelenlévő különféle anyagok. Ezek lehetnek lipid szerű anyagok, és különféle citokinek, de az *in vitro* sejt kultúrák médiumának tápanyag összetétele is jelentős hatással bír. A környezetükben található lipoproteinek összetevői feltételezhetően a PPAR γ sejtmag receptoron keresztül gátolhatják a CD1a⁺ sejtek keletkezését. Hisztamin jelenlétében a sejteken jelenlévő H2 receptornak köszönhetően szintén gátolódik a CD1a⁺ sejtek differenciálódása. A sejtek differenciálódását változatos autokrin hatások is befolyásolhatják. Ezek közül egy sokfunkciós antimikrobiális neuropeptid, az adrenomedullin és annak receptorának hatását vizsgáljuk az utóbbi időkben, ami szintén gátolja a CD1a⁺ sejtek differenciálódását.

A differenciáció során létrejövő CD1a⁺ és CD1a⁻ sejtek más-más mintázat felismerő receptor garnitúrával rendelkezhetnek, így más típusú ingerek hatására képesek aktiválódni is. Kimutattuk, hogy a CD1a⁺ dendritikus sejtek rendelkeznek intracelluláris vírus szenzor RIG-szerű helikázokkal (RIG-I, MDA5), ezek emiatt sokkal hatékonyabban aktiválódnak vírusok, vagy virális nukleinsav mimetikumok (polyI:C) jelenlétében.

Megfigyeltük, hogy még a leg sztenderdizáltabb eljárások követése mellett is rendkívül eltérő lehet, hogy különböző személyek monocitáiból milyen arányban sikerül létrehozni CD1a⁺ dendritikus sejtet. Az általunk használt sztenderd szérumentes AIM-V médium jelenlétében, a vizsgált személyek monocitái átlagosan 45% arányban differenciálódnak CD1a⁺ dendritikus sejtékké, és ez nagy varianciát mutat különböző személyek összehasonlításakor. Az erre magyarázatot adó különféle lehetőség között felmerülhet a vizsgált személyekből származó monociták epigenetikai befolyásoltsága is, amit mostanában helyeztünk vizsgálataink előterébe.