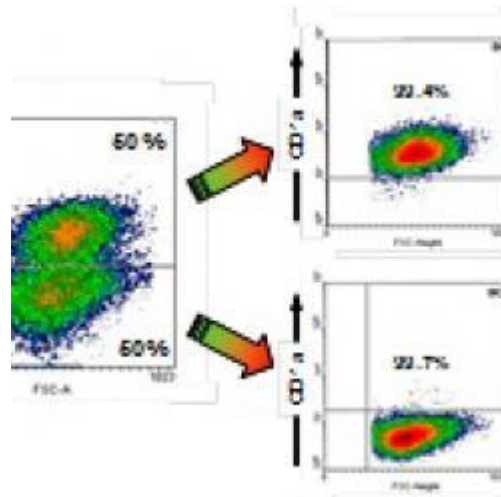


A MONOCITA EREDETŰ DENDRITIKUS SEJTEK DIFFERENCIÁCIÓJA

Résztvevők: Réthi Bence, Varga Rita Éva, Nagyné Kovács Erzsébet, Rajnavölgyi Éva PhD
Kollaborációs partnerek: Szatmári István, Nagy László, Fésüs László,
Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
Varga Zoltán, Panyi György, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
Dezső Balázs, Patológiai Intézet
Pfliegler György, II. Belklinika
Maródi László, Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék

A tímuszból folyamatosan kilépő naiv T-limfociták fejlődésében és aktiválásában nélkülözhetetlenek a hivatásos antigén bemutató sejtek (APS). Ezek közül különösen jelentősek a konvencionális dendritikus sejtek (DS), melyek a perifériás szövetekben letelepedve folyamatosan mintát vesznek környezetükből, majd az őket ért ingerek hatására a környező nyirokcsomókba vándorolnak, ahol az antigén specifikus T-sejtekkel kapcsolatot teremtve aktiválják azokat. Az emberi vérben keringő számos fehérvérsejt közül a monociták viszonylag nagy mennyiségben, de átmeneti sejttypusként vannak jelen. Különböző hatásokra in vivo és laboratóriumi körülmények között granulocita-monocita kolóniasztimuláló faktor (GM-CSF) és interleukin-4 (IL-4) hatására DS-ekké differenciálódnak. A képződő DS populáció azonban nem homogén, így pl. a glikolipid antigének prezentációjában fontos szerepet játszó CD1 molekulacsalád tagjainak kifejeződésében jelentősen eltérnek egymástól. Eredményeink szerint a CD1a DS marker kifejeződése alapján a monocita eredetű DS-ek két altípusa különböztethető meg, melyek sejtszeparáló áramlási citométer segítségével CD1a+ és CD1a- populációkra választhatók szét (1. ábra).



Megfigyeléseink szerint a különböző egyedekből származó vér monocitákból képződő DS-ekben a CD1a- és CD1a+ sejtek aránya jelentős egyedi eltéréseket mutat, ami azonban emberi szérum vagy szérum lipidek hozzáadásával módosítható. Kollaborációs munka keretében kimutattuk, hogy a nukleáris hormon receptorok családjába tartozó Peroxisome Proliferator Activator Receptor (PPAR?) szerepet játszik a monocita eredetű DS-ek differenciációjában és a különböző típusú CD1 molekulák kifejeződésének szabályozásában. A **PPAR?** receptor már a citokinek által indukált DS differenciáció korai szakaszában, a CD1a molekula kifejeződése előtt megjelenik és eredményeink szerint a differenciálódó sejtekben elősegíti és fenntartja a CD1a- állapotot, miközben gátolja a CD1a+ sejtekké történő további differenciációt. A lipid ligandumok jelenlététől függő **PPAR?** expresszió és aktivitás csökkenésével azonban a CD1a-

sejtek CD1a⁺ sejtekké differenciálódnak. A CD1a molekulát kifejező sejtek differenciálódási folyamata tehát egyirányú, így a CD1a⁻ sejtekből további CD1a⁺ sejtek képződhetnek, de fordítva nem. Amennyiben a monocita eredetű DS differenciáció során szintetikus **PPAR γ** agonista, a rosiglitazon (RSG) jelenlétével biztosítjuk a magreceptor aktivitását, a képződő DS-ek fenntartják a monocitákra jellemző CD1d molekulák kifejezésének képességét is. Az így előállított DS-ek a CD1d molekulák által megkötött glikolipid ligandumok jelenlétében hatékonyan képesek aktiválni az invariáns T-sejt receptorral rendelkező természetes ölösejtek (iNKT) osztódását és működését. A két DS populáció funkcionális sajátágaiban lényegesen eltér egymástól. A CD1a⁻ sejtek hatékonyabban kebelezik be a környezetükben előforduló oldott és különösen a részecske természetű anyagokat, mint a CD1a⁺ DS-ek. A két monocita eredetű DS altípus közti fenotípusos és ezzel összefüggő funkcionális eltéréseket génexpressziós vizsgálatokkal, kiterjedt monoklonális ellenanyag panel segítségével fehérje szinten, és in vitro funkcionális vizsgálatokkal is jellemeztük. Az elmúlt évek során folyamatosan bővülő ellenanyag készlet kollaborációs munkáink kapcsán is jelentős szerepet kapott, lehetőséget nyújtva a rutin diagnosztikába még nem bevezetett speciális vizsgálatok elvégzésére.