



# Extracelluláris vezikulák kölcsönhatása a komplementrendszerrel

MedInProt Konferencia  
2014. október 4.



**Józsi Mihály**  
MTA-ELTE „Lendület“ Komplement Kutatócsoport  
ELTE Immunológiai Tanszék



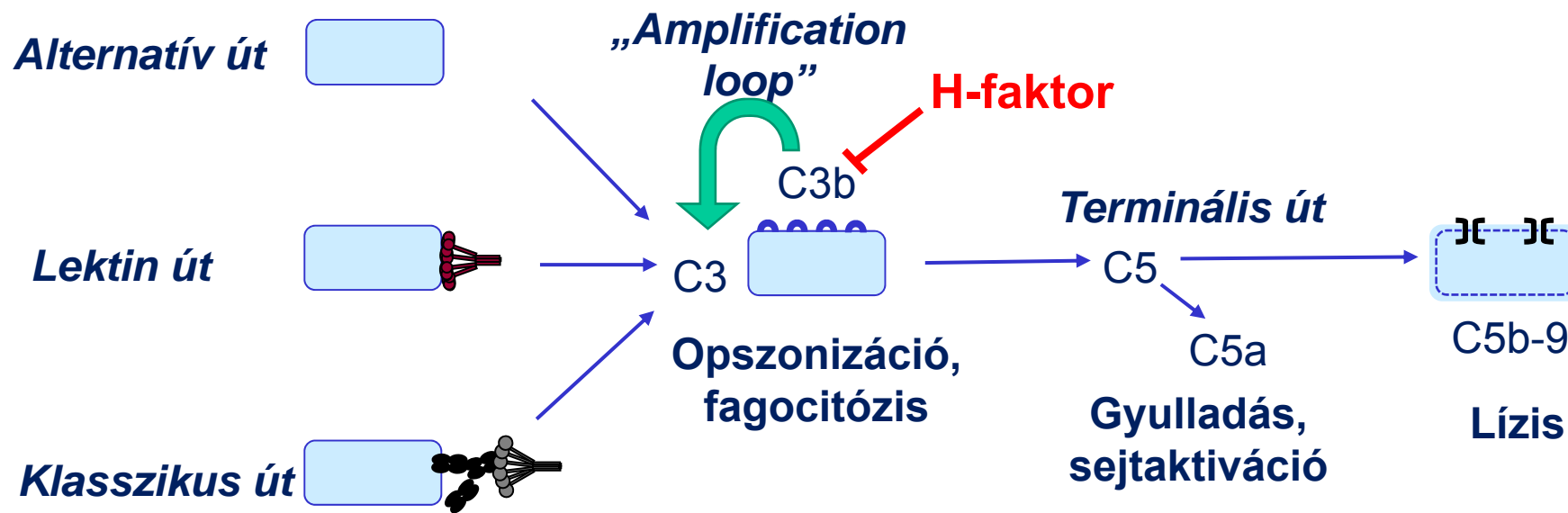
**Buzás Edit**  
Semmelweis Egyetem  
Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet



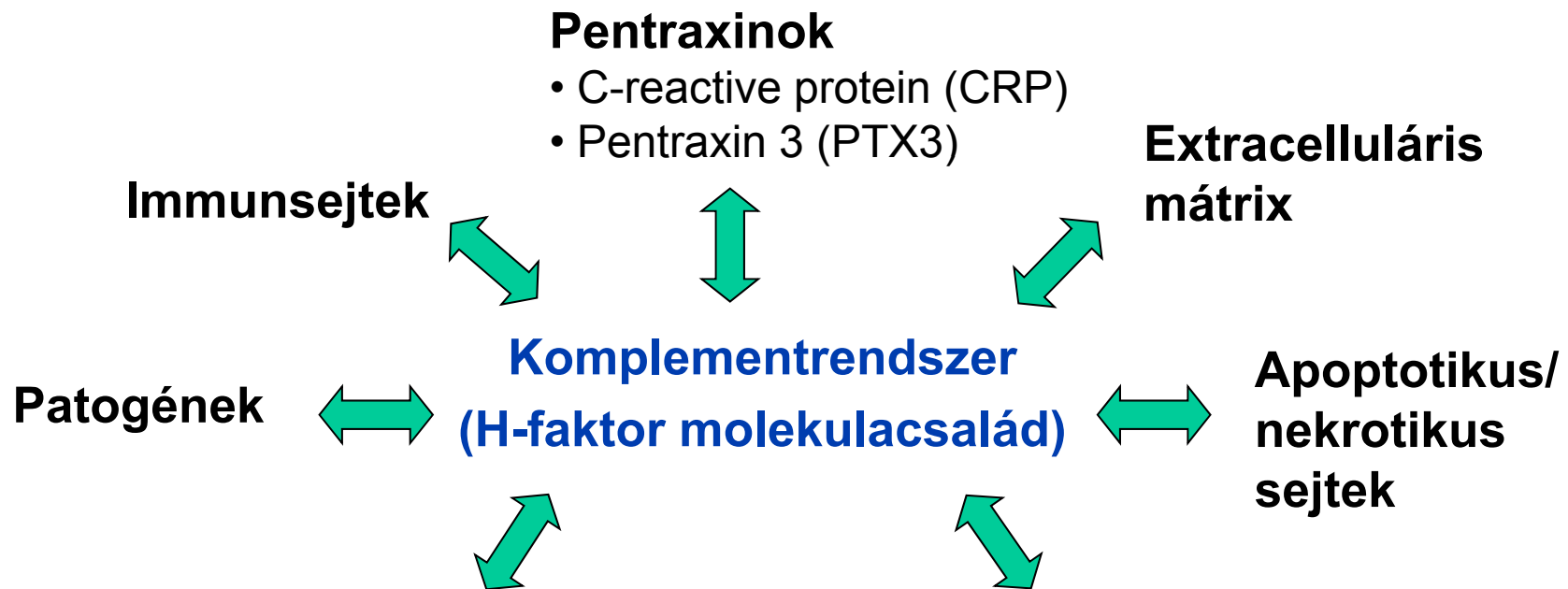
# A komplementrendszer

- **több, mint 40 komponense ismert:**
  - **oldékony faktorok**
  - **szabályozó molekulák (oldékony és membrán-kötött)**
  - **receptorok**
- **a veleszületett immunitás fontos része**
- **inaktívan testszerte jelen van a testfolyadékokban**
- **lépésről lépésre aktiválódik (kaszád)**

# A komplementrendszer



# MTA-ELTE „Lendület“ Komplement Kutatócsoport



Funkciók

Patológia

## Autoimmunitás

anti-komplement autoantitestek

- diagnosztika (aHUS, DDD)
- epitóp térképezés
- funkcionális jellemzés

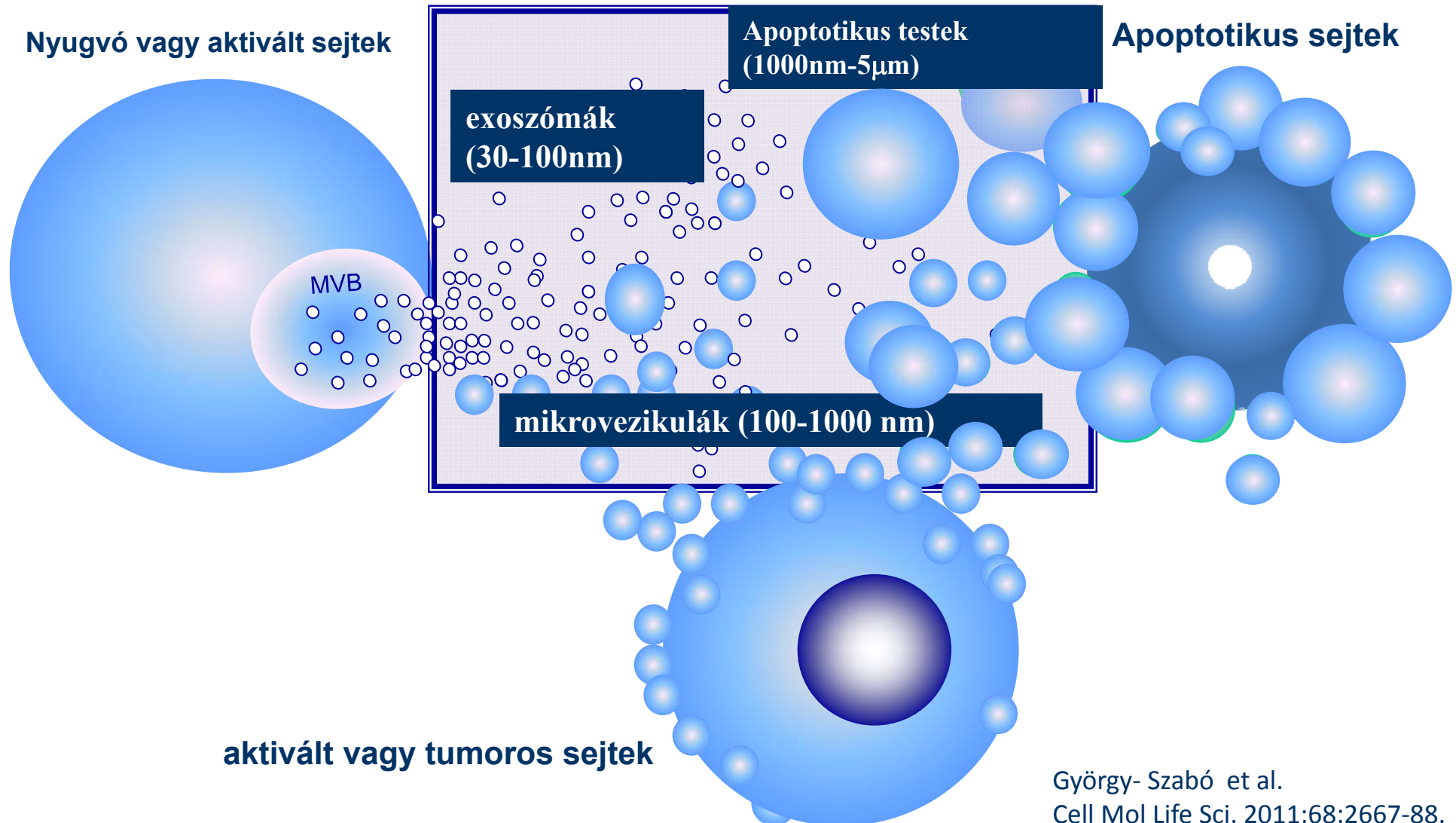
## Betegségek

- atípusos hemolitikus urémiás szindróma – aHUS
- dense deposit disease – DDD
- időskori makuladegeneráció (AMD)

Józsi et al., Blood (2007), 110:1516-8.  
Józsi et al., Blood (2008), 111:1512-4.  
Strobel et al., Kidney Int. (2011), 80:397-404.  
Kopp et al., J Immunol. (2012), 189:1858-67.

Józsi et al., J Am Soc Nephrol. (2006), 17:170-7.  
Józsi and Zipfel, Trends Immunol. (2008), 29:380-7.  
Losse et al., J Immunol. (2010), 184:912-21.  
Hebecker et al., J Immunol. (2013), 191:912-21.

# EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK



# A Semmelweis Egyetem kutatócsoportjának extracelluláris vezikula témában megjelent közleményei

Elsőként hívták fel a figyelmet arra, hogy a mikrovezikulák számos biofizikai paraméterüket tekintve átfedést mutatnak fehérje aggregátumokkal, pl. az immunkomplexekkel

- fényszórás
- méreteloszlás
- ülepedés

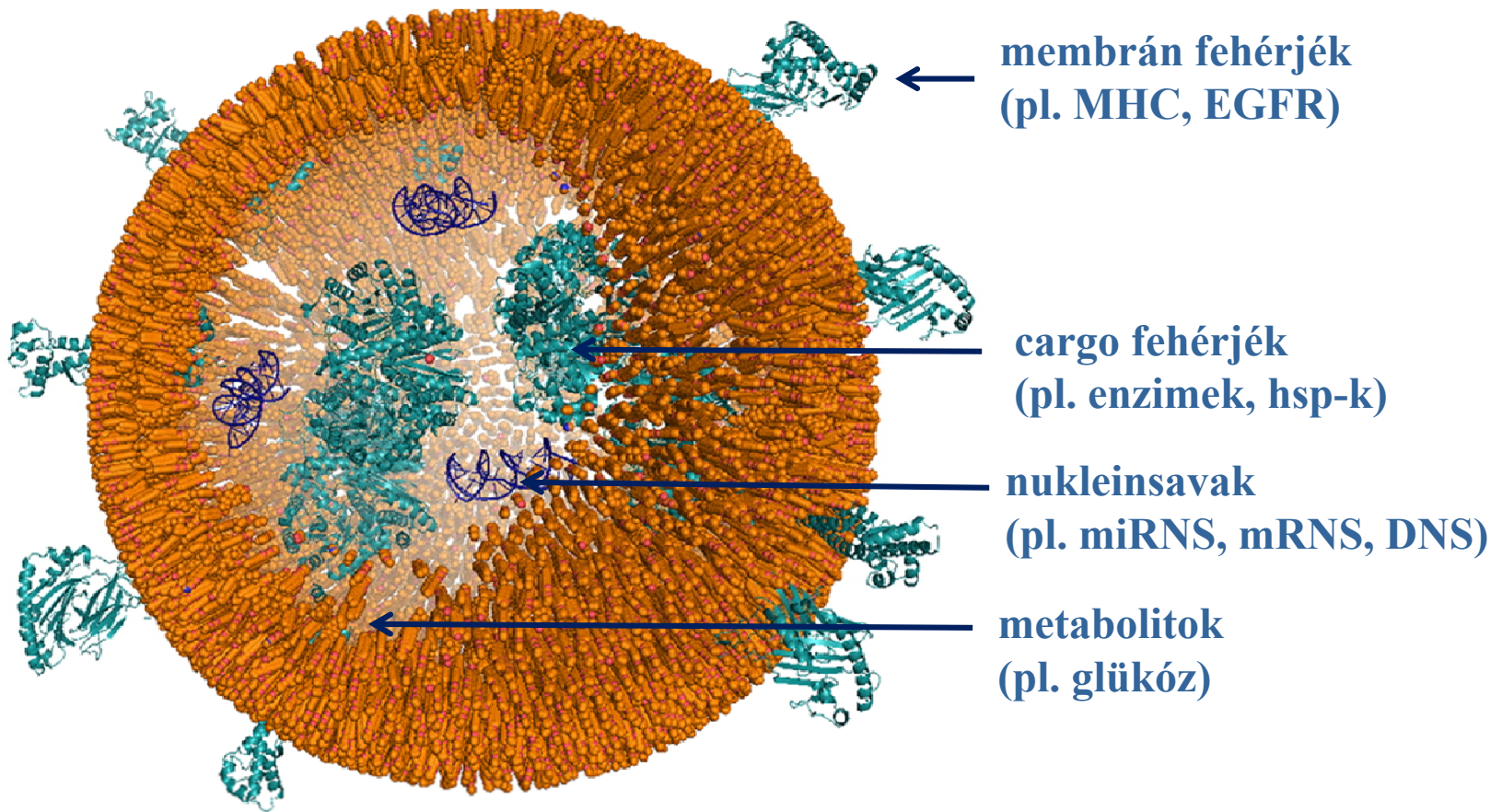
(György *et al.* *Blood*, 2011;117:e39-48.)



Ha az extracelluláris vezikula preparátumokban jelen lehetnek immunkomplexek is (melyek kötik a komplementet), akkor az extracelluláris vezikulák komplement kötése újrapvizsgálandó.

*Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:356-64.  
*Cell Mol Life Sci.* 2014;71:4055-67.  
*J Mol Cell Cardiol.* 2014 ;68:75-8.  
*Thromb Res.* 2014;133:285-92  
*Sensors and Actuators B: Chemical.* 2013; 188:697-701  
*J Extracell Vesicles.* 2013; 12;2.  
*Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2013;3:91-96.  
*J Extracell Vesicles.* 2013 ; 27;2.  
*Blood.* 2013 ;121:510-8.  
*Immunol Lett.* 2013;149:71-6.  
*PLoS Biol.* 2012;10:e1001450.  
*PLoS One.* 2012; 7: e49726.  
*Cell Mol Life Sci.* 2011;68:2667-88.  
*Adv Exp Med Biol.* 2011;714:183-99.  
*J Proteomics.* 2011;74:2025-33.  
*Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79:213-23.  
*Blood.* 2011;117:e39-48.  
*Immunol Lett.* 2010;128:124-30.  
*Inflamm Res.* 2009;58:1-8.  
*Placenta.* 2008;29:826-32.

# Extracelluláris vezikulák



Szabó G. Tamás (theoretical model, PyMOL)



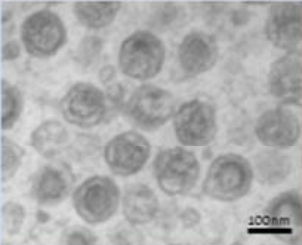
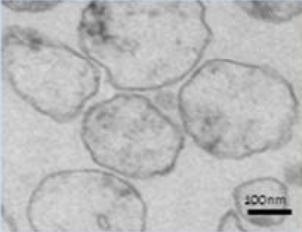
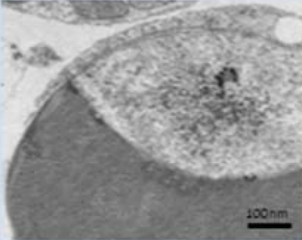
## A szinergia projekt célkitűzései

A sejtek által kibocsátott, gyulladásos folyamatokban szerepet játszó extracelluláris vezikulák a véráramba, szövetközi térbe kerülve találkoznak az immunrendszer egyik fontos veleszületett elemével, a komplementrendszerrel.

- **Az egyes vezikula típusok aktiválnak-e komplementet ?**
- **Milyen komplement fehérjéket kötnek a vezikulák ?**
- **A komplementfehérjéknek az extracelluláris vezikulák felszínéhez történő kötődése milyen funkcionális következménnyel jár, pl. gyulladásos tünetek kialakulása szempontjából ?**

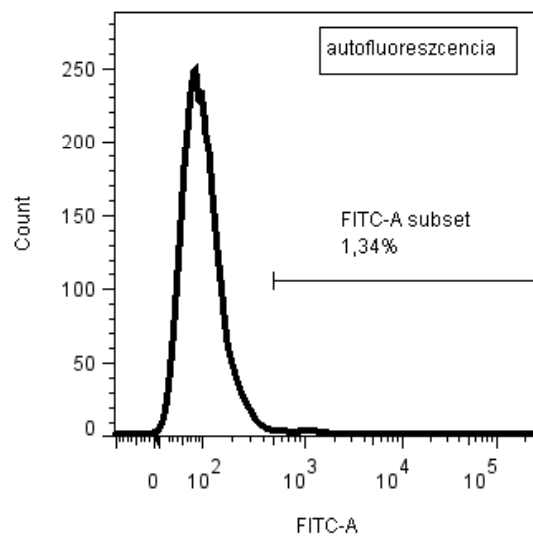


# Extracelluláris vezikulák

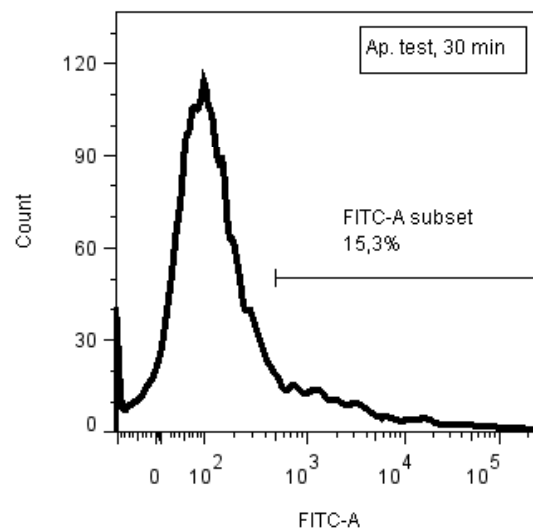
Extracelluláris vezikula típusok	tEM kép	Kölcsönhatás komplement- és komplementszabályozó fehérjékkel
<b>Exoszóma</b> (30-120 nm)		<b>C1, C3, H-faktor, CD46, CD55, CD59 és immunkomplexek interaktomikai kapcsolatai</b>
<b>Mikrovezikula</b> (100-1000 nm)		
<b>Apoptotikus vezikula</b> (100-5000 nm)		

# Apoptotikus tesztek: kötődés U937 sejtekhez

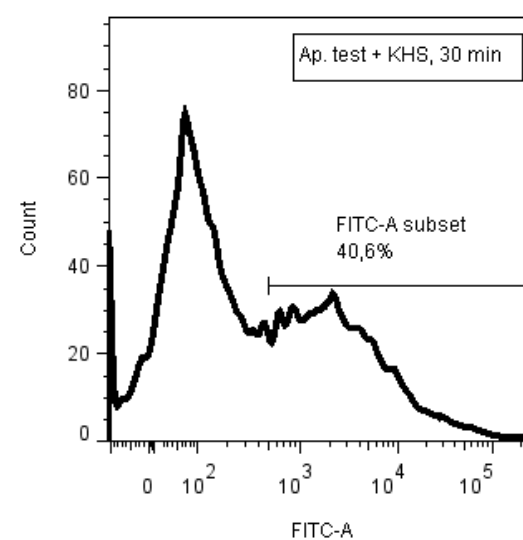
(előzetes eredmények)



**sejtek  
vezikulák nélkül**



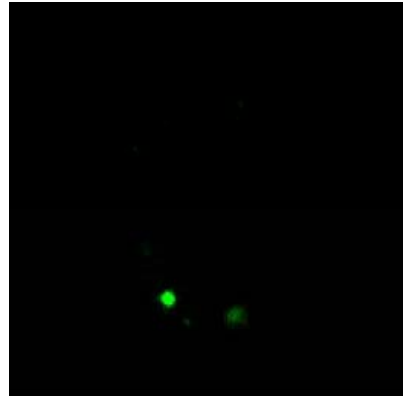
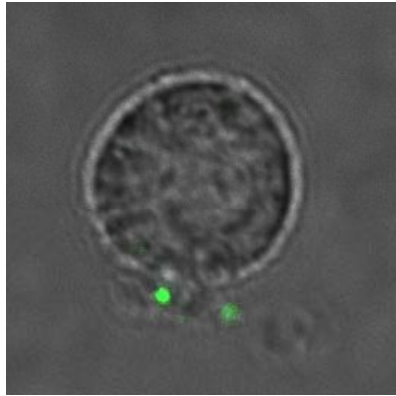
**sejtek  
jelölt vezikulákkal**



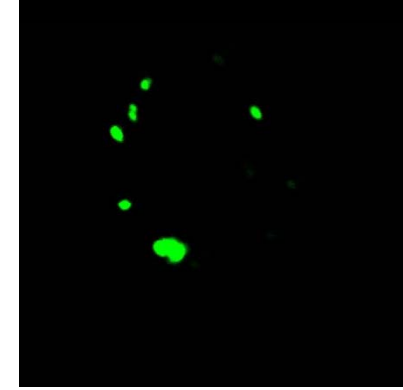
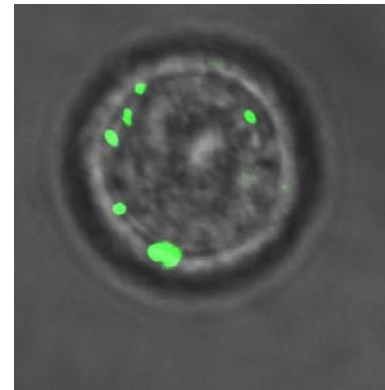
**sejtek szérumkezelt,  
jelölt vezikulákkal**

# Mikrovezikulák: kötődés U937 sejtekhez

(előzetes eredmények)



szérum kezelés nélkül



30-min szérum kezelés után