

# Egy újonnan felfedezett gyulladáskeltő folyamat nyomában

Gál Péter, Cervenak László, Pál Gábor



Gál Péter  
MTA TTK Enzimológiai Intézet

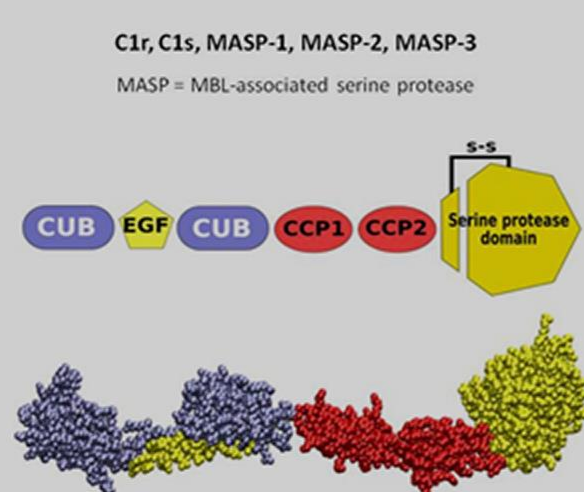


Munkacsoportom fő kutatási témája, a természetes immunválaszban kulcsszerepet játszó proteolitikus kaskád, a komplementrendszer szerkezeti biokémiájának, aktiválódási mechanizmusának és élettani szerepének vizsgálata.

Elsősorban a kaskád beindításában szerepet játszó szerin proteáz enzimeket vizsgáljuk (ábra). A világon elsőként állítottuk elő a komplement-aktiválás lektin útjának indító enzimeit (MASP-1 és MASP-2) rekombináns úton, tiszta formában és olyan mennyiségben, hogy az szerkezeti és funkcionális vizsgálatokat is lehetővé tett.

Meghatároztuk a proteázok térszerkezetét zimogén és aktív formában, üresen vagy enzim-szubsztrát komplexben.

A korai komplement proteázok doménszerkezete



Tisztáztuk a kaskádreakció első enzimátikus lépésének, az autoaktiválódásnak, a pontos mechanizmusát.

Pál Gábor és Cervenak László kutatócsoportjával külön-külön már régebb óta együttműködök, azonban a Szinergia program tette lehetővé, hogy a három laboratórium egyesítse erejét az új gyulladáskeltő folyamat mechanizmusának és fiziológiai jelentőségének tisztázására.

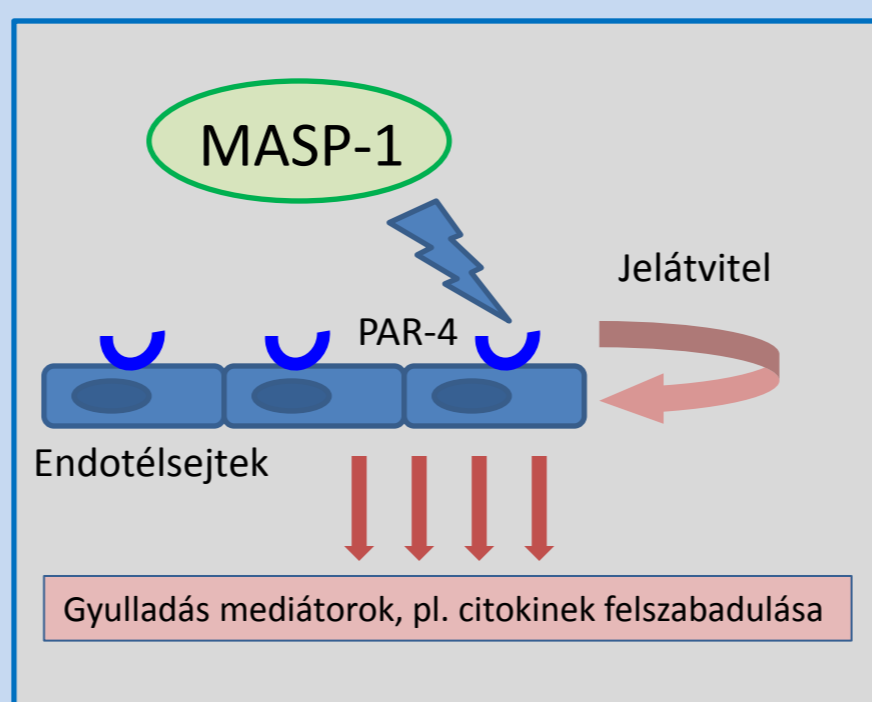


Cervenak László  
Semmelweis Egyetem,  
III. Sz. Belgyógyászati Klinika



Több mint 10 éve foglalkozom az ereinket belülről borító endotélsejtek immunológiai és gyulladásbiológiai sajátosságaival. Ehhez kétféle megközelítést alkalmazunk munkacsoportomban, egyrészt *in vitro* endotélsejt modellrendszer segítségével vizsgáljuk a sejtek reakcióját a gyulladásban kulcsszerepet játszó faktorok hatására, másrészt klinikusokkal való szoros kollaboráció keretében betegek vérplazmájában elemezzük az endotélsejt aktivációra ill. károsodásra utaló jeleket.

Gál Péter munkacsoportjával kollaborációban kimutattuk, hogy a komplement lektin útjának szerin proteáz enzime, a MASP-1 direkt módon képes az endotélsejtekben gyulladásos fenotípust kialakítani a PAR-4 receptoron keresztül (ábra).



A Szinergia program során a feladatomban az, hogy endotélsejt modellrendszerben feltérképezem a MASP-1 pontos hatásmechanizmusát, valamint az új, Pál Gábor és Gál Péter által kifejlesztett specifikus MASP-1 inhibitorok gátlóképességét sejtes közegben, a fiziológiához közeli körülmények között is megvizsgáljam.



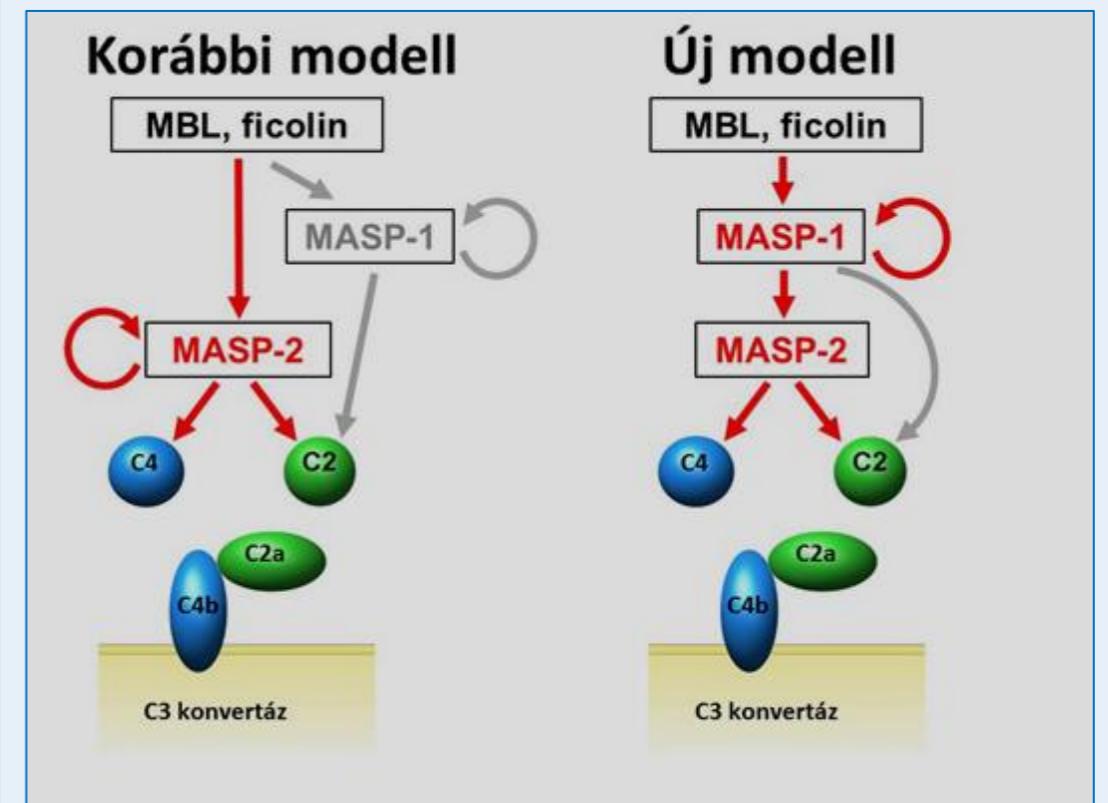
Pál Gábor  
ELTE TTK Biológiai Intézet  
Biokémiai Tanszék



Fő kutatási területem a fehérje-fehérje kölcsönhatások törvényszerűségeinek feltárása és új kölcsönhatások létrehozása irányított fehérje-evolúcióval, célzott mutagenézissel és biofizikai mérési eljárásokkal.

Gál Péterrel együttműködésben laboratóriumom új típusú gátlószereket fejlesztett ki a komplementrendszer lektin útjának proteázai ellen.

A MASP-1 és MASP-2 inhibitorok segítségével korrigáltuk a lektin út aktiválódás korábban téves tankönyvi modelljét igazolva, hogy a MASP-1 nem mellék-, hanem főszereppel bír (ábra).



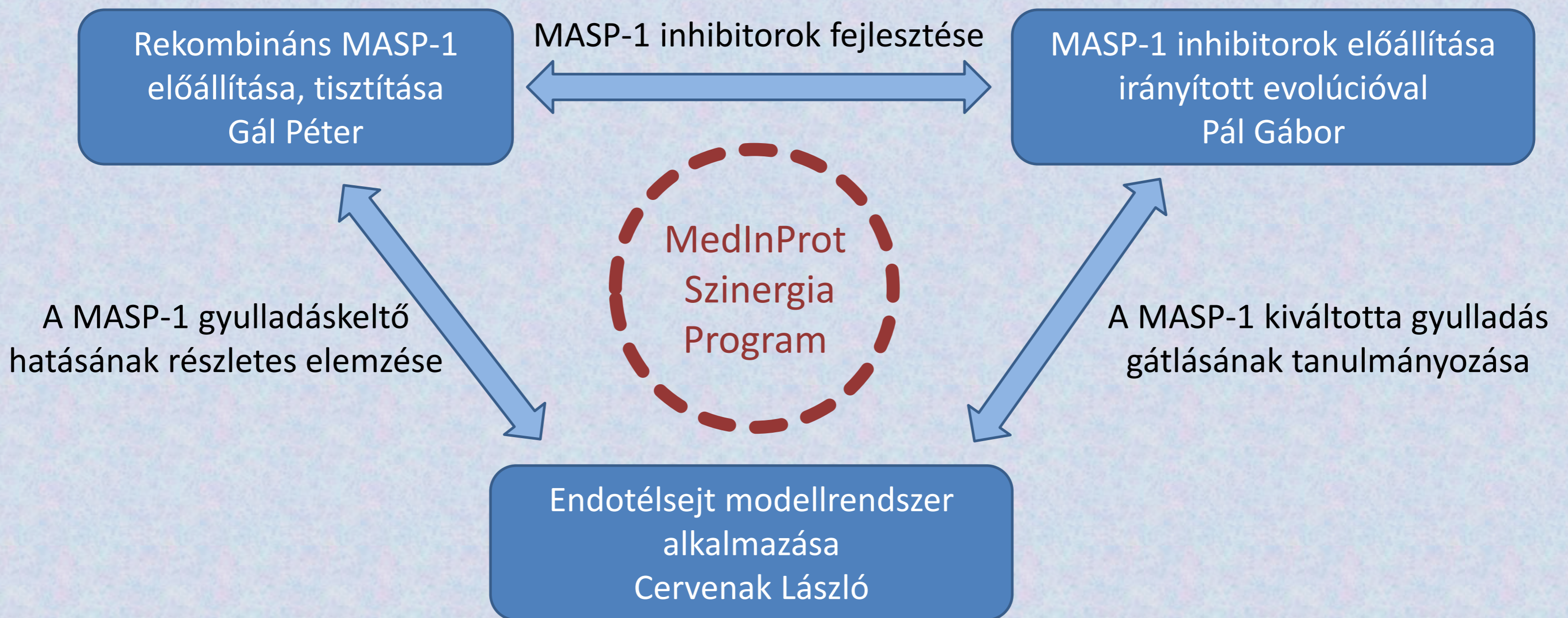
Ezek az inhibitorok mechanizmus alapú terápiás szerek kiindulópontjai a szívinfarktus és a szélütés kezelésében.

Ebben a közös projektben a célom az, hogy olyan MASP-1 inhibitorot biztosítsak a kutatásaink számára, amellyel tökéletesen gátlható a MASP-1 sejtszintű gyulladáskeltése.

A gyulladásos megbetegedések súlyos egészségügyi problémát jelentenek, kezelésükre sok esetben nem áll rendelkezésre megfelelő terápia. Ennek oka, hogy sokszor nem ismerjük a gyulladás kialakulásának pontos mechanizmusát és a potenciális gyógyszer-célpont molekulákat.

Projektünk fő célja, hogy az általunk felfedezett új, potenciálisan jelentős gyulladáskeltő mechanizmust mind alaposabban feltárjuk. Kimutattuk, hogy a vérben található MASP-1 proteáz, a komplementrendszer lektin útjának indító enzime sejt felszíni proteáz-aktivált receptorokat (PAR) hasítva képes endotélsejteket aktiválni.

A szinergia program keretén belül közös erőfeszítéseket teszünk az általunk azonosított gyulladáskeltő folyamat mind alaposabb feltárására, és a már szintén említett, általunk kifejlesztett inhibitorral történő gátlására. Fő kérdésünk, hogy vajon az említett jelátviteli folyamat révén megváltozik-e az endotélsejtek adhéziós-molekula mintázata. Ez ugyanis előfeltétele annak, hogy a gyulladásban résztvevő fehérvérsejtek kilépjenek az érpályából. Ehhez kapcsolódva azt is vizsgáljuk, hogy a MASP-1-aktivált endotélsejtek és a neutrofil granulociták között kialakul-e megfelelő erősségű, extravazációt lehetővé tevő adhézió. Ezekkel a kutatásokkal egyfelől alapvető tudományos kérdésekre keresünk válaszokat, másfelől új terápiás utakat igyekszünk kidolgozni.



MedInProt 2014