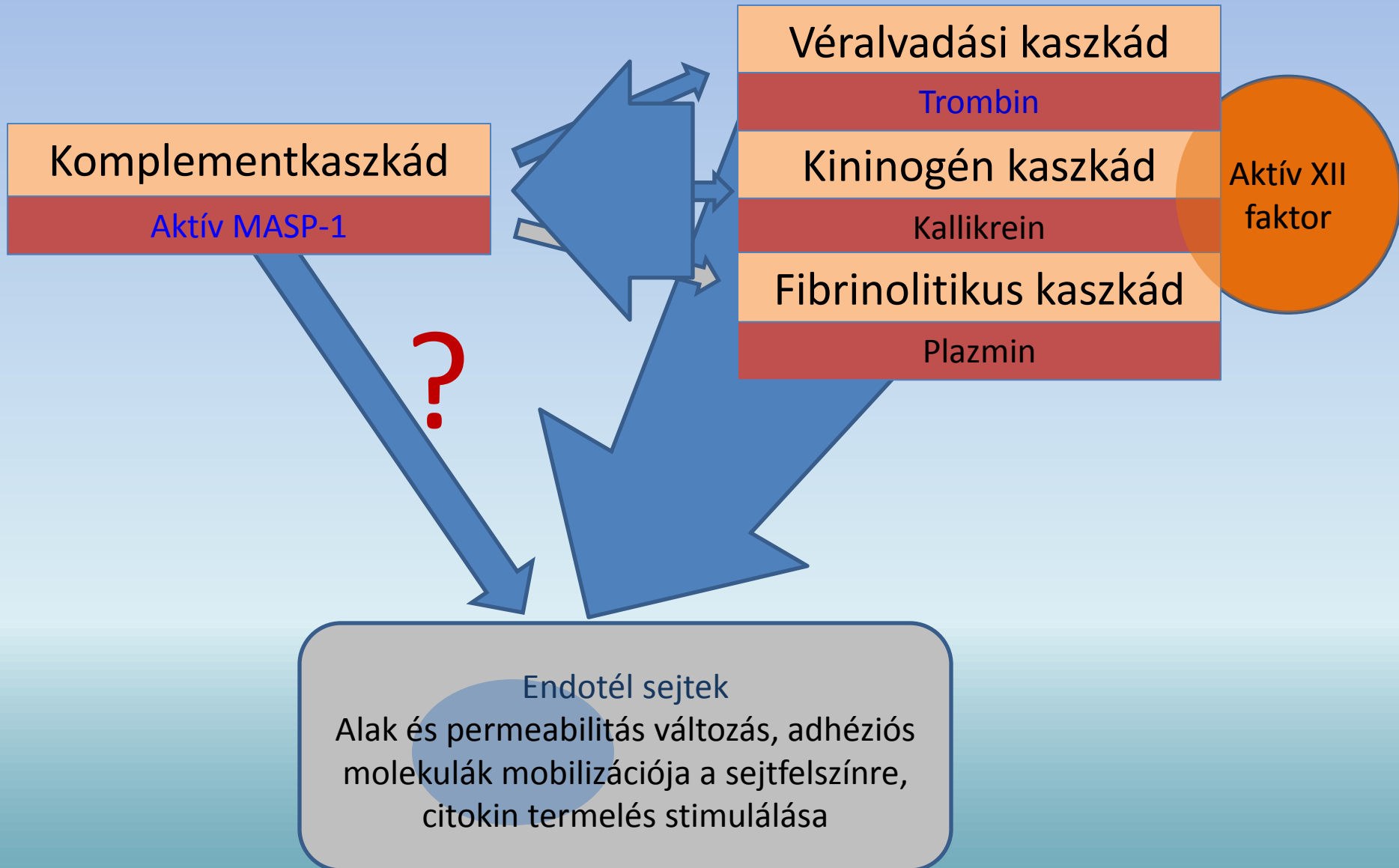


# Egy újonnan felfedezett gyulladáskeltő folyamat nyomában

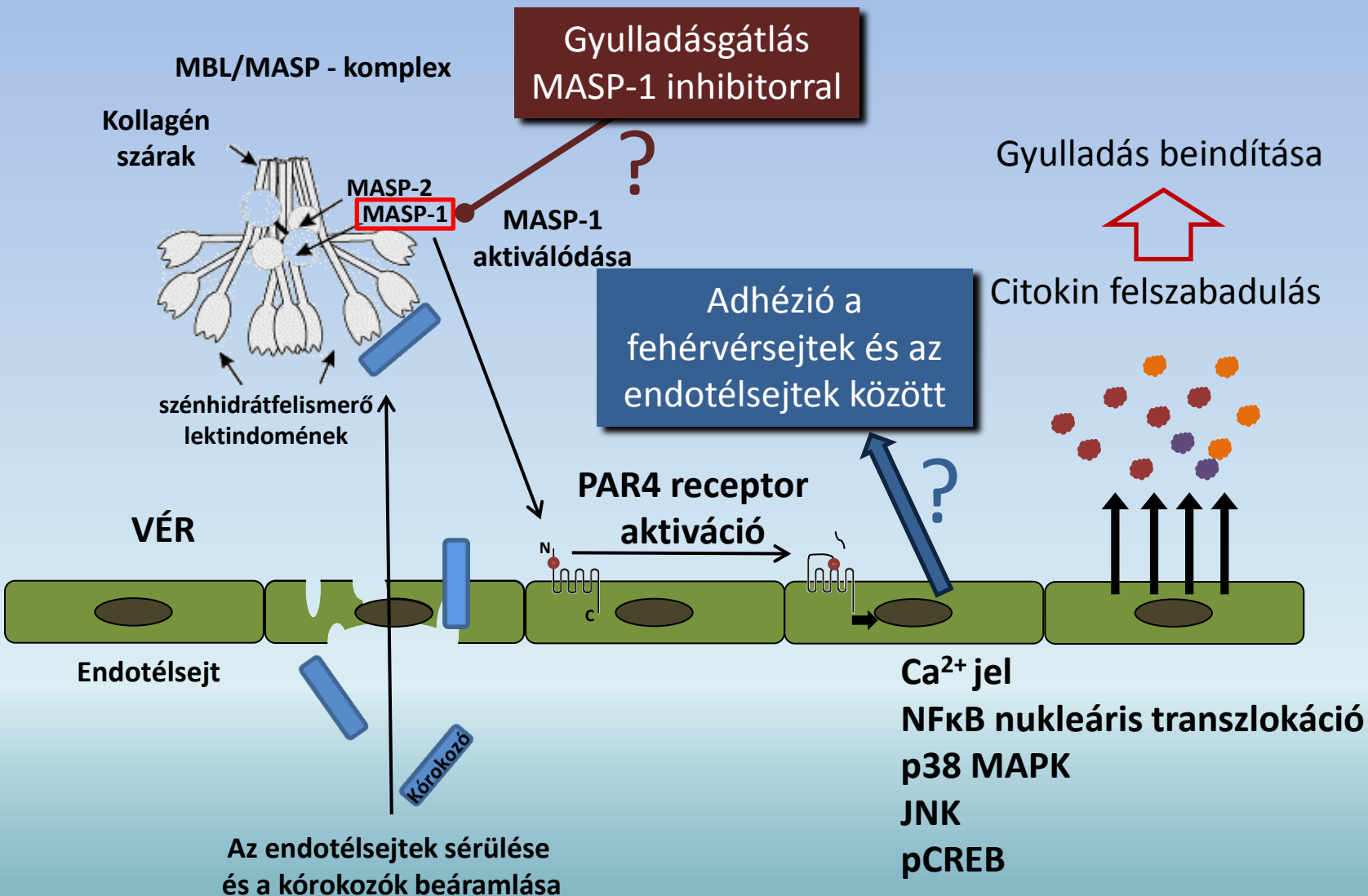
Gál Péter, Cervenak László, Pál Gábor



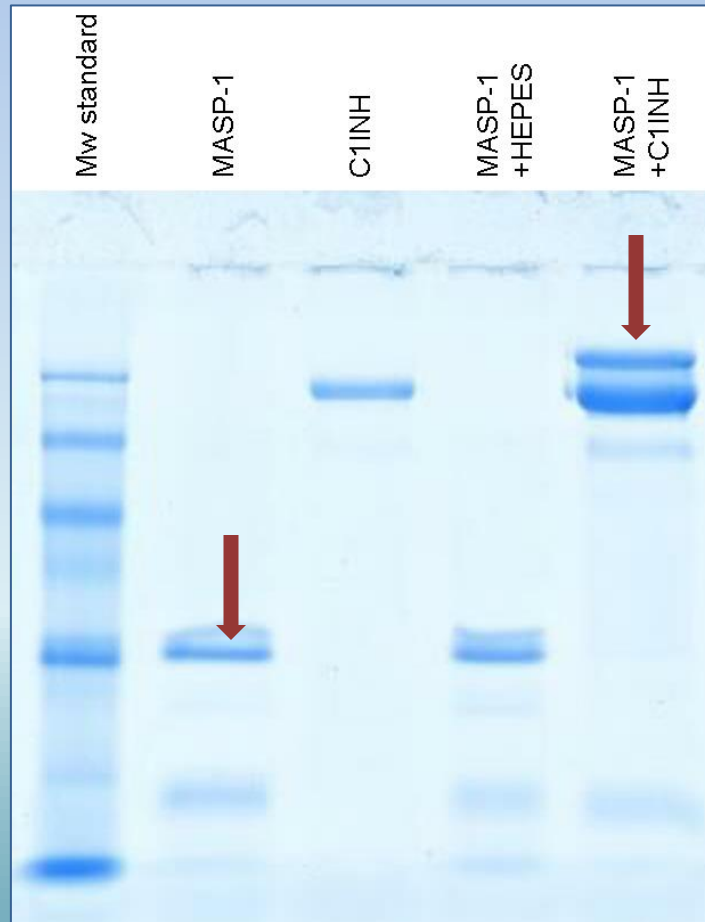
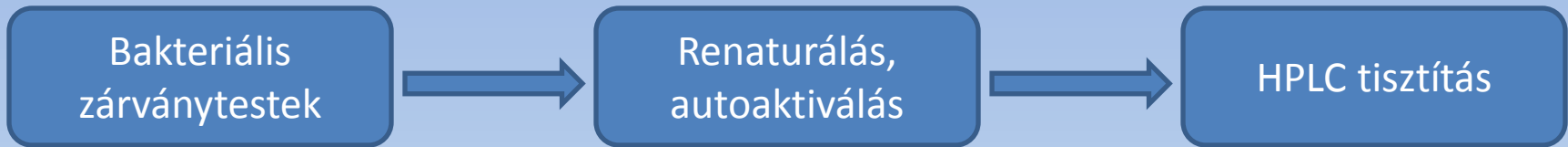
# A vérplazma proteolitikus kaszkádjai egymást és sejteket is képesek aktiválni



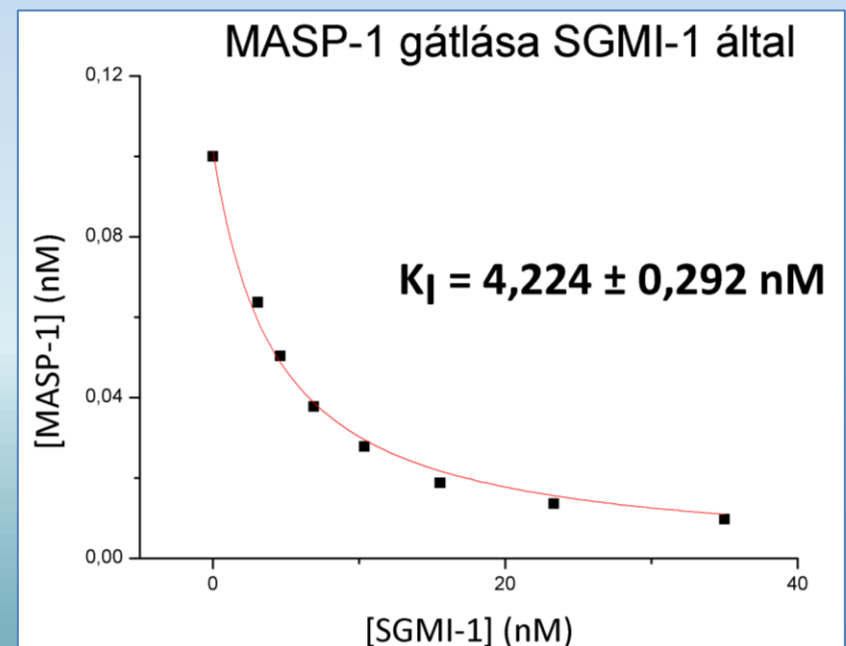
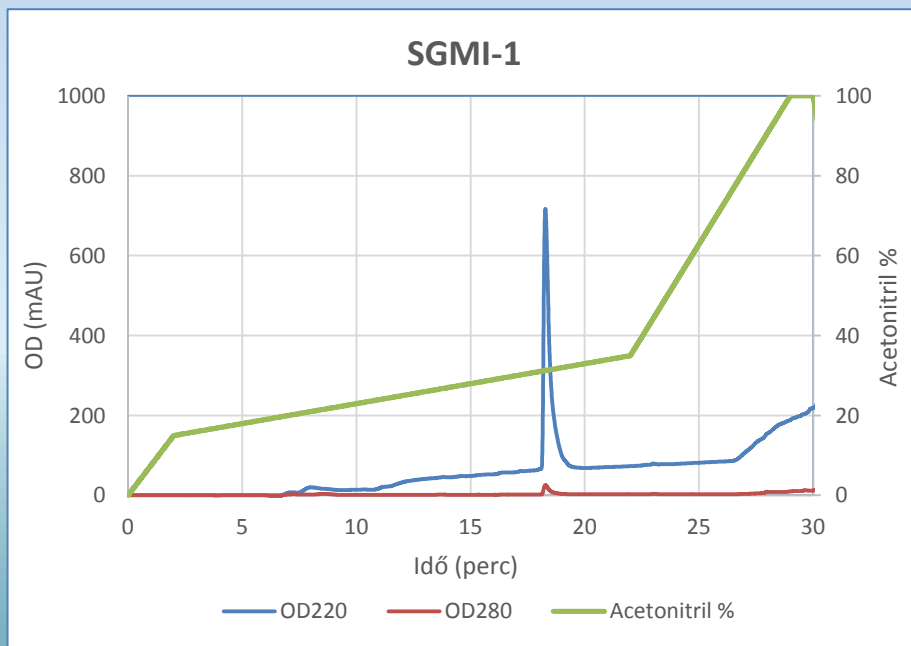
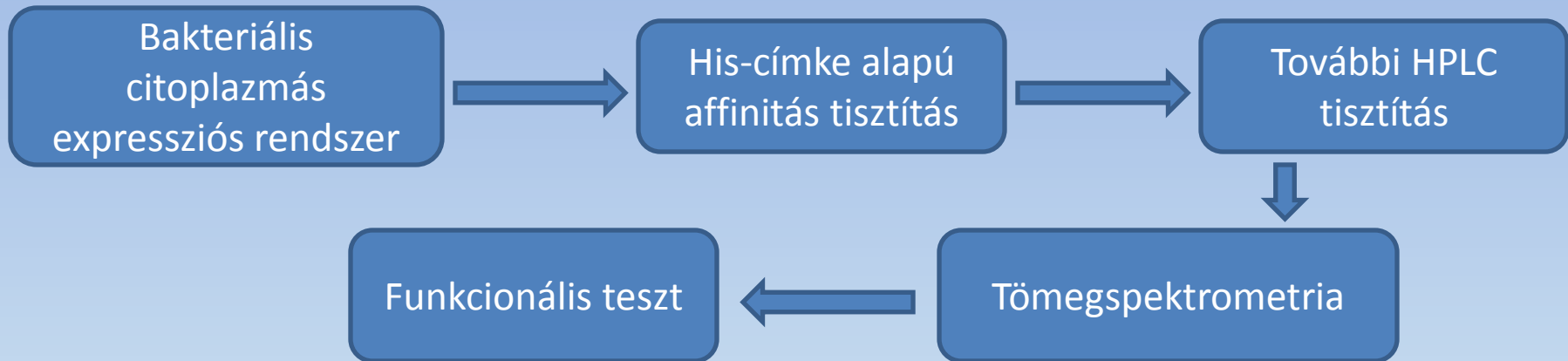
# A MASP-1 hatása az endotélsejtekre



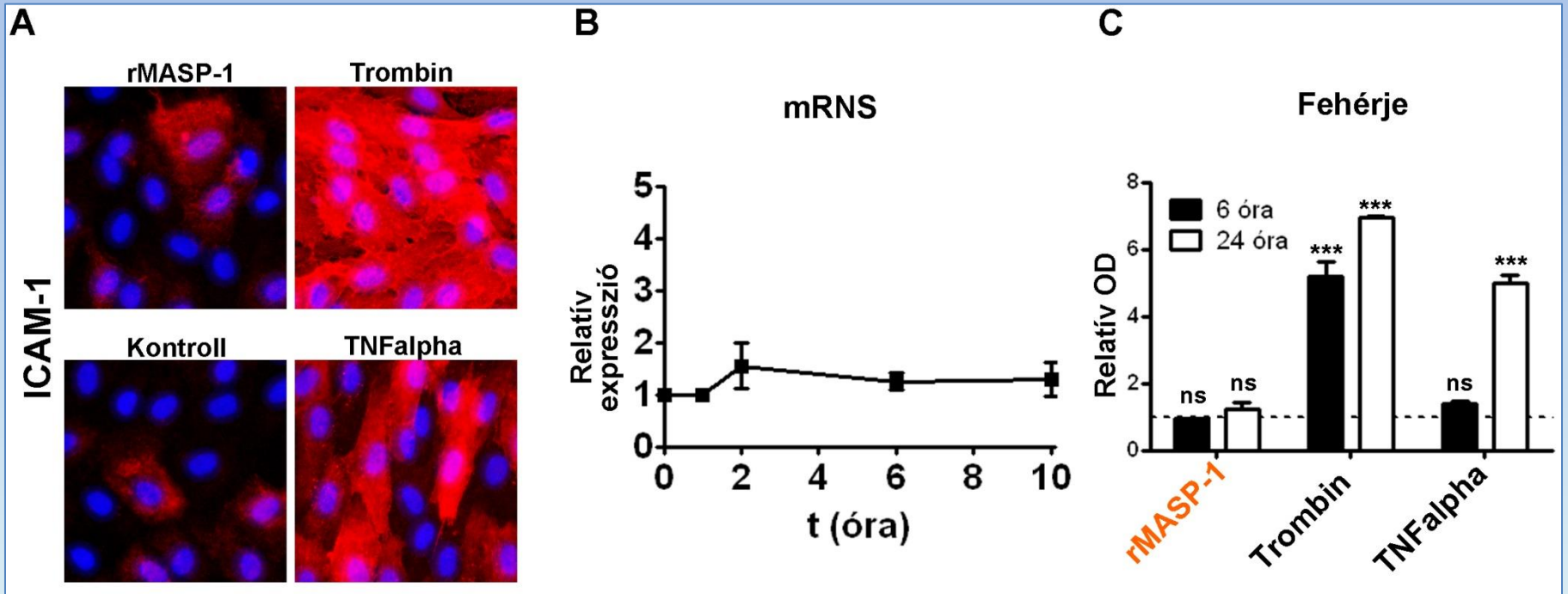
# A rekombináns MASP-1 fragmentum előállítása



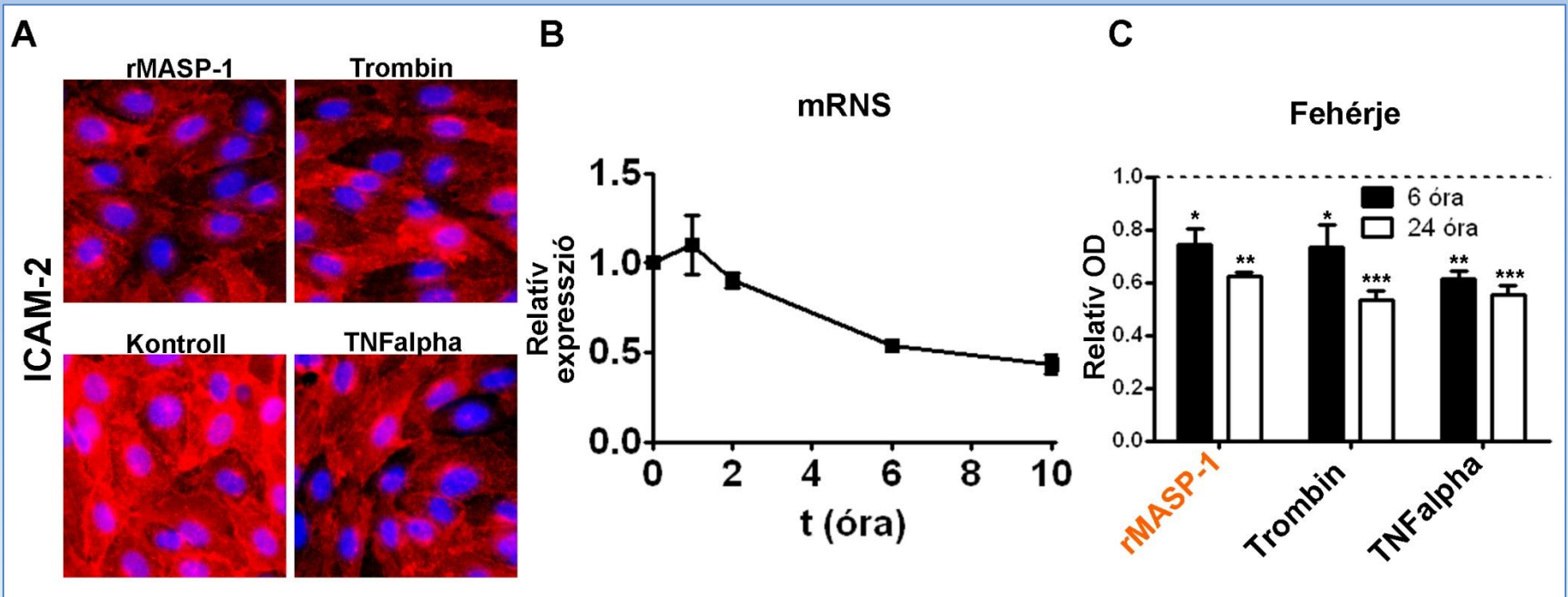
# A MASP-1 inhibitor (SGMI-1) előállítása



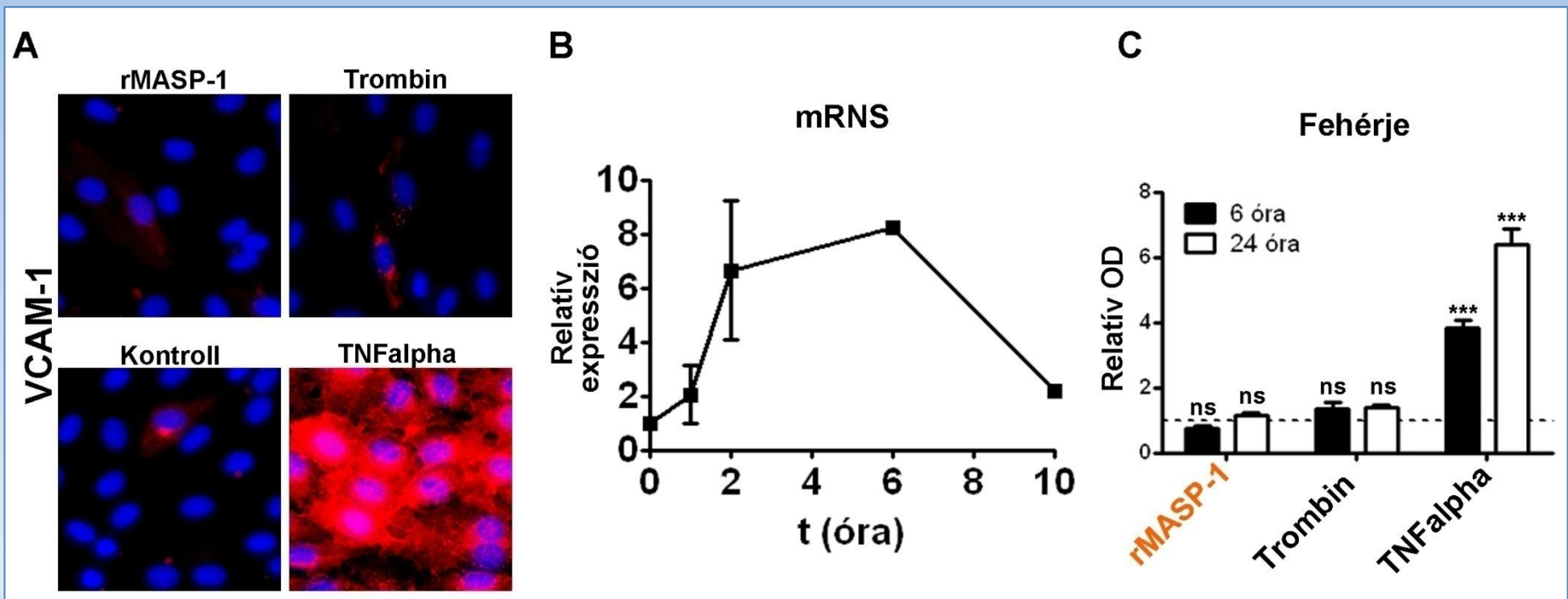
# ICAM-1 expresszió



# ICAM-2 expresszió

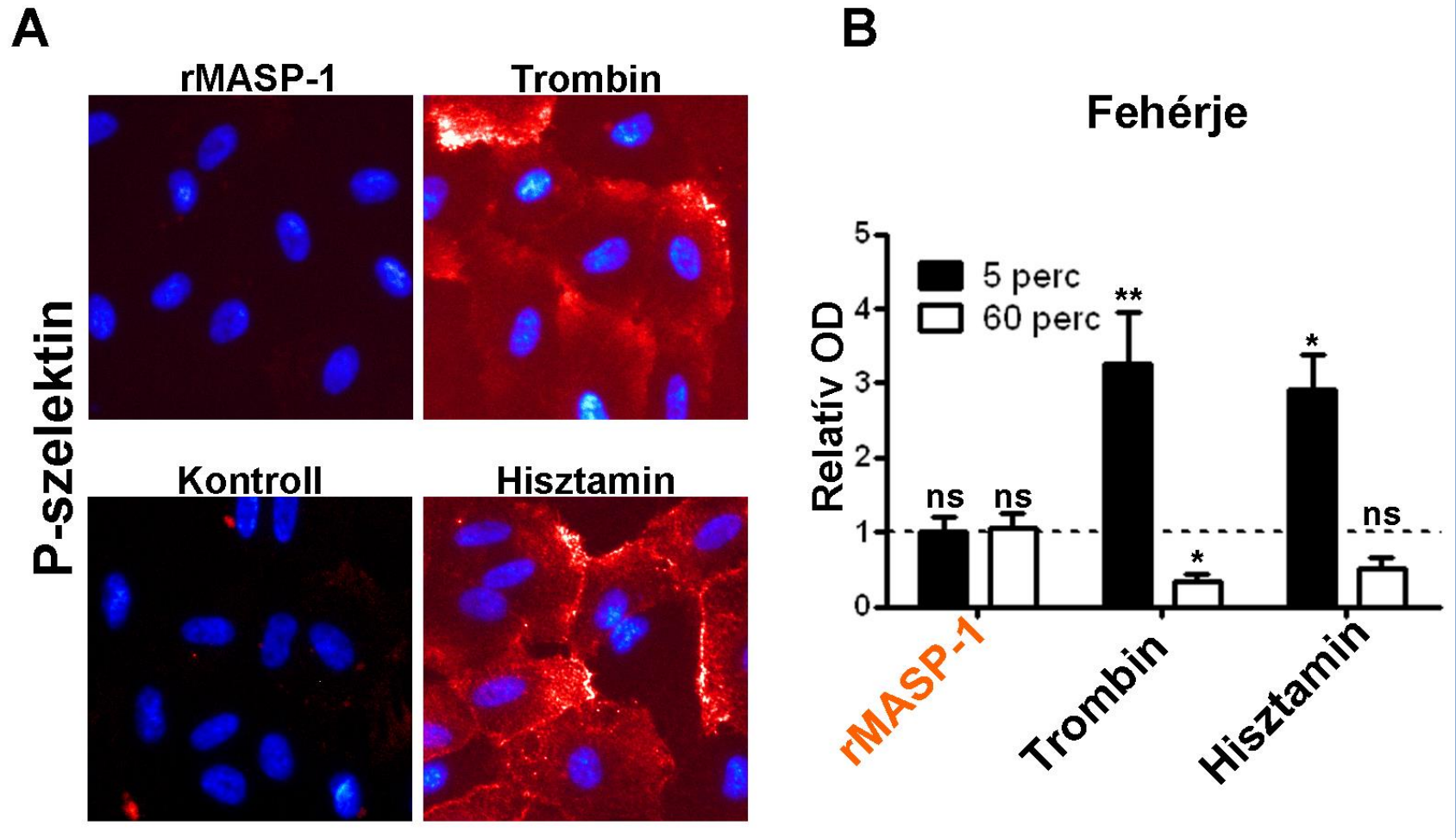


# VCAM-1 expresszió

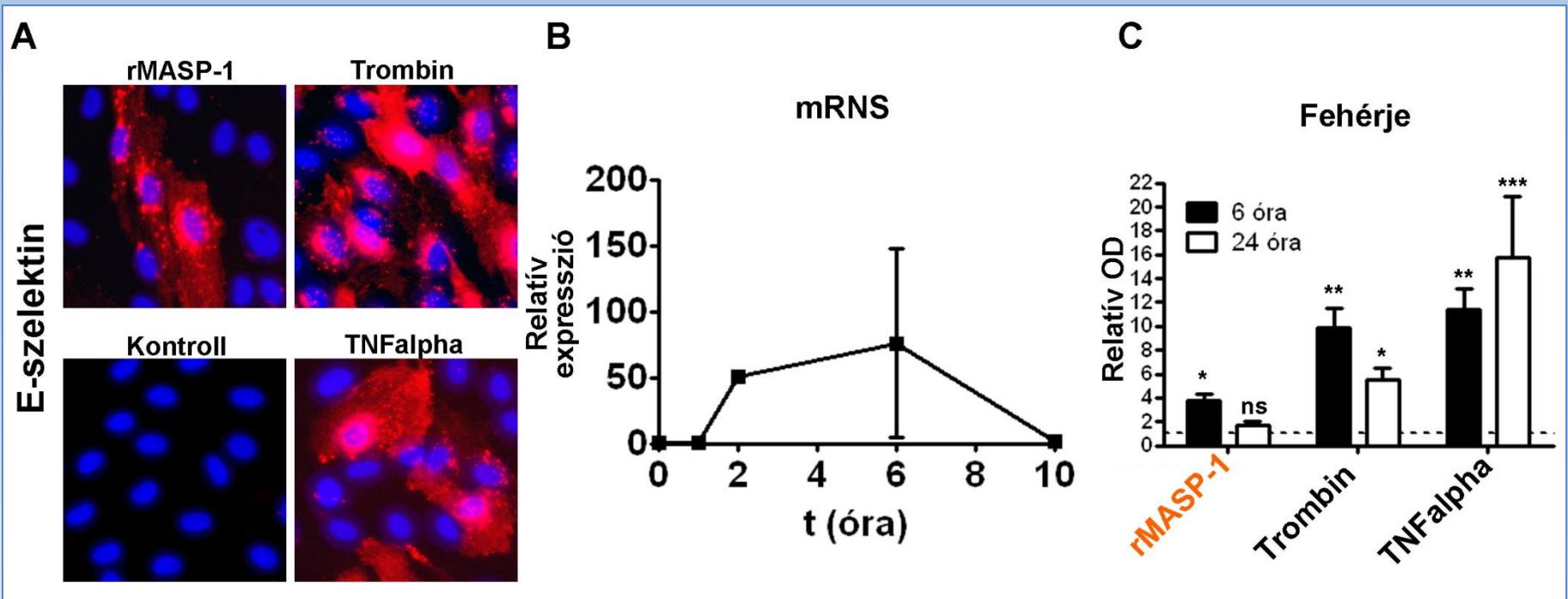




# P-szelektin expresszió



# E-szelektin expresszió

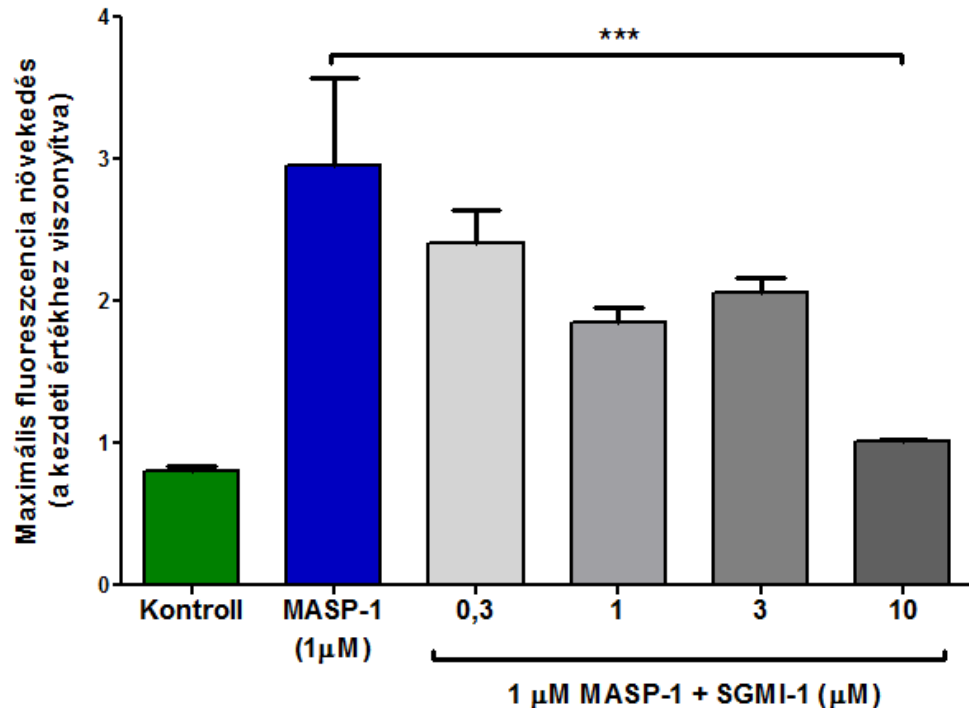


# Adhéziósmolekula-mintázat

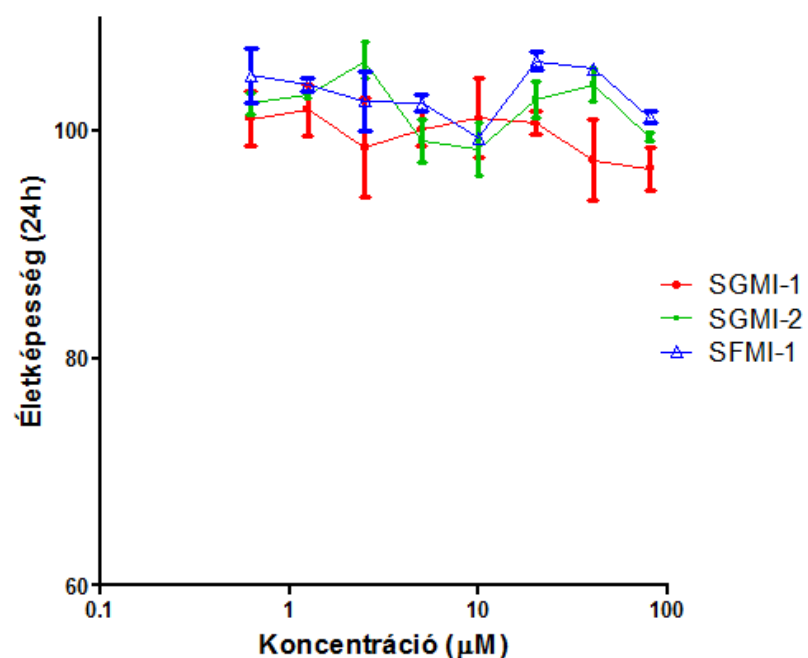
Adhéziós-molekula	mRNS	Fehérje	Hatás
P-szelektin	nr	-	-
E-szelektin	↑	↑	Fokozott gördülés
ICAM-1	-	-	-
ICAM-2	↓	↓	Adhézió gátlás csökkenése
VCAM-1	↑	-	Más aktivátorok hatását fokozza

# A MASP-1 hatásának gátlása SGMI-1-gyel

## Intracelluláris Ca<sup>++</sup>-mobilizáció



## Citotoxicitási teszt



# Következtetés

- ◆ A MASP-1 megnöveli a fehérvérsejtek kitapadásához szükséges adhéziós molekulák expresszióját.
- ◆ Így, a korábban leírt citokinmintázattal együtt, hozzájárul a gyulladás kialakításához.
- ◆ A MASP-1 specifikus inhibitora, az SGMI-1 hatásosan gátolja a MASP-1 szignalizációját sejtes rendszerben is.
- ◆ Az SGMI-1 nem citotoxikus (*in vitro*) ⇒ rendkívül jól felhasználható az alap kutatásban, célállomás esetleg a gyógyszerfejlesztés.

# Hálózati kapcsolatok



Pál Gábor



Gál Péter



Cervenak László

Műszerpályázat



**MEDINPROT**



Benyó Zoltán



Kellermayer Miklós



Szabó Bálint

Köszönjük a figyelmet!



**MEDINPROT**

Köszönjük a figyelmet!



**MEDINPROT**

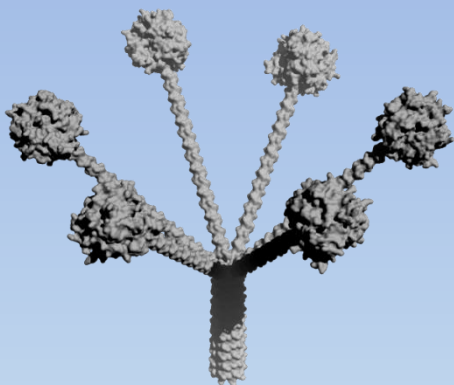


Köszönjük a figyelmet!

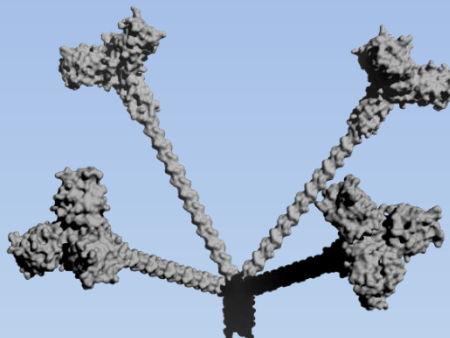


**MEDINPROT**

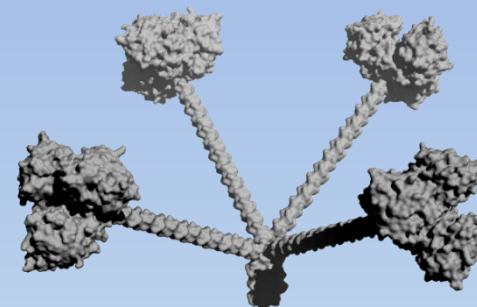
# Mintázatfelismerő molekulák a vérben



**C1q**

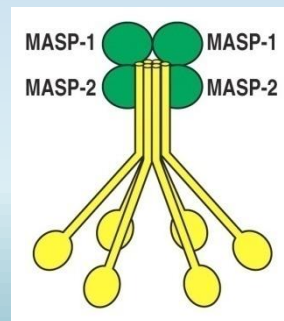
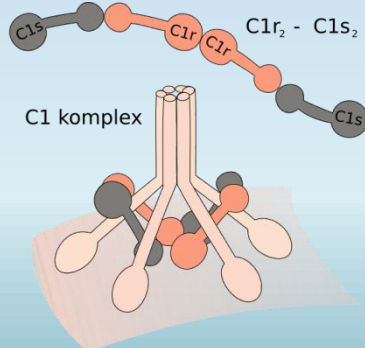


**MBL**



**fikolinok**

A kórokozók vagy a megváltozott saját struktúrák megjelenése után azonnal kötődnek hozzájuk és beindítják az immunrendszer első védelmi vonalát, a természetes immunválaszt.



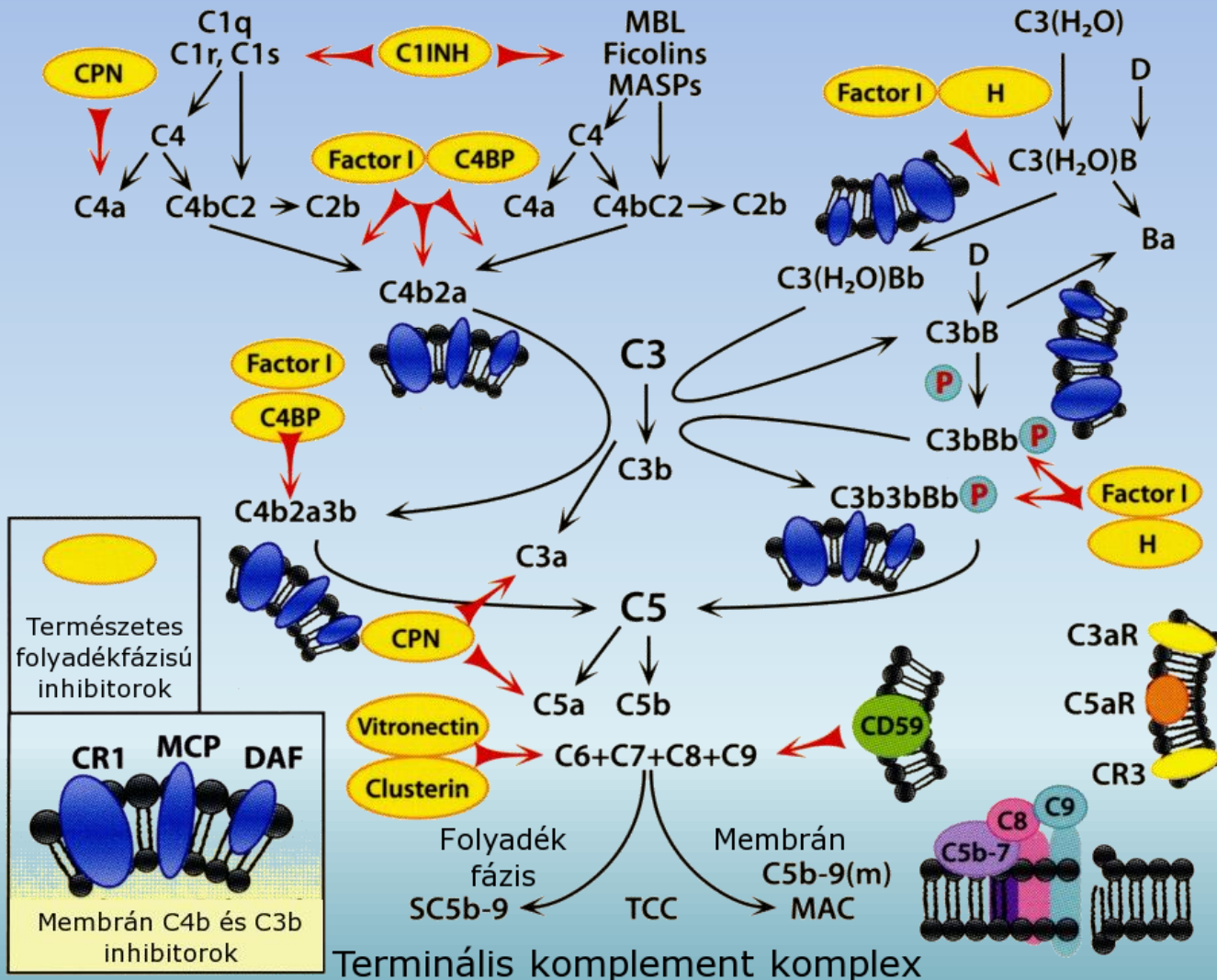
A felismerésért a receptorok felelősek, a vészjeleket (aktivációs szignálokat) azonban a hozzájuk kapcsolódó szerin proteáz enzimek adják.

# A komplementrendszer különböző proteolitikus útjai

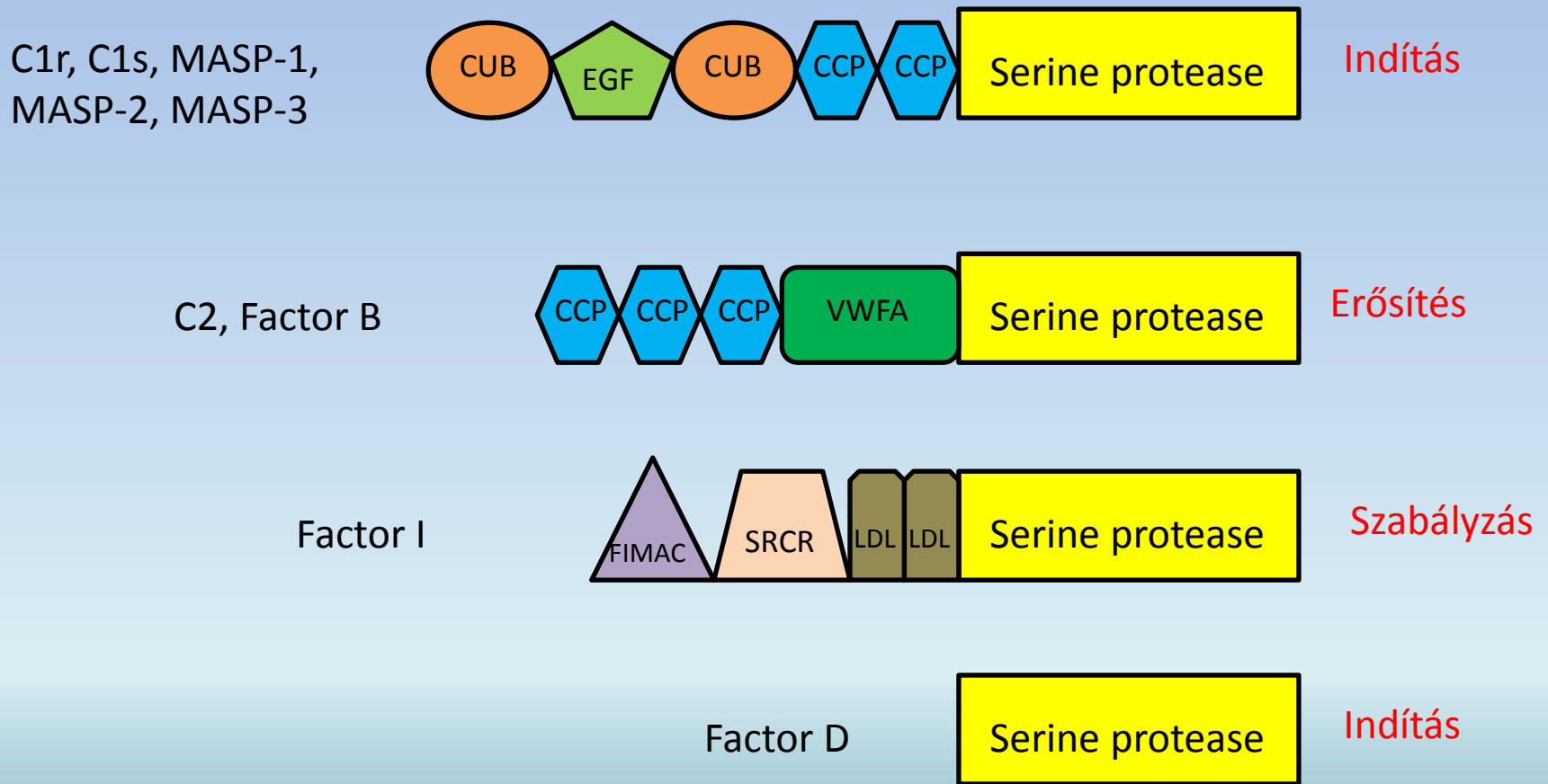
Klasszikus út

Lektin út

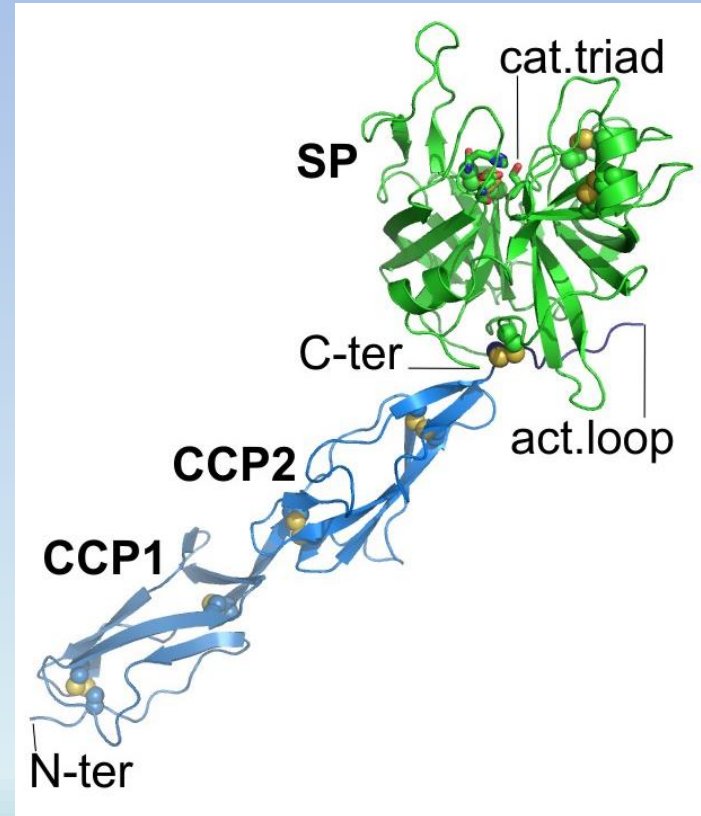
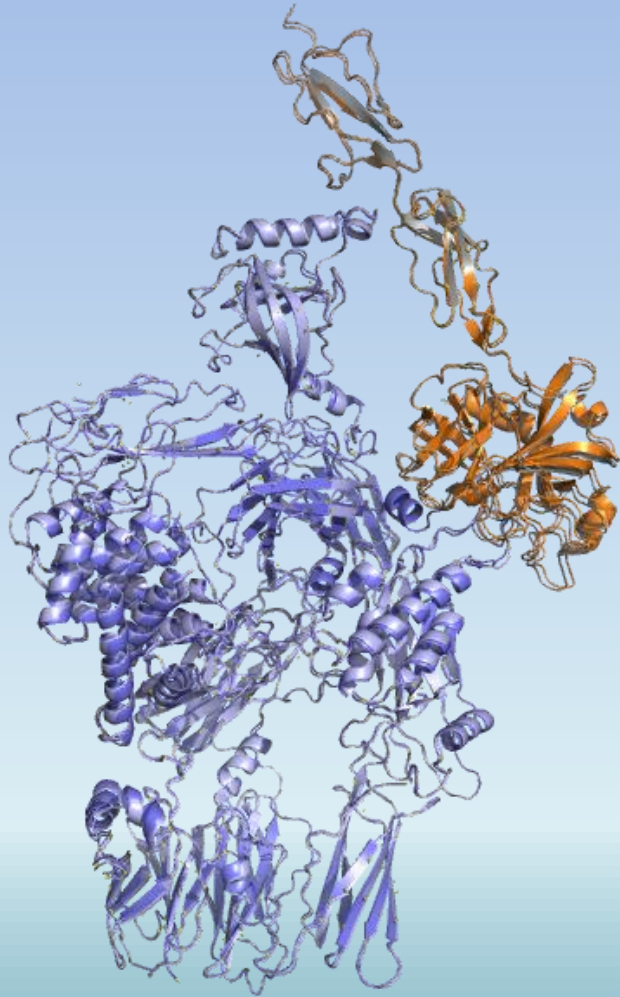
Alternatív út



# A komplementrendszer szerin proteázai

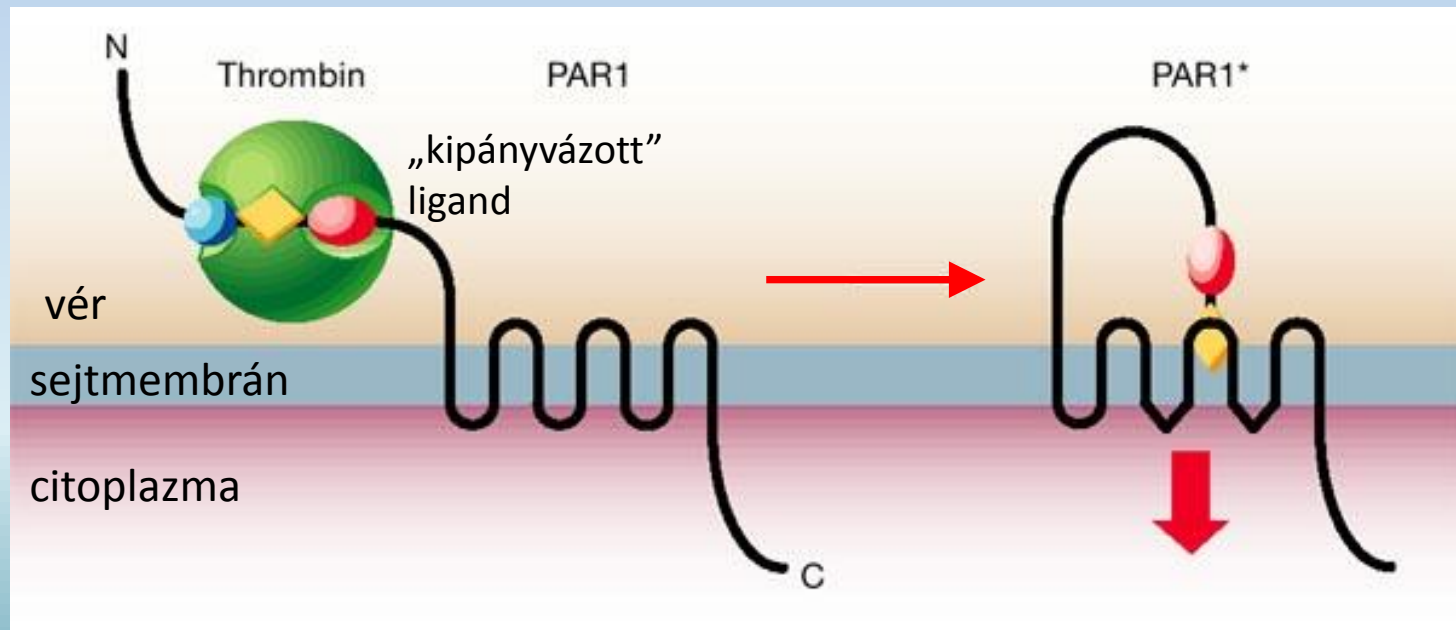


# A C4-MASP-2 komplex és a MASP-1 térszerkezete



# A proteáz-aktivált receptorok (PAR) működési mechanizmusa

- G-fehérje kapcsolt receptor (GPCR)
- PAR1(trombin), PAR2 (tripszin), PAR3 (trombin), PAR4 (trombin)



# Endotélejt modellrendszer alkalmazása gyulladásbiológiai kutatásokban

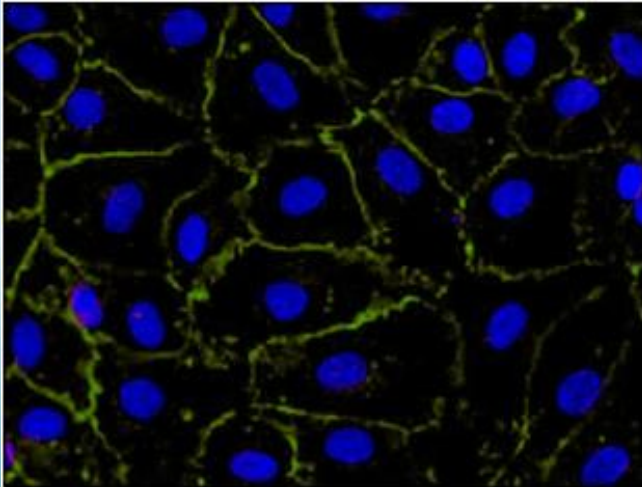


Cervenak László

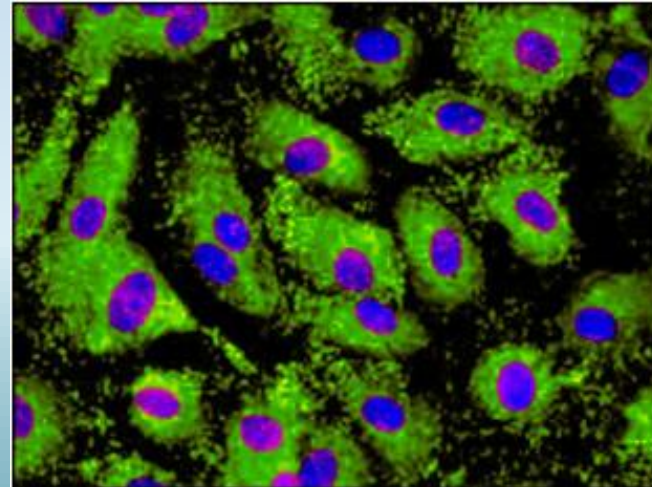
**MedInProt 2014**

# Az endotélsejtek tulajdonságai

- Minden erünket belülről egy rétegben borító laphám
- 1 kg össztömeg egy átlagos felnőttben
- Szabályozó funkció:
  - Anyagtranszport
  - Vérnyomás
  - Véralvadás
  - Plazmafehérje metabolizmus
  - Érszerveződés
  - Gyulladás
  - Immunválasz



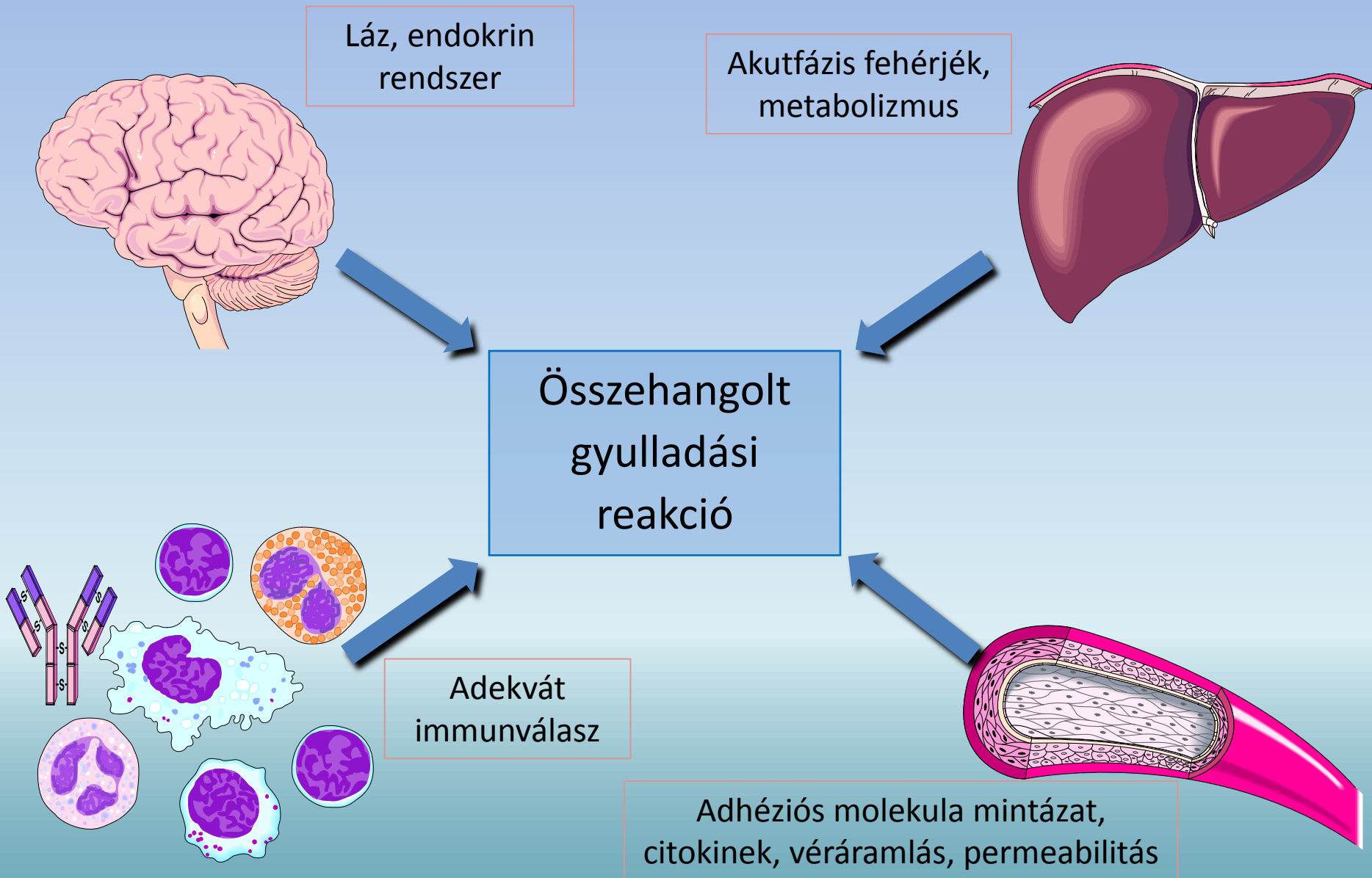
VE-kadherin



von Willebrand faktor



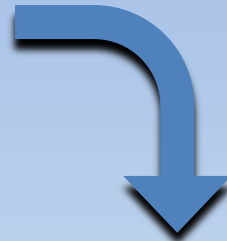
# A gyulladás jelentősége



# A gyulladás jelentősége

## Gyulladást kiváltó tényezők

Mikrobiális makromolekulák  
Plazma enzimek és hasítási  
termékeik  
Széteső saját sejtek molekulái



## Sejtek gyulladásos jelátvittele

Scavenger receptorok, Toll-like  
receptorok, NOD-like receptorok,  
citokin receptorok  
NF $\kappa$ B, MAPK-ok, STAT-ok



## Gyulladás szabályozó mediátorok

Adhéziós molekulák, citokinek  
Lipid mediátorok (ciklooxygenáz  
termékei)

Gyógyszeres beavatkozás



# Immunfolyamatok szelektív gátlása



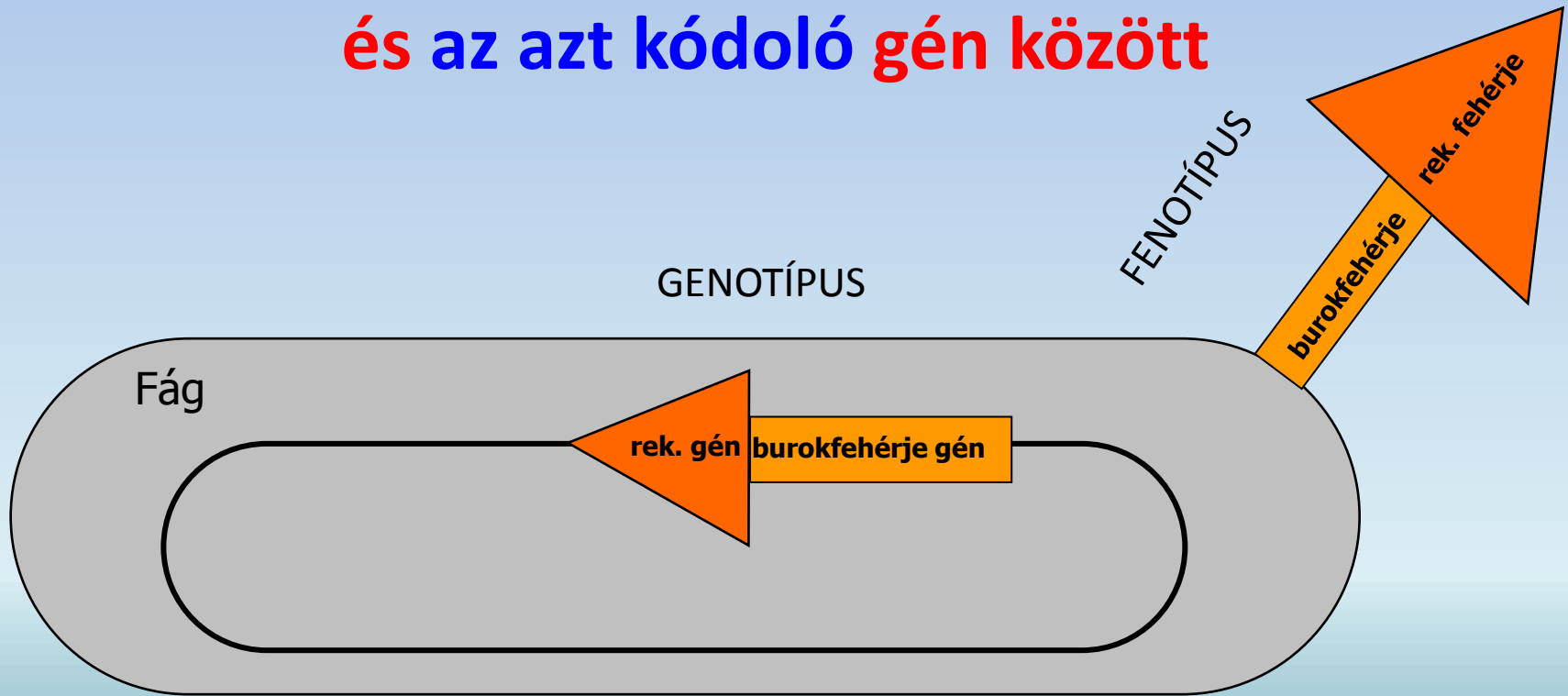
Pál Gábor

**MedInProt 2014**

# Az irányított fehérjeevolúció (ez esetben fág-bemutató)

alapja:

**fizikai kapcsolat a bemutatott fehérje  
és az azt kódoló gén között**

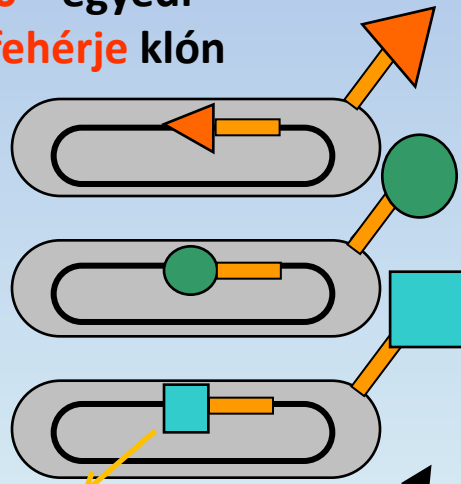




# A fág-bemutató sémája

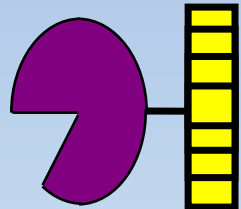
1) irányított variációképzés

$\approx 10^{10}$  egyedi fág-fehérje klón

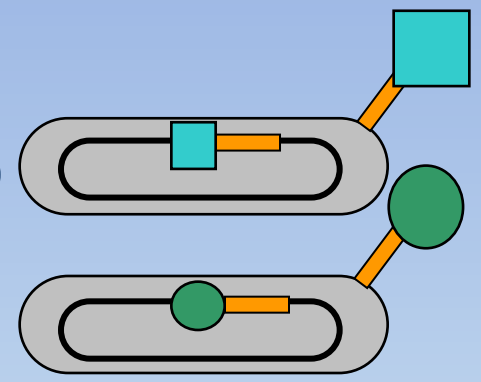


génvariáns

2) in vitro szelekció immobilizált célmolekula kötése alapján

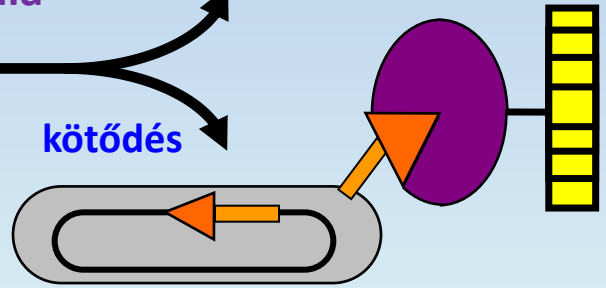


immobilizált célmolekula



le mosás

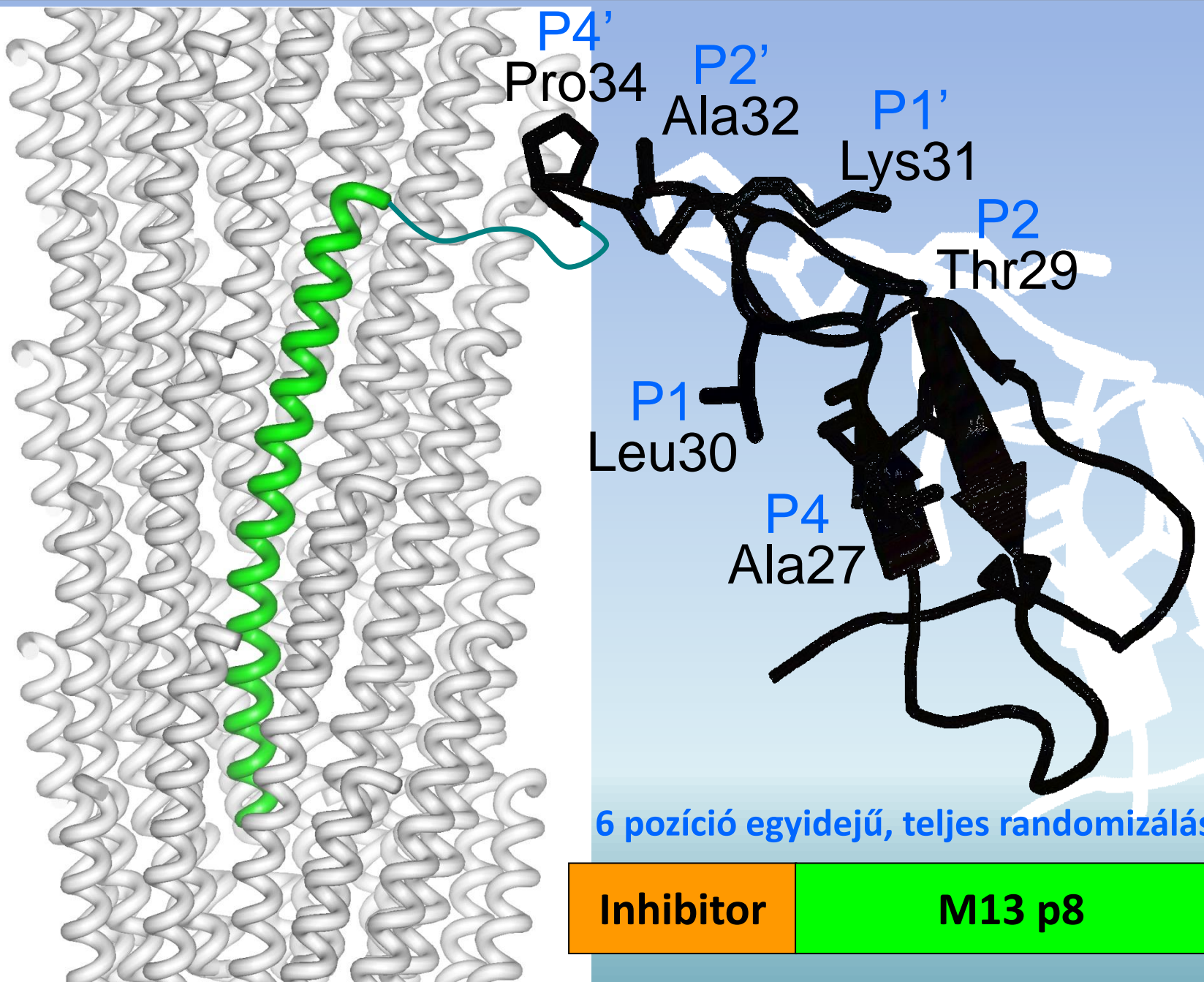
kötődés



szelektív leválasztás

fehérjevariáns

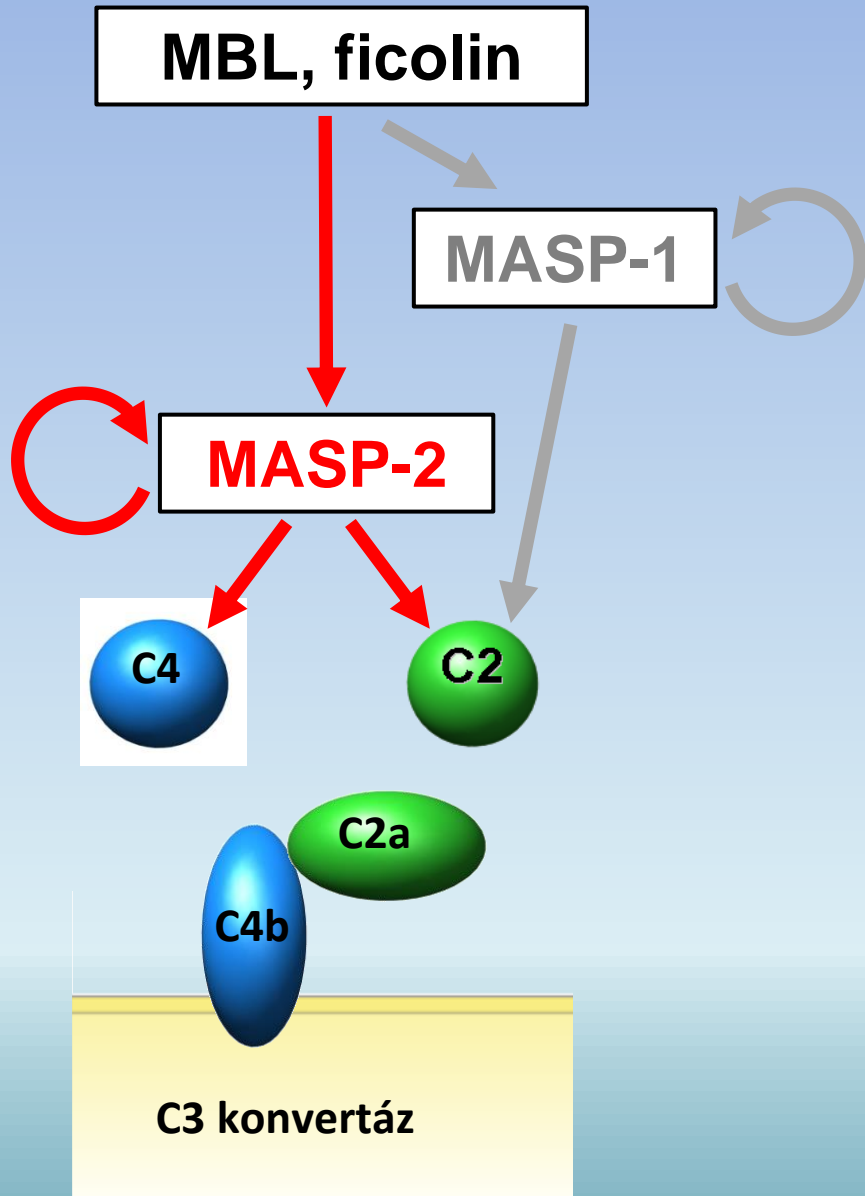
3) a szelektíven leválasztott funkcionális klónok elszaporítása baktériumban



Inhibitor

M13 p8

# Korábbi modell



# Új modell

