**Szinergia I összegző űrlap**

(a pályázók közösen ezt az űrlapot töltik ki)

* Adják meg a támogatott szinergia programjuk címét és szakmai fókuszpontját:

 **Egy újonnan felfedezett gyulladáskeltő folyamat nyomában**

A tervezett kutatási együttműködés az 1. számú MedinProt fókuszponthoz –„Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladásos és daganatos megbetegedésekben”- kapcsolódik.

* Adják meg a szinergia program keretében együttműködő partnerek nevét, tudományos fokozatát, tudományos besorolását, e-mail címét.

 Nevét:

**1. Gál Péter**

**2. Cervenak László**

**3. Pál Gábor**

 tudományos fokozatát:

**1. D.Sc.**

**2. Ph.D.**

**3. Ph.D.**

 jelenlegi tudományos besorolását:

**1. tudományos tanácsadó, csoportvezető kutató**

**2. tudományos főmunkatárs, csoportvezető kutató**

**3. egyetemi docens**

 jelenlegi munkahely, e-mail cím:

**1. MTA-TTK Enzimológiai Intézet, gal.peter@ttk.mta.hu**

**2. Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, cervenak.laszlo@med.semmelweis-univ.hu**

**3. ELTE TTK Biológiai Intézet, Biokémiai Tanszék, gabor.pal@ttk.elte.hu**

* Csatolják a MedInProt programnak köszönhetően elkészült tudományos közleményeik**,** szakmai megjelenésükbibliográfiai adatait, valamint e dokumentum pdf-ét**.** Minden publikáció esetében fejtsék ki max. 2 mondatban a MedInProt relevanciáját.

**Complement MASP-1 enhances adhesion between endothelial cells and neutrophils by up-regulating E-selectin expression. Péter K. Jani, Endre Schwaner, Erika Kajdácsi, Márta L. Debreczeni, Rita Ungai-Salánki, József Dobó, Zoltán Doleschall, János Rigó Jr., Miklós Geiszt, Bálint Szabó, Péter Gál, László Cervenak. 2015 Kézirat beküldve a "The Journal of Immunology" folyóiratba, elbírálás alatt.**

A cikk azt elemzi, hogy a MASP-1 miként befolyásolja az endotélsejtek adhéziósmolekula mintázatát, és ez eredményezi-e a neutrofil granulociták fokozott adhézióját az endotéliumhoz.

**Complement MASP-1 stimulates endothelial cells to attract and bind neutrophil granulocytes. László Cervenak,Endre Schwaner, Péter K. Jani, Erika Kajdácsi, Márta L. Debreczeni, Márton Megyeri, József Dobó, Zoltán Doleschall, Krisztina Futosi, Csaba I. Timár, Attila Mócsai, Péter Gál. 15th European Meeting on Complement in Human Disease, Uppsala, 2015.06.27-30.**

Ez a prezentáció leírja, hogy a MASP-1 miként befolyásolja az endotélsejtek adhéziósmolekula mintázatát, és hogy ez a korábbi eredményekkel együtt hogyan vezethet egy hatékonyabb antimikrobiális válaszhoz. (A munka poszterdíjban részesült.)

**Cellular effects of complement MASP-1 can be blocked by monospecific inhibitor SGMI-1. Debreczeni Márta Lídia, Kajdácsi Erika, Schwaner Endre, Jani Péter Károly, Dobó József, Gál Péter, Pál Gábor, Cervenak László. Magyar Immunológiai Társaság 44. Kongresszusa, Velence, 2015.10.14-16.**

Az előadás a MASP-1 SGMI-1-gyel való gátolhatóságát mutatja be endotélsejtes in vitro rendszerben.

**Crosstalk between complement lectin pathway and endothelial cell mediated inflammation. Cervenak László. Magyar Immunológiai Társaság 44. Kongresszusa, Velence, 2015.10.14-16.**

Felkért előadás, amelyben Cervenak László összefoglalta az utóbbi 4 év eredményeit, köztük a MedinProtban vállaltakat, azaz, befolyásolja-e a MASP-1 az endotélsejtek adhéziós képességeit, és lehet-e gátolni SGMI-1-gyel a MASP-1 indukált endotélsejt aktivációt.

1. Fejtsék ki pontosan, hogy a kutatási együttműködésük hogyan kapcsolódott az alább megadott MedinProt **fókuszpontok** legalább egyikéhez *(max. 300 szó)****.***

A kutatási együttműködés az 1. számú MedinProt fókuszponthoz –„Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladásos és daganatos megbetegedésekben”- kapcsolódott. Az immunválasz során kialakuló gyulladás hozzájárul a patogén organizmusok eltávolításához, valamint elősegíti a sérült szövetek regenerálódását. Ha azonban az immunfolyamatok természetes kontrollja felborul, a gyulladás a szövetek károsodásához, pusztulásához vezethet. A súlyos egészségügyi problémát jelentő gyulladásos megbetegedések kezelésére sok esetben nem áll rendelkezésre megfelelő terápia, mert a gyulladás számos eltérő folyamat eredményeként alakulhat ki, és így nem ismerjük eléggé ezeknek a folyamatoknak a pontos mechanizmusát, és a potenciális gyógyszercélpont molekulák nagy részét. Belátható, hogy a jelenleg elterjedt általános, sok mellékhatást okozó gyulladásgátlók mellett nagy szükség lenne folyamat-specifikus gátlószerekre.

A komplementrendszer, a természetes immunitás egyik alappillére. Aktiválódása gyulladás kialakulásához vezet, mivel ilyenkor fehérje fragmentumok (anafilatoxinok) szabadulnak fel, amelyek fehérvérsejtek (monociták, granulociták, limfociták) és endotélsejtek receptoraihoz kapcsolódva a sejtek aktivációját váltják ki.

Létezik azonban a sejtaktivációnak egy másik módja is: a közvetlen sejtaktiválás proteáz-aktivált receptorokon (PAR) keresztül. Ennek legismertebb esete, amikor a véralvadás során aktiválódó trombin hasítja az endotélsejtek PAR1 és PAR4 receptorát. Nemrégiben, a világon elsőként, kimutattuk, hogy a komplementrendszer aktiválódása során is történik közvetlen sejtaktiválás. A lektin út indító enzime, a MASP-1, hasonlóan a trombinhoz, képes endotélsejteket aktiválni PAR receptor hasításán keresztül.

A szinergia pályázat során az együttműködő laboratóriumok ennek a folyamatnak egy új részletét kutatták. Leírtuk, hogy a MASP-1 az endotélsejteken keresztül befolyásolhatja a gyulladásban egyik legfontosabb szerepet betöltő fehérvérsejt, a neutrofil granulociták adhézióját az endotélsejtekhez, valamint, hogy a MASP-1 gyulladáskeltő hatása szelektíven gátolható az SGMI-1-gyel.

Fontos kiemelni, hogy jelenleg is több olyan gyulladásos, ill. a komplementrendszert érintő betegség patomechanizmusával foglalkozunk, amelyekben a MASP-1 gátlásán keresztüli gyulladáscsökkentés megalapozott lehet. Ilyenek például az ateroszklerózis, a szívelégtelenség bizonyos formái, a preeklampszia, a trombotikus mikroangiopátiák, és legfőképpen a MASP-1 természetes (de széles spektrumú) inhibitorát, a C1-inhibitort érintő ritka, örökletes betegség, a herediter angioödéma.

1. Foglalják össze **közérthetően** szinergia programjuk, és közös munkájuk eredményeit *(max. 300 szó).*

A szinergia program három egyértelműen elkülönülő részfeladat teljesítésével kapcsolódott egy új kutatási területté. Gál Péter munkacsoportja több alkalommal, nagy mennyiségű, és nagy tisztaságú, rekombináns MASP-1-et állított elő. (Ennek kivitelezése jelenleg a világon egyedül ebben a laboratóriumban lehetséges). A rekombináns fehérje preparátumokat enzimológiai és biokémiai módszerekkel jellemezték, és megállapították, hogy a minőségük a további sejtes munkákhoz megfelelő. Ugyanekkor Pál Gábor és munkacsoportja irányított evolúciós technológiával nagy specificitású MASP gátlószereket (ezek is egyedülállóak, csak ebben a laboratóriumban hozzáférhetőek) termelt, amelyek szintén alkalmasnak bizonyultak a sejtkultúrában való felhasználásra. Az SGMI-1 minőségét előzetesen sejtmentes rendszerben, enzimológiai módszerekkel igazolták. Az ilyen módon előállított, és minőségellenőrzésen átesett rekombináns fehérjékkel elindulhatott a sejtes rendszerben való alkalmazás. Cervenak László és munkacsoportja megállapította, hogy a MASP-1 megváltoztatja az endotélsejtek felszíni adhéziósmolekula mintázatát. Az E-szelektin expresszióját növeli, az ICAM-2 kifejeződését gátolja. Ezek együttesen ahhoz vezetnek, hogy a neutrofil granulociták erősebben kitapadnak a MASP-1 kezelt endotélsejtekhez, mint a kezeletlen kontrollokhoz. Fontos kiemelni, hogy az adhéziós erő mérését Szabó Bálint (ELTE Biológiai Fizika Tanszék) munkacsoportjával közösen végezték; ez a kooperáció a MedinProt 2014-es őszi konferenciájának köszönhető, ahol a két csoport felfigyelt egymás eredményeire, így gyors és sikeres együttműködést tudtak kialakítani.

A szinergia program második sejtes célkitűzése szintén maradéktalanul megvalósult. A nagy specificitású MASP-1 inhibitor, az SGMI-1 nem csak a MASP-1 összes vizsgált sejtes hatását tudta maradéktalanul meggátolni (intracelluláris Ca-mobilizáció, aktin-citoszkeleton átrendeződés, permeabilitásemelkedés), hanem a hatékony dózisának tízszeres koncentrációjában sem mutatott semmilyen toxikus hatást az endotélsejtekre. A nagy hatékonyság és a mérhetetlenül alacsony toxicitás bíztatóak a további, gyógyszerként való felhasználásra nézve, így talán nemsokára egy újabb célponttal bővülhet a szelektív gyulladásgátló szerek tárháza.

1. Értékeljék és véleményezzék közös munkájukat (sikereiket, nehézségeiket, illetve azon ötleteiket, javaslataikat, amelyeknek köszönhetően a következő programok hatékonysága javulhat) *(max. 200 szó).*

A szinergia program keretében végzett közös munka során egyrészt sikerült elérni a kitűzött kutatási célokat, másrészt olyan új kérdések merültek fel, amelyek megválaszolása továbbra is szükségessé teszi a három kutatócsoport együttműködését, akár további résztvevők bevonásával is. A három kutatócsoport ideálisan egészítette ki egymást, mind elméleti tudásban, mind pedig az alkalmazott kísérleti módszerek terén. A MASP-1 fehérje fiziológiai szerepe ma az egyik legizgalmasabb és sokak által kutatott területe a molekuláris immunológiának. Az MTA TTK-ban előállított MASP-1 preparátum alkalmazásával a Semmelweis Egyetem laboratóriumában sikerült kimutatnunk, hogy a komplementrendszer aktiválódása közvetlen hatással van az endotél sejtekre, elősegítve gyulladások kialakulását. A hatás MASP-1-specifikus voltát az ELTE laboratóriumában kifejlesztett MASP-1 szelektív inhibitorral sikerült egyértelműen igazolni, ami egyben gyulladás gátló gyógyszer kifejlesztésének a kiinduló anyaga lehet. Ezek az eredmények nemzetközi szinten is jelentősek, konferenciákon már sikerrel szerepeltünk velük, remélhetőleg a szakma rangos folyóirataiban sikerül publikálni a kéziratokat.

A további kutatásokba bekapcsolódik a Dr. Benyó Zoltán (Semmelweis Egyetem) munkacsoportja is, a MASP-1 érfaltónusra gyakorolt hatásának vizsgálatával. A szinergia program nagy sikerének tartjuk, hogy a meglévő együttműködések mellett új tudományos kapcsolatok létrejöttét is iniciálja.

A program jelenlegi formájában a vezető kutatókat támogatja. Szerintünk növelné a kutatás hatékonyságát, ha az elnyert támogatásból a beosztott kutatók, doktoranduszok is részesülhetnének.

1. Szabadon fogalmazzák meg a MedInProt kapcsán támogató és/vagy kritikus észrevételeiket. *(max. 200 szó)*

Ma már laikusok számára is egyre ismertebb tény, hogy az életfolyamatok főszereplői a fehérjék. A fehérjetudomány (protein science) művelői ezeket az alapvető fontosságú objektumokat vizsgálják annak érdekében, hogy megértsék az élő szervezet működését. Az új ismeretek közvetlen gyakorlati szerepe is óriási, hiszen többek közt új terápiás lehetőségek is megnyílhatnak általuk.

Ahogyan a fehérjék felépítése, és funkcióik köre is rendkívül változatos, úgy természetesen a kutatási témák is szerteágazóak. A témaköri sokféleség azzal a veszéllyel jár, hogy egyes műhelyek egymásról szinte mit sem tudva dolgoznak, és szeparáltságuk miatt nem ismerik fel, hogy mélyebb, általánosabb problémák tekintetében tudományos problémáik akár nagymértékben átfednek. Így aztán nem osztják meg egymással értékes ismereteiket.

Ezért is rendkívül hasznos a MedinProt kezdeményezés, amely úttörő szerepet vállalt abban, hogy elősegítse a hazai fehérjekutató csoportok egymásra találását, azt, hogy közöttük vadonatúj munkakapcsolatok szülessenek.

Nagyon jó ötletnek tartjuk, hogy a MedinProt keretében számos, egymással komplementer oldalról is igyekeznek támogatni a csoportok kapcsolatkiépítését: személyek anyagi támogatása, gépidő támogatás, és akár kisebb értékű eszközbeszerzés támogatása is szerepel a programban.

Mindez új, az eddigieknél eredményesebb kutatásokat indíthat el, és megfelelő támogatásintenzitás, valamint stabil jelenlét esetén a hazánkban rendelkezésre álló szellemi és infrastrukturális források jobb kihasználásához, és összességében több, jobb és hasznosabb tudományos eredményhez vezethet.

***A szinergizmus szakmai fókuszpontjai, kiemelt kutatási témák****:*

1. *Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladásos és daganatos megbetegedésekben,*
2. *NMR és MRI adta lehetőségek a fehérjék feltekeredésével kapcsolatos betegségek molekuláris hátterének megértésében,*
3. *Szabályozó fehérjék szerepe az öregedési folyamat(ok)ban,*
4. *Alkalmas nanorendszerek fejlesztése peptid- és fehérjealapú hatóanyagok stabilitásának és felszívódásának fokozása érdekében.*