**Szinergia I összegző űrlap**

(a pályázók közösen ezt az űrlapot töltik ki)

* Adják meg a támogatott szinergia programjuk címét és szakmai fókuszpontját

**Extracelluláris vezikulák komplementrendszerrel való kölcsönhatásának vizsgálata**

**„1. Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladásos és daganatos megbetegedésekben”**

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

**Józsi Mihály, PhD, tudományos főmunkatárs (ELTE), mihaly.jozsi@freemail.hu**

**Buzás Edit Irén, az MTA doktora, egyetemi tanár (SE)**

**edit.buzas@gmail.com**

* 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.
* [**Differential detergent sensitivity of extracellular vesicle subpopulations.**](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26264754) **Osteikoetxea X, Sódar B, Németh A, Szabó-Taylor K, Pálóczi K, Vukman KV, Tamási V, Balogh A, Kittel Á, Pállinger É, Buzás EI.**

**Org Biomol Chem. 2015 Sep 23;13(38):9775-82**.

**A MedInProt projektben az egyes extracelluláris vezikula populációk komplement rendszerrel való kölcsönhatását vizsgáltuk. A közleményben az egyes vezikula populációk elkülönítésére alkalmas módszerről, a differenciál detergens lízisről számoltunk be.**

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

**A MedInProt szinergia (I) pályázat keretében a Semmelweis Egyetem – Eötvös Loránd Tudományegyetem együttműködésben elindított projekt a gyulladásos és daganatos jelátvitel egyik legújabb és legizgalmasabb kérdését, az extracelluláris vezikulák általi intercelluláris kommunikáció alapjait kezdte el vizsgálni. A szinergizmus alapja Dr. Buzás Edit az extracelluláris vezikula kutatás területén nemzetközi elismertségű Extracelluláris vezikula kutatócsoportjának (Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet) és Dr. Józsi Mihály MTA-ELTE Lendület Komplement Kutatócsoportjának együttműködése. A két munkacsoport együttműködése egyedülálló lehetőség az extracelluláris vezikulák komplement-, komplement aktiváló és komplement reguláló fehérjékkel való kölcsönhatásának szisztematikus vizsgálatára.**

**A komplementrendszer a szervezet egyik legalapvetőbb, számos szolubilis fehérjét tartalmazó védelmi rendszere, mely a veleszületett immunitás részét képezi. Több évtizede ismert, hogy a komplementfehérjék számos megbetegedés kialakulásának fontos szereplői.**

**Az extracelluláris vezikulák szerepét a sejtek közötti intercelluláris kommunikációban csak a közelmúlt vizsgálatai igazolták. Az extracelluláris vezikulák foszfolipid kettősréteggel határolt, a sejtek által aktívan, evolúciósan konzervált módon szecernált szubmikron képletek. Az extracelluláris vezikulák (exoszómák, mikrovezikulák és apoptotikus testek) átjuthatnak vér-szöveti barriereken, és az eddigi adatok szerint szintén fontos tényezők lehetnek számos betegség kialakulásában.**

**Részletes adatok ugyanakkor nincsenek az extracelluláris vezikulák komplementet aktiváló képességéről, az extracelluláris vezikulákon lerakódó komplementfehérjék természetéről. Ezek befolyásolhatják az extracelluláris vezikulák egyes sejtekkel való kölcsönhatását (komplement receptorokon keresztül), illetve komplement-mediált gyulladásos folyamatokat. Emiatt az extracelluláris vezikulák gyulladásos folyamatok kialakulásában játszott szerepének vizsgálatához elengedhetetlen a vezikulafelszínek komplement- és komplement reguláló fehérjékkel való kölcsönhatásának a vizsgálata.**

**Vizsgálataink arra kerestek választ, hogy az egyes vezikula típusok aktiválnak-e komplementet, milyen komplement fehérjéket kötnek, és a komplement- és komplementgátló fehérjéknek extracelluláris vezikulák felszínéhez történő kötődése milyen funkcionális következménnyel jár pl. gyulladásos tünetek kialakulása szempontjából.**

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

**A projekt új kollaborációt indított el, amelynek keretében a komplement rendszer extracelluláris vezikulákkal (EV) való kölcsönhatását vizsgáltuk.**

**A munkatervnek megfelelően a komplement-rendszer fehérjéinek extracelluláris vezikulákkal való kölcsönhatását vizsgáltuk.**

**Az extracelluláris vezikula populációkat kondicionált szérummentes sejtvonal felülúszóból, és vérlemezke készítmények felülúszójából izoláltuk gravitációs szűrés és szekvenciális differenciálcentrifugálás kombinációjával. A vezikulákat áramlási citometriával, fehérje és lipid analízissel, tunable resistive pulse sensing módszerrel (qNano), differenciál detergens lízissel, transzmissziós elektron mikroszkópiával és optikai bioszenzorok alkalmazásával jellemeztük.**

1. **A komplementaktiváció vizsgálata során normál humán szérumban inkubáltunk U937 sejtvonal eredetű mikrovezikulákat és apoptotikus testeket, valamint vérlemezke eredetű mikrovezikulákat. A mikrovezikulák és apoptotikus testek kötődése monocita sejtvonalhoz a szérum kezelés (komplement lerakódás) hatására fokozódott, és ez feltehetőleg részben a mikrovezikulákon kimutatható komplement C3-nak köszönhető.**
2. **Tisztított IgM és IgG ellenanyagok képesek kötődni az EV-k felületére Normál humán szérumból elsődlegesen IgG kötődése igazolható áramlási citometriás és jelölésmentes optikai bioszenzorral végzett vizsgálatok alapján.**
3. **Az EV-ket kibocsátó U937 sejtek által expresszált CD59 és CD46 komplement szabályozó molekulák nem mutathatók ki az EV-k felszínén.**
4. **A szérumból igen kis mennyiségű komplement gátló H-faktor kötődik az EV-k felszínéhez, ugyanakkor tisztított H-faktor esetében jelentős kötődés igazolható.**
5. **Eredményeink szerint a mikrovezikulák és apoptotikus testek gátolják a zimozán-indukált komplement aktivációt, e hatásuk hozzájárul a H-faktor hatásához.**

**Összességében elmondhatjuk, hogy ki tudtunk mutatni komplementet aktiváló (immunglobulinok) és gátló (H-faktor) molekulákat is az extracelluláris vezikulák felszínén.**

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

**Sikerült elindítani kollaborációt ebben a témában, amely azonban még további munkát igényel ahhoz, hogy az extracelluláris vezikulák és a komplement rendszer kapcsolatára vonatkozóan átfogó eredmények szülessenek. Az ezzel foglalkozó doktorandusz más irányú leterheltsége miatt változás történt a kutatók személyi összetételében, amely átmeneti nehézséget okozott. A dologi költségekhez nem járult hozzá a MedInProt program. A dologi források korlátozott volta a Közép-magyarszági régióban nem segítette elég hatékonyan a projekt haladását.**

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

**A MedInProt programot mindenképpen rendkívül hasznosnak tartjuk, mert valóban új kollaborációk elindításához adhat kezdő lökést.**

**Ugyanakkor szerencsésnek tartanánk, ha a beszámolási időpontokat a projekt kezdetén már ismerhetnék a résztvevők.**