**Szinergia féléves összegző űrlap**

**A támogatott szinergia program címe:**

A CRP és az extracelluláris vezikulák (EV-k) kölcsönhatásának rendszerszemléletű megközelítése a CVD prognosztikájában felhasználható új biomarkerek azonosítása céljából.

**A támogatott szinergia program szakmai fókuszpontja:**

A tervezett vizsgálatok a „Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladásos és daganatos megbetegedésekben” című témához kapcsolódnak.

A tervezett szinergia pályázatban célként tűztük ki a CVD (cardiovascularis betegségek) prognosztikájában felhasználható új biomarkerek azonosítását. Hipotézisünk szerint a CVD diagnosztikájában / prognosztikájában használt gyulladásos markerek és a keringő extracelluláris vezikulák (EV-k) együttes vizsgálata, összekapcsolva a képalkotó eljárásokkal detektált paraméterekkel, a jelenleg alkalmazott kockázati besorolásoknál nagyobb érzékenységű módszer kifejlesztését eredményezi.

**A szinergia program keretében együttműködő partnerek személyes adatai:**

név: Dr Maurovich-Horvat Pál

tudományos fokozat: PhD

jelenlegi tudományos besorolás: adjunktus; az MTA-SE „Lendület" Kardiovaszkuláris Képalkotó Kutatócsoport vezetője

e-mail elérhetőség: p.maurovich-horvat@cirg.hu

név: Dr Pállinger Éva

tudományos fokozat: PhD

jelenlegi tudományos besorolás: docens; SE GSI FACS Laboratórium vezetője

e-mail elérhetőség: eva.pallinger@gmail.com

**A MedInProt programnak köszönhetően elkészült tudományos közlemények:**

Tekintettel arra, hogy a vizsgálati minták gyűjtéséhez szükséges etikai engedélyt (SE-TUKEB: 192/2015) 2015. október 5-énadták ki, az azóta eltelt időben még nem gyűlt össze annyi vizsgálati eredmény, amely elegendő lenne tudományos közlemény megírásához.

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

A CVD (szív- és érrendszeri betegség) egy heterogén betegségcsoport, mely a 60. életévét betöltött populáció túlnyomó többségét érinti és a fejlett országokban vezető halálokként ismert. Mivel kialakulásában jelentős szerepe van a gyulladásnak és a szénhidrát-, ill. a zsíranyagcsere zavarainak, diagnosztikájában és prognosztikájában, sőt kockázatának megítélésben is számos gyulladásos és metabolikus paramétert használnak. Az egyik legérzékenyebb gyulladásos marker a C-reaktív protein (CRP), melynek szérum koncentrációja szoros összefüggést mutat több, a szív- és érrendszeri betegségek közé sorolt kórkép kialakulásával (myocardialis infarctus, ischaemias stroke, perifériás artériás megbetegedések). A gyulladásos érbetegségek progressziójában egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak az extracelluláris vezikuláknak (EV) is. A keringő EV-k kockázati értéke még nem egyértelmű, de könnyen elképzelhető, hogy a gyulladásos paraméterek és az EV-k interakciói jelentős tényezői a patomechanizmusnak.

Korábbi vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy az EV-k képesek megkötni a H-faktort és a humán IgG-t, ill. az IgM-t. (*Medinprot Szinergia I: EV-k* [*komplementrendszerrel való kapcsolatának vizsgálata*)](http://medinprot.chem.elte.hu/hu/palyazok/extracellularis-vezikulak-komplementrendszerrel-valo-kolcsonhatasanak-vizsgalata). Mivel a CRP képes kötődni az IgG és IgM antitestekhez, sőt komplement aktiváló hatású, vizsgálni kívánjuk a CRP és az EV-k kapcsolatát. Ennek jellemzésére a következő kérdéseket tettük fel: 1) Van-e kompetíció a keringő CRP molekulák és a keringő EV-k között az ellenanyagok, ill. a komplement faktorok kötését illetően? 2) Befolyásolja-e a CRP az EV-k komplement rendszerre gyakorolt hatását?

Más oldalról megközelítve a kérdést, a gyulladásos markerek és a keringő EV-k együttes vizsgálatát a képalkotó eljárásokkal detektált paraméterekkel kívánjuk összekapcsolni, egy érzékenyebb kockázatbecslési rendszer kialakításának reményében.

Alkalmazandó módszerek:

Laboratóriumi módszerek: 1) Gyulladásos markerek monitorozása vérből; 2) Keringő EV-k jellemzése; 3) Vérből izolált EV-k funkcionális hatásainak vizsgálata *in vitro* kísérleti rendszerekben.

Képalkotó eljárások: A vizsgáltba a SE Szív- és Érgyógyászati Klinikájára mellkasi panaszok miatt koronaria CT angiográfia (CTA) vizsgálatra érkező betegek kerülnek beválasztásra. A koronaria CTA vizsgálatokat korszerű, 256-szeletes CT (Philips Brilliance, iCT, Best, The Netherlands) segítségével végezzük, amely lehetővé teszi a koszorúerek nem invazív ábrázolását.

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

1. Flow cytometriás komplement mediálta cytotoxicitás vizsgálati módszer (CDC) kifejlesztése
2. EV-k CDC-re gyakorolt hatásának vizsgálata
	1. EV jelenlétében a NHSZ (normál humán szérum) indukálta CDC mértéke alacsonyabb
	2. Ha az EV-kat előinkubáljuk NHSZ-mal, akkor a CDC mértéke tovább csökken.

Az EV felszínén aktiválódik a komplement rendszer, ezért csökken a komplement komponensek koncentrációja, így kisebb a sejtpusztulás. Kompetíció van az EV-k és a célsejtek között a komplement kötést illetően.

1. CRP CDC-re gyakorolt hatásának vizsgálata
	1. CRP jelenlétében az NHSZ indukálta CDC mértéke alacsonyabb

Kompetíció van az CRP és a célsejtek között a komplement kötést illetően, ezért a CRP jelenlétében kisebb a sejtpusztulás.

1. EV-k CRP kötésének vizsgálata
	1. A rekombináns CRP kötődik az EV-khoz.
	2. A rekombináns CRP koncentrációjának változtatása (a kockázatbecsléshez használt koncentráció tartományok) nem befolyásolta a CRP kötődését.
2. A CRP EV-k immunglobulin-kötő képességére gyakorolt hatásának vizsgálata
	1. CRP-vel előkezelt EV-k jobban kötik az IgG-t
	2. A CRP-t és az IgG-t egyidejűleg adva az EV-khoz, az IgG kötődés mértéke alacsonyabb, ami a CRP és az EV közti kompetícióra utal.
	3. A CRP kezelés (akár egyidejű, akár az EV-k előkezelése) csökkenti az IgM EV-khoz történő kötődésének mértékét.
3. Hyperglycaemiás környezetben tartott sejtek felülúszójából izolált EV-k immunoglobulin kötő képességének vizsgálata CRP jelenlétében
	1. Magasabb glükóz koncentráció mellett több EV köt IgG-t, de a felszínen megkötött IgG molekulák száma kevesebb.
	2. CRP és IgG együttes hatására az EV-k kevesebb IgG-t kötnek meg (kompetíció; lsd. 5.b pont), de ezt a jelenséget nem befolyásolja a sejttenyésztő médium glükóz koncentrációja.
4. CVD-ben szenvedő betegek keringő EV mintázatának jellemzése FACS módszerrel
	1. A TUKEB etikai engedélyt 2015. október 5-én adták ki, ezért a jelentési időszakig 5 beteg vizsgálati mintája került feldolgozásra.
5. Adatbázis létrehozása (klinikai paramétereket és a képalkotó eljárások eredményeit tartalmazó adatbázis kidolgozása és a betegek beválogatását követően az adatok feltöltésének megkezdése.)

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

Pállinger Éva: Orvosként a kutató munka eredményessége szempontjából rendkívül fontosnak tartom, hogy a hipotézis felállításakor a klinikum és az alapkutatás minél közelebb kerüljön egymáshoz. Jelen pályázat hozzásegít ahhoz, hogy a korábban, alapkutatásban alkalmazott laboratóriumi módszereket egy új szempontból megközelítve, a gyakorlatban alkalmazható (klinikailag releváns) kérdés megválaszolásához idomítsam.

Maurovich-Horvat Pál: Klinikánkon évente több mint 2000 koszorúér CTA vizsgálatot végzünk, ami egyedülálló kutatási lehetőséget teremt. A szinergia program lehetővé teszi, hogy a transzlációs kutatás során felmerült kérdéseink megválaszolásában egy nemzetközileg is ismert és elismert alapkutatást végző laborral dolgozhassunk együtt. A közös munka lehetőséget teremt különböző tudományok határterületein végzett kutatásra, izgalmas tudományos kérdések megválaszolására.

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

Pállinger Éva: A novemberi MEDINPROT konferencián való részvétel rendkívül tanulságos volt számomra. A különböző szakterületek képviselőinek előadásai révén elsősorban egy nézőpontbeli változást (a nézőpont kitágulását) tapasztaltam meg. Úgy gondolom, hogy a szakemberképzés bizonyos útvonalra tereli a gondolkodást, ami természetesen jó, mert irányított, másrészt rossz, mert beszűkítheti a gondolkodást. Véleményem szerint a különböző szakterületek közös munkája nemcsak a szakmai tudás összeadódását eredményezi, de nagymértékben innovatív is.

Maurovich-Horvat Pál: Hiánypótló kezdeményezésnek tartom a MEDINPROT szinergia programot. Rengeteg új lehetőséget teremt transzlációs kutatásra. Az alapkutatók és a klinikai kutatók kollaborációja nem csupán a nézőpont különbözősége, hanem az eddig szerzett különböző kutatási tapasztalatok következtében is más útra terelhetik a kutatás irányát. Hatalmas lehetőség rejlik ezen új kutatói hálózatok létrehozásában.