

A komplementrendszer szervezetünk egyik legősibb, őldékony fehérjékből, sejtmembrán molekulákból, valamint receptorokból álló védelmi rendszere, amely a veleszületett immunitás részét képezi. A komplementfehérjék gyulladásos folyamatok és számos megbetegedés kialakulásának fontos szereplői, befolyásolják a gyulladásban szerepet játszó sejtek (pl. neutrofilek) aktiválódását, funkcióját. Genetikai vizsgálatok alapján a komplement rendszerhez tartozó H-faktor és a vele rokon FHR fehérjék közötti kompetíció különböző ligandumokon (például extracelluláris mátrix komponensek általa felszíneken) meghatározó lehet gyulladásos betegségekben, mivel ezek a molekulák befolyásolják a komplementrendszer és immunsejtek aktivációját. A komplementrendszer és az extracelluláris mátrix kölcsönhatásának különböző gyulladásos betegségekben (pl. egyes glomerulonephritisek, időskori makuladegeneráció, reumatóid arthritis) játszott szerepe ismert, a patológiás folyamatoknak a részletes mechanizmusa ebből a szempontból azonban csak kevésbé felderített.

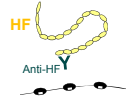
A projekt során azt vizsgáljuk ELISA, microarray és mikrofluidikai rendszerekben, hogy az extracelluláris mátrix mely komponenseihez kötődik a H-faktor és vele rokon fehérjék, illetve a kölcsönhatások hogyan befolyásolják neutrofil granulociták aktiválódását. Munkacsoportjaink a komplementfehérjék és sejtek kölcsönhatásának vizsgálatára olyan state-of-the-art eszközzel rendelkeznek, amelyeknek az egyesítésével lehetővé válik a komplementfehérjék extracelluláris mátrixszal és immunsejtekkel való kapcsolatának vizsgálata nagy áteresztőképességű rendszerben, szérumban vagy teljes vérben, minimális térfogatokban, elősegítve a lezajlott folyamatok pontosabb megértését és gyulladásos betegségek patomechanizmusának felderítését.



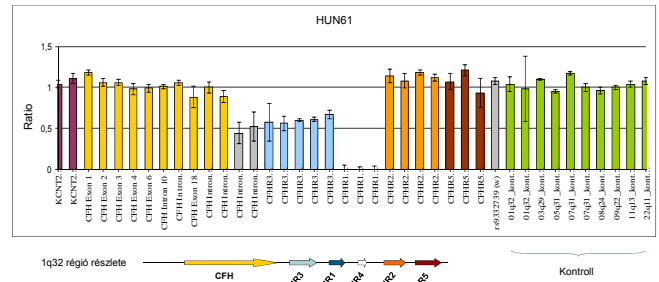
Dr. Prohászka Zoltán
Semmelweis Egyetem III. sz. Belklinika, Kutatólaboratórium



- Normál és FHR-1 deficiens betegek szérumának jellemzése, gyűjtése
- H-faktor specifikus autoantitestet tartalmazó autoimmun betegek szérumának gyűjtése
- H faktor specifikus autoantitestek tisztítása betegek szérumából
- A betegek szérummintáihoz tartozó klinikai paramétereinek összegyűjtése, értékelése



A H faktor sejt felszínhez való kötődését gátolják az anti-HF autoantitestek autoimmun atipikus HUS betegekben



1q32 régió részlete

A H faktor és a H faktor rokon gének (CFHR) köpiaszám meghatározása multiplex ligáció-függő próba amplifikációs eljárással

Közreműködők: Szilágyi Ágnes, Csuka Dorottya

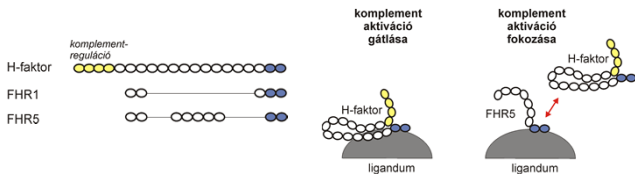
Neutrofil granulocita – H faktor molekulacsalád – extracelluláris mátrix kölcsönhatások feltérképezése



Dr. Józsi Mihály
MTA - ELTE Lendület Komplement Kutatócsoport



- Extracelluláris mátrix és H-faktor molekulacsalád fehérjék beszerzése/előállítása
- FH, FHR1 és FHR5 molekulák extracelluláris mátrixhoz való kötődésének validálása ELISA-n
- A H-faktor molekulacsalád tagjainak az extracelluláris mátrixhoz kötődésért való versengésének validálása ELISA-n
- Neutrofil granulociták tisztítása emberi vérből
- Neutrofilek aktiváló képesség vizsgálata H-faktor autoantitestet tartalmazó tisztított IgG segítségével



A H-faktor N-terminális doménjei (sárga szín) felelősek a molekula komplementaktivációt gátló képességéért, míg a C-terminális domének (kék szín) a H-faktor bizonyos ligandumokhoz, sejtekhez való kötődését teszik lehetővé. A H-faktoral rokon (FHR) fehérjékből hiányoznak a komplementszabályozó domének, de tartalmaznak a H-faktor más, pl. ligandum/sejt kötő doménjeivel homológ doméneket.

A H-faktor bizonyos ligandumokkal (pl. az extracelluláris mátrix fehérjéivel) kölcsönhatva helyileg gátolja a komplementrendszer aktiválódását (bal oldal). Az FHR fehérjék (pl. az FHR5) a H-faktoral való kompetíció révén fokozhatják a komplement aktiváció mértékét, ami megmagyarázhatja betegségekben játszott szerepüket (jobb oldal).

Közreműködők: Csincsi Ádám, Cserhalmi Marcell, Papp Alexandra, Uzonyi Barbara, Kárpáti Éva

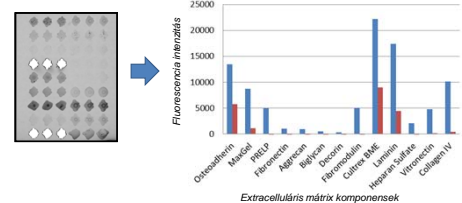


Dr. Papp Krisztián
MTA – ELTE Immunológiai Kutatócsoport



- FH, FHR1 és FHR5 molekulák extracelluláris mátrixhoz való kötődésének / egymással való versengésének vizsgálata microarray technikával
- Sejt-kötődés vizsgálatára alkalmas „Lab on a chip” rendszer előállítása/fejlesztése
- Neutrofil granulociták kötődésének vizsgálata H faktor molekulacsalád ↔ extracelluláris mátrix komponensek által kialakított komplexekhez
- Normál és FHR-1 deficiens, valamint H-faktor autoantitestet tartalmazó beteg szérumok vizsgálata mikrofluidikai rendszerben neutrofilek kötődésének mérésével

H faktor kötődése extracelluláris komponensekhez



„Lab on a chip” terve és kép az elkészült chipről



Közreműködők: Prechl József, Kecse-Nagy Csilla, Fűrjes Péter

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik a MEDINPROT Fehérjetudományi Kiválósági Együttműködési Program, valamint a következő szervezetek támogatását:

- K109055 OTKA
- Lendület Program (LP2012-43)
- Kidneys Foundation (Iowa, US).
- Diagnosticum Zrt. technikai támogatás