**A galectin-14, egy lepényi jelátviteli fehérje szerepe gyulladásos terhességi kórképekben**

Szinergia csoportunk indukálható galectin-14 overexpresszáló BeWo klónokat hozott létre és tesztelte az általuk kibocsátott extracelluláris vezikulákat (tEV-ket) anti-galectin-14 monoklonális antitestekkel és funkcionális assay-kel. Galectin-14+ tEV-k a perifériás mononukleáris sejtek közül a CD3+ T sejtekhez kapcsolódtak legerősebben, és azok apoptózisát indukálták. Nagyszámú klinikai minta gyűjtését végeztük spontán vetélő és terhesség megszakításon átesett nőktől, és kimutattuk a galectin-14+ tEV-k csökkent mennyiségét spontán vetélőkben a kontrollokhoz képest, amely felveti a galectin-14+ tEV-k potenciális biomarker szerepét spontán vetélésekben. A MedInProt platformra épülő kollaborációs hálózat további pályázatokat nyújtott be (elnyert: MedInProt Ad hoc Pályázat és University of Basel Innovation Pilot Grant; beadott: OTKA Pályázat).

**Szinergia összegző űrlap**

(a pályázók közösen ezt az űrlapot töltik ki)

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

A galectin-14, egy lepényi jelátviteli fehérje, szerepe gyulladásos terhességi kórképekben

* **Adják meg a szinergia program keretében együttműködő partnerek nevét, tudományos fokozatát, tudományos besorolását, e-mail címét.**
* név: Dr. Pállinger Éva
* tudományos fokozat: PhD
* jelenlegi tudományos besorolás: egyetemi docens
* e-mail cím: eva.pallinger@gmail.com
* név: Dr. Than Nándor Gábor
* tudományos fokozat: PhD
* jelenlegi tudományos besorolás: tudományos főmunkatárs
* e-mail cím: than.gabor@ttk.mta.hu
* **Csatolják a MedInProt programnak köszönhetően elkészült tudományos közleményeik, szakmai megjelenésük bibliográfiai adatait, valamint e dokumentum pdf-ét. Minden publikáció esetében fejtsék ki max. 2 mondatban a MedInProt relevanciáját.**

Kata Juhasz, Eva Pallinger, Roberto Romero, Andrea Balogh, Kata Parej, Istvan Hajdu, Zoltan Szalai, Janos Matko, Zoltan Papp, Edit Buzas, Nandor Gabor Than:The role of galectin-14, a placental signalling protein in inflammatory conditions in pregnancy. *in preparation.*

Relevancia: A MedInProt pályázatban elért eredményeket összefoglaló közlemény publikációra történő előkészítését végezzük.

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

Az 1. MedInProt fókuszponthoz kapcsoltan a projekt célja a galectin-14, egy lepényi jelátviteli fehérje, gyulladásos terhességi kórképekben játszott szerepének vizsgálata.

A terhességek 70%-a, a klinikailag felismert terhességek 15-20%-a végződik vetéléssel, ami egy összetett kórkép, hátterében többféle etiológiával. Az esetek nagy részében feltételezhetően az anyai-magzati immuntolerancia zavara és lokális vagy szisztémás gyulladásos folyamatok állhatnak. A gyulladásos folyamatok szempontjából a vetélések 10-15%-a (habituális vetélések) az apai antigénekkel szemben kialakuló immunológiai memória zavarával, mint a specifikus immunitás defektusával jellemezhetőek, de a vetélések legnagyobb részében a természetes immunválasz celluláris és humorális oldala, pl. a komplement rendszer is érintett.

Habár egyre több információ áll rendelkezésre a trofoblaszt eredetű EV-k (tEV-k) és különféle súlyos terhességi kórképek, mint például a terhességi magas vérnyomás összefüggéseiről, a tEV-k biológiai hatásai a vetélések kialakulásában még egyáltalán nem ismertek, mivel a tEV-célsejt interakciók molekuláris mechanizmusának jellemzése nem történt meg. A tEV-célsejt interakció molekuláris jellemzése lehetővé tenné a célsejtek jelátviteli útvonalainak funkcionális vizsgálatát, illetve a molekuláris kapcsolódási pontok közti együttműködések feltérképezését. A tEV indukálta jelátviteli útvonalak megismerése, esetleg „hálózatos módszerekkel” történő vizsgálata új jelátviteli fehérjék, szövet- és betegség-specifikus cross-talk fehérjék, a jelátviteli hálózat felépítése és működése szempontjából jelentős kulcsfehérjék és új gyógyszercélpontok azonosításához vezethet.

A galectinek olyan jelátviteli fehérjék, melyeknek kulcsszerepe van az immunreguláció és immunhomeosztázis valamint különféle gyulladásos megbetegedések szabályozásában. A galectinek egy alcsaládja (galectin-13, -14, -16) csak a méhlepényben expresszálódik, és az eddig rendelkezésre álló – főleg saját – adatok alapján kulcsszerepük van az anyai-magzati immuntolerancia és immunreguláció valamint a méhűri és anyai szisztémás gyulladásos folyamatok szabályozásában. Erre utal az is, hogy terhességi magasvérnyomásban a lepényi galectinek termelődése jelentősen lecsökken.

A galectin-13-at kimutatták már trophoblast eredetű vezikulákon, ezért feltételezhető, hogy a tEV-k közvetítette immunmodulációban a lepényi galectineknek is szerepe van. A MedinProt pályázat támogatásával bemutatuk, hogy a lepényi galectinek közül az eddig még funkcionálisan nem vizsgált galectin-14 anyai immunrendszerre kifejtett biológiai hatását a tEV-k oldaláról megközelítve. A pályázati támogatással részletesebben megismerhettük a galectin-14 által szabályozott fontos lepényi jelátviteli útvonalakat, aminek diagnosztikus és terápiás jelentősége lehet.

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

A kutatási céloknak megfelelően az eddigi főbb eredményeik a következők:

1. *In vitro* kísérleti modellrendszert alakítottunk ki és teszteltünk a galectin-14 biológiai hatásainak vizsgálatára. Ennek érdekében galectin-14-et overexpresszáló humán trophoblast-eredetű (BeWo) sejtvonalakat hoztunk létre.
2. Spontán elvetélő (n=20) és terhesség megszakításon átesett (n=30) nőktől vérminták gyűjtését kezdtük meg.
3. A galectin-14 homológ fehérjék extenzív összehasonlító szekvencia- és térszerkezeti analízisét végeztük, ami a galectin-14 specifikus, antitestalapú detektálási módszer kidolgozásához nélkülözhetetlen.
4. Anti-galectin-14 monoklonális rekombináns antitestek jellemzését fejeztük be Western blot, immunhisztokémia és FACS módszerekkel.
5. BeWo eredetű tEV-k izolálását, jellemzését és célsejtjeik azonosítását végeztük FACS, DLS és EM módszerekkel, ami a galectin-14 specifikus detektálási módszerek optimalizálásához nélkülözhetetlen.
6. A galectin-14-et overexpresszáló BeWo sejtek által kibocsátott tEV-k (exosomák és mikrovezikulák) vizsgálatát végeztük DLS és FACS módszerrel.
7. A galectin-14-et overexprásszáló tEV-k célsejtjeinek azonosítása FACS módszerrel. Megállapítottuk, hogy a galectin-14+ tEV-k a perifériás mononukleáris sejtek közül a CD3+ T sejtekhez kapcsolódtak legerősebben.
8. Galectin-14 immunmoduláló hatásait vizsgáltuk perifériás mononukleáris sejteken. Megállapítottuk, hogy a galectin-14+ tEV-k a perifériás mononukleáris sejtek közül a CD3+ T sejtek apoptózisát indukálták.
9. A galectin-14 potenciális biomarker szerepének vizsgálatát végeztük FACS módszerrel, ami magában foglalja egészséges és szövődményes terhesek vérében keringő tEV-k vizsgálatát. Nagyszámú klinikai minta gyűjtését végeztük spontán vetélő és terhesség megszakításon átesett nőktől, és kimutattuk a galectin-14+ tEV-k csökkent mennyiségét spontán vetélőkben a kontrollokhoz képest, amely felveti a galectin-14+ tEV-k potenciális biomarker szerepét spontán vetélésekben.

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

Az eddigi munka sikerekeiként könyvelhetjük el: 1) a kollaboráció megkezdését és sikeres végig vitelét a két munkacsoport között; 2) további szinergiák kialakítását a Semmelweis Egyetem, az MTA TTK és a Baseli Egyetem négy munkacsoportjával; 3) AdHoc MedInProt Pályázat és University of Basel Innovation Pilot Grant elnyerését ezen kibővített kutatási platform közreműködésével; 4) OTKA pályázat összeállítását ugyanezen kollaborációs hálózattal; és 5) a fentebb felsorolt kutatási eredményeket.

Az eddigi munka sikereként könyvelhetjük el a következő, jelentős metodikai nehézségek áthidalását: 1) stabil, indukálható galectin-14 overexpresszáló BeWo klónok létrehozását a galectin-14 negatív autokrin hatásai ellenére; 2) monoklonális antitestek használatával galectin-14-specifikus eredmények elérését a rokon galectinekkel való magasfokú homológia ellenére; és 3) nagyszámú, jó minőségű klinikai minta összegyűjtését a komplikált klinikai beavatkozás ellenére.

Legjelentősebb eredményeink közül kiemelendő, hogy 1) a galectin-14+ tEV-k a perifériás mononukleáris sejtek közül a CD3+ T sejtekhez kapcsolódnak legerősebben; 2) azok apoptózisát indukálják; és 3) galectin-14+ tEV-k csökkent mennyisége figyelhető meg spontán vetélőkben a kontrollokhoz képest.

Az eddigi munka következményeként a következő ötletek további megvalósítását tervezzük: 1) a galectin-14 biológiai hatását kívánjuk vizsgálni neutrophil granulocytákon is nemzetközi kollaboráció keretén belül; 2) rokon galectinek (pl. galectin-13) hasonló vizsgálatát tervezzük a kialakított kutató hálózat keretén belül; és 3) nemzetközi pályázatok (pl. NIH, SNF, EU) beadását tervezzük további külföldi kollaborátorok bevonásával.

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

A hazai kutatási pályázatok területén egyedülállónak tekintjük azt, hogy a MedInProt pályázat: 1) a különböző szakterületeken dolgozó kutatói csoportok szinergiákra alapuló kollaborációjának alapjait teremti meg; 2) javítja a hazai kutatóközpontok core facility-jainak jobb kihasználtságát; 3) támogatja „pilot study”-k kivitelezését; 4) elősegítve ezekkel is nagyobb hazai és nemzetközi pályázatok benyújtásához az előeredmények elérését.

***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.*