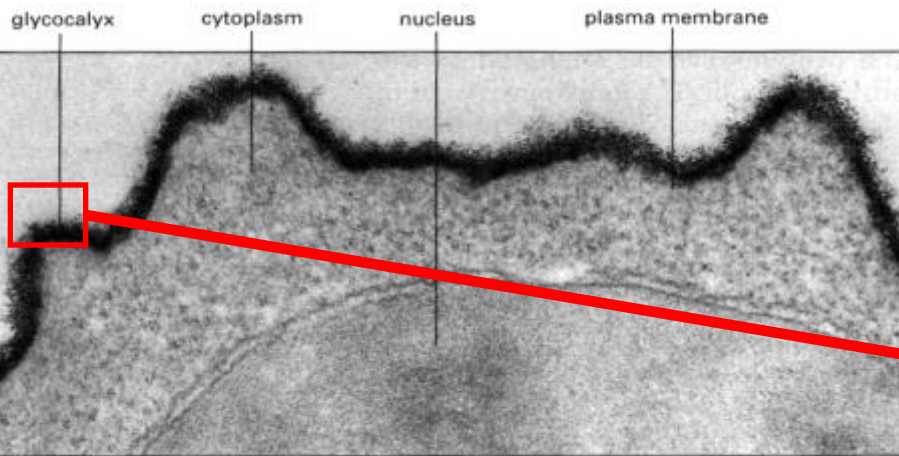


A galectin-14, egy lepényi fehérje szerepe gyulladásos terhességi kórképekben

Pállinger Éva, Than Nándor Gábor

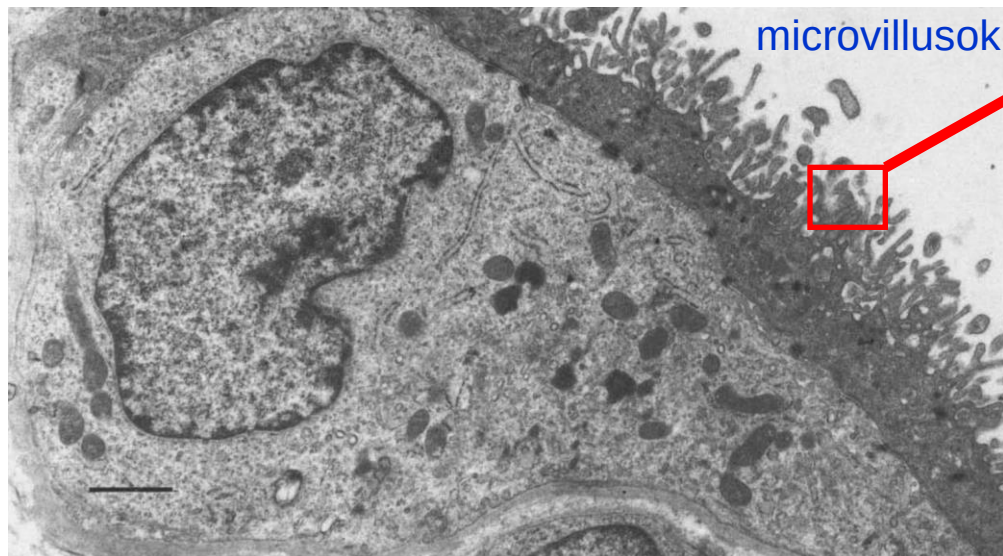
Glikánok az anyai-magzati immunregulációban



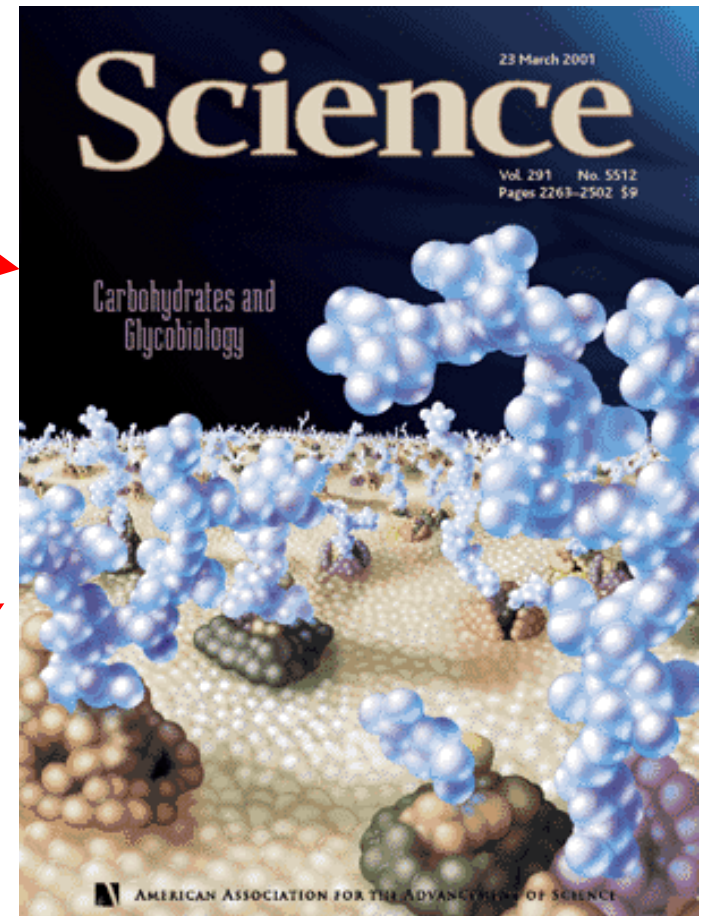
Lymphocyt

200 nm

Syncytiotrophoblast



Glikozilált sejtfelszín

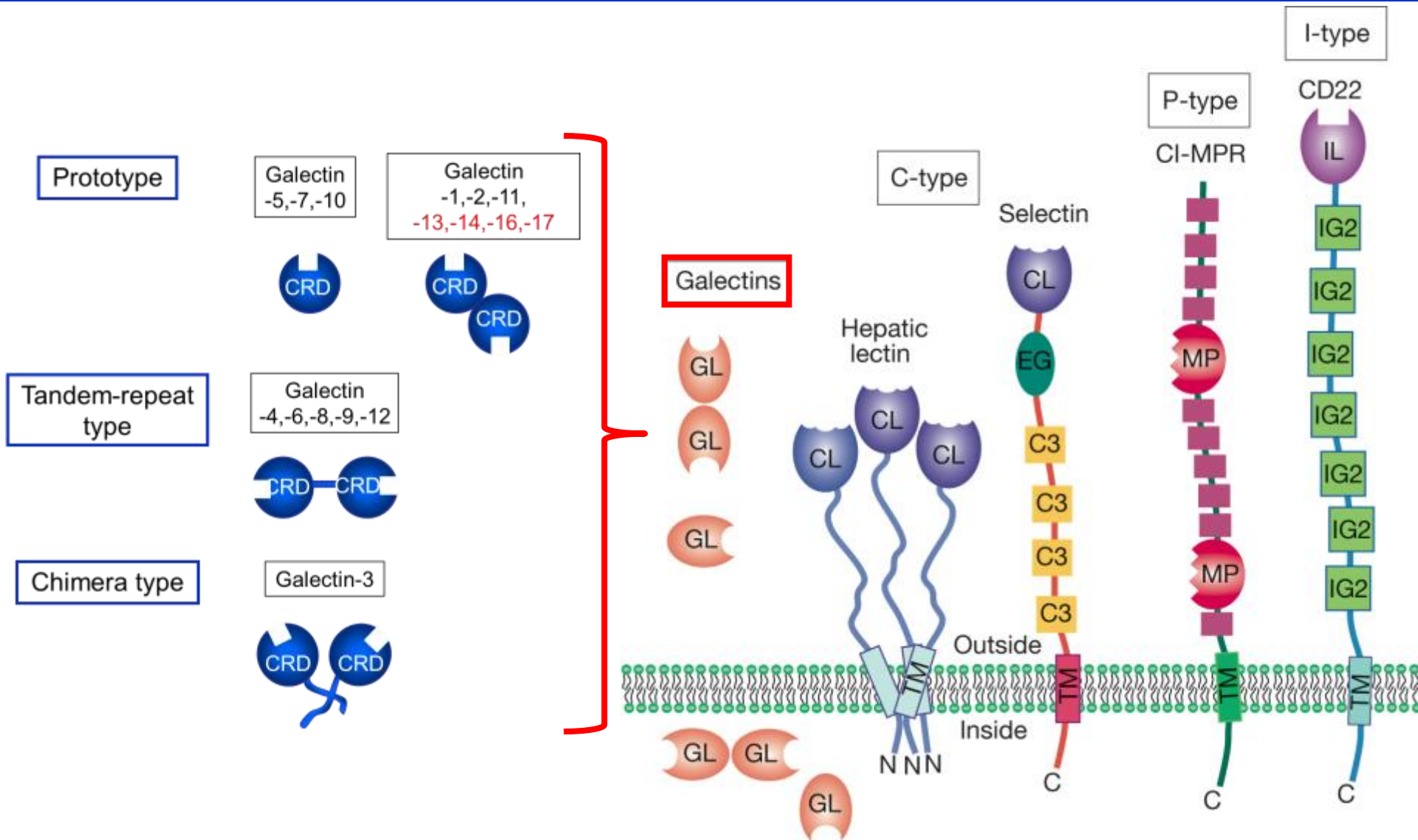


Carbohydrates and Glycobiology, Special issue,
Science, 2001, 291.

Varki et al., *Essentials of Glycobiology*, 2nd Ed. 2009.

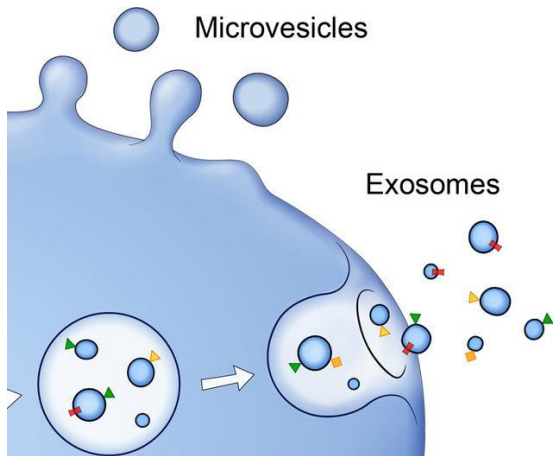
Jones & Fox, *Electron Microsc Rev*, 1991, 4, 129.

A glikán-kötő fehérjék (lektinek) főbb osztályai

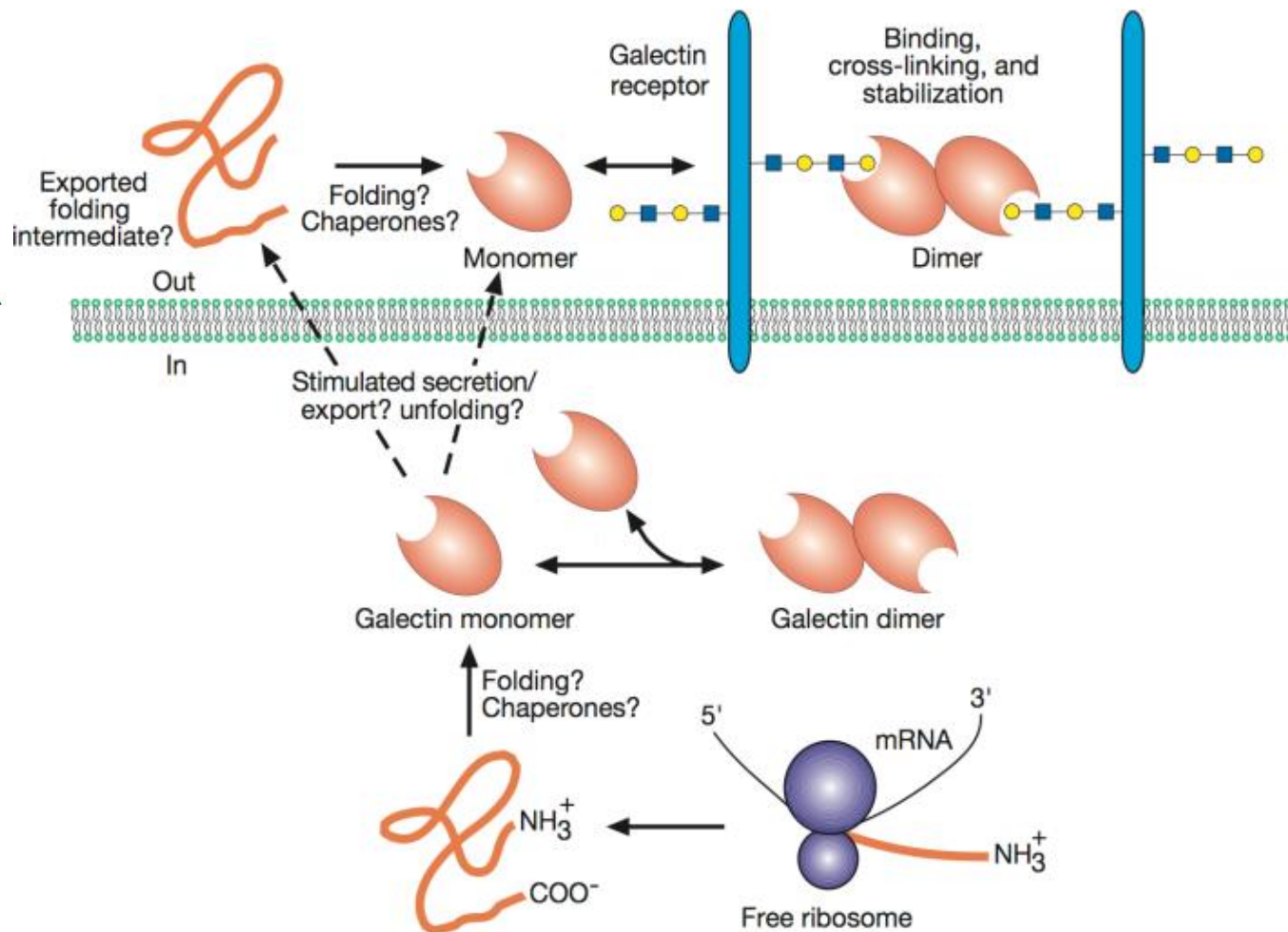


Galectinek szekréciója és interakciói

Extracelluláris
vezikula
kapcsolt



„Nem konvencionális”
szekréció



- Sejt-sejt interakciók
- Szignál transzdukció
- „Lattice” képzés

Galectinek pleiotrop hatásai immunsejteken

T cells

Galectin-1

- ↑ IL-5 production
- ↑ Apoptosis (thymocytes, activated Th1/Th17 cells)
- ↓ Cell proliferation
- ↓ Pro-inflammatory cytokine production
- ↓ IL-2 production
- ↓ Cell adhesion to ECM

Galectin-3

- ↑ Naïve T lymphocyte-dendritic cell interactions
- ↑ Cell proliferation
- ↓ Apoptosis
- ↓ Adhesion of thymocytes to ECM

Galectin-9

- ↑ Apoptosis (thymocytes)

Galectins-13,-14,-16,-17

- ↑ Apoptosis (activated T cells)

Macrophages

Galectin-1

- ↑ Arginase activity
- ↓ iNOS activity and NO production
- ↓ IL-12 production
- ↓ Arachidonic acid release

Galectin-3

- ↑ Chemotaxis
- ↑ Activation and Ca^{2+} influx
- ↓ Apoptosis

Neutrophils

Galectin-1

- ↑ NADPH oxidase activity
- ↓ Extravasation

Galectin-3

- ↑ Adhesion to laminin
- ↑ Extravasation in response to infection
- ↑ NADPH oxidase activity

Eosinophils

Galectin-1

- ↓ Migration

Galectin-3

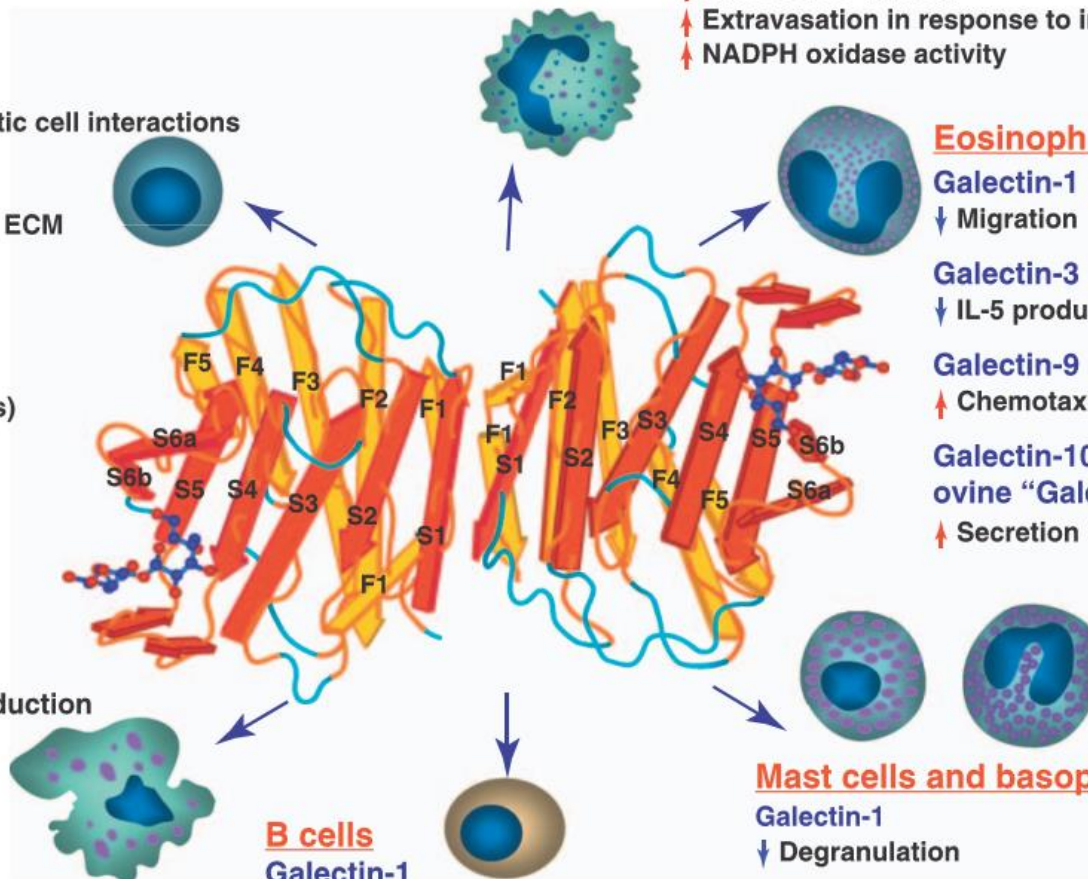
- ↓ IL-5 production

Galectin-9

- ↑ Chemotaxis

Galectin-10 and ovine "Galectin-14"

- ↑ Secretion upon activation



B cells

Galectin-1

- ↑ Expression upon activation
- ↓ Cell growth (B lymphoma)

Mast cells and basophils

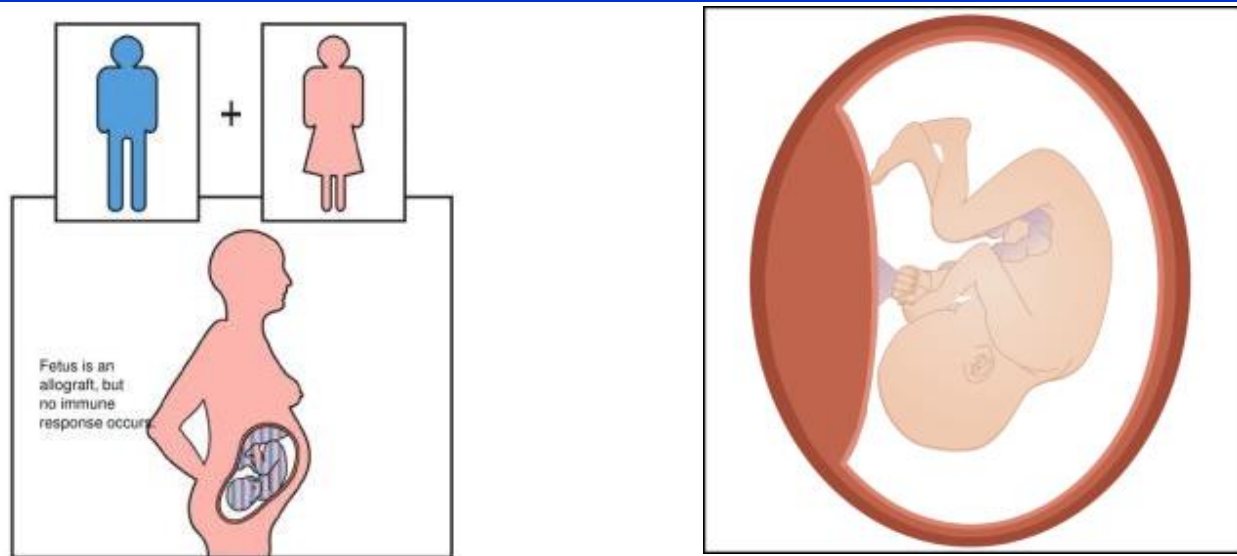
Galectin-1

- ↓ Degranulation

Galectin-3

- ↑ Activation

Galectin-1 és anyai-magzati immuntolerancia



A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance

Sandra M Blois¹, Juan M Illarregui^{2,9}, Mareike Tometten^{1,9}, Mariana Garcia¹, Arif S Orsal¹, Rosalia Cordo-Russo¹, Marta A Toscano², Germán A Bianco², Peter Kobelt³, Bori Handjiski¹, Irene Tirado^{1,4}, Udo R Markert⁵, Burghard F Klapp¹, Francoise Poirier⁶, Julia Szekeres-Bartho⁷, Gabriel A Rabinovich^{2,8} & Petra C Arck¹

1450

VOLUME 13 | NUMBER 12 | DECEMBER 2007 NATURE MEDICINE

Emergence of hormonal and redox regulation of galectin-1 in placental mammals: Implication in maternal–fetal immune tolerance

Nandor Gabor Than^{*†}, Roberto Romero^{**§¶}, Offer Erez^{**}, Amy Weckle[§], Adi L. Tarca^{*}, John Hotra^{*}, Asad Abbas^{*}, Yu Mi Han^{*}, Sung-Su Kim^{*}, Juan Pedro Kusanovic^{**}, Francesca Gotsch^{*}, Zhuocheng Hou[§], Joaquin Santolaya-Forgas[¶], Kurt Benirschke^{**}, Zoltan Papp[†], Lawrence I. Grossman[§], Morris Goodman^{§††}, and Derek E. Wildman^{*§¶}

www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0807606105

PNAS | October 14, 2008 | vol. 105 | no. 41 | 15819–15824

„Lepényi” galectinek evolúciója

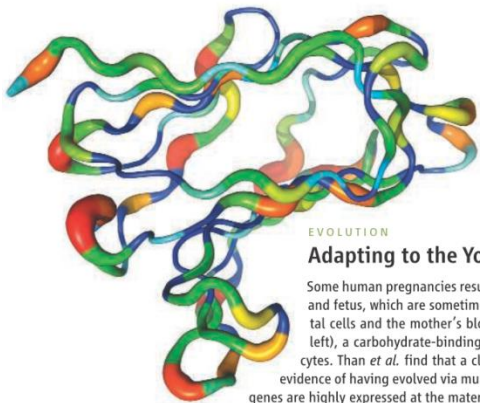
A primate subfamily of galectins expressed at the maternal–fetal interface that promote immune cell death

Nandor Gabor Than^a, Roberto Romero^{a,b,c,1}, Morris Goodman^{b,d,1}, Amy Weckle^{a,b}, Jun Xing^{a,b}, Zhong Dong^a, Yi Xu^a, Federica Tarquini^a, Andras Szilagyi^e, Peter Gal^a, Zhuocheng Hou^b, Adi L. Tarca^a, Chong Jai Kim^{a,f}, Jung-Sun Kim^{a,f}, Saied Haidarian^b, Monica Uddin^b, Hans Bohn^g, Kurt Benirschke^h, Joaquin Santolaya-Forgasⁱ, Lawrence I. Grossman^{a,b}, Offer Erez^{a,c}, Sonia S. Hassan^{a,c}, Peter Zavodszky^e, Zoltan Papp^j, and Derek E. Wildman^{a,b,c,1}

Than *et al.*, *PNAS*, 2009, 106, 9731.

EDITORS' CHOICE

EDITED BY GILBERT CHIN AND JAKE YESTON



EVOLUTION

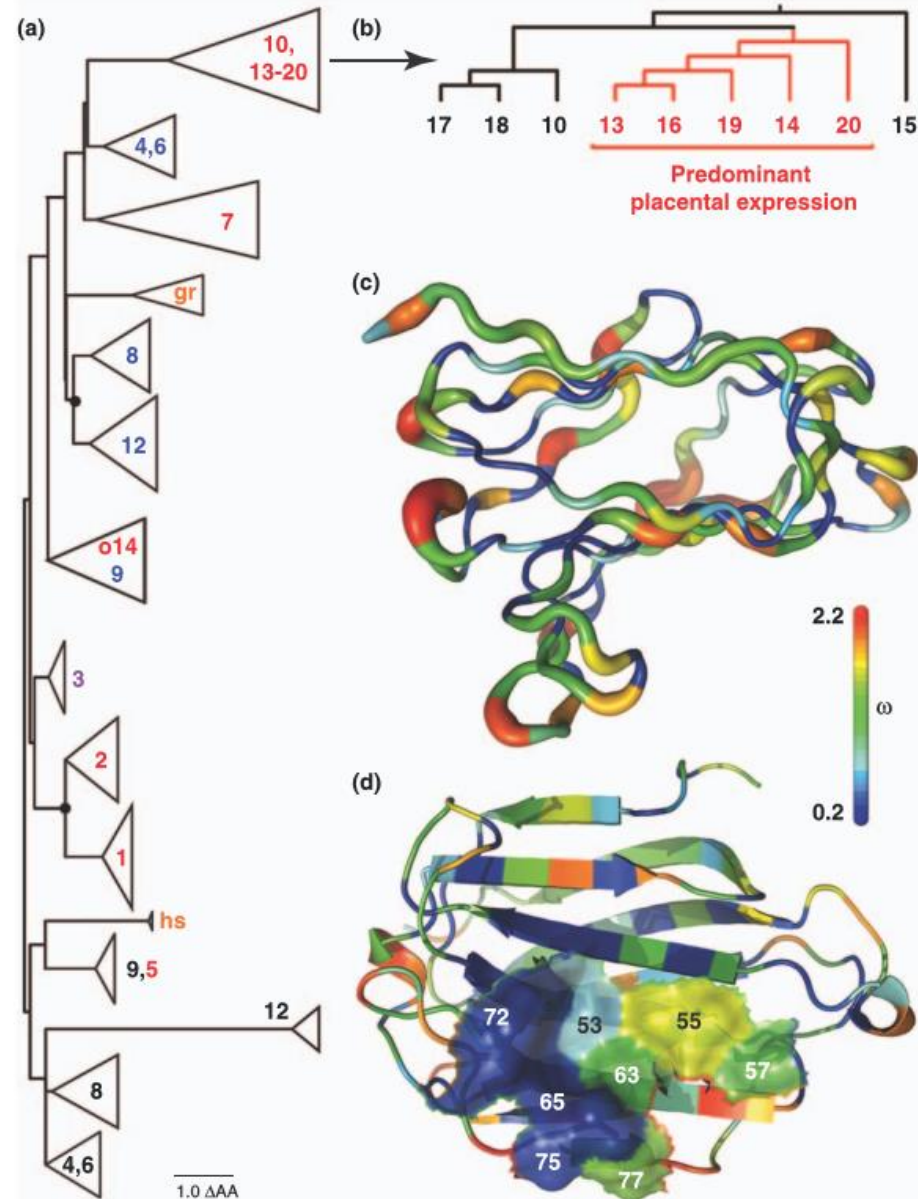
Adapting to the Young

Some human pregnancies result in deleterious immune interactions between the mother and fetus, which are sometimes attributed to genetic incompatibilities between placental cells and the mother's blood. One such interaction is mediated by galectin (above left), a carbohydrate-binding protein that recognizes cell surface molecules on leukocytes. Than *et al.* find that a cluster of galectin genes on human chromosome 19 shows evidence of having evolved via multiple duplications and rearrangements, and three of these genes are highly expressed at the maternal–fetal interface. This cluster of galectins is present and expressed in the great apes, and in Old World and New World monkeys, but is not found in prosimians (lemurs) or nonprimates. Furthermore, lineage-specific loss and gain of specific gene copies were identified within the monkey and ape clusters, and functional data indicate that differential sugar binding has evolved within the gene cluster. Overall, these findings suggest that the evolution of the long gestational period of humans may have been accompanied by changes in genes involved in maternal–fetal tolerance. — LMZ

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 106, 9731 (2009).

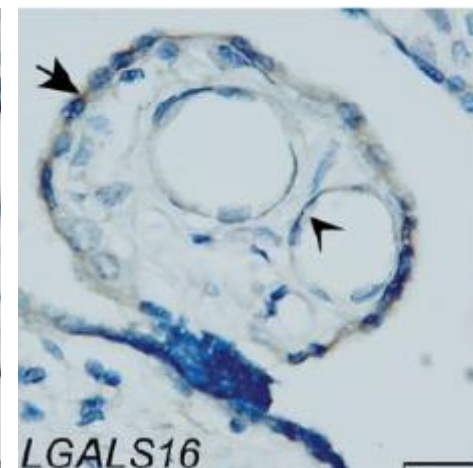
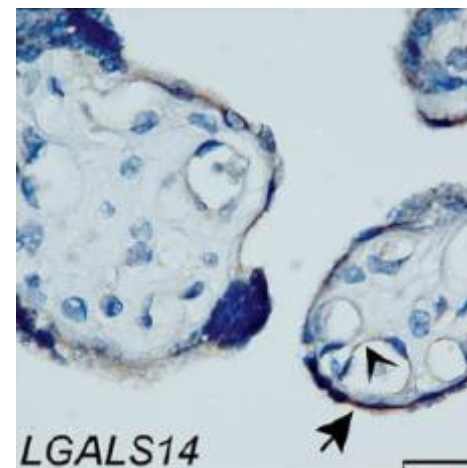
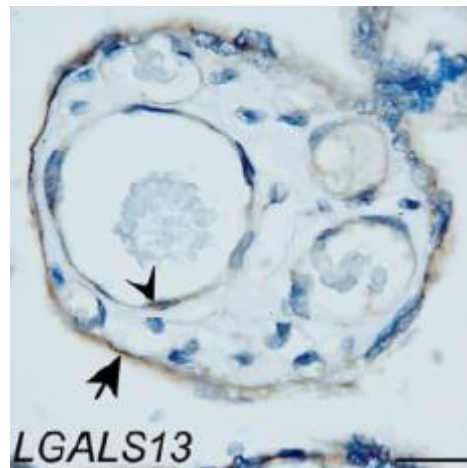
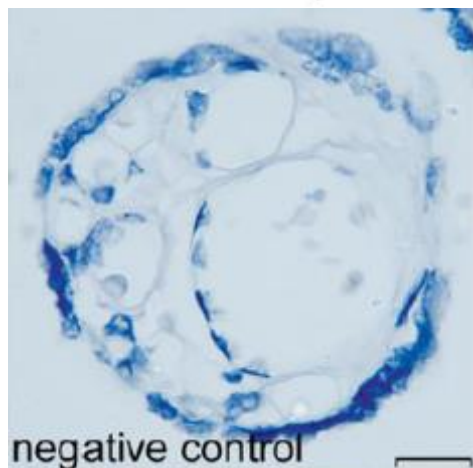
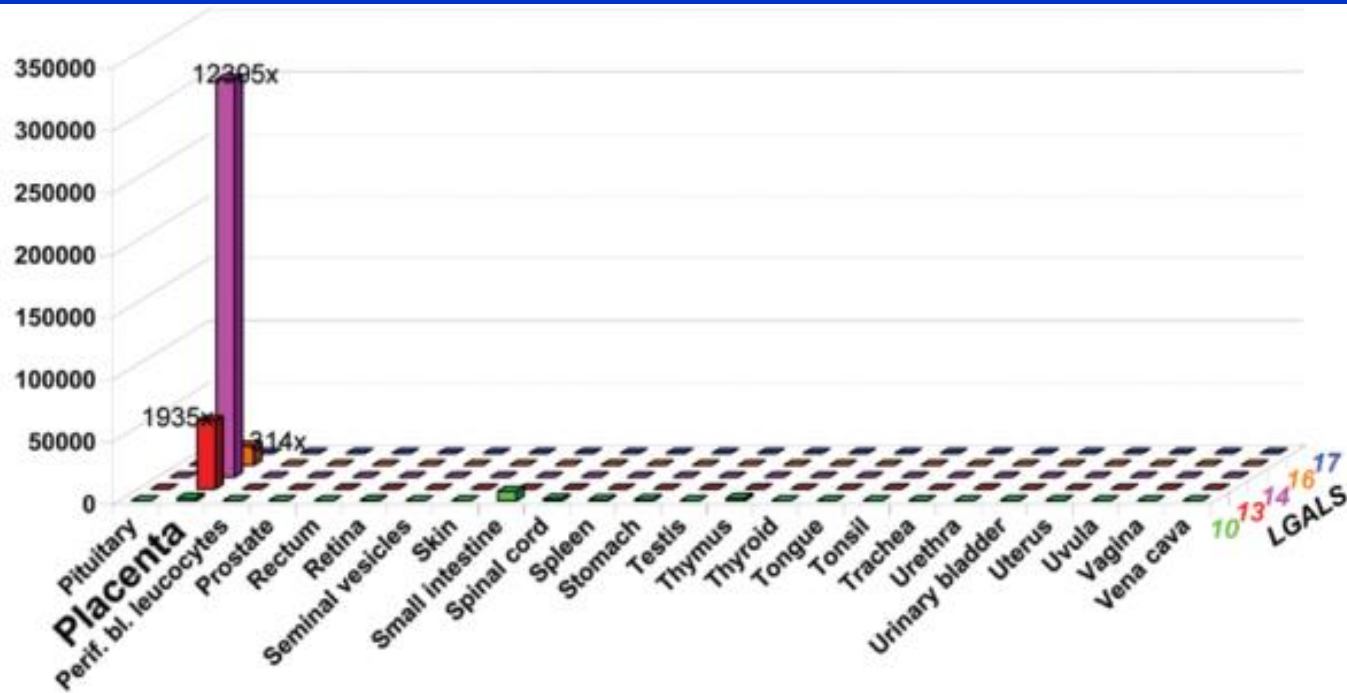
www.sciencemag.org SCIENCE VOL 325 10 JULY 2009

Published by AAAS



Than *et al.*, *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23, 23.

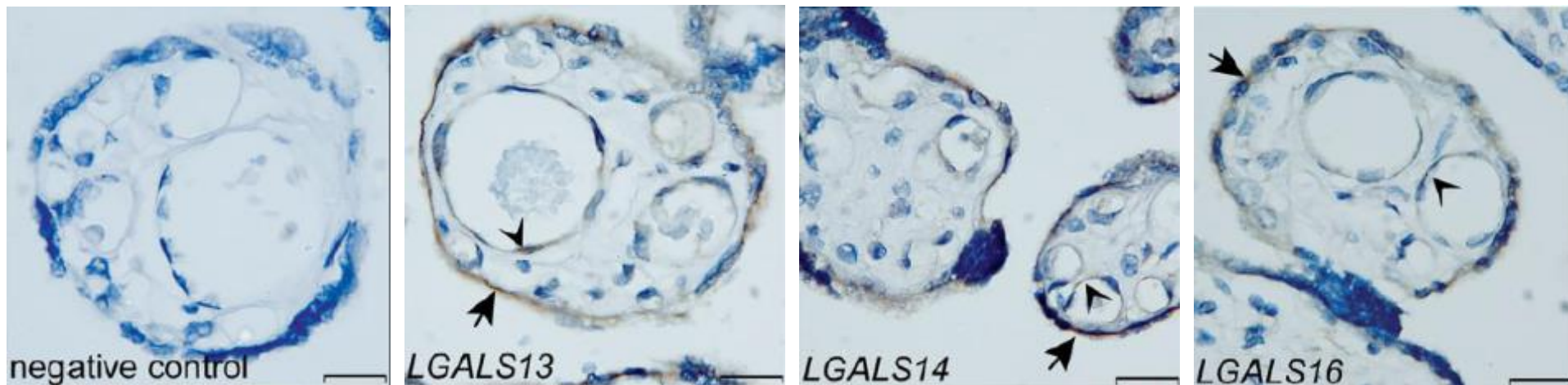
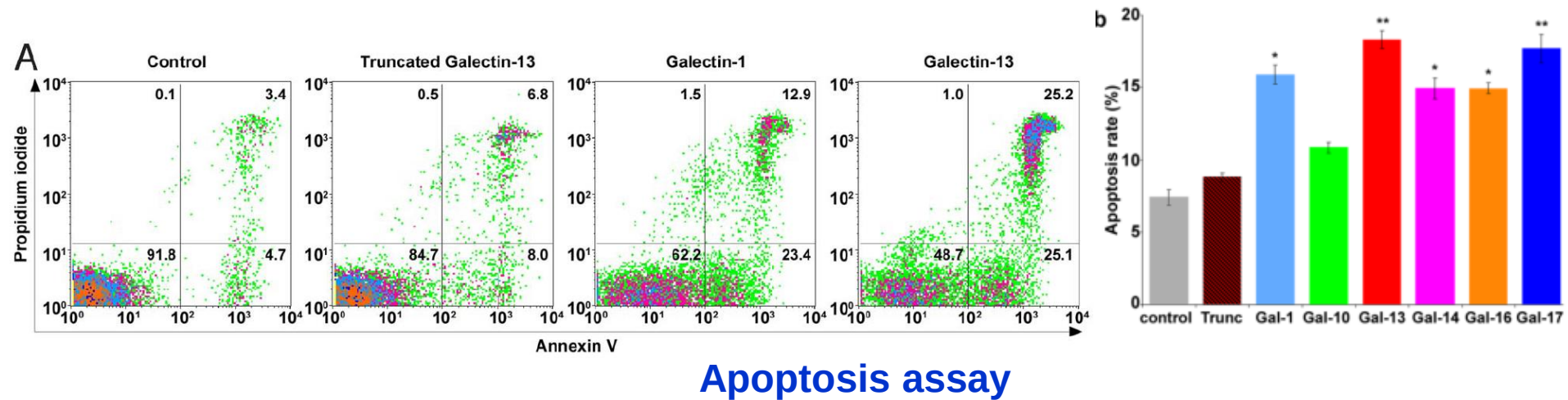
„Lepényi” galectinek immunbiológiai jelentősége



Anyai-magzati határfelület

Than *et al.*, PNAS, 2009, 106, 9731.

„Lepényi” galectinek immunbiológiai jelentősége



Anyai-magzati határfelület

Than *et al.*, *PNAS*, 2009, 106, 9731.

„Lepényi” galectinek praeeclampsiában

PLACENTA

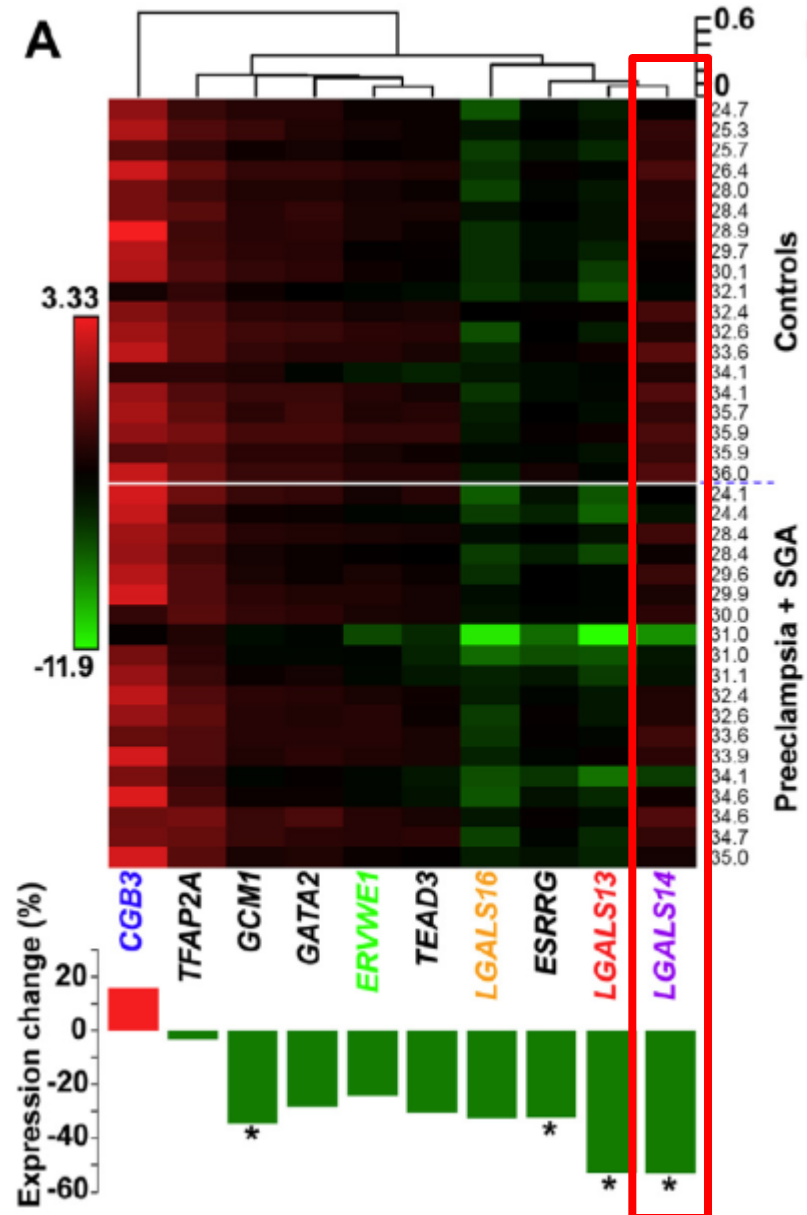
THE FRONTIER BETWEEN MOTHER AND FETUS

IN THIS ISSUE:

Evolutionary origins of the placental expression of chromosome 19 cluster galectins and their complex dysregulation in preeclampsia



N.G. Than, R. Romero, Y. Xu, O. Erez, Z. Xu, G. Bhatti, R. Leavitt, T.H. Chung, H. El-Azzamy, C. Lajeunesse, B. Wang, A. Balogh, G. Szalai, S. Land, Z. Dong, S.S. Hassan, T. Chaiworapongsa, M. Krispin, C.J. Kim, A.L. Tarca, Z. Papp, H. Bohn



Than et al., *Placenta*, 2014, 35, 855-865.

Az előtanulmány célja

**A méhlepényben unikálisan termelődő,
trofoblaszt-anyai immunsejt kapcsolatot szabályzó
humán galectin-14 funkcionális analízise**

A projekt – kutatási célok

***In vitro* kísérleti
modellrendszer
létrehozása**

MTA TTK EI
Than Nándor Gábor
Lendület LP2014-007
kutatócsoportja



**Trofoblaszt eredetű
EV-k izolálása és
jellemzése**

SE GSI
Pállinger Éva
kutatócsoportja



**Galectin-14+ tEV-k
immunmoduláló
hatásainak vizsgálata**

**Etikai engedélyeztetés
Klinikai mintagyűjtés
Kísérleti rendszerek tervezése
Laboratóriumi vizsgálatok**

**Kísérleti rendszerek tervezése
Laboratóriumi vizsgálatok
Klinikai minták feldolgozása**

**Galectin-14 potenciális
biomarker szerepének
vizsgálata**

„Különleges” háttér

Homológia elemzés

Identity	Gal-10	Gal-13	Gal-14	Gal-16	Gal-17
Gal-10	100	55	50	52	63
Gal-13	55	100	67	75	64
Gal-14	50	68	100	61	58
Gal-16	52	75	61	100	60
Gal-17	63	64	58	60	100

Similarity	Gal-10	Gal-13	Gal-14	Gal-16	Gal-17
Gal-10	100	68	67	66	73
Gal-13	68	100	79	82	74
Gal-14	67	79	100	76	70
Gal-16	66	82	76	100	71
Gal-17	73	74	70	71	100

Score = 196 bits (499), Expect = 8e-56, Method: Compositional matrix adjust.
Identities = 94/139 (67%), Positives = 110/139 (79%), Gaps = 0/139 (0%)

```
Query 1  MSSLVPVYTLPVSLPVGSCVIITGTPIILTFVKDPQLEVNFYTGMDSDIAFQFRLHFGH 60
Sbjct 1  MSSLVPVY LPVSL VGSCVII GTPI +F+ DPQL+V+FYT MDESDIAF+FR+HFG+ 60
MSSLVPVYKLPVSLVSGSCVIKGTPIHSFINDPQLQVDFYTDMDSDIAFRFRVHFGN

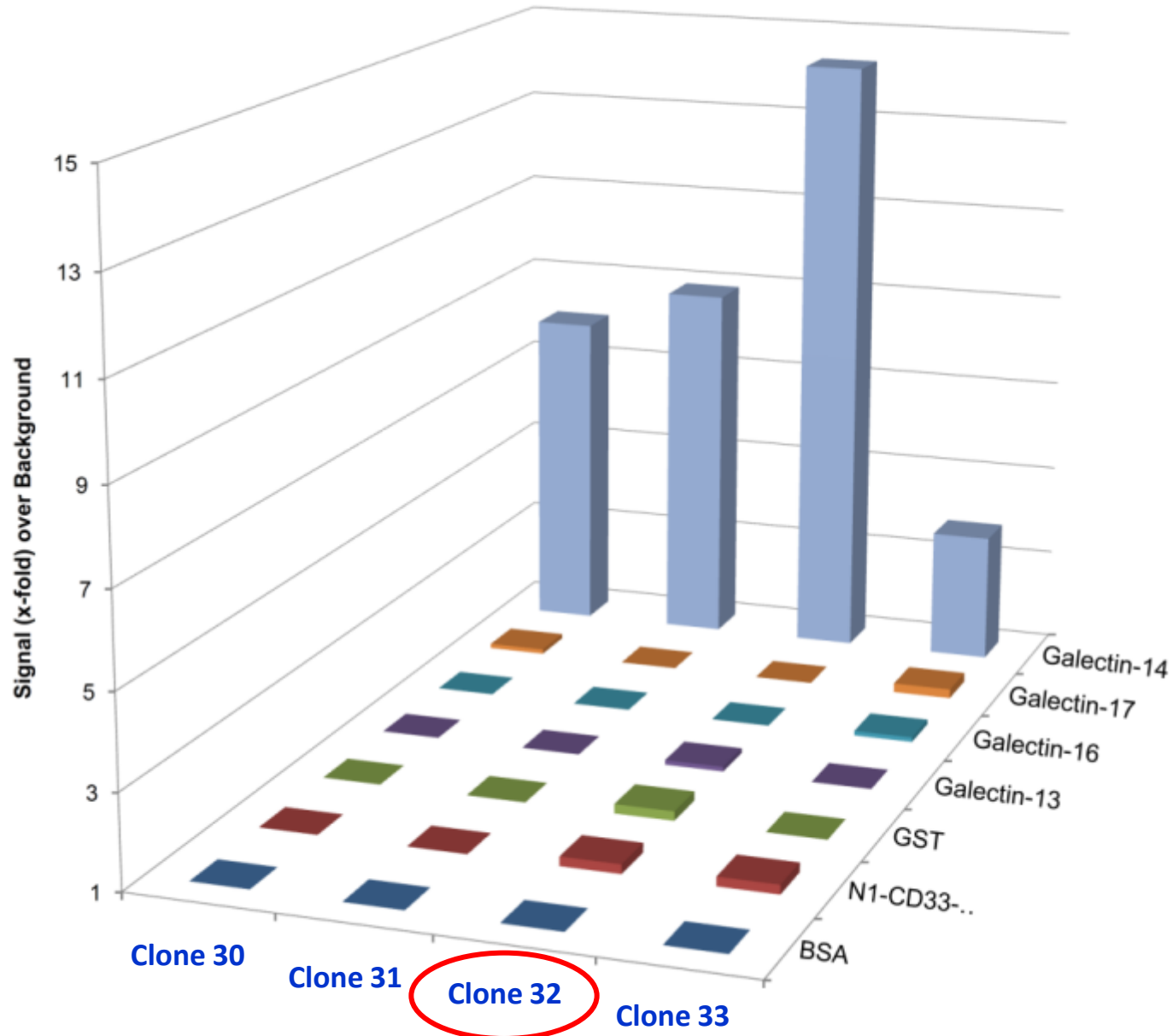
Query 61  PAIMNSCVFGIWRYYEEKCYLPPFEDGKPFELCIYVRHKEYKVMVNGQRIYNFAHRFPAS 120
+MN FGIW EE Y+PFEDGK FELCIYV + EY++ VNG RIY F HR PP+
Sbjct 61  HVVMNRREFGIWMLEETTDYVPFEDGKQFELCIYVHYNEYEIKVNGIRIYGFVHRIPPSF 120

Query 121 VKMLQVFRDISLTRVLISD 139
VKM+QV RDISLT V + +
Sbjct 121 VKMVQVSRDISLTSVCVCN 139
```

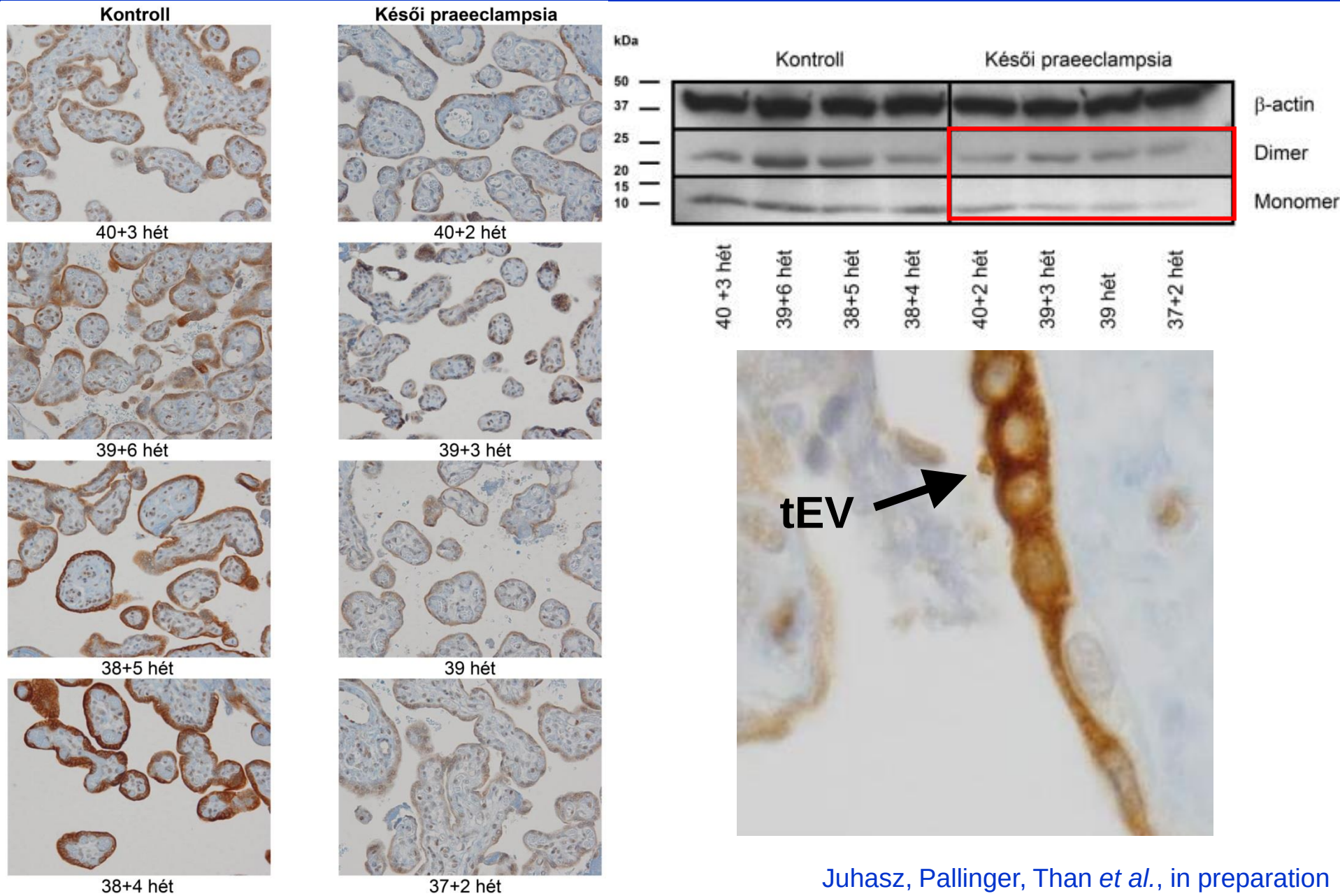
Homológia modellezés



Fejlesztett MAb-k specificitás vizsgálata (ELISA)



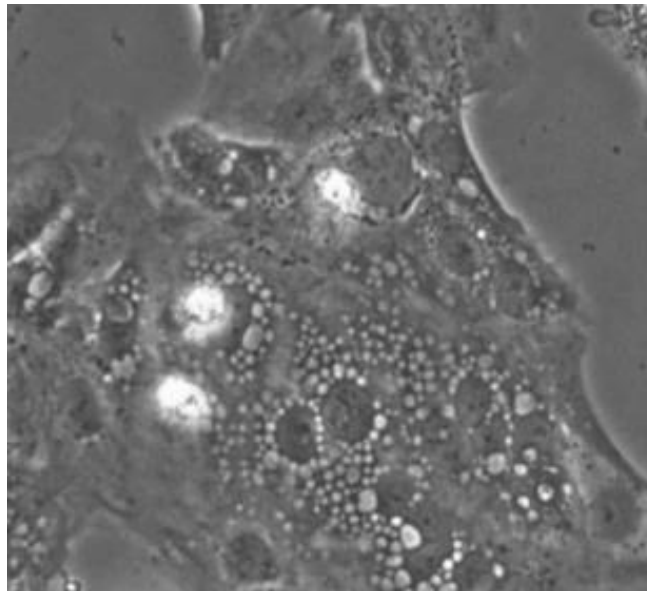
MAB-k karakterizálása (IHC, WB)



Kutatási célok

1) *In vitro* kísérleti modellrendszer kialakítása a galectin-14 biológiai hatásainak vizsgálatára:

Galectin-14 túltermelése humán trofoblaszt-eredetű (BeWo) sejtvonalban



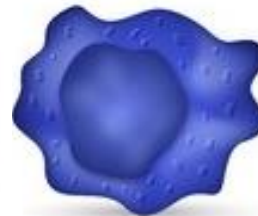
2) Galectin-14 immunsejtekre gyakorolt hatásainak vizsgálata



Neutrophil



Monocyte



Macrophage



T Cell



B Cell



Natural killer

3) Galectin-14 potenciális biomarker szerepének vizsgálata szövődményes terhességekben

(anyai vérből izolált trofoblaszt eredetű extracelluláris vezikulák (tEV-k) vizsgálatával)



**Az eddigi kutatási eredmények szabadalmaztatás
irányában elbírálás alatt állnak**

A 3D rendering of a news studio set. In the center, a large sign displays the words 'BREAKING' and 'NEWS' in bold, sans-serif fonts. 'BREAKING' is in black on a white background, and 'NEWS' is in white on a red background. The sign is mounted on a metallic frame. To the left of the sign is a blue vertical panel with a white arrow pointing right. The background is a curved wall with blue and red lighting accents. The floor is a dark blue surface with a red curved line. The overall scene is brightly lit with blue and red light flares.

BREAKING

NEWS

2016. április 29:

Tavaszi lendület a MedInProtnál

Friss ötletek - gyors támogatás: jelentkezzen még ma!

Vesse föl új és eredeti ötletét, akar meg ma, nyújtsa be támogatási igényét, és a MedInProt kuratóriuma rövid megfontolás után, ha a kezdeményezést méltónak találja, azonnal támogatja is. „first come first served”.



„Ad hoc” pályázat

- Feasibility / pilot study kivitelezése
- Kutatások kiterjesztésének elősegítése
- Multidiszciplináris konzorcium kialakítása
- Hazai és nemzetközi pályázatok előkészítése



Immunológia

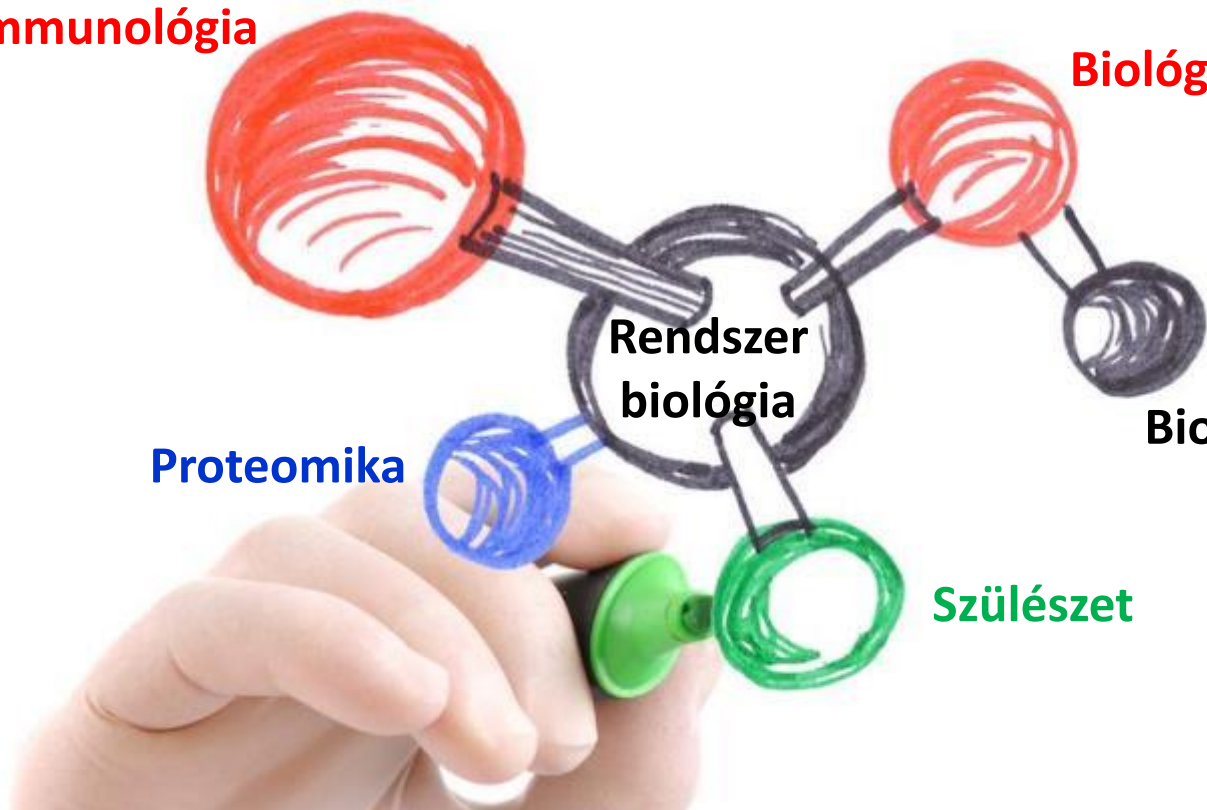
Biológia

Rendszer
biológia

Proteomika

Biokémia

Szülészet



2016. május 3:

Glikán – protein interakciók szerepe a terhesség immunológiájában

„Proof-of-principle” multidiszciplináris előtanulmány



**Galectin-14
kemotaxis vizsgálat
immunsejteken**
Semmelweis Egyetem GSI
Kőhidai László
kutatócsoportja



**Galectin-14 hatás
vizsgálata
lymphocytákon**
Semmelweis Egyetem GSI
Pállinger Éva
kutatócsoportja

**Tömegspekto-
metriás galectin-14
ligand azonosítás**
MTA TTK SZKI
Drahos László
kutatócsoportja



**Galectin-14 hatás
vizsgálata neutrophil
granulocitákon**
University of Basel
Sinuhe Hahn
kutatócsoportja



**Rekombináns
galectin-14
expresszió**
MTA TTK EI
Závodszy Péter
kutatócsoportja



**Galectin-14
ligand izolálás /
rendszerbiológia**
MTA TTK EI
Than Nándor Gábor
kutatócsoportja

**Galectin-14 –
glikoprotein
kölsönhatások
immunológiai
jelentősége**

Konzorciális tanulmány

„Glikán – protein interakciók szerepe a terhesség immunológiájában”
Nemzetközi OTKA pályázat
Swiss National Science Foundation (SNF) pályázat
National Institutes of Health (NIH) és Európai Unió H2020 pályázatok

**Az eddigi kutatási eredmények szabadalmaztatás
irányában elbírálás alatt állnak**

MTA Természettudományi Kutatóközpont

Prof. Závodszy Péter

Dr. Juhász Kata

Dr. Drahos László

Dr. Hajdú István

Dr. Paréj Katalin

Dr. Tóth Eszter

Borsos Katalin

Semmelweis Egyetem

Prof. Buzás Edit

Prof. Falus András

Dr. Kóhidai László

Dr. Kovács Árpád

Maternity Klinika

Prof. Papp Zoltán

Dr. Hupuczi Petronella

Bartha Jolán

Szilágyi Erzsébet

Eötvös Loránd Egyetem

Prof. Matkó János

Dr. Papp-Balogh Andrea

MTA Csillagászati és Földtudományi Kutatóközpont

Dr. Szalai Zoltán

Dr. Kiss Klaudia

NIH / Wayne State University

(Detroit, Michigan, USA)

Prof. Roberto Romero

Prof. Offer Erez

Dr. Yi Xu

University of Basel

(Bázel, Svájc)

Prof. Sinuhe Hahn

Prof. Irene Hoesli

Dr. Simona Rossi-Girard

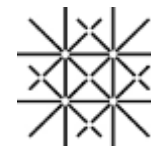
Dr. Shane Vontelin van Breda

Támogatás és grantek:



MEDIINPROT

Lendület program



**University
of Basel**