**Szinergia V. - Szakmai beszámoló**

Lezáró jelentés

Aszkorbát kompartimentáció és epigenetika

*Dr. Lőw Péter, Dr. Margittai Éva*

Közös munkánk célja a sejtmagi aszkorbinsav epigenetikai hatásainak igazolása volt olyan modellrendszerekben, melyeket lokális vagy általános aszkorbát hiány jellemez.

Eredményeink a következők: transzmissziós elektronmikroszkópia segítségével beállítottunk egy módszert, mely direkt módon alkalmas emlős sejtekben a szubcelluláris aszkorbát disztribúció vizsgálatára. A módszerrel kimutattuk, hogy emlős fibroblaszt sejtekben a C-vitamin a sejtmagban halmozódik fel, mely kompartmentumban a vitaminnak kruciális szerepe lehet. Kimutattuk, hogy elsősorban sejtmagi aszkorbát hiány esetén (kanyargós artéria szindrómás sejtmodellünkön) a DNS-ben epigenetikai változások figyelhetőek meg a citozin metiláció szintjén: míg a metil-citozin szintje emelkedett, a hidroximetil-citozin szintje csökkent a páciensekből származó sejteken. Kiválasztottunk több specifikus gént, ill. génrégiót, melyek a C vitamin metabolizmussal, funkcióval összefüggésbe hozhatóak, és ezek metilációs státuszát is vizsgáltuk. Csökkent hidroximetilcitozin szintet találtunk – több különböző módszerrel mérve - pl. a PPARgamma gén esetében, mely aszkorbát hatására kizárólag a kontroll sejtekben emelkedett meg. Eredményeink az elsők melyek kimutatták a C vitamin transzport szerepét az epigenetikai regulációban.

**Szinergia összegző űrlap**

(a pályázók közösen ezt az űrlapot töltik ki)

* Adják meg a támogatott szinergia programjuk címét és szakmai fókuszpontját

Aszkorbát kompartimentáció és epigenetika – Fókuszpont: szabályozó fehérjék szerepe az öregedési folyamatokban

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

Dr. Margittai Éva, egyetemi adjunktus, PhD, margittai.eva@med.semmelweis-univ.hu

Dr. Lőw Péter, egyetemi docens, PhD, peter.low@ttk.elte.hu

* 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.

1. Németh Cs, Gamberucci A, Marcolongo P, Zoppi N, Szarka A, Chiarelli N, Hegedűs T, Ritelli M, Carini G, Willaert A, Calleawaert B, Coucke P, Benedetti A, Margittai É, Fulceri R, Bánhegyi G, Colombi M. GLUT10 - lacking in arterial tortuosity syndrome – is localized to the endoplasmic reticulum. *Int J Mol Sci.* 2017; (beküldve)

A MedInProt támogatása keretében vizsgáltuk a dehodroaszkorbát transzporter pontos sejten belüli lokalizációját, és hiányának következményeit a sejten belüli aszkorbát szintre vonatkozóan, melyre kollaborációnk adott lehetőséget.

1. Németh Cs, Nemoda Zs, Lőw P, Szabó P, Horváth ZE, Willaert A, Callewaert B, Coucke P, Colombi M, Bánhegyi G, Margittai É. Epigenetic Role of Vitamin C Compartmentalization in the Pathomechanism of Arterial Tortuosity Syndrome. *Mol Genet Metabol*. 2017; (beküldve)

A MedInProt kollaborációs programunk legfontosabb eredményeit összefoglaló cikk jelenleg revízió alatt áll. A támogatás keretében tudtuk az aszkorbát lokális hiányát mérni és hozzákapcsolni különböző funkciókhoz, jelen esetben az epigenetikai mintázat kialakításához.

1. Márton M, Kurucz A, Lizák B, Margittai É, Bánhegyi G, Kapuy O. A Systems Biological View of Life-and-Death Decision with Respect to Endoplasmic Reticulum Stress-The Role of PERK Pathway. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(1). pii: E58.
2. Fejtsék ki pontosan, hogy a kutatási együttműködésük hogyan kapcsolódott az alább megadott MedinProt **fókuszpontok** legalább egyikéhez *(max. 300 szó)****.***

Az extracelluláris mátrix (ECM) fehérjéi, különösképpen az elasztikus rostok igen fontos szerepet játszanak az öregedés folyamatában. Az öregedést az ECM összetételének és struktúrájának változása kíséri, mely együtt jár a kötőszövet átalakulásával. Ezen progresszív folyamatok számos humán patológiás állapothoz járulhatnak hozzá, úgymint kardiovaszkuláris, neurodegeneratív vagy csont- és izomrendszeri megbetegedésekhez. Ismereteink ezen fehérjék expressziójának szabalyozásáról azonban igen korlátozottak.

A legtöbb kötőszöveti betegség patomechanizmusában a TGFβ jelpálya érintettsége bizonyítható. Emellett az aszkorbinsavnak is dokumentált szerepe van az ECM fehérjék expressziójának szabályozásában, mely mechanizmusa azonban még nem tisztázott. Az aszkorbinsavról ismert, hogy DNS és hiszton demetilázok kofaktora, így feltételezhető, hogy szerepe lehet az epigenetikai szabályozásban. Ezt alátámasztja, hogy az öregedés során DNS hipermetilációt észleltek, mely az ECM fehérjék megváltozott expressziójához járulhat hozzá.

Az általános (skorbut) és a lokális (kanyargós artéria szindróma) aszkorbát hiány egyaránt az ECM dezintegrációjához vezet, így ezt a két állapotot - az ECM vonatkozásában - az öregedés modelljeként foghatjuk fel. A kanyargós artéria szindróma egy kötőszöveti betegség, melyben a TGFβ receptor expressziójának jelentős csökkenését észlelték. Együttműködésünk során az aszkorbát hiány és az ECM zavarai közötti mechanisztikus összefüggéseket vizsgáltuk, ezen belül:

* direkt módon mértük az aszkorbinsav sejten belüli eloszlását az egyes kompartimentumokban, különös tekintettel a nukleoplazmára, aszkorbát hiányos és kontroll modellrendszereinkben;
* kimutattuk a DNS hipermetilációt az öregedés modelljeként is felfogható aszkorbát-hiányos sejtek esetében;
* specifikusan vizsgáltuk a TGFβ jelpálya/ C-vitamin metabolizmus génjeinek metilációs állapotát szintén a fenti modellekben;

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

A C-vitamin a hiszton- és DNS-demetilációt végző, az epigenetikai szabályozásban fontos szerepet játszó, Fe2+/oxoglutarát-függő dioxigenázok kofaktora. Szerepét bizonyították a citozin- és lizin-demetilációban mind sejtkultúrában, mind állatmodellekben. A C-vitamin eljutása a sejtmagba kevéssé ismert folyamat; a vegyület intracelluláris megoszlása emlős sejtekben ismeretlen, az endomembránok C-vitamin transzportereit is kevéssé vizsgálták. Korábbi munkáink szerint egy ritka örökletes emberi betegség, a kanyargós artéria szindróma hátterében a C-vitamin intracelluláris transzportzavara áll.

Kísérleteinkben a teljes, illetve lokális C-vitaminhiány human kórképei (skorbut, illetve kanyargós artéria szindróma) modelljeinek felhasználásával (i) feltártuk a C-vitamin intracelluláris megoszlását, különös tekintettel a nukleoplazmára; (ii) igazoltuk a nukleoplazmai C-vitamin szint és a DNS/hiszton demetiláció közötti kapcsolatot; (iii) a C-vitamin metabolizmusban és funkcióban kulcsszerepet játszó gének specifikus epigenetikai módosításait feltérképeztük és eltérő epigenetikai mintázatot írtunk le egyes géneknél a nukleoplazmai C-vitamin transzporter hiányában.

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

Együttműködésünk korábban indult, de változó intenzitással folyt. A két kutatócsoport nézőpontja és vizsgálati módszerei kiegészítik egymást (biokémia és elektronmikroszkópia) és így pontosabb képet kaphatunk egy adott vizsgált rendszerről. A MedInProt támogatás és a konferenciák kapcsán a beszámolási kötelezettség lendületet adott a kísérleteknek. Már eddig is több publikáció mutatja közös munkánk eredményeit. Reméljük, hogy az eltelt egy év friss eredményeit is sikerül publikálni.

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

Nagyon örültünk a támogatásnak, mert lendületet adott egy korábban háttérbe szoruló munka kapcsolatnak. Jónak tartjuk a MedInProt rendszerét, mert a hazai kutatók közötti együttműködésre bíztat, de válogat az ötletek között. Rendszeresen befogad pályázatokat, van lehetőség újra próbálkozni, és egyre bővülhet a kör, bonyolódhat a hálózat. A konferenciák serkentőleg hatottak, találkozási, kapcsolatteremtési lehetőséget kínáltak.

**MedInProt támogatásnak köszönhető publikációk:**

Márton M, Kurucz A, Lizák B, Margittai É, Bánhegyi G, Kapuy O. A Systems Biological View of Life-and-Death Decision with Respect to Endoplasmic Reticulum Stress-The Role of PERK Pathway. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(1). pii: E58.

Németh Cs, Gamberucci A, Marcolongo P, Zoppi N, Szarka A, Chiarelli N, Hegedűs T, Ritelli M, Carini G, Willaert A, Calleawaert B, Coucke P, Benedetti A, Margittai É, Fulceri R, Bánhegyi G, Colombi M. GLUT10 - lacking in arterial tortuosity syndrome – is localized to the endoplasmic reticulum. *Int J Mol Sci.* 2017; (beküldve)

Németh Cs, Nemoda Zs, Lőw P, Szabó P, Horváth ZE, Willaert A, Callewaert B, Coucke P, Colombi M, Bánhegyi G, Margittai É. Epigenetic Role of Vitamin C Compartmentalization in the Pathomechanism of Arterial Tortuosity Syndrome. *Mol Genet Metabol*. 2017; (beküldve)