

SLAM RECEPTOROK SZEREPE A DENDRITIKUS SEJT – T-SEJT KAPCSOLAT SZABÁLYOZÁSÁBAN

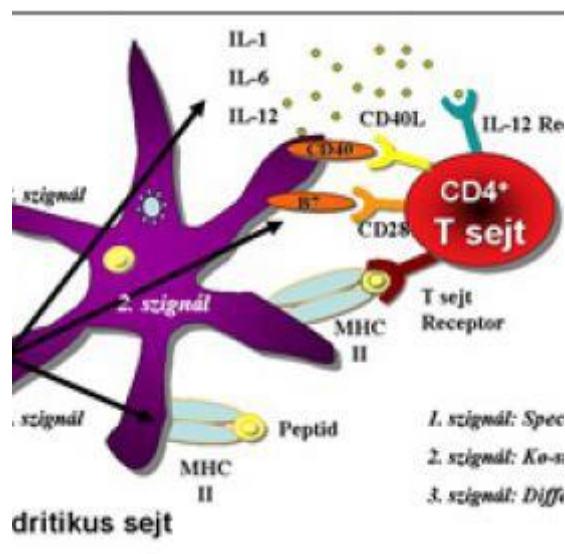
Résztevők: Réthi Bence, Baráth Mónika, Gogolák Péter, Erdős Erika, Petrovszki Enikő, Veres Ágota

Kollaborációs partnerek Nagy László, Debreceni Egyetem, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

Cox Terhorst, Beth Israel Deaconnes Hospital, Boston, USA

Pablo Engel, University of Barcelona, Spain

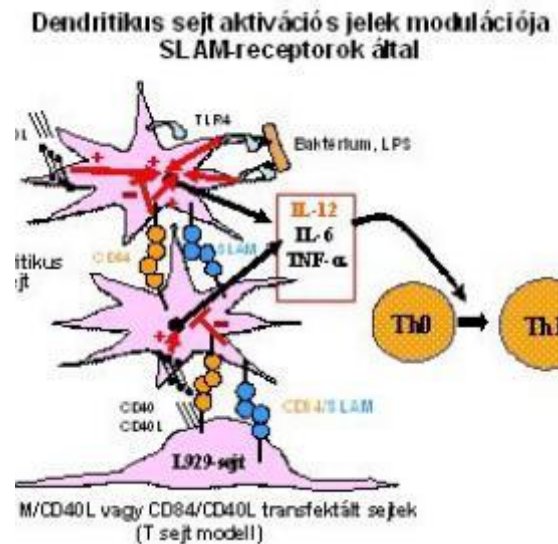
Az immunfolyamatok szabályozásában a dendritikus sejtek (DS) és a T-limfociták közötti kommunikáció meghatározó szerepet játszik. A klasszikus T-sejtek közvetlenül nem képesek a kórokozók sejtfelszíni struktúráinak felismerésére, a T-sejtek aktiválásához antigén-prezentáló sejtek (APS) közreműködése szükséges. A T-sejteket leghatékonyabban a DS-ek képesek aktiválni. A naiv T-sejtek aktivációjához és differenciációjához az elsődleges antigén specifikus ingeren (MHC + peptid + specifikus T-sejt receptor kölcsönhatás) kívül ko-receptorok által indukált jelek is szükségesek (1. ábra). Ko-stimuláció hiányában a T-sejtek funkcionálisan inaktív állapotba kerülnek, vagy apoptózissal elpusztulnak. Az immunválasz jellegét az antigén ingerrel egy időben ható ko-stimulációs szignálok és a környezetben jelenlévő citokinek minősége és mennyisége határozza meg.



1. ábra. A T-sejtek aktiválásának három jeles modellje.

Munkacsoportunk a SLAM (Signaling Lymphocyte Activation Molecule) receptorcsalád dendritikus sejtfunkciókra gyakorolt hatását vizsgálja. A kilenctagú receptor család (SLAMF1-9) fehérjéi közül behatóan a SLAMF1, (SLAM) és a SLAM F5 (CD84) vizsgálatával foglalkozunk. A SLAM családba tartozó receptorok egy kivételtől eltekintve homoasszociációra képesek, így pl. a DS-eken kifejeződő SLAM a DS-tel kapcsolatba lépő T-sejten megjelenő SLAM receptorhoz kötődve kiválthatja annak aktivációját. Így a kétirányú jelátvitel hatással van a DS-ek fenotípusára és a naiv T-sejtek differenciációjára is. Kimutattuk, hogy amennyiben a SLAM receptor által közvetített jelátvitel a CD40 – CD40-ligand (CD40L)

kölcsönhatás általi szignálokkal egyidejűleg hat, azok hatását csökkenteni képes. A SLAM – SLAM kölcsönhatás eredményeként csökken a CD40L indukálta pro-inflammatorikus citokin termelés (IL-12, IL-6 és TNF-?) és mérséklődik a DS-ek Th1 irányú T-limfocita polarizációt elősegítő képessége.



2. ábra. A T-sejtek aktiválódásának három jeles modellje SLAM receptorok jelenlétében. A T-sejt-indukálta CD40L – CD40 interakciót a CD40L sejt felszíni kifejezésével vagy oldott CD40L-dal váltottuk ki. A SLAM-receptorok homo-asszociációját, illetve annak hiányát a receptorok sejt-felszíni expressziójával és gén-csendesítéssel modelleztük.

Hasonló eredményeket kaptunk a CD84 receptor vizsgálatokor is. A CD40 – CD40L jelátviteli pálya gátlásához hasonló hatást a Toll-like receptorok (TLR) általi szignálok esetében (pl. LPS-indukálta DS-aktiváció) nem sikerült kimutatni, éppen ellenkezőleg, a SLAM és a CD84 közvetítette szignalizáció fokozta a DS-ek gyulladásos citokin termelését és a Th1-irányú T-sejt differenciációt. A fentiek alapján feltételezzük, hogy a SLAM és a CD84 a DS-ek felszínén egymás hatását erősítve hat és része egy negatív visszacsatolási mechanizmusnak, ami gátolja a túlzott Th1-irányú T-limfocita differenciációt (2. ábra). Jelenleg a fenti mechanizmus molekuláris hátterét vizsgáljuk. A CD84 expressziót DS-ekben RNS-interferenciával gátoltuk, majd vizsgáltuk a CD40L és az LPS által indukált géneket a CD84 jelenlétében, illetve hiányában. Érdekes módon számos I. típusú interferon-indukálta gén expressziójában találtunk különbséget, ami összhangban áll a SLAM receptorcsalád autoimmun kórképekben, elsősorban szisztémás lupus erythematosus (SLE)-ben játszott szerepével.