

TRANSZGÉNIKUS MEGKÖZELÍTÉSEK A TERMÉSZETES IMMUNSEJTEK JELÁTVITELÉNEK VIZSGÁLATÁBAN

Németh Tamás, Mócsai Attila

Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest

Az immunrendszer működésének egyik alappillére a felismerés, mely bonyolult többlépcsős mechanizmuson keresztül szabályozza az immunsejtek választát, leggyakrabban a kiváltó ok megszüntetését eredményezve. A veleszületett immunvédekezés sejtjeinek felismerési/működési zavarai súlyos fertőzésekhez, illetve krónikus autoimmun szövetkárosításhoz vezethetnek. Ez utóbbi eltérések kontrolljához fontos szempont a felismerés és a válaszreakció között elhelyezkedő eseménysor, a jelátvitel ismerete, mely terápiás célpontok azonosítását teszi lehetővé.

A természetes immunsejtek (mint például a monocita/makrofág rendszer tagjai, a neutrofil granulociták, a hízósejtek) jelpályájának feltérképezésében jelentős szerepe van a kísérletes genetikai módosításoknak, a transzgenikus technikáknak. Ebben az esetben kísérleti állat (leggyakrabban egér) genomjában idéznek elő változást, egy adott molekula átírásának blokkolását, a fehérje csak egy bizonyos szakaszának (sokszor az enzimátikus hatásért felelős régió) inaktiválását vagy egy új gén bevitelét eredményezve. A transzgenikus módosítások hatásai ezt követően jól tanulmányozhatóak mind *in vitro* sejtes rendszerben, mind *in vivo* kísérletes állatmodellekben. Számos reumatológiai kórkép modellezésére áll rendelkezésre kísérletes megközelítés, így például a humán rheumatoid arthritis patomechanizmusának jobb megértését szolgálja a humán TNF transzgen vagy a K/BxN (szérum transzfer) arthritis modell. Egy adott gén/fehérje szerepének egy bizonyos állatmodellben történő általános tisztázásán túl fontos aspektus a molekula funkciójának egyes sejt típusokban történő azonosítása, melyhez jó eszköz a Cre-lox sejt vonal-specifikus megközelítés, mely révén már celluláris szintű patomechanizmus-feltérképezés lehetséges. Az azonosított molekulák fontos célpontjai lehetnek egyes farmakológiai gátlószereknek.

A természetes immunsejtek aktivációjában többféle sejt felszíni receptor vesz részt, melyek közül kiemelkedik az Fc-receptorok, a sejtadhéziós molekula integrinek, valamint a citokin-receptorok családja. Ezen receptorok jelpályáiban – több egyéb, az előadásban részletezett molekula mellett – fontos szereplők a tirozin aminosavon foszforiláló tirozin-kinázok, melyek jelentős terápiás potenciállal rendelkeznek, így szerepük tisztázása kiemelt jelentőségű.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a szisztémás autoimmun betegségekben is szerepet játszó természetes immunsejtek jelátvitelének feltérképezésében fontosak a különféle transzgenikus technológiák. A patomechanizmus jobb megismerése pedig – az azonosított molekulák révén – fontos terápiás vonzattal bír.