

Apoptózis, fagocitózis és a gyulladás kialakulásának megakadályozása

Zárójelentés a 2009. április 1 és 2013. március 1. között végzett kutatómunkáról

Az apoptózis program megfelelő időben történő elindítása és az elhalt sejtek makrofágok általi hatékony eltakarítása a szöveti homeosztázis fenntartásának alapvető feltétele. Az apoptózis kutatása eddig a két folyamatot egymást követő, de egymástól független biológiai eseménynek tekintette. Néhány labor és a mi kutatócsoportunk utóbbi években folytatott kutatómunkája azonban rámutatott arra, hogy az elhaló sejtek és az őket eltakarító makrofágok között folyamatos párbeszéd zajlik, ami összehangolja az apoptózis és a fagocitózis folyamatát és meggátolja azt, hogy a normális sejtelhalási folyamat környezetében a szöveteket károsító gyulladásos reakció és autoimmunitás alakuljon ki. Feltételezésünk szerint a transzglutamináz 2 (TG2) fehérje kifejeződésének szabályozása része annak a makromolekuláris programnak, amely biztosítja szöveti integritást. A fehérje különösen érdekes, mert a fehérje keresztkötő aktivitáson kívül több más enzimaktivitást is létre tud hozni sejteken belül, G fehérjeként is részt vesz jelátviteli utakban és több fehérje interakciós doménnel is rendelkezik. Pályázatunkban arra tettünk vállalást, hogy a transzglutamináz 2 szerepére fókuszálva tovább fogjuk vizsgálni, hogyan történik az apoptózis és fagocitózis mértékének összehangolása, milyen jelátviteli útvonalak aktiválódnak a makrofágokban, amelyek az apoptotikus sejtekhez történő kivándorlásukat és fagocitózisukat szabályozzák, hogyan történik a gyulladást kiváltó citokinek termelődésének apoptotikus sejtek által történő gátlása.

Eredmények

1. Az apoptotikus sejteket felvevő makrofágok retinoidokat termelnek a fagocitózis mértékének függvényében. A retinoid hozzájárul a TG2 indukciójához elhaló timocitákban

Korábbi vizsgálataink kimutatták, hogy a tímuszban a TG2 megjelenik mind a makrofágokban, mind az elhaló timocitákban in vivo apoptózisuk során. Érdekes módon in vitro timocita elhalás során azonban nem, amiből arra következtettünk, hogy egy a szövetekben megjelenő vagy meglévő faktor játszik szerepet a TG2 in vivo indukciójában az apoptotikus sejtekben. Mivel más tanulmányok bizonyították, hogy a TG2 promótere tartalmaz retinoid válaszadó elemet, ezért megvizsgáltuk retinoid jelenlétében indukálódik-e a TG2 in vitro. Adataink azt mutatják, hogy a sejthalál jel és a retinoid együttes jelenléte esetén a TG2 erős indukciója mutatható ki in vitro. Hogy bizonyítsuk, hogy in vivo is szerepet játszanak a retinoidok a TG2 indukciójában, a retinsavak szintézisét gátoltuk és azt találtuk, hogy a gátlószerek jelenlétében a TG2 indukciója jelentősen elmarad. Mivel ezeket a gátlószereket in vivo más csoportok még nem használták, azt is bizonyítani próbáltuk, hogy abban a maximális koncentrációban, amit az egerek még toleráltak, valóban gátlódik az in vivo retinoid szintézis. Ehhez olyan transzgen egereket használtunk, amelyben a bakteriális LacZ gén kifejeződése az endogén retinoid szintézis függvénye. Nagy meglepetésünkre azt találtuk, hogy az in vivo apoptózist a retinoid termelődés nagyfokú emelkedése kíséri az

apoptózist kiváltó szignáltól függetlenül. Azonosítottuk a retinoid termelődésért felelős sejteket is: ezek az elhaló sejteket felvevő makrofágok voltak, amelyek a retinaldehid dehidrogenáz (RALDH) enzimek kifejeződésének megemelésén keresztül fokozták a retinsavak termelődését. (Garabuczi és mtsai, AminoAcids 2013)

2. Miért fejeződik kiapoptótikustimocitákban a TG2?

Érdekes módon a TG2 nemcsak az éretlen, hanem a perifériás T sejtekben is kifejeződik a sejtek elhalása során (pl. HIV fertőzött betegek T limfocitáiban). Timocitákban megjelenése megelőzi kaszpázok aktiválódását, ami arra utal, hogy az apoptotikus program indításában is részt vehet. A TG2 fehérjét már sok szempontból kapcsolatba hozták az apoptózis program indításával: protein kináz aktivitása foszforilálja a p53-at, rendelkezik pro-apoptotikus BH3 doménnel és keresztkötheti a retinoblasztoma fehérjét. Kísérleteinkben arra kerestük a választ, mi lehet a szerepe a T sejtek apoptózisában. Egy tajvani csoporttal folytatott együttműködésben Jurkat T sejtekben indukálható módon expresszáztattuk a vad típusú, vagy a keresztköti mutáns TG2 megjelenését. Mindkét fehérje túlermelése fokozott apoptózist hozott létre, de a keresztköti enzim hatékonyabbnak bizonyult. A TG2 a mitokondriumba is bejutott és a vad TG2-t kifejező sejtekben magasabb mitokondriális kalcium felvételt eredményezett. A fokozott mitokondriális kalcium felvétel annak volt a következménye, hogy a TG2 fokozta az ER-ből történő kalcium kiáramlást mind az IP3, mind a rianodin érzékeny kalcium csatornákon keresztül. Mivel a magasabb kalcium szint fokozza a mitokondrium apoptotikus hatásokra adott válaszkészségét, a TG2 a mitokondriumon keresztül hatva hozzájárul az apoptózis program hatékonyabb indításához. Azonosítottuk azt a fehérjét is, amelyet a TG2 keresztköti, és amelyen keresztül a hatása érvényesül. Ez a fehérje a RAPIGDS1, amely egy szokatlan GEF fehérje, mivel számos kis G fehérje, többek között a RAPIA és RAP1B kicserélő faktoraként működik. E fehérjét pedig már kapcsolatba hozták az ER kalcium homeosztázis szabályozásával, bár ennek jelátviteli útvonala nem ismert. (Hsieh és mtsai, J. Immunol. közlésre elküldve)

Adataink egy újfajta GEF aktivitás szabályozásra utalhatnak, a TG2 egy GEF fehérjét úgy szabályozza, hogy azt keresztköti. Ugyanakkor sokkal általánosabban is értelmezhetők. A mitokondriális kalcium szint szabályozása a mitokondriális ATP termelődés szabályozásának egyik eszköze. A kalcium az ER-ből származik és a mitokondriumok és ER membránok összefekvéseinél (MAM) elhelyezkedő csatornákon jut be. A TG2 hiányában (TG2 knock out) egér embrionális fibroblasztokban is csökkent lesz az ER-ből történő kalcium kibocsátás és a következményes mitokondriális kalcium felvétel az ER kalcium felszabadulását eredményező szignálok hatására. Így úgy gondoljuk, hogy a kalciummal aktiválható mitokondriális TG2, egy autoregulatórikus hurok tagjaként működve fokozza a kalcium kiáramlást az ER-ből. Ennek a hiánya talán magyarázhatja az ATP függő inzulin termelődés zavarát és az alacsonyabb ATP szintet a TG2 hiányos egerek szívizomzatában, amit korábban Melino illetve a mi munkacsoportunk írt le. Ezért a továbbiakban bizonyítani szeretnénk, hogy a TG2 szerepet játszhat az ATP függő szekretórikus folyamatok szabályozásában.

3. Miért expresszálódik makrofágokban a TG2?

Az apoptotikus sejteket a makrofágok nem egyetlen molekula, hanem a teljesen megváltozott sejtfelszíni mintázat alapján ismerik fel, ezért számos fagocita receptor vesz részt az apoptotikus sejt azonosításában és felvételében. E fagocita receptorok egy része közvetlenül vesz részt az apoptotikus sejthez való kötődésben, míg mások ún. hídmolekulákat használnak. Ilyen hídmolekula az MFG-E8 is, amely RGD motívumával az integrin $\alpha_v\beta_3$ receptorhoz, míg gamma-karboxilált oldalláncaival az apoptotikus sejtek foszfatidilszerin molekuláihoz tud kapcsolódni. Kimutattuk, hogy az apoptotikus sejt felvétele nem random történik, hanem a makrofágokon két felvételi kapu képződik, amelyet a fagocita receptorok és a Rac kis G fehérje odakoncentrálódása és egy aktin körgyűrű képződése jellemez. A két kapun keresztül egymást követően a sejtbe lépve hatékonyan vevődnek fel az apoptotikus sejtek (Tóth et al. J. Immunol. 2009).

Korábbi kísérleteinkben kimutattuk, hogy TG2 hiányos egerekben a makrofágok apoptotikus sejt felvétele zavarttá válik és a sok lassan felvett apoptotikus sejt sejtmagjából származó DNS aktiválja az immunrendszert SLE szerű autoimunitás kialakulását eredményezve. Az ebben a periódusban folytatott kutatásokban meghatároztuk a TG2-nek az apoptotikus sejtek felvételében betöltött szerepét. Kimutattuk, hogy a TG2 a sejt felszínén, guanin nukleotid kötött formában az integrin $\alpha_v\beta_3$ koreceptoraként működik úgy, hogy hozzákötődik mind az integrinhez, mind hídmolekulájához az MFG-E8-hoz. Elkezdjük a TG2 MFG-E8 interakció helyének térképezését, s egyelőre azt látjuk, hogy az a TG2-nek mind a core, mind a beta 1 hordódóménjében megtalálható, s az interakció feltétele a TG2 guanin nukleotid kötése, amely a TG2 zárt konformációját stabilizálja. Ez egybe esik a megfigyelésünkkel, hogy a guanin nukleotid kötésre nem képes TG2 mutánsok visszatranszfektálása TG2 hiányos makrofágokba nem fokozta a fagocitózist.

TG2 hiányában az integrin nem tud a sejt felszínén jól koncentrálni, a felvételi kapuk nehezebben alakulnak ki, ezért több sejt egyáltalán nem fagocitál. Ahol a kapu kialakul, az integrin jelátvitel zavart lesz, a Rac nem megfelelően aktiválódik, ezért abnormális szerkezetű aktin alakul ki. Így az apoptotikus sejtek bár felismerik a képződött kaput, nyögve nyelősen lépnek be a makrofágokba (Tóth et al. J. Immunol. 2009).

4. A TG2 hiányos makrofágokban megemelkedik az integrin β_3 expresszió

A TG2 hiányos sejtek az integrin β_3 expressziójának fokozásával próbálják kompenzálni a TG2 hiányát. Az integrin expresszió fokozása növeli jelátvitelének erősségét, fokozott Rac illetve aktivátora a RhoG aktivitását fokozva, de ez sem pótolja a Rac lokalizálásának hiányát, ami úgy tűnik a nem megfelelő foszfatidilinozitol 3 kináz aktiválás eredménye. Ugyanakkor a fokozott integrin jelátvitel miatt ezek a makrofágok fokozott motilitást mutattak, alap RhoG-GTP és Rac1-GTP szintjük lényegesen magasabb volt, mint a vad típusú makrofágoké (Tóth et al. Immunol. Lett. 2009).

5. A TG2 és a CD36 fagocita receptor expressziója együtt változik fagocitózis receptor knock out egerekben

Kíváncsiak voltunk, hogy más fagocitózis receptor knock out makrofág, hogyan kompenzálja az adott receptor hiányát. Sir John Savill (Edinburgh) kutatócsoportjával együttműködve több fagocita receptor knockout makrofágban teszteltük a fagocita receptorok kifejeződésének alakulását, és megállapítottuk, hogy a TG2 és a CD36 kifejeződése mindig együtt változik. Érdekes módon, mindkét receptor az integrin β 3 koreceptoraként működik, ami arra utalhat, hogy ez a két koreceptor talán együttműködik a fagocitózis során.

<u>Hiányzó gén</u>	<u>Leregulált gén</u>	<u>Felregulált gén</u>
TG2	CD36 SRA ABC	b3 CD47 TSP
CD36	TG2 SRA ABC	b3 b5 CD14
CD14		b3 TSP CD36 TG2 CD47 SRA
TSP	TG2 CD36	SRA ABC CD47 CD14
CD47		TSP SRA ABC
ABC	CD47	b3 TSP CD36 TG2
SRA		av b3 SRB

6. A TG2 csak az integrin $\alpha_v\beta_3$ koreceptoraként működik integrin $\alpha_v\beta_5$ koreceptoraként nem

A makrofágok egy különleges csoportját képezik az RPE makrofágok. E sejtek a retinában diurnális ciklusban fagocitálják a csapok és a pálcikák folyamatosan leváló külső szegmensvégeit. Ez a fagocitózis integrin $\alpha_v\beta_5$ kapcsolt és igényli az MFG-E8 hídmolekula jelenlétét. Sylvia Finnemann csoportjával együttműködve azt találtuk, hogy a TG2 hiánya e makrofágok működését nem befolyásolja, azaz az integrin $\alpha_v\beta_5$ receptor működése nem igényli a TG2 koreceptor jelenlétét (Ruggiero és mtsai, 2012).

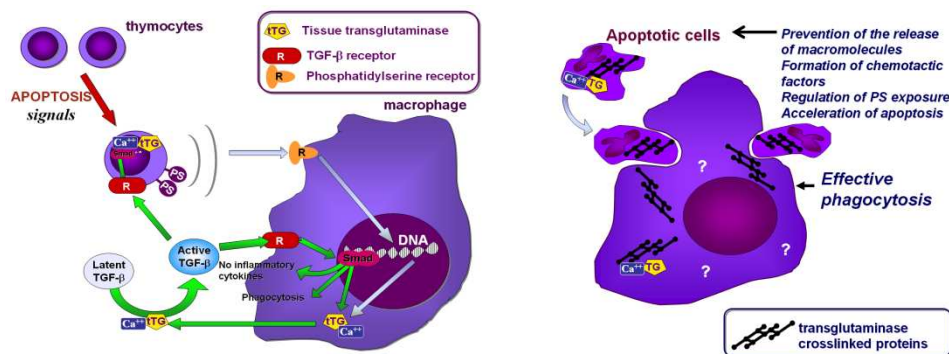
7. A TG2 hiánya fokozza a makrofágok LPS érzékenységét és a gyulladási hajlamot

Számos fagocita receptor hiányában bizonyították, hogy a receptor elvesztése egyben fokozza gyulladási hajlamot, és ez is hozzájárulhat az autoimmunitás kialakulásához. A TG2 elvesztése makrofágokban fokozott LPS érzékenységet eredményezett. Bár van irodalom arra vonatkozóan, hogy makrofágokban a kibocsájtott látens TGF β aktiválásához TG2 szükséges, és a TGF β negatív feed back regulátura az LPS jelátviteli folyamatnak, az általunk talált különbség nem volt azzal magyarázható, hogy a TG2 hiányában a TGF β nem aktiválódik. Ehelyett azt találtuk, hogy e makrofágok a TG2 hiányát fokozott integrin β 3 kifejeződéssel

kompenzálva, a fokozott integrin jelátvitel a src aktivációján keresztül csökkenti az I κ B alapszintjét, és így az NF κ B útvonal érzékenységét. Adataink arra utalnak, hogy a fagocitózis zavar mellett a fokozott gyulladásra való hajlam is hozzájárulhat a TG2 hiányos egerek megnövekedett fogékonyságára autoimmun betegségek és atherosclerosis irányában (Sarang et al. Immunol. Lett. 2010).

8. A TG2 hiánya komplex zavart hoz létre az in vivo apopto-fagocitózis programban

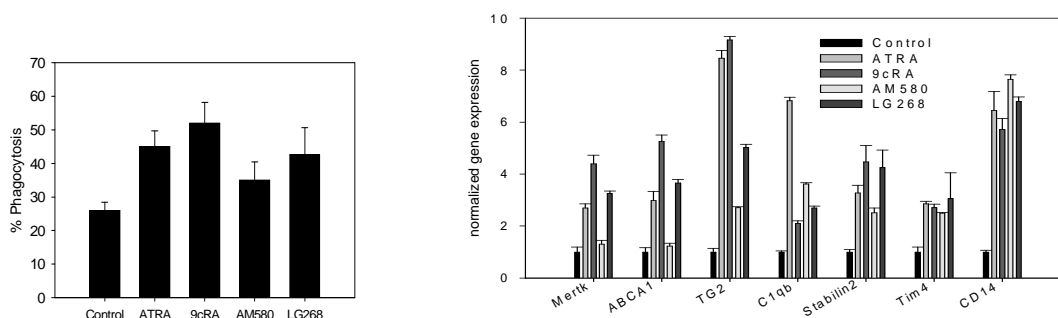
A TG2 hiányában az in vivo szöveti homeosztázis zavart szenved mind az apoptózis program, mind a fagocitózis program zavarai miatt.



Az apoptotikus sejtek sejthalála lassabban indul. Korábbi eredményeinkből tudjuk, hogy nehezebben fordul ki egyes apoptotikus sejteken a foszfatidilszerin, hogy a keresztkötések hiánya miatt kijuthat a környezetbe az apoptotikus sejt tartalma. Ez a fagocitózis zavarai miatt hamarabb eredményezi a fel nem vett apoptotikus sejtekből a szekunder nekrotikus sejtek kialakulását, a gyulladás elindulását. A fokozott gyulladási hajlamhoz hozzájárul, hogy a gyulladáscsökkentő hatású TGF β TG2 hiányában nem vagy nehezen aktiválódik, és a makrofágokban általában is fokozott a gyulladási hajlam. Így a normálisan csendes apoptózist mononukleáris sejtek odaáramlása, a kijutó DNS processzálása és DNS ellenes antitestek megjelenése kíséri. A TGF β megfelelő aktiválásának zavara esetleg beleszólhat a perifériáson keletkező Treg sejtek képződésének elmaradásába is. Eredményeinket review cikkben foglaltuk össze (Szondy és mtsai, AdvEnzymolRelatAreas Mol Biol. 2011).

9. Miért termelődik retinoid fagocitáló makrofágokban?

Azt találtuk, hogy a retinoidok fokozzák a makrofágok apoptotikus sejteket fagocitáló képességét számos fagocitózis receptor, köztük a TG2, kifejeződésének fokozásán keresztül.



Érdekes módon a retinoidok fagocitózis fokozó hatása kimutatható volt TG2 hiányos vagy CD14 hiányos makrofágokban is, ami arra utal, hogy e receptorok kifejeződésének összessége járul hozzá a fagocitózis fokozó hatáshoz.

2009-ben leírásra került, hogy az apoptotikus sejtek felvételére a makrofágok az apoptotikus sejtek lipidtartalmára reagáló lipidregulált magi transzkripciós faktorok (LXR, PPAR γ , δ) aktiválódásával válaszolnak, amelyek a fagocitózisban résztvevő néhány receptor kifejeződésének emelésén keresztül fokozzák a makrofágok fagocitózis képességét sok apoptotikus sejt megjelenése esetén. Érdekes módon a RALDH-k kifejeződése fagocitózis függő makrofágokban, és mindhárom receptor ligálása fokozza kifejeződésüket. Ez felvetette, hogy a lipidregulált receptorok retinsavak termelésén keresztül szabályozzák a fagocitózist. Az LXR jelátvitel vonatkozásában kimutattuk, hogy valóban retinsav függően fokozza a fagocitózist, és a RALDH-k expressziójának fokozódása az SREBPcLXR általi átírásán keresztül valósul meg (Sarang és mtsai publikálásra előkészítve).

10. A retinoidok fokozzák a timociták glükokortikoiddal kiváltott apoptózist

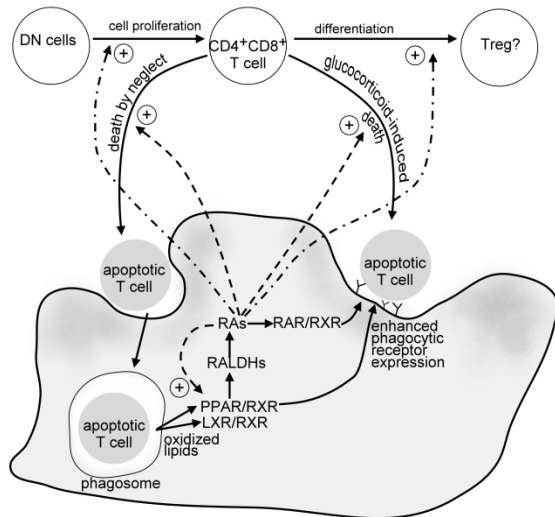
A retinoidok lipofil molekulák, így át tudnak jutni a környező sejtekbe is. Korábban kimutattuk, hogy a retinoidok fokozzák a neglektált timociták elhalását az RAR γ receptor aktiválásán keresztül. Jelenlegi eredményeink arra utalnak, hogy a retinoid kiváltotta sejtelhalás Nur77 transzkripciós faktor függően valósul meg. A retinoidok indukálják a Nur77 megjelenését, és Nur77 hiányos timocitákban nem váltanak ki apoptózist. A Nur77 transzkripciós faktorról ismert, hogy két úton is fokozza a timociták elhalását. Egyrészt sejthalál gének kifejeződését fokozza, másrészt a mitokondriumba transzlokálódva a Bcl-2 fehérje BH3 doménjének expozícióját eredményezi, és az addig anti-apoptotikus fehérjét proapoptotikussá teszi. Kísérleteinkben igazoltuk, hogy a Nur77 a mitokondriumba is jut, ugyanakkor transzkripciós faktorként is hat. Az ismert sejthalált kiváltó gének mellett azonosítottunk két új Nur77 által szabályozott sejthalál gént: a Bid és a Gpr65 fehérjét. Modellt írtunk le, a retinoidok által kiváltott sejtelhalásra (Tóth és mtsai. közlésre előkészítve).

11. A retinoidok fokozzák a timociták glükokortikoiddal kiváltott apoptózist

A tímuszban endogéne glükokortikoid hormon is képződik, ami szintén fokozza a neglektált timociták elhalását. Kísérleteinkben bemutattuk, hogy a retinoidok fokozzák a glükokortikoid által kiváltott sejtelhalást úgy, hogy az RAR α RXR heterodimert ligálását követően az a glükokortikoid receptorral kölcsönhat és az RXR oldal fokozza a glükokortikoid receptor transzkripciós aktivitását. Akár az RAR akár az RXR oldalt ligáljuk, létrejön az RXR receptornak az a konformációja, ami a glükokortikoid receptorral kölcsönhat, és ez nem egyezik meg azzal a konformációval, ami a transzkripció kiváltásához szükséges. Az irodalomban már ismert volt, hogy a retinoidok más transzkripciós faktorról kölcsönhatnak, de azok kölcsönhatások transzrepressziót eredményeztek. A mi adatunk az első, ami arra utal, hogy a retinoid receptor transzaktiváló hatású is lehet egy másik transzkripciós faktorra nézve. (Tóth és mtsai. CellDeathDiffer. 2011).

12. A fagocitáló makrofágok által termelt retinoidok összehangolják az éretlen timociták elhalásának, szelekciójának, eltakarításának és utánpótlásának folyamatát

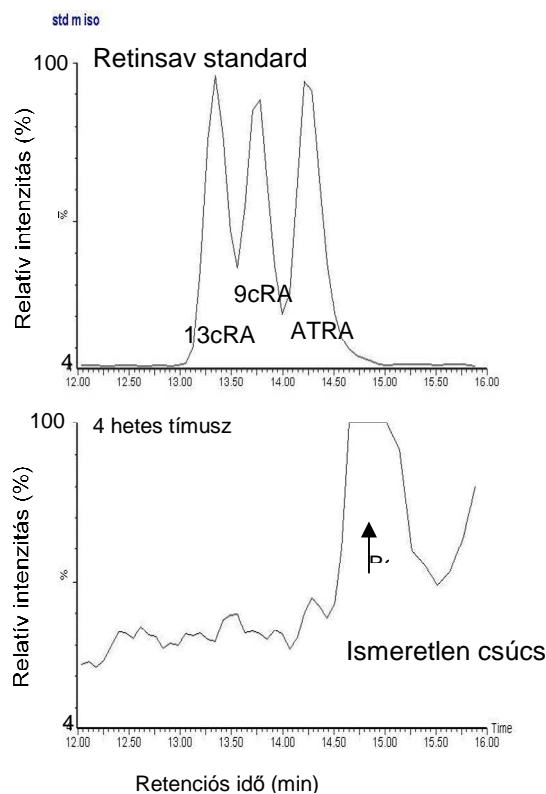
Mostani és korábbi eredményeink alapján felvetjük, hogy a retinoidok egyik fontos szerepe a tímuszban zajló apoptotikus, fagocitotikus és sejtutánpótlási folyamatok sebességének összehangolása. Mivel korábbi munkánkban bemutattuk, hogy a retinoidok gátolják a negatív szelekciót is, és ismertté vált, hogy fokozhatják a Foxp3+ locus aktivációját, így lehetséges, hogy hozzájárulhatnak a tímuszban termelődő Treg sejtek képződéséhez is (Sarang és mtsai. Immunobiology, közlésre elküldve).



A makrofágok által a fagocitózis mértékében termelődő retinoidoknak a tímuszban zajló apopto-fagocitotikus folyamatokra gyakorolt összehangoló hatásának vázlatja

13. Milyen retinoid termelődik a tímuszban?

Bár minden eredményünk arra utal, hogy a tímuszban keletkező az apoptofagocitózis programot befolyásoló A vitamin származék retinsav, nem tudtuk egyetlen klasszikus retinsav jelenlétét vagy indukcióját sem kimutatni az egér tímuszban.



Az újabb kutatási eredmények azonban arra utalnak, hogy a retinol egy retinolszaturáz enzim segítségével dihidroretinollá alakulhat egyes szövetekben, és ez a retinollal hasonló módon dihidroretinsavakká alakulhat. A dihidroretinsavak is képesek a retinoid receptorokat aktiválni. Legújabb kutatási eredményeink azt mutatják, hogy a retinolszaturáz enzim jelen van makrofágokban és expressziója fokozódik *in vivo* apoptózis során, ami felveti, hogy a dihidroretinsavak közvetítik az A vitamin hatását. A retinolszaturáz knock out egerek megérkeztek laboratóriumunkba. Szaporításuk után immunrendszerüket fogjuk vizsgálni.

14. Az elhaló sejteket fagocitáló makrofágok adenoizint is termelnek, amely gátolja fagocitózis során a neutrofil kemoattraktánsok termelődését

Az adenoizin jól ismert immun-suppresszálo molekula, immun-suppresszálo hatását az adenoizin A2A receptoron keresztül fejt ki. Ez a receptor G fehérjéhez kapcsolt és az adenilátcikláz hatását fokozza. Megállapítottuk, hogy az apoptotikus sejtek fagocitózisa során az adenoizin A2A receptor kifejeződése fokozódik mind RNS, mind fehérje szinten a makrofágokban. A szintézis fokozódása fagocitózis függő, és nem a fagocita sejt apoptotikus sejt közötti sejtfelszíni interakció eredménye. Valószínűleg a sejtek felvételét követően, azok lipid tartalma aktiválja a PPAR delta illetve LXR magi receptorokat, és ezek indukálják az A2A receptor kifejeződését. Ezzel egyidejűleg a fagocitáló makrofágok adenoizint bocsátanak ki, melynek koncentrációja elegendő az A2A illetve az A3 adenoizin receptorok aktiválásához. Apoptotikus sejteket felvevő makrofágok nem bocsátanak ki számottevő mértékben gyulladási citokineket, ezzel szemben az A2A receptort nem expresszálo makrofágok két neutrofilkemoattraktáns, a MIP-2-t és a KC-t is, megjelenítik. A MIP-2 kifejeződése gén szinten szabályozódik, a szimultán keletkező nitrogén monoxid hozzájárul megjelenéséhez, az adenoizin receptor pedig a cAMP-proteinkináz A úton gátolja indukcióját. Egy *in vivo* egér peritonitis modellben bizonyítottuk, hogy a keletkező kemoattraktánsok elegendőek neutrofil hasüregi kivándorlás indukálásához apoptotikus sejtek injektálását követően. Adataink arra utalnak, hogy az adenoizin az egyik olyan szolubilis molekula, amely hozzájárul a gyulladás gátlás hosszabb távú fenntartásához apoptotikus sejtek fagocitózisa során. Másrészt azt is bizonyítják, hogy a hatás bizonyos gyulladási citokinekre vonatkozik csak. (Köröskényi és mtsai, J. Immunol. 2011). Jelenleg vizsgáljuk, mi történik adenoizin A3 hiányos makrofágokban.

15. Számos az apoptotikus sejtek fagocitózisa során a makrofágok által kibocsájtott molekula fokozza a neglektált timociták apoptózisát

A tímuszban keletkező timociták 90%-a használhatatlan, mert a valószínűségi alapon keletkező T sejt receptoruk, nem tud a saját HLA molekulákhoz hozzákötödni, a kötődési képesség pedig működésük alapfeltétele. Az irodalomban az általános elképzelés az, hogy az endogénen keletkező glükokortikoid hormon öli el ezeket a sejteket. Kiderült azonban, hogy a glükokortikoid receptor hiányos timociták sem szaporodnak fel. Munkánk során megfigyeltük, hogy több az apoptotikus sejtek fagocitózisa során a makrofágok által termelt molekula sejthalált tud indítani e sejtpopulációban. Felvetettük, hogy a folyamatos fagocitózis miatt a tímusz kérgi rétegében e molekuláknak folyamatosan jelen kell lenniük és ezek

együttesen hatva biztosítják a használhatatlan timociták gyors elpusztítását (Szondy és mtsai. Eur J. Immunol 2012).

Az eredmények hasznosíthatósága

Úgy tűnik, hogy számos autoimmun betegség hátterében fellelhető az apoptotikus sejtek eltakarításának zavara primér vagy később kifejlődő módon. A folyamat során az apoptotikus sejtekből a már kaszpázok, NO, TG2 stb. által posztranszlációsan módosított fehérjék kerülnek ki, amely különféle autoantitestek megjelenéséhez vezet. Felmerül, hogy a fagocitózis programjának aktiválása talán csökkentheti e betegségekben az autoimmun folyamat aktivitását. A dexametazonról, amely az egyik leginkább használt gyógyszer autoimmun betegségek kezelésében, már tudjuk, hogy rendelkezik ilyen hatással. Adataink arra utalnak, hogy a retinoidok fagocitózis fokozó, míg adenosin A2A receptor aktiválók gyulladás gátló hatással rendelkezhetnek. Így adataink potenciális molekuláris targetpontokat jelölhetnek ki ezen betegségek terápiájában. A retinoidok emellett fokozhatják a glükokortikoid érzékeny T sejt daganatok eliminálhatóságát.