

VÁMOSI GYÖRGY



Debreceni Egyetem
Általános Orvostudományi Kar
Biofizikai és Sejtbiológia Intézet

Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1., Élettudományi Központ

KUTATÁSI TERÜLET BEMUTATÁSA

1. Az interleukin-2 és -15 receptor működése

Az interleukin-2 és -15 a T limfociták életfolyamatainak szabályozásában kulcsszerepet játszó citokinek. Az IL-2 felelős a kórokozó antigénjeire specifikus T sejtek expanziójáért, a fertőzés eliminálása után pedig a T sejtek apoptotikus sejthaláláért. Fontos szerepe van a perifériás immuntolerancia fenntartásában is. Az IL-15 ezzel szemben gátolja az apoptózist, és a memória T sejtek hosszútávú túléléséért, így az immunológiai memória kialakulásáért felelős. Mindkét citokin, illetve receptoraik szerepet játszanak limfómás és autoimmun megbetegedésekben, illetve a rákellenes immunválaszban, így gyógyszer-célpontként vagy adjuvánsként szolgálnak.

Céljaink:

a) Az immunológiai memória molekuláris hátterének felderítése az IL-15 receptor sejtmagi megjelenésének és szerepének vizsgálata révén.

b) Kimutattuk, hogy az IL-2 receptora már a sejt belsejében összeszerelődik és működésbe lép, ezen ún. intrakrin jelátvitel magyarázza limfóma ellenes antitest terápiák hatástalanságát. Vizsgáljuk az intrakrin jelátvitel mechanizmusát és szeretnénk kiterjeszteni ennek a jelenségnek a vizsgálatát további membránreceptorokra.

2. Magreceptorok működésének vizsgálata

A magreceptorok dimerként működő transzkripciós faktorok, melyek ligand jelenlétében aktiválják, hiányában gátolják célgénjeik átíródását. Számos biológiai folyamatot szabályoznak: pl. a sejtosztódást, differenciálódást, sejthalált, anyagcserét, illetve az immunválaszt. Ezért a felírt gyógyszerek kb 10%-ának célpontja valamilyen magreceptor. A repressziós, illetve aktivációs komplex a magreceptor dimerből, a ligand(ok) ből, a korepresszor vagy koaktivátor fehérjéből, valamint a célgén szabályozó régiójában található DNS válaszadó elemből áll. Ezek összeszerelődését tanulmányozzuk modern fluoreszcencia mikroszkópiás és genomikai módszerekkel. Eddigi vizsgálataink alapján kimutattuk a magreceptorok kompetícióját a genomi kötőhelyekért illetve a közösen használt heterodimerizációs partnerért, ami magyarázhatja egyes magreceptorokat célzó ligand terápiák mellékhatásait.

ELSAJÁTÍTHATÓ TECHNIKÁK

- konfokális mikroszkópia
- áramlási citometria
- immunfluoreszcens jelölés
- Förster rezonancia energia transzfer
- fluoreszcencia korrelációs spektroszkópia
- klónozási technikák
- PCR
- sejt kultúra
- transzfekció
- gél elektroforézis
- Western blot

VÁLOGATOTT KÖZLEMÉNYEK

Kenesei, Á., Volkó, J., Szalóki, N., Mocsár, G., Jambrovics, K., Balajthy, Z., Bodnár, B., Tóth, K., Waldmann, T., A., **Vámosi, G.** (2021) IL-15 trans-presentation is an autonomous, antigen independent process. *J Immunol.* **10:** 2489-2500.

Fadel, L., Rehó, B., Volkó, J., Bojcsuk, D., Kolostyák, Z., Nagy, G., Müller, G., Simándi, Z., Hegedüs, É., Szabó, G., Tóth, K., Nagy, L., **Vámosi, G.** (2020) Agonist binding directs dynamic competition among nuclear receptors for heterodimerization with retinoid X receptor. *J Biol Chem.* **295:** 10045-10061.

Rehó, B., Lau, L., Mocsár, G., Müller, G., Fadel, L., Brázda, P., Nagy, L., Tóth, K., **Vámosi, G.** (2020) Simultaneous Mapping of Molecular Proximity and Comobility Reveals Agoni Enhanced Dimerization and DNA Binding of Nuclear Receptors. *Anal Chem.* **92:** 2207-2215.

Volkó, J., Kenesei, Á., Zhang, M., Várnai, P., Mocsár, G., Petrus, M., N., Jambrovics, K., Balajthy, Z., Müller, G., Bodnár, A., Tóth, K., Waldmann, T., A., **Vámosi, G.** (2019) IL-2 receptors preassemble and signal in the ER/Golgi causing resistance to antiproliferative anti-IL-2R α therapies. *Proc Natl Acad Sci USA.* **42:** 21120-21130.

Nagy, É., Mocsár, G., Borbásné, Sebestyén, V., Volkó, J., Papp, F., Tóth, K., Damjanovich, S., Panyi, G., Waldmann, T., Dóczy-Bodnár, A., **Vámosi, G.** (2018) Membrane Potential Distinctly Modulates Mobility and Signaling of IL-2 and IL-15 Receptors in T Cells. *Biophys. J.* **10:** 2473-2482.