

**Kalandozások a sebzéstől a sejtmagduzzadásig
- avagy -
mechanizmusok a hámszöveti sérülés
érzékelésére**

Enyedi Balázs

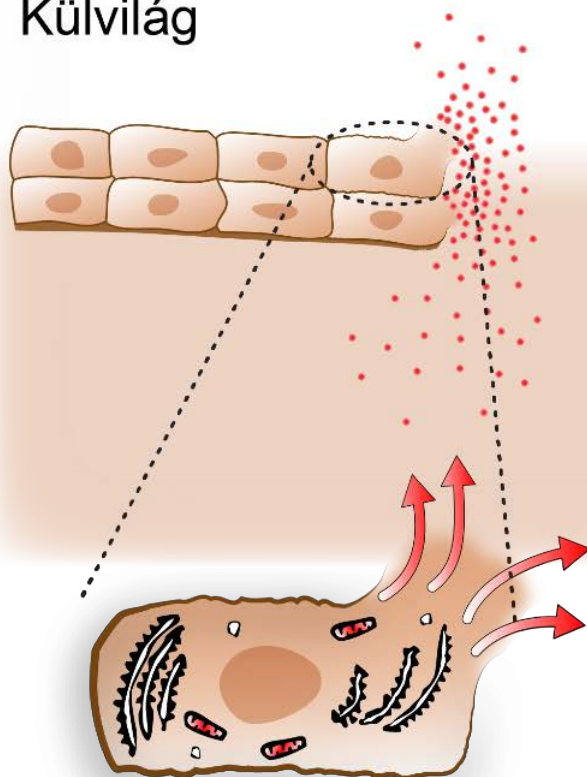
SE Élettani Intézet

***MTA Orvosi Osztályának Ülése
2017. november. 15***



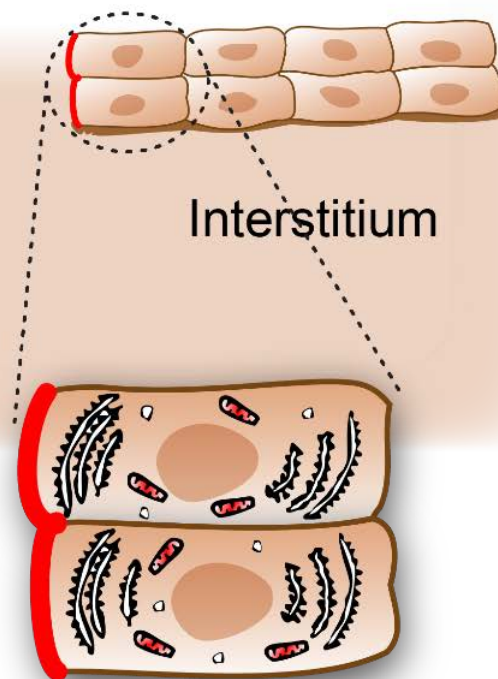
Epithélsérülés érzékelésének klasszikus mechanizmusai

Külvilág



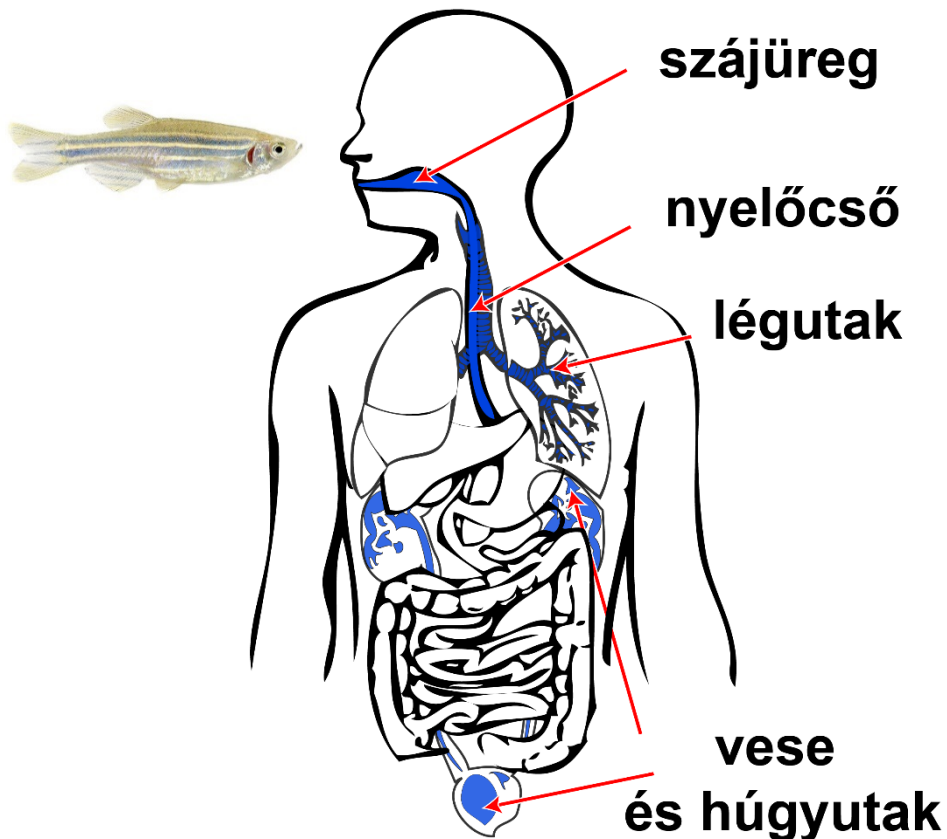
**sejtsérülés és
sejtlízis**

Interstitium

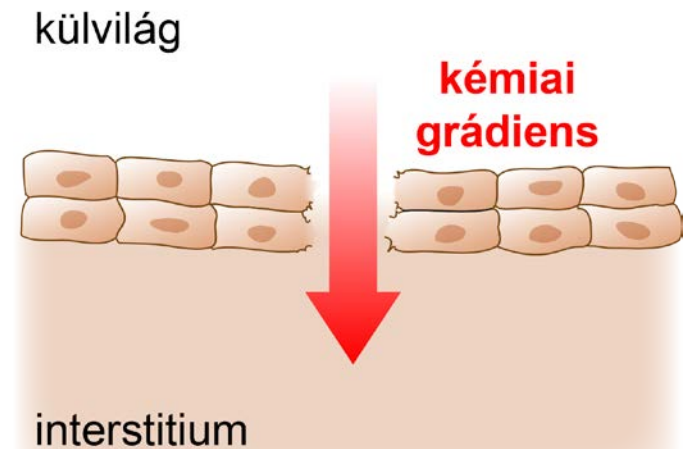


**hámsejtek
összeköttetéseinek
felbomlása**

Új hipotézis: A nyálkahártya barrier funkciójának szerepe?



Barrier sérülés



A hámszöveti sérülés vizsgálata zebrahalon



zebradanió

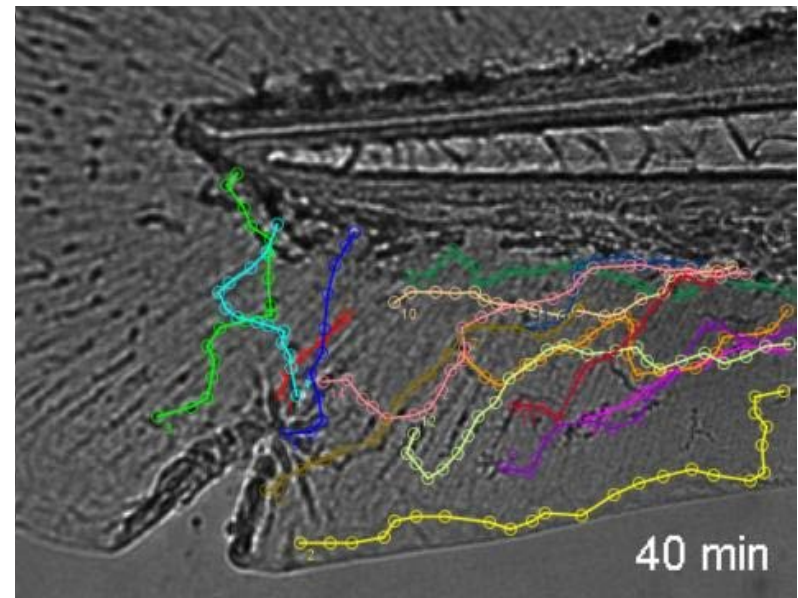


3 napos zebra-danió lárva

A hámszöveti sérülés steril gyulladást vált ki



zebradanió

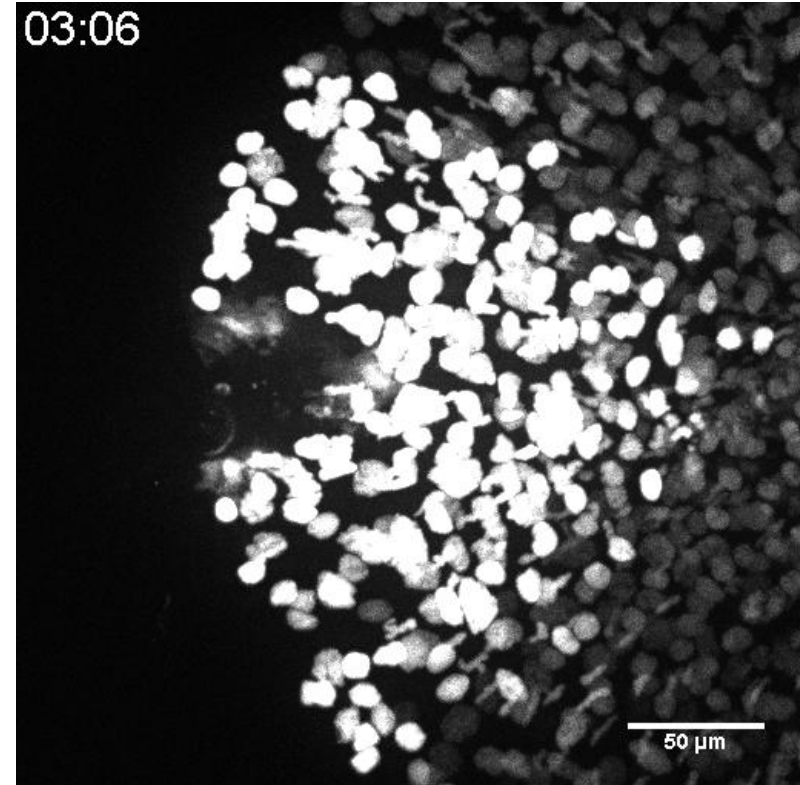
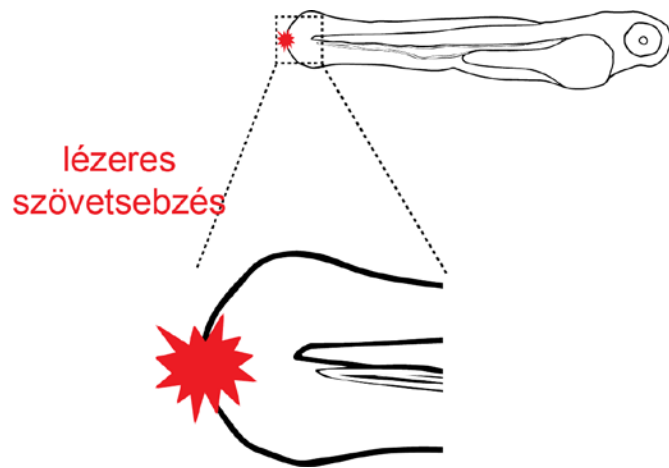


fehérvérsejt migráció a hámszöveti
seb irányába

A sebzés hámszöveti Ca^{2+} oszcillációkat és hullámokat indukál



zebradánió



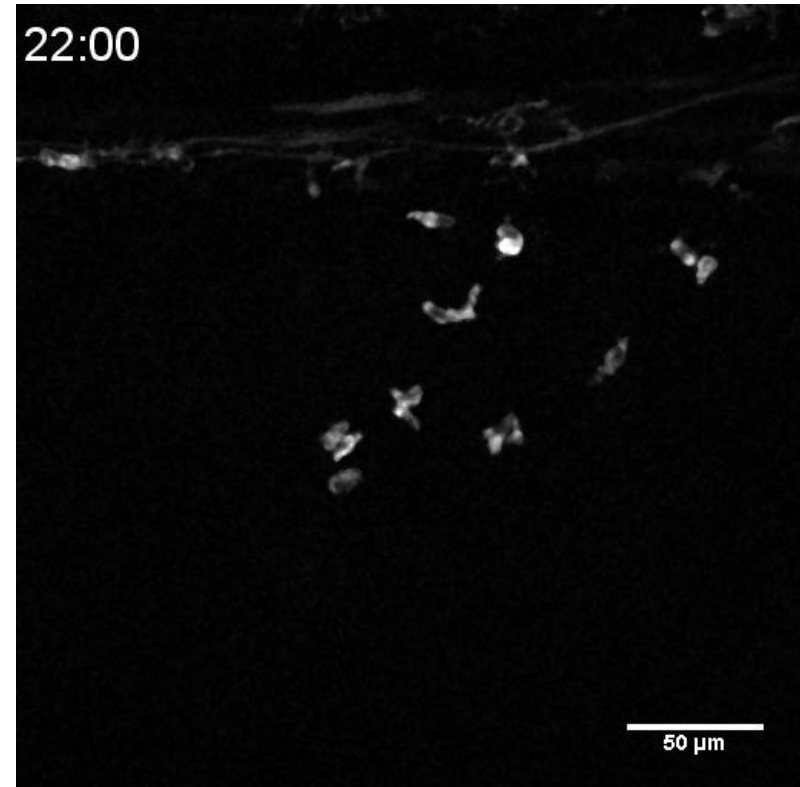
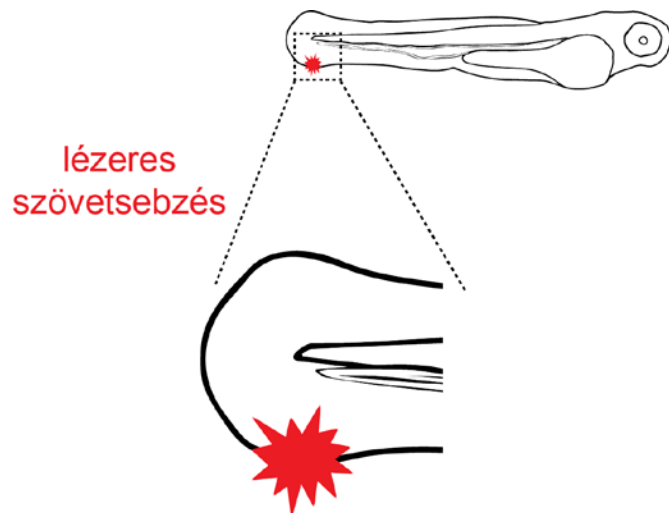
epitheliális Ca^{2+} oszcillációk
sebzés hatására

GCaMP6s-3NLS - spinning disk konfokális mikroszkópia

A szövetsérülés Ca^{2+} szignalizációt vált ki távoli fehérvérsejtekben



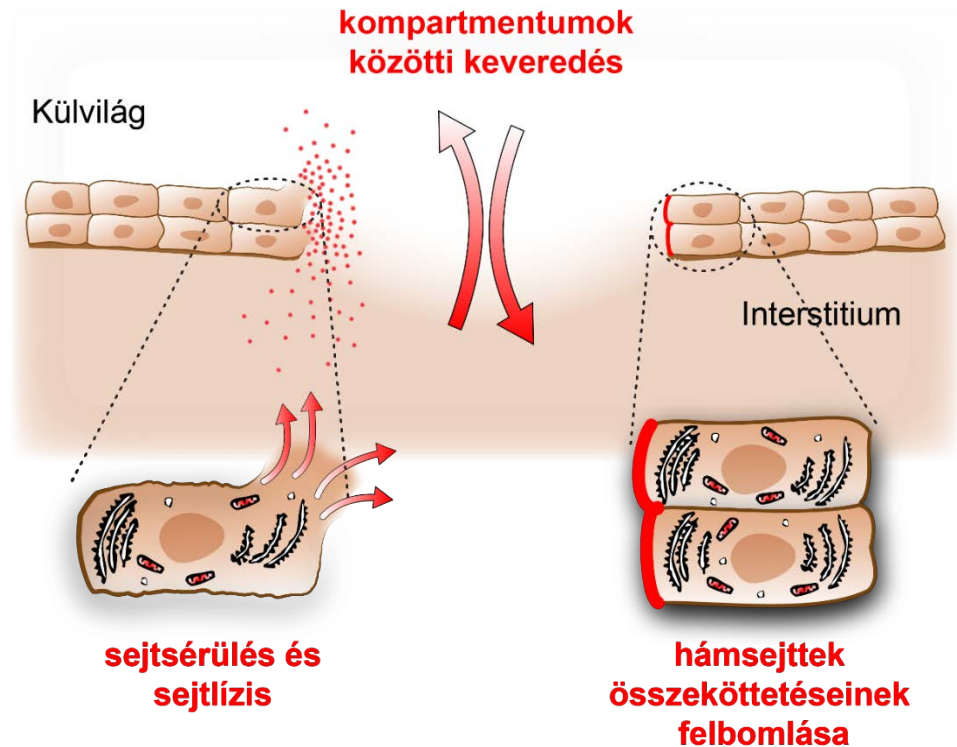
zebradánió



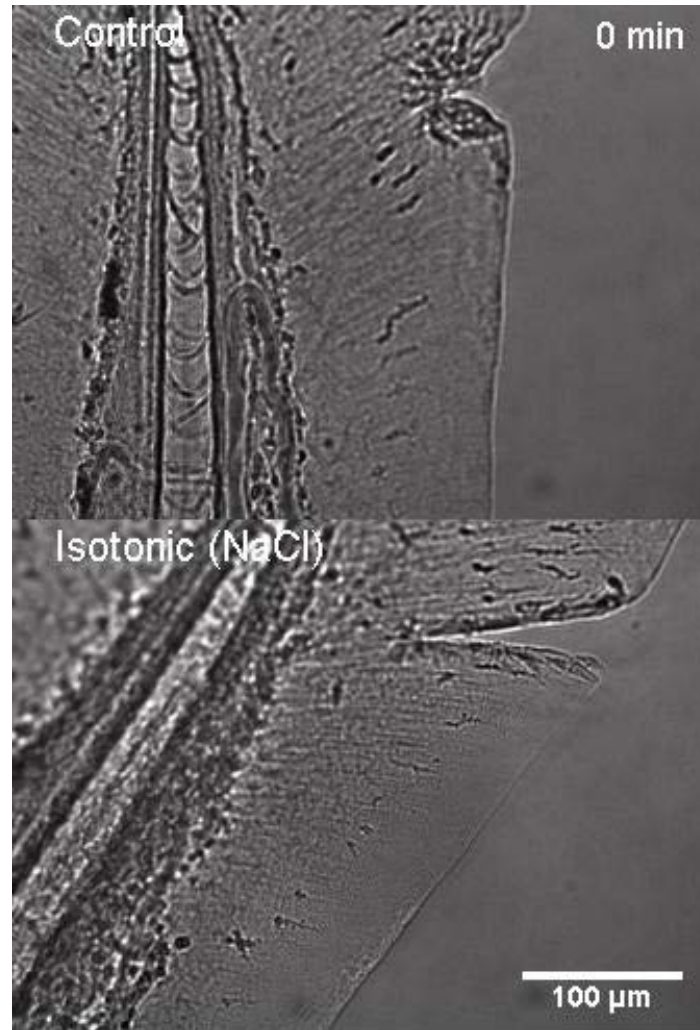
leukocytá Ca^{2+} oszcillációk
távoli lézeres sebzés hatására

LysC: PM-GCaMP3 - spinning disk konfokális mikroszkópia

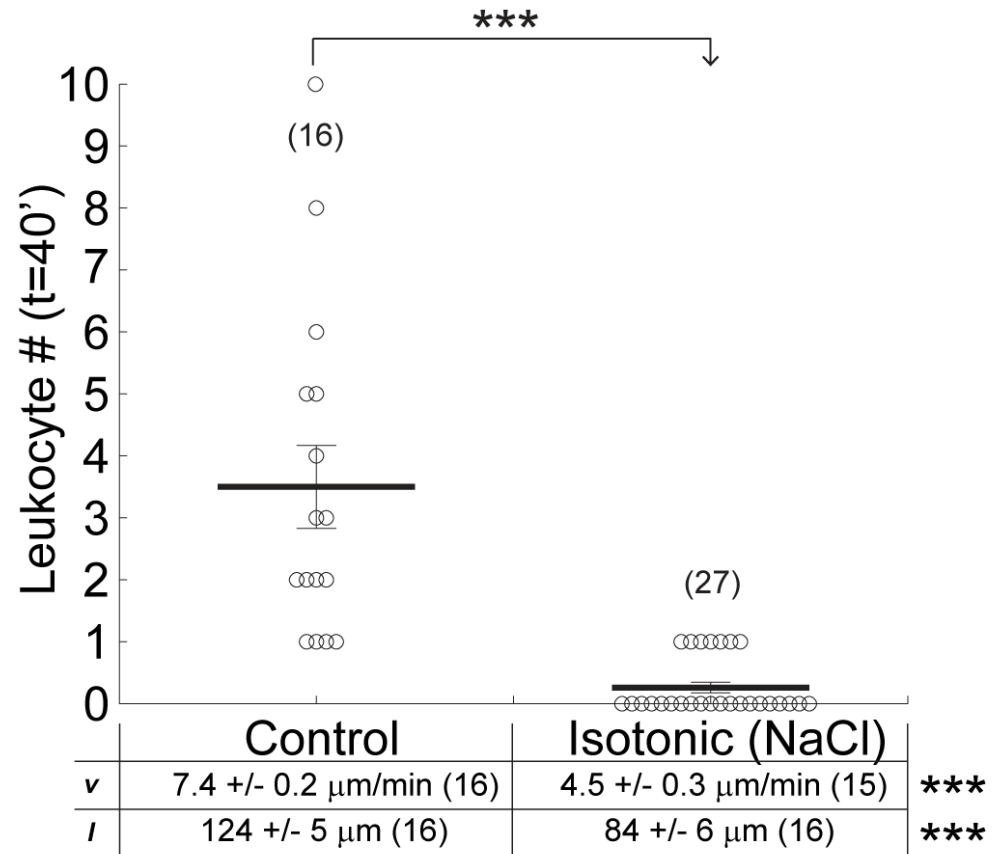
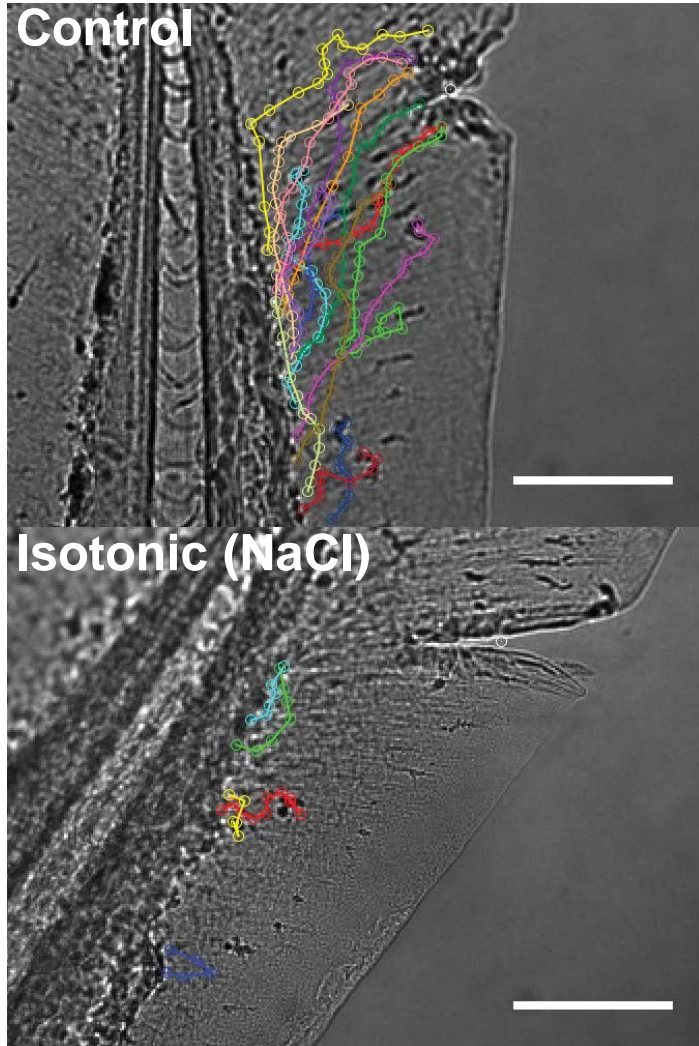
A hámszövet barrierfunkciójának sérülése hozzájárul-e sebzést követően a steril gyulladáshoz?



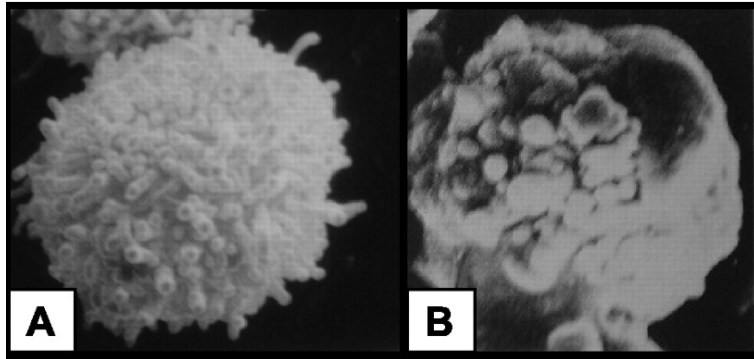
Izotóniás médium gátolja a sérülés-indukálta leukocita migrációt



Izotóniás médium gátolja a sérülés-indukálta leukocita migrációt

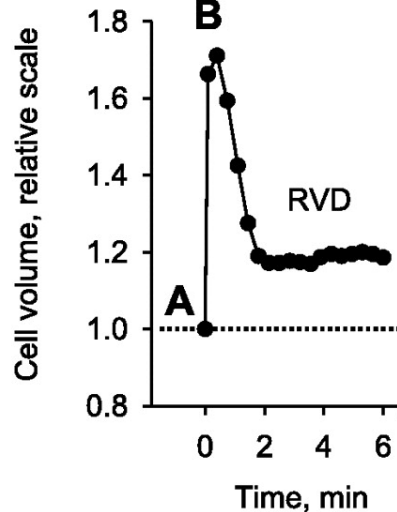


A hipotóniás sejtduzzadás aktiválja a cPLA₂ enzimet



kontroll

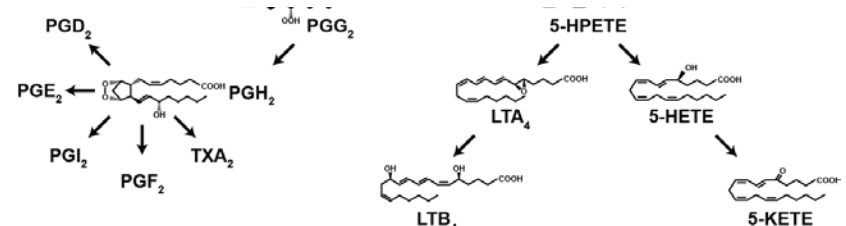
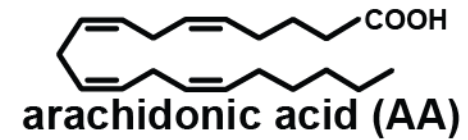
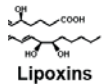
hipotónia



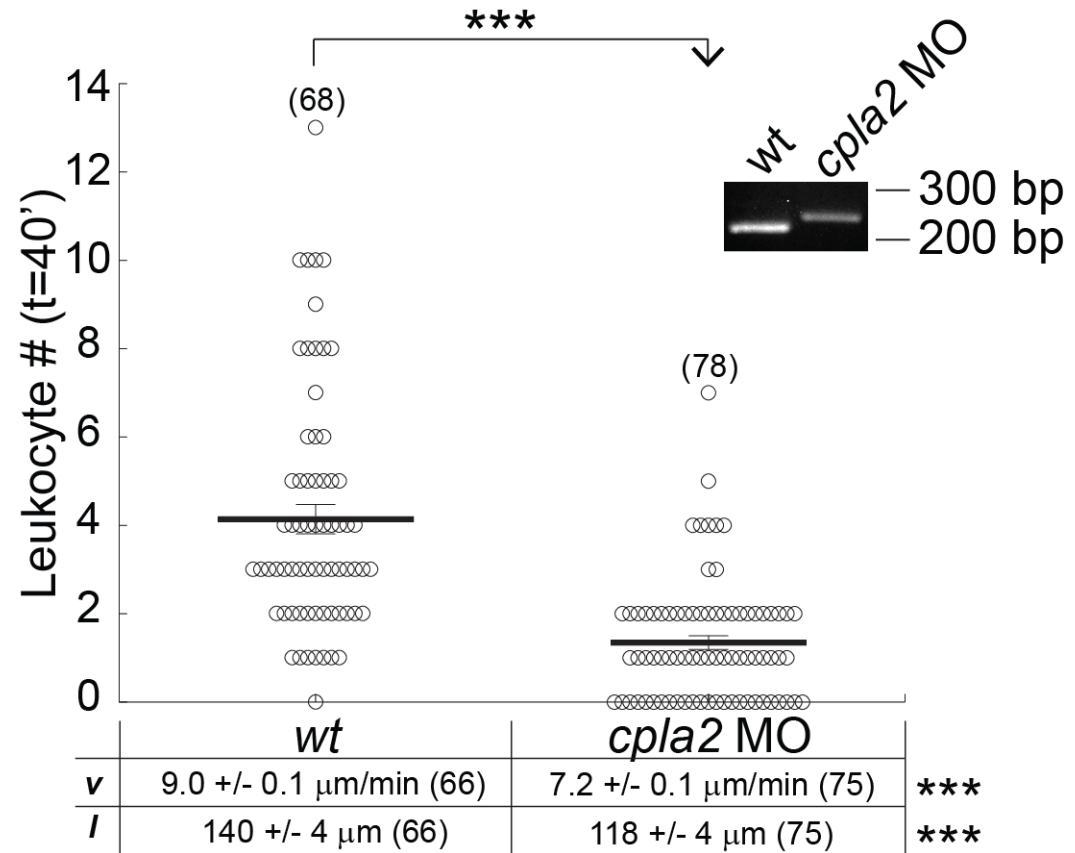
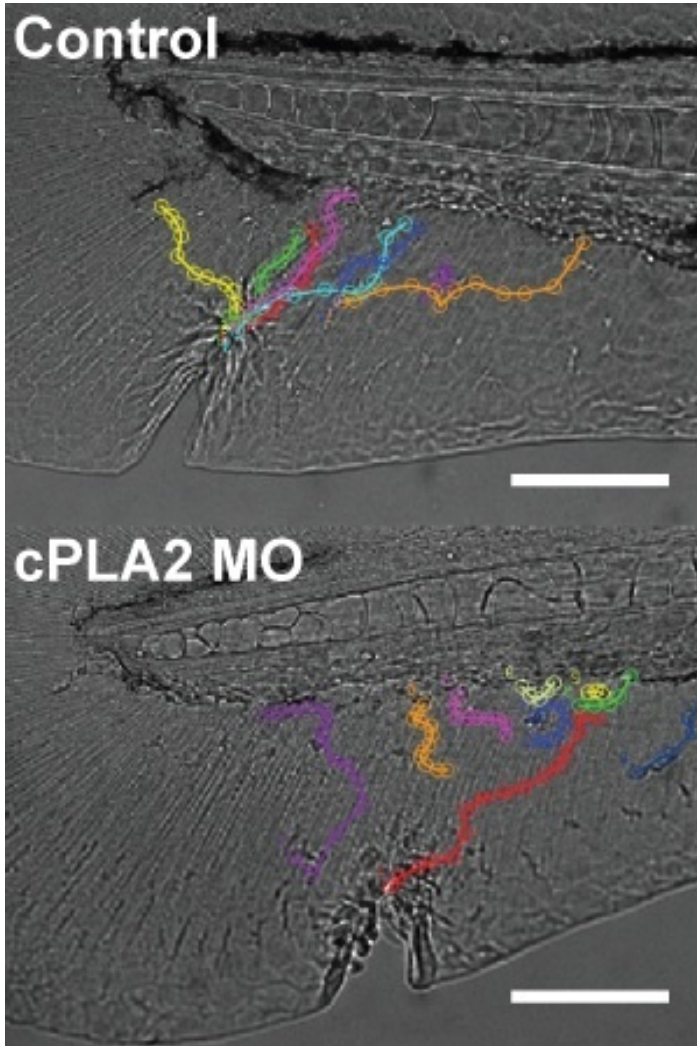
• ioncsatornák (e.g. K⁺, Cl⁻)

• kinázok (e.g. MAPK)

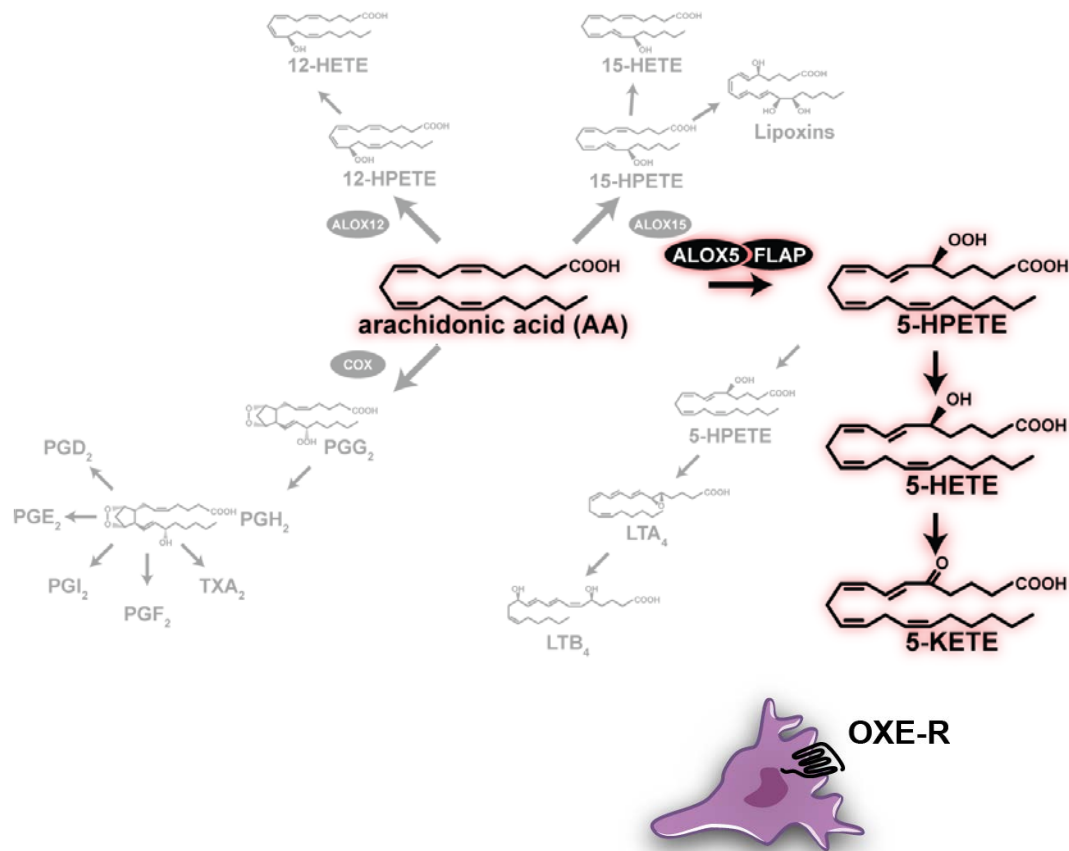
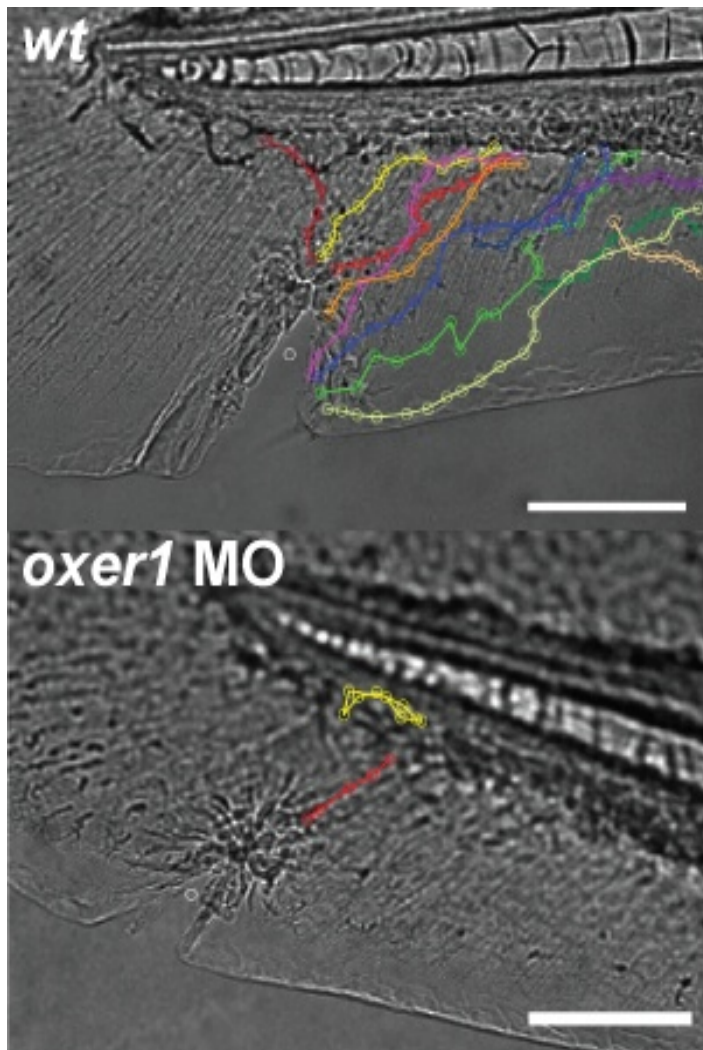
• **cPLA₂**



cPLA₂ csendesítse gátolja a leukocita migrációt a sebhez

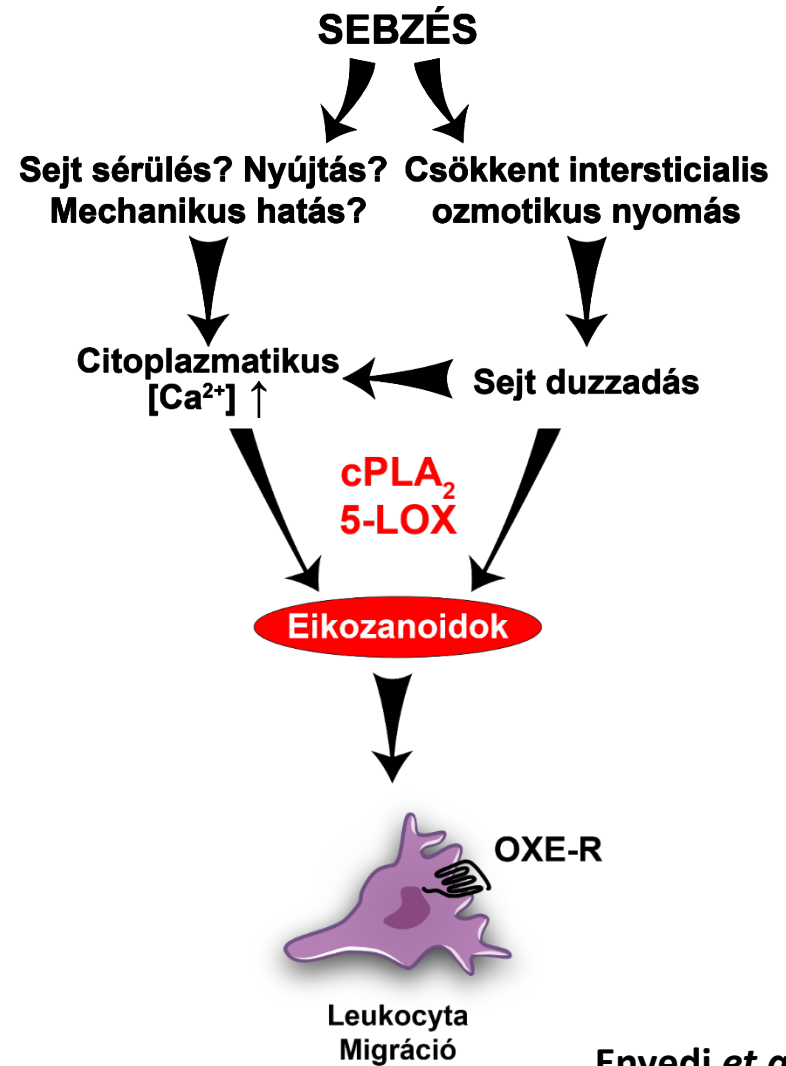
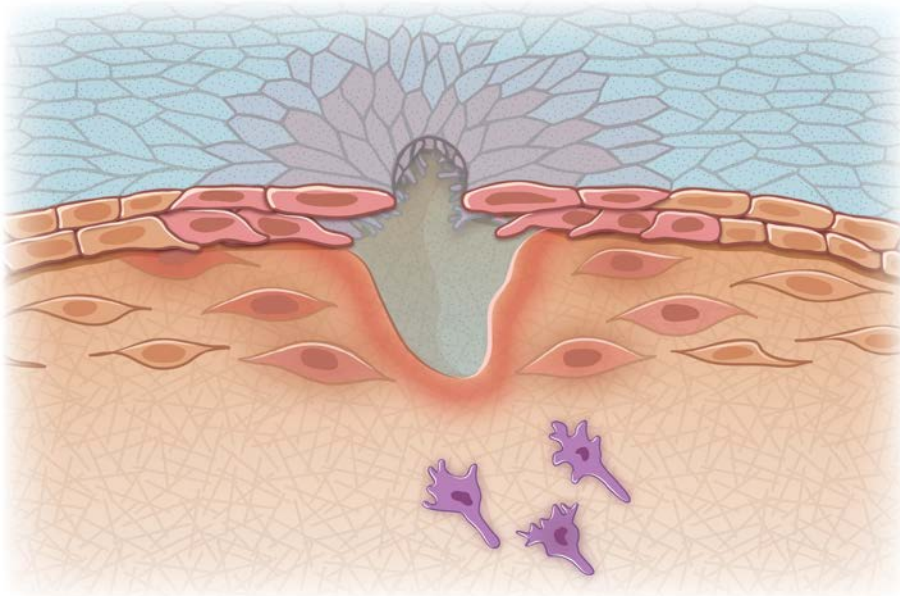


Az 5-LOX enzim termékei és az OXE-R szükségesek sebzés során a leukociták migrációjához



Enyedi *et al.*
Nature Cell Biology, 2013

Ozmotikus sejtduzzadás: központi gyulladáskeltő hámszöveti sérülés során

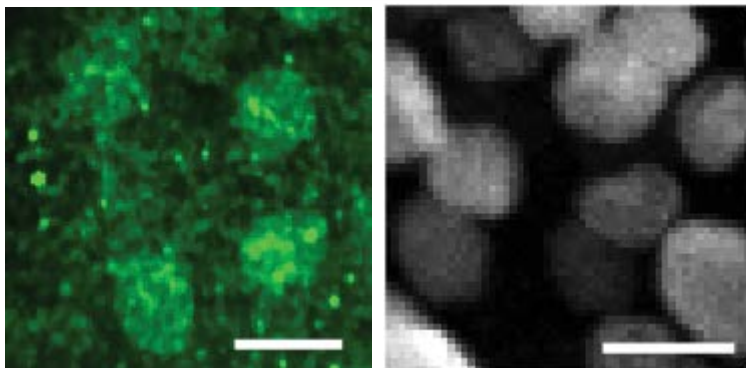


Enyedi *et al.*
Nature Cell Biology, 2013

**Milyen mechanizmussal aktiválja a sejtduzzadás
a gyulladássos enzimeket?**

Gyulladásos enzimek meglepő sejtmagi lokalizációja

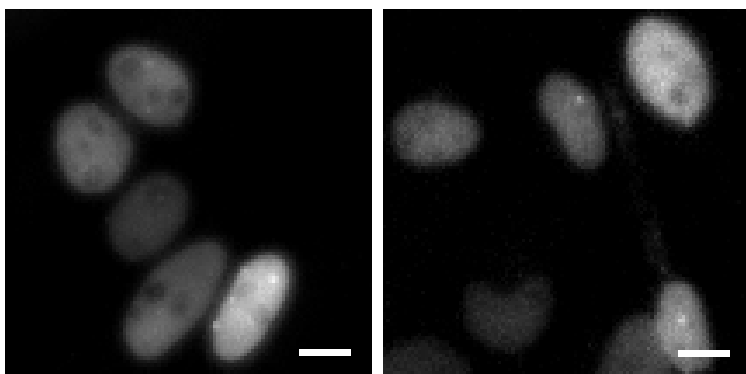
zebrahal



endogén cPLA₂
(IF)

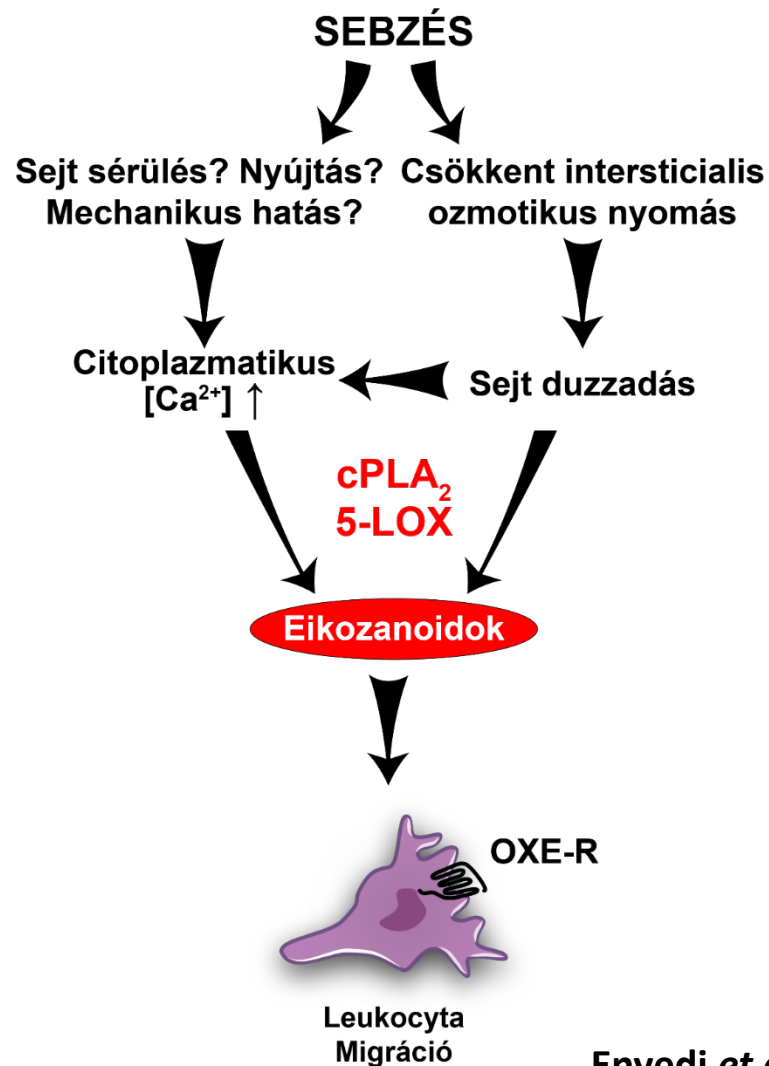
cPLA₂-mK2

HeLa sejtek



mK2-5LOX
humán

mK2-5LOX
zebrahal



Leukocya
Migráció

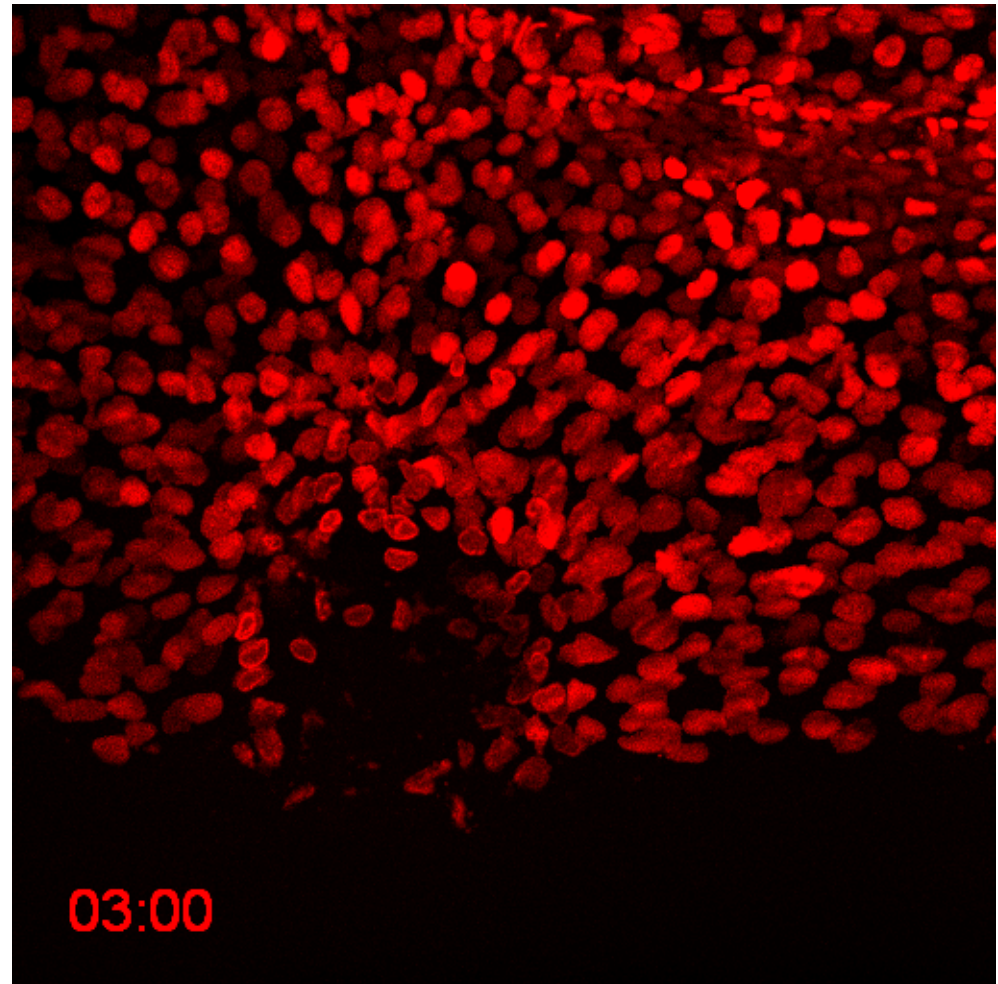
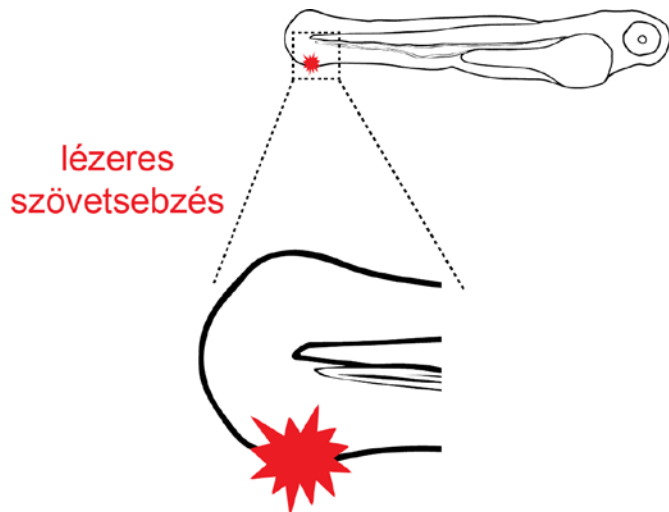
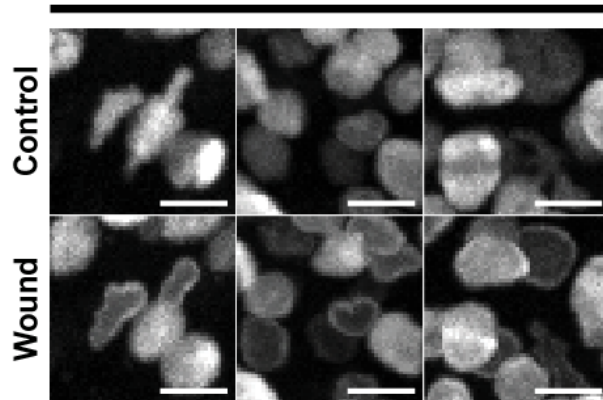
OXE-R

Enyedi *et al.*

Nature Cell Biology, 2013

A sebzés transzlokálja a cPLA₂-t a sejtmagmembránhoz

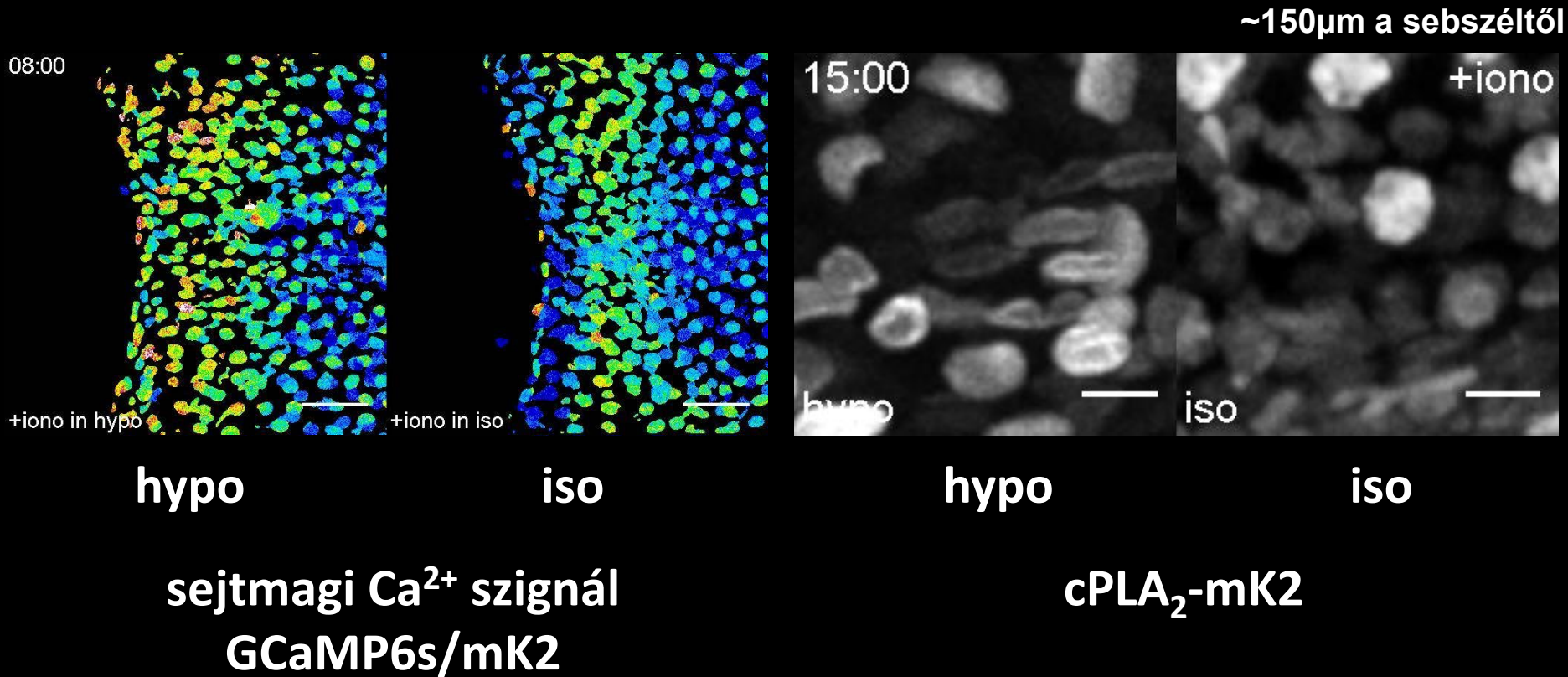
cPLA₂-mK2



min:sec

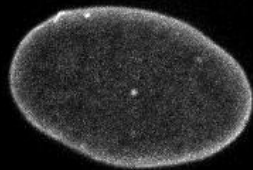
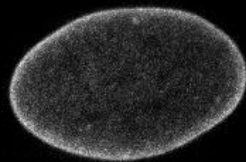
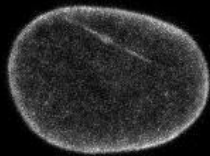
cPLA₂-mKate2 (mK2)

A Ca^{2+} szignál nem elégséges zebrahalban a cPLA₂ transzlokációhoz - hipotóniás expozíció is szükséges

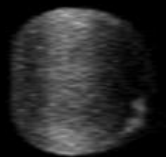
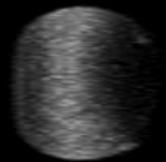
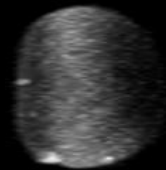


A sejtmagduzzasztás cPLA₂ transzlokációt vált ki a magmembránhoz

20:00

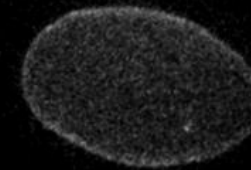
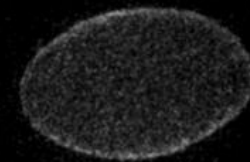
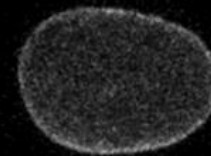


EGFP-lamin



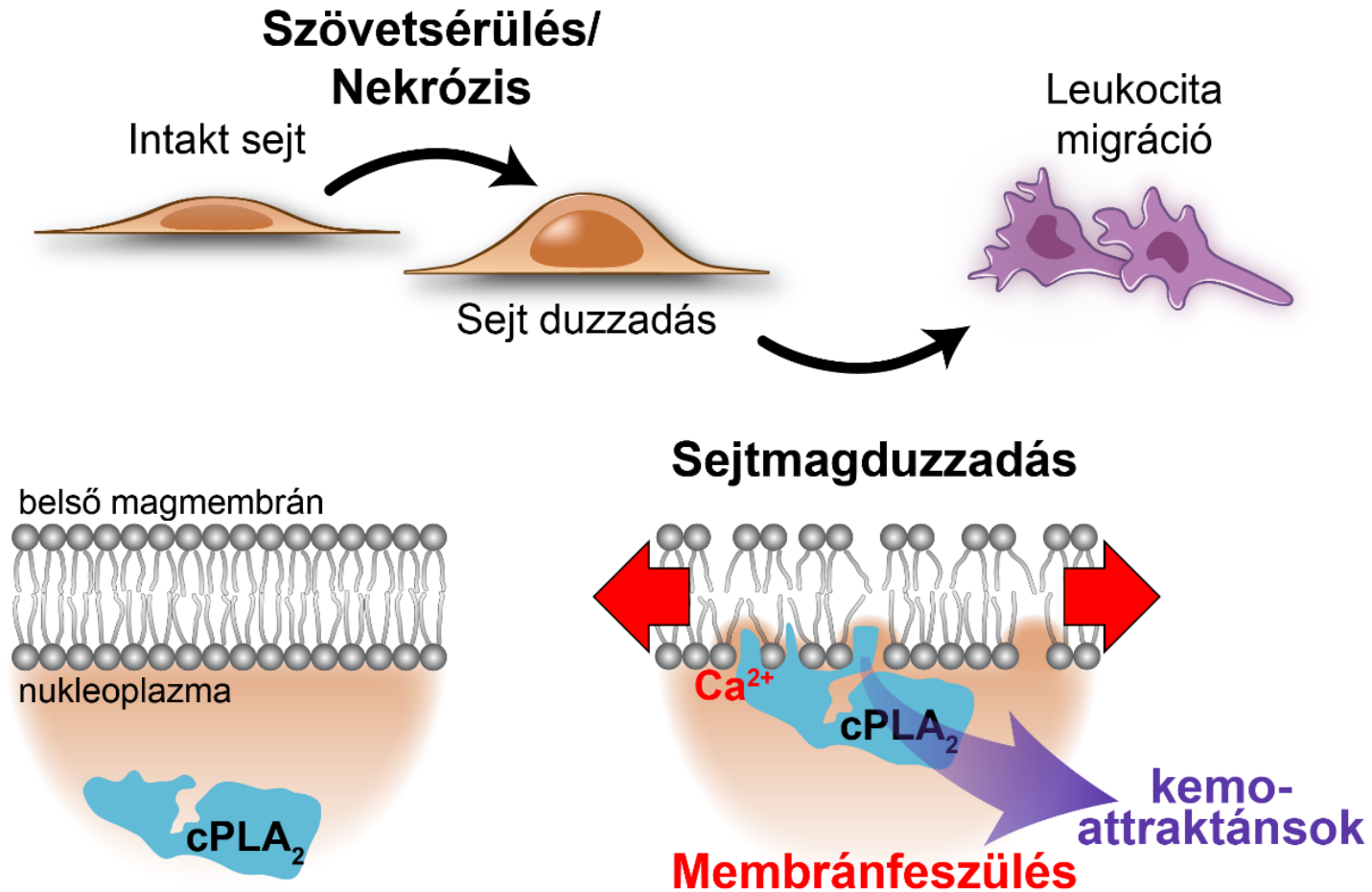
cPLA₂-mk2

0% PVP

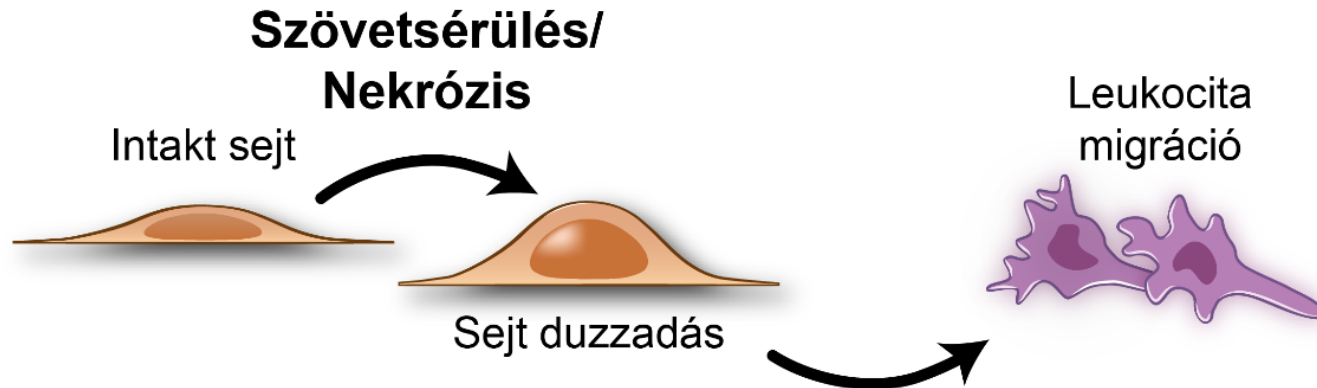


spinning disk konfokál
0-5 min - digitonin-permeabilizáció
~ 750 nM free Ca²⁺

Összefoglalás: A sejtduzzadás és -lízis a sejtmagmembrán feszítésén keresztül gyulladásoz enzimeket aktivál



Összefoglalás: A sejtduzzadás és -lízis a sejtmagmembrán feszítésén keresztül gyulladásoos enzimeket aktivál



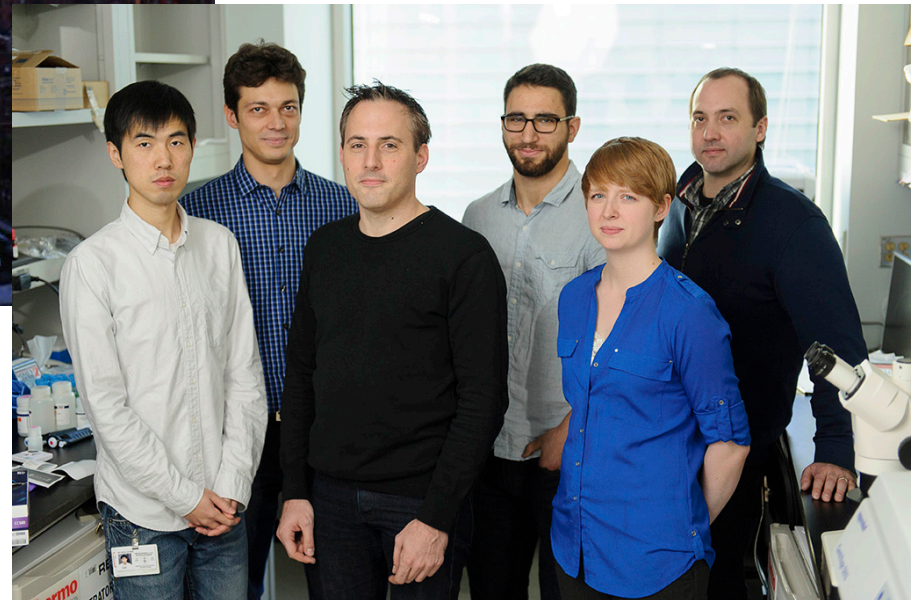
Nyitott Kérdések - Kutatási Tervek

- további enzimek/folyamatok azonosítása, amiket a magmembránfeszülés aktivál
- potenciális sejtmagduzzasztó folyamatok azonosítása
 - hipoxiás szövetkárosodás?
 - gyógyszeres membránkárosodás?

Köszönetnyilvánítás



Memorial Sloan Kettering
Cancer Center™



Philipp Niethammer

Mark Jelcic

Michelina Stoddard

William Gault

Cong Huang