

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 azok 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 gyógyszercélpontként vagy adjuvánsként szolgálnak.

Céljaink:

- Az immunológiai memória molekuláris hátterének felderítése az IL-15 transzprezentáció, illetve a receptor sejtmagi megjelenésének és szerepének vizsgálata révén.
- Kimutattuk, hogy az IL-2 receptora már a Golgi-ban összeszerelődik és működésbe lép, ami magyarázza egyes limfómaellenes antitest terápia hatástalanságát. Vizsgáljuk ezen intrakrin jelátvitel mechanizmusát, amit szeretnénk kiterjeszteni további membránreceptorokra, pl. az epidermális növekedési faktor receptorra.

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) ból, a korepresszor vagy koaktivátor fehérjéből, valamint a célgén szabályozó régiójában található DNS válaszadó elemből áll. Ezek összeszerelődését tanulmányozzuk modern fluoreszcencia mikroszkópiás és genomikai módszerekkel. Kimutattuk a magreceptorok: RAR, VDR, PPAR γ kompetícióját a genomi kötőhelyekért illetve közös heterodimerizációs partnerükért, az RXR-ért, ami magyarázhatja egyes magreceptorokat célzó ligand terápia mellékhatásait. Célunk olyan ligandterápia kidolgozása, melyek a kompetíciót kihasználva csökkentik pl. a VDR által közvetített aorta ektopikus kalcifikációt.

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

Rehó B, Fadel L, Brazda P, Benziane A, Hegedüs É, Sen P, Gadella TWJ, Tóth K, Nagy L, **Vámosi G.** (2023) Agonist-controlled competition of RAR and VDR nuclear receptors for heterodimerization with RXR is manifested in their DNA-binding. *J Biol Chem* **299**: 102896.

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.